

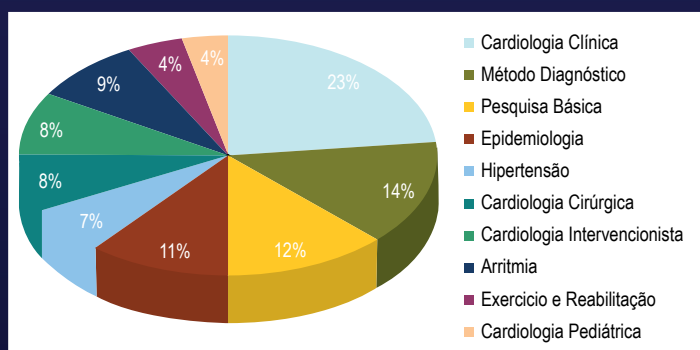


Figura 2 – Percentual de artigos publicados por área de inserção no período de 2010 a 2017. Pág. 503

Editorial

O Desafio de Oito Anos na Direção Editorial dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Potencial da Estratégia de Saúde da Família no Combate às Doenças Cardiovasculares

Artigos Originais

Circunferência da Cintura está Associada à Pressão Arterial em Crianças com Índice de Massa Corpórea Normal: Avaliação Transversal de 3417 Crianças Escolares

Efeito Protetor do Pré-Condicionamento Isquêmico no Miocárdio Contra Lesão Remota de Tecidos após Isquemia Cerebral Focal Transitória em Ratos Diabéticos

Valor Prognóstico Incremental da Incorporação de Dados Clínicos à Anatomia Coronária em Síndromes Coronarianas Agudas: Escore SYNTAX-GRACE

Caracterização das Variáveis do Teste de Esforço Cardiopulmonar em Pacientes com Endomiocardiopatia após Cirurgia de Ressecção Endocárdica

Oclusão Percutânea do Apêndice Atrial Esquerdo com Amplatzer Cardiac Plug na Fibrilação Atrial não Valvar: Análise de Segurança e Resultados de Longo Prazo

Marca-passo Definitivo após Implante Valvar Aórtico Transcateter: Incidência, Preditores e Evolução da Função Ventricular Esquerda

Valor Prognóstico Incremental do Ecocardiograma Convencional em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Agudamente Descompensada

Preditores de Mortalidade Total e de Resposta Ecocardiográfica à Terapia de Ressincronização Cardíaca: Um Estudo de Coorte

Células Estromais Mesenquimais (CEM) Derivadas de Medula Óssea de Ratos com e sem Diabetes têm Potencial Terapêutico Similar

Evolução e Prognóstico da Regurgitação Paravalvar Após Implante de Valva Aórtica Transcateter

Artigo de Revisão

Intervenção Percutânea no Infarto com Supradesnívelamento do Segmento ST: Revascularização Completa ou Tratamento apenas da Artéria Culpada?

Ponto de vista

Ultrassonografia Pulmonar: O Novo Amigo do Cardiologista

Correlação Anatomoclínica

Caso 6/2017 - Homem de 28 Anos com Anasarca e Insuficiência Cardíaca de Padrão Restritivo

Relato de Caso

Síndrome da Veia Cava Superior após a Ablação de Fibrilação Atrial por Radiofrequência

Imagem

Diagnóstico e Tratamento de Complicação Rara após Biópsia Endomiocárdica

Carta ao Editor

As Funções Autonômicas Cardíacas podem estar Influenciadas pelo Peso Corporal

Agora você já pode acessar todas as **Publicações da SBC** em um só aplicativo

**BAIXE
GRÁTIS**

Arquivos Brasileiros de
Cardiologia

International Journal of
Cardiovascular Sciences

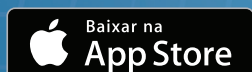
Jornal SBC

Diretrizes da SBC

Pocket Book

ABC Imagem
Cardiovascular

Outras Publicações





Um programa de descontos na aquisição de produtos ou serviços em diferentes segmentos.

Conheça os nossos parceiros e comece a usufruir de mais um benefício para os associados.

Cartão
SBC Clube:
sua nova
identidade!



Associado SBC

Nome do associado SBC: Seu Nome
Filiação: 212351354
Email: seuemail@cardiol.br

Email: seuemail@cardiol.br

Filiação: 212351354

Nome do associado SBC: Seu Nome

Acesse já!
cardiol.br/sbc-clube





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 Timmerman (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

O Desafio de Oito Anos na Direção Editorial dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia

The Challenge of Eight Years as Arquivos Brasileiros de Cardiologia Editor-in-Chief

Luiz Felipe P. Moreira

.....página 502

Potencial da Estratégia de Saúde da Família no Combate às Doenças Cardiovasculares

Potential of Family Health Strategy Against Cardiovascular Disease

Gilberto Andrade Tavares e José Augusto Soares Barreto-Filho

.....página 507

Artigos Originais - Original Articles

Cardiologia Pediátrica

Circunferência da Cintura está Associada à Pressão Arterial em Crianças com Índice de Massa Corpórea Normal: Avaliação Transversal de 3417 Crianças Escolares

Waist Circumference is Associated with Blood Pressure in Children with Normal Body Mass Index: A Cross-Sectional Analysis of 3,417 School Children

Daiane Cristina Pazin, Caroline Filla Rosaneli, Márcia Olandoski, Edna Regina Netto de Oliveira, Cristina Pellegrino Baena, Alyne S Figueredo, Analin Ono Baraniuk, Tatiana Lorena da Luz Kaestner, Luiz Cesar Guarita-Souza, José Rocha Faria-Neto

.....página 509

Coronariopatia Aguda

Efeito Protetor do Pré-Condicionamento Isquêmico no Miocárdio Contra Lesão Remota de Tecidos após Isquemia Cerebral Focal Transitória em Ratos Diabéticos

Protective Effect of Ischemic Preconditioning on Myocardium Against Remote Tissue Injury Following Transient Focal Cerebral Ischemia in Diabetic Rats

Meltem Kumas, Ozge Altintas, Ersin Karatas, Abdurrahim Kocyigit

.....página 516

Valor Prognóstico Incremental da Incorporação de Dados Clínicos à Anatomia Coronária em Síndromes Coronarianas Agudas: Escore SYNTAX-GRACE

Incremental Prognostic Value of the Incorporation of Clinical Data Into Coronary Anatomy Data in Acute Coronary Syndromes: SYNTAX-GRACE Score

Mateus dos Santos Viana, Fernanda Lopes, Antonio Mauricio dos Santos Cerqueira Junior, Jessica Gonzalez Suerdieck, André Barcelos da Silva, Ana Clara Barcelos da Silva, Thiago Menezes Barbosa de Souza, Manuela Campelo Carvalhal, Marcia Maria Noya Rabelo, Luis Claudio Lemos Correia

.....página 527

Ergoespirometria

Caracterização das Variáveis do Teste de Esforço Cardiopulmonar em Pacientes com Endomiocardiofibrose após Cirurgia de Ressecção Endocárdica

Characterization of Cardiopulmonary Exercise Testing Variables in Patients with Endomyocardial Fibrosis after Endocardial Resection

Ana Luiza C. Sayegh, Marcelo R. dos Santos, Patricia de Oliveira, Fábio Fernandes, Eduardo Rondon, Francis R. de Souza, Vera M. C. Salemi, Maria Janieire de N. N. Alves, Charles Mady

.....página 533

Hemodinâmica – Adultos

Oclusão Percutânea do Apêndice Atrial Esquerdo com Amplatzer Cardiac Plug na Fibrilação Atrial não Valvar: Análise de Segurança e Resultados de Longo Prazo

Left Atrial Appendage Closure with Amplatzer Cardiac Plug in Nonvalvular Atrial Fibrillation: Safety and Long-Term Outcome

Marcio José Montenegro da Costa, Esmeraldi Ferreira, Edgard Freitas Quintella, Bernardo Amorim, Alexandre Fuchs, Ricardo Zajdenverg, Hugo Sabino, Denilson Campos de Albuquerque

.....página 541

Marca-passo Definitivo após Implante Valvar Aórtico Transcateter: Incidência, Preditores e Evolução da Função Ventricular Esquerda

Permanent Pacing After Transcatheter Aortic Valve Implantation: Incidence, Predictors and Evolution of Left Ventricular Function

Cláudio Monteiro, Andres Di Leoni Ferrari, Paulo Ricardo Avancini Caramori, Luiz Antonio Ferreira Carvalho, Dimytri Alexandre de Alvim Siqueira, Luiz Eduardo Koenig São Thiago, Marco Perin, Valter C. de Lima, Enio Guérios, Fabio Sandoli De Brito Junior

.....página 550

Insuficiência Cardíaca

Valor Prognóstico Incremental do Ecocardiograma Convencional em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Agudamente Descompensada

Incremental Prognostic Value of Conventional Echocardiography in Patients with Acutely Decompensated Heart Failure

Fabio Luis de Jesus Soares, Janine Magalhães Garcia de Oliveira, Gabriel Neimann da Cunha Freire, Lucas Carvalho Andrade, Marcia Maria Noya-Rabelo, Luis Claudio Lemos Correia

.....página 560

Ressincronizador

Preditores de Mortalidade Total e de Resposta Ecocardiográfica à Terapia de Ressincronização Cardíaca: Um Estudo de Coorte

Predictors of Total Mortality and Echocardiographic Response for Cardiac Resynchronization Therapy: A Cohort Study

Guilherme Ferreira Gazzoni, Matheus Bom Fraga, Andres Di Leoni Ferrari, Pablo da Costa Soliz, Anibal Pires Borges, Eduardo Bartholomay, Carlos Antonio Abunader Kalil, Vanessa Giarretta, Luis Eduardo Paim Rohde

.....página 569

Terapia Celular

Células Estromais Mesenquimais (CEM) Derivadas de Medula Óssea de Ratos com e sem Diabetes têm Potencial Terapêutico Similar

Bone-Marrow-Derived Mesenchymal Stromal Cells (MSC) from Diabetic and Nondiabetic Rats Have Similar Therapeutic Potentials

Vitória Santório de São José, Gustavo Monnerat, Barbara Guerra, Bruno Dias Paredes, Tais Hanae Kasai-Brunswick, Antonio Carlos Campos de Carvalho, Emiliano Medei

.....página 579

Valvopatias

Evolução e Prognóstico da Regurgitação Paravalvar Após Implante de Valva Aórtica Transcateter

Progression and Prognosis of Paravalvular Regurgitation After Transcatheter Aortic Valve Implantation

Rafael Alexandre Meneguz-Moreno, Antônio de Castro-Filho, Auristela Isabel de Oliveira Ramos, Mayra Zumarraga, David Le Bihan, Rodrigo Barretto, Dimytri Alexandre de Alvim Siqueira, Alexandre Antonio Cunha Abizaid, Amanda Guerra de Moraes Rego Sousa, J. Eduardo Sousa

.....página 590

Artigo de Revisão - Review Article

Intervenção Percutânea no Infarto com Supradesnívelamento do Segmento ST: Revascularização Completa ou Tratamento apenas aa Artéria Culpada?

Percutaneous Intervention in ST-Elevation Myocardial Infarction: Culprit-only or Complete Revascularization?

Ana Paula Susin Osório, Alexandre Schaan de Quadros, José Luiz da Costa Vieira, Vera Lucia Portal

.....página 599

Ponto de vista - Viewpoint

Ultrassonografia Pulmonar: O Novo Amigo do Cardiologista

Lung Ultrasound: The Cardiologists' New Friend

Marcelo Haertel Miglioranza, Antonio Carlos Sobral Sousa, Caroline de Souza Costa Araujo, Marcos Antonio Almeida-Santos, Luna Gargani

.....página 606

Correlação Anatomoclínica - Anatomopathological Session

Caso 6/2017 - Homem de 28 Anos com Anasarca e Insuficiência Cardíaca de Padrão Restritivo

Case 6/2017 - A 28-Year-Old Man with Anasarca And Restrictive Heart Disease

Desiderio Favarato e Luis Alberto Benvenuti

.....página 609

Relato de Caso - Case Report

Síndrome da Veia Cava Superior após a Ablação de Fibrilação Atrial por Radiofrequência

Superior Vena Cava Syndrome after Radiofrequency Catheter Ablation for Atrial Fibrillation

Maria Luciana Zacarias Hannouche da Trindade, Ana Clara Tude Rodrigues, Cristiano Faria Pisani, Rafael Bonafim Piveta, Samira Saady Morhy, Maurício Ibrahim Scanavacca

.....página 615

Imagem - Image

Diagnóstico e Tratamento de Complicação Rara após Biópsia Endomiocárdica

Diagnosis and Treatment of Rare Complication after Endomyocardial Biopsy

Viviane Tiemi Hotta, Daniella Diniz do Nascimento Rangel, Glaucia Maria Penha Tavares, Sandrigo Mangini, Pedro A. Lemos

.....página 618

Carta ao Editor - Letter to the Editor

As Funções Autonômicas Cardíacas podem estar Influenciadas pelo Peso Corporal

Cardiac Autonomic Functions May Be Influenced by Body Weight

Mustafa Gulgun

.....página 620

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 6, Dezembro 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



O Desafio de Oito Anos na Direção Editorial dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia

The Challenge of Eight Years as Arquivos Brasileiros de Cardiologia Editor-in-Chief

Luiz Felipe P. Moreira

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

Quando assumimos a posição de Editor-Chefe dos *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* em janeiro de 2010, nos deparamos com um periódico de mais de 60 anos de existência, que já tinha atingido sua completa maturidade a partir do gigantesco trabalho desenvolvido pelos grandes mestres da cardiologia nacional que nos antecederam como editores. Figurando em todos os indexadores internacionais de maior relevância, os *Arquivos* constituíram o principal veículo de divulgação das pesquisas científicas brasileiras na área das doenças cardiovasculares, representando o maior patrimônio da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Nesse contexto, várias propostas foram implantadas com o objetivo de consolidarmos nossa estrutura editorial e alcançarmos a posição de principal fórum científico em cardiologia da América Latina.¹

A trajetória dos *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* nos últimos oito anos caracterizou-se principalmente por ações relacionadas à melhora de seu processo editorial e pela incorporação de novas tecnologias de edição e de novas mídias digitais. Para fazer frente à grande demanda de artigos submetidos para publicação, que hoje somam mais de 500 artigos por ano, os *Arquivos* passaram a melhorar o seu sistema de submissão eletrônica e os processos de revisão e de editoração, garantindo respostas mais rápidas aos autores e uma publicação de melhor qualidade editorial para os artigos selecionados. Atualmente, o prazo médio de avaliação e correção dos artigos é de cerca de quatro meses, enquanto o prazo de publicação nas línguas portuguesa e inglesa situa-se ao redor de quatro a cinco meses, sendo ainda proporcionada aos autores a publicação prévia de seu artigo no PubMed num prazo de menos de oito meses a partir de sua submissão inicial, garantindo aos pesquisadores a rápida inserção de seu trabalho na literatura internacional. Paralelamente, trabalhamos na incorporação das principais práticas editoriais empregadas pelos periódicos internacionais de maior prestígio, como as políticas recomendadas pelo *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE) e pela Associação de Editores dos periódicos filiados à *European Society of Cardiology*, além da inclusão de processos de revisão de linguagem, de revisão

estatística e antiplágio. Disponível em formato eletrônico em pdf desde 2011, os *Arquivos* também passaram a contar desde julho de 2012 com formatos compatíveis com os principais tablets e smartphones, possibilitando o acesso ao periódico de forma integral nos principais sistemas de acesso à mídia eletrônica.

Tendo recebido ao longo desta gestão mais de 4700 artigos científicos submetidos para publicação, os *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* foram responsáveis pela publicação de 1813 artigos entre 2010 e 2017, sendo 1014 contribuições originais (56%) e 101 artigos de revisão (6%), como mostra a Figura 1. Na Figura 2, podemos observar a distribuição dos artigos publicados de acordo com sua área de inserção, o que esteve sob a responsabilidade de dez Editores-Associados. Podemos observar que os artigos relacionados a aspectos da cardiologia clínica, incluindo o acompanhamento de pacientes portadores de diversas afecções, como a doença arterial coronária e a insuficiência cardíaca, representaram cerca de 25% do total de artigos divulgados pelos *Arquivos*. Trabalhos relacionados à pesquisa básica e ao estudo de métodos diagnósticos corresponderam a mais 25% das publicações, enquanto que as outras áreas abordadas pelo periódico, como epidemiologia, hipertensão, cardiologia intervencionista, cardiologia cirúrgica, arritmias cardíacas, cardiologia pediátrica e exercício e reabilitação, representaram de 4% a 11% dos manuscritos aceitos para publicação. Os números apresentados destacam a publicação de cerca de um terço dos artigos submetidos, tendo sido observados índices de aceitação de 29% para os artigos originais e de 34% para os artigos de revisão.

Cerca de 80% dos artigos publicados foram encaminhados por pesquisadores brasileiros, sendo mais de 50% oriundos dos programas de pós-graduação de nosso país. Nesse sentido, é de grande relevância o fato de que, entre cerca de 3000 artigos originais publicados por autores brasileiros em periódicos indexados pela Thomson Reuters na base de dados do *Web of Science*, na área da cardiologia e ciências cardiovasculares, entre 2010 e 2017, em torno de 24% foram veiculados pelos *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, deixando clara a importância do periódico para a ciência cardiológica brasileira.² Por outro lado, o número de artigos encaminhados por pesquisadores de outros países e de trabalhos desenvolvidos em colaboração internacional tem aumentado progressivamente ao longo dos anos, sendo escritos principalmente por pesquisadores dos Estados Unidos, Portugal, Turquia, Espanha, China e Canadá (Figura 3). Esse fato, associado à significativa elevação do número de artigos científicos submetidos atualmente para publicação, ocasionado pelo aumento da produção científica nacional e internacional, tem elevado progressivamente o

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares; Cardiologia; Publicações Periódicas como Assunto.

Correspondência: Luiz Felipe P. Moreira •

Av. Dr. Enéas Carvalho Aguiar, 44, 2º andar, bloco 2, sala 13, Cerqueira César.
CEP 05403-000, São Paulo, SP - Brasil
E-mail: luiz.moreira@incor.usp.br

DOI: 10.5935/abc.20170190

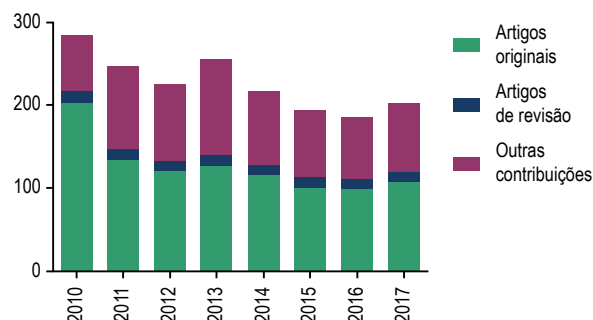


Figura 1 – Número de artigos publicados por ano no período de 2010 a 2017.

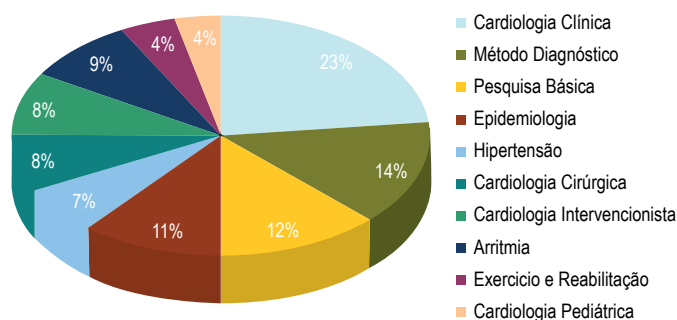


Figura 2 – Percentual de artigos publicados por área de inserção no período de 2010 a 2017.

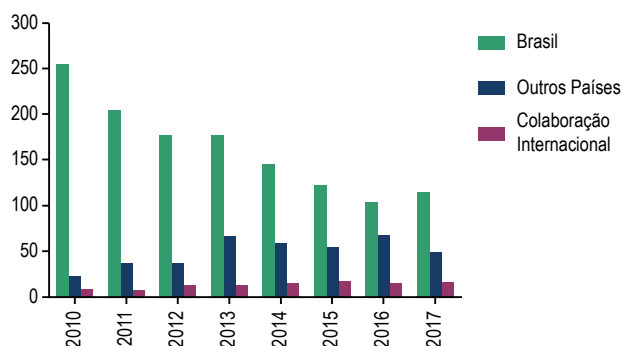


Figura 3 – Número de artigos publicados no período de 2010 a 2017 de acordo com a origem dos autores.

índice de rejeição de artigos submetidos por pesquisadores brasileiros pelos *Arquivos*, dificultando a publicação inclusive de dissertações e teses oriundas de programas brasileiros de pós-graduação em periódicos de indexação internacional.

Com a ascensão da produção científica brasileira e de países latino-americanos em cardiologia e em ciências cardiovasculares observada na última década, passamos a ocupar posição de maior relevância no cenário internacional, abrindo a perspectiva de uma ampliação da qualificação de nossos periódicos.³ No entanto, a partir da publicação do primeiro fator de

impacto dos *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* em 2010, de acordo com a base de dados do *Journal Citation Reports* da Thomson Reuters,⁴ observamos a manutenção de índices semelhantes daquele parâmetro ao longo dos últimos oito anos, sem que houvesse uma participação elevada de citações do próprio periódico (Figura 4). Essa situação ocorreu apesar da progressiva elevação do número de citações obtidas pelos artigos publicados nos *Arquivos*, destacando-se o fato de que essa elevação ocorreu principalmente por causa do aumento das citações de autores estrangeiros (Figura 5).

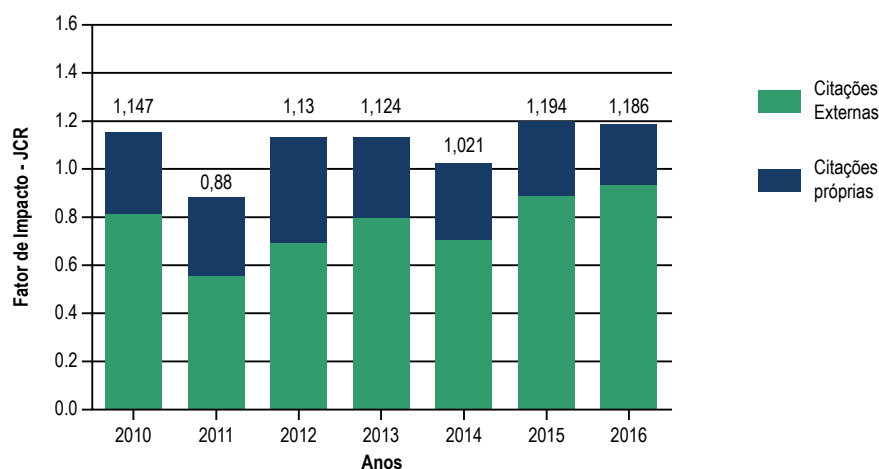


Figura 4 – Evolução do fator de impacto de 2010 a 2016, de acordo com o “Journal of Citation Reports” da Thomson Reuters.

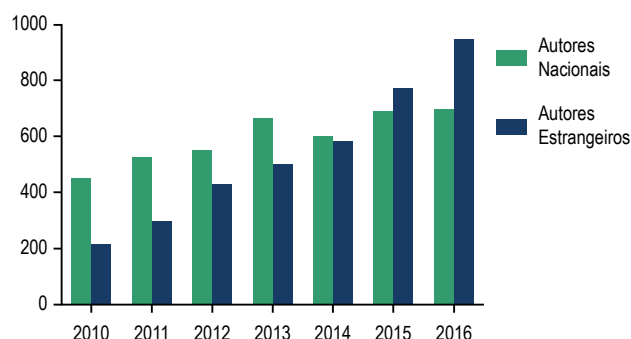


Figura 5 – Número de citações obtidas pelo periódico no período de 2010 a 2016 de acordo com a origem dos autores.

A ausência de elevação do fator de impacto dos *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, à semelhança do que ocorre com a maioria dos periódicos publicados no Brasil, pode ser explicada pelo fato de que a publicação dos artigos de melhor qualidade científica de autores brasileiros ocorre predominantemente em periódicos publicados em outros países, sendo essa escolha justificada exatamente pelo maior fator de impacto apresentado por aqueles periódicos.⁵ No entanto, podemos observar que os índices de citação obtidos por artigos de autores brasileiros são mais baixos do que a média internacional, mesmo quando eles são publicados em periódicos de maior impacto, apontando para a necessidade de uma maior valorização dos periódicos publicados em nosso país, sem que esse fato represente uma limitação para divulgação dos artigos publicados.^{6,7}

Por outro lado, temos que considerar atualmente a existência de um grande número de artigos de autores brasileiros com mérito científico considerável no âmbito da cardiologia, que não encontram veículos adequados de divulgação, quando são recusados pelos *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. Nesse contexto, foi apresentada há quatro

anos a proposta de ampliação das publicações nacionais em cardiologia sob a responsabilidade da Sociedade Brasileira de Cardiologia, com a formação de uma família de periódicos, à semelhança das principais revistas internacionais. Essa iniciativa, que começou com a transformação da revista do Departamento de Imagem Cardiovascular no periódico *ABC Imagem*, não obteve sucesso por causa da submissão de um número reduzido de artigos relacionados a cada uma das áreas específicas do conhecimento e pela dificuldade de sua indexação por causa da manutenção do nome da publicação em português.

Após diversos contatos com editores de periódicos de publicação internacional e com a direção do SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), principal plataforma latino-americana de indexação e disponibilização de revistas científicas, ficou clara a necessidade de termos um novo periódico com nome e conteúdo totalmente em língua inglesa, situação atualmente obrigatória para a obtenção da indexação nos principais sistemas de acesso internacionais. No entanto, as publicações científicas oriundas de países com características

culturais específicas, como os países de língua portuguesa, devem ser guiadas por políticas que levem em conta tanto a necessidade de ampla divulgação de seu conteúdo em nível internacional, como também a sua adequada divulgação entre os membros de sua própria comunidade profissional.⁸ Nesse sentido, foi observado o desejo da manutenção do nome de nosso principal periódico em português, por parte de nossos dirigentes e associados, colaborando com a preservação de seus 70 anos de história e com a perspectiva de continuar a ter o seu conteúdo veiculado para a totalidade dos cardiologistas brasileiros.

No início de 2016, foi então definida pelo Conselho dos *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* (CONDARQ) a viabilização de um novo periódico com nome e conteúdo em inglês, associado à manutenção de nossa principal revista com as suas características atuais. Essa proposta, seguindo orientação da presidência do SciELO, abriria a perspectiva de uma rápida indexação do novo periódico, o qual permaneceria filiado aos *Arquivos*, apesar de ter uma denominação própria, não existindo competição entre os periódicos associados, mesmo na presença de um conteúdo semelhante de publicações. Esse fato é garantido pela administração conjunta das duas revistas pela mesma Sociedade Brasileira de Cardiologia, pelas políticas comuns de submissão e de revisão por pares, e pelos diferentes níveis de indexação e de impacto relacionados aos periódicos. Por outro lado, a administração conjunta das revistas proporciona diminuição dos custos financeiros relacionados à sua manutenção, maior agilidade e compartilhamento do processo editorial e de revisão por pares, ampliação de sua visibilidade pela divulgação concomitante de seus conteúdos e maior incentivo ao debate científico relacionado aos temas abordados pelos trabalhos publicados.

Com base nos argumentos acima mencionados, o CONDARQ decidiu a incorporação do *International Journal of Cardiovascular Sciences*, periódico na ocasião publicado pela Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro, pela Sociedade Brasileira de Cardiologia. De acordo com as orientações do SciELO, a incorporação do novo periódico pela Sociedade Brasileira de Cardiologia facilitou sua indexação final por aquela plataforma internacional, fato ocorrido em menos de um ano após o início do processo mencionado, abrindo-se a perspectiva de sua rápida indexação agora também nos sistemas PubMed, PubMed Central e Scopus.⁹

Durante o ano de 2016, foram definidas as bases da transferência do processo editorial do *International Journal of Cardiovascular Sciences* para o grupo responsável pelos *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, procedendo-se a seguir à integração dos dois periódicos, com a construção de páginas de acesso e de sistemas de submissão comuns. Foi definida a prioridade dos *Arquivos* com relação ao sistema de submissão de artigos e os mecanismos de encaminhamento dos manuscritos de relevância recusados para publicação na revista principal para o *International Journal*. Esse mecanismo foi responsável

pelo encaminhamento de mais de 150 artigos para a nova revista nos últimos 15 meses, colaborando com a manutenção da regularidade da sua publicação e com a publicação indexada de um número significativo de artigos brasileiros, que anteriormente não teriam uma perspectiva de rápida divulgação em periódicos indexados em nível internacional, sendo grande parte deles oriundos de programas de Pós-Graduação. Finalmente, procedeu-se à escolha por concurso, realizado de maneira concomitante, dos futuros Editores-Chefes das duas revistas para o período de 2018 a 2021, sendo valorizados durante o processo aspectos relacionados à interação entre os periódicos. A implantação definitiva desse projeto, fundamentado nas orientações dos principais indexadores internacionais, continua a aguardar sua aprovação final pela Sociedade Brasileira de Cardiologia, deixando ainda em aberto essa importante perspectiva.

A partir dos dados apresentados a respeito da trajetória dos *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* nos últimos oito anos, podemos concluir que entregamos à Sociedade Brasileira de Cardiologia um periódico estruturado de acordo com as recomendações editoriais seguidas pelos principais periódicos científicos internacionais, com a agilidade e a infraestrutura adequadas para a manutenção de sua posição como principal veículo de divulgação da ciência brasileira em cardiologia e ciências cardiovasculares. No entanto, não conseguimos alcançar sua efetiva internacionalização, bem como finalizar o processo de reestruturação da política de publicações da Sociedade Brasileira de Cardiologia, o que é sem dúvida fundamental para a continuidade do crescimento científico de nossa especialidade e para a formação de novos pesquisadores por meio de nossos programas de Pós-Graduação.

Ao concluirmos a desafiadora missão da condução dos *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* no período de 2010 a 2017, sem dúvida deixamos para o próximo Editor um desafio ainda maior. As expectativas futuras do periódico incluem a continuidade do crescimento de seu processo de internacionalização, com a ampliação da participação de editores associados, revisores e autores estrangeiros. No entanto, essa evolução deverá ocorrer sem deixar de lado o compromisso das publicações científicas da Sociedade Brasileira de Cardiologia continuarem a representar o principal veículo de divulgação da ciência brasileira no âmbito da cardiologia e das ciências cardiovasculares.

Agradecimento

Agradeço a inestimável participação dos Editores-Associados na condução das atividades editoriais dos *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* no período de 2010 a 2017: Antonio Augusto B. Lopes, Carlos E. Rochitte, Leonardo A. M. Zornoff, Lucia Campos Pellanda, José Augusto Barreto-Filho, Mauricio I. Scanavacca, Paulo Cesar B. V. Jardim, Paulo Roberto B. Evora, Pedro A. Lemos e Ricardo Stein.

Referências

1. Moreira LF. [The great challenge of a new reality]. *Arq Bras Cardiol.* 2010;94(1):1. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2010000100001>.
2. Moreira LF. The Arquivos Brasileiros de Cardiologia and the dissemination of cardiovascular science research in Brazil. *Arq Bras Cardiol.* 2014;102(1):1-2. doi: <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20140002>.
3. Colantonio LD, Baldrige AS, Huffman MD, Bloomfield GS, Prabhakaran D. Cardiovascular research publications from Latin America between 1999 and 2008. A bibliometric study. *Arq Bras Cardiol.* 2015;104(1):5-15. doi: <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20140213>.
4. Moreira LF. The Archives and the publication of its first impact factor. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(1):1-2. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2010001100001>.
5. Evora PR, Moreira LF. The representativeness of the Arquivos Brasileiros de Cardiologia for Brazilian Cardiology Science. *Arq Bras Cardiol.* 2015;104(2):94-6. doi: <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20150015>.
6. Moreira LF. Is there any influence of journal impact factor on the citation index of articles published in Brazilian journals with international scope? *Arq Bras Cardiol.* 2015;105(1):1-2. doi: <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20150091>.
7. Moreira LF. Impact of Brazilian papers in cardiology and cardiovascular sciences in the last decade. *Arq Bras Cardiol.* 2017;108(1):1-2. doi: <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20170005>.
8. Moreira LF. Cardiology journals from Portuguese-Speaking Countries: challenges and opportunities. *Int J Cardiovasc Sci.* 2017;30(4):283-4. doi: <http://dx.doi.org/10.5935/2359-4802.20170050>.
9. Moreira LF. Role of the International Journal of Cardiovascular Sciences in the increase of Brazilian publications in Cardiology and Cardiovascular Sciences. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107(1):1. doi: <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20160109>.

Potencial da Estratégia de Saúde da Família no Combate às Doenças Cardiovasculares

Potential of Family Health Strategy Against Cardiovascular Disease

Gilberto Andrade Tavares¹ e José Augusto Soares Barreto-Filho^{2,3,4}

Núcleo de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe (UFS),¹ São Cristóvão, SE; Núcleo de Pós-Graduação em Medicina - Universidade Federal de Sergipe;² Divisão de Cardiologia - Hospital Universitário;³ Clínica e Hospital São Lucas;⁴ Aracaju, SE – Brasil

Introdução

Estima-se que um entre três adultos nos Estados Unidos da América (EUA) tem algum tipo de Doença Cardiovascular (DCV), sendo o Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) a principal condição. Nos EUA, estima-se que mais de um milhão de pessoas são vítimas de IAM ao ano.¹ No Brasil, em 2011, 384.615 mortes foram atribuídas a DCV.² Em 2010, a *American Heart Association (AHA)* propôs a avaliação de 7 métricas relativas à Saúde Cardiovascular (SCV) que, potencialmente, teriam grande impacto no controle das DCV. De acordo com o status de adesão ou controle, as métricas (cessação de tabagismo, dieta adequada, realização de atividade física, controle da massa corporal, pressão arterial, colesterol e glicemia sérica) foram divididas em: “ideal”, “intermediário” e “ruim”, com pretensão de reduzir em 20% as mortes por DCV nos EUA até 2020.³

Tal recomendação tem sido seguida em vários países com o objetivo de verificar a SCV de suas populações. Na China, pessoas com SCV “ideal” apresentaram mortalidade geral 30% menor comparado com os participantes com SCV “ruim”. Para a mortalidade específica por DCV, a redução foi de 39%.⁴ Na Coreia do Sul, a redução foi de 58% para todas as causas de mortalidade e 90% para DCV.⁵ No nosso meio, segundo dados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) de 2013, foi verificado que apenas 1% da nossa população atingiu as sete métricas em nível “ideal”. Isoladamente, apenas 3,2% apresentaram dieta no melhor nível, seguida de atividade física (23,6%) e IMC (43,7%). As mulheres apresentaram maior prevalência em níveis ideais para tabagismo (89,5%). Melhores níveis para pressão arterial (77,7%) e para o Colesterol Total (CT) de 87,3% foram encontrados entre os homens.⁶

A maior parte da população brasileira, com ou sem DCV, tem seu acesso de saúde através do Sistema Único de Saúde (SUS). A Atenção Primária em Saúde (APS) constitui o primeiro contato de indivíduos no SUS, famílias e comunidades, trazendo os serviços de saúde o mais próximo possível dos

lugares de vida das pessoas, sendo o primeiro elemento do processo contínuo de atenção.⁷ Para que a APS realize sua contribuição na prevenção e controle de doenças crônicas, além do aumento na quantidade de pessoas atendidas, é necessário melhoria do acesso, incentivo ao paciente da auto-gestão de sua saúde, capacitação da equipe de saúde, através da educação aos provedores e apoio aos gestores de saúde. É imperioso a interlocução com os outros níveis de atenção à saúde, facilitando o acesso a serviços de diagnóstico e tratamento especializados, assim como a implantação de sistemas eficientes para melhor registro e uso da informação, coordenação de medicamentos prescritos e acompanhamento dos resultados ao longo do tempo.⁸ Desta forma, é necessário examinar com minúcia o SUS e também o sistema de saúde complementar no Brasil, através de estudos científicos, para que haja a consolidação e construção de um sistema de saúde equânime, seguro, responsivo, acessível e eficiente.⁹

A estratégia de saúde da família (ESF) e saúde cardiovascular

A ESF foi escolhida para ordenar a APS no SUS. Tem papel fundamental no primeiro contato da população com o SUS, na longitudinalidade e na coordenação do cuidado, devendo operar como base de estruturação das redes de atenção, com suporte dos serviços de apoio diagnóstico, assistência especializada e hospitalar.¹⁰ No entanto, existem muitas lacunas a serem preenchidas no cuidado das DCV através da ESF.

Entre usuários do Sistema de Cadastro para Hipertensos e Diabéticos (HIPERDIA), hoje incorporado ao sistema eletrônico da atenção básica (e-SUS AB), de uma cidade no Rio Grande do Sul, observou-se que os pacientes tinham baixo controle da pressão arterial e insuficiente adesão ao tratamento.¹¹ Em Brusque, Santa Catarina, verificou-se, dentre pacientes usuários da ESF, que os níveis médios de CT se encontravam elevados em 30% maior que os níveis desejados. O *Low Density Lipoproteins – Cholesterol* (LDL-C) apresentava níveis de 50% acima do ideal, sendo em média limítrofes principalmente entre as mulheres.¹² Em Ribeirão Preto, no Estado de São Paulo, entre usuários da ESF com DM, foi observado níveis de glicemia 60% acima do recomendado, assim como a Hemoglobina Glicada.¹³ Em Cuiabá, Mato Grosso, 17,7 % (1.402 usuários associados ao HIPERDIA) eram fumantes. A maioria (81,3%) desses pacientes sofreram IAM e 8% Acidente Vascular Encefálico (AVE), sem registro sobre o tratamento para tabagismo.¹⁴

Por outro lado, existem experiências bem-sucedidas e que atestam o potencial do programa no combate às DCV. Teixeira et al.,¹⁵ avaliaram método de intervenção nutricional educativa entre mulheres praticantes de atividade física em Aracaju, Sergipe. Houve mudança expressiva na alimentação,

Palavras-chave

Saúde da Família / normas; Saúde da Família / educação; Doenças Cardiovasculares/prevenção & controle; Infarto do Miocárdio / mortalidade; Fatores de Risco; Epidemiologia; Sistema Único de Saúde / utilização.

Correspondência: Gilberto Andrade Tavares •

Rodovia Adilson Tavora, 6500 Condomínio Maikay Lote 06 Quadra 11D. CEP 49140-000, Capua, Barra dos Coqueiros, SE – Brasil
E-mail: beto_tavares77@yahoo.com.br, gilberto.tavares77@gmail.com

DOI: 10.5935/abc.20170187

número de refeições realizadas ao dia e quantidade de alimentos consumidos a favor do grupo intervenção. Também foi observada redução do Índice de Massa Corpórea (IMC) em média 11,19 Kg/m² Kg ($p < 0,05$).¹⁵ Rocha et al.,¹⁶ desenvolveram, no interior da Bahia, programa de atividade física na ESF. No grupo intervenção houve redução significativa na Pressão Arterial Sistólica (PAS) média de 47,3 mmHg ($p = 0,003$), redução dos níveis de glicemia em 33,4 mg/dl e IMC em 1,1 Kg/m² ($p < 0,001$).¹⁶

Conclusões e potenciais

Em face da epidemia global das DCV, especialmente ocorrendo nos países em desenvolvimento, acreditamos que a ESF pode desempenhar um papel central, tanto na promoção de uma melhor SCV como no combate à DCV.

A escassa literatura sobre o tema indica, na sua maioria, que o controle dos fatores biológicos e comportamentais relativos à SCV pela ESF está aquém do ideal. Entretanto, algumas experiências bem-sucedidas apontam para o potencial da ESF na luta contra as DCV.

Na atual fase do programa, seria muito salutar se a ESF começasse a ser melhor escrutinizada sobre a ótica da evidência científica. O ramo da pesquisa denominado Pesquisa de Serviços em Saúde se prestaria muito bem a esse fim. O incentivo de estudos buscando gerar evidências de qual o real impacto da ESF na saúde pública cardiovascular brasileira poderia alavancar melhorias sistêmicas constantes no programa e embasar políticas de saúde mais efetivas e eficientes que reduzam a perspectiva de aumento das DCV no nosso meio.

Referências

1. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics - 2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125(1):e2-220. doi: 10.1161/CIR.0b013e31823ac046. Erratum in: *Circulation*. 2012;125(22):e1002.
2. Ribeiro AL, Duncan BB, Brant LC, Lotufo PA, Mill JG, Barreto SM. Cardiovascular Health in Brazil: trends and perspectives. *Circulation*. 2016;133(4):422-33. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008727.
3. Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L, et al; American Heart Association Strategic Planning Task Force and Statistics Committee. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation*. 2010;121(4):586-613. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192703.
4. Liu Y, Chi HJ, Cui LF, Yang XC, Wu YT, Huang Z, et al. The ideal cardiovascular health metrics associated inversely with mortality from all causes and from cardiovascular diseases among adults in a Northern Chinese industrial city. *PLoS One*. 2014;9(2):e89161. doi: 10.1371/journal.pone.0089161.
5. Kim JY, Ko YJ, Rhee CW, Park BJ, Kim DH, Bae JM, et al. Cardiovascular health metrics and all-cause and cardiovascular disease mortality among middle-aged men in Korea: the Seoul Male Cohort Study. *J Prev Med Public Health*. 2013;46(6):319-28. doi: 10.3961/jpmph.2013.46.6.319.
6. Velasquez-Melendez G, Felisbino-Mendes MS, Matozinhos FP, Claro R, Gomes CS, Malta DC. Ideal cardiovascular health prevalence in the Brazilian population - National Health Survey (2013). *Rev Bras Epidemiol*. 2015;18 Suppl 2:97-108. doi: 10.1590/1980-5497201500060009.
7. Frank BR, Vieira CS, Obregón PL, Toso BR. Evaluation of the longitudinality in Primary Health Care units. *Saúde Debate*. 2015;39(105):400-10. doi: http://dx.doi.org/10.1590/0103-110420151050002008.
8. Macinko J, Dourado I, Guanais FC. Doenças crônicas, atenção primária e desempenho dos sistemas de saúde: diagnósticos, instrumentos e intervenções. Washington: Banco Internacional de Desenvolvimento (BID); 2011. (Textos para Debate #IDB-DP-189).
9. Oliveira JC Barreto-Filho JA. Public health policy based on "Made-In-Brazil" science: a challenge for the Arquivos Brasileiros de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(3):211-3. doi: 10.5935/abc.20150120.
10. Malta DC, Santos MA, Stopa SR, Vieira JE, Melo EA, Reis AA. Family health strategy coverage in Brazil, according to the National Health Survey, 2013. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2016;21(2):327-38. doi: http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232015212.23602015.
11. Souza CS, Stein AT, Bastos GA, Pellanda LC. Blood pressure control in hypertensive patients in the "Hiperdia Program": a territory-based study. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(6):571-8. doi: http://dx.doi.org/10.5935/abc.20140081.
12. Rosini N, Machado MJ, Xavier HT. Study of the prevalence and multiplicity of cardiovascular risk factors in hypertensive individuals from the city of Brusque, SC, Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2006;86(3):219-22. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2006000300010.
13. da Silva JV, Mantovani Mde F, Kalinke LP, Ulbrich EM. Hypertension and Diabetes Mellitus Program evaluation on user's view. *Rev Bras Enferm*. 2015;68(4):626-32. doi: 10.1590/0034-7167.2015680408i.
14. Ferreira CL, Ferreira MG. Epidemiological characteristics of diabetic patients within the public health system - an analysis of the HiperDia system. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2009;53(1):80-6. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302009000100012.
15. Teixeira PD, Reis BZ, Costa C, Costa JO, Raposo OF, Wartha ER, et al. Educational nutritional intervention as an effective tool for changing eating habits and body weight among those who practice physical activities. *Ciênc Saúde Colet*. 2013;18(2):347-56. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232013000200006.
16. Rocha JV, Rocha SV, Rodrigues WK, Neto PF, Vasconcelos LR. Effectiveness of a physical activity program on indicators of health status of users of the Family Health Strategy. *Fisioter Mov*. 2015;28(2):365-72. doi: http://dx.doi.org/10.1590/0103-5150.028.002.AO17.

Circunferência da Cintura está Associada à Pressão Arterial em Crianças com Índice de Massa Corpórea Normal: Avaliação Transversal de 3417 Crianças Escolares

Waist Circumference is Associated with Blood Pressure in Children with Normal Body Mass Index: A Cross-Sectional Analysis of 3,417 School Children

Daiane Cristina Pazin,¹ Caroline Filla Rosaneli,¹ Márcia Olandoski,¹ Edna Regina Netto de Oliveira,² Cristina Pellegrino Baena,¹ Alyne S Figueredo,¹ Analin Ono Baraniuk,¹ Tatiana Lorena da Luz Kaestner,¹ Luiz Cesar Guarita-Souza,¹ José Rocha Faria-Neto¹

Pontifícia Universidade Católica do Paraná,¹ Curitiba, PR; Universidade Estadual de Maringá,² Maringá, PR – Brasil

Resumo

Fundamento: A prevalência da obesidade infantil e condições associadas, tal como a hipertensão, tornou-se um grande problema de saúde pública. Embora a circunferência da cintura (CC) seja um marcador de risco cardiovascular em adultos, não está claro se esse índice está associado a fatores de risco cardiovascular em crianças.

Objetivo: Avaliar a associação entre CC aumentada e pressão arterial (PA) elevada em crianças com índice de massa corpórea (IMC) normal.

Métodos: Avaliação transversal de estudantes com idade entre 6 e 11 anos com IMC normal. A CC foi categorizada por quartil para cada faixa etária. PA normal foi definida como valores < percentil 90. Níveis acima dessa faixa foram considerados elevados. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

Resultados: Das 5037 crianças inicialmente avaliadas, 404 (8%) foram excluídas por estarem abaixo do peso e 1216 (24,1%) foram excluídas por estarem com sobrepeso ou obesidade. Uma amostra final de 3417 crianças foi avaliada. A prevalência de PA elevada foi de 10,7%. Em crianças com CC no quartil mais baixo, a prevalência de PA elevada foi de 8,1%. Essa prevalência aumentou em quartis superiores: 10,6% no segundo, 12,4% no terceiro e 12,1% no quartil mais alto. Assim, nesse grupo, estar no quartil mais alto de CC associou-se com uma probabilidade 57% maior de apresentar PA elevada em comparação aos quartis mais baixos (Q4 vs. Q1; OR 1,57 - IC95% 1,14 - 2,17).

Conclusão: Em crianças de 6 a 11 anos, circunferência da cintura aumentada está associada à PA elevada, mesmo quando o IMC é normal. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(6):509-515)

Palavras-chave: Criança; Obesidade Infantil; Circunferência da Cintura; Hipertensão; Sobrepeso; Saúde Pública.

Abstract

Background: The prevalence of childhood obesity and associated conditions, such as hypertension, has become a major problem of public health. Although waist circumference (WC) is a marker of cardiovascular risk in adults, it is unclear whether this index is associated with cardiovascular risk factors in children.

Objective: Our aim was to evaluate the association between increased WC and elevated blood pressure (BP) in children with normal body mass index (BMI) ranges.

Methods: Cross-sectional evaluation of students between 6 and 11 years with normal BMI. WC was categorized by quartile for each age group. Normal BP was defined as values < 90th percentile, and levels above this range were considered elevated. Values of $p < 0.05$ were considered statistically significant.

Results: Of the 5,037 children initially assessed, 404 (8%) were excluded for being underweight and 1,216 (24.1%) were excluded for being overweight or obese. A final sample of 3,417 children was evaluated. The prevalence of elevated BP was 10.7%. In children with WC in the lowest quartile, the prevalence of elevated BP was 8.1%. This prevalence increased in upper quartiles: 10.6% in the second, 12.4% in third and 12.1% in the upper quartile. So, in this group, being in the highest WC quartile was associated with a 57% higher likelihood to present elevated BP when compared to those in the lowest quartile (Q4 vs Q1; OR 1.57 - 95%CI 1.14 - 2.17).

Conclusion: In children aged 6 to 11 years, increased waist circumference is associated with elevated BP even when BMI is normal. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(6):509-515)

Keywords: Child Pediatric Obesity; Waist Circumference; Hypertension; Overweight; Public Health.

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

Correspondência: Jose Rocha Faria-Neto •

Escola de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Paraná - R. Imaculada Conceição, 1155. CEP80215-901. Prado Velho, Curitiba, PR – Brasil

E-mail: jose.faria@pucpr.br

Artigo recebido em 17/01/2017, revisado em 26/07/2017, aceito em 31/07/2017

DOI: 10.5935/abc.20170162

Introdução

A prevalência de sobrepeso e obesidade aumentou em todos os grupos etários nas últimas décadas, incluindo a população pediátrica.¹ De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), mais de 40 milhões de crianças menores de 5 anos estavam com sobrepeso em 2011. Dados recentes indicam que mais de um quarto das crianças e adolescentes em países desenvolvidos estão com sobrepeso.² Aproximadamente 50% dessas crianças com sobrepeso se tornarão adultos obesos.³ Apesar de a maioria dessas crianças viverem em países desenvolvidos, a prevalência de sobrepeso também está aumentando significativamente em países em desenvolvimento.⁴ Juntamente com tabagismo e hipertensão, a obesidade tornou-se uma importante causa de doenças preveníveis em todo o mundo.^{5,6}

Fatores genéticos e metabólicos podem contribuir para o aumento da prevalência da obesidade, a qual está diretamente relacionada a maus hábitos de vida, incluindo elevado consumo energético e sedentarismo.⁷ O aumento da obesidade infantil causa preocupação sobre o desenvolvimento de doenças crônicas comuns em adultos, e que hoje despontam na população pediátrica, incluindo o início precoce da hipertensão, intolerância à glicose, diabetes, e dislipidemia, bem como exclusão social e depressão.^{4,8} Existe também uma associação de obesidade infantil com doença e morte prematuras.¹ Portanto, os maiores problemas dessa epidemia, além dos altos custos aos serviços de saúde e perdas para a sociedade, serão vistos nas próximas gerações de adultos.^{3,4}

Entre as consequências diretas da obesidade infantil, a incidência aumentada de hipertensão é de particular importância.⁹ A hipertensão é preditora de doença cardiovascular e morte prematura em adultos.^{1,10} Entretanto, valores anormais de pressão arterial também podem ser detectados em uma porcentagem de crianças com peso normal.¹¹ Acúmulo excessivo de gordura abdominal, avaliado por circunferência da cintura, mostrou-se um fator de risco independente para doença cardiovascular em adultos. Contudo, a associação entre circunferência abdominal e pressão sanguínea aumentadas nas crianças, particularmente em crianças eutróficas, ainda foi pouco explorada.¹²

Portanto, o objetivo neste estudo foi avaliar a associação entre circunferência da cintura aumentada com pressão arterial elevada em crianças entre 6 e 11 anos de idade e IMC normal.

Métodos

Delineamento do estudo e amostra

Este estudo transversal foi realizado utilizando o registro nacional de crianças matriculadas em escolas públicas e privadas na região metropolitana de Maringá, no sul do Brasil. Essa é uma cidade com elevado Índice de Desenvolvimento Humano (IDH, 0,841), com uma economia baseada na agricultura, comércio, e serviços, a qual é similar ao país em geral, cujo IDH em 2014 foi de 0.744. A população do estudo incluiu 5037 escolares de ambos os sexos com idade entre

6 e 11 anos. Os dados foram coletados por uma equipe de profissionais previamente treinados, participantes do Grupo de Estudos e Pesquisas em Obesidade e Exercício da Universidade Estadual de Maringá (GREPO/UEM), entre março e dezembro de 2006. O processo de amostragem foi descrito em um estudo publicado previamente.^{13,14}

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Maringá (protocolo no. 016/2006), de acordo com as normas da resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde sobre pesquisa científica envolvendo seres humanos.

Crítérios de inclusão e de exclusão

O estudo incluiu crianças de ambos os sexos com IMC normal, com base nos valores de referência para idade e sexo propostos por Cole et al.,^{15,16} As crianças que se recusaram a participar ou crianças cujos pais ou responsáveis não autorizaram suas participações foram excluídas. Crianças que não compareceram à escola no dia marcado para a coleta de dados e aquelas com registros inadequados dos dados clínicos também foram excluídos do estudo.

Coleta de dados

Avaliação dos dados antropométricos

As crianças foram avaliadas quanto a peso e altura vestindo roupas leves (geralmente o uniforme escolar) e descalças, sem nenhum item que pudesse interferir com as medidas (bolsa, boné ou acessórios para o cabelo). Foi utilizado o valor médio de três medidas de peso e de altura. Peso e altura foram medidos conforme descrito pela OMS,¹⁷ por meio de uma balança digital (modelo 2202), com capacidade de 136 kg e precisão de 100g; e um estadiômetro SECA (Bodymeter modelo 206). O estado nutricional foi determinado com base no IMC, de acordo com os pontos de corte específicos por sexo e por idade propostos por Cole et al.,^{15,16}

A circunferência da cintura foi medida usando-se uma fita de metal inelástica, com precisão de 0,1 mm, conforme descrito por Lohman et al.,¹⁸ A medida foi tomada ao final de uma expiração, com a fita posicionada horizontalmente na menor circunferência do torso ou no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca. As medidas foram estratificadas por quartis para avaliar a associação entre circunferência e pressão sanguínea. Para isso, as crianças foram inicialmente divididas por grupo etário (intervalos de 1 ano) e em seguida divididas por quartil de circunferência da cintura em cada grupo etário.

Pressão arterial e definição de pressão arterial elevada

A pressão arterial foi medida e classificada de acordo com as recomendações propostas pelo *Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents* (Quarto Relatório sobre Diagnóstico, Avaliação e Tratamento de Pressão Arterial em Crianças e Adolescentes),¹⁹ que considera sexo, altura e idade. A pressão arterial foi medida na criança duas

Artigo Original

vezes (intervalo de 10 minutos) utilizando um manguito apropriado, após um período de repouso de 5 minutos. De acordo com a classificação proposta, as crianças eram consideradas normotensas quando a pressão arterial era menor que o percentil 90; pré-hipertensas (pressão arterial normal-elevada) quando a pressão arterial estava entre os percentis 90 e 95; e hipertensas quando a pressão sanguínea era igual ou maior que o percentil 95. No presente estudo, valores de pressão arterial $\geq$ percentil 90 foram definidos como “pressão arterial elevada”.

Análise estatística

Os dados foram analisados usando o programa SPSS para Windows, versão 20.0. A idade foi descrita em média e desvio padrão. As variáveis qualitativas foram descritas em frequências e porcentagens. O teste do qui-quadrado foi usado para avaliar a associação entre os quartis da circunferência da cintura e a pressão arterial (normal ou limítrofe/elevada). Análise de variância (ANOVA) com um fator foi usada para comparar os grupos definidos pelos quartis de circunferência da cintura em relação às médias de pressão arterial sistólica e diastólica. A correlação entre o IMC e a circunferência da cintura foi avaliada pelo coeficiente de Pearson para cada grupo etário. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados

Características da amostra

Das 5.037 crianças avaliadas inicialmente, 404 (8%) foram excluídas por serem de baixo peso e 1216 (24,1%)

por estarem com sobrepeso ou serem obesas (sobrepeso: 374, 7,4%; obesas: 842, 16,7%), resultando em uma amostra final de 3417 crianças com IMC normal. A idade média foi de 8,61,3 anos e 53,9% eram meninas. A maioria das crianças (2755) era matriculada em escolas públicas. Entre as crianças incluídas, 90,9% relataram praticarem atividade física fora da escola. Os dados clínicos e as características dos participantes de acordo com os quartis de circunferência da cintura são apresentados na Tabela 1.

Associação entre circunferência da cintura e pressão arterial elevada

A prevalência de pressão arterial elevada na população estudada foi de 10,7% ($n = 368$). As crianças com medidas de circunferência da cintura no quartil inferior (Q1) para a idade tiveram uma prevalência de 8,1% de pressão arterial elevada. Houve um aumento de 31% na prevalência (10,6%) no segundo quartil (Q2). A prevalência aumentou ainda mais nos quartis mais altos, para 12,4% e 12,1% no terceiro (Q3) e no quarto (Q4) quartil, respectivamente ($p = 0,01$) (Figura 1). Portanto, crianças com IMC normal e circunferência da cintura no quartil mais alto tiveram um risco aumentado em 57% de pressão arterial elevada que crianças com circunferências da cintura no quartil mais baixo (Q4 vs. Q1; OR 1,57; intervalo de confiança [IC] de 95% de 1,14 – 2,17). As Figuras 2 e 3 apresentam a correlação entre circunferência da cintura e valores de pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica em cada grupo. Houve um aumento gradual da pressão arterial sistólica e diastólica com o aumento da circunferência da cintura para todos os grupos etários nesse grupo de crianças com IMC normal.

Tabela 1 – Características das crianças escolares ($n=3417$) com índice de massa corporal normal incluídas no estudo, distribuídas por circunferência da cintura (quartis) e idade

GERAL			Q1		Q2		Q3		Q4		p
n(%)			Frequência	Porcentagem	Frequência	Porcentagem	Frequência	Porcentagem	Frequência	Porcentagem	
Idade											
6 anos	402	11,8%	100	11,53%	103	12,19%	99	11,67%	100	16,70%	p = 1
7 anos	778	22,8%	204	23,53%	190	22,49%	189	22,29%	195	22,75%	
8 anos	791	23,1%	202	23,30%	192	22,72%	196	23,11%	201	23,45%	
9 anos	781	22,9%	194	22,38%	197	23,31%	194	22,88%	196	22,87%	
10 anos	665	19,5%	167	19,26%	163	19,29%	170	20,05%	165	19,25%	
Sexo											
Feminino	1843	53,9%	286	67,01%	460	54,44%	426	50,24%	376	43,27%	p = 0,0000
Masculino	1574	46,1%	581	32,99%	385	45,76%	422	49,76%	481	56,13%	
Etnia											
Branca	3409	99,8%	866	99,88%	842	94,64%	847	99,88%	854	99,65%	p = 0,56499
Outras	8	0,12%	1	0,12%	3	0,36%	1	0,12%	3	0,35%	
Escola											
Privada	662	19,4%	138	15,92%	155	18,34%	168	19,81%	201	23,45%	p = 0,00092
Pública	2755	80,6%	729	84,08%	690	81,66%	680	80,19%	656	76,55%	

* O teste do qui-quadrado foi usado para todas as variáveis.

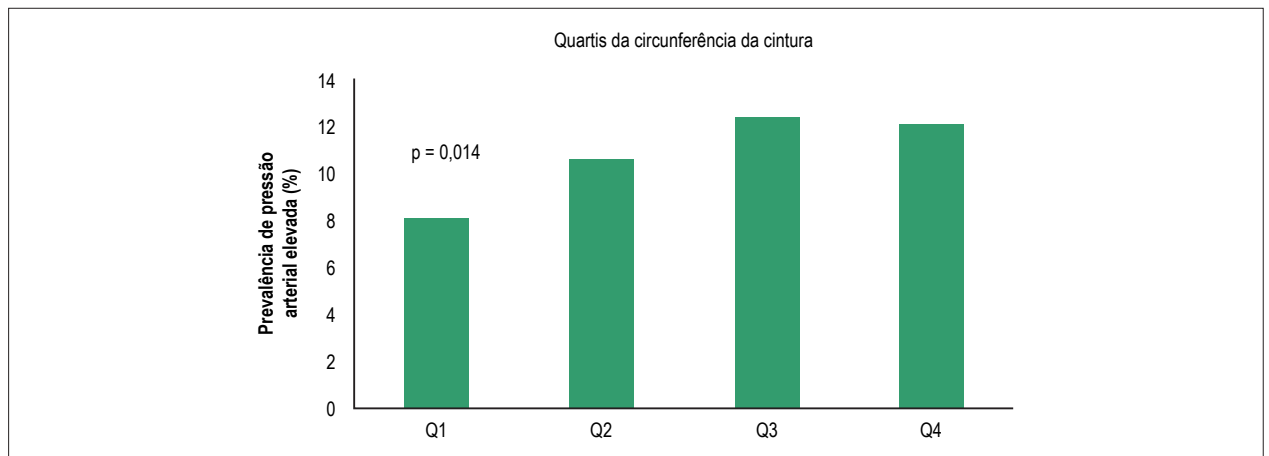


Figura 1 – Prevalência de pressão arterial elevada de acordo com a circunferência da cintura (quartis). Q4 x Q1: OR = 1,57 (IC95%: 1,14 – 2,17), $p = 0,014$.

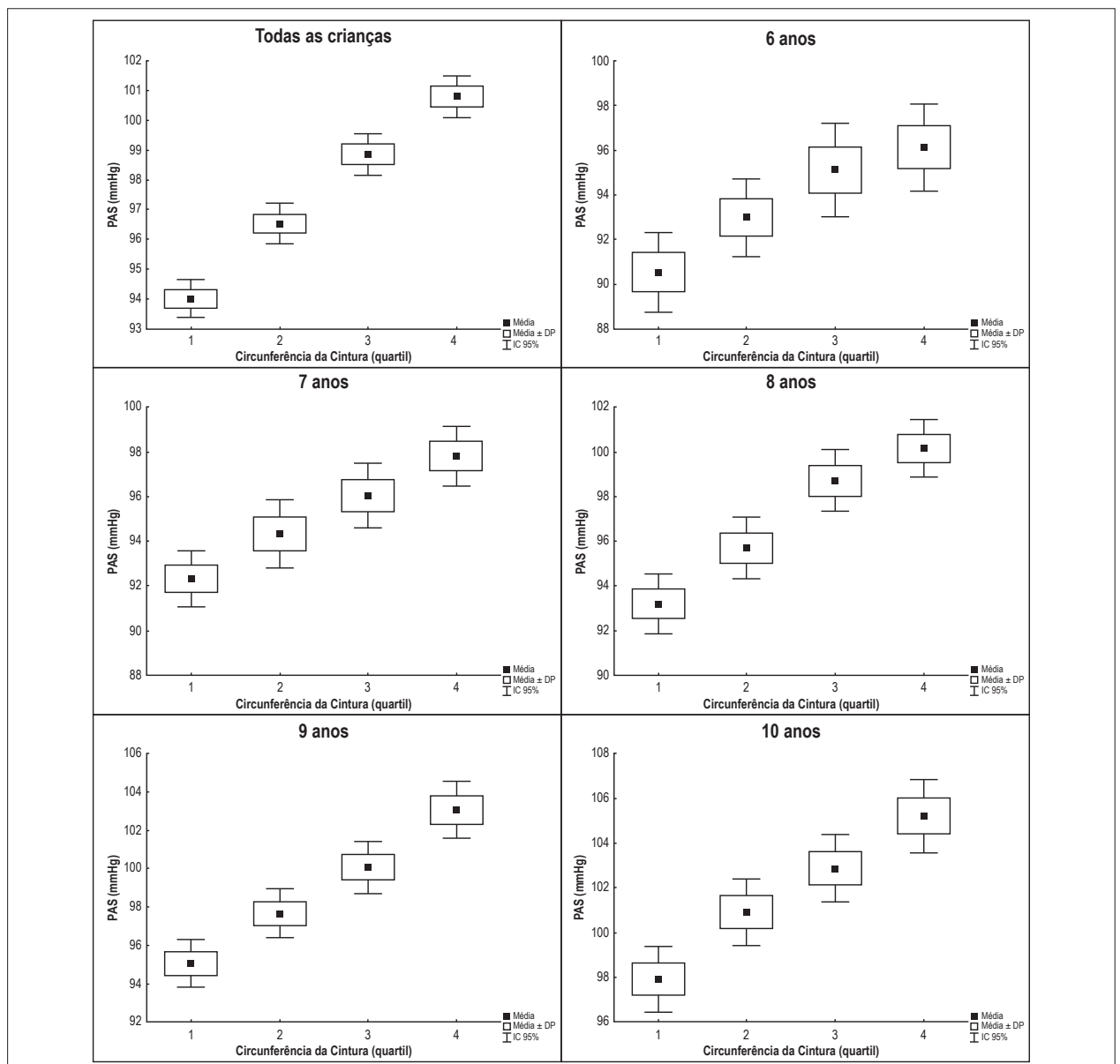


Figura 2 – Associação entre pressão arterial sistólica (PAS) e circunferência da cintura por faixa etária.

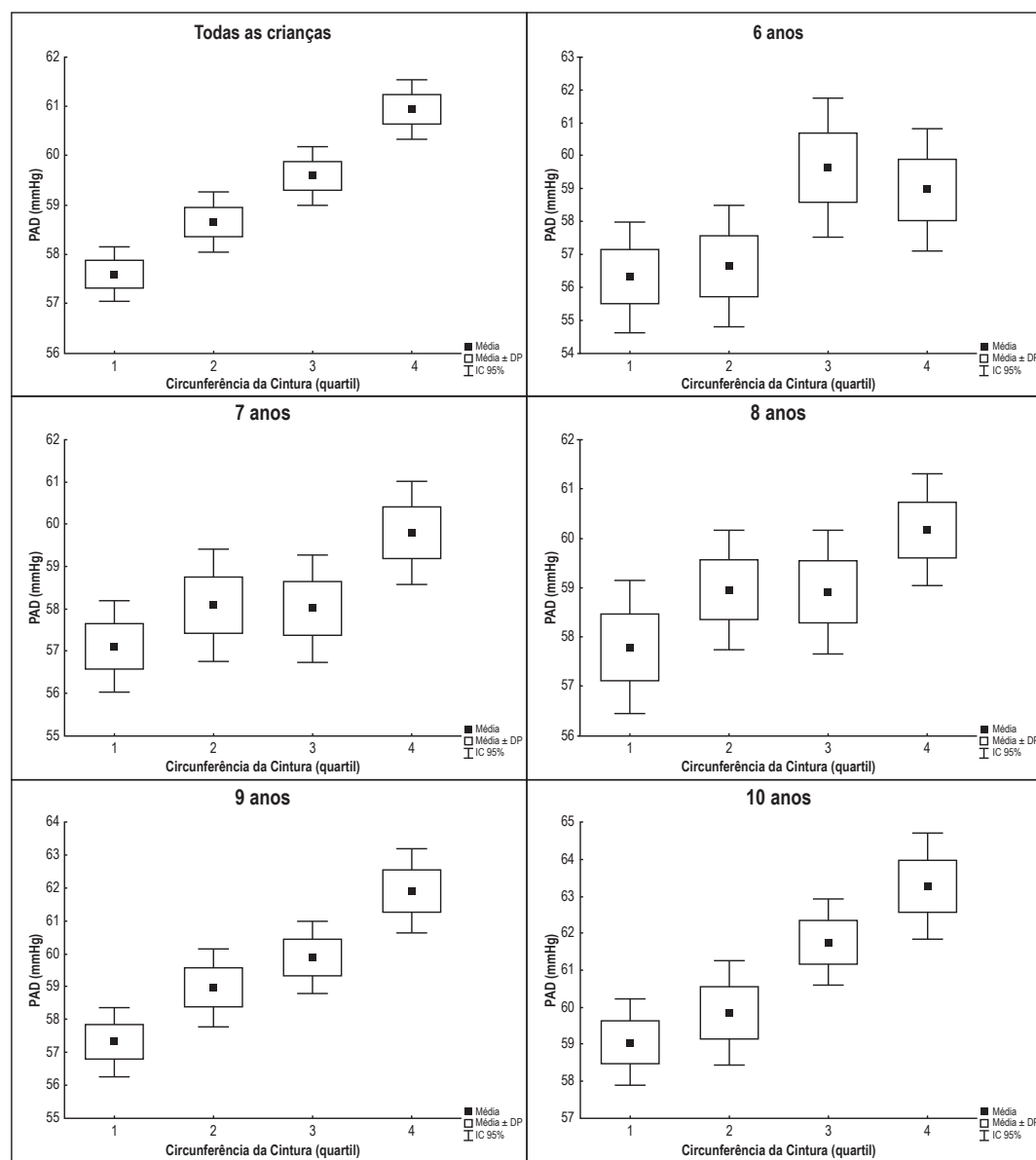


Figura 3 – Associação entre pressão arterial diastólica (PAD) e circunferência da cintura por faixa etária.

Discussão

Este estudo demonstrou que circunferência da cintura aumentada está associada com pressão arterial elevada em crianças com IMC normal. Essa associação foi encontrada em todos os grupos etários, mesmo com outros fatores que pudessem influenciar os resultados.

Apesar de que formas secundárias da hipertensão sejam mais comuns em crianças que em adultos, a maioria dos casos de hipertensão leve a moderada em crianças não tem causa identificável.²⁰ A incidência aumentada de hipertensão na população pediátrica nas últimas décadas² está provavelmente associada com incidência aumentada de obesidade.^{20,21} No entanto, o uso do IMC como a única medida antropométrica

para avaliar gordura corporal pode não ser suficiente para indicar a presença de pressão arterial elevada.

Circunferência da cintura aumentada está claramente associada com risco cardiovascular aumentado em adultos. Essa medida, facilmente avaliada no exame clínico, está diretamente associada com gordura intraperitoneal aumentada quando medida por métodos de imagem.²² A quantidade de tecido adiposo está mais associada com problemas de saúde que o excesso de peso em si. O padrão de distribuição da gordura corporal é preditor de doença cardiovascular, independentemente do grau de obesidade determinado pelo IMC.¹¹ Nas crianças, a circunferência da cintura pode ser mais útil na identificação

de hipertensão,^{11,23,24} de mudanças no perfil lipídico e de sinais de resistência insulínica.²⁵ No entanto, a associação entre circunferência da cintura aumentada e gordura visceral (medida diretamente por métodos de imagens) não está bem estabelecida. Poucos estudos correlacionam a circunferência da cintura com métodos de imagens para avaliar gordura corporal na população pediátrica. Existe uma correlação entre gordura visceral avaliada por tomografia computadorizada e IMC²⁴ e, segundo um estudo em que uma pequena amostra foi avaliada,²⁶ a gordura intra-abdominal quantificada por tomografia computadorizada correlaciona-se bem com medidas de dobras cutâneas. Apesar de não existir evidência de uma associação direta entre gordura abdominal e circunferência da cintura em crianças, estudos comparando os métodos de avaliação indicam que essa medida pode ser útil para avaliar o risco em crianças e adolescentes.^{25,27,28}

Outros autores também avaliaram a associação entre circunferência da cintura aumentada e hipertensão. Em uma amostra de 1239 crianças mexicanas com idade entre 8 e 10 anos de idade, matriculadas em escolas públicas, a circunferência da cintura foi a principal medida antropométrica associada com hipertensão.²⁶ Resultados similares foram relatados em uma amostra de crianças asiáticas, na qual a circunferência da cintura esteve associada com hipertensão independentemente do IMC.^{29,30}

Um ponto forte do presente estudo é o tamanho da amostra, que nos permitiu avaliar associações após excluir as crianças com IMC anormal. Portanto, os resultados deste estudo fornecerão aos médicos informações clínicas importantes para a avaliação de crianças com IMC normal. A divisão das crianças por quartis em cada grupo etário (6-7 anos, 7-8 anos, etc.) valida os resultados para todas as faixas de idade. A associação entre IMC e circunferência da cintura encontrada nessas crianças sugere que a circunferência da cintura aumentada não está sempre associada com IMC elevado, particularmente quando o IMC estiver dentro da faixa de normalidade.

O delineamento deste estudo não nos permite estabelecer uma relação causal entre circunferência da cintura e pressão

arterial elevadas, apesar de essa ser uma limitação de todo estudo transversal. Outra limitação foi a ausência de um método de imagem para avaliar a gordura intra-abdominal. No entanto, foi possível demonstrar a importância da medida da circunferência da cintura em crianças.

Conclusão

Este estudo demonstrou que crianças com circunferência da cintura aumentada tem maior risco de apresentarem pressão arterial elevada, apesar de um IMC normal. Outros estudos são necessários para determinar os valores padrões para diferentes grupos etários em diferentes populações. Além disso, estudos longitudinais são necessários para identificar as melhores ferramentas para identificar precocemente os fatores relacionados ao risco aumentado de doença cardiovascular na população pediátrica.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Rosaneli CF, Oliveira ERN, Faria Neto JR; Obtenção de dados: Rosaneli CF, Oliveira ERN; Análise e interpretação dos dados: Pazin DC, Olandoski M, Faria Neto JR; Análise estatística: Olandoski M; Redação do manuscrito: Pazin DC, Figueredo AS, Baraniuk AO, Kaestner TLL, Faria Neto JR; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Pazin DC, Baena CP, Kaestner TLL, Faria Neto JR.

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 Daiane Cristina Pazin pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

Referências

1. de Onis M, Blossner M, Borghi E. Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(5):1257-64. doi:10.3945/ajcn.2010.29786.
2. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson G, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384(9945):766-81. doi:10.1016/S0140-6736(14)60460-8.
3. Lurbe E, Alvarez V, Redon J. Obesity, body fat distribution, and ambulatory blood pressure in children and adolescents. *J Clin Hypertens*(Greenwich). 2001;3(6):362-7. PMID: 117 23358.
4. Lobstein T, Baur L, Uauy R; IASO International Obesity Task Force. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev*. 2004;5(Suppl):4-104. doi: 10.1111/j.1467-789X.2004.00133x.
5. Asghari G, Mirmiran P, Rashidkhani B, Asghari-Jafarabadi M, Mehran M, Azizi F. The association between diet quality indices and obesity: Tehran Lipid and Glucose Study. *Arch Iran Med*. 2012;15(10):599-605. doi:0121510/AIM.005.
6. Danaei G, Rimm EB, Oza S, Kulkarni SC, Murray CJ, Ezzati M. The promise of prevention: the effects of four preventable risk factors on national life expectancy and life expectancy disparities by race and county in the United States. *PLoS Med*. 2010;7(3):e1000248. doi:10.1371/journal.pmed.1000248.
7. Reilly JJ, Armstrong J, Dorosty AR, Emmett PM, Ness A, Rogers I, et al. Early life risk factors for obesity in childhood: cohort study. *BMJ*. 2005;330(7504):1357. doi:10.1136/bmj.38470670903.E0.
8. Dietz WH, Robinson TN. Overweight children and adolescents. *N Engl J Med*. 2005;352(20):2100-9. doi:10.1056/NEJMcp043052.

Artigo Original

9. Urrutia-Rojas X, Egbuchunam CU, Bae S, Menchaca J, Bayona M, Rivers PA, et al. High blood pressure in school children: prevalence and risk factors. *BMC Pediatr*. 2006;6(1):32. doi: 10.1186/1471-2431-6-32.
10. Sun SS, Grave GD, Siervogel RM, Pickoff AA, Arslanian SS, Daniels SR. Systolic blood pressure in childhood predicts hypertension and metabolic syndrome later in life. *Pediatrics*. 2007;119(2):237-46. doi: 10.1542/peds.2006-2543.
11. Iampolsky MN, Souza F, Sarni RO. Influence of body mass index and abdominal circumference on children's systemic blood pressure. *Rev Paul Pediatr*. 2010;28(2):181-7. doi:http://dx.doi.org/10.1590/S0103-05822010000200009.
12. Christofaro DG, Ritti-Dias RM, Fernandes RA, Polito MD, Andrade SM, Cardoso JR, et al. High blood pressure detection in adolescents by clustering overall and abdominal adiposity markers. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(6):465-70. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2011005000050.
13. Malik K. Human Development Report 2014: Sustaining Human Progress: Reducing Vulnerabilities and Building Resilience. New York: United Nations Development Programme (UNDP); 2014. ISBN: 978-92-1-126368-8.
14. Rosaneli CF, Baena CP, Auler F, Nakashima AT, Netto-Oliveira ER, Oliveira AB, et al. Elevated blood pressure and obesity in childhood: a cross-sectional evaluation of 4,609 schoolchildren. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(3):238-44. doi: http://dx.doi.org/10.5935/abc.20140104.
15. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*. 2000;320(7244):1-6. PMID: 10797032.
16. Cole TJ, Flegal KM, Nicholls D, Jackson AA. Body mass index cut offs to define thinness in children and adolescents: international survey. *BMJ*. 2007;335(7612):194. doi:10.1136/bmj.39238.399444.55.
17. World Health Organization. (WHO). Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. Geneva; 1995. (World Health Organization technical report series. 1995;854:1-452.)
18. Lohman T, Roache A, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 1992;24(8):952.
19. Falkner B, Daniels SR. Summary of the fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Hypertension*. 2004;44(4):387-8. doi: 10.1161/01.HYP.0000143545.54637.af.
20. Hansen ML, Gunn PW, Kaelber DC. Underdiagnosis of hypertension in children and adolescents. *JAMA*. 2007;298(8):874-9. doi: 10.1001/jama.298.8.874.
21. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*. 1999;103(6 Pt 1):1175-82.
22. Grundy SM, Neeland IJ, Turer AT, Vega GL. Waist circumference as measure of abdominal fat compartments. *J Obes*. 2013;2013:454285. doi: 10.1155/2013/454285.
23. Maffei C, Pietrobello A, Grezzani A, Provera S, Tatò L. Waist circumference and cardiovascular risk factors in prepubertal children. *Obes Res*. 2001;9(3):179-87. doi: 10.1038/oby.2001.19.
24. Blitman NM, Baron LS, Berkenblit RG, Schoenfeld AH, Markowitz M, Freeman K. Feasibility of using single-slice MDCT to evaluate visceral abdominal fat in an urban pediatric population. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;197(2):482-7. doi: 10.2214/AJR.10.5514.
25. Katzmarzyk PT, Srinivasan SR, Chen W, Malina RM, Bouchard C, Berenson GS. Body mass index, waist circumference, and clustering of cardiovascular disease risk factors in a biracial sample of children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114(2):e198-e205. PMID: 15286257.
26. Colin-Ramirez E, Castillo-Martinez L, Orea-Tejeda A, Villa Romero AR, Vergara Castaneda A, Asensio Lafuente E. Waist circumference and fat intake are associated with high blood pressure in Mexican children aged 8 to 10 years. *J Am Diet Assoc*. 2009;109(6):996-1003. doi: 10.1016/j.jada.2009.03.011.
27. Daniels SR, Khoury PR, Morrison JA. Utility of different measures of body fat distribution in children and adolescents. *Am J Epidemiol*. 2000;152(12):1179-84. PMID: 11130624.
28. Watts K, Bell LM, Byrne SM, Jones TW, Davis EA. Waist circumference predicts cardiovascular risk in young Australian children. *J Paediatr Child Health*. 2008;44(12):709-15. doi: 10.1111/j.1440-1754.2008.01411.x.
29. Choy CS, Chan WY, Chen TL, Shih CC, Wu LC, Liao CC. Waist circumference and risk of elevated blood pressure in children: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2011 Aug 2;11:613. doi: 10.1186/1471-2458-11-613.
30. Chen B, Li HF. Waist circumference as an indicator of high blood pressure in preschool obese children. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2011;20(4):557-62. PMID: 22094841.

Efeito Protetor do Pré-Condicionamento Isquêmico no Miocárdio Contra Lesão Remota de Tecidos após Isquemia Cerebral Focal Transitória em Ratos Diabéticos

Protective Effect of Ischemic Preconditioning on Myocardium Against Remote Tissue Injury Following Transient Focal Cerebral Ischemia in Diabetic Rats

Meltem Kumas,¹ Ozge Altintas,² Ersin Karatas,³ Abdurrahim Kocyigit⁴

BezmiAlem Vakif University - Vocational School of Health Services - Medical Laboratory Techniques;¹ Kırklareli State Hospital, Neurology Clinic;² Gebze Technical University, Department of Molecular Biology and Genetics;³ BezmiAlem Vakif University - Medical Faculty - Medical Biochemistry Department⁴ – Turquia

Resumo

Fundamentos: O pré-condicionamento isquêmico remoto (IPreC) poderia fornecer efeito protetor de tecido em um local remoto por vias de sinalização anti-inflamatórias, neuronais e humorais.

Objetivos: O objetivo do estudo foi investigar os possíveis efeitos protetores do IPreC remoto no miocárdio após a oclusão transitória da artéria cerebral média (MCAo) em ratos com diabetes induzida por estreptozotocina (STZ) e ratos não diabéticos.

Métodos: 48 ratos Sprague Dawley machos foram divididos em oito grupos: grupos Sham, STZ, IPreC, MCAo, IPreC + MCAo, STZ + IPreC, STZ + MCAo e STZ + IPreC + MCAo. Induzimos MCAo sete dias após a diabetes induzida por STZ e realizamos IPreC 72 horas antes do MCAo. A lesão miocárdica remota foi investigada histopatologicamente. Os níveis de proteína Bax, Bcl2 e caspase-3 foram medidos pela análise Western Blot. O estado de antioxidante total (TAS), e o estado de oxidação total (TOS) do tecido miocárdico foram medidos por meio de um estudo colorimétrico. O índice de estresse oxidativo (OSI) foi calculado como a relação TOS-TAS. Para todas as análises estatísticas, os valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos.

Resultados: Observamos danos graves, incluindo necrose, congestão e infiltração de células mononucleares no tecido miocárdico dos grupos diabético e isquêmico. Nesses grupos os níveis de TOS e OSI foram significativamente maiores; os níveis de TAS foram inferiores aos dos grupos relacionados com IPreC ($p < 0,05$). O IPreC melhorou marcadamente as alterações histopatológicas e aumentou os níveis de TAS em IPreC + MCAo e STZ + IPreC + MCAo em comparação com os grupos MCAo e STZ + MCAo ($p < 0,05$). Em ratos não diabéticos, MCAo ativou a morte celular apoptótica através do aumento da relação Bax / Bcl2 e dos níveis de caspase-3. IPreC reduziu a morte celular apoptótica pela supressão de proteínas pró-apoptóticas. O diabetes aumentou acentuadamente os níveis de proteína apoptótica e o efeito não foi revertido pelo IPreC.

Conclusões: Podemos sugerir que o IPreC atenua a lesão miocárdica através da melhora dos achados histológicos, ativando mecanismos antioxidantes e induzindo atividade antiapoptótica em ratos diabéticos. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(6):516-526)

Palavras-chave: Precondicionamento Isquêmico Miocárdico; Artéria Cerebral Média; Ratos; Diabetes Mellitus Experimental.

Abstract

Background: Remote ischemic preconditioning (IPreC) could provide tissue-protective effect at a remote site by anti-inflammatory, neuronal, and humoral signaling pathways.

Objectives: The aim of the study was to investigate the possible protective effects of remote IPreC on myocardium after transient middle cerebral artery occlusion (MCAo) in streptozotocin-induced diabetic (STZ) and non-diabetic rats.

Methods: 48 male Sprague Dawley rats were divided into eight groups: Sham, STZ, IPreC, MCAo, IPreC+MCAo, STZ+IPreC, STZ+MCAo and STZ+IPreC+MCAo groups. We induced transient MCAo seven days after STZ-induced diabetes, and performed IPreC 72 hours before transient MCAo. Remote myocardial injury was investigated histopathologically. Bax, Bcl2 and caspase-3 protein levels were measured by Western blot analysis. Total antioxidant status (TAS), total oxidant status (TOS) of myocardial tissue were measured by colorimetric assay. Oxidative stress index(OSI) was calculated as TOS-to-TAS ratio. For all statistical analysis, p values < 0.05 were considered significant.

Results: We observed serious damage including necrosis, congestion and mononuclear cell infiltration in myocardial tissue of the diabetic and ischemic groups. In these groups TOS and OSI levels were significantly higher; TAS levels were lower than those of IPreC related groups ($p < 0.05$). IPreC had markedly improved histopathological alterations and increased TAS levels in IPreC+MCAo and STZ+IPreC+MCAo compared to MCAo and STZ+MCAo groups ($p < 0.05$). In non-diabetic rats, MCAo activated apoptotic cell death via increasing Bax/Bcl2 ratio and caspase-3 levels. IPreC reduced apoptotic cell death by suppressing pro-apoptotic proteins. Diabetes markedly increased apoptotic protein levels and the effect did not reversed by IPreC.

Conclusions: We could suggest that IPreC attenuates myocardial injury via ameliorating histological findings, activating antioxidant mechanisms, and inducing antiapoptotic activity in diabetic rats. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(6):516-526)

Keywords: Ischemic Preconditioning Myocardial; Middle Cerebral Artery; Rats; Diabetes Mellitus, Experimental.

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

Correspondência: Ozge Altintas •

Kırklareli State Hospital, Kırklareli – Turquia

E-mail: dr.ozgealtintas@gmail.com

Artigo recebido em 23/01/2017, revisado em 20/06/2017, aceito em 31/07/2017

DOI: 10.5935/abc.20170164

Introdução

O pré-condicionamento isquêmico (IPrEC) foi descrito como redutor da lesão de isquemia-reperfusão ao desencadear episódios transientes e breves de isquemia para órgãos alvo. O IPrEC pode ser induzido localmente quando o estímulo de pré-condicionamento é aplicado ao mesmo tecido ou pode ser uma proteção em tecidos distantes, um fenômeno conhecido como IPrEC remoto (rIPrEC).¹ O rIPrEC pode aplicar-se principalmente a um órgão alvo, mas se uma isquemia breve é induzida em tecido não alvo, confere proteção em um local remoto, como o cérebro, tecido miocárdico adjacente não infartado, pulmão, rim, intestino ou músculo esquelético. O rIPrEC produz um grau similar de proteção de tecido como faz o IPrEC.¹⁻⁵ Estudos recentes indicaram que uma isquemia-reperfusão breve induzida em tecido adicional poderia fornecer efeito protetor de tecido em um local remoto por vias de sinalização anti-inflamatórias, neuronais e humorais.^{1,6}

Vários estudos mostraram que a hiperglicemia causa disfunção endotelial nas barreiras sanguíneas e cardiomiopatia diabética.⁷⁻⁹ Estudos clínicos demonstraram que a hiperglicemia aumentou o tamanho da área de infarto isquêmico e causou pobre desfecho clínico após o AVC.¹⁰

O estresse oxidativo é um parâmetro principal para avaliação de lesões de isquemia/reperfusão em pacientes com diabetes mellitus.^{11,12} As células do miocárdio também sofrem morte em resposta a hiperglicemia e lesão de isquemia/reperfusão.¹³ No presente estudo, postulamos que existe um possível efeito remoto do pré-condicionamento isquêmico cerebral no miocárdio.

O banco de dados atual mostra a conexão entre doença cardíaca e AVC agudo. A arritmia cardíaca, a disfunção miocárdica e a elevação da enzima cardíaca sérica são conhecidas por se desenvolver após o acidente vascular cerebral agudo.¹⁴ Os eventos cerebrovasculares isquêmicos agudos podem induzir várias alterações miocárdicas. As lesões cardíacas não são observadas antes de seis horas após o evento cerebral agudo, e não mais de duas semanas, ocorrendo lesão cardíaca como resultado da ativação intensa do sistema nervoso simpático.¹⁵

Diabetes é um importante fator de risco modificável para acidentes vasculares cerebrais, especialmente acidentes vasculares cerebrais isquêmicos. Neste estudo, nós hipotetizamos que o pré-condicionamento isquêmico poderia desempenhar um papel crucial na cardio-neuroproteção, que foi desencadeada pela hiperglicemia. Portanto, buscamos avaliar o efeito do pré-condicionamento isquêmico remoto no tecido miocárdico após a lesão transitória intraluminal de reperfusão isquêmica cerebral intra-angina em ratos diabéticos e não-diabéticos.

Métodos

Animais

Todos os animais foram obtidos do Laboratório Experimental de Pesquisa Animal da Bezmialem Vakif University, Istambul, Turquia. Os animais tiveram acesso livre

aos alimentos e à água a temperatura ambiente controlada (22-25°C) sob um ciclo 12/12 horas diurno / noturno durante a duração do estudo. Durante os procedimentos cirúrgicos, a temperatura corporal foi monitorada usando um termômetro infravermelho Nimomed®.

Indução de diabetes mellitus experimental por Estreptozotocina em ratos

A estreptozotocina (STZ) induz diabetes em 3 dias, destruindo as células beta pancreáticas.^{16,17} A solução de estreptozotocina (STZ, Sigma Chemical Corp., Alemanha) foi preparada em tampão de citrato a 0,1 mol/L, pH 4,5, imediatamente antes da utilização. O diabetes foi induzido em ratos por uma única injeção de STZ na dose de 50 mg/kg do peso corporal intraperitonealmente e foram alimentados normalmente a partir de então. A insulina não foi administrada. Os outros grupos de animais receberam um volume igual de solução salina. As concentrações de glicose no sangue foram monitoradas antes da injeção de STZ, na 6ª hora após a injeção de STZ e no 3º dia após a injeção de STZ usando um ACCU-CHEK® (Active Glucometer, Roche Diagnostics GmbH, Alemanha). As amostras de sangue foram coletadas das veias dorsais do pé do rato. Os ratos com uma concentração de glicose superior a 300 mg/dL foram considerados diabéticos.^{18,19} Todos os ratos tornaram-se diabéticos após a injeção de STZ. De acordo com a pesquisa experimental publicada, cerca de seis horas depois, ocorre hipoglicemia com altos níveis de insulina no sangue.¹¹ Para contra-arrestar a hipoglicemia inicial após a injeção de STZ, incluímos a opção de que os ratos tomassem 10% de dextrose na água fornecida aproximadamente 6 horas após a injeção de STZ, além da sua água normal, durante as primeiras 24 horas.

Pré-condicionamento isquêmico (IPrEC)

O pré-condicionamento isquêmico (IPrEC) envolveu três ciclos de 10 minutos de reperfusão e 10 minutos de oclusão da Artéria carótida interna proximal unilateral esquerda.⁵ O IPrEC foi realizada 72 horas antes de MCAo e 4 dias após em ratos diabéticos induzidos por STZ. Os animais foram anestesiados com cetamina (4 mg / 100 g) e xilazina (1,5 mg / 100 g) por injeção intramuscular e colocados em uma placa de operação na posição supina. Suas cabeças e membros foram fixados. Após o barbeado e a esterilização, realizou-se uma incisão medial cervical (3-4 cm de comprimento). A fáscia precervical e os músculos foram isolados com fórceps, e fáscia e músculo no interior do esternocleidomastoideo foram dissociados. Os pulsos arteriais eram visíveis. Os tecidos que rodeavam a artéria foram cuidadosamente dissociados, sem lesão no nervo vago. A artéria carótida comum esquerda e a artéria carótida externa esquerda foram expostas através de uma incisão na linha média do pescoço. Primeiro, a artéria carótida interna esquerda (ACI) foi ocluída por micro clamp. Depois, o micro clamp foi removido para restaurar o fluxo sanguíneo após 10 minutos de reperfusão, seguido de 10 minutos de oclusão. Após a remoção do micro clamp, observamos que a ACI esquerda foi reinjetada de forma anterogradia. Os controles da cirurgia Sham foram operados com os mesmos procedimentos sem oclusão da artéria.

Oclusão da artéria cerebral média (MCAo)

O modelo de AVC mais comum, devido à sua relevância para o acidente vascular cerebral humano, é o MCAo focal.^{20,21} No presente estudo, induzimos um MCAo proximal transitório de 3 horas seguido de reperfusão de 3 horas para causar lesão remota de isquemia-reperfusão afim de medir o nível de marcadores de estresse oxidativo e verificar se eles estavam associados com danos no tecido miocárdico e também o possível efeito protetor do pré-condicionamento isquêmico. A isquemia cerebral focal foi induzida utilizando uma técnica endovascular de oclusão arterial cerebral média, conforme descrito anteriormente.^{20,21} A operação sham consistiu na mesma manipulação, mas sem introdução do monofilamento.

Design do estudo

A análise de potência foi utilizada para estimar o tamanho da amostra. O tamanho da amostra foi calculado para ser quarenta e oito com uma margem de erro de 3% em um nível de significância de 0,05 para o valor de potência de 80% (erro Tipo I = 0,05; potência estatística = 0,80). Quarenta e oito ratos machos Sprague-Dawley (450-500 g; 10-12 meses) foram divididos em oito grupos; Grupo operado Sham (n = 6), grupo de ratos diabéticos induzidos por STZ (STZ) (n = 6), grupo MCAo (n = 6), grupo pré-condicionamento isquêmico (IPreC) (n = 6), pré-condicionamento isquêmico (IPreC) + Grupo MCAo (n = 6), Grupo de diabéticos (STZ) pré-condicionamento isquêmico (IPreC) (n = 6), Grupo de Diabéticos (STZ) Grupo MCAo (n = 6) e Diabético (STZ) Pré-condicionamento isquêmico (IPreC) + Grupo MCAo (n = 6).

Um MCAo proximal transitório de 3 horas foi induzido nos grupos experimentais (MCAo, IPreC + MCAo, STZ + MCAo, STZ + IPreC + MCAo). Induzimos MCAo sete dias após a diabetes induzida por STZ e também realizamos IPreC 72 horas antes do MCAo para avaliar se o IPreC poderia ter um efeito protetor no tecido remoto. Todos os animais foram sacrificados na 6ª hora após 3 horas de oclusão seguida de 3 horas de reperfusão. Os volumes totais de infarto hemisférico de cada cérebro de ratos foram avaliados analisando.^{2,3,5} alterações de coloração do cloreto de trifêniltetrazólio (TTC) nos gânglios basais e córtex, que são as localizações do núcleo isquêmico neste modelo. Além disso, todos os animais foram pesados todos os dias durante o período de estudo usando uma escala digital. As concentrações de glicose no sangue foram monitoradas antes da injeção de STZ, na 6ª hora após a injeção de STZ, no 3º dia após a injeção de STZ e após o sacrifício dos ratos.

Avaliação do volume de infarto

Os volumes de infarto foram calculados usando seções cerebrais tingidas com TTC, conforme descrito anteriormente.⁵ Após o sacrifício, os cérebros foram removidos imediatamente e cortados em seções coronais de 2 mm. As amostras foram então incubadas durante 30 min numa solução a 2% de TTC a 37°C e fixadas por imersão em 10% de solução de formalina tamponada. Cinco seções cerebrais por animal foram coradas com TTC e depois fotografadas. Os volumes de infarto cerebral foram avaliados utilizando o programa de análise de imagem do Adobe Photoshop CS5 estendido (versão 12.1).

Homogeneização de tecidos

O ventrículo esquerdo foi cortado em pedaços adequadamente pequenos para análise (300 mg) e colocado em tubos de microcentrifugado, lavado 3x com 1 ml de PBS e aspirado. Foram utilizadas pérolas de aço inoxidável (mistura de 1,6 mm) para homogeneização com tampão de lise NP-40 (Tris-Cl 2 mM pH 7,5, NaCl 150 mM, glicerol a 10% e NP-40 a 0,2% mais um coquetel inibidor de protease). Após a homogeneização, os homogeneizados foram centrifugados a 19,700 x g durante 30 minutos a + 4°C. O sobrenadante foi usado como amostra de proteína.

Medição do estado do oxidante total

O nível de TOS do miocárdio foi medido usando um novo método automatizado desenvolvido por Erel.²² Os oxidantes presentes numa amostra oxidam o íon ferroso de um complexo de o-dianisidina para íon férrico. A oxidação é aumentada pelo glicerol, que é abundante no meio de reação, e o íon férrico forma um complexo colorido com laranja xilenol em condições ácidas. A intensidade da cor, que pode ser medida por espectrofotometria, está associada ao nível total de oxidantes presentes. O peróxido de hidrogênio é usado para calibrar o ensaio e os resultados são expressos em termos de micromoles de peróxido de hidrogênio equivalente por litro (mmol H₂O₂ equiv./l).

Medição do estado antioxidante total

O nível de TAS do miocárdio foi medido usando outro método inovador automatizado desenvolvido por Erel.²³ Envolve a produção do radical hidroxilo, que é um potente reagente biológico. Uma solução de íons ferrosos (Reagente 1) é misturada com peróxido de hidrogênio (Reagente 2). Os radicais produzidos pelo radical hidroxilo, incluindo o catião do radical dianisidinilo marrom, também são potentes em termos biológicos. Assim, é possível medir a capacidade antioxidante de uma amostra em termos de inibição de reações de radicais livres iniciadas pela produção do radical hidroxilo. A variação nos dados de ensaio é muito baixa (menos de 3%) e os resultados são expressos como mmol Trolox equiv./l. Os resultados foram dados para 1 mg de proteína total em tecido.

Medição do índice de estresse oxidativo (OSI)

O nível de OSI foi a relação do TOS-miocárdico e o TAS miocárdico, mas os valores de TAS foram alterados para mmol/l. Cada OSI foi calculado da seguinte forma: OSI (unidades arbitrárias) = TOS (mmol H₂O₂/l) / TAS (mmol Trolox/l).²⁴

Análise histopatológica

O ventrículo esquerdo também foi avaliado para análise histopatológica. As seções foram coradas com os métodos de hematoxilina-eosina e tricromo de Masson. Usamos hematoxilina-eosina para detecção rotineira de alterações patológicas, incluindo necrose, congestionamento e infiltração. O método tricrômico de Masson foi escolhido para determinar a fibrose no miocárdio, se houver. As seções foram examinadas e marcadas por um observador que era cego à identificação dos grupos usando um microscópio Nikon

Eclipse i5 com câmera Nikon DS-Fi1c e sistemas de análise de imagem Nikon NIS Elements versão 4.0 (Nikon Instruments Inc., Tóquio, Japão). O dano do miocárdio foi avaliado em termos de necrose, congestionamento e infiltração de células mononucleares. Cada dado foi classificado como: 0: ausente, 1: mínimo, 2: moderado, 3: dano severo.

Western Blot

A proteína de membrana total foi extraída das amostras de tecido homogeneizado do modo seguinte. Os tecidos cardíacos de todos os grupos foram homogeneizados em tampão de lise (Tris-Cl 2 mM pH 7,5, NaCl 150 mM, glicerol a 10% e coquetel inibidor de protease NP-40 + 0,2%) durante 30 min em gelo. Em seguida, os homogeneizados foram centrifugados (Beckman Coulter, Krefeld, Alemanha) a 19,700 x g durante 10 min a 4° C, e o sobrenadante final foi utilizado como proteína de membrana total. As amostras de gel foram feitas adicionando 100 µl de tampão de amostra de Laemmli contendo 2% de SDS (Santa Cruz, Paso Robles, CA) a uma proteína total de 10 mg. A concentração de proteína foi medida usando o método de Bradford, foram carregados 40 microgramas de proteína total de cada amostra em um gel de electroforese de poli(acrilamida de poliéster de sódio a 8% a 12% (PAGE) para separação. A proteína separada foi transferida para uma membrana de difluoreto de polivinilideno (PVDF) (Millipore, Billerica, MA). Após a incubação em 5% de leite desnatado durante 2 h à temperatura ambiente para bloquear a ligação não específica, a membrana de PVDF foi feita reagir durante 16 h a 4° C. Os anticorpos monoclonais de coelho anti-rato caspase 3, Bax e Bcl-2 foram adquiridos da Sigma -Aldrich (St. Louis, MO, EUA). Todos os anticorpos foram diluídos 1: 1000 em solução salina tamponada com Tris mais Tween 20 (TBST: Tris HCl 20 mM, NaCl 137 mM e Tween-20 a 0,1%, pH 7,6) contendo 5 de leite em pó desnatado. A membrana foi então lavada com solução salina tamponada com tris mais Tween (TBST: Tris HCl 20 mM, NaCl 137 mM e Tween-20 a 0,1%, pH 7,6) três vezes durante 10 minutos cada vez e incubadas com peroxidase de rábano (HRP) - Anticorpos de IgG anti-coelho marcados diluídos 1: 5000 em TBS contendo 5% de leite desnatado (Santa Cruz). Finalmente, a membrana de PVDF foi lavada três vezes com TBST por 10 min cada vez, feita reagir com o substrato de transferência Western Pierce ECL (Thermo Scientific) e visualizada utilizando o Fusion Fx7 Imaging System (Vilber Lourmat SA, França). O anticorpo da β -actina (Santa Cruz) foi utilizado como um controle de carga. Para análise semiquantitativa, as escalas de cinza das bandas Caspase-3, Bax, Bcl-2 e β -actina foram medidas usando o software Image J. A proporção de Caspase 3, Bax, Bcl-2 para β -actina foi calculada.

Análise estatística

A normalidade de todos os dados foi testada com o teste Kolmogorov-Smirnov D. Uma vez que eles foram normalmente distribuídos (teste Kolmogorov-Smirnov D, $p \geq 0,05$), o teste ANOVA paramétrico (post-hoc: HSD de Tukey) foi utilizado para comparações múltiplas. As medidas contínuas são expressas como média e desvio padrão (média $\pm$ 2SD) para cada grupo. Os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. Todas

as análises estatísticas e gráficos de barras foram realizadas com SPSS 20.0 (IBM, Nova York, EUA), MS Office Excel e Graph Pad Prism 6.

Resultados

Avaliação dos parâmetros de estresse oxidativo

O valor de TAS miocárdico médio mais baixo foi detectado em $0,96 \pm 0,15$ (média $\pm$ 2SD) do grupo STZ + MCAo, enquanto os valores mais altos foram medidos como $1,58 \pm 0,56$ e $1,57 \pm 0,88$ nos grupos sham e IPreC + MCAo, respectivamente. A indução de lesão por reperfusão de isquemia diminuiu significativamente o TAS miocárdico em todos os grupos relacionados quando comparado aos grupos sham e IPreC ($p = 0,003$ e $p = 0,042$, respectivamente). Além disso, o pré-condicionamento isquêmico aumentou significativamente o valor médio de TAS do miocárdio após lesão de isquemia-reperfusão em ratos não-diabéticos (IPreC + MCAo versus MCAo ($1,07 \pm 0,30$), $p = 0,008$), enquanto o efeito protetor não apareceu em ratos diabéticos (STZ + MCAo + IPreC ($1,13 \pm 0,50$) versus STZ + MCAo ($0,96 \pm 0,30$), $p > 0,05$).

Os níveis médios de TOS do miocárdio dos grupos STZ e MCAo foram $12,79 \pm 1,12$ e $12,74 \pm 1,54$, respectivamente. Assim, esses níveis de grupos IPreC ($11,17 \pm 1,26$) e sham ($11,05 \pm 1,56$) foram semelhantes. O resultado pode indicar que o pré-condicionamento isquêmico não excede o limiar de danos nos tecidos. Além disso, um estudo clínico relatou que o diabetes pode prevenir o pré-condicionamento isquêmico.²⁵ Em contraste, descobrimos que o pré-condicionamento isquêmico reduziu a capacidade oxidante em ratos diabéticos (STZ vs. IPreC + STZ ($11,62 \pm 1,74$), $p = 0,036$). Da mesma forma, o IPreC reduziu significativamente o nível médio de TOS miocárdico em ratos diabéticos e não diabéticos submetidos à oclusão da artéria cerebral média (MCAo vs. IPreC + MCAo ($10,96 \pm 1,72$), $p < 0,001$; STZ + MCAo ($12,81 \pm 1,46$) vs. STZ + MCAo + IPreC ($12,33 \pm 0,58$), $p = 0,04$).

Em todos os grupos de estudo, o maior valor do OSI, que é determinado com base na relação miocárdica TOS/TAS, foi detectado como $12,15 \pm 4,26$ e $13,61 \pm 5,28$ nos grupos MCAo e STZ + MCAo, respectivamente. Tanto os ratos diabéticos como os não diabéticos que foram induzidos por lesão de isquemia-reperfusão, demonstraram significativamente valores inferiores de OSI após IPreC, em comparação com os não relacionados a IPreC (MCAo vs. IPreC + MCAo, $p = .005$ e STZ + MCAo vs. STZ + IPreC + MCAo, $p = 0,037$).

Os níveis médios de estado antioxidante total do miocárdio (TAS, Figura 1A), estado de oxidação total (TOS, Figura 1B) e índice de estresse oxidativo calculado (OSI: TOS/TAS, Figura 2) para todos os grupos são mostrados em gráficos de barras.

Histopatologia do miocárdio

A arquitetura histológica dos tecidos cardíacos do grupo IPreC foi semelhante à do grupo sham (Figura 3 (1)). Os tecidos cardíacos de grupos isquêmicos e diabéticos apresentaram alterações histopatológicas graves, incluindo

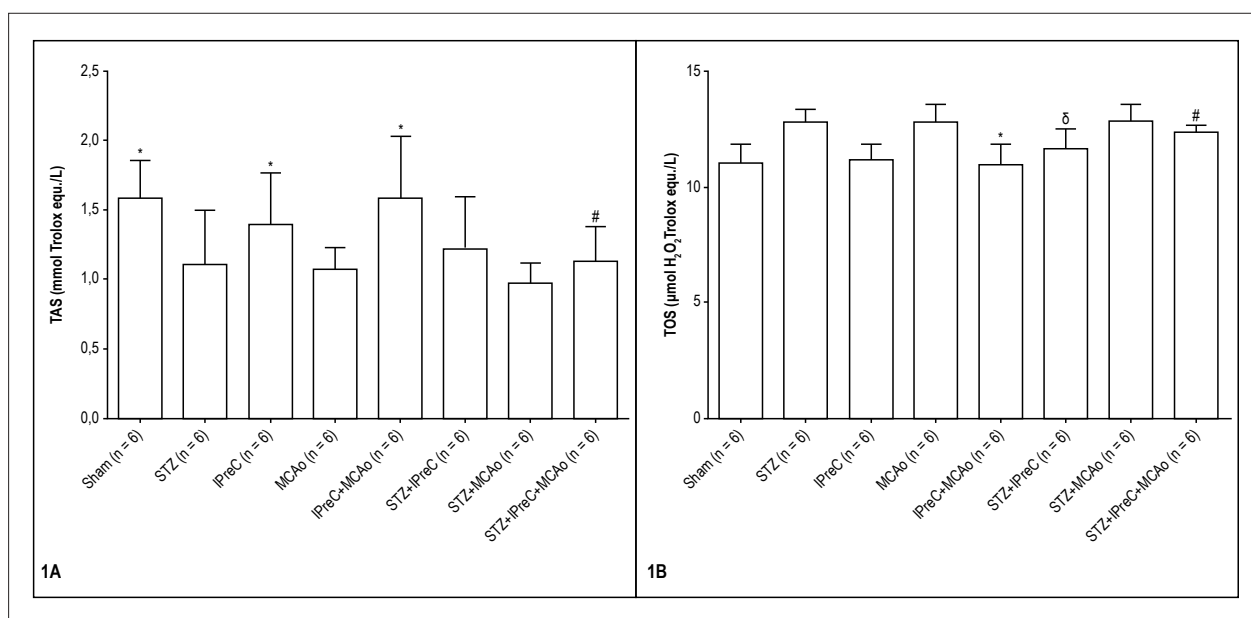


Figura 1 – Nível médio de TAS do miocárdio (estado antioxidante total) e TOS (estado do oxidante total) em todos os grupos. (* $p < 0,05$ versus grupo MCAo, $np < 0,05$ vs. STZ + grupo MCAo, $\delta p < 0,05$ vs. grupo STZ. ANOVA unidirecional, teste HSD de Tukey pós-hoc. (STZ, diabéticos induzidos por Estreptozotocina, IPreC, Pré-condicionamento isquêmico, MCAo, oclusão da artéria cerebral média).

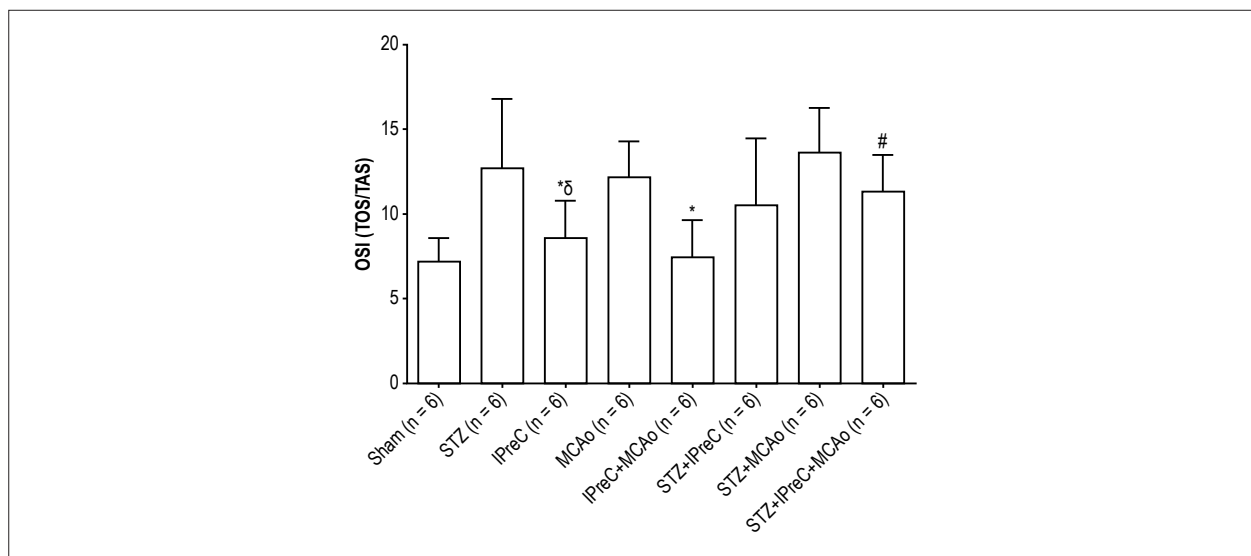


Figura 2 – Valores médios de OSI (índice de estresse oxidativo) em todos os grupos. (* $p < 0,05$ versus grupo MCAo, $np < 0,05$ vs. STZ + grupo MCAo, $\delta p < 0,05$ vs. grupo STZ. ANOVA unidirecional, teste HSD de Tukey pós-hoc. (STZ, diabéticos induzidos por Estreptozotocina, IPreC, Pré-condicionamento isquêmico, MCAo, oclusão da artéria cerebral média).

congestão, necrose e infiltração de células mononucleares. O escore médio de congestão (MCS) do tecido miocárdico foi semelhante entre STZ e MCAo ($p > 0,05$, $2,00 \pm 1,42$, $2,00 \pm 1,26$, respectivamente). O valor médio de congestionamento miocárdico mais alto foi avaliado no grupo STZ + MCAo ($2,50 \pm 1,10$). O IPreC remoto diminuiu o escore de congestão miocárdica nos grupos IPreC + MCAo ($1,85 \pm 0,76$) (Figure 3 (2a)) e STZ + IPreC + MCAo ($1,87 \pm 1,78$) (Figure 3 (2b)) quando comparados aos grupos MCAo e STZ + MCAo, respectivamente.

Essas diferenças não foram encontradas estatisticamente significativas entre os grupos ($p > 0,05$).

As fibrilas necróticas raramente apareceram no tecido miocárdico de grupos IPreC e sham. O escore de necrose média (MNS) do miocárdio no grupo IPreC foi registrado como $2,00 \pm 1,26$. Esse escore não foi encontrada significativamente diferente da do grupo sham ($p > 0,05$). Diabetes e isquemia causaram necrose coagulativa extensa ao longo do parênquima cardíaco, em comparação com o grupo sham ($p = 0,001$, $p < 0,001$, respectivamente).

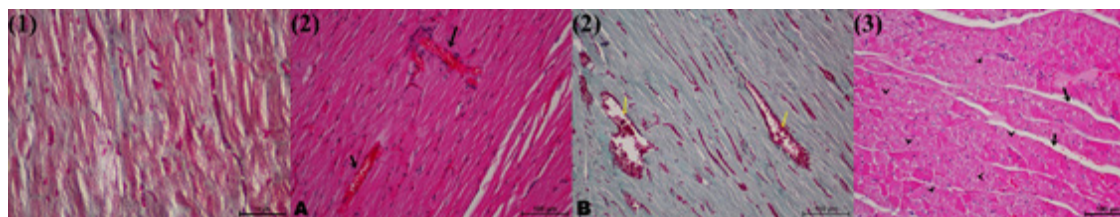


Figura 3 – (1) Visão histológica normal das miofibrilas cardíacas no grupo IPreC. (Seção longitudinal, Coloração de Masson Trichrome, ampliação: 40X). (2) Congestão nos grupos IPreC + MCAo (A) e STZ + IPreC + MCAo (B). Visão geral da miofibrila é aparência quase normal. (Seção longitudinal, A. H-E, coloração B. Coloração Masson Trichrome, ampliação: 20X). (3) As áreas coradas eosinofílicas mostram miofibrilas necróticas que são falta de núcleos (pontas de seta) no grupo STZ. As setas indicam espaços entre miofibrilas cardíacas. Esses espaços indicam área necrótica e, provavelmente edema intersticial. (STZ, diabéticos induzidos por Estreptozotocina, IPreC, pré-condicionamento isquêmico, MCAo, oclusão da artéria cerebral média, seção transversal, coloração H-E, ampliação: 20X).

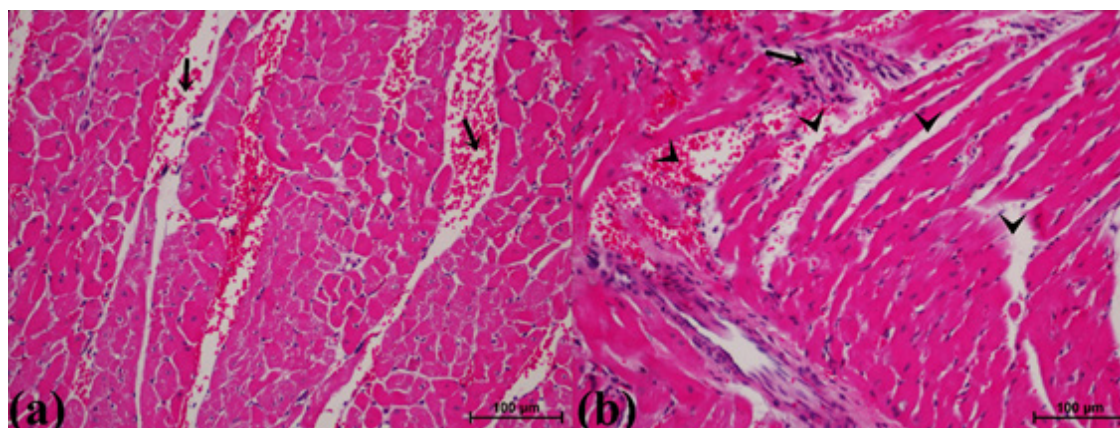


Figura 4 – (a) Congestão (setas) destruiu miofibrilas no grupo STZ + MCAo. As miofibrilas cardíacas estão separadas umas das outras, juntamente com a área congestiva. Essas áreas provavelmente parecem ser áreas necróticas acompanhadas de edema intersticial. (Seção transversal, coloração H-E, ampliação: 20X). (b) Infiltração de células mononucleares, congestão e edema intersticial em áreas necróticas (setas) destruiu miofibrilas cardíacas no grupo STZ + MCAo (STZ, diabéticos induzidos por Estreptozotocina, IPreC, pré-condicionamento isquêmico, MCAo, oclusão da artéria cerebral média, seção longitudinal, coloração HE, Ampliação: 20X).

Após a lesão de isquemia-reperfusão em ratos diabéticos, as fibrilas miocárdicas e os núcleos de miócitos tornaram-se pouco visíveis e quase desapareceram (Figura 3 (3)) e os espaços entre fibrilas miocárdicas se tornaram maiores, provavelmente indicando edema intersticial (Figura 4 (b)). O MNS mais alto foi detectado como $2,66 \pm 1,04$ no grupo STZ + MCAo. Mais uma vez, existem diferenças consistentes entre os grupos IPreC + MCAo e STZ + IPreC + MCAo e os grupos MCAo e STZ + MCAo quanto ao escore de necrose média ($p < 0,001$, para ambos).

A infiltração de células mononucleares foi observada principalmente em torno das áreas necróticas acompanhadas de edema intersticial em grupos isquêmicos, incluindo MCAo e STZ + MCAo (Figura 4 (b)). Os valores médios de infiltração mais altos (MIS) foram registrados no grupo MCAo e STZ + MCAo. A infiltração destruiu severamente as miofibrilas e degenerou o miocárdio nos grupos MCAo (Figura 5A) e STZ + MCAo (Figura 5B). O pré-condicionamento isquêmico remoto reduziu a infiltração de células mononucleares no parênquima miocárdico após MCAo em ratos diabéticos e não-diabéticos em comparação com controles não

pré-condicionados (MCAo ($2,16 \pm 1,5$) vs. IPreC + MCAo ($0,57 \pm 0,46$), $p = 0,013$ e STZ + MCAo ($2,83 \pm 0,82$) vs. STZ + IPreC + MCAo ($1,57 \pm 1,06$), $p < 0,001$). Entre os grupos STZ, IPreC e STZ + IPreC, não houve diferença significativa em relação ao MIS ($p > 0,05$). Como resultado, induzir estímulos de pré-condicionamento isquêmico remoto abaixo do limiar de dano, poderia reprimir a resposta inflamatória e oxidativa celular a lesões isquêmicas e diabetes, o que poderia prevenir lesões cardíacas remotas. Os escores de lesões do miocárdio como escore médio de congestão, escore de necrose média e escore médio de infiltração de células mononucleares para todos os grupos de estudo são mostrados na Figura 6 (a), 6 (b) e 6 (c), respectivamente.

Análise Western Blot

No grupo MCAo, a relação Bax/Bcl2 foi de $1,18 \pm 0,26$, e essa proporção foi encontrada como $0,72 \pm 0,3$ no grupo IPreC ($p = 0,026$) e $0,09 \pm 0,06$ no grupo sham ($p < 0,001$). Relação Bax/Bcl2 marcadamente reduzida no grupo IPreC + MCAo em comparação com o grupo MCAo ($p < 0,001$).

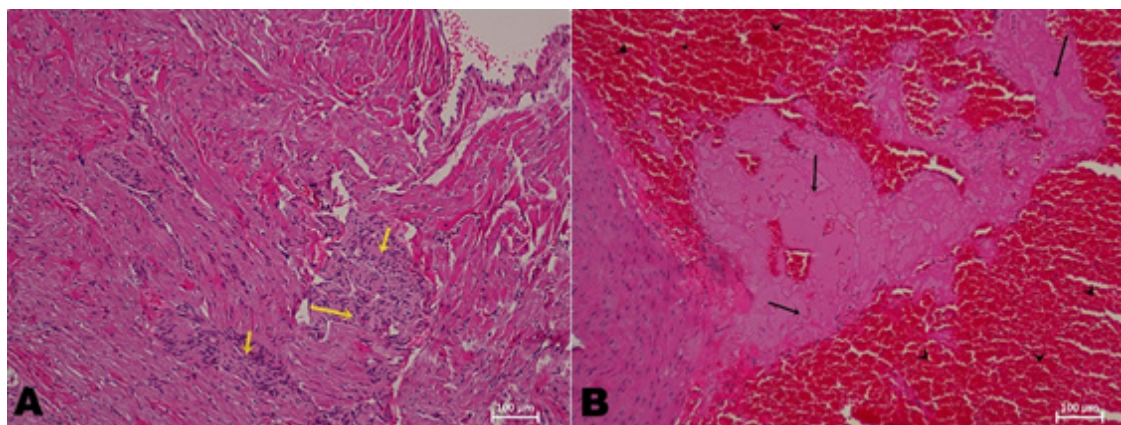


Figura 5 – A) Miocárdio degenerado causado por infiltração de células mononucleares (setas) no grupo MCAo. **B)** Miodegeneração severa com edema intersticial, necrose (setas) e congestão (pontas de seta), no grupo STZ + MCAo. (STZ, diabéticos induzidos por Estreptozotocina, IPreC, pré-condicionamento isquêmico, MCAo, oclusão da artéria cerebral média, seção longitudinal, coloração H-E, ampliação: 10X).

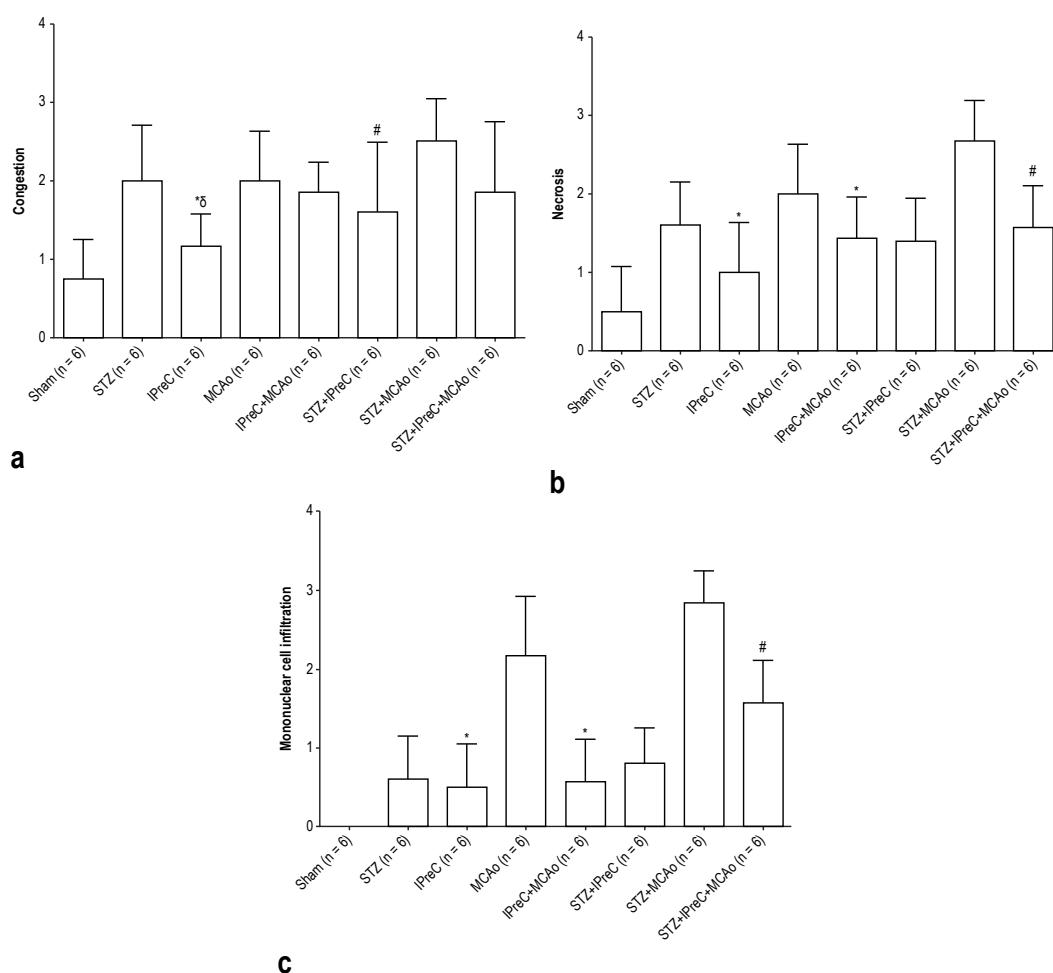


Figura 6 – A) Escore médio do congestionamento em todos os grupos. (* $p < 0,05$ versus grupo MCAo, # $p < 0,05$ vs. STZ + grupo MCAo, $\delta p < 0,05$ vs. grupo STZ. **B)** Escore médio de necrose em todos os grupos. (* $p < 0,05$ vs. MCAo group, # $p < 0,05$ vs. STZ + grupo MCAo. **C)** Escore médio de infiltração de células mononucleares em todos os grupos. (* $p < 0,05$ vs. MCAo grupo, # $p < 0,05$ vs. STZ + grupo MCAo (ANOVA unidirecional, HSD Tukey pós-hoc Teste STZ, diabéticos induzidos por estreptozotocina, IPreC, pré-condicionamento isquêmico, MCAo, oclusão da artéria cerebral média).

O nível de Caspase 3 foi maior no grupo MCAo ($1,29 \pm 0,12$) em comparação com os grupos sham ($0,35 \pm 0,06$) e IPreC ($0,82 \pm 0,30$) ($p < 0,001$). Portanto, esse nível foi menor no grupo IPreC + MCAo ($0,52 \pm 0,02$, $p < 0,001$). IPreC suprimiu o progresso da apoptose em ratos isquêmicos não-diabéticos.

A apoptose do miocárdio foi severamente induzida pela diabetes em todos os grupos de estudo com diabetes, incluindo os grupos STZ, STZ + IPreC, STZ + MCAo e STZ + IPreC + MCAo. A maior relação de Bax/Bcl2 e os níveis de proteína da caspase 3 foram detectados nesses grupos. A diabetes isolada principalmente induziu a morte das células apoptóticas através de proteínas ativadas Bax e Caspase-3 e suprimiu a atividade de Bcl-2. O pré-condicionamento não mostrou nenhum efeito protetor contra a apoptose em grupos diabéticos. A análise de Western blots e a razão média de Bax/Bcl-2 e os níveis de caspase 3 de todos os grupos são mostrados na Figura 7 e 8, respectivamente.

Pré-condicionamento isquêmico reduz o volume total de infarto

Não observamos nenhuma área de infarto nas seções cerebrais tingidas com TTC dos grupos STZ, Sham, IPreC e STZ + IPreC. O pré-condicionamento isquêmico antes da isquemia cerebral reduziu significativamente o tamanho do infarto em comparação com os demais grupos [IPreC + MCAo ($27,26 \pm 20,04 \text{ mm}^3$) vs. MCAo ($109,07 \pm 30,56 \text{ mm}^3$) $p < 0,001$; STZ + IPreC + MCAo ($38,70 \pm 19,18 \text{ mm}^3$) vs. STZ + MCAo ($165,87 \pm 82 \text{ mm}^3$) $p < 0,001$, respectivamente]. Além disso, detectamos que o pré-condicionamento isquêmico poderia melhorar a lesão isquêmica em diabetes [STZ + IPreC + MCAo vs. MCAo $p < 0,001$].

Discussão

Distúrbios cardiovasculares, incluindo hipertensão, arritmias cardíacas, liberação de biomarcadores de lesão cardíaca e disfunção ventricular esquerda são observados principalmente após vários tipos de lesão cerebral, como trauma, acidente vascular cerebral isquêmico e hemorragia subaracnóidea.^{14,26,27} A lesão cardíaca neurogênica aumenta o risco de mortalidade e morbidade.^{28,29} A lesão neurológica afeta o tecido cardíaco através da inflamação e da liberação da catecolamina. Ambas causam morte de células cardíacas.³⁰ Diabetes é um importante fator de risco modificável para acidentes vasculares cerebrais, especialmente acidentes vasculares cerebrais isquêmicos. Foi afirmado em estudos anteriores que a hiperglicemia também causou cardiomiopatia e resultou em similares complicações cardiovasculares com isquemia.^{7,8,12}

A resposta precoce das células do miocárdio contra a hiperglicemia é a morte de células cardíacas.¹³ Dois tipos de morte celular, incluindo necrose e apoptose, são detectados em cardiomiócitos de animais diabéticos.³¹ A necrose é uma morte celular descontrolada em resposta ao estresse oxidativo. Isso provoca depleção de ATP e muda rapidamente a integridade da membrana plasmática, que acompanha a inflamação e danifica seriamente não apenas as células relacionadas, mas também células vizinhas.^{32,33} No presente

estudo, tentamos avaliar lesões cardíacas remotas após oclusão cerebral média em ratos diabéticos. Observamos extensas áreas necróticas no miocárdio de grupos STZ e MCAo, especialmente em grupos STZ + MCAo. Além disso, inflamação e edema foram vistos em torno das áreas necróticas desses grupos. O maior escore necrótico médio foi detectado no grupo STZ + MCAo em comparação com outros grupos ($p < 0,05$). O IPreC é eficaz na redução do dano cardíaco induzido por MCAo por supressão da morte celular necrótica. Os escores mais baixos foram registrados em grupos pré-condicionados isquêmicos remotos. No entanto, os escores médios de necrose dos grupos STZ e STZ + IPreC foram quase similares entre si. Podemos relatar que o pré-condicionamento isquêmico remoto diminui a taxa de necrose induzida pela isquemia, mesmo que induzir a diabetes suprima o efeito protetor.

A possível explicação para o resultado pode ser a ativação do sistema de defesa antioxidante. O estresse oxidativo é um determinante primário de lesões cerebrais e miocárdicas durante a reperfusão/isquemia cerebral e miocárdica em pacientes com diabetes mellitus.^{11,12} Os diabéticos e os modelos animais experimentais induzidos por STZ apresentam alto estresse oxidativo devido à disfunção de células β resultante em toxicidade de glicose; por isso a atividade do sistema de defesa antioxidante é danificada pelo diabetes.^{11,34} TAS, TOS e OSI são amplamente utilizados em estudos para determinar a atividade de estresse oxidativo. TOS indica a concentração de todos os radicais oxidantes livres causados por diabetes e isquemia contra dano oxidativo. Por outro lado, o TAS é um marcador importante para determinar as atividades do sistema de defesa antioxidante contra danos celulares.⁵ No presente estudo, os níveis de TOS foram bem maiores em grupos induzidos por MCAo e STZ comparados com grupos sham e IPreC, enquanto que os níveis TAS mais baixos foram detectados nesses grupos ($p < 0,001$). Observamos que a OSI foi mais alta em grupos diabéticos e isquêmicos em comparação com os grupos IPreC ($p < 0,001$). O IPreC inibiu o estresse oxidativo em ratos diabéticos e não diabéticos. O TAS miocárdico foi notadamente ativado pelo pré-condicionamento em grupos diabéticos e isquêmicos.

Os escores histopatológicos de outros parâmetros, incluindo congestão e infiltração celular também diminuíram nos grupos IPreC + MCAo e STZ + IPreC + MCAo. IPreC melhorou as alterações histopatológicas em grupos diabéticos e isquêmicos.

Em contraste com a necrose, a apoptose é uma morte celular programada fisiologicamente, remove apenas células danificadas sem provocar inflamação e danificar outras células vizinhas.^{33,35} Estudos experimentais e baseados em humanos mostraram que a apoptose do miocárdio aumenta o diabetes e o diabetes induzido por STZ.³⁶⁻³⁸ Assim, os miócitos cardíacos do miocárdio diabético são mais vulneráveis à apoptose do que os não diabéticos.³⁷⁻³⁹ A apoptose dos miócitos cardíacos é comumente vista em várias doenças cardiovasculares, incluindo cardiomiopatia diabética, infarto do miocárdio, lesão por isquemia/reperfusão.³⁶ O pré-condicionamento é um mecanismo protetor contra a lesão orgânica induzida por isquemia/reperfusão. O pré-condicionamento isquêmico reduz acentuadamente a fragmentação do DNA e a morte celular apoptótica em miócitos.³¹ O equilíbrio nas proteínas

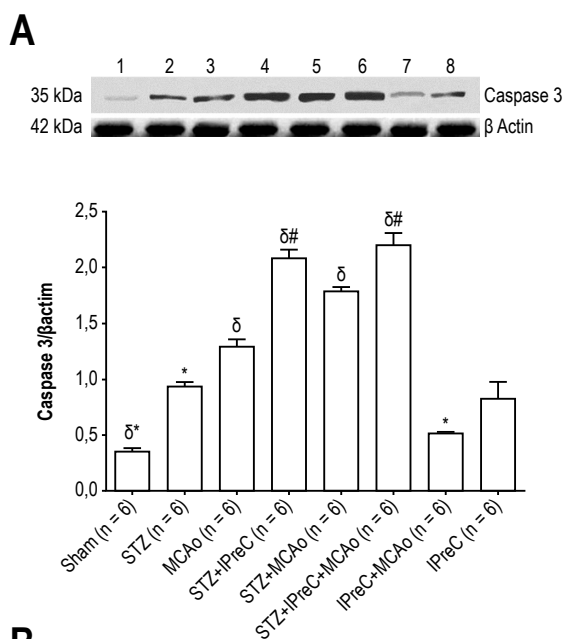


Figura 7 – A) Análise Western blot das proteínas Bax e Bcl 2 em tecidos cardíacos de todos os grupos. **B)** Relação média dos níveis de Bax / Bcl 2 em todos os grupos. (* $p < 0,05$ versus grupo MCAo, grupo # $p < 0,05$ vs. STZ + MCAo, δ $p < 0,05$ vs. grupo STZ. ANOVA de sentido único, teste HSD de Tukey pós-hoc. (STZ, diabéticos induzidos por Estreptozotocina; IPreC, isquêmico Pré-condicionamento, MCAo, oclusão da artéria cerebral média).

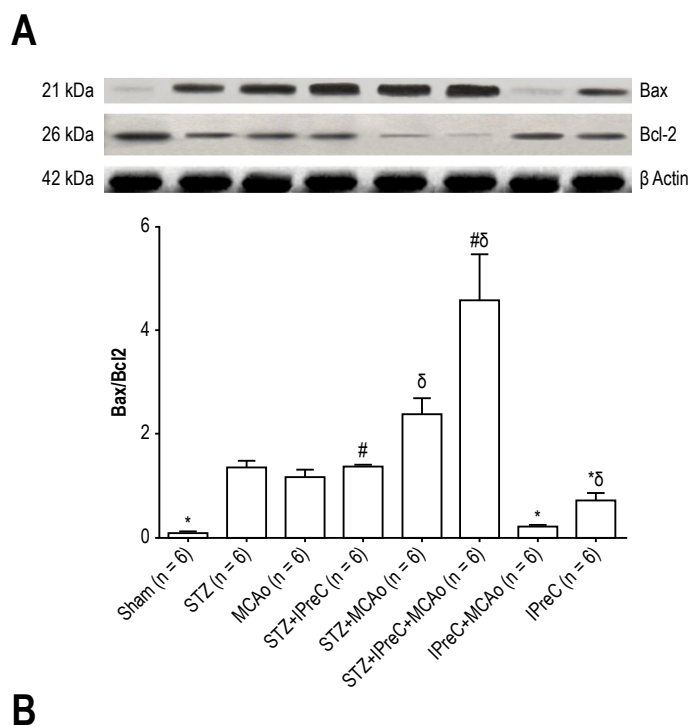


Figura 8 – A) Análise de Western Blot da proteína Caspase 3 nos tecidos cardíacos de todos os grupos. **B)** Níveis médios de Caspase 3 em todos os grupos. (* $p < 0,05$ vs. grupo MCAo, # $p < 0,05$ vs. STZ + grupo MCAo, δ $p < 0,05$ vs. grupo STZ. ANOVA unidirecional, teste HSD post-hoc de Tukey. (STZ, diabéticos induzidos por Estreptozotocina, IPreC, Pré-condicionamento isquêmico, oclusão da MCAo, artéria cerebral média)

pró-apoptóticas Bax e anti-apoptóticas Bcl-2 regulam a via de morte celular mitocondrial.³⁹⁻⁴¹ Bcl-2 é importante na sobrevivência celular através da supressão da morte celular apoptótica e protege os miócitos cardíacos contra vários fatores de estresse. Por outro lado, o Bax é ativado pelo estresse oxidativo e a superexpressão da proteína Bax provoca a morte celular apoptótica.⁴² Caspase-3 desempenha um papel fundamental na execução da apoptose, a ativação da caspase-3 sozinha foi suficiente para causar morte celular no músculo cardíaco.⁴³ A ativação da Caspase-3 está principalmente envolvida na morte celular apoptótica induzida pela hiperglicemia no miocárdio.¹¹ O IPreC inibe a apoptose alterando o equilíbrio entre as proteínas pró-apoptóticas e anti-apoptóticas e inibindo a atividade da caspase.^{44,45} Em nosso estudo, descobrimos que o pré-condicionamento isquêmico remoto diminuiu a relação Bax/Bcl2 e a atividade da caspase 3 após lesão por isquemia-reperfusão (Grupo IPreC + MCAo vs. MCAo, $p < 0,001$). Por isso, o índice de lesão miocárdica em ratos diabéticos induzidos por STZ foi detectado tão alto como nos ratos MCAo. Ao contrário dos ratos não-diabéticos, a IPreC remota não desempenhou um papel na inibição da morte celular apoptótica em ratos diabéticos.

Conclusão

Como conclusão, o pré-condicionamento isquêmico cerebral atenua a lesão miocárdica através da melhora dos achados histológicos e ativando o mecanismo antioxidante e induzindo atividade anti-apoptótica em ratos diabéticos. O pré-condicionamento também tem efeito anti-apoptótico em ratos não-diabéticos, enquanto que não tem o mesmo efeito em ratos diabéticos. Podemos sugerir que a razão é que o processo de pré-condicionamento foi aplicado após a injeção de Estreptozotocina, portanto a apoptose já foi induzida pelo diabetes antes do processo de pré-condicionamento. Como resultado, poderíamos assumir que o IPreC remoto pode não ter mostrado efeito protetor contra a apoptose em ratos diabéticos. Mais estudos experimentais poderiam ser feitos para

determinar possíveis mecanismos que possam explicar a perda de pré-condicionamento isquêmico em corações diabéticos; as alterações vasculares e bioquímicas no miocárdio associadas à hiperglicemia induzida por STZ poderiam ser avaliadas em diferentes intervalos de tempo após pré-condicionamento isquêmico remoto.

Agradecimentos

Todos os procedimentos foram aprovados pelo Comitê de Cuidados e Uso Animal da Universidade de Bezmialem Vakif e realizados de acordo com as diretrizes institucionais (Decisão nº 2015-60). Este trabalho foi apoiado pela Fundação do Projeto de Pesquisa Científica fundada pela Universidade Bezmialem Vakif (3.2015/31).

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de financiamento e Redação do manuscrito: Kumas M, Altintas O; Obtenção de dados: Altintas O; Análise e interpretação dos dados: Kumas M, Altintas O, Karatas E, Kocyigit A; Análise estatística: Kumas M, Karatas E; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Kumas M, Altintas O, Karatas E.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo Bezmialem Vakif University, processo nº 3.2015/31.

Vinculação acadêmica

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

Referências

1. Gassanov N, Nia AM, Caglayan E, Er F. Remote ischemic preconditioning and renoprotection: from myth to a novel therapeutic option? *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(2):216-24. doi: 10.1681/ASN.2013070708.
2. Durukan A, Tatlisumak T. Preconditioning-induced ischemic tolerance: a window into endogenous gearing for cerebroprotection. *Exp Transl Stroke Med*. 2010;2(1):2. doi: 10.1186/2040-7378-2-2.
3. Bhuiyan MI, Kim YJ. Mechanisms and prospects of ischemic tolerance induced by cerebral preconditioning. *Int Neurol J*. 2010;14(4):203-12. doi: 10.5213/ij.2010.14.4.203.
4. Pac-Soo CK, Mathew H, Ma D. Ischemic conditioning strategies reduce ischaemia/reperfusion-induced organ injury. *Br J Anaesth*. 2015;114(2):204-16. doi: 10.1093/bja/aeu302.
5. Altintas O, Kumas M, Altintas MO. Neuroprotective effect of ischemic preconditioning via modulating the expression of adropin and oxidative markers against transient cerebral ischemia in diabetic rats. *Peptides*. 2016;79:31-8. doi: 10.1016/j.peptides.2016.03.011.
6. Przyklenk K, Whittaker P. Remote ischemic preconditioning: current knowledge, unresolved questions, and future priorities. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2011;16(3-4):255-9. doi: 10.1177/1074248411409040.
7. Johnstone MT, Veves A. (eds.). *Diabetes and cardiovascular disease*. 2nd ed. Totawa, New Jersey: Humana Press; 2000.
8. Devereux RB, Roman MJ, Parancas M, O'Grady MJ, Lee ET, Welty TK, et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the Strong Heart Study. *Circulation*. 2000;101(19):2271-6. PMID: 10811594.
9. Alves MG, Martins AD, Cavaco JE, Socorro S, Oliveira PF. Diabetes, insulin-mediated glucose metabolism and Sertoli/blood-testis barrier function. *Tissue Barriers*. 2013;1(2):e23992. doi: 10.4161/tisb.23992.
10. Prakash R, Johnson M, Fagan SC, Ergul A. Cerebral neovascularization and remodeling patterns in two different models of type 2 diabetes. *PLoS One*. 2013;8(2):e56264. doi: 10.1371/journal.pone.0056264.
11. Muranyi M, Fujioka M, He Q, Han A, Yong G, Csiszar K, et al. Diabetes activates cell death pathway after transient focal cerebral ischemia. *Diabetes*. 2003;52(2):481-6. PMID: 12540624.

12. Ansley DM, Wang B. Oxidative stress and myocardial injury in the diabetic heart. *J Pathol.* 2013;229(2):232-41. doi: 10.1002/path.4113.
13. Cai L, Kang YJ. Oxidative stress and diabetic cardiomyopathy: a brief review. *Cardiovasc Toxicol.* 2001;1(3):181-93. PMID: 12213971.
14. Kolin A, Norris JW. Myocardial damage from acute cerebral lesions. *Stroke.* 1984;15(6):990-3. PMID: 6506127.
15. Song HS, Back JH, Jin DK, Chung PW, Moon HS, Suh BC, et al. Cardiac troponin T elevation after stroke: relationships between elevated serum troponin T, stroke location, and prognosis. *J Clin Neurol.* 2008;4(2):75-83. doi: 10.3988/jcn.2008.4.2.75.
16. Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiol Res.* 2001;50(6):537-46. PMID: 11829314.
17. Akbarzadeh A, Norouzi D, Mehrabi MR, Jamshidi Sh, Farhangi A, Verdi AA, et al. Induction of diabetes by Streptozotocin in rats. *Indian J Clin Biochem.* 2007;22(2):60-4. doi: 10.1007/BF02913315.
18. Takeuchi K, Takehara K, Tajima K, Kato S, Hirata T. Impaired healing of gastric lesions in streptozotocin-induced diabetic rats: effect of basic fibroblast growth factor. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997;281(1):200-7. PMID: 9103498.
19. Katayama S, Lee JB. Hypertension in experimental diabetes mellitus. Renin-prostaglandin interaction. *Hypertension.* 1985;7(4):554-61. PMID: 3891614.
20. Koizumi J, Yoshida Y, Nakaqawa Y, Ooneda G. Experimental studies of ischemic brain edema, I: a new experimental model of cerebral embolism in rats in which recirculation can be introduced in the ischemic area. *Jpn J Stroke.* 1986;8:1-8. doi: http://doi.org/10.3995/jstroke.8.1
21. Altintas O, Antar V, Baran O, Karatas E, Altintas MO, Kesgin S, et al. Neuroprotective effects of hemicraniectomy in malign middle cerebral artery infarctions: experimental study. *J Neurosurg Sci* 2015 Oct 6. [Epub ahead of print].
22. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem.* 2005;38(12):1103-11. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2005.08.008.
23. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem.* 2004;37(4):277-285. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2003.11.015.
24. Hilali N, Vural M, Camuzcuoglu H, Camuzcuoglu A, Aksoy N. Increased prolidase activity and oxidative stress in PCOS. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;79(1):105-10. doi: 10.1111/cen.12110.
25. Yin X, Zheng Y, Zhai X, Zhao X, Cai L. Diabetic inhibition of preconditioning- and postconditioning-mediated myocardial protection against ischemia/reperfusion injury. *Exp Diabetes Res.* 2012; 2012:198048. doi: 10.1155/2012/198048.
26. van der Bilt IA, Hasan D, Vandertop WP, Wilde AA, Algra A, Visser FC, et al. Impact of cardiac complications on outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis. *Neurology.* 2009;72(7):635-42. doi: 10.1212/01.wnl.0000342471.07290.07.
27. Zygun D. Non-neurological organ dysfunction in neurocritical care: impact on outcome and etiological considerations. *Curr Opin Crit Care.* 2005;11(2):139-43. PMID: 15758594.
28. Lim HB, Smith M. Systemic complications after head injury: a clinical review. *Anaesthesia.* 2007;62(5):474-82. doi: 10.1111/j.1365-2044.2007.04998.x.
29. Banki NM, Zaroff JG. Neurogenic cardiac injury. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2003;5(6):451-8. PMID: 14575622.
30. Gregory T, Smith M. Cardiovascular complications of brain injury. *Continuing Education Anaesthesia Critical Care & Pain.* 2012;12(2):67-71.
31. Iliodromitis EK, Lazou A, Kremastinos DT. Ischemic preconditioning: Protection against myocardial necrosis and apoptosis. *Vasc Health Risk Manag.* 2007;3(5):629-37. PMID: 18078014.
32. Schweichel JU, Merker HJ. The morphology of various types of cell death in prenatal tissues. *Teratology.* 1973;7(3):253-66. doi: 10.1002/tera.1420070306.
33. Ishihara M, Inoue I, Kawagoe T, Shimatani Y, Kurisu S, Nishioka K, et al. Diabetes mellitus prevents ischemic preconditioning in patients with a first acute anterior wall myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(4):1007-1011. PMID: 11583873.
34. Bronner G, Mitchell K, Welsh FA. Cerebrovascular adaptation after unilateral carotid artery ligation in the rat: preservation of blood flow and ATP during forebrain ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1998;18(1):118-21. doi: 10.1097/00004647-199801000-00012.
35. Kuo WW, Chung LC, Liu CT, Wu SP, Kuo CH, Tsai FJ, et al. Effects of insulin replacement on cardiac apoptotic and survival pathways in streptozotocin-induced diabetic rats. *Cell Biochem Funct.* 2009;27(7):479-87. doi: 10.1002/cbf.1601.
36. Lee Y, Gustafsson AB. Role of apoptosis in cardiovascular disease. *Apoptosis.* 2009;14(4):536-48. doi: 10.1007/s10495-008-0302-x.
37. Frustaci A, Kajstura J, Chimenti C, Jakoniuk I, Leri A, Maseri A, et al. Myocardial cell death in human diabetes. *Circ Res.* 2000;87(12):1123-32. PMID: 11110769.
38. Cai L, Li W, Wang G, Guo L, Jiang Y, Kang YJ. Hyperglycemia-induced apoptosis in mouse myocardium: Mitochondrial cytochrome C-mediated caspase-3 activation pathway. *Diabetes.* 2002;51(6):1938-48. PMID: 12031984.
39. Misao J, Hayakawa Y, Ohno M, Kato S, Fujiwara T, Fujiwara H. Expression of bcl-2 protein, an inhibitor of apoptosis, and Bax, an accelerator of apoptosis, in ventricular myocytes of human hearts with myocardial infarction. *Circulation.* 1996;94(7):1506-12. PMID: 8840837.
40. Huang Q, Bu S, Yu Y, Guo Z, Ghatnekar G, Bu M, et al. Diazoxide prevents diabetes through inhibiting pancreatic cells from apoptosis via Bcl-2/Bax rate and p38-mitogen-activated protein kinase. *Endocrinology.* 2007;148(1):81-91. doi: 10.1210/en.2006-0738.
41. Chao DT, Korsmeyer SJ. BCL-2 family: regulators of cell death. *Annu Rev Immunol.* 1998;16:395-419. doi: 10.1146/annurev.immunol.16.1.395.
42. Gustafsson AB, Tsai JG, Logue SE, Crow MT, Gottlieb RA. Apoptosis repressor with caspase recruitment domain protects against cell death by interfering with Bax activation. *J Biol Chem.* 2004;279:21233-8. doi: 10.1074/jbc.M400695200.
43. Villapol S, Bonnin P, Fau S, Baud O, Renolleau S, Charriaud-Marlangue C. Unilateral blood flow decrease induces bilateral and symmetric responses in the immature brain. *Am J Pathol.* 2009;175(5):2111-20. doi: 10.2353/ajpath.2009.090257.
44. Marshall D, Sack MN. Apoptosis: a pivotal event or an epiphenomenon in the pathophysiology of heart failure? *Heart.* 2000;84(4):355-6. PMID: 10995395.
45. Piot CA, Martini JF, Bui SK, Wolfe CL. Ischemic preconditioning attenuates ischemia/reperfusion-induced activation of caspases and subsequent cleavage of poly (ADP-ribose) polymerase in rat hearts in vivo. *Cardiovasc Res.* 1999;44(3):536-42. PMID: 10690285.

Valor Prognóstico Incremental da Incorporação de Dados Clínicos à Anatomia Coronária em Síndromes Coronarianas Agudas: Escore SYNTAX-GRACE

Incremental Prognostic Value of the Incorporation of Clinical Data Into Coronary Anatomy Data in Acute Coronary Syndromes: SYNTAX-GRACE Score

Mateus dos Santos Viana,¹ Fernanda Lopes,¹ Antonio Mauricio dos Santos Cerqueira Junior,¹ Jessica Gonzalez Suerdieck,¹ André Barcelos da Silva,¹ Ana Clara Barcelos da Silva,¹ Thiago Menezes Barbosa de Souza,¹ Manuela Campelo Carvalho,¹ Marcia Maria Noya Rabelo,² Luis Claudio Lemos Correia^{1,2}

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública;¹ Hospital São Rafael, Fundação Monte Tabor;² Salvador, BA – Brasil

Resumo

Fundamento: Uma vez realizada a coronariografia em pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA), a extensão anatômica da doença coronária prevalece no raciocínio prognóstico. Não está estabelecido se dados clínicos devem também ser contabilizados na estimativa de risco, uma vez que se tenha conhecimento da anatomia coronária.

Objetivo: Testar a hipótese de que dados clínicos incrementam o valor prognóstico da avaliação anatômica em pacientes com SCA.

Métodos: Indivíduos admitidos com critérios objetivos de SCA e que realizaram coronariografia durante o internamento foram incluídos no estudo. Desfecho primário foi definido como óbito cardiovascular hospitalar, sendo comparado o valor prognóstico do Escore SYNTAX (anatomia) com o do escore SYNTAX-GRACE, resultante da incorporação do Escore GRACE ao Escore SYNTAX. O cálculo do *Integrated Discrimination Improvement* (IDI) foi realizado para avaliar a capacidade do modelo SYNTAX-GRACE para reclassificar corretamente a informação do modelo SYNTAX tradicional.

Resultados: Foram estudados 365 pacientes, idade 64 ± 14 anos, 58% masculinos. A mortalidade cardiovascular durante hospitalização foi de 4,4% e o Escore SYNTAX foi preditor desse desfecho com estatística-C de 0,81 (IC 95% = 0,70 – 0,92; $p < 0,001$). O Escore GRACE mostrou-se preditor de óbito cardiovascular intra-hospitalar, independente do Escore SYNTAX ($p < 0,001$ por regressão logística). Ao ser incorporado ao modelo preditor, o Escore GRACE incrementou a capacidade discriminatória do SYNTAX de 0,81 para 0,92 (IC 95% = 0,87 - 0,96; $p = 0,04$).

Conclusão: Em pacientes com SCA, dados clínicos complementam o valor prognóstico da anatomia coronária, devendo a estratificação de risco ser baseada no paradigma clínico-anatômico e não apenas em dados angiográficos. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(6):527-532)

Palavras-chave: Síndrome Coronariana Aguda / prognóstico; Doença Arterial Coronariana; Cateterismo Cardíaco.

Abstract

Background: When performing coronary angiography in patients with acute coronary syndrome (ACS), the anatomical extent of coronary disease usually prevails in the prognostic reasoning. It has not yet been proven if clinical data should be accounted for in risk stratification together with anatomical data.

Objective: To test the hypothesis that clinical data increment the prognostic value of anatomical data in patients with ACS.

Methods: Patients admitted with objective criteria for ACS and who underwent angiography during hospitalization were included. Primary outcome was defined as in-hospital cardiovascular death, and the prognostic value of the SYNTAX Score (anatomical data) was compared to that of the SYNTAX-GRACE Score, which resulted from the incorporation of the GRACE Score into the SYNTAX score. The *Integrated Discrimination Improvement* (IDI) was calculated to evaluate the SYNTAX-GRACE Score ability to correctly reclassify information from the traditional SYNTAX model.

Results: This study assessed 365 patients (mean age, 64 ± 14 years; 58% male). In-hospital cardiovascular mortality was 4.4%, and the SYNTAX Score was a predictor of that outcome with a C-statistic of 0.81 (95% CI: 0.70 – 0.92; $p < 0.001$). The GRACE Score was a predictor of in-hospital cardiac death independently of the SYNTAX Score ($p < 0.001$, logistic regression). After incorporation into the predictive model, the GRACE Score increased the discrimination capacity of the SYNTAX Score from 0.81 to 0.92 (95% CI: 0.87 - 0.96; $p = 0.04$).

Conclusion: In patients with ACS, clinical data complement the prognostic value of coronary anatomy. Risk stratification should be based on the clinical-anatomical paradigm, rather than on angiographic data only. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(6):527-532)

Keywords: Acute Coronary Syndrome / prognosis; Coronary Artery Disease; Cardiac Catheterization.

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

Correspondência: Luis Claudio Lemos Correia •

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

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

Artigo recebido em 09/04/2017, revisado em 04/07/2017, aceito em 28/07/2017

DOI: 10.5935/abc.20170160

Introdução

Diante de um paciente portador de Síndrome Coronariana Aguda (SCA) que é submetido a procedimento de estratificação invasiva por cateterismo cardíaco, a avaliação da anatomia coronária é utilizada para guiar o tratamento, identificando a lesão relacionada ao evento clínico, fornecendo informações necessárias para se estabelecer a indicação da melhor estratégia de tratamento, incluindo procedimento de revascularização, cirúrgico e percutâneo, além de fornecer informações prognósticas a curto e longo prazo.¹ No processo de tomada de decisão, existe a incerteza se, uma vez sabendo da anatomia, dados clínicos devam influenciar na escolha.

O Escore SYNTAX foi criado inicialmente para avaliar a extensão da doença arterial coronariana (DAC) e a exequibilidade do procedimento de intervenção coronariana percutânea em pacientes com DAC estável,² evidenciando-se um bom marcador prognóstico a longo prazo em diversos cenários da DAC, incluindo pacientes portadores de SCA.^{3,4}

O Escore de Risco GRACE é amplamente difundido na prática médica diária para a estratificação de risco em pacientes portadores de SCA, incorpora diversas variáveis clínicas em seu modelo⁵ e possui maior capacidade preditora de eventos em relação a outros escores de risco.⁶ Todavia, uma vez conhecida a anatomia coronária, não está claro se o Escore GRACE deve ser incorporado ao processo de decisão clínica, ou se deve ser apenas usado para definir a invasividade da estratégia inicial.

O objetivo deste estudo é testar a hipótese de que dados clínicos, especificamente representados pelo Escore GRACE, incrementam o valor prognóstico da avaliação anatômica feita pelo Escore SYNTAX, além de avaliar a sua utilidade clínica. Para isso, foram feitas análises de valor incremental, discriminação por estatística C e análise de reclassificação líquida do novo modelo preditor.

Métodos

Seleção da população

Foram selecionados indivíduos consecutivamente admitidos na Unidade Cardiovascular Intensiva de dois hospitais terciários entre agosto de 2007 e outubro de 2014, com diagnóstico de SCA (Registro RESCA). O critério de inclusão desse registro é definido por desconforto precordial típico e em repouso nas últimas 48 horas, associado a pelo menos uma das seguintes características: 1) marcador de necrose miocárdica positivo, definido por troponina T $\geq 0,01 \mu\text{g/L}$ ou troponina I $> 0,034 \mu\text{g/L}$, o que corresponde a valores acima do percentil 99;^{7,8} 2) alterações eletrocardiográficas isquêmicas, consistindo de inversão de onda T ($\geq 0,1 \text{ mV}$) ou desvio do segmento ST ($\geq 0,05 \text{ mV}$); 3) DAC documentada, definida por história de infarto do miocárdio ou angiografia prévia demonstrando obstrução coronariana $\geq 50\%$ do diâmetro luminal.

Para a presente análise, foram selecionados os pacientes incluídos no registro que foram submetidos a procedimento de coronariografia durante o tratamento. Foram excluídos os indivíduos que discordaram de participar do registro e aqueles

submetidos previamente a procedimento de revascularização cirúrgica do miocárdio. O protocolo está em conformidade com a Declaração de Helsinki, foi liberado pelos Comitês de Ética em Pesquisa das Instituições e todos os pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

Escore SYNTAX e GRACE

Para este estudo, o cálculo do Escore SYNTAX foi feito por um cardiologista intervencionista experiente, cego para a modalidade de tratamento escolhida, para o quadro clínico e para o desfecho primário, que avaliou cada obstrução da árvore coronariana $\geq 50\%$ em vasos com diâmetro $\geq 1,5 \text{ mm}$, seguindo o tutorial previamente descrito em estudo prévio,⁹ levando em consideração diversos parâmetros angiográficos, como localização da lesão e número de vasos acometidos, presença de lesão de bifurcação, em óstio de coronárias, oclusão total do vaso, tempo de oclusão e presença de circulação colateral, extensão da lesão, presença de trombos, tortuosidade importante, calcificação excessiva e doença difusa.

O Escore GRACE foi calculado à admissão dos pacientes, consistindo de oito variáveis: cinco delas computadas de forma semi-quantitativa, ou seja, diferente peso para cada estrato de idade, de pressão arterial sistólica, de frequência cardíaca, de creatinina plasmática e de classe de Killip; três delas computadas de forma dicotômica, a saber: infradesnível do segmento ST, elevação de marcador de necrose miocárdica e parada cardíaca à admissão. O escore final pode variar de 0 a 372.⁵

Além da coleta de variáveis clínicas e angiográficas utilizadas para cálculo dos escores, foi avaliada a ocorrência de disfunção ventricular esquerda, definida como fração de ejeção (FE) no método de Simpson inferior a 45%, valor médio correspondente à classificação de disfunção ventricular leve (FE entre 40 e 49%), de acordo com as mais recentes diretrizes de ecocardiografia.¹⁰

Desfecho clínico hospitalar

A variável de desfecho primário foi definida como óbito por causa cardiovascular durante a hospitalização. Morte cardiovascular foi definida como morte súbita ou internamento cardiovascular seguido de morte.

Análise dos dados

Inicialmente, foi construída uma curva Receiver Operating Characteristic (ROC) dos valores de Escore GRACE para predição de desfecho cardiovascular. Uma vez descrita a sua acurácia pela curva ROC, o Escore GRACE entrou em modelo de regressão logística juntamente com o Escore SYNTAX. Caso o GRACE alcançasse significância estatística no nível 5% ($p < 0,05$), seria criado o novo Escore SYNTAX-GRACE, a partir da adição de pontos quando o GRACE estivesse elevado. Os pontos adicionais foram determinados pela razão entre o coeficiente de regressão do GRACE elevado e o coeficiente de regressão do Escore SYNTAX. Na análise discriminatória, as estatísticas-C dos modelos SYNTAX e SYNTAX-GRACE foram comparadas pelo teste de Hanley-McNeil. A calibração dos modelos foi descrita pelo teste de Hosmer-Lemeshow. Além disso, foi

Artigo Original

avaliada a capacidade do novo modelo (SYNTAX-GRACE) em reclassificar corretamente a informação do modelo SYNTAX tradicional. Nessa análise de reclassificação, foi utilizado o método de Pencina para cálculo do *Integrated Discrimination Improvement* (IDI).¹¹

Variáveis categóricas foram descritas por números absolutos e percentuais, os valores dos escores foram descritos em mediana e intervalo interquartil (IIQ) e comparados entre grupos pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney. Significância estatística foi definida por valor de $p < 0,05$. SPSS Statistical Software (versão 21.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois, EUA) e MedCalc Software (versão 12.3.0.0, Mariakerke, Bélgica) foram utilizados para análise dos dados, esse último para comparação entre as curvas ROC.

Cálculo do tamanho amostral

A amostra foi dimensionada para oferecer poder estatístico para duas análises predefinidas. Primeiro, a análise de regressão logística, na qual foi avaliado o valor preditor do GRACE, independente do Escore SYNTAX. Como essa análise requer duas covariáveis (GRACE elevado e SYNTAX elevado), seriam necessários em torno de 20 desfechos para manter a relação recomendada de 10 desfechos por covariável.¹² Esperando uma incidência de 10% de desfechos, precisaríamos do valor mínimo de 200 pacientes. Segundo, a comparação das estatísticas-C do SYNTAX versus SYNTAX-GRACE: partindo do pressuposto de coeficiente de correlação entre os valores dos dois modelos de 0,95 para obter um poder estatístico de 80% (alfa unicaudal de 0,05) na detecção de 0,05 de superioridade da estatística-C (por exemplo, 0,65 versus 0,70) do modelo mais completo (SYNTAX-GRACE), seria necessário incluir o mínimo de 192 pacientes na análise.

Resultados

Durante o período do estudo, foram incluídos no RESCA 822 pacientes, sendo que 370 foram submetidos a procedimento de coronariografia e 5 pacientes possuíam cirurgia de revascularização prévia. Entre os 365 pacientes analisados, a média de idade foi de 64 ± 14 anos, 58% eram do sexo masculino, sendo 54% portadores de infarto do miocárdio sem supradesnível de segmento ST, 27% de angina instável, sendo o restante representado por infarto com supradesnível de segmento ST. Classificação de Killip $> I$ e presença de disfunção sistólica, definida por FE $< 45\%$ pelo ecocardiograma, ocorreram em 14% e 13% dos pacientes, respectivamente. Doença coronariana significativa, com comprometimento triarterial ou de tronco de coronária esquerda esteve presente em 36% da amostra.

A mediana do Escore SYNTAX foi de 9 (IIQ = 2,5 – 20; Figura 1) e do GRACE de 117 (IIQ = 90 – 144). Ao analisarmos os tercís de risco previstos no Estudo SYNTAX,² 81,4% dos pacientes apresentaram um Escore SYNTAX baixo (0 a 22), 10,1% demonstraram um Escore SYNTAX intermediário (23 a 32), e apenas 8,5% tiveram Escore SYNTAX elevado (> 33). A ocorrência de óbito cardiovascular durante a internação foi de 4,4% (16 pacientes). Outras características clínicas de relevância são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1 – Características clínicas, angiográficas e ocorrência da variável de desfecho nos pacientes estudados

Variáveis	N
Tamanho Amostral	365
Idade (anos)	64 ± 14
Sexo Masculino	210 (57,7%)
Isquemia no Eletrocardiograma	166 (45,6%)
Angina Instável	98 (26,8%)
IAMSSST	196 (53,7%)
IAMCSST	71 (19,5%)
Troponina Positiva	232 (63,7%)
Triarterial ou TCE	122 (36,6%)
Escore GRACE*	117 (IIQ = 90 – 140)
Escore SYNTAX*	9 (IIQ = 2,5 – 20)
Creatinina Sérica (mg/dl)	$1,0 \pm 0,7$
Fração de ejeção $< 45\%$	45 (13,2%)
Killip $> I$	51 (14%)
DAC Prévia	130 (35,6%)
Óbito Cardiovascular	16 (4,4%)

IAMSSST: infarto agudo do miocárdio sem supradesnível ST; IAMCSST: infarto agudo do miocárdio com supradesnível ST; TCE: tronco de coronária esquerda; (*) – Mediana (Intervalo interquartil); DAC: doença arterial coronariana.

Valor prognóstico do Escore SYNTAX

A mortalidade cardiovascular durante hospitalização foi de 4,4% (16 pacientes), sendo a mediana do Escore SYNTAX maior naqueles que apresentaram esse desfecho (29, IIQ 14 – 43 versus 9, IIQ 2 – 19, $p < 0,001$) e o Escore SYNTAX foi preditor significativo de morte cardiovascular, com estatística-C de 0,81 (IC 95% = 0,70 – 0,92; $p < 0,001$) (Figura 2).

Valor prognóstico independente e incremental do Escore GRACE em relação ao Escore SYNTAX

Em análise multivariada de regressão logística (Tabela 2), o Escore GRACE mostrou-se preditor de óbito cardiovascular durante internamento, após ajuste para o Escore SYNTAX (OR = 1,03; IC 95% = 1,01 – 1,04; $p < 0,001$). A adição da variável GRACE ao modelo SYNTAX promoveu incremento significativo na estatística-C, de 0,81 (IC 95% = 0,70 – 0,92) para 0,92 (IC 95% = 0,87 – 0,96), $p = 0,04$ (Figura 3). O Escore SYNTAX apresentou calibração adequada, com qui-quadrado pelo teste de Hosmer-Lemeshow de 3,53 ($p = 0,83$). Após a inclusão do GRACE no modelo, houve melhora da calibração, com qui-quadrado de 2,73 ($p = 0,95$).

Reclassificação do Escore SYNTAX pelo Escore GRACE

A análise de IDI mostrou aumento médio de 9,7% na estimativa de probabilidade de morte entre os pacientes que apresentaram esses eventos, e uma redução de 0,45%

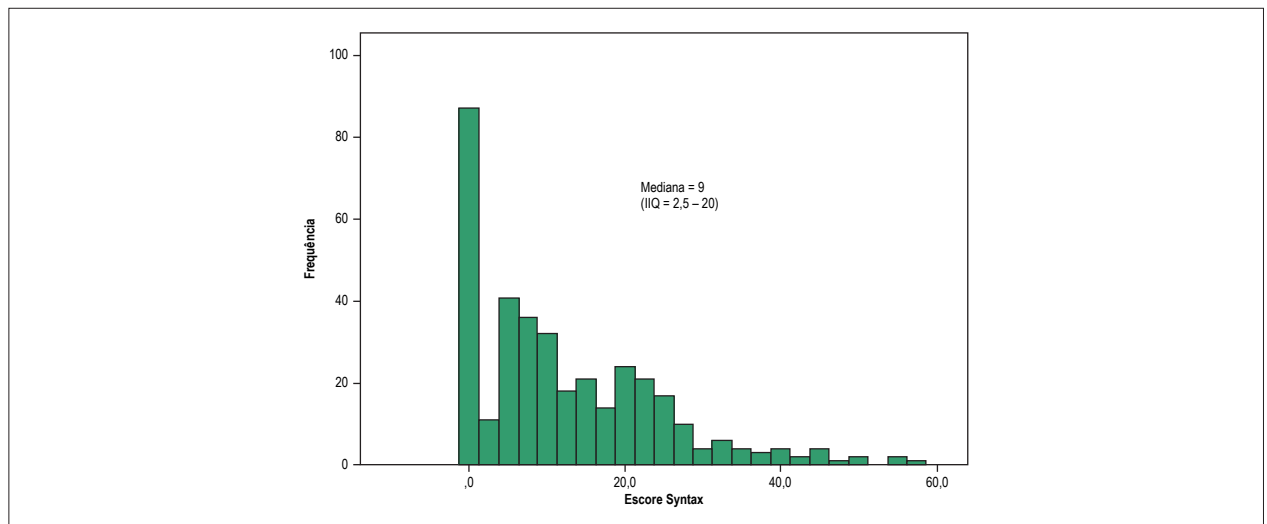


Figura 1 – Histograma de Frequência do Escore SYNTAX na população estudada.

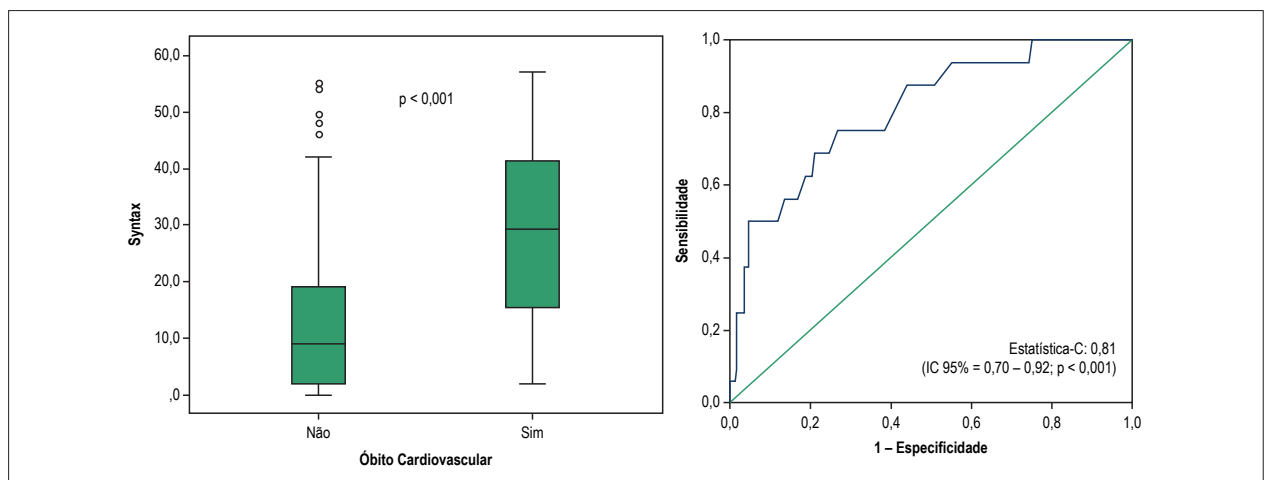


Figura 2 – O painel A demonstra as medianas do Escore SYNTAX entre os indivíduos que apresentaram ou não óbito cardiovascular durante a internação ($p < 0,001$). Painel B representa o valor de estatística-C do Escore SYNTAX para predição do desfecho de óbito cardiovascular (0,81, IC 95% = 0,70 – 0,92, $p < 0,001$).

Tabela 2 – Modelo de Regressão Logística contendo Escore SYNTAX e GRACE na predição da variável de desfecho

Variável	Odds Ratio	IC 95%	Valor de p
Escore SYNTAX (numérica)	1,05	1,01 – 1,09	0,012
Escore GRACE (numérica)	1,03	1,01 – 1,04	< 0,01

na estimativa de probabilidade entre os pacientes que permaneceram vivos. Essa combinação resultou em IDI de 10,1% (escore Z = 2,47; $p = 0,01$).

Discussão

Este estudo de coorte prospectiva em portadores de SCA testou o valor prognóstico incremental da incorporação de dados clínicos a um modelo preditor

de risco angiográfico. Houve um nítido incremento de valor prognóstico, representado por um ganho de 0,11 na estatística-C ao se incorporar um modelo clínico (Escore GRACE) ao Escore SYNTAX. Sendo assim, o paradigma clínico fornece informação prognóstica complementar para o processo de tomada de decisão terapêutica após o conhecimento da anatomia, devendo o médico também considerar dados clínicos em conjunto com a estratificação de risco por coronariografia.

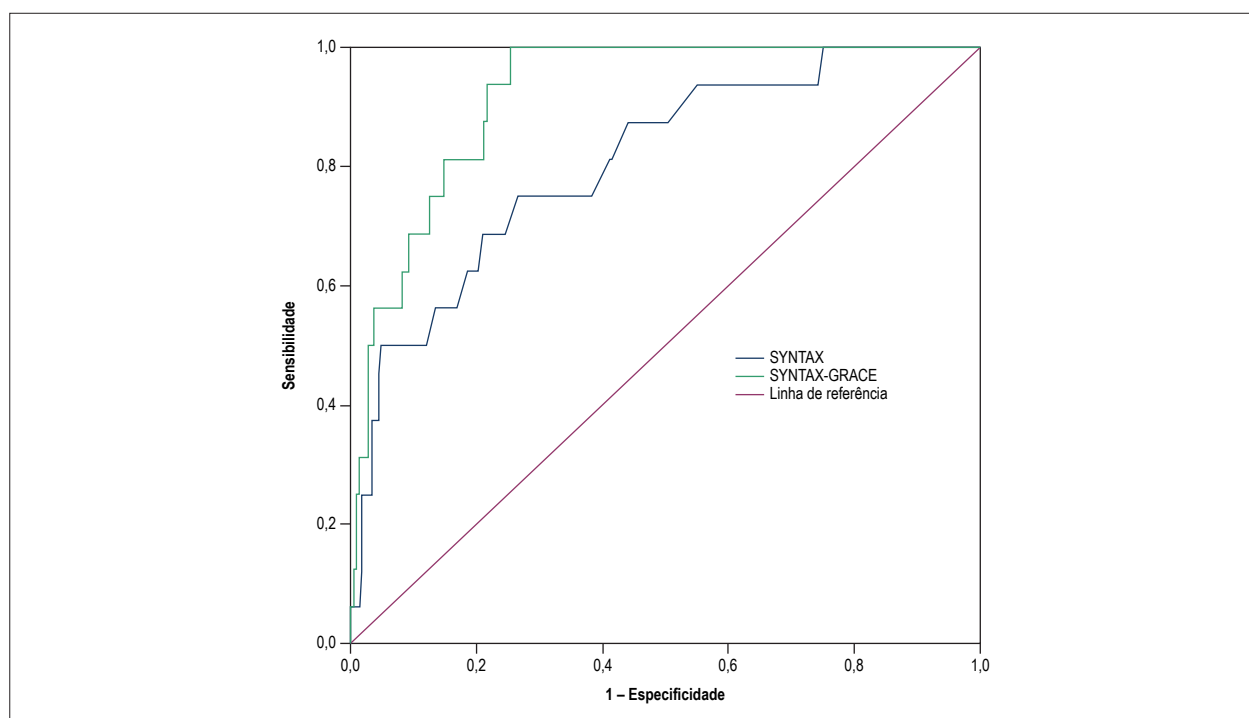


Figura 3 – Valor prognóstico incremental do modelo SYNTAX-GRACE em relação ao modelo SYNTAX para a predição do desfecho primário.

O valor prognóstico do Escore SYNTAX em SCA já foi testado em análise *post hoc* do estudo AUCITY, demonstrando maiores taxas de eventos isquêmicos em pacientes com tercís mais elevados do escore.¹³ O valor observado de estatística-C referente ao Escore SYNTAX corrobora esse achado prévio, demonstrando uma boa capacidade preditora desse escore em nossa população. Ao avaliarmos a reclassificação do modelo preditor SYNTAX pelo Escore GRACE nessa população de portadores de SCA, os dados demonstram que o escore GRACE incrementa o SYNTAX principalmente na detecção de candidatos a desfecho (sensibilidade), sem melhora substancial da detecção de pacientes que permanecerão livres de desfecho (especificidade).

Modelos preditores de risco incorporando variáveis clínicas e angiográficas têm demonstrado maior acurácia preditora em relação a modelos isolados, nos diversos cenários de DAC.¹⁴⁻¹⁶ O recentemente desenvolvido Escore SYNTAX II consiste na incorporação de dados clínicos ao modelo anatômico original, com variáveis previamente testadas em um modelo denominado SYNTAX-Logístico (idade, *clearance* de creatinina e FE),¹⁴ além do incremento de outras variáveis preditoras independentes em análise multivariada, que são a presença de doença arterial periférica, doença pulmonar obstrutiva crônica, lesão de tronco de coronária esquerda e sexo feminino.¹⁷ Apesar de esse modelo apresentar acurácia preditora e capacidade discriminatória superiores às do modelo anatômico original, ainda não fora adequadamente testado no contexto de pacientes portadores de SCA. No nosso estudo, o incremento promovido com a incorporação de dados clínicos ao modelo anatômico original foi superior quando comparado

ao do SYNTAX-Logístico (0,11 vs. 0,09, respectivamente), sugerindo que a incorporação de dados de gravidade clínica tenha maior importância no cenário de SCA.

Nosso estudo é um dos poucos que utilizaram essa estratégia no cenário de pacientes agudos, nos quais a complexidade anatômica é menor, como demonstrado pela mediana do Escore SYNTAX de 9 (IIQ 2,5 – 20), semelhante a registro prévio na literatura.¹³ Apesar de a maioria ser considerada de baixo risco pelo escore anatômico, sua capacidade preditora se manteve, além de haver um valor incremental com a incorporação de dados clínicos significativamente maior do que o dos estudos prévios. Isso possivelmente se justifica pelo fato de o escore GRACE possuir diversas variáveis em sua constituição que refletem uma maior propensão a intercorrências durante a intervenção, como idade, frequência cardíaca, função renal e classificação de Killip. Além disso, opção pela utilização desse escore no modelo final em detrimento de variáveis clínicas isoladas permitiu que houvesse a redução do número de pacientes analisados, tornando essa análise mais pragmática, não interferindo em sua acurácia preditora.

Este estudo possui como principal limitação seu tamanho amostral, com um número limítrofe de desfechos para a incorporação das duas covariáveis em análise de regressão logística. Trata-se de algo gerador de hipótese, que necessitaria de ensaios clínicos randomizados que incorporassem o modelo preditor SYNTAX-GRACE no processo de estratificação de risco e tomada de decisão terapêutica.

Há implicações práticas significativas nesses resultados. Habitualmente, ao nos depararmos com um paciente portador

de SCA, o paradigma anatômico dita o processo de tomada de decisão pela melhor modalidade de revascularização. No entanto, não podemos deixar de considerar o risco clínico previsto do paciente, mesmo após o conhecimento da anatomia, para que processos de tomada de decisão mais individualizados interfiram favoravelmente no tratamento.

Conclusão

Em pacientes com SCA, dados clínicos complementam o valor prognóstico da anatomia coronária, devendo a estratificação de risco ser baseada em paradigma clínico-anatômico.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Redação do manuscrito: Viana MS, Lopes F, Cerqueira Junior AMS, Suerdieck JG, Silva AB, Silva ACB, Souza TMB, Carvalho MC, Noya-Rabelo MM, Correia LCL; Obtenção de dados: Lopes F, Cerqueira Junior AMS, Suerdieck JG, Silva AB,

Silva ACB, Souza TMB, Carvalho MC, Correia LCL; Análise e interpretação dos dados: Lopes F, Cerqueira Junior AMS, Suerdieck JG, Silva AB, Silva ACB, Souza TMB, Carvalho MC, Noya-Rabelo MM, Correia LCL; Análise estatística: Viana MS, Lopes F, Cerqueira Junior AMS, Silva AB, Silva ACB, Souza TMB, Carvalho MC, Noya-Rabelo MM, Correia LCL; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Viana MS, Correia LCL.

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 Mateus dos Santos Viana pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

Referências

1. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr, et al; ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;130(25):e344-426. doi: 10.1161/CIR.0000000000000134. Erratum in: *Circulation*. 2014;130(25):e433-4.
2. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al; SYNTAX Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360(10):961-72. doi: 10.1056/NEJMoa0804626. Erratum in: *N Engl J Med*. 2013;368(6):584.
3. Farooq V, Head SJ, Kappetein AP, Serruys PW. Widening clinical applications of the SYNTAX Score. *Heart*. 2014;100(4):276-87. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304273.
4. Yadav M, Palmerini T, Caixeta A, Madhavan MV, Sanidas E, Kirtane AJ, et al. Prediction of coronary risk by SYNTAX and derived scores: synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(14):1219-30. doi: 10.1016/j.jacc.2013.06.047.
5. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, et al; Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Predictors of hospital mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med*. 2003;163(19):2345-53. doi: 10.1001/archinte.163.19.2345.
6. Correia LC, Freitas R, Bittencourt AP, Souza AC, Almeida MC, Leal J, et al. [Prognostic value of GRACE scores versus TIMI score in acute coronary syndromes]. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(5):613-9. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2010005000036
7. Apple FS, Pearce LA, Smith SW, Kaczmarski JM, Murakami MM. Role of monitoring changes in sensitive cardiac troponin I assay results for early diagnosis of myocardial infarction and prediction of risk of adverse events. *Clin Chem*. 2009;55(5):930-7. doi: 10.1373/clinchem.2008.114728.
8. Apple FS, Quist HE, Doyle PJ, Otto AP, Murakami MM. Plasma 99th percentile reference limits for cardiac troponin and creatine kinase MB mass for use with European Society of Cardiology/American College of Cardiology consensus recommendations. *Clin Chem*. 2003;49(8):1331-6. PMID: 12881449.
9. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K, et al. The SYNTAX score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2005;1(2):219-27. PMID: 19758907.
10. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzal J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-70. doi: 10.1093/ehjci/jev014. Erratum in: *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(4):412. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(9):969.
11. Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, D'Agostino RB Jr, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med*. 2008;27(2):157-72. doi: 10.1002/sim.2929.
12. Demidenko E. Sample size and optimal design for logistic regression with binary interaction. *Stat Med*. 2008;27(1):36-46. doi: 10.1002/sim.2980.
13. Palmerini T, Genereux P, Caixeta A, Cristea E, Lansky A, Mehran R, et al. Prognostic Value of the SYNTAX Score in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: analysis from the ACUTITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(24):2389-97. doi: 10.1016/j.jacc.2011.02.032.
14. Farooq V, Vergouwe Y, Raber L, Vranckx P, Garcia-Garcia H, Diletti R, et al. Combined anatomical and clinical factors for the long-term risk stratification of patients undergoing percutaneous coronary intervention: the logistic clinical SYNTAX score. *Eur Heart J*. 2012;33(24):3098-104. doi: 10.1093/eurheartj/ehs295.
15. Farooq V, Vergouwe Y, Génereux P, Bourantas CV, Palmerini T, Caixeta A, et al. Prediction of 1-year mortality in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: validation of the logistic clinical syntax (synergy between percutaneous coronary interventions with taxus and cardiac surgery) score. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6(7):737-45. doi: 10.1016/j.jcin.2013.04.004.
16. Zhang YJ, Iqbal J, Campos CM, Klavaren DV, Bourantas CV, Dawkins KD, et al. Prognostic value of Site SYNTAX score and rationale for combining anatomic and clinical factors in decision making: insights from the SYNTAX Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(5):423-32. doi: 10.1016/j.jacc.2014.05.022.
17. Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW, Meliga E, Vergouwe Y, Chieffo A, et al. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II. *Lancet*. 2013;381(9867):639-50. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60108-7.

Caracterização das Variáveis do Teste de Esforço Cardiopulmonar em Pacientes com Endomiocardiofibrose após Cirurgia de Ressecção Endocárdica

Characterization of Cardiopulmonary Exercise Testing Variables in Patients with Endomyocardial Fibrosis after Endocardial Resection

Ana Luiza C. Sayegh, Marcelo R. dos Santos, Patricia de Oliveira, Fábio Fernandes, Eduardo Rondon, Francis R. de Souza, Vera M. C. Salemi, Maria Janieire de N. N. Alves, Charles Mady

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

Resumo

Fundamento: A endomiocardiofibrose (EMF) é uma doença rara, caracterizada por disfunção diastólica que leva à redução consumo de oxigênio (VO_2) pico. O teste de esforço cardiopulmonar (TECP) tem se mostrado uma ferramenta fundamental na identificação de alterações centrais e periféricas. No entanto, a maioria dos estudos prioriza o VO_2 pico como a variável principal, em detrimento de outras importantes variáveis do TECP que poderiam identificar a gravidade da doença e direcionar o tratamento clínico.

Objetivo: O objetivo deste estudo foi avaliar limitações centrais e periféricas em pacientes com EMF sintomáticos por meio de variáveis do TECP.

Métodos: Vinte e seis pacientes com EMF (classe funcional III, NYHA) foram comparados com 15 indivíduos controle saudáveis (CS). A capacidade funcional foi avaliada por TECP e funções sistólicas e diastólicas por ecocardiografia.

Resultados: A idade e o gênero foram similares entre pacientes com EMF e CS. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi normal em pacientes com EMF, porém diminuída em comparação aos CS. Os picos de frequência cardíaca, carga de trabalho, VO_2 , pulso de oxigênio (O_2) e da ventilação pulmonar (V_E) estavam diminuídos em pacientes com EMF em comparação aos CS. Ainda, os pacientes com EMF apresentaram Δ frequência cardíaca / Δ consumo de oxigênio e Δ consumo de oxigênio / Δ taxa de trabalho aumentados em comparação aos CS.

Conclusão: A determinação da capacidade aeróbica por troca respiratória não invasiva durante exercício progressivo fornece informações sobre a tolerância ao exercício em pacientes com EMF. É necessária uma análise das diferentes variáveis do TECP para nos ajudar a compreender mais acerca das alterações centrais e periféricas causadas tanto pela disfunção diastólica como pelo padrão restritivo. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(6):533-540)

Palavras-chave: Testes de Função Respiratória; Teste de Esforço; Cardiomiopatias; Endocárdio / cirurgia; Cardiomiopatia Restritiva; Exercícios Respiratórios.

Abstract

Background: Endomyocardial fibrosis (EMF) is a rare disease, characterized by diastolic dysfunction which leads to reduced peak oxygen consumption (VO_2). Cardiopulmonary exercise testing (CPET) has been proved to be a fundamental tool to identify central and peripheral alterations. However, most studies prioritize peak VO_2 as the main variable, leaving aside other important CPET variables that can specify the severity of the disease and guide the clinical treatment.

Objective: The aim of this study was to evaluate central and peripheral limitations in symptomatic patients with EMF by different CPET variables.

Methods: Twenty-six EMF patients (functional class III, NYHA) were compared with 15 healthy subjects (HS). Functional capacity was evaluated using CPET and diastolic and systolic functions were evaluated by echocardiography.

Results: Age and gender were similar between EMF patients and HS. Left ventricular ejection fraction was normal in EMF patients, but decreased compared to HS. Peak heart rate, peak workload, peak VO_2 , peak oxygen (O_2) pulse and peak pulmonary ventilation (V_E) were decreased in EMF compared to HS. Also, EMF patients showed increased Δ heart rate / Δ oxygen uptake and Δ oxygen uptake / Δ work rate compared to HS.

Conclusion: Determination of the aerobic capacity by noninvasive respiratory gas exchange during incremental exercise provides additional information about the exercise tolerance in patients with EMF. The analysis of different CPET variables is necessary to help us understand more about the central and peripheral alterations cause by both diastolic dysfunction and restrictive pattern. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(6):533-540)

Keywords: Respiratory Function Tests; Exercise Test; Cardiomyopathies; Endocardium / surgery; Cardiomyopathy, Restrictive; Breathing Exercises.

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

Correspondência: Ana Luiza Sayegh •

InCor - Unidade Clínica de Cardiopatias Gerais - Av. Dr. Enéas C. Aguiar, 44 - 05403-900- São Paulo, SP – Brazil

E-mail: ana.luizas@hotmail.com

Artigo recebido em 25/01/2017, revisado em 08/06/2017, aceito em 21/07/2017

DOI: 10.5935/abc.20170179

Introdução

A endomiocardiofibrose (EMF) é uma doença negligenciada, de causa desconhecida.¹ É caracterizada pelo espessamento fibrótico do endocárdio e do miocárdio de um ou de ambos os ventrículos, resultando em restrição no enchimento ventricular² e, portanto, caracterizada como uma cardiomiopatia restritiva.³

O tecido de cicatrização no endocárdio causa disfunção diastólica (DD) nesses pacientes.⁴ Essa alteração diastólica limita o enchimento ventricular e reduz o débito cardíaco (DC).⁵ Estudos prévios sugeriram que o principal fator contribuinte para a intolerância ao exercício em pacientes com DD é o débito cardíaco reduzido.^{6,7} Durante o exercício, essa alteração central (DC reduzido), que causa DD, é limitado pelo volume sistólico, causando dispneia e fadiga precoce e, conseqüentemente, reduzindo o consumo de oxigênio (VO_2) pico.⁸

Considerando que o DC é limitado pela DD, um ventrículo esquerdo rígido resulta em maior pressão de enchimento, que geralmente leva à dilatação do átrio esquerdo, causando uma hipertrofia patológica.⁹ Essa alteração patológica é uma das mais importantes adaptações nos pacientes com EMF.¹⁰ No entanto, foi demonstrado que um volume diastólico do átrio esquerdo (VDAE) aumentado está correlacionado com um baixo VO_2 pico¹¹ nesses pacientes, e que, quanto maior o VDAE, menor é o VO_2 pico.¹²

Atualmente, para pacientes com EMF classe funcional (CF) III (descompensada) ou IV (*New York Heart Association*, NYHA) o tratamento mais comum é a cirurgia de ressecção do endocárdio.^{10,13} Contudo, mesmo após esse procedimento, pacientes compensados classificados entre CF I a III ainda apresentam VO_2 pico reduzido em comparação a indivíduos saudáveis sedentários.⁴ Haykowsly et al.¹⁴ demonstraram que a diferença artério-venosa de oxigênio (A-VO_2) é um preditor independente para o VO_2 reduzido entre o basal e o pico de exercício em pacientes com DD. Portanto, os autores sugeriram que esse fator periférico (diferença A-VO_2 diminuída) é um dos fatores mais importantes que contribuem para intolerância ao exercício pelos pacientes com DD. Além disso, Lele et al.¹⁵ demonstraram que há uma correlação inversa entre o tempo de enchimento do ventrículo esquerdo no pico de exercício e VO_2 pico com o pico do débito cardíaco. Assim, mudanças na complacência e no relaxamento do ventrículo esquerdo podem ser mais evidentes e mais bem compreendidas quando o exercício é realizado.

O teste de esforço cardiopulmonar (TECP) tem se mostrado uma ferramenta fundamental para identificar intolerância ao exercício, e tem sido usado como marcador independente de gravidade e mortalidade.^{16,17} Nesse contexto, o TECP tem um papel definido no diagnóstico clínico de tolerância ao exercício.^{12,18} O pico de VO_2 é uma variável fundamental que resulta de alterações periféricas (A-VO_2) e centrais (DC). No entanto, a maioria dos estudos prioriza o VO_2 pico como a principal variável, deixando de lado outras importantes variáveis do TECP. A carga de trabalho é uma variável do TECP que reflete limitações periféricas, uma vez que representa a capacidade dos músculos absorverem oxigênio (O_2) e produzirem energia adequada para tolerar a carga de trabalho durante o teste. Assim, quanto maior a carga de trabalho

(W) máxima, maior é a energia produzida pelo músculo em atividade. A crescente resposta do pulso de O_2 ao exercício progressivo é uma variável que indiretamente representa o volume sistólico do ventrículo esquerdo (VS-VE), e a extração periférica de O_2 por batimento cardíaco. Um pulso de O_2 diminuído representa uma incapacidade de aumentar o VS-VE e de se manter o DC.¹⁹ Portanto, as variáveis do TECP podem auxiliar na identificação de diferentes mecanismos de limitação ao exercício e de mecanismos periféricos que possam especificar a gravidade das doenças e direcionar o tratamento clínico. Levando isso em consideração, o objetivo do presente estudo foi avaliar as limitações centrais e periféricas causadas pela disfunção diastólica em pacientes sintomáticos com EMF após ressecção endomiocárdica por diferentes variáveis de TECP.

Métodos

População do estudo

Foram rastreados 58 pacientes com EMF atendidos na Unidade Clínica de Cardiomiopatia do Instituto do Coração (InCor) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil. Desses, 26 pacientes preencheram os critérios de inclusão. Também incluímos 15 indivíduos controle saudáveis (CS), sedentários, pareados por idade.

Os critérios de inclusão para os pacientes com EMF foram: cirurgia de ressecção endomiocárdica há mais de um ano, classe funcional III pela NYHA, em tratamento ótimo, ou seja, recebendo a medicação mais apropriada na dose máxima tolerada. Os critérios de inclusão para os indivíduos CS foram: história e exames físicos normais, e ausência de doenças metabólicas, cardiovasculares, renais ou hepáticas.

Pacientes com EMF e indivíduos CS foram excluídos se apresentassem: treinamento físico regular, história de revascularização coronária ou infarto do miocárdio, diabetes, marcapassos biventriculares com ou sem cardioversor-desfibrilador implantável e obesidade (índice de massa corporal, $\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$).

Todos os investigadores eram cegos para as medidas. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética local (CAPPesq – número 0130/09) e pela Comissão Científica do Instituto do Coração (InCor) (SDC-3151/08/067). Consentimento livre e esclarecido foi obtido de todos os participantes do estudo. O estudo foi conduzido de acordo com a declaração de Helsinki e as recomendações do STROBE.²⁰

Ecocardiografia

Os parâmetros ecocardiográficos foram determinados com base nas recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia (*American Society of Echocardiography*) descritas previamente.²¹ A avaliação da EMF foi realizada pela presença de obliteração do ápice em um ou dois ventrículos, com ou sem regurgitação atrioventricular.

Teste de esforço cardiopulmonar

Todos os participantes foram submetidos a um teste de esforço máximo progressivo em uma bicicleta ergométrica

(Ergoline, Spirit 150, Bitz, Alemanha), para avaliar VO_2 pico e parâmetros ventilatórios e cardiovasculares usando um protocolo de rampa com incrementos de 5-10W a cada minuto até a exaustão, conforme descrito anteriormente.²² A conclusão do teste ocorria quando, mesmo com incentivo verbal, o indivíduo não conseguia manter o exercício e o quociente respiratório (RQ)¹⁹ era $>1,10$. As médias de troca gasosa a cada respiração em um sistema computadorizado (model Vmax 229, Sensor Medics, Buena Vista, CA) eram usadas para determinar a ventilação pulmonar ($\dot{V}_E$), VO_2 e ventilação de dióxido de carbono (VCO_2). O limiar anaeróbico foi estimado conforme descrito previamente.²³ O pulso de oxigênio (pulso de O_2) foi calculado como a razão entre VO_2 e a frequência cardíaca (FC) no pico de exercício e durante o TECP.²⁴ $\Delta\text{HR}/\Delta\text{VO}_2$ foi avaliada como a razão entre a FC (pico da FC – FC basal) e o VO_2 (VO_2 pico – VO_2 basal, batimentos/L).²³ $\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{WR}$ foi avaliada conforme descrito anteriormente.^{25,26} Utilizamos valores de VO_2 e da carga de trabalho do primeiro minuto até o pico de exercício.²⁵ A resposta ventilatória (inclinação $\dot{V}_E/\text{VCO}_2$) também foi calculada conforme descrito previamente.²⁵ Utilizamos valores de $\dot{V}_E$ e de VCO_2 do início do TECP até o pico de exercício.²⁷

O TECP foi avaliado pela manhã (entre 8 e 10am) e todos os participantes foram orientados a fazerem a última refeição 2 horas antes do TECP, e evitarem cafeína e alimentos gordurosos nas últimas 24 horas.

Análise estatística

O tamanho da amostra foi calculado com base no poder de pelo menos 80% para detectar uma diferença média no VO_2 pico (mL/kg/min) entre o grupo EMF e CS em um nível de significância de 5%. Foi calculado um mínimo de 20 pacientes com EMF e 15 CS para detectar uma diferença no VO_2 pico.

Os testes de Kolmogorov-Smirnov e de Levene foram usados para avaliar a normalidade da distribuição e a homogeneidade de cada variável. O teste exato de Fisher foi usado para analisar a distribuição do sexo. Para amostras independentes, o teste t foi usado para comparar variáveis paramétricas, e o teste de Mann-Whitney para comparar variáveis não paramétricas. A ANOVA para medidas repetidas e teste post-hoc de Scheffe foram usados para comparar o efeito do tempo durante o TECP sobre as variáveis paramétricas, e o teste de Friedman usado para a mesma situação para as variáveis não paramétricas. As variáveis paramétricas foram apresentadas em média $\pm$ DP e as variáveis não paramétricas em mediana e intervalo interquartil (IIQ, 25% - 75%). Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. Todos os cálculos foram realizados utilizando o programa SPSS para Windows versão 21 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EUA).

Resultados

Características clínicas e físicas

A Tabela 1 apresenta características físicas e clínicas dos participantes. Idade, sexo, e IMC foram similares entre os pacientes com EMF e CS. A classe funcional, obliteração dos ventrículos, fibrilação atrial e medicamentos são apresentados na tabela.

Parâmetros ecocardiográficos

As variáveis ecocardiográficas são apresentadas na Tabela 2. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) era normal nos pacientes com EMF, porém reduzida em comparação ao grupo CS. O volume diastólico final do ventrículo esquerdo (VDF-VE), o volume sistólico final do ventrículo esquerdo (VSF-VE) e o Deixar apenas VDAE eram aumentados nos pacientes com EMF. Por outro lado, o Deixar apenas VS-VE foi similar em ambos os grupos.

Função cardíaca, parâmetros hemodinâmicos e capacidade funcional

As variáveis do TECP são apresentadas na Tabela 3. A FC de repouso, o pico da pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração (PetCO_2), a relação $\dot{V}_E/\text{VCO}_2$ e a RQ foram similares entre os grupos. O pico da FC, o pico da carga de trabalho, VO_2 pico, o pulso de O_2 pico, VCO_2 pico e o $\dot{V}_E$ pico estavam diminuídos na EMF em comparação aos CS. Ainda, $\Delta\text{FC}/\Delta\text{VO}_2$ e $\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{W}$ estavam aumentados nos indivíduos com EMF em comparação CS.

A Figura 1 (A e B) representa a resposta de VO_2 durante o exercício (unidades absoluta e relativa, respectivamente) em um paciente com EMF e em um indivíduo do grupo CS. A Figura 2 representa a resposta progressiva do pulso de O_2 ao aumento da carga em um indivíduo de cada grupo (EMF e controle). A Figura 3 (A e B) apresenta $\Delta\text{FC}/\Delta\text{VO}_2$ e $\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{W}$ (respectivamente) em um paciente com EMF e um indivíduo do grupo CS.

Discussão

Sabemos que o VO_2 pico é uma das mais importantes variáveis para descrever a tolerância ao exercício em humanos. No entanto, outros parâmetros de TECP podem fornecer outras informações sobre a capacidade ao exercício. O objetivo deste estudo foi avaliar diferentes parâmetros do TECP que poderiam nos ajudar a compreender as limitações físicas causadas pela DD em pacientes sintomáticos com EMF. Neste estudo foi demonstrado que variáveis do TECP estavam alteradas nos pacientes com EMF sintomáticos em comparação ao CS. Esses resultados mostram que a intolerância ao exercício nesses pacientes é causada por alterações centrais e periféricas da cardiomiopatia restritiva.

O tecido fibrótico nos ventrículos e nos músculos papilares causa restrição do enchimento, e essa alteração causa distúrbios hemodinâmicos graves. Mesmo sabendo que a fração de ejeção está normal ou ligeiramente reduzida, o volume sistólico nos pacientes com EMF está diminuído, levando à baixa perfusão periférica.²⁸

Em pacientes com insuficiência cardíaca e disfunção sistólica, a importância da capacidade funcional é bem descrita.^{29,30} Um VO_2 pico reduzido está correlacionado com maior hospitalização e maior taxa de mortalidade.³¹ Em pacientes com EMF, um VO_2 pico reduzido pode estar relacionado 1) a um VDF-VE fixo que dificulta aumentos no VS-VE durante um trabalho cardíaco máximo e, assim, dificultando o aumento no DC; 2) à carga de trabalho máxima reduzida durante o teste de esforço máximo,

Tabela 1 – Comparação das características físicas e clínicas entre pacientes com endomiocardiofibrose e indivíduos controle saudáveis

Variáveis	EMF (n = 26)	CS (n = 15)	Valor de p
Idade (anos)	56,9 ± 8,5	53,1 ± 6,1	0,20
Sexo			
Feminino	20 (80%)	11 (73%)	0,46
IMC (kg/m ²)	26,9 ± 2,6	27,1 ± 2,2	0,76
Classe Funcional (NYHA)			
II	13 (52%)	-	
III	12 (48%)	-	
Obliteração ventricular			
Direito	2 (8%)	-	
Esquerdo	18 (72%)	-	
Ambos os ventrículos	5 (20%)	-	
Tempo entre cirurgia e TECP (anos)	6 ± 2	-	
Fibrilação atrial (n)	9 (36%)	-	
Medicamentos			
Betabloqueadores, n (%)	14 (56%)	-	
Inibidores de ECA/ AT1, n (%)	6 (24%)	-	
Diuréticos, n (%)	20 (80%)	-	
Digoxina, n (%)	4 (16%)	-	
Espironolactona, n (%)	7 (28%)	-	
Estatinas, n (%)	10 (40%)	-	
Anticoagulantes, n (%)	5 (20%)	-	
Antiarrítmicos, n (%)	4 (16%)	-	

Variáveis paramétricas apresentadas em média ± DP. EMF: endomiocardiofibrose; n: número; CS: controle saudável; IMC: Índice de Massa Corporal; ECA: enzima conversora de angiotensina; AT1: receptores de angiotensina I.

Tabela 2 – Comparação das variáveis ecocardiográficas entre pacientes com endomiocardiofibrose e indivíduos controle saudáveis

Variáveis	EMF (n = 26)	CS (n = 15)	Valor de p
FEVE (%)	56 ± 8	63 ± 4	0,01
VDF-VE (mL)	83,1 (66,5-169,7)	57,0 (51,3-96,0)	0,04
VSF-VE (mL)	35,8 (26,4-82,6)	22,5 (20,0-32,3)	0,03
VS-VE (mL)	48,3 (37,3-76,7)	34,5 (32,3-65,3)	0,09
VDAE (mL)	47,7 (36,3-73,4)	34,0 (26,0-43,0)	0,04

Variáveis paramétricas apresentadas em média ± DP e variáveis não paramétricas em mediana e intervalo interquartil (25%–75%). EMF: endomiocardiofibrose; n: número; CS: controle saudável; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VDF-VE: volume diastólico final do ventrículo esquerdo; VSF-VE: volume sistólico final do ventrículo esquerdo; VS-VE: volume sistólico do ventrículo esquerdo; VDAE: volume diastólico do átrio esquerdo.

mostrando que esses pacientes não conseguem lidar com uma alta carga de trabalho devido um trabalho cardíaco ineficiente; 3) à dificuldade em aumentar o DC durante o teste de esforço máximo, que pode provocar uma redução no fluxo sanguíneo periférico, favorecendo a fadiga precoce. É importante destacar que todos esses pacientes foram submetidos à cirurgia de ressecção endocárdica, e que, apesar desse procedimento, ainda apresentavam

uma distribuição e um consumo de O₂ ineficientes em comparação aos indivíduos saudáveis.

Outra variável interessante do TECP, explorada neste estudo, foi a razão $\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{W}$ aumentada nos pacientes com EMF. Essa variável avalia: 1) a vasodilatação induzida metabolicamente e, portanto, o fluxo aumentado de O₂ para o local de demanda; 2) uma captação aumentada de O₂ para a transformação do lactado em glicogênio

Tabela 3 – Comparação do teste de esforço cardiopulmonar máximo entre pacientes com endomiocardiopatia e indivíduos controle saudáveis

Variáveis	EFM (n = 26)	CS (n = 15)	Valor de p
FC repouso (bpm)	69 (61-75)	77 (73-86)	0,01
Pico da FC (bpm)	126 ± 18	164 ± 18	< 0,0001
Carga de trabalho máxima (watts)	55 (45-78)	150 (110-180)	< 0,0001
VO ₂ pico (mL/kg/min)	16,2 ± 3,1	24,5 ± 4,6	< 0,0001
VO ₂ pico (L/min)	1,106 ± 0,274	1,800 ± 0,389	< 0,0001
Pulso de O ₂ pico (mL/batimentos)	8,8 (7,3-10,0)	10,5 (8,8-13,0)	0,03
VCO ₂ pico (L/min)	1,206 ± 0,280	2,105 ± 0,431	< 0,0001
PetCO ₂ pico (mmHg)	31 ± 5	35 ± 5	0,18
V _E pico (L/min)	41 (37-55)	68 (53-83)	< 0,0001
ΔFC/ΔVO ₂ (batimentos/L)	72 ± 25	56 ± 17	0,04
ΔVO ₂ /ΔW (mL/min/W)	12,5 ± 0,3	10,0 ± 0,1	< 0,0001
Slope V _E /VCO ₂	34 (29-36)	29 (26-34)	0,12
RQ	1,12 ± 0,11	1,16 ± 0,06	0,18

Variáveis paramétricas apresentadas em média ± DP e variáveis não paramétricas em mediana e intervalo interquartil (25%–75%). EFM: endomiocardiopatia; n: número; CS: controle saudável; FC: frequência cardíaca; VO₂: consumo de oxigênio; VCO₂: dióxido de carbono; PetCO₂: pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração; V_E: ventilação pulmonar; O₂: oxigênio; RQ: quociente respiratório.

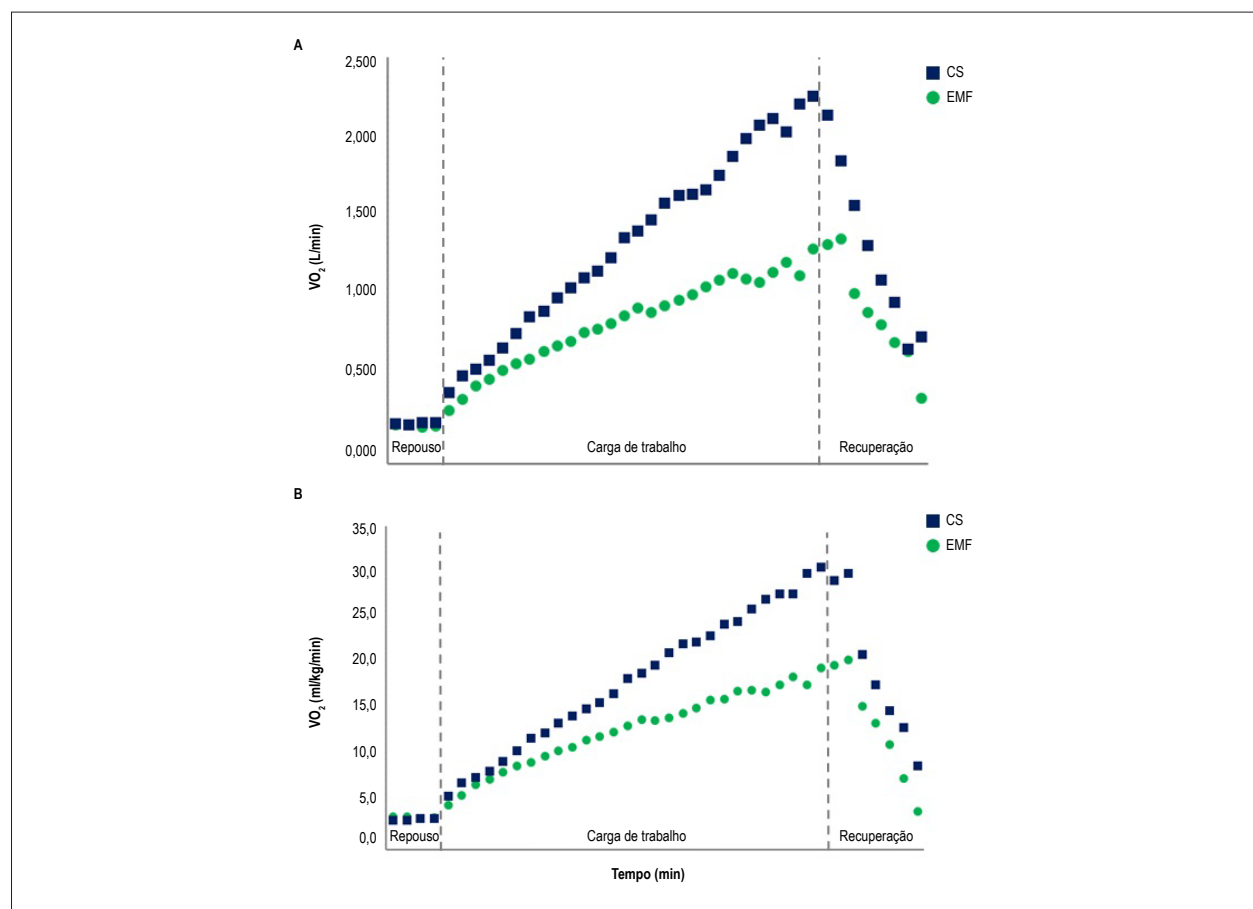


Figura 1 – Representação do VO₂ pico em resposta ao exercício em um paciente com endomiocardiopatia e um indivíduo controle saudável. A) VO₂ pico em unidade absoluta; B) VO₂ pico em unidade relativa. EFM: endomiocardiopatia; CS: controle saudável; VO₂: consumo de oxigênio.

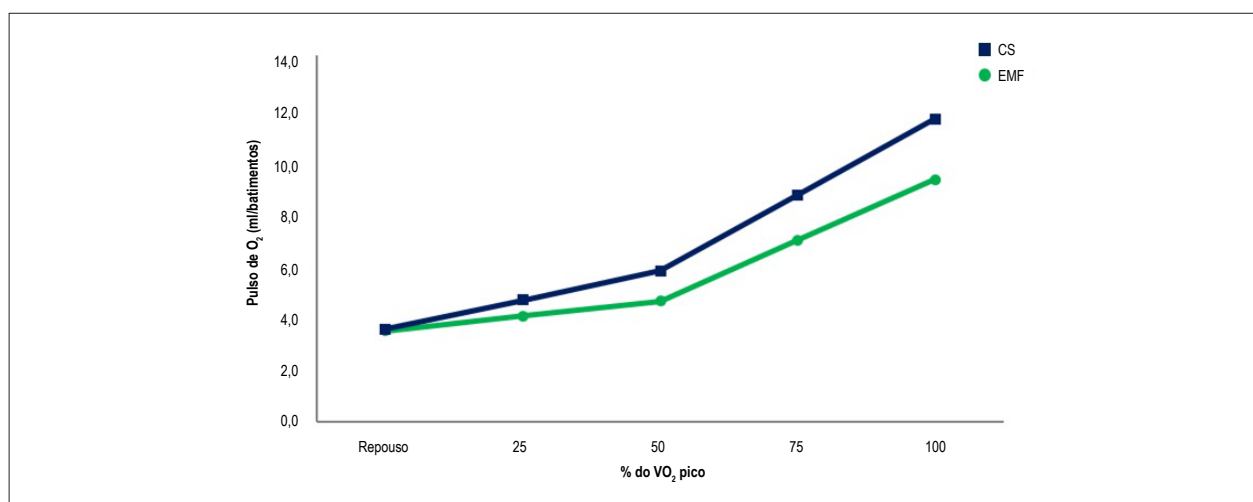


Figura 2 – Representação do pulso de O₂ em resposta ao exercício progressivo em um paciente com endomiocardiopatia e um indivíduo controle saudável. EMF: endomiocardiopatia; CS: controle saudável; O₂: oxigênio; VO₂: consumo de oxigênio.

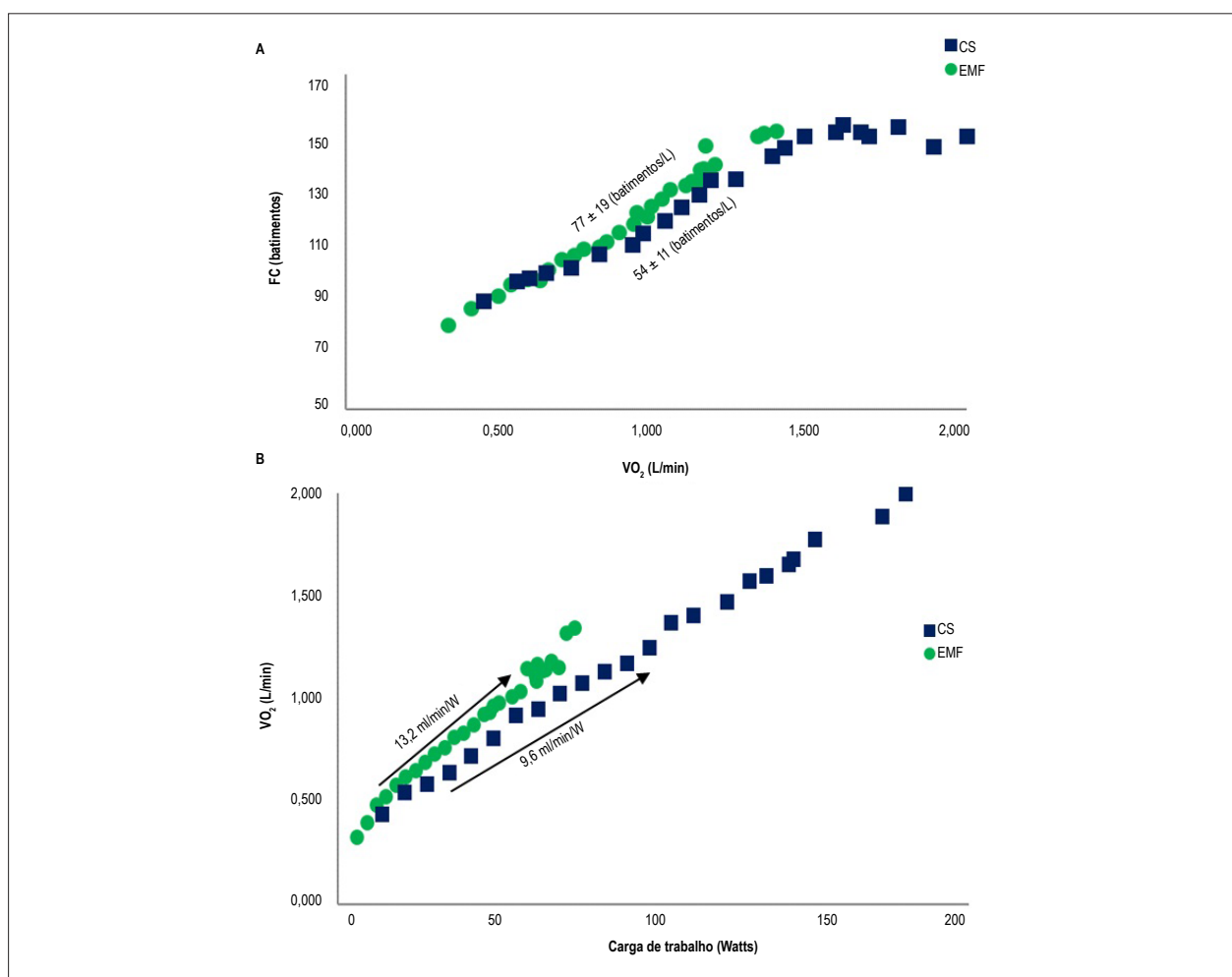


Figura 3 – Representação de $\Delta FC/\Delta VO_2$ e $\Delta VO_2/\Delta W$ em um paciente com endomiocardiopatia e um indivíduo saudável. A) $\Delta FC/\Delta VO_2$ em um paciente com endomiocardiopatia e um indivíduo controle saudável. B) $\Delta VO_2/\Delta W$ em um paciente com endomiocardiopatia e um indivíduo controle saudável. EMF: endomiocardiopatia; CS: controle saudável; FC: frequência cardíaca; VO₂: consumo de oxigênio.

pelos tecidos envolvidos ativamente na gliconeogênese; e 3) uma demanda aumentada de O_2 dos músculos da respiração.³² Assim, essa variável representa a importância do metabolismo periférico durante o exercício gradual. Sabendo-se que o VO_2 aumenta progressivamente e linearmente aos aumentos na carga de trabalho durante o TECP, indivíduos saudáveis sedentários consomem uma quantidade constante de O_2 para produzir energia e atender as demandas metabólicas durante um trabalho específico. Independentemente da idade ou do nível de treinamento físico, o valor normal para indivíduos saudáveis é 10 mL/min/watts.³³ Neste estudo, demonstramos que pacientes com EMF têm um $\Delta VO_2/\Delta W$ de 12,5 mL/min/watts. Mudança no $\Delta VO_2/\Delta W$ reflete uma redução diferença $A-VO_2$ ³⁴ que pode contribuir significativamente para limitar o exercício em pacientes com EMF. Ainda, a disfunção na $\Delta VO_2/\Delta W$ pode ser explicada por anormalidades da extração de oxigênio no músculo esquelético ou outras condições que causam diminuição do fluxo sanguíneo ao músculo envolvido no exercício. Fibras de músculo esquelético com baixa densidade mitocondrial estão associadas com capacidade oxidativa reduzida devido ao uso reduzido de oxigênio e respostas vasculares inadequadas ao exercício.

Por outro lado, para avaliar as limitações centrais durante o TECP, foi avaliado o pulso de O_2 . Essa variável é calculada através da razão entre VO_2 e FC,²⁴ e, consequentemente, pode ser usada como um indicador não invasivo do volume sistólico.³⁵ Normalmente, esse parâmetro aumenta progressivamente com o exercício; no entanto, um valor reduzido sugere uma redução no volume sistólico durante o exercício.³⁶ Os pacientes com EMF apresentam um pulso de O_2 reduzido, o que pode ser explicado, pelo menos em parte, por uma dificuldade em aumentar DC via volume sistólico causado pelo volume diastólico fixo. Consequentemente, o aumento no DC durante o TECP é altamente dependente de aumentos na FC, limitando o aumento no pulso de O_2 .

Outra variável importante que pode ser usada para avaliar alterações centrais é a razão $\Delta FC/\Delta VO_2$. Ela indica trabalho cardíaco necessário para fornecer 1 litro de O_2 para atender a demanda metabólica, como a energia muscular necessária para uma dada carga de trabalho.²³ Valores reduzidos de $\Delta FC/\Delta VO_2$ em pacientes com EMF, mesmo após ressecção endocárdica, demonstram que esses pacientes apresentam um trabalho cardíaco aumentado para consumir uma mesma quantidade de O_2 em comparação ao CS. Conforme descrito por Ramos et al.,²³ um volume sistólico reduzido e/ou uma diferença $A-VO_2$ diminuída levaria a uma razão $\Delta FC/\Delta VO_2$ mais inclinada, ao passo que disfunção cardíaca, O_2 arterial e capacidade muscular aeróbica reduzidos podem aumentar a razão $\Delta FC/\Delta VO_2$.

Por fim, este estudo demonstrou que pacientes com EMF apresentam déficit na função cardíaca e alterações periféricas, o que influenciam na intolerância ao exercício. Considerando esse fato, nós demonstramos a importância da avaliação combinada das diferentes variáveis do TECP. Em conjunto, todas essas variáveis podem ser uma chave

importante para avaliar pacientes com cardiomiopatia restritiva causada por EMF.

Limitações

Este estudo possui limitações. A EMF é uma doença rara e negligenciada, e por isso, foi estudado uma amostra pequena. Foi estudado apenas pacientes com EMF, a qual é a etiologia mais comum de cardiomiopatia restritiva em países tropicais. Portanto, não se pode assumir que esses resultados sejam encontrados em outras formas de cardiomiopatia restritiva ou disfunção diastólica. Todos os pacientes desse estudo haviam sido submetidos à ressecção cirúrgica de fibrose e, se sabe, não sabemos se resultados similares seriam encontrados nos pacientes antes do procedimento. Por fim, as variáveis do TECP centrais e periféricas foram avaliadas de maneira não invasiva e, por isso, indiretamente. Seria de grande interesse reproduzir este estudo com avaliação do débito cardíaco e da diferença $A-VO_2$ de maneira direta.

Conclusão

A determinação da capacidade aeróbica dos pacientes através da troca respiratória não invasiva durante exercício progressivo fornece informações sobre a tolerância ao exercício em pacientes com EMF. É necessária uma análise das diferentes variáveis do TECP para nos ajudar a compreender mais sobre as alterações centrais e periféricas causadas tanto pela disfunção diastólica como pelo padrão restritivo.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Sayegh ALC, Fernandes F, Mady C; Obtenção de dados: Sayegh ALC, Santos MR, Oliveira P, Rondon E, Souza FR, Salemi VMC, Alves MJNN; Análise e interpretação dos dados: Sayegh ALC, Oliveira P, Fernandes F, Rondon E, Souza FR, Salemi VMC, Alves MJNN, Mady C; Análise estatística: Sayegh ALC, Santos MR; Obtenção de financiamento: Sayegh ALC, Mady C; Redação do manuscrito: Sayegh ALC, Santos MR, Oliveira P, Fernandes F, Alves MJNN, Mady C; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Sayegh ALC, Santos MR, Oliveira P, Fernandes F, Rondon E, Souza FR, Salemi VMC, Alves MJNN, Mady C.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela FAPESP.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Ana Luiza C. Sayegh pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Referências

1. Mocumbi AO, Yacoub S, Yacoub MH. Neglected tropical cardiomyopathies: II. Endomyocardial fibrosis: myocardial disease. *Heart*. 2008;94(3):384-90. doi: 10.1136/hrt.2007.136101.
2. Iglezias SD, Benvenuti LA, Calabrese F, Salemi VM, Silva AM, Carturan E, et al. Endomyocardial fibrosis: pathological and molecular findings of surgically resected ventricular endomyocardium. *Virchows Arch*. 2008;453(3):233-41. doi: 10.1007/s00428-008-0652-3.
3. Dato I. How to recognize endomyocardial fibrosis? *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2015 Aug;16(8):547-51. doi: 10.2459/JCM.0000000000000165.
4. Salemi VM, Leite JJ, Picard MH, Oliveira LM, Reis SF, Pena JL, et al. Echocardiographic predictors of functional capacity in endomyocardial fibrosis patients. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10(3):400-5. doi: 10.1093/ejehocardi/jen297.
5. Gupta AA, Hamilton DJ. Exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction. *Methodist Debaque Cardiovasc J*. 2016;12(2):105-9. doi: 10.14797/mdcj-12-2-105.
6. Santos M, Opatowsky AR, Shah AM, Tracy J, Waxman AB, Systrom DM. Central cardiac limit to aerobic capacity in patients with exertional pulmonary venous hypertension: implications for heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2015;8(2):278-85. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001551.
7. Abudiyab MM, Redfield MM, Melenovsky V, Olson TP, Kass DA, Johnson BD, et al. Cardiac output response to exercise in relation to metabolic demand in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(7):776-85. doi: 10.1093/eurjhf/hft026.
8. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation*. 2002;105(11):1387-93. PMID: 11901053.
9. Appleton CP, Galloway JM, Gonzalez MS, Gaballa M, Basnight MA. Estimation of left ventricular filling pressures using two-dimensional and Doppler echocardiography in adult patients with cardiac disease. Additional value of analyzing left atrial size, left atrial ejection fraction and the difference in duration of pulmonary venous and mitral flow velocity at atrial contraction. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22(7):1972-82. PMID: 8245357.
10. Cherian G, Vijayaraghavan G, Krishnaswami S, Sukumar IP, John S, Jairaj PS, et al. Endomyocardial fibrosis: report on the hemodynamic data in 29 patients and review of the results of surgery. *Am Heart J*. 1983;105(4):659-66. PMID: 6340450.
11. Mady C, Salemi VM, Ianni BM, Fernandes F, Arteaga E. [Relation between left atrial dimension and exercise capacity in endomyocardial fibrosis]. *Arq Bras Cardiol*. 2005;84(3):222-4. doi: /S0066-782X2005000300005.
12. Mady C, Barretto AC, Mesquita ET, Silva PR, Cardoso RH, Bellotti G, et al. Maximal functional capacity in patients with endomyocardial fibrosis. *Eur Heart J*. 1993;14(2):240-2. PMID: 8449201.
13. Mocumbi AO. Endomyocardial fibrosis: a form of endemic restrictive cardiomyopathy. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2012;2012(1):11. doi: 10.5339/gcsp.2012.11.
14. Haykowsky MJ, Brubaker PH, John JM, Stewart KP, Morgan TM, Kitzman DW. Determinants of exercise intolerance in elderly heart failure patients with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(3):265-74. doi: 10.1016/j.jacc.2011.02.055.
15. Lele SS, Thomson HL, Seo H, Belenkie I, McKenna WJ, Frenneaux MP. Exercise capacity in hypertrophic cardiomyopathy. Role of stroke volume limitation, heart rate, and diastolic filling characteristics. *Circulation*. 1995;92(10):2886-94. PMID: 7586256.
16. Sarullo FM, Fazio G, Brusca I, Fasullo S, Paterna S, Licata P, et al. Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients with Chronic Heart Failure: Prognostic Comparison from Peak VO₂ and VE/VCO₂ Slope. *Open Cardiovasc Med J*. 2010;4:127-34. doi: 10.2174/1874192401004010127.
17. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, et al. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *JAMA*. 2009;301(19):2024-35. doi: 10.1001/jama.2009.681.
18. Barretto AC, da Luz PL, de Oliveira SA, Stolf NA, Mady C, Bellotti G, et al. Determinants of survival in endomyocardial fibrosis. *Circulation*. 1989;80(3 Pt 1):1177-82. PMID: 2766524.
19. Ross RM. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(10):1451. doi: 10.1164/ajrcm.167.10.950.
20. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening of 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.
21. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10(2):165-93. doi: 10.1093/ejehocardi/jep007.
22. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, et al; American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Peripheral Vascular Disease; Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;122(2):191-225. doi: 10.1161/CIR.0b013e3181e52e69.
23. Ramos RP, Alencar MC, Treptow E, Arbex F, Ferreira EM, Neder JA. Clinical usefulness of response profiles to rapidly incremental cardiopulmonary exercise testing. *Pulm Med*. 2013;2013:359021. doi: 10.1155/2013/359021.
24. Munhoz EC, Hollanda R, Vargas JP, Silveira CW, Lemos AL, Hollanda RM, et al. Flattening of oxygen pulse during exercise may detect extensive myocardial ischemia. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39(8):1221-6. doi: 10.1249/mss.0b013e3180601136.
25. Koike A, Hiroe M, Adachi H, Yajima T, Itoh H, Takamoto T, et al. Cardiac output-O₂ uptake relation during incremental exercise in patients with previous myocardial infarction. *Circulation*. 1992;85(5):1713-9. PMID: 1572029.
26. Hansen JE, Casaburi R, Cooper DM, Wasserman K. Oxygen uptake as related to work rate increment during cycle ergometer exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1988;57(2):140-5. PMID: 3349978.
27. Arena R, Myers J, Aslam SS, Varughese EB, Peberdy MA. Technical considerations related to the minute ventilation/carbon dioxide output slope in patients with heart failure. *Chest*. 2003;124(2):720-7. PMID: 12907564.
28. Acquatella H, Schiller NB, Puigbo JJ, Gomez-Mancebo JR, Suarez C, Acquatella G. Value of two-dimensional echocardiography in endomyocardial disease with and without eosinophilia. A clinical and pathologic study. *Circulation*. 1983;67(6):1219-26. PMID: 6851016.
29. McConnell TR. A review to develop an effective exercise training for heart failure patients. *Eura Medicophys*. 2005;41(1):49-56. PMID: 16175770.
30. Howell J, Strong BM, Weisenberg J, Kakade A, Gao Q, Cuddihy P, et al. Maximum daily 6 minutes of activity: an index of functional capacity derived from actigraphy and its application to older adults with heart failure. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(5):931-6. doi: 10.1111/j.1532-5415.2010.02805.x.
31. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Purcaro A. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation*. 1999;99(9):1173-82. PMID: 10069785.
32. Woo JS, Derleth C, Stratton JR, Levy WC. The influence of age, gender, and training on exercise efficiency. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(5):1049-57. doi: 10.1016/j.jacc.2005.09.066.
33. Belardinelli R, Lacalaprice F, Carle F, Minnucci A, Cianci G, Perna G, et al. Exercise-induced myocardial ischaemia detected by cardiopulmonary exercise testing. *Eur Heart J*. 2003;24(14):1304-13. PMID: 12871687.
34. Sharma S, Elliott P, Whyte G, Jones S, Mahon N, Whipp B, et al. Utility of cardiopulmonary exercise in the assessment of clinical determinants of functional capacity in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2000;86(2):162-8. PMID: 10913477.
35. Meyer K, Hajric R, Samek L, Baier M, Lauber P, Betz P, et al. Cardiopulmonary exercise capacity in healthy normals of different age. *Cardiology*. 1994;85(5):341-51. PMID: 7850824.
36. Nichols S, Taylor C, Ingle L. A clinician's guide to cardiopulmonary exercise testing 2: test interpretation. *Br J Hosp Med*. 2015;76(5):281-9. doi: 10.12968/hmed.2015.76.5.281.

Oclusão Percutânea do Apêndice Atrial Esquerdo com Amplatzer Cardiac Plug na Fibrilação Atrial não Valvar: Análise de Segurança e Resultados de Longo Prazo

Left Atrial Appendage Closure with Amplatzer Cardiac Plug in Nonvalvular Atrial Fibrillation: Safety and Long-Term Outcome

Marcio José Montenegro da Costa,² Esmeraldi Ferreira,¹ Edgard Freitas Quintella,² Bernardo Amorim,² Alexandre Fuchs,² Ricardo Zajdenverg,² Hugo Sabino,² Denilson Campos de Albuquerque¹

Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ);¹ Instituto Estadual de Cardiologia Aloysio de Castro (IECAC);² Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Resumo

Fundamento: Fibrilação atrial (FA) é uma arritmia cardíaca que submete os pacientes a alto risco de eventos tromboembólicos, particularmente o acidente vascular encefálico.

Objetivo: Avaliar a segurança da oclusão do apêndice atrial esquerdo (OAAE) com o dispositivo *Amplatzer Cardiac Plug* na prevenção de fenômenos embólicos em pacientes com FA de origem não valvar.

Métodos: Este estudo de OAAE incluiu 15 pacientes, sendo 6 (40%) acima de 75 anos (idade média, 69,4 ± 9,3 anos; 60% do sexo masculino).

Resultados: A média do escore CHADS₂ foi 3,4 ± 0,1. Quando se aplicou o CHA₂DS₂VASc, a média foi de 4,8 ± 1,8, mostrando alto risco de eventos tromboembólicos. Todos os pacientes tinham o escore HAS-BLED > 3 (média 4,5 ± 1,2) com alto risco de sangramentos maiores em 1 ano. Houve sucesso no implante do dispositivo em todos os pacientes, com posicionamento correto na primeira tentativa na maioria deles (n = 11; 73,3%).

Conclusão: Não houve complicações periprocedimento, como migração do dispositivo, tamponamento pericárdico, complicações vasculares e hemorragias maiores. Na fase intra-hospitalar, os pacientes evoluíram favoravelmente, obtendo alta em até 2 dias. Nas avaliações ecocardiográficas do seguimento em 6 e 12 meses, não houve migração do dispositivo, presença de trombos e nem vazamentos peridispositivo. Na evolução clínica aos 12 meses, nenhum dos pacientes apresentou eventos tromboembólicos ou sangramentos relacionados aos fatores de risco ou ao dispositivo. Nesta pequena série, a OAAE mostrou-se segura, com uma alta taxa de sucesso do procedimento e evolução favorável dos pacientes aos 12 meses. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(6):541-549)

Palavras-chave: Fibrilação Atrial; Apêndice Atrial; Trombose / prevenção & controle; Dispositivos de Oclusão Vascular.

Abstract

Background: Atrial fibrillation (AF) is a cardiac arrhythmia with high risk for thromboembolic events, specially stroke.

Objective: To assess the safety of left atrial appendage closure (LAAC) with the Amplatzer Cardiac Plug for the prevention of thromboembolic events in patients with nonvalvular AF.

Methods: This study included 15 patients with nonvalvular AF referred for LAAC, 6 older than 75 years (mean age, 69.4 ± 9.3 years; 60% of the male sex).

Results: The mean CHADS₂ score was 3.4 ± 0.1, and mean CHA₂DS₂VASc, 4.8 ± 1.8, evidencing a high risk for thromboembolic events. All patients had a HAS-BLED score > 3 (mean, 4.5 ± 1.2) with a high risk for major bleeding within 1 year. The device was successfully implanted in all patients, with correct positioning in the first attempt in most of them (n = 11; 73.3%).

Conclusion: There was no periprocedural complication, such as device migration, pericardial tamponade, vascular complications and major bleeding. All patients had an uneventful in-hospital course, being discharged in 2 days. The echocardiographic assessments at 6 and 12 months showed neither device migration, nor thrombus formation, nor peridevice leak. On clinical assessment at 12 months, no patient had thromboembolic events or bleeding related to the device or risk factors. In this small series, LAAC with Amplatzer Cardiac Plug proved to be safe, with high procedural success rate and favorable outcome at the 12-month follow-up. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(6):541-549)

Keywords: Atrial Fibrillation; Atrial Appendage; Thrombosis / prevention & control; Vascular Closure Devices.

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

Correspondência: Marcio José Montenegro da Costa •

Rua Baronesa de Poconé, 222/404 Bloco 2. CEP 22471-270, Lagoa, RJ – Brasil

E-mail: marciomontenegro@gmail.com

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

DOI: 10.5935/abc.20170167

Introdução

Fibrilação atrial (FA) é uma arritmia cardíaca de grande relevância clínica, pois implica em alto risco de eventos tromboembólicos que comprometem a qualidade e a expectativa de vida dos indivíduos. O aparecimento dessa arritmia favorece a formação de trombos no apêndice atrial esquerdo (AAE) e qualquer forma de apresentação da FA se correlaciona com uma ocorrência de acidente vascular encefálico (AVE) duas vezes maior do que na população em geral. Em até 90% dos casos de FA, os trombos se localizam dentro do AAE,¹ particularmente nos pacientes com FA de origem não valvar (FANV), aqueles sem valvopatia mitral de origem reumática, prótese valvar ou valvoplastia mitral prévia.² Na presença de patologia valvar, costumam ocorrer trombos também no átrio esquerdo. Estima-se que aproximadamente 20% dos AVE estejam associados à FA, frequentemente resultando em morte ou invalidez.^{3,4}

No que se refere à prevenção de eventos tromboembólicos, é importante individualizar o risco em cada paciente. O escore inicialmente utilizado para estimar a ocorrência desses eventos é o CHADS₂.⁵ Pelo fato de esse escore subestimar o risco em pacientes com menor risco, o CHA₂DS₂VASc tem sido usado em indivíduos com CHADS₂ igual a 2.⁶ Em indivíduos com alto risco, CHADS₂ ou CHA₂DS₂VASc acima de 2, a prevenção de eventos tromboembólicos relacionados a FANV costuma ser farmacológica, ou seja, com a utilização de medicamentos anticoagulantes (ACOs).

Estimativas dos eventos hemorrágicos nessa população podem ser feitas com o escore HAS-BLED.⁷ Em pacientes com alto risco de sangramento ou comprovada limitação do uso de ACO, a oclusão do apêndice atrial esquerdo (OAAE) é uma estratégia alternativa de prevenção mecânica dos eventos tromboembólicos.

O objetivo primário deste estudo foi avaliar a segurança da OAAE com a prótese *Amplatzer Cardiac Plug*® (ACP) através dos desfechos de segurança imediatos e no período hospitalar. O objetivo secundário foi avaliar o desempenho dessa estratégia na prevenção de eventos cardiovasculares maiores no seguimento tardio.

Métodos

Estudo tipo coorte, longitudinal, retrospectivo com coleta de dados prospectiva, realizado em pacientes com FANV submetidos à OAAE com o ACP, no período de novembro de 2010 até março de 2015, no Instituto Estadual de Cardiologia Aloysio de Castro. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição sob o nº 049018. Todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Seleção de pacientes

Foram incluídos no estudo pacientes que preenchem os 3 critérios abaixo:

- a) FANV com alto risco de eventos tromboembólicos:
 - a.1) CHADS₂ > 2 ou CHADS₂ = 2 e CHA₂DS₂VASc > 2;
 - a.2) ou FANV com história prévia de AVE, ataques isquêmicos transitórios (AIT), ou embolia periférica.

- b) Evidência objetiva de limitação ao uso de ACO com:

- b.1) história prévia de AVE hemorrágico ou sangramentos maiores;
- b.2) ou alto risco de sangramento com HAS-BLED ≥ 3 ;
- b.3) ou grande labilidade da resposta terapêutica à ACO, definida como menos de 60% dos registros de tempo de atividade da protrombina (TAP) nos limites da faixa terapêutica (INR $\leq 2,0$ ou INR $\geq 3,0$) nos últimos 12 meses.

- c) Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Seriam excluídos do estudo os pacientes que apresentassem quaisquer das condições abaixo:

- a) Doença grave consumptiva, com expectativa de vida menor que 1 ano, ou que, na avaliação inicial, apresentasse situação clínica contraindicando a intervenção;
- b) Evidência ecocardiográfica de patologias que pudessem levar a eventos tromboembólicos ou isquemia cerebral, como por exemplo: trombos intracardíacos, patologias valvares, placa aterosclerótica ulcerada na aorta, ou obstrução significativa das artérias carótidas ou vertebrais;
- c) Anatomia inadequada com diâmetro do colo do AAE ao ecocardiograma menor do que 12 mm ou maior do que 28 mm.

Dispositivo

O dispositivo ACP (Figura 1) foi previamente descrito nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia por ocasião de nossa experiência inicial.⁸

Protocolo de estudo

No período de hospitalização, os desfechos de segurança considerados foram: morte, AVE, migração do dispositivo, tamponamento pericárdico, complicações vasculares e hemorrágicas.

No seguimento hospitalar foram compilados os desfechos de segurança como embolização do dispositivo, derrame pericárdico e hemorragias maiores. No seguimento hospitalar e no seguimento ambulatorial, avaliou-se a ocorrência dos desfechos de eficácia, como os eventos clínicos adversos (morte, morte cardiovascular, AVE, AIT e tromboembolia). Contato telefônico foi realizado aos 30, 60, 180 e 365 dias. A ocorrência de trombose, migração de prótese ou vazamento peridispositivo foi avaliada por ecocardiograma transesofágico aos 180 e 365 dias.

Procedimento

Os cumarínicos foram suspensos 4 dias antes do procedimento. Heparinização profilática foi implementada com heparinas de baixo peso molecular. Todos os procedimentos foram realizados com o paciente sob anestesia geral. O acesso vascular foi por punção da veia femoral direita, com a colocação inicial de um introdutor 5F ou 6F, para posterior introdução da bainha de Mullins com 7F ou 8F. A punção transeptal foi guiada pelo ecocardiograma bidimensional transesofágico no corte bicaval, que permite a perfeita visualização da fossa oval no septo interatrial, onde se procedeu à punção com agulha

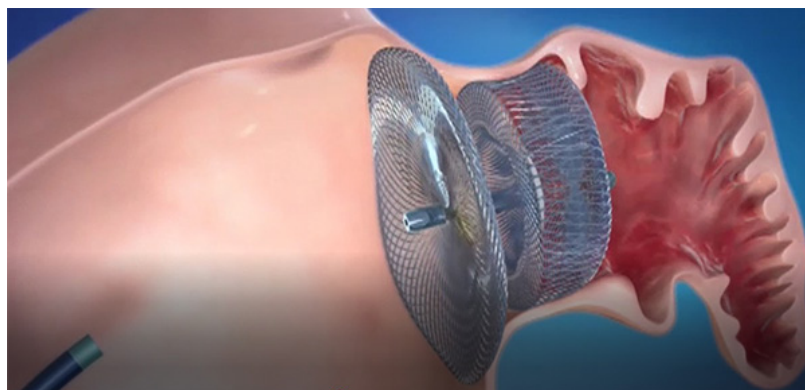


Figura 1 – Amplatzer Cardiac Plug (imagem cedida por St. Jude Medical Inc.).

transeptal preferencialmente na posição postero-inferior que, além de ficar distante da aorta, facilita a cateterização seletiva do AAE. Realizada a punção transeptal, se administrava heparina não fracionada na dose de 70-100 UI/kg, mantendo-se o tempo de coagulação ativado (TCA) maior que 250 segundos durante o procedimento. Em seguida, progredia-se a bainha de Mullins através do septo e posicionava-se uma corda-guia bastante rígida com 1,5 cm de ponta flexível na veia pulmonar superior esquerda para posterior introdução do cateter de entrega, com 10F a 13F. Uma vez posicionado o cateter de entrega dentro do AAE, introduzia-se o dispositivo ACP empurrando o cabo liberador até que se conseguisse exteriorizar o cateter de liberação do lóbulo além da artéria circunflexa, que se encontra perfeitamente visível ao ecocardiograma transesofágico, de forma que ele estabilizasse e adquirisse o aspecto de um pneu amassado, demonstrando o tamanho adequado do dispositivo. Com o lóbulo corretamente posicionado na zona de aterrisagem, realizava-se a liberação do disco proximal que ia ocluir o óstio do AAE e atapetar o teto do átrio esquerdo. Verificou-se o bom posicionamento do dispositivo pela ecocardiografia e através da escopia, confirmando-se a OAAE (Figura 2 e vídeos 1 e 2). Por fim, retirou-se o cabo liberador deixando o oclutor do AAE em seu lugar adequado. Ao final, avaliou-se a presença ou não de fluxo residual no septo interatrial e por fim retirou-se a bainha da veia femoral.

Imediatamente após o procedimento, eram suspensos os ACOs e iniciada dupla antiagregação plaquetária (DAPT) com ácido acetilsalicílico (AAS - 200 mg/dia) e clopidogrel (300 mg em dose de ataque, com manutenção de 75 mg/dia) por 6 meses. Antes da alta hospitalar, a ecocardiografia transesofágica avaliava a presença de complicações.

Resultados

Características basais

Foram encaminhados 18 pacientes com indicação para OAAE. Na avaliação por ecocardiografia transesofágica, 3 pacientes apresentavam trombos dentro do AAE: 2 na avaliação pré-procedimento, e 1 no período de 4 dias entre a suspensão da varfarina e a realização do procedimento.

Após exclusão desses pacientes, 15 pacientes foram estudados. A Tabela 1 descreve suas características clínicas. Digno de nota, todos os pacientes eram hipertensos e apresentavam FA permanente. Havia elevada associação com doença coronariana, revascularização miocárdica (n = 11; 73,3%) e AVE ou AIT prévios (n = 9; 60,0%).

Um paciente com indicação de angioplastia coronariana apresentou episódio de hematúria em vigência da associação de DAPT e ACO (varfarina). Três dias após a implantação do *stent* coronário, o paciente foi submetido à LAAC. Houve resolução da hematúria após a suspensão da terapia anticoagulante.

Escores de risco

A média do escore CHADS₂ foi $3,4 \pm 0,1$. Quando se aplica o CHA₂DS₂VASc, essa média é de $4,8 \pm 1,8$, demonstrando o alto risco de eventos tromboembólicos nesta coorte (Tabela 2).

Todos os pacientes tinham o escore HAS-BLED acima de 3, com média de $4,5 \pm 1,2$. Isso evidencia o alto risco de sangramentos maiores nesta população (Tabela 3). Muitos pacientes (n = 11; 73,3%) apresentavam INR lábil, sendo esse o principal fator no escore HAS-BLED desta população, demonstrando a dificuldade da manutenção dos níveis terapêuticos dos cumarínicos no mundo real.

Em função dos critérios de inclusão, todos os pacientes tinham FANV e alto risco de sangramentos. Além disso, a principal indicação da OAAE foi história de sangramentos maiores (n = 11; 73,0% – onde o trato digestivo foi o principal sítio) e de grande labilidade do INR (73,0%). Outros fatores que eventualmente poderiam vir a influenciar na escolha por essa estratégia estão listados na Tabela 4.

Intervenção percutânea

Obteve-se sucesso no implante do dispositivo em todos os pacientes. O posicionamento correto deu-se na primeira tentativa na maioria deles (n = 11; 73,3%), sendo que em 4 pacientes houve necessidade de outras tentativas. Todos os acessos foram por punção transeptal. Não foi necessária a troca do dispositivo por outro de tamanho diferente em nenhum caso. Quando houve a necessidade de intervenção coronariana

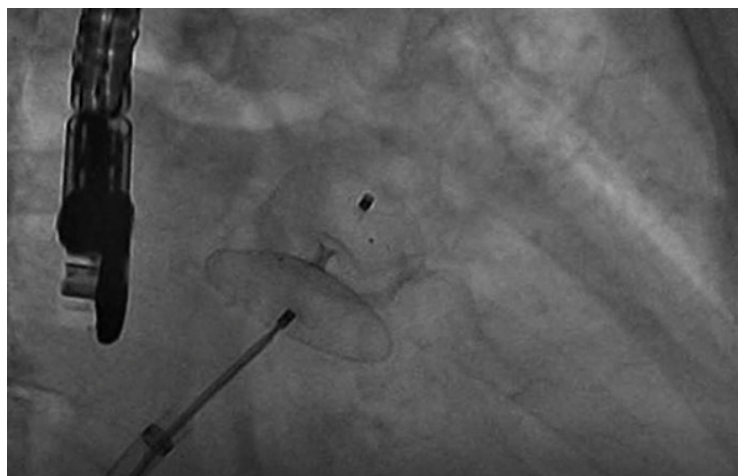
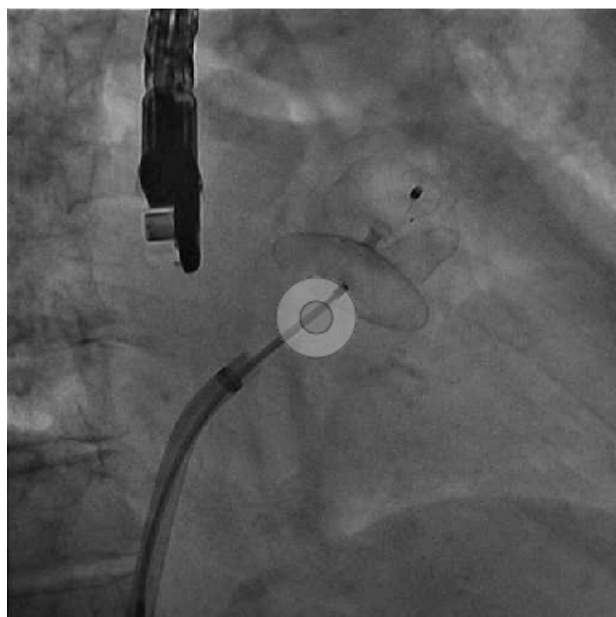


Figura 2 – Angiografia (OAD caudal): o aspecto de "pneu" caracteriza o tamanho adequado da prótese.



Vídeo 1 – Angiografia (OAD caudal): implante com concavidade adequada do disco, separação entre o disco e o lobo, e alinhamento adequado do dispositivo. Observamos também ausência de fluxo no apêndice atrial esquerdo e patência das veias pulmonar esquerda superior. Acesse o link: <http://www.arquivosonline.com.br/2017/10906/video.asp>

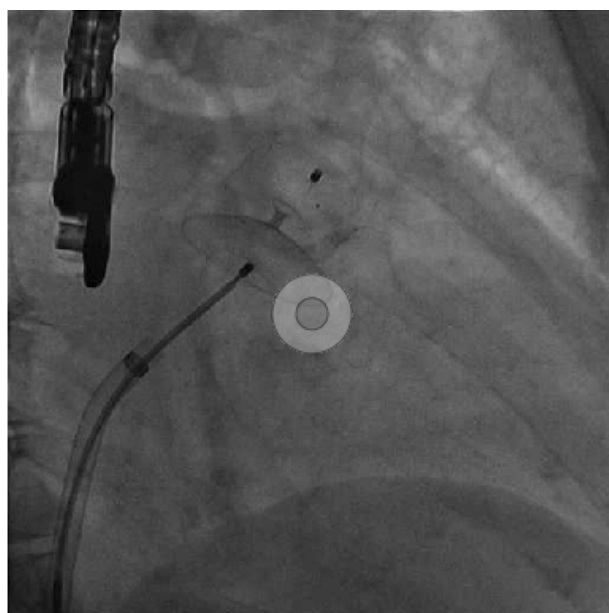
com implante de *stent*, essa foi realizada antes da OAAE. Dois pacientes apresentaram reflexo de Bezold-Jarisch, com bradicardia e hipotensão durante a introdução do cateter de entrega, que nesses casos era o mais calibroso (13F) em função de serem implantados dispositivos maiores (28 e 30 mm). As próteses implantadas são descritas na Tabela 5.

Um paciente apresentou hipocinesia da parede lateral do ventrículo esquerdo ao final do procedimento, apesar dos controles imediatamente após o procedimento não demonstrarem compressão da artéria circunflexa pelo dispositivo (ecocardiograma transesofágico e coronariografia).

Seguimento

Os pacientes evoluíram favoravelmente na fase intra-hospitalar, sendo 2 dias a duração média da internação devida exclusivamente à realização do procedimento. No acompanhamento ecocardiográfico intra-hospitalar não foi observada presença de fluxo residual no septo interatrial ou trombose do dispositivo.

Um paciente apresentava má-formação arteriovenosa cerebral sem possibilidade de tratamento cirúrgico, o que contraindica qualquer tipo de ACO. Antes da OAAE, todos os demais faziam uso de alguma combinação de medicações antitrombóticas, que sempre incluía a varfarina. Os novos ACOs



Vídeo 2 – Angiografia (OAD caudal): manobra de Minnesota, empurrando e puxando o dispositivo para garantir a adequada ancoragem, imediatamente antes da liberação do mesmo. Acesse o link: <http://www.arquivosonline.com.br/2017/10906/video.asp>

Tabela 1 – Características da população estudada

Características	Variáveis Contínuas (média ± DP)
Idade (em anos)	69,4 ± 9,3
CHADS ₂ escore	3,4 ± 0,1
CHA ₂ DS ₂ -VASc escore	4,8 ± 1,8
HAS-BLED escore	4,5 ± 1,2
Características	Variáveis Categóricas - n (%)
Idade > 65 anos	11 (73,3%)
Idade > 75 anos	6 (40,0%)
Sexo masculino	9 (60,0%)
Fibrilação atrial permanente	15 (100,0%)
Fibrilação atrial persistente	-
Insuficiência cardíaca	6 (40,0%)
Hipertensão arterial	15 (100,0%)
Diabetes mellitus	5 (33,3%)
AVE/AIT prévios	9 (60,0%)
Doença carotídea	-
Doença coronariana	11 (73,3%)
Infarto agudo do miocárdio	8 (53,3%)
ACP	8 (53,3%)
CRM	3 (20,0%)
Embolia periférica	1 (0,07%)
INR lábil	11 (73,3%)

AVE: acidente vascular encefálico; AIT: ataque isquêmico transitório; DP: desvio-padrão; ACP: angioplastia coronariana percutânea; CRM: cirurgia de revascularização do miocárdio; INR: international normalized ratio.

orais não eram utilizados por esta população e não estavam disponíveis em nossa instituição. A utilização de medicação antitrombótica após a OAAE restringiu-se às indicações associadas à presença de doença coronária, e nenhum paciente utilizou ACO após a OAAE (Tabela 6).

Avaliações ecocardiográficas aos 6 e 12 meses não demonstraram complicações, como migração do dispositivo, presença de trombos, ou vazamentos peridispositivos. Na avaliação clínica aos 12 meses, nenhum dos pacientes apresentou eventos tromboembólicos ou sangramentos e todos apresentaram uma evolução favorável.

Discussão

Foram publicados 3 estudos clínicos que avaliaram a eficácia da OAAE quando comparada com a varfarina. Nenhum deles com o dispositivo ACP. O PROTECT-AF (*Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation trial*) selecionou 800 pacientes em 59 centros nos Estados Unidos e na Europa, testando a hipótese de não inferioridade da prótese Watchman em relação à varfarina, num grupamento aleatório 2:1 (dispositivo:controle), com seguimento por ecocardiografia transesofágica (45 dias, 6 meses e 1 ano).⁹ Como desfechos primários de eficácia foram observados AVE, morte cardiovascular ou inexplicada, e embolia sistêmica. Os desfechos de segurança foram embolização do dispositivo, derrame pericárdico e hemorragias maiores. Os resultados demonstraram 32% de redução de risco com o dispositivo. Observou-se que 87% dos pacientes suspenderam o uso de cumarínicos. Porém, houve mais derrames pericárdicos no grupo do dispositivo, provavelmente devido ao processo

Tabela 2 – Escores CHADS₂ e CHA₂DS₂VASc

Pacientes	CHADS ₂		CHA ₂ DS ₂ VASc	
	escore	Risco de AVE 100 pacientes/ano (IC95%)	escore	Risco de AVE 100 pacientes/ano (IC95%)
1	4	8,5 (6,3 a 8,1)	6	3,6 (0,4 a 12,6)
2	5	12,5 (8,2 a 17,5)	8	11,1 (0,3 a 48,3)
3	4	8,5 (6,3 a 8,1)	6	3,6 (0,4 a 12,6)
4	5	12,5 (8,2 a 17,5)	7	8,0 (1,0 a 26,0)
5	2	4,0 (3,1 a 5,1)	3	3,9 (1,7 a 7,3)
6	2	4,0 (3,1 a 5,1)	4	1,9 (0,5 a 4,9)
7	4	8,5 (6,3 a 8,1)	5	3,2 (0,7 a 9,0)
8	5	12,5 (8,2 a 17,5)	7	8,0 (1,0 a 26,0)
9	4	8,5 (6,3 a 8,1)	5	3,2 (0,7 a 9,0)
10	5	12,5 (8,2 a 17,5)	6	3,6 (0,4 a 12,6)
11	2	4,0 (3,1 a 5,1)	3	3,9 (1,7 a 7,3)
12	2	4,0 (3,1 a 5,1)	4	1,9 (0,5 a 4,9)
13	3	5,9 (4,6 a 7,3)	4	1,9 (0,5 a 4,9)
14	2	4,0 (3,1 a 5,1)	3	3,9 (1,7 a 7,3)
15	2	4,0 (3,1 a 5,1)	2	1,6 (0,3 a 4,7)

AVE: acidente vascular encefálico.

Tabela 3 – Escore HAS-BLED

Pacientes	HAS-BLED	
	escore	Risco de sangramento 100 pacientes/ano
1	4	8,70
2	4	8,70
3	6	Maior que 12,5
4	6	Maior que 12,5
5	3	3,74
6	3	3,74
7	5	12,5
8	6	Maior que 12,5
9	5	12,5
10	6	Maior que 12,5
11	4	8,70
12	4	8,70
13	5	12,5
14	3	3,74
15	3	3,74

de aprendizagem da técnica. O estudo concluiu que o dispositivo se mostrou não inferior ao cumarínico, com uma melhor sobrevida livre de eventos e AVE. Nesse estudo, o escore CHADS em torno de 2 e o uso de varfarina nos primeiros 45 dias após o implante podem ter interferido nos resultados de curto prazo.

Tabela 4 – Indicações para OAAE

Indicações para OAAE	n (%)
Alto risco de sangramento	15 (100,0)
História de sangramentos maiores	11 (73,3)
Labilidade do INR	11 (73,3)
Outras situações observadas	
História de AVE em uso de ACO	9 (60,0)
Doença coronariana e <i>stent</i>	8 (53,3)
História de sangramento menores	3 (20,0)
Doença hepática ou renal	2 (13,3)

OAAE: oclusão do apêndice atrial esquerdo; AVE: acidente vascular encefálico; ACO: anticoagulantes; INR: international normalized ratio.

O PREVAIL (*Prospective randomized evaluation of the Watchman left atrial appendage closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy*) incluiu 461 pacientes na proporção 2:1 (dispositivo:controle) e também avaliou a hipótese de não inferioridade, mas numa população com escore CHADS₂ mais alto.¹⁰ Os desfechos primários foram semelhantes aos observados no PROTECT-AF: AVE, morte cardiovascular ou inexplicada, e embolia sistêmica. O estudo demonstrou que mesmo em pacientes de mais alto risco, o dispositivo pode ser implantado com segurança. Mas os critérios pré-especificados de não inferioridade não foram alcançados, embora as taxas de eventos estivessem dentro do esperado. A conclusão foi de que o dispositivo Watchman é uma alternativa segura à ACO para prevenção de eventos tromboembólicos em pacientes com FANV.

Tabela 5 – Próteses implantadas

Tamanho do ACP	n (%)
16 mm	-
18 mm	1 (0,07)
20 mm	2 (13,3)
22 mm	-
24 mm	3 (20,0)
26 mm	4 (26,7)
28 mm	4 (26,7)
30 mm	1 (0,07)

ACP: Amplatzer Cardiac Plug.

O EWOLUTION foi um estudo de coorte, prospectivo e multicêntrico, não randomizado, que acompanhou pouco mais de 1.000 pacientes com alto risco de AVE ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ médio: $4,5 \pm 1,6$) e risco de sangramento moderado a alto (HAS-BLED médio: $2,3 \pm 1,2$).¹¹ Quase a metade dos pacientes tinha história prévia de AIT ou AVE (isquêmico ou hemorrágico). A taxa de sucesso de implante do dispositivo Watchman foi de 98,5%, sendo bem maior que a atingida no estudo PROTECT-AF (90,9%). Ocorreram complicações sérias relacionadas ao procedimento em apenas 8,7% das intervenções, uma taxa 2,7% menor que a do PROTECT-AF. O implante do dispositivo Watchman teve alta taxa de sucesso, com baixo risco pré-procedimento, apesar de essa coorte de pacientes apresentar mais comorbidades e risco elevado de AVE e sangramentos. Para os autores, isso poderia ser atribuído à melhora da técnica de implante, que promoveu significativa redução das complicações, que antes limitavam os benefícios clínicos dessa terapêutica.¹¹

Nesta série de 15 pacientes, a OAAE com o dispositivo ACP mostrou-se segura em pacientes com FANV, sem qualquer evento tromboembólico ou hemorrágico nos 12 meses de seguimento, e com alta taxa de sucesso do implante ($n = 15$; 100%). As principais indicações para a intervenção foram o alto risco de sangramento e a labilidade do INR, ambas em 73,3% dos pacientes. Como muitos pacientes ($n = 11$; 73,3%) tinham doença coronariana associada, necessitando de antiagregação plaquetária, o risco de sangramento tornou-se muito elevado nessa população, apesar de a faixa etária nesse grupo ($69,0 \pm 9,0$ anos) ter sido mais baixa do que em outros estudos, como no PROTECT-AF ($72,0 \pm 9,0$ anos) ou no PREVAIL ($74,0 \pm 7,0$ anos).^{10,11}

A utilização de varfarina era muito difícil nesta população, observando-se que 11 pacientes (73,3%) não conseguiram se manter na faixa terapêutica, com grande labilidade do INR, e que 9 pacientes (60,0%) tinham relato de AVE em uso da mesma. Estudos sugerem que apenas os pacientes mais escolarizados conseguem perceber o risco de sangramento, a possibilidade de interação com outros fármacos e a necessidade da monitorização contínua da terapêutica.¹² Assim, a taxa de subtratamento ou não tratamento com cumarínicos em pacientes de alto risco varia em algumas séries entre 20% e 80%, apesar de apenas 15% dos pacientes com FA apresentarem alguma contraindicação para ACO.¹³⁻¹⁵

Tabela 6 – Medicação antitrombótica

	Pré-intervenção n (%)	Seguimento n (%)
AAS		8 (53,3)
AAS + cumarínico	7 (46,7)	
AAS + clopidogrel		3 (20,0)
AAS + clopidogrel + cumarínico	4 (26,7)	
Cumarínico	3 (20,0)	
Nenhuma	1 (6,6)	4 (26,7)

AAS: ácido acetilsalicílico.

Os novos ACOs orais não eram utilizados por nenhum desses pacientes, e não estavam disponíveis na rede pública de saúde. A utilização da varfarina nesta série deu-se com parcimônia, pois 73,3% dos pacientes apresentavam doença arterial coronariana estabelecida.¹⁶ Quase metade dos pacientes nesta coorte ($n = 7$; 46,7%) fazia uso de ACO mais DAPT, e 4 pacientes (26,7%) faziam uso da associação de ACO e AAS. Nessas associações, ou o paciente já apresentava FA e vem a necessitar de uma intervenção coronariana com implante de *stent*, ou foi submetido a um implante de *stent* e desenvolveu FA posteriormente. Em ambas as situações, quando se utiliza um *stent* convencional, a associação da ACO com DAPT costuma ser feita por apenas 1 mês, sendo posteriormente suspenso o clopidogrel e mantida somente a ACO e AAS. Quando se utiliza um *stent* farmacológico, a DAPT deveria persistir por 6 a 12 meses,¹⁷ o que aumentaria muito o risco de sangramento com essa associação de DAPT e ACO.

Nesse cenário desfavorável, alguns estudos testaram três possibilidades: a terapia tripla (TT) com a associação de DAPT e ACO; a terapia dupla (TD) com a associação de ACO e AAS ou clopidogrel, e a DAPT isoladamente.¹⁸ Em relação aos eventos cardíacos adversos maiores, não houve diferença entre esses três grupos. Quando se avaliou AVE e eventos embólicos fora do sistema nervoso central, houve maior prevalência de eventos no grupo da DAPT. Nos grupos TT e TD, não houve diferenças quanto à trombose de *stent* e eventos embólicos, mas houve maior taxa de sangramentos na TT.¹⁷ Recentemente, o estudo WOEST, prospectivo e randomizado com quase 600 pacientes, não demonstrou superioridade da TT sobre a TD na prevenção de eventos embólicos ou eventos cardíacos adversos maiores e confirmou uma maior taxa de sangramento na TT.¹⁹ Assim, a OAAE parece ser muito vantajosa nos pacientes com doença coronariana associada à FANV, onde não há uma definição sobre qual seria a terapêutica antitrombótica ideal nessa situação. Devemos considerar os riscos tanto de trombose do *stent*, como de eventos embólicos por causa da FA, ou hemorrágicos pela associação medicamentosa.⁵

Neste estudo, todos os pacientes apresentavam o escore HAS-BLED acima de 3 (média de $4,5 \pm 1,2$), com risco bastante elevado de sangramento. Numa avaliação de risco x benefício, talvez isso não fosse razão para suspensão da ACO, porque esses pacientes com risco elevado de eventos embólicos e sangramento são provavelmente os que mais se beneficiam da

ACO. Mas devem ser também os que mais se beneficiariam de uma intervenção local como a OAAE.²⁰ Mais ainda, 11 pacientes nesta série (73,3%) apresentavam grande labilidade de INR com a ACO, e, nesse caso, uma estratégia de prevenção sem ACO é bastante desejável. Finalmente, na avaliação física e mental de um subgrupo de 547 pacientes do PROTECT-AF, foi demonstrada uma melhora na qualidade de vida, favorável aos pacientes que fizeram a OAAE quando comparados aos que foram tratados com varfarina.²⁰

Obtivemos sucesso no implante do dispositivo em todos os pacientes, talvez por termos uma série de apenas 15 pacientes. Mas observamos alguns detalhes que poderiam interferir nesses resultados. Primeiro, a importância de definir o formato anatômico do AAE, e nos casos com mais de um lóbulo, tentar observar se o local da bifurcação dos mesmos fica próximo do óstio, o que dificultaria o implante do dispositivo. Segundo, e talvez o mais importante, seria definir o tamanho do dispositivo que vai ser implantado. Após serem feitas as medidas preconizadas do AAE, o dispositivo utilizado deveria ser cerca de 20% maior, o que dificulta seu posicionamento, mas garante a perfeita oclusão, diminuindo a chance de sua migração. Acreditamos que com esses cuidados, evitamos a troca do dispositivo por outro de tamanho diferente. No PROTECT-AF, PREVAIL e EWOLUTION, foram utilizadas 1,6, 1,5 e 1,1 próteses por paciente, respectivamente,⁹⁻¹¹ mas todos esses estudos utilizaram o dispositivo Watchman, enquanto a nossa série utilizou o ACP. Atualmente já existe a segunda geração do dispositivo ACP, a prótese Amulet, que apresenta a mesma forma de utilização, alcançando, porém, uma taxa menor de vazamento peridispositivo. Numa série de 59 pacientes consecutivos de um único centro, a prótese Amulet demonstrou desempenho similar ao ACP nos desfechos periprocedimento e de curto prazo, mas com significativa redução dos vazamentos periprotéticos.²¹

Um estudo de 1998 avaliou os regimes antitrombóticos após o implante de *stents* coronários.²² No momento, alguns estudos vêm tentando responder qual seria a melhor terapêutica no paciente submetido a OAAE. Mas, na ausência de estudos específicos com dispositivos voltados à OAAE, transportou-se esse resultado para o ACP, instituindo-se a terapia de DAPT após o implante. Em nossa série, quase todos os pacientes (n = 14; 93,3%) faziam uso de varfarina antes do procedimento, que foi suspensa 4 dias antes do implante do ACP. Apesar de programarmos DAPT por 6 meses no seguimento ambulatorial, somente conseguimos fazê-lo em 20% dos pacientes.

No estudo EWOLUTION,¹¹ onde um quarto dos pacientes não recebia nenhum tipo de ACO pré-procedimento e 6% continuaram sem receber após, havia várias possibilidades terapêuticas no seguimento dos pacientes, dentre as quais: DAPT (59,6%), antiagregação plaquetária única (7,1%), novos ACOs (11,1%) e varfarina somente (15,6%). Não houve diferença entre os grupos em relação a eventos embólicos, mas uma taxa discretamente menor de sangramentos com o uso dos novos ACOs.¹¹

Dois estudos investigaram a utilização de terapia farmacológica adjuvante com o dispositivo Watchman,^{11,23} mas há apenas um registro com a utilização do ACP.²⁴ Nesse registro, com pouco mais de 1.000 pacientes, que compila os resultados de 22 centros, houve uma taxa anual de tromboembolismo sistêmico de 2,3% após a OAAE, o que representou uma redução de risco de 59%. A taxa anual de sangramentos maiores foi de 2,1%, o que representou uma redução de risco de 61%. A monoterapia com AAS ou nenhuma medicação foi feita após a OAAE, resultando na redução dos eventos hemorrágicos. Uma vez que a droga utilizada para comparação foi a varfarina, todos esses estudos encontram-se de certa forma defasados, diante da atual utilização dos novos ACOs orais com resultados superiores.¹¹

A diretriz europeia recomenda a OAAE nos pacientes que tiveram hemorragia com risco de vida sem uma causa reversível, ficando então impossibilitados de fazer uso da anticoagulação (classe IIb com nível de evidência B).²⁵

Conclusões

A OAAE é uma alternativa terapêutica para pacientes com FANV e dificuldades com anticoagulação, seja por contraindicações ou com história de eventos adversos graves em vigência de anticoagulação, ou mesmo para aqueles com alto risco de sangramento, escore HAS-BLED proibitivo, pois mostrou-se segura diante dos baixos índices de complicações encontrados e da alta taxa de sucesso na realização dos procedimentos.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Ferreira E, Costa MJM, Albuquerque DC; Obtenção de dados: Costa MJM, Quintella EF, Fuchs A, Zajdenverg R, Sabino H; Análise e interpretação dos dados: Ferreira E, Costa MJM, Quintella EF, Amorim B, Albuquerque DC; Redação do manuscrito: Costa MJM, Amorim B; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Ferreira E, Costa MJM, Quintella EF, Fuchs A, Albuquerque DC.

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 Marcio José Montenegro da Costa pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Referências

- Onalan O, Crystal E. Left atrial appendage exclusion for stroke prevention in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *Stroke*. 2007;38(2 Suppl):624-30. doi: 10.1161/01.STR.0000250166.06949.95.
- Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285(18):2370-5. PMID: 11343485.
- Flegel KM, Shipley MJ, Rose G. Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation. *Lancet*. 1987;1(8532):526-9. PMID: 2881082. Erratum in: *Lancet*. 1987;1(8537):878.
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983-8. PMID: 1866765.
- Gage BF, van Walraven C, Pearce L, Hart RG, Koudstaal PJ, Boode BS, et al. Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation: stroke risk stratification in patients taking aspirin. *Circulation*. 2004;110(16):2287-92. doi: 10.1161/01.CIR.0000145172.55640.93.
- Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263-72. doi: 10.1378/chest.09-1584.
- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel userfriendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138(5):1093-100. doi: 10.1378/chest.10-0134.
- Montenegro MJ, Quintella EF, Damonte A, Sabino HC, Zadjenverg R, Laufer GP, et al. Percutaneous occlusion of left atrial appendage with the Amplatzer Cardiac Plug™ in atrial fibrillation. *Arq Bras Cardiol* 2012;98(2):143-150. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2012005000012.
- Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, et al; PROTECT AF Investigators. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial: the PROTECT-AF Trial. *Lancet*. 2009;374(9689):534-42. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61343-X. Erratum in: *Lancet*. 2009;374(9701):1596.
- Holmes DR Jr, Kar S, Price MJ, Whisenant B, Sievert H, Doshi SK, et al. Prospective randomized evaluation of the watchman left atrial appendage closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(1):1-12. doi: 10.1016/j.jacc.2014.04.029. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(11):1186.
- Boersma LV, Schmidt B, Betts TR, Sievert H, Tamburino C, Teiger E, et al; EWOLUTION Investigators. Implant success and safety of left atrial appendage closure with the WATCHMAN device: peri-procedural outcomes from the EWOLUTION registry. *Eur Heart J*. 2016;37(31):2465-74. doi: 10.1093/eurheartj/ehv730.
- Hernández-Madrid A, Potpara TS, Dagres N, Chen J, Larsen TB, Estner H, et al. Differences in attitude, education, and knowledge about oral anticoagulation therapy among patients with atrial fibrillation in Europe: result of a self-assessment patient survey conducted by the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2016;18(3):463-7. doi: 10.1093/europace/euv448.
- Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, Cowell W, Lip GY. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med*. 2010;123(7):638-645.e4. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.11.025.
- Go AS, Hylek EM, Borowsky LH, Phillips KA, Selby JV, Singer DE. Warfarin use among ambulatory patients with nonvalvular atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Ann Intern Med*. 1999;131(12):927-34. PMID: 10610643.
- Bravata DM, Rosenbeck K, Kancir S, Brass LM. The use of warfarin in veterans with atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord*. 2004;4(1):18. doi: 10.1186/1471-2261-4-18.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51. doi: 10.1056/NEJMoa0905561. Erratum in: *N Engl J Med*. 2010;363(19):1877.
- Park SJ, Kang SM, Park DW. Dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents: defining the proper duration. *Coron Artery Dis*. 2014;25(1):83-9. doi: 10.1097/MCA.000000000000066.
- De Vecchis R, Cantatrione C, Mazzei D. Clinical relevance of anticoagulation and dual antiplatelet therapy to the outcomes of patients with atrial fibrillation and recent percutaneous coronary intervention with stent. *J Clin Med Res*. 2016;8(2):153-61. doi: 10.14740/jocmr2443w.
- Dewilde WJ, 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.
- Alli O, Doshi S, Kar S, Reddy V, Sievert H, Mullin C, et al. Quality of life assessment in the randomized PROTECT AF (Percutaneous Closure of the Left Atrial Appendage Versus Warfarin Therapy for Prevention of Stroke in Patients with Atrial Fibrillation) trial of patients at risk for stroke with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(17):1790-8. doi: 10.1016/j.jacc.2013.01.061.
- Abuhsaud A, Freixa X, Tzikas A, Chan J, Garceau P, Basmadjian A, et al. Side-by-side comparison of LAA occlusion performance with the amplatzer cardiac plug and amplatzer amulet. *J Invasive Cardiol*. 2016 Jan;28(1):34-8. PMID: 26716593.
- Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998;339(23):1665-71. doi: 10.1056/NEJM199812033392303.
- Reddy VY, Möbius-Winkler S, Miller MA, Neuzil P, Schuler G, Wiebe J, et al. Left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with a contraindication for oral anticoagulation: the ASAP study (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(25):2551-6. doi: 10.1016/j.jacc.2013.03.035.
- Tzikas A, Shakir S, Gafoor S, Omran H, Berti S, Santoro G, et al. Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation: multicentre experience with the AMPLATZER Cardiac Plug. *EuroIntervention*. 2016;11(10):1170-9. doi: 10.4244/EIJY15M01_06.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.

Marca-passo Definitivo após Implante Valvar Aórtico Transcateter: Incidência, Preditores e Evolução da Função Ventricular Esquerda

Permanent Pacing After Transcatheter Aortic Valve Implantation: Incidence, Predictors and Evolution of Left Ventricular Function

Cláudio Monteiro,¹ Andres Di Leoni Ferrari,¹ Paulo Ricardo Avancini Caramori,¹ Luiz Antonio Ferreira Carvalho,² Dimytri Alexandre de Alvim Siqueira,³ Luiz Eduardo Koenig São Thiago,⁴ Marco Perin,⁵ Valter C. de Lima,⁶ Enio Guérios,⁷ Fabio Sandoli De Brito Junior⁵

Centro de Pesquisas Cardiovasculares do Hospital São Lucas da PUCRS, Porto Alegre, RS;¹ Hospital Pró-Cardíaco,² Rio de Janeiro, RJ; Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,³ São Paulo, SP; SOS Cardio Serviços Hospitalares,⁴ Florianópolis, SC; Hospital Israelita Albert Einstein,⁵ São Paulo, SP; Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre,⁶ Porto Alegre, RS; Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná,⁷ Curitiba, PR – Brasil

Resumo

Fundamento: O implante valvar aórtico transcater (TAVI) está bem estabelecido, porém, o bloqueio atrioventricular, com necessidade de marca-passo definitivo (MPD), é complicação frequente.

Objetivos: Determinar a incidência, preditores e desfechos clínicos de implante de MPD após TAVI, focando em como a evolução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), após o TAVI, é afetada pelo MPD.

Métodos: No registro brasileiro foram incluídos 819 pacientes submetidos a TAVI por estenose aórtica severa em 22 centros entre janeiro/2008 e janeiro/2015. Após exclusões, os preditores de implante de MPD foram avaliados em 670 pacientes por regressão multivariada. Análise da curva ROC foi utilizada para medir a habilidade dos preditores; $p < 0,05$ foi considerado significativo.

Resultados: Aos 30 dias, 135 pacientes (20,1%) necessitaram de MPD. Tais pacientes eram mais velhos (82,5 vs. 81,1 anos; $p = 0,047$) e predominantemente homens (59,3% vs 45%; $p = 0,003$). A permanência hospitalar foi maior no Grupo MPD (média = $15,7 \pm 25,7$ vs. $11,8 \pm 22,9$ dias; $p < 0,001$), mas o implante não afetou morte por qualquer causa (26,7% vs. 25,6%; $p = 0,80$) nem morte cardiovascular (14,1% vs. 14,8%; $p = 0,84$). Por análise multivariada, a presença prévia de bloqueio de ramo direito (BRD) (OR, 6,19; 3,56–10,75; $p \leq 0,001$), o uso da prótese CoreValve® (OR, 3,16; 1,74–5,72; $p \leq 0,001$) e gradiente transaórtico basal > 50 mmHg (OR, 1,86; 1,08–3,2; $p = 0,025$) foram preditores de implante de MPD. O risco estimado de implante de MPD foi 4%, quando nenhum dos fatores de risco estava presente, e 63% na presença de todos. O modelo mostrou boa habilidade de prever a necessidade de MPD: 0,69 (IC95%: 0,64 – 0,74) na curva ROC. Subestudo de 287 ecocardiogramas durante o seguimento de 1 ano mostrou pior evolução da FEVE no Grupo MPD ($p = 0,01$).

Conclusão: BRD prévio, gradiente aórtico médio > 50 mmHg e CoreValve® são preditores independentes de implante de MPD pós-TAVI. Ocorreu implante de MPD em aproximadamente 20% dos casos de TAVI, o que prolongou a internação hospitalar, mas não afetou a mortalidade. O implante de MPD afetou negativamente a FEVE pós-TAVI. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(6):550-559)

Palavras-chave: Estenose Aórtica; Bloqueio Atrioventricular; Substituição da Valva Aórtica Transcateter / complicações; Marca-Passo Artificial; Volume Sistólico.

Abstract

Background: Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) is a well-established procedure; however, atrioventricular block requiring permanent pacemaker implantation (PPI) is a common complication.

Objectives: To determine the incidence, predictors and clinical outcomes of PPI after TAVI, focusing on how PPI affects left ventricular ejection fraction (LVEF) after TAVI.

Methods: The Brazilian Multicenter TAVI Registry included 819 patients submitted to TAVI due to severe aortic stenosis from 22 centers from January/2008 to January/2015. After exclusions, the predictors of PPI were assessed in 670 patients by use of multivariate regression. Analysis of the ROC curve was used to measure the ability of the predictors; $p < 0.05$ was the significance level adopted.

Results: Within 30 days from TAVI, 135 patients (20.1%) required PPI. Those patients were older (82.5 vs. 81.1 years; $p = 0.047$) and mainly of the male sex (59.3% vs 45%; $p = 0.003$). Hospital length of stay was longer in patients submitted to PPI (mean = 15.7 ± 25.7 vs. 11.8 ± 22.9 days; $p < 0.001$), but PPI affected neither all-cause death (26.7% vs. 25.6%; $p = 0.80$) nor cardiovascular death (14.1% vs. 14.8%; $p = 0.84$). By use of multivariate analysis, the previous presence of right bundle-branch block (RBBB) (OR, 6.19; 3.56–10.75; $p \leq 0.001$), the use of CoreValve® prosthesis (OR, 3.16; 1.74–5.72; $p \leq 0.001$) and baseline transaortic gradient > 50 mm Hg (OR, 1.86; 1.08–3.2; $p = 0.025$) were predictors of PPI. The estimated risk of PPI ranged from 4%, when none of those predictors was present, to 63%, in the presence of all of them. The model showed good ability to predict the need for PPI: 0.69 (95%CI: 0.64 - 0.74) in the ROC curve. The substudy of 287 echocardiograms during the 1-year follow-up showed worse LVEF course in patients submitted to PPI ($p = 0.01$).

Conclusion: Previous RBBB, mean aortic gradient > 50 mm Hg, and CoreValve® prosthesis are independent predictors of PPI after TAVI. Approximately 20% of the cases of TAVI underwent PPI, which prolonged the hospital length of stay, without affecting mortality. There was a negative effect of PPI on LVEF after TAVI. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(6):550-559)

Keywords: Aortic Valve Stenosis; Atrioventricular Block; Transcatheter Aortic Valve Replacement / complications; Pacemaker, Artificial; Stroke Volume. Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Cláudio Monteiro •

Avenida Otto Niemeyer, 1702 Torre: A Apto. 1005. CEP 91910-001, Tristeza, Porto Alegre, RS – Brasil

E-mail: claudiomonteiro@cardiol.br

Artigo recebido em 10/02/2017, revisado em 07/07/2017, aceito em 12/07/2017

Introdução

O implante valvar aórtico transcater (TAVI) surgiu como alternativa à cirurgia convencional para pacientes portadores de estenose aórtica severa e com elevado risco cirúrgico.¹⁻³ Em mais de uma década, essa tecnologia demonstrou aumentar a qualidade e sobrevida dos pacientes, tornando-se rapidamente opção consolidada de tratamento. O bloqueio atrioventricular (BAV) e a necessidade de marca-passo definitivo (MPD) são complicações comumente descritas após troca valvar aórtica, cirúrgica ou percutânea. A taxa de implante de MPD após troca valvar aórtica cirúrgica foi descrita recentemente como 5,8%⁴ e após TAVI, varia de 8% a 33,7%,^{4,5} conforme os maiores estudos e meta-análises. Publicações prévias de dados do registro brasileiro documentaram uma incidência de implante de MPD relacionada à TAVI em torno de 25% nos primeiros 30 dias.⁶

Os fatores de risco para a necessidade de MPD permanecem imprecisos e são mais relacionados às características inerentes ao paciente [doença prévia do sistema de condução: bloqueio de ramo direito (BRD)], ao procedimento, no qual a intervenção produz trauma mecânico direto, e à inflamação durante o posicionamento da prótese e dilatação por balão^{4,7} ou devido ao próprio dispositivo (auto expansível, expansível por balão, penetração tecidual). O objetivo deste trabalho é, analisando os dados do registro multicêntrico brasileiro, determinar a incidência, preditores e desfechos clínicos de implante de MPD após TAVI, focando em como a evolução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) após o TAVI é afetada pelo MPD.

Métodos

População em estudo

Entre janeiro de 2008 e janeiro de 2015, foram incluídos 819 pacientes submetidos ao TAVI que apresentavam estenose valvar aórtica importante com área valvar < 1 cm² e um gradiente médio ≥ 40 mmHg. Após exclusão daqueles que faleceram durante o procedimento, portadores de MPD e CDI prévio, dos que receberam a prótese Inovare® e dos pacientes com informações indisponíveis ou incompletas sobre BAV prévio à intervenção, foram analisados dados de 670 pacientes. A escolha da prótese ficou a critério do médico operador. A indicação do MPD foi baseada nos protocolos institucionais de cada hospital participante. O registro foi aprovado pelo Comitê de Ética de todos os centros participantes e o consentimento informado foi obtido de todos os pacientes. Os dados foram monitorados eletronicamente para identificação e correção de informações inconsistentes. Verificação local de documentos foi realizada aleatoriamente em 20% de todos os procedimentos.

Evolução da FEVE

Em um subgrupo de 287 pacientes, onde dados de ecocardiografia estavam disponíveis antes e 1 ano após o procedimento, a evolução da FEVE foi analisada. Nessa subanálise, dados clínicos relacionados ao procedimento e desfechos ecocardiográficos foram comparados entre os

pacientes com MPD implantado nos primeiros 30 dias após TAVI e os pacientes sem MPD. O desfecho medido foi a variação da FEVE calculada pelo método de Simpson em 1 ano.

Análise estatística

O BAV com subsequente implante de MPD foi atribuído ao TAVI se ocorreu até 30 dias após o procedimento. Os pacientes foram divididos em dois grupos: o “Grupo MPD” que incluiu os pacientes que necessitaram de MPD e o “Grupo não MPD”, os que não necessitaram. Apenas dois tipos de biopróteses foram incluídas na análise: CoreValve® (Medtronic Inc.; Minneapolis, MN, EUA) e SapienXT® (Edwards Lifesciences; Irvine, CA, EUA). Variáveis categóricas são dispostas como frequências e foram comparadas usando o Teste do Qui-quadrado ou o Teste de Fisher. Variáveis contínuas são reportadas como média e desvio-padrão e foram comparadas usando o Teste *t* de Student não pareado. Foi realizado o teste Kolmogorov-Smirnov para avaliação da normalidade de distribuição das variáveis quantitativas e não houve fuga dessa suposição.

Regressão logística foi usada para examinar fatores potencialmente associados com a necessidade de MPD, com variáveis incluídas no modelo de nível de significância ≤ 0,10. Análise de regressão multivariada foi realizada ajustada para idade, sexo, pré- e pós-dilatação, frequência cardíaca antes do procedimento e presença de BRD, outros tipos de distúrbios de condução intraventricular ou o grau de BAV. Diferenças foram consideradas estatisticamente significativas quando *p* < 0,05. Análises da curva ROC foram realizadas para determinar a habilidade dos fatores de risco em prever o implante de MPD. Desfechos em 30 dias e 1 ano foram analisados com curvas de Kaplan-Meier e comparados entre os grupos com o teste de log-rank. Preditores de modificação na FEVE ao longo do tempo foram analisados com o uso de um modelo de regressão linear univariado e multivariado. Utilizou-se na análise estatística o software IBM-SPSS para Windows, versão 20.0.

Resultados

Entre janeiro de 2008 e janeiro de 2015, foram coletados dados de 819 pacientes submetidos ao TAVI em 22 hospitais no Brasil. Do total, 149 foram excluídos dessa análise por já serem portadores de MPD ou cardiodesfibrilador (*n* = 86), por dados incompletos ou indisponíveis sobre BAV prévio à intervenção (*n* = 36), morte no procedimento (*n* = 25) ou por implante da prótese Inovare® (Braile Biomedica; São José do Rio Preto, SP, Brasil; *n* = 20), finalizando a população do estudo em 670 pacientes. O Grupo MPD incluiu 135 pacientes (20,1%), enquanto 535 compuseram o Grupo não MPD.

A Tabela 1 lista as características pré-operatórias demográficas e clínicas basais da população em estudo. Os pacientes no Grupo MPD eram ligeiramente mais velhos (idade média, 82,5 ± 6,6 anos vs. 81,1 ± 7,4 anos; *p* = 0,047) e predominantemente do sexo masculino (59,3% vs. 45%; *p* = 0,003). Os escores de risco (EuroScore I e Society of Thoracic Surgeons - STS) foram similares entre os grupos. A presença de algum grau de BAV no eletrocardiograma (ECG) basal aumentou o risco de necessidade de MPD. Ressalta-se que, dos 135 pacientes que necessitaram MPD, 36 (27,3%) demonstravam BRD ou

Tabela 1 – Dados demográficos e clínicos pré-procedimento da população submetida à TAVI e seu efeito na implantação de marca-passo definitivo (MPD)

	MPD (n = 135)	Sem MPD (n = 535)	Valor de p
Idade (anos)	82,5 ± 6,6	81,1 ± 7,4	0,047
Sexo masculino	59,3% (80)	45,0% (241)	0,003
Hipertensão arterial sistêmica	70,4% (95)	76,1% (407)	0,172
Dislipidemia	48,9% (66)	48,6% (260)	0,952
Diabetes mellitus	34,8% (47)	31,6% (169)	0,474
Doença renal crônica	71,1% (96)	76,8% (411)	0,167
Infarto miocárdico prévio	13,3% (18)	14,4% (77)	0,753
AIT/AVC prévio	9,6% (13)	8,0% (35)	0,550
ICP prévia	31,9% (43)	34,0% (182)	0,634
CRM	23,0% (31)	16,3% (87)	0,068
Doença vascular periférica	13,3% (26)	15,9% (85)	0,346
Aorta em porcelana	6,7% (9)	7,3% (39)	0,802
Hipertensão pulmonar	17,8% (24)	21,3% (114)	0,365
DPOC	22,2% (30)	18,3% (98)	0,302
Valvuloplastia prévia	7,4% (10)	6,5% (35)	0,720
Troca valvar prévia	1,5% (2)	4,5% (24)	0,106
Angina	29,6% (40)	22,1% (118)	0,064
Síncope	25,9% (35)	22,4% (120)	0,389
I ou II	20,7% (28)	18,3% (98)	
III ou IV	79,3% (107)	81,7% (437)	
EuroScore I	20,2 ± 15,3	20,1 ± 14,4	0,972
STS escore	11,1 ± 8,4	10,2 ± 7,9	0,252
Clearance de creatinina	49,3 ± 21,5	49,2 ± 22,1	0,951
Ritmo cardíaco			0,834
Sinusal	85,8% (115)	86,5% (462)	
Fibrilação Atrial/Flutter	14,2% (19)	13,5% (72)	
Bloqueio atrioventricular			0,045*
1o grau	21,5% (29)	14,0% (75)	
2o grau - Mobitz I	0,7% (1)	0% (0)	
2o grau - Mobitz II	0% (0)	0,2% (1)	
Desordem de condução			< 0,001
BRD ou BRD+BDAS	27,3% (36)	6,6% (35)	
BRE	11,4% (15)	14,8% (78)	
BDAS ou nenhum	61,4% (81)	78,6% (414)	

AIT: ataque isquêmico transitório; AVC: acidente vascular cerebral; ICP: intervenção coronária percutânea; CRM: cirurgia de revascularização miocárdica; DAC: doença arterial coronariana; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; BRD: bloqueio do ramo direito; BRE: bloqueio do ramo esquerdo; BDAS: bloqueio divisional anterossuperior. (*) Razão de verossimilhança; teste t de Student para variáveis contínuas; teste qui-quadrado para variáveis categóricas.

BRD associado a bloqueio divisional anterossuperior (BDAS). Essa característica predisse de forma significativa o implante de MPD após TAVI quando comparado a pacientes com outros distúrbios de condução ($p \leq 0,001$).

Os dados ecocardiográficos pré-TAVI são apresentados na Tabela 2. Os pacientes do Grupo MPD tinham gradiente

aórtico médio discretamente maior ($52,8 \pm 16,0$ mmHg vs. $49,5 \pm 15,9$ mmHg; $p = 0,037$) e septo interventricular mais espesso ($12,7 \pm 2,2$ mmHg vs. $12,1 \pm 2,2$ mmHg; $p = 0,013$). Não houve diferença significativa entre os grupos quanto à FEVE pré-procedimento ($60,7\% \pm 12,1\%$ no Grupo MPD vs. $59,0\% \pm 15,1\%$ no Grupo não MPD; $p = 0,15$).

Tabela 2 – Achados ecocardiográficos basais em pacientes com e sem MPD implantado após TAVI

	MPD (n = 135)	Sem MPD (n = 535)	Valor de p
Área valvar aórtica (cm ²)	0,65 ± 0,17	0,67 ± 0,20	0,427
Anel valvar aórtico (mm)	23,3 ± 3,1	22,9 ± 3,0	0,189
FEVE (%)	60,7 ± 12,1	59,0 ± 15,1	0,149
Gradiente de pico (mmHg)	86,5 ± 26,2	81,5 ± 24,7	0,043
Gradiente médio (mmHg)	52,8 ± 16,0	49,5 ± 15,9	0,037
Diâmetro diastólico de VE (mm)	50,5 ± 9,0	50,6 ± 9,4	0,952
Espessura septal (mm)	12,7 ± 2,2	12,1 ± 2,2	0,013
Espessura da parede posterior do VE (mm)	11,9 ± 2,4	11,6 ± 1,9	0,229
Regurgitação aórtica	85,5% (112)	86,5% (453)	0,011*
Leve	76,3% (100)	71,8% (376)	
Moderada + Severa	9,2% (12)	14,7% (77)	
Regurgitação Mitral	88,6% (117)	88,2% (463)	0,826*
Leve	72,7% (96)	69,9% (365)	
Moderada + Severa	15,9% (21)	18,8% (98)	

MPD: marca-passo definitivo; VE: ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo. (*) Razão de verossimilhança; teste t de Student para variáveis contínuas.

Quanto ao tipo de prótese, a necessidade de MPD foi mais frequente nos pacientes que receberam CoreValve® quando comparados aos que receberam o dispositivo Sapien® (23,9% vs. 9,3%, respectivamente; $p \leq 0,001$). As demais características relacionadas ao procedimento não tiveram impacto na necessidade de MPD (Tabela 3).

Preditores de implante de MPD

A análise multivariada (Tabela 4), que descreveu os fatores de risco independentes para o implante de MPD 30 dias após TAVI, ratificou BRD isolado ou associado com BDAS como forte fator de risco (OR 6,19; IC95%: 3,56-10,76; $p < 0,001$), assim como o dispositivo CoreValve® (OR 3,16; IC95%: 1,74-5,72; $p < 0,001$). Em adição e como achado inovador deste trabalho, o gradiente transaórtico médio (OR 1,86; IC95%: 1,08-3,20; $p = 0,025$) foi preditor independente da necessidade de MPD. A Tabela 5 retrata a probabilidade da necessidade de MPD estimada por regressão logística múltipla combinando os preditores independentes para implante de MPD em até 30 dias após TAVI. Para compor o modelo, o valor do gradiente transaórtico médio foi analisado como variável categórica, usando o ponto de corte de 50,05 mmHg (determinado a partir da média da população total do registro).

Impacto do implante de MPD na hospitalização, desfechos clínicos e FEVE

A duração da hospitalização no Grupo MPD foi significativamente prolongada (média = $15,7 \pm 25,7$ dias - Grupo MPD vs. $11,8 \pm 22,9$ dias - Grupo não MPD; $p < 0,001$). Nenhuma diferença foi observada entre os grupos quanto à mortalidade por todas as causas (26,7% para o Grupo MPD vs. 25,6% para o Grupo não MPD; $p = 0,80$) e mortalidade cardiovascular (14,1% vs. 14,8% para os grupos MPD e não MPD, respectivamente; $p = 0,84$) durante a hospitalização.

No subestudo de 287 pacientes com ecocardiogramas pré-procedimento e após 1 ano, observamos que 74 receberam MPD. Não houve diferença entre os grupos quanto à FEVE basal (Grupo MPD: $60,7\% \pm 12,1\%$ vs. Grupo não MPD: $59,0\% \pm 15,1\%$; $p = 0,15$), mas diferiram significativamente no seguimento de 1 ano após TAVI (variação média de $-2,27\% \pm 13,46$ para o Grupo MPD vs. $3,28\% \pm 11,99$ para o Grupo não MPD; $p = 0,01$). A FEVE basal e a necessidade de MPD em 30 dias foram os únicos preditores independentes de piora da FEVE ao longo do tempo (coeficiente estimado $-0,51$; IC95%: $-0,62$ a $-0,40$; $p < 0,001$; e $-4,92$; IC95%: $-8,14$ a $-1,69$; $p = 0,003$, $R^2 = 0,35$, respectivamente; Tabela 6). Essa associação negativa do MPD na FEVE não se traduziu em impacto na classe funcional NYHA ($p = 0,35$ na análise multivariada).

A área sob a curva ROC para o modelo de preditores (Figura 1) demonstrou boa habilidade de prever o implante de MPD: 0,69 (IC95%: 0,64 - 0,74).

Discussão

TAVI estabeleceu-se não apenas como tratamento efetivo para pacientes onde a cirurgia convencional não é uma opção, mas também como alternativa para aqueles de alto⁸ e, mais recentemente, moderado risco. A necessidade de MPD devido a BAV total é uma das complicações mais frequentes do TAVI. Em outras situações clínicas, o implante de MPD tem sido associado a prejuízo na função sistólica ventricular esquerda, possivelmente secundário ao impacto negativo do MPD na FEVE pelo mecanismo de dissincronia infligido pela ativação artificial eletromecânica na performance ventricular esquerda.⁹ Os principais achados deste estudo são a descrição dos fatores preditores da necessidade de MPD após TAVI na população brasileira e a descrição do efeito desfavorável na FEVE ao término de 1 ano naqueles que necessitaram de MPD.

Tabela 3 – Características do procedimento em pacientes com e sem MPD após TAVI

	MPD (n = 135)	Sem MPD (n = 535)	Valor de p
Anestesia			0,769
Sedação	8,9% (12)	9,7% (52)	
Geral	91,1% (123)	90,3% (483)	
Acesso Vascular			0,537
Transfemoral ou ilíaco	97,0% (131)	95,9% (513)	
Outros	3,0% (4)	4,1% (12)	
Sucesso no implante do dispositivo	88,9% (120)	89,2% (417)	0,928
Má aposição	3,7% (5)	4,5% (24)	0,690
Migração ou embolização de prótese	3,0% (4)	2,6% (14)	0,824*
Necessidade de segunda prótese	3,7% (5)	4,1% (22)	0,829
Ecocardiograma transesofágico	75,6% (102)	82,2% (440)	0,077
Pré-dilatação	54,1% (73)	48,2% (258)	0,224
Tipo de bioprótese			<0,001
CoreValve	88,1% (119)	70,8% (379)	
SapienXT	11,9% (16)	29,2% (156)	
Pós-dilatação	40,7% (55)	37,0% (198)	0,424

(*) Razão de verossimilhança; teste t de Student para variáveis contínuas; teste qui-quadrado para variáveis categóricas.

Tabela 4 – Preditores independentes da necessidade de MPD após TAVI

Variável	OR (IC 95%)	Valor de p
Distúrbio de condução		
BRD ou BRD+BDAS	6,19 (3,56-10,76)	< 0,001
Tipo de bioprótese		
CoreValve	3,16 (1,74-5,72)	< 0,001
Gradiente médio		
≥ 50 mmHg	1,86 (1,08-3,20)	0,025

BRD: bloqueio de ramo direito; BDAS: bloqueio divisional anterossuperior. O gradiente médio foi considerado a média encontrada na população: 50,05 mmHg. Regressão logística múltipla.

Tabela 5 – Probabilidade de implante de MPD nos primeiros 30 dias após TAVI, de acordo com as 3 variáveis independentes em análise multivariada

Distúrbio de condução		Tipo de bioprótese		Gradiente médio		Probabilidade (%) de MPD em 30 dias
BDAS ou BRE	BRD ou BRD+BDAS	CoreValve	SapienXT	< 50	≥ 50	
X			X	X		4,4
X			X		X	8,0
X		X		X		12,8
X		X			X	21,5
	X		X	X		22,4
	X		X		X	34,9
	X	X		X		47,6
	X	X			X	62,9

MPD: marca-passo definitivo; BDAS: bloqueio divisional anterossuperior; BRE: bloqueio de ramo esquerdo; BRD: bloqueio de ramo direito.

Tabela 6 – Preditores univariados e multivariados de mudanças na fração de ejeção do ventrículo esquerdo ao longo do tempo (base para seguimento de 12 meses).

	Univariada		Multivariada	
	Coeficiente (IC 95%)	Valor de p	Coeficiente (IC 95%)	Valor de p
Variáveis clínicas				
Idade	-0,043 (-0,259 a 0,173)	0,699		
Sexo	0,179 (-2,89 a 3,252)	0,909		
Hipertensão	-3,673 (-6,938 a -0,408)	0,318	-0,667 (-3,548 a 2,214)	0,650
Diabetes mellitus	-1,753 (-5,187 a 1,681)	0,318		
TFGe < 60 mL/min	1,475 (-2,253 a 5,203)	0,439		
Fibrilação atrial paroxística/crônica	1,937 (-2,828 a 6,702)	0,426		
Doença arterial coronariana	0,274 (-2,801 a 3,349)	0,861		
Ecocardiografia			-0,511 (-0,619 a -0,403)	
FEVE	-0,466 (-0,554 a -0,378)	< 0,001	0,033 (-0,061 a 0,127)	< 0,001
Gradiente médio (≥ 50,05 mmHg)	-0,143 (-0,24 a -0,043)	0,006		0,491
Área valvar aórtica	-0,216 (-8,227 a 7,795)	0,958	-0,131 (-0,286 a 0,024)	
Diâmetro diastólico de VE	0,166 (-0,001 a 0,333)	0,053		0,098
Variáveis do procedimento				
Moderada ou maior RA	-0,085 (-4,595 a 4,425)	0,971	-4,917 (-8,141 a -1,693)	
30 dias da implantação do MPD	-5,55 (-9,221 a -1,879)	0,003		0,003
CoreValve	-0,708 (-4,577 a 3,161)	0,720		
Pré-dilatação	-2,516 (-5,648 a 0,616)	0,117	1,652 (-1,772 a 5,076)	
IC (III ou IV)	5,578 (1,676 a 9,480)	0,005		0,345

RA: regurgitação aórtica; IC: intervalo de confiança; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VE: ventrículo esquerdo; MPD: marca-passo definitivo; IC: insuficiência cardíaca. Regressão linear; modelo multivariado $R^2 = 0,347$.

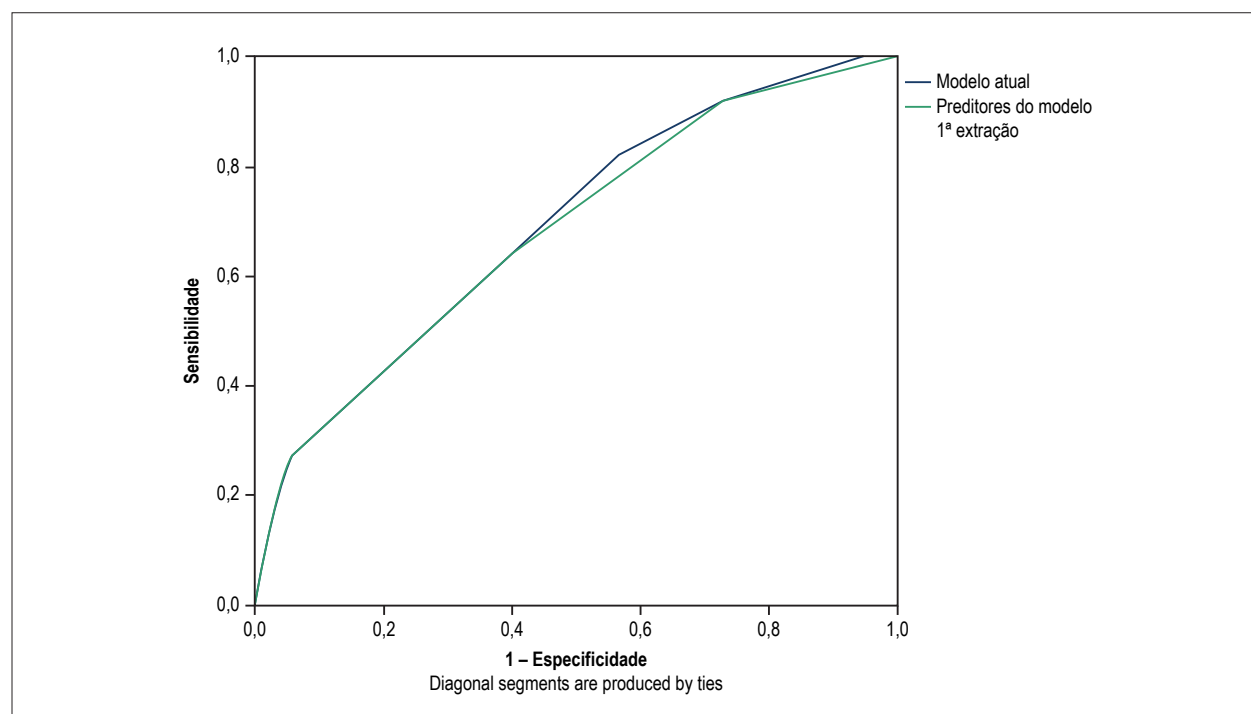


Figura 1 – Curva ROC comparando a performance dos preditores previamente publicados pelo registro brasileiro de TAVI contra os novos.

O aparato valvar aórtico nativo repousa muito próximo no nodo AV e do feixe de His. O implante valvar transcater é propenso a causar danos no sistema de condução infra-Hisiano, provavelmente devido à pressão e compressão diretas, hemorragia/hematoma, isquemia ou inflamação do feixe de His e do nodo AV compacto durante o posicionamento ou expansão da prótese.^{4,7,10-12} Pelo exposto, o bloqueio cardíaco pode ocorrer de forma precoce após TAVI. O VARC – *Valve Academic Research Consortium* (Consórcio de Pesquisa Acadêmica Valvar) destacou o risco de BAV necessitando implante de MPD como uma das complicações mais relevantes associadas com TAVI.^{10,13-17} Por outro lado, já foi demonstrado que TAVI determina melhora da função sistólica ventricular esquerda,¹⁸ mas pacientes que necessitam de MPD podem não desenvolver essa esperada recuperação devido ao estímulo ventricular direito, desfavorável ao desempenho sistólico do ventrículo esquerdo.^{4,9,18-21}

Notavelmente em nossa população, partindo de uma FEVE pré TAVI similar entre os dois grupos e após ajuste para variáveis clínicas, ecocardiográficas e relacionadas ao procedimento, os pacientes submetidos a implante de MPD pós-TAVI tiveram a FEVE significativamente reduzida após um ano. De fato, o implante de MPD nos primeiros 30 dias e a FEVE basal foram os únicos fatores que determinaram uma piora significativa da performance do ventrículo esquerdo de aproximadamente 6% nesse período. Esses dados estão em concordância com relatos previamente publicados.^{19,21} Contudo, esse aspecto não é aceito de forma unânime e foi recentemente desafiado pelos achados de outros estudos,^{4,20} demonstrando que essa questão merece maiores considerações. Entretanto, quanto à perspectiva clínica, em nosso subestudo, a demonstrada associação negativa de MPD com FEVE não se traduziu em impacto na classe funcional da insuficiência cardíaca (NYHA). Isso, em parte, pode ser explicado pelo fato de a FEVE basal ser, em sua maioria, normal em nossa população, pelo pequeno grau de deterioração da FEVE observada na maioria dos pacientes e pelos efeitos hemodinâmicos positivos relacionados à correção da estenose aórtica.

Sobre a análise dos fatores de risco para a necessidade de MPD após TAVI, os achados principais foram: 1. Um MPD foi implantado a cada cinco TAVI (20,1%); 2. BRD prévio (isolado ou associado à BDAS), gradiente médio transaórtico e o uso da bioprótese CoreValve® foram preditores independentes de MPD; e 3. A probabilidade de implante de MPD pós-TAVI varia de 4,4%, quando nenhum desses fatores de risco está presente, até 62,9%, quando os três são observados.

A proporção dos pacientes do registro brasileiro que necessitaram de MPD após TAVI está alinhada com os dados provenientes de países europeus (16,3% no registro UK TAVI²² e 13% no Registro Nacional Belga²³). Por outro lado, é aproximadamente a metade da incidência de 33,7% observada no Registro Alemão de TAVI.^{24,25} Em uma meta-análise recente,²⁶ contemplando mais de 11.000 pacientes, 17% necessitaram de MPD após TAVI. Em outra revisão sistemática²⁷ com mais de 2.000 pacientes de estudos retrospectivos da Europa e América do Norte, a incidência de implante de MPD após TAVI foi 14,2% (variando de 0 a 34%; mediana de 9,7%).

A indicação e o momento do implante do MPD são frequentemente individualizados de acordo com o centro e/ou com a preferência do operador. Seguindo as diretrizes atuais da Sociedade Europeia de Cardiologia²⁸ sobre BAV após TAVI, o implante do MPD poderia ser realizado antes de completar o período de 7 dias de observação apenas se o ritmo de escape for considerado baixo ou instável (Classe de Recomendação I, Nível de Evidência: C).

O fato de que o implante de MPD prolonga a internação hospitalar não surpreende e está de acordo com estudos prévios.^{4,21,29,30} Embora este estudo não analise custos, intuitivamente a necessidade de MPD está associada com aumento do uso de recursos hospitalares e muito provavelmente resultou em considerável aumento nos custos gerais do TAVI. Além disso, o implante do MPD requer um procedimento cirúrgico adicional que indubitavelmente não é livre de riscos. Contudo, em compasso com publicações prévias,²¹ nossos dados demonstram que o implante de MPD não influencia a mortalidade global ou mortalidade cardiovascular.

Os preditores relatados para implante de MPD após TAVI demonstram alguma variabilidade e heterogeneidade entre séries de publicações,^{4,6,18,20,21,26,29-33} indicando que o mecanismo associado com o BAV poderia ser multifatorial. Fator relacionado ao paciente, os distúrbios de condução estão consistentemente na literatura, mas divergindo quanto à sua importância. Enquanto o papel preditor do BRD já é aceito, desenvolvimento de bloqueio de ramo esquerdo (BRE), distúrbio comum após TAVI, ainda tem significado incerto.^{1,34,35} De forma semelhante, a influência da idade e diferenças relacionadas a gênero ainda se mostram conflituosas. Algumas características anatômicas e ecocardiográficas, tais como dimensões da parede septal, espessura da cúspide não coronariana, aorta em porcelana, calcificação aórtica subvalvular, diâmetro do anel valvar (entre outras), têm sido descritos com alguma frequência. Nesta análise do registro brasileiro de TAVI não se demonstrou associação de tais características com a necessidade de MPD. Por outro lado, encontramos um novo preditor independente associado com a probabilidade de implante de MPD após TAVI, o gradiente aórtico transvalvular médio. Interpretamos esse dado como representativo de maior severidade da calcificação do aparato valvar. Não há estudos ou registros investigando diretamente os efeitos desse parâmetro ecocardiográfico ou sua influência como preditor da necessidade de MPD. Diante disso, esse achado pode ser de importância especulativa e merece maiores investigações.

Quanto aos aspectos relacionados ao dispositivo, existem diferenças na composição e *design*, mecanismo de entrega e capacidade de penetração tecidual. Neste estudo, a necessidade de MPD entre pacientes que receberam o dispositivo SapienXT® (*Edwards Lifesciences; Irvine, CA, EUA*) é muito próxima da relatada na literatura^{4,28} (5,9% a 6,5%). Além disso, é sabido que as taxas de MPD relacionadas com o implante de CoreValve® (*Medtronic Inc.; Minneapolis, MN, EUA*) são substancialmente maiores e estão de acordo com publicações recentes^{4,26} (24,5% a 25,8%).

Finalmente, nossos dados são consistentes com a maioria dos estudos e registros, nos quais BRD prévio (isolado ou associado com BDAS) e o tipo de bioprótese CoreValve® são quase unanimemente aceitos como preditores independentes de risco de necessidade de MPD pós TAVI.^{18,20,21,26,31,33,34,36}

Limitações do estudo

Como descrito, esta análise provém de um registro não randomizado, de participação voluntária, que possui restrições inerentes, associadas com as limitações da análise retrospectiva de dados, questões relacionadas à uniformidade do processo de seleção de pacientes e descrição dos desfechos. Este registro não representa todos os centros nem o total de TAVI realizados no Brasil. Também não inclui todos os dispositivos disponíveis para TAVI no mercado brasileiro, contemplando apenas as duas biopróteses implantadas internacionalmente. O implante de MPD foi realizado a critério dos centros participantes e o registro não capturou dados relacionados a esse procedimento, não sendo possível revisar o sítio de estimulação, a duração do QRS nem o potencial de reversibilidade do BAV (chega a 50% em algumas publicações^{1,27,37-40}). Finalmente, os dados de ecocardiogramas pré e 1 ano após o procedimento estavam disponíveis em aproximadamente metade da população (287 pacientes). A FEVE foi relatada por cada centro participante, o que pode adicionar maior variabilidade aos achados.

Conclusão

O implante de MPD é a complicação mais frequente após TAVI, e suas consequências se estendem além do procedimento cirúrgico inerente ao implante. Nesta análise do Registro Multicêntrico Brasileiro de TAVI, foi constatado que a necessidade de MPD após TAVI é um achado relativamente frequente (incidência de 20,1%) e MPD pode ter efeitos adversos como pior recuperação da FEVE. Além disso, a necessidade de MPD prolongou a hospitalização pós-procedimento, mas não foi associada a mortalidade geral, morte cardiovascular ou piora de classe funcional de insuficiência cardíaca. Alinhados com relatos prévios, BRD (isolado ou associado a BDAS) e o uso da

bioprótese CoreValve® foram importantes preditores da necessidade de MPD após TAVI. Além disso, este estudo identifica como um novo fator de risco o gradiente médio transaórtico pré-procedimento. Foi elaborado um modelo simples de preditores (Figura 2) para estimar o risco absoluto de implante de MPD após o procedimento de TAVI na população brasileira. Esses fatores de risco podem ser usados para identificar indivíduos de alto risco para o implante de MPD, o que pode ser uma ferramenta útil para planejamento de recursos.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Monteiro C, Caramori PRA, De Brito Junior FS; Obtenção de dados: Monteiro C, Caramori PRA, Carvalho LAF, Siqueira DAA, Thiago LEKS, Perin M, Lima VC, Guérios E, De Brito Junior FS; Análise e interpretação dos dados: Monteiro C, Ferrari ADL, Caramori PRA; Redação do manuscrito: Monteiro C; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Monteiro C, Ferrari ADL, Caramori PRA, Carvalho LAF, Siqueira DAA, Thiago LEKS, Perin M, Lima VC, Guérios E, De Brito Junior FS.

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 trabalho de conclusão de Residência em Hemodinâmica pelo Hospital São Lucas da PUC/RS.

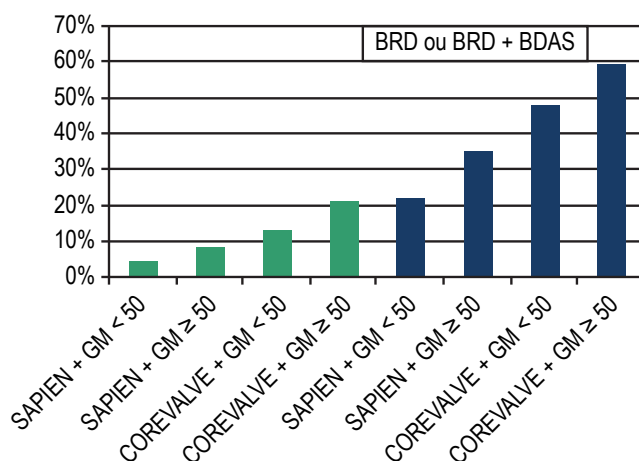


Figura 2 – Modelo de risco: probabilidade de implantação de MPD dentro de 30 dias após TAVI baseado nos preditores do Registro Brasileiro de TAVI. BDAS: bloqueio divisional anterossuperior. O gradiente médio foi considerado a média encontrada na população: 50,05 mmHg

Referências

- Muñoz-García AJ, Muñoz-García E, Alonso-Briales JH, Hernandez-Garcia JM. Trastornos de la conducción auriculoventricular tras el implante valvular aórtico transcáteter. *Rev Esp Cardiol Suppl*. 2015;15(C):44-8.
- Zajarias A, Cribier AG. Outcomes and safety of percutaneous aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(20):1829-36. doi: 10.116/j.jacc.2008.11.059.
- Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. 2003;24(13):1231-43. PMID:12831818.
- Nazif TM, Dizon JM, Hahn RT, Xu K, Babaliaros V. Predictors and clinical outcomes of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(1 Pt A):60-9. doi: 10.1016/j.jcin.2014.07.0022.
- Mollmann H, Kim W-K, Kempfert J, Walther T, Hamm C. Complications of transcatheter aortic valve implantation (TAVI): how to avoid and treat them. *Heart*. 2015;101(11):900-8. doi:10.1136/heartjnl-2013-304708.
- Gensas CS, Caixeta A, Siqueira D, Carvalho LA, Sarmento-Leite R, Mangione JA, et al. Predictors of permanent pacemaker requirement after transcatheter aortic valve implantation: insights from a Brazilian Registry. *Int J Cardiol*. 2014;175(2):248-52. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.05.020.
- Rubin JM, Avanzas P, del Valle R, Renilla A, Rios E, Calvo D, et al. Atrioventricular conduction disturbance characterization in transcatheter aortic valve implantation with the CoreValve prosthesis. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011;4(3):280-6. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.961649.
- Reinöhl J, Kaier K, Reinecke H, Schmoor C, Frankenstein L, Vach W, et al. Effect of availability of transcatheter aortic-valve replacement on clinical practice. *N Engl J Med*. 2015;373(25):2438-47. doi:10.1056/NEJMoa1500893.
- Ferrari AD, Borges AP, Albuquerque LC, Sussenbach CP, Rosa PR, Piantá RM, et al. Cardiac pacing induced cardiomyopathy: myth or reality sustained by evidence? *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2014;29(3):402-13. doi: http://dx.doi.org/10.5935/1678-9741.20140104.
- Fukuda T, Hawley RL, Edwards JE. Lesions of conduction tissue complicating aortic valvular replacement. *Chest*. 1976;69(5):605-14. PMID: 1269268.
- Moreno R, Dobarro D, Lopez de Sa E, Prieto M, Morales C, Calvo Orbe L, et al. Cause of complete atrioventricular block after percutaneous aortic valve implantation: insights from a necropsy study. *Circulation*. 2009;120(5):e29-30. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.849281.
- Sinhal A, Altwegg L, Pasupati S, Humphries KH, Allard M, Martin P, et al. Atrio-ventricular block after transcatheter balloon expandable aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2008;1(3):305-9. doi: 10.1016/j.jcin.2007.12.009.
- Ghadimi K, Patel PA, Gutsche JT, Sophocles A, Anwaruddin S, Szeto WY, et al. Perioperative conduction disturbances after transcatheter aortic valve replacement. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2013;27(6):1414-20. doi: 10.1053/j.jvca.2013.08.001
- Hamm CW, Arsalan M, Mack MJ. The future of transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J*. 2016 Mar 7;37(10):803-10. doi: 10.1093/eurheartj/ehv574.
- Leon MB, Piazza N, Nikolsky E, Blackstone EH, Cutlip DE, Kappetein AP, et al. Standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium. *Eur Heart J*. 2011;32(2):205-17. doi: 10.1093/eurheartj/ehq406.
- Kappetein AP, Head SJ, Genereux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, et al. Valve Academic Research Consortium-2. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;145(1):6-23. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.09.002.
- Neragi-Miandoab S, Michler RE. A review of most relevant complications of transcatheter aortic valve implantation. *ISRN Cardiol*. 2013 May 12;2013:956252. doi: 10.1155/2013/956252.
- Giordana F, D'Ascenzo F, Nijhoff F, Moretti C, D'Amico M, Biondi Zoccai G, et al. Meta-analysis of predictors of all-cause mortality after transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol*. 2014;114(9):1447-55. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.07.081.
- Dizon JM, Nazif TM, Hess PL, Biviano A, Garan H, Douglas PS, et al; PARTNER Publications Office. Chronic pacing and adverse outcomes after transcatheter aortic valve implantation. *Heart*. 2015;101(20):1665-71. doi: 10.1136/heartjnl-2015-307666.
- Weber M, Bruggemann E, Schueler R, Momcilovic D, Sinning JM, Ghanem A, et al. Impact of left ventricular conduction defect with or without need for permanent right ventricular pacing on functional and clinical recovery after TAVR. *Clin Res Cardiol*. 2015;104(11):964-74. doi: 10.1007/s00392-015-0865-9.
- Urena M, Webb JG, Tamburino C, Muñoz-García AJ, Cheema A, Dager AE, et al. Permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve implantation: impact on late clinical outcomes and left ventricular function. *Circulation*. 2014;129(11):1233-43. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005479.
- Moat NE, Ludman P, de Belder MA, Bridgewater B, Cunningham AD, Young CP, et al. Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with severe aortic stenosis: the U.K. TAVI (United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation) Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(20):2130-8. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.050.
- Bosmans JM, Kefer J, De Bruyne B, Herijgers P, Dubois C, Legrand V, et al. Procedural, 30-day and one year outcome following CoreValve or Edwards transcatheter aortic valve implantation: results of the Belgian national registry. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2011;12(5):762-7. doi: 10.1510/icvts.2010.253773.
- Ledwoch J, Franke J, Gerckens U, Kuck KH, Linke A, Nickenig G, et al; German Transcatheter Aortic Valve Interventions Registry Investigators. Incidence and predictors of permanent pacemaker implantation following transcatheter aortic valve implantation: analysis from the German Transcatheter Aortic Valve Interventions Registry. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013;82(4):E569-77. doi: 10.1002/ccd.24915.
- Hamm CW, Mollmann H, Holzhey D, Beckmann A, Veit C, Figulla HR, et al. The German Aortic Valve Registry (GARY): in-hospital outcome. *Eur Heart J*. 2013;35(24):1588-98. doi: 10.1093/eurheartj/ehs381.
- Siontis GCM, Jüni P, Pilgrim T, Stortecky S, Büllensfeld L, Meier B, et al. Predictors of permanent pacemaker implantation in patients with severe aortic stenosis undergoing TAVR: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(2):129-40. doi: 10.1016/j.jacc.2014.04.033.
- Bates MG, Matthews IG, Fazal IA, Turley AJ. Postoperative permanente pacemaker implantation in patients undergoing trans-catheter aortic valve implantation: what is the incidence and are there any predicting factors? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2011;12(2):243-53. doi: 10.1510/icvts.2010.256578.
- Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt O, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2013;34(29):2281-329. doi: 10.1093/eurheartj/ehs150.
- Buellesfeld L, Stortecky S, Heg D, Hausen S, Mueller R, Wenaweser P, et al. Impact of permanent pacemaker implantation on clinical outcome among patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(6):493-501. doi: 10.1016/j.jacc.2012.03.054.
- De Carlo M, Giannini C, Bedogni F, Klugmann S, Brambilla N, De Marco E, et al. Safety of a conservative strategy of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic CoreValve implantation. *Am Heart J*. 2012;163(3):492-9. doi: 10.1016/j.ahj.2011.12.009.

31. Erkapic D, De Rosa S, Kelava A, Lehmann R, Fichtlscherer S, Hohnloser SH. Risk for permanent pacemaker after transcatheter aortic valve implantation: a comprehensive analysis of the literature. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23(4):391-7. doi: 10.1111/j.1540-8167.2011.02211.x.
32. Pereira E, Ferreira N, Caeiro D, Primo J, Adão L, Oliveira M, et al. Transcatheter aortic valve implantation and requirements of pacing over time. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2013;36(5):559-69. doi: 10.1111/pace.12104.
33. Boerlage-Van Dijk K, Kooiman KM, Yong ZY, Wiegerinck EM, Damman P, Bouma JB, et al. Predictors and permanency of cardiac conduction disorders and necessity of pacing after transcatheter aortic valve implantation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2014;37(11):1520-9. doi: 10.1111/pace.12460.
34. Egger F, Nürnberg M, Rohla M, Weiss TW, Unger G, Smetana P, et al. High-degree atrioventricular block in patients with preexisting bundle branch block or bundle branch block occurring during transcatheter aortic valve implantation. *Heart Rhythm*. 2014;11(12):2176-82. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.07.014.
35. Van Der Boon RM, Houthuizen P, Nuis RJ, Van Mieghem NM, Prinzen F, De Jaegere PP. Clinical implications of conduction abnormalities and arrhythmias after transcatheter aortic valve implantation: topical collection on valvular heart disease. *Curr Cardiol Rep*. 2014;16(1):429. doi: 10.1007/s11886-013-0429-4.
36. Hoyt MJ, Hathaway J, Palmer R, Beach M. Predictors and clinical outcomes of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve replacement. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015;29(5):1162-6. doi: 10.1053/j.jvca.2015.06.001.
37. Rivard L, Schram G, Asgar A, Khairy P, Andrade JG, Bonan R, et al. Electrocardiographic and electrophysiological predictors of atrioventricular block after transcatheter aortic valve replacement. *Heart Rhythm*. 2015;12(2):321-9. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.10.023.
38. Ramazzina C, Knecht S, Jeger R, Kaiser C, Schaer B, Osswald S, et al. Pacemaker implantation and need for ventricular pacing during follow-up after transcatheter aortic valve implantation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2014;37(12):1592-601. doi: 10.1111/pace.12505.
39. Holmes DR, Mack MJ, Kaul S, Agnihotri A, Alexander KP, Bailey SR, et al. 2012 ACCF/AATS/SCAI/STS expert consensus document on transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(13):1200-54. doi: 10.1016/j.jacc.2012.01.001.
40. Nuis RJ, Van Mieghem NM, Schultz CJ, Tzikas A, Van der Boon RM, Maugenes AM, et al. Timing and potential mechanisms of new conduction abnormalities during the implantation of the Medtronic CoreValve System in patients with aortic stenosis. *Eur Heart J*. 2011;32(16):2067-74. doi: 10.1093/eurheartj/ehr110.

Valor Prognóstico Incremental do Ecocardiograma Convencional em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Agudamente Descompensada

Incremental Prognostic Value of Conventional Echocardiography in Patients with Acutely Decompensated Heart Failure

Fabio Luis de Jesus Soares, Janine Magalhães Garcia de Oliveira, Gabriel Neimann da Cunha Freire, Lucas Carvalho Andrade, Marcia Maria Noya-Rabelo, Luis Claudio Lemos Correia

Hospital São Rafael - Fundação Monte Tabor, Salvador, BA – Brasil

Resumo

Fundamento: A insuficiência cardíaca agudamente descompensada (ICAD) apresenta elevada morbimortalidade a despeito do avanço terapêutico. Identificar fatores de pior prognóstico é importante para melhorar a assistência durante a fase hospitalar e acompanhamento após a alta. A utilização da ecocardiografia para diagnóstico e guia terapêutico tem sido de grande utilidade na prática clínica, contudo não está claro se também pode ser útil para determinação e classificação de risco desses pacientes e se é capaz de incrementar valor prognóstico a um escore clínico (OPTIMIZE-HF).

Objetivo: Identificar as variáveis ecocardiográficas com valor prognóstico independente e testar seu valor incremental a um escore clínico.

Métodos: Coorte prospectiva de pacientes consecutivamente admitidos entre janeiro de 2013 a janeiro de 2015, com diagnóstico de insuficiência cardíaca agudamente descompensada, acompanhados até 60 dias após a alta hospitalar. Os critérios de inclusão foram o aumento da dosagem plasmática do NT-proBNP (> 450 pg/ml para pacientes abaixo de 50 anos ou NT-proBNP > 900 pg/ml para pacientes acima de 50 anos) e pelo menos um dos sinais e sintomas: dispnéia em repouso, baixo débito cardíaco ou sinais de IC direita. O desfecho primário foi a combinação de óbito e reinternamento por insuficiência cardíaca descompensada em até 60 dias.

Resultados: Foram estudados 110 indivíduos com média de idade 68 ± 16 anos, 55% do sexo masculino, sendo a transgressão da dieta/uso irregular de medicações a causa mais frequente de descompensação (51%). Fração de ejeção reduzida ($< 40\%$) estava presente em 47% os casos, e a mediana do NT-proBNP era 3947 (IIQ = 2370 a 7000). Na análise multivariada, das 16 variáveis ecocardiográficas estudadas, somente a pressão sistólica de artéria pulmonar permaneceu como preditora independente, no entanto, não incrementou significativamente a estatística-C do escore OPTIMIZE-HF.

Conclusão: A adição de variáveis ecocardiográficas, que não a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, ao escore OPTIMIZE-HF, não melhorou a acurácia prognóstica do mesmo no que diz respeito a eventos cardiovasculares (morte ou re-hospitalização) em até 60 dias. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(6):560-568)

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca; Indicadores de Morbimortalidade; Prognóstico; Ecocardiografia / métodos; Hipergavidade; Medicamentos de Referência.

Abstract

Background: Acutely decompensated heart failure (ADHF) presents high morbidity and mortality in spite of therapeutic advance. Identifying factors of worst prognosis is important to improve assistance during the hospital phase and follow-up after discharge. The use of echocardiography for diagnosis and therapeutic guidance has been of great utility in clinical practice. However, it is not clear if it could also be useful for risk determination and classification in patients with ADHF and if it is capable of adding prognostic value to a clinical score (OPTIMIZE-HF).

Objective: To identify the echocardiographic variables with independent prognostic value and to test their incremental value to a clinical score.

Methods: Prospective cohort of patients consecutively admitted between January 2013 and January 2015, with diagnosis of acutely decompensated heart failure, followed up to 60 days after discharge. Inclusion criteria were raised plasma level of NT-proBNP (> 450 pg/ml for patients under 50 years of age or NT-proBNP > 900 pg/ml for patients over 50 years of age) and at least one of the signs and symptoms: dyspnea at rest, low cardiac output or signs of right-sided HF. The primary outcome was the composite of death and readmission for decompensated heart failure within 60 days.

Results: Study participants included 110 individuals with average age of 68 ± 16 years, 55% male. The most frequent causes of decompensation (51%) were transgression of the diet and irregular use of medication. Reduced ejection fraction ($< 40\%$) was present in 47% of cases, and the NT-proBNP median was 3947 (IIQ = 2370 to 7000). In multivariate analysis, out of the 16 echocardiographic variables studied, only pulmonary artery systolic pressure remained as an independent predictor, but it did not significantly increment the C-statistic of the OPTIMIZE-HF score.

Conclusion: The addition of echocardiographic variables to the OPTIMIZE-HF score, with the exception of left ventricular ejection fraction, did not improve its prognostic accuracy concerning cardiovascular events (death or readmission) within 60 days. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(6):560-568)

Keywords: Heart Failure; Indicators of Morbidity and Mortality; Prognosis; Echocardiography / methods; Hypergravity; Reference Drugs.

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

Correspondência: Fabio Luis de Jesus Soares •

Rua dos Jasmins, 220, CEP 40296-200, Cidade Jardim, Salvador, BA – Brasil

E-mail: fljsoares@cardiol.br, fljsoares@yahoo.com.br

Artigo recebido em 03/11/2016, revisado em 17/12/2016, aceito em 03/03/2017

DOI: 10.5935/abc.20170173

Introdução

Insuficiência cardíaca agudamente descompensada (ICAD) compreende uma síndrome complexa e heterogênea definida como a rápida instalação ou mudança de sintomas e sinais de insuficiência cardíaca, requerendo atenção médica e terapia imediata.¹ A mortalidade chega a 20% em 1 ano após o diagnóstico, e aumenta com a gravidade clínica, podendo atingir 80% em 2 anos naqueles pacientes com classe funcional IV pela NYHA.^{2,3} A primeira hospitalização constitui momento importante na evolução clínica, modificando a qualidade de vida e a sobrevida dos pacientes com insuficiência cardíaca.⁴ Apesar dos avanços na terapêutica, a taxa de readmissão por recorrência dos sintomas é elevada. Estudos norte-americanos em pacientes acima de 70 anos revelam taxa de readmissão de até 25%, em 30 dias e 50% em 6 meses.^{5,6} Portanto, a estratificação de pacientes com base no seu perfil de risco para eventos adversos (tais quais mortalidade e descompensação da IC) é uma tarefa crucial, visando melhorar o planejamento terapêutico e identificação daquele subgrupo de maior risco que possa se beneficiar de um acompanhamento mais próximo e/ou de terapias mais avançadas.^{7,8}

Vários modelos probabilísticos de risco, utilizando variáveis clínicas, têm sido propostos para prever eventos a curto e longo prazo.^{6,9-12} Dentre eles, destaca-se um grande registro, o OPTIMIZE-HF¹³ (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized HF Patients), que forneceu dados sobre a mortalidade hospitalar e rehospitalização/morte dentro de 60 dias após hospitalização utilizando variáveis clínicas e laboratoriais. Nesse modelo prognóstico, a única variável ecocardiográfica testada foi a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, computada de forma dicotômica. Não foram analisados outros parâmetros tradicionais do ecocardiograma, como dimensões de cavidades, função diastólica do ventrículo esquerdo, função sistólica do ventrículo direito, alterações valvares e hemodinâmicas. A associação de variáveis ecocardiográficas com desfechos cardiovasculares, em outros trabalhos,^{6,14,15} gera a hipótese de que estas podem incrementar os modelos prognósticos tradicionais.

Desta forma, realizamos um estudo que testa a hipótese de que variáveis ecocardiográficas múltiplas incrementam a acurácia prognóstica da predição de risco tradicional utilizando o escore OPTIMIZE-HF.

Métodos

Seleção da população

Foram selecionados indivíduos consecutivamente internados por ICAD em unidade especializada em cardiologia de um hospital terciário, no período de janeiro de 2013 a janeiro de 2015. Os critérios de inclusão para este Registro compreenderam indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos e presença de elevação na concentração plasmática de NT-proBNP (> 450 pg/ml em pacientes < 50 anos de idade, ou > 900 pg/ml naqueles ≥ 50 anos), cujo motivo da internação tenha sido: dispnéia em repouso ou nos últimos 15 dias; sinais de baixo débito cardíaco (hipotensão – PAS < 90 mmHg; oligúria – diurese

$< 0,5$ ml/Kg/h; ou rebaixamento do nível de consciência) ou sinais de insuficiência cardíaca direita (hepatomegalia, edema de membros inferiores ou estase de jugular). Foram excluídos gestantes, pacientes que não apresentassem janela acústica adequada para análise e aqueles que não concordassem em participar do estudo. O protocolo está em conformidade com a Declaração de Helsinki, foi liberado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição e todos os pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

Dosagem plasmática NT-proBNP

A dosagem do NT-proBNP foi realizada em amostra de sangue colhida imediatamente após a chegada do paciente à emergência, procedimento que visa obter o menor tempo possível entre o início dos sintomas e a coleta do material. A dosagem foi feita no soro pela técnica ELFA (Enzyme-Linked Fluorescent Assay) utilizando *Vidas®NTproBNP2*, marca *Biomérieux*.

Ecocardiografia transtorácica e obtenção de suas variáveis

Todos os exames foram realizados nas primeiras 24 horas após a admissão na unidade hospitalar, por um único examinador, cego à informação clínica e laboratorial. Os parâmetros foram obtidos em formato digital e armazenados para posterior análise, utilizando os aparelhos GE Vivid 7 e Vivid I com transdutor setorial M4S com frequência 1,5 - 3,6 MHz. Em 15% dos exames, outro observador treinado e habilitado revisou as imagens arquivadas para testar a concordância interobservador. Os pacientes foram estudados em decúbito lateral esquerdo com análise sequencial das janelas paraesternal, apical, supraesternal e subxifóidea. Os parâmetros ecocardiográficos foram aferidos de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia (ASE).^{16,17} Os pacientes que não apresentassem janela acústica subótima e que não permitisse análise satisfatória dos parâmetros ecocardiográficos, não seriam incluídos neste registro.

As variáveis preditoras ecocardiográficas analisadas foram o diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo, diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo, diâmetro do ventrículo direito, diâmetro do átrio esquerdo, volume do átrio esquerdo (indexado à superfície corpórea), Doppler tecidual do anel tricúspide (onda S'), excursão sistólica do anel tricúspide (TAPSE), fração de ejeção do ventrículo esquerdo (método de Simpson), análise do fluxo mitral com Doppler pulsado (Onda E, onda A, relação E/A), Doppler tecidual do anel mitral septal e lateral (e' septal, e' lateral, S' septal), Relação E/e', pressão sistólica de artéria pulmonar e insuficiência mitral (moderada/grave).

Modelo preditor OPTIMIZE-HF

O Modelo preditor OPTIMIZE-HF, que foi aferido em todos os pacientes à admissão, consiste na coleta de variáveis clínicas e laboratoriais que são: idade, ureia, sódio, frequência cardíaca, pressão arterial sistólica e disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, além de antecedentes na história clínica de disfunção hepática, depressão e hiperreatividade de vias aéreas.¹³

Variável de desfecho

A variável de desfecho primária foi definida pela combinação de óbito (morte súbita ou decorrente de descompensação de IC) e rehospitalização por ICAD em até 60 dias.

Análise de dados

Análise estatística

As variáveis numéricas testadas foram expressas como média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil de acordo com normalidade (teste de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro Wilk), sendo comparadas entre pacientes com ou sem desfecho pelo teste t de Student não pareado ou Mann-Whitney. As comparações entre as variáveis dicotômicas foram realizadas utilizando-se o teste do qui-quadrado. Uma vez identificadas variáveis associadas ao desfecho ($p < 0,10$), estas foram inseridas em modelo multivariado de regressão logística, e ajustadas em relação ao escore OPTIMIZE-HF. O modelo final consistiu do escore OPTIMIZE-HF acrescentado de variáveis que se mostraram preditores independentes ($p < 0,05$). O valor incremental das variáveis ecocardiográficas foi avaliado pela comparação da estatística-C do modelo, contendo variáveis clínicas e variável ecocardiográfica (ECO+OPTIMIZE-HF), com o modelo exclusivamente clínico (OPTIMIZE-HF). As áreas abaixo da curva ROC foram comparadas pelo teste de DeLong. Para avaliar a calibração do modelo, foi realizado o teste de Hosmer-Lemeshow.

SPSS Statistical Software (versão 21.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) e MedCalc Software (versão 12.3.0.0, Mariakerke, Belgium) foram utilizados para análise dos dados, este último para comparação entre as curvas ROC.

Cálculo do tamanho amostral

A amostra foi dimensionada para conferir poder estatístico de 80% e alfa 5%, para as análises pré-estabelecidas. Para a confecção de novo modelo probabilístico, na regressão logística, foi incluída 1 variável para cada 5 desfechos. O Cálculo do tamanho amostral foi para encontrar uma curva ROC com significância estatística, estimando uma área sob a curva de 0,75 e taxa de eventos de 25%. Realizado estudo piloto com 30 pacientes, sendo observada taxa de eventos de 36% de desfechos combinados. Foram incluídos 110 pacientes, permitindo, portanto, que fossem incluídas em modelo de regressão logística até 8 variáveis ecocardiográficas.

Resultados

Durante o período contemplado pelo estudo, 110 pacientes com diagnóstico de ICAD foram incluídos, a maioria composta por pacientes idosos, com média de idade 68 ± 16 anos, sendo 55% do sexo masculino. Dispneia foi o sintoma principal em 92% dos pacientes, seguido de edema de MMII em 5%. A causa mais prevalente de descompensação clínica identificada foi a má aderência medicamentosa e/ou transgressão da dieta (51%), seguida por infecção e arritmia (21% e 5%, respectivamente). A etiologia da IC mais prevalente

foi a hipertensiva (47%), seguida da isquêmica (37%) e doença de Chagas (7,2%). A mediana do NT-proBNP da admissão foi de 3947 (IIQ = 2370 a 7000). O desfecho primário ocorreu em 37 pacientes (34% da amostra), sendo 14 óbitos e 23 reinternamentos em 60 dias. As características gerais estão escritas na tabela 1.

Características ecocardiográficas da amostra

A análise ecocardiográfica evidenciou que a maioria dos pacientes não apresentava dilatação grave do ventrículo esquerdo, com a média do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo de $55,5 \pm 11,5$ mm. Já o volume indexado do átrio esquerdo apresentava-se significativamente aumentado ($47,5 \pm 15,6$ ml/m²).

Análise de função sistólica demonstrou que a fração de ejeção média do ventrículo esquerdo foi de $44\% \pm 17\%$. No subgrupo de pacientes com fração de ejeção reduzida, a maioria tinha disfunção sistólica grave, com média da FEVE de $29,1\% \pm 6,5\%$. A graduação da disfunção diastólica foi possível em mais de dois terços dos casos, visto que os demais apresentavam insuficiência mitral moderada/grave, fibrilação atrial e/ou presença de estimulação elétrica artificial por marcapasso, o que comprometia sua análise. Do total de indivíduos que foram avaliados quanto à disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (70 pacientes), observou-se disfunção grau 1 (alteração do relaxamento) em 28,6% dos casos e disfunção grau 2 e 3 (complacência reduzida) em 71,4%. No entanto, a estimativa das pressões de enchimento do ventrículo esquerdo, foi avaliada em todos os pacientes através da relação E/e' septal, obtendo-se média de $23,7 \pm 15$. Estimativa da pressão sistólica da artéria pulmonar, através da análise do jato regurgitante tricúspide, foi calculada em todos os pacientes, obtendo-se a média de $44,4 \pm 14,8$ mmHg. (Tabela 2)

Preditores ecocardiográficos

Foi realizada análise exploratória de 16 variáveis que traduziam alterações morfológicas, funcionais e hemodinâmicas, como mostrado na tabela 3. Destas, apenas 3 tiveram associação com o desfecho primário: diâmetro do átrio esquerdo, o volume indexado do átrio esquerdo e a pressão sistólica de artéria pulmonar. O diâmetro do átrio esquerdo ($44,5 \pm 12$ mm versus $41,8 \pm 6$ p = 0,05) e o volume indexado do átrio esquerdo (52 ± 17 mm versus $45,5 \pm 13$ mm; p = 0,039) foram significativamente maiores no grupo eventos. No que diz respeito à fração de ejeção, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($44,6 \pm 18\%$ versus $43,3 \pm 17\%$; p = 0,72), porém quando transformada de variável contínua para dicotômica, houve maior prevalência de FEVE < 40% no grupo desfecho e com significância estatística. (61% versus 52% p = 0,04). A estimativa das pressões de enchimento do ventrículo esquerdo, avaliada pela análise da relação E/e', não se mostrou diferente entre os dois grupos ($24 \pm 13,9$ versus $23,5 \pm 16,7$; p = 0,9), no entanto, a pressão sistólica da artéria pulmonar se mostrou mais elevada no grupo eventos ($49,8 \pm 14,5$ versus $42,6 \pm 14,7$; p = 0,02). O grau da disfunção diastólica não diferiu significativamente entre os grupos, bem como a presença de insuficiência mitral moderada/grave.

Tabela 1 – Características gerais

	n = 16
Idade (anos)	68 ± 16
Sexo masculino	60 (55%)
Sintoma à admissão	
Dispneia	101 (92%)
Edema de membros inferiores	6 (5%)
Causa de descompensação	
Uso irregular das medicações / transgressão da dieta	51%
Infecção	21%
Arritmia	5%
Angina	5%
Intoxicação Digitalica	3%
Causa Indeterminada	5%
Etiologia da IC	
Isquemia	41 (37%)
Hipertensiva	52 (47%)
Doença de Chagas	8 (7,2%)
Valvular	4 (3,6%)
Comorbidades	
Hipertensão Arterial	82 (75%)
Diabetes Mellitus	49 (45%)
Insuficiência Renal Crônica	33 (30%)
AVC Prévio	17 (16%)
DPOC	5 (4,7%)
Medicações em uso	
IECA/BRA	77 (70%)
Betabloqueador	53 (48%)
Espironolactona	70 (63%)
Furosemida	40 (36%)
Pressão Arterial Sistólica (mmHg)	150 ± 35
Frequência cardíaca (bpm)	92 ± 30
Creatina (mg/dl)	1,2 ± 0,6
Uréia (mg/dl)	60 ± 30
Sódio (mEq/L)	137 ± 6
Fração de ejeção do VE < 40%	52 (47%)
NT-pro BNP Admissão	3947 (IIQ = 237 a 7000)
Escore OPTIMIZE-HF	35 ± 6
Desfechos combinados (óbitos e rehospitalização) em 60 dias	37 (34%)
Óbitos em 60 dias	14 (13%)
Rehospitalização em 60 dias	23 (21%)

IC: insuficiência cardíaca; AVC: acidente vascular cerebral; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; IECA: inibidores da enzima de conversão da angiotensina; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina; VE: ventrículo esquerdo.

Tabela 2 – Características gerais

N 110 ptes	Média
Diâmetro diastólico VE (mm)	55,5 ± 11,5
Diâmetro sistólico VE (mm)	42,1 ± 14
Diâmetro sistólico VD (mm)	30 ± 6,5
Diâmetro átrio esquerdo (mm)	42,6 ± 6,6
Volume átrio esquerdo (ml/m²)	47,5 ± 15,6
Onda S'anel tricúspide (cm/s)	12 ± 3,4
TAPSE (mm)	16,8 ± 5
Fração de ejeção VE (SIMPSOM) (%)	44 ± 17
Onda E (m/s)	1,1 ± 0,5
Onda e' septal (cm/s)	5 ± 2
Onda e lateral (cm/s)	8 ± 3
E/e' septal	23,7 ± 15
Onda S' septal (cm/s)	5 ± 2
Pressão sistólica da artéria pulmonar (mmHg)	44,4 ± 14,8
Insuficiência Mitral (moderada / grave)	31%
Disfunção Diastólica do VE	
Grau 1	20 / 70 (28%)
Grau 2 / 3	50 / 70 (71,4%)
Diâmetro VCI (mm)	17,3 ± 5,6
Variação inspiratória VCI (%)	48 ± 30

VE: ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito; TAPSE: excursão sistólica do anel tricúspide; VCI: veia cava inferior.

Preditores prognósticos clínicos e laboratoriais

Ao compararmos os grupos que apresentaram e que não apresentaram eventos (óbito ou reinternação), não houve diferença estatisticamente significativa quanto a idade, sexo e pressão arterial sistólica à admissão, conforme observa-se na tabela 4. No grupo que apresentou eventos, observou-se que a frequência cardíaca média era significativamente maior (99 ± 14 versus 89 ± 25 ; $p = 0,04$), bem como apresentavam menor nível de creatinina à admissão ($1,1 \pm 0,5$ versus $1,4 \pm 1,3$; $p = 0,08$), esta porém sem diferença estatisticamente significativa. O escore OPTIMIZE-HF foi maior no grupo eventos ($34,3 \pm 7,1$ versus $29,8 \pm 7,2$; $p = 0,003$).

Valor independente e incremental de variáveis ecocardiográficas

Na análise exploratória, o volume indexado do átrio esquerdo e a pressão sistólica de artéria pulmonar (PSAP) mostraram-se preditores do desfecho primário, sendo selecionados para a análise multivariada. Na regressão logística, utilizando o escore OPTIMIZE-HF e as variáveis ecocardiográficas preditoras, observou-se que o volume indexado do átrio esquerdo perdeu significância estatística, permanecendo no modelo final apenas a PSAP ($p = 0,01$) e o escore OPTIMIZE ($p = 0,002$); tabela 5.

A acurácia da variável ecocardiográfica PSAP foi avaliada usando a área sob a curva ROC (estatística-C), a qual

Tabela 3 – Características gerais

N 110 pacientes	Eventos (37)	Não eventos (73)	p
Diâmetro diastólico VE (mm)	55,6 ± 10	55,7 ± 12	0,94
Diâmetro sistólico VE (mm)	42 ± 14	42 ± 14	0,84
Diâmetro VD (mm)	31 ± 6	29 ± 6	0,19
Diâmetro átrio esquerdo (mm)	44,5 ± 12	41,8 ± 6	0,05
Volume átrio esquerdo (ml/m ²)	52 ± 17	45,5 ± 13	0,037
S'VC (cm/s)	11,8 ± 3,5	12,1 ± 3,5	0,79
Excursão do Anel Tricúspide (TAPSE - mm)	16 ± 5	17 ± 5,1	0,4
Fração de ejeção VE (SIMPSOM) (%)	44,6 ± 18	43,3 ± 17	0,72
Fração de Ejeção VE < 40%	32 (61%)	38 (52%)	0,04
Onda E (m/s)	1,1 ± 0,4	1,1 ± 0,5	0,88
E' septal (m/s)	0,5 ± 0,21	0,5 ± 0,21	0,68
E' lateral (m/s)	0,77 ± 0,2	0,8 ± 0,33	0,75
E/e' septal	24 ± 13,9	17,1 ± 13,3	0,64
E/e' lateral	15,8 ± 10,2	17,1 ± 13,3	0,64
PSAP (mmHg)	49,8 ± 14,5	46,6 ± 14,7	0,02
Disfunção Diastólica do VE			0,3
Grau 1	11%	18%	
Grau 2	27%	24%	
Grau 3	19%	22%	
Não foi possível graduar	42%	36%	
Insuficiência Mitral (moderada / grave)	34%	28	0,3

VE: ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito; TAPSE: excursão sistólica do anel tricúspide; PSAP: pressão sistólica de artéria pulmonar.

Tabela 4 – Variáveis componentes do OPTIMIZE-HF

N 110 pacientes	Eventos (37)	Não eventos (73)	p
Idade (anos)	72,4 ± 14	68,6 ± 17	0,3
Pressão Arterial Sistólica (mmHg)	151 ± 39	146 ± 29	0,6
Frequência cardíaca (bpm)	99 ± 14	89 ± 25	0,04
Creatina (mg/dl)	1,4 ± 0,5	1,1 ± 1,3	0,08
Sódio (mEq/ml)	138 ± 5	138 ± 6,2	0,9
DPOC/A sma	4	18	0,04
DCPF	1	0	0,02
Depressão	6	2	0,004
OPTIMIZE-HF	34,3 ± 7,1	29,8 ± 7,2	0,003

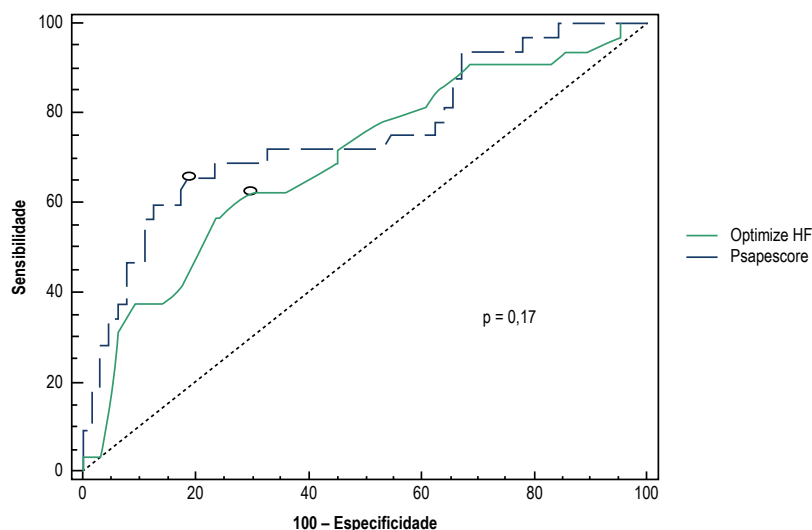
DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; DCPF: doença crônica parenquimatosa do fígado.

Tabela 5 – Análise univariada: Comparação das variáveis clínico-laboratoriais entre pacientes que apresentaram e não apresentaram eventos

	Odds Ratio	p
Optimize-HF	1,13 (1,05 - 1,21)	0,002
PSAP	1,05 (1,01 - 1,08)	0,01
Volume indexado AE	1,02 (0,98 - 1,06)	0,4

AE: átrio esquerdo; PSAP: pressão sistólica de artéria pulmonar.

apresentou valor de 0,66 (IC 95%; 0,55-0,77); sendo que a área sob a curva do modelo clínico (escore OPTIMIZE-HF) foi de 0,69 (IC 95%; 0,58-0,81). Após incluir a PSAP no modelo, observou-se um aumento da área sob a curva ROC para 0,75 (IC 95%; 0,57-0,79). No entanto, este incremento não foi significativo ($p = 0,17$), sugerindo que as variáveis ecocardiográficas utilizadas não melhoraram a predição de eventos em relação ao modelo clínico, como mostrado na figura 1.



	Área sob a curva ROC	Calibração (Teste de Hosmer Lemeshow)
OptimizeHF	0,69 (IC 0,58-0,81)	0,56
Optimize + PSAP	0,75 (IC 0,57-0,79)	0,32

Figura 1 – Comparação das Curvas ROC e estatística C entre o modelos probabilístico convencional OPTIMIZE-HF e o combinado (OPTIMIZE-HF+PSAP) utilizando o teste de DeLong.

Discussão

Os resultados deste estudo indicam que parâmetros ecocardiográficos, rotineiramente mensuráveis durante um ecocardiograma transtorácico padrão, parecem não melhorar a estratificação de risco em pacientes com ICAD, quando associados a um escore clínico que já utiliza a fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Somente a medida da pressão sistólica de artéria pulmonar apresentou valor preditor independente de óbito ou rehospitalização em até 60 dias em pacientes com IC agudamente descompensada, porém sem apresentar valor incremental ao escore clínico OPTIMIZE-HF.

Existe um grande número de modelos prognósticos validados, cada qual combinando diferentes variáveis, o que sugere o quão difícil é a tarefa de estimar o risco em pacientes com ICAD. Os esforços para desenvolver e aprimorar tais modelos probabilísticos justificam-se devido aos riscos de mortalidade intra-hospitalar, mortalidade após alta e rehospitalização ainda permanecerem elevados a despeito da evolução da terapia específica. O escore OPTIMIZE-HF¹³ é uma das ferramentas recomendadas pelas Diretrizes Brasileiras de Insuficiência Cardíaca Aguda,¹⁸ bem como por outros *guidelines* internacionais¹⁹ para estratificação de risco em pacientes com ICAD. Ele foi desenvolvido para avaliar risco de desfechos cardiovasculares intra-hospitalares e após alta (óbito e rehospitalização). Em nossa amostra, o referido escore apresentou desempenho regular com uma área sob a curva (AUC) 0,69 (IC 95%; 0,58 - 0,81; $p = 0,002$).

No entanto, esse desempenho não se mostrou significativamente melhor ao se adicionar variáveis ecocardiográficas (preditoras independentes de desfechos) ao escore, obtendo-se uma AUC 0,75 (IC 95%; 0,57 - 0,79; $p = 0,005$). Isto sugere que nem todas as informações trazidas pelo ecocardiograma com características negativas, ou que aparentemente pudessem configurar pior evolução, melhoram a predição de risco, quando avaliadas no contexto de um escore clínico.

A hipótese segundo a qual a ecocardiografia poderia ter impacto prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca agudamente descompensada ganhou corpo no fim da década de 1990, com base em um estudo de Senni et al.²⁰ Pela primeira vez, em um estudo de base populacional, demonstrou-se que pacientes com IC que recebiam avaliação ecocardiográfica tinham melhor sobrevida e eram mais propensos a serem tratados com inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) do que pacientes que não eram avaliados pela ecocardiografia. Desde então, inúmeras variáveis ecocardiográficas já foram estudadas e identificadas como preditoras de morbimortalidade em insuficiência cardíaca aguda.²¹⁻²⁸ A fração de ejeção do ventrículo esquerdo talvez seja a variável mais pesquisada e tem-se mostrado preditora de mortalidade a curto²⁹ e longo prazo^{30,31} em pacientes com ICAD. Em nosso estudo, observamos que, naqueles pacientes que apresentavam FEVE < 40%, houve mais desfechos quando comparados com aqueles com FEVE > 40%. No entanto, ao compararmos

o valor absoluto da FEVE, esta não se mostrou preditora de eventos, sugerindo que qualificar a função sistólica (disfunção sistólica do VE presente ou não) seja mais importante para a estratificação de risco, que o valor numérico da fração de ejeção. Análise hemodinâmica das pressões de enchimento e complacência do ventrículo esquerdo também têm sido amplamente estudadas, embasando a análise hemodinâmica não invasiva com o ecocardiograma convencional.³² A avaliação do fluxo mitral e Doppler Tecidual permite inferir a resposta terapêutica em pacientes com ICAD já que esses índices são diretamente relacionados a pré e pós-carga ventricular, os quais variam consideravelmente na fase aguda da descompensação.³³ No entanto, os dados disponíveis existentes sobre a relação E/e' e seu significado prognóstico no cenário da ICAD são poucos e por vezes conflitantes. Estudos afirmando que esta variável não é capaz de fornecer informações prognósticas nesses pacientes, quando avaliada a admissão na unidade de emergência³⁴ e outros sugerindo que, quando associada a FEVE, é possível identificar aqueles pacientes com maior risco de morte e re-hospitalização.³⁰ Em nosso estudo, o grau de disfunção diastólica na admissão, a relação E/A bem como a E/e' (medial e lateral), não foram capazes de discriminar aqueles pacientes que tiveram mais ou menos eventos. Outro componente importante da análise ecocardiográfica de pacientes com ICAD é a estimativa da pressão sistólica da artéria pulmonar. A maioria destes pacientes apresenta-se com hipertensão pulmonar passiva ou mista, isto é, uma combinação de pressões passivamente elevadas e resposta vasoreativa arterial pulmonar. Estes tipos podem melhorar agudamente com normalização da volemia.³⁵ Diversos trabalhos demonstraram a PSAP como um preditor independente de desfechos cardiovasculares.^{32,36,37} No presente estudo, observamos que a PSAP permaneceu como preditora independente de desfechos combinados mesmo após ajustadas para as variáveis clínicas que compunham o escore clínico.

No entretanto, significância estatística em análise multivariada não é condição suficiente para se afirmar relevância clínica na avaliação prognóstica. Valor incremental em relação a um modelo preditor usual também tem que ser demonstrado e são poucos os trabalhos que incorporaram variáveis ecocardiográficas a um modelo preditor clínico e avaliaram sua performance pelo incremento da estatística-C. O nosso estudo demonstrou que a adição das 16 (dezesseis) variáveis ecocardiográficas testadas (com exceção da fração de ejeção do ventrículo esquerdo categorizada em < 40% e > 40% que já compõe o escore OPTIMIZE-HF) não melhorou a acurácia prognóstica do escore clínico em prever eventos cardiovasculares em até 60 dias. Dentre as variáveis testadas, a PSAP, com estatística C de 0,66 (IC 95%; 0,55 – 0,77) e com $p = 0,01$ na análise de regressão logística, foi a única que se mostrou preditora de eventos cardiovasculares em até 60 dias. No entanto, ao adicioná-la ao escore OPTIMIZE-HF, o incremento na estatística-C não foi significativo. Assim, a despeito da sua significância estatística na análise multivariada, a PSAP não apresentou condição suficiente para afirmar valor prognóstico incremental e relevância clínica na avaliação prognóstica em pacientes com insuficiência cardíaca agudamente descompensada. Na revisão de literatura realizada, não identificamos

trabalhos científicos que tenham avaliado o valor incremental do ecocardiograma convencional ao escore OPTIMIZE-HF. Um número pequeno de trabalhos incorporou variáveis ecocardiográficas a um modelo preditor clínico, com o objetivo de avaliar o desempenho destas variáveis e o seu valor incremental sobre a estatística-C do escore testado. Entre estes, destacamos a pesquisa publicada por Gripp et al.,³⁸ que avaliou retrospectivamente o valor incremental do ecocardiograma ao escore clínico ADHERE, demonstrando que a PSAP adicionou informação prognóstica independente e permitiu modesto incremento na estatística C do escore, em torno de 0,07, para prever mortalidade intra-hospitalar. No entanto, não houve relato de que esse aumento tenha apresentado significância estatística.

A principal limitação desse estudo é seu tamanho amostral e o fato de ter sido realizado em um único centro, o que faz com que nossos dados não possam ser generalizados, nem considerados definitivos quanto à ausência de incremento prognóstico das variáveis ecocardiográficas. Outro ponto a ser ressaltado está no fato de não ter sido realizado um segundo ecocardiograma de controle em todos os pacientes, para que as variáveis fossem comparadas antes e após a otimização terapêutica. Variações ecocardiográficas podem ocorrer, como queda da PSAP em mais de 10 mmHg, FEVE aumentar em 5 a 10%, redução do grau de insuficiência mitral e/ou tricúspide, bem como melhoria do padrão de disfunção diastólica e do derrame pericárdico. Além disso, não foram utilizadas novas tecnologias, tais como *speckle tracking* e a ecocardiografia tridimensional, que poderiam melhorar a análise da função sistólica biventricular bem como o volume real das cavidades cardíacas.

Conclusão

A adição de variáveis ecocardiográficas, que não a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, ao escore OPTIMIZE-HF, não melhorou a acurácia prognóstica do mesmo no que diz respeito a eventos cardiovasculares (morte ou re-hospitalização) em até 60 dias.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Soares FLJ, Oliveira JMG, Correia LCL; Obtenção de dados: Soares FLJ, Oliveira JMG, Neimann G, Andrade L, Rabelo MMN; Análise e interpretação dos dados, Análise estatística e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Soares FLJ, Oliveira JMG.

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 Fabio Luis de Jesus Soares pela Fundação Bahiana para Desenvolvimento de Pesquisa e Saúde Pública.

Referências

- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(8):603-69. doi: 10.1093/eurjhf/hfs105.
- Fonarow GC. The treatment target in acute decompensated heart failure. *Rev Cardiovasc Med.* 2001;2(Suppl 2):S7-S12. PMID: 12439356.
- American Heart Association (AHA). Heart and stroke statistical update. Dallas (USA): AHA; 2002. [Accessed in 2016 Feb 20]. Available from: http://www.heart.org/HEARTORG/General/Heart-and-Stroke-Association-Statistics-UCM-19064_SubHomePage.jsp
- Schocken DD, Benjamin EJ, Fonarow GC, Krumholz HM, Levy D, Mensah GA, et al. Prevention of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association Councils on Epidemiology and Prevention, Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and High Blood Pressure Research; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group. *Circulation.* 2008;117(19):2544-65. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.188965.
- Jencks SF, Williams MV, Coleman EA. Rehospitalizations among patients in the Medicare fee-for-service program. *N Engl J Med.* 2009;360(14):1418-28. doi: 10.1056/NEJMsa.0803563.
- O'Connor CM, Hasselblad V, Mehta RH, Tasissa G, Califf RM, Fiuzat M, et al. Triage after hospitalization with advanced heart failure: the ESCAPE (Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness) risk model and discharge score. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(9):872-8. doi: 10.1016/j.jacc.2009.08.083.
- Smith WR, Poses RM, McClish DK, Huber EC, Clemons FL, Alexander D, et al. Prognostic judgments and triage decisions for patients with acute congestive heart failure. *Chest.* 2002;121(5):1610-7. PMID: 12006451.
- Poses RM, Smith WR, McClish DK, Huber EC, Clemons FL, Schmitt BP, et al. Physicians' survival predictions for patients with acute congestive heart failure. *Arch Intern Med.* 1997;157(9):1001-7. PMID: 9140271.
- Nagueh SF, Bhatt R, Vivo RP, Krim SR, Sarvari SI, Russell K, et al. Echocardiographic evaluation of hemodynamics in patients with decompensated systolic heart failure. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2011;4(3):220-7. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.111.963496.
- Carluccio E, Dini FL, Biagioli P, Laucello R, Simoncini A, Zuchi C, et al. The 'Echo Heart Failure Score': an echocardiographic risk prediction score of mortality in systolic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(8):868-76. doi: 10.1093/eurjhf/hft038.
- Giannuzzi P, Temporelli PL, Bosimini E, Silva P, Imparato A, Corra U, et al. Independent and incremental prognostic value of Doppler-derived mitral deceleration time of early filling in both symptomatic and asymptomatic patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28(2):383-90. doi: 10.1016/0735-1097(96)00163-5.
- Grayburn PA, Appleton CP, DeMaria AN, Greenberg B, Lowes B, Oh J, et al. Echocardiographic predictors of morbidity and mortality in patients with advanced heart failure: the Beta-blocker Evaluation of Survival Trial (BEST). *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(7):1064-71. doi: 10.1016/j.jacc.2004.12.069.
- Abraham WT, Fonarow GC, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al. Predictors of in-hospital mortality in patients hospitalized for heart failure: insights from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(5):347-56. doi: 10.1016/j.jacc.2008.04.028.
- Kalogeropoulos AP, Georgiopoulos VV, Gheorghiade M, Butler J. Echocardiographic evaluation of left ventricular structure and function: new modalities and potential applications in clinical trials. *J Card Fail.* 2012;18(2):159-72. doi: 10.1016/j.cardfail.2011.10.019.
- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2012;33(14):1787-847. doi: 10.1093/eurheartj/ehs104.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzalil J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(1):1-39.e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
- Rudski LG, Lai WW. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(7):685-713. doi: 10.1016/j.echo.2010.05.010.
- Montera MW, Almeida RA, Tinoco EM, Rocha RM, Moura LZ, Réa-Neto A, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. [III Brazilian Guidelines on Acute Cardiac Insufficiency]. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(3 Suppl 3):1-65. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2009001900001>.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: a Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2013;128(16):e240-327. doi: 10.1161/CIR.0b013e31829e8776.
- Senni M, Rodeheffer RJ, Tribouilloy CM, Evans JM, Jacobsen SJ, Bailey KR, et al. Use of echocardiography in the management of congestive heart failure in the community. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(1):164-70. PMID: 9935024.
- Grayburn PA, Appleton CP, DeMaria AN, Greenberg B, Lowes B, Oh J, et al. BEST Trial Echocardiographic Substudy Investigators. Echocardiographic predictors of morbidity and mortality in patients with advanced heart failure: the Beta-blocker Evaluation of Survival Trial (BEST). *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(7):1064-71. doi: 10.1016/j.jacc.2004.12.069.
- Wong M, Staszewsky L, Latini R, Barlera S, Volpi A, Chiang YT, et al. Valsartan benefits left ventricular structure and function in heart failure: Val-HeFT echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(5):970-5. PMID: 12225725.
- Quinones MA, Greenberg BH, Kopelen HA, Koilpillai C, Limacher MC, Shindler DM, et al. Echocardiographic predictors of clinical outcome in patients with left ventricular dysfunction enrolled in the SOLVD registry and trials: significance of left ventricular hypertrophy. *Studies of Left Ventricular Dysfunction.* *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(5):1237-44. PMID: 10758966.
- Rossi A, Cicoira M, Bonapace S, Golia G, Zanolli L, Franceschini L, et al. Left atrial volume provides independent and incremental information compared with exercise tolerance parameters in patients with heart failure and left ventricular systolic dysfunction. *Heart.* 2007;93(11):1420-5. doi: 10.1136/hrt.2006.101261.
- Pinamonti B, Di Lenarda A, Sinagra G, Camerini F. Restrictive left ventricular filling pattern in dilated cardiomyopathy assessed by Doppler echocardiography: clinical, echocardiographic and hemodynamic correlations and prognostic implications. *Heart Muscle Disease Study Group.* *J Am Coll Cardiol.* 1993;22(3):808-15. PMID: 8354816.
- Ghio S, Recusani F, Klersy C, Sebastiani R, Laudisa ML, Campana C, et al. Prognostic usefulness of the tricuspid annular plane systolic excursion in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2000;85(7):837-42. PMID: 10758923.
- Dokainish H, Zoghbi WA, Lakkis NM, Ambriz E, Patel R, Quinones MA, et al. Incremental predictive power of B-type natriuretic peptide and tissue Doppler echocardiography in the prognosis of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(8):1223-6. doi: 10.1016/j.jacc.2005.01.025.

28. Wang M, Yip G, Yu C-M, Zhang Q, Zhang Y, Tse D, et al. Independent and incremental prognostic value of early mitral annulus velocity in patients with impaired left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(2):272-7. doi: 10.1016/j.jacc.2004.09.059.
29. Adamopoulos C, Zannad F, Fay R, Mebazaa A, Cohen-Solal A, Guize L, et al. Ejection fraction and blood pressure are important and interactive predictors of 4-week mortality in severe acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2007;9(9):935-41. doi: 10.1016/j.ejheart.2007.06.001.
30. Hirata K, Hyodo E, Hozumi T, Kita R, Hirose M, Sakanoue Y, et al. Usefulness of a combination of systolic function by left ventricular ejection fraction and diastolic function by E/E' to predict prognosis in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2009;103(9):1275-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.01.024.
31. Wang M, Yip GW, Wang AY, Zhang Y, Ho PY, Tse MK, et al. Peak early diastolic mitral annulus velocity by tissue Doppler imaging adds independent and incremental prognostic value. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(5):820-6. PMID: 12628728.
32. Shah RV, Chen-Tournoux AA, Picard MH, van Kimmenade RR, Januzzi JL. Galectin-3, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acutely decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(8):826-32. doi: 10.1093/euryhf/hfg091.
33. Porter TR, Shillcutt SK, Adams MS, Desjardins G, Glas KE, Olson JJ, et al. Guidelines for the use of echocardiography as a monitor for therapeutic intervention in adults: a report from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):40-56. Doi: 10.1016/j.echo.2014.09.009.
34. Arques S, Roux E, Ambrosi P, Sbragia P, Gelisse R, Pieri B, et al. Accuracy of bedside tissue Doppler echocardiography for the prediction of in-hospital mortality in elderly patients with acute heart failure with preserved left ventricular systolic function: comparison with B-type natriuretic peptide measurement. *Int J Cardiol*. 2007;123(1):69-72. doi: 10.1016/j.ijcard.2006.11.094.
35. Georgiopoulou VV, Kalogeropoulos AP, Borlaug BA, Gheorghiade M, Butler J. Left ventricular dysfunction with pulmonary hypertension: Part 1: epidemiology, pathophysiology, and definitions. *Circ Heart Fail*. 2013;6(2):344-54. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000095.
36. Aronson D, Darawsha W, Atamna A, Kaplan M, Makhoul BF, Mutlak D, et al. Pulmonary hypertension, right ventricular function, and clinical outcome in acute decompensated heart failure. *J Card Fail*. 2013;19(10):665-71. doi: 10.1016/j.card.fail.2013.08.007.
37. Merlos P, Núñez J, Sanchis J, Minana G, Palau P, Bodi V, et al. Echocardiographic estimation of pulmonary arterial systolic pressure in acute heart failure: prognostic implications. *Eur J Intern Med*. 2013;24(6):562-7. doi: 10.1016/j.ejim.2013.04.009.
38. Gripp EA, Sousa AS, Mendes FS, Marinho TAS, Garcia MI, Feijó LA. Preditores ecocardiográficos de mortalidade hospitalar na insuficiência cardíaca descompensada: valor adicional ao escore ADHERE. *Rev Bras Cardiol*. 2012;25(6):479-88.

Preditores de Mortalidade Total e de Resposta Ecocardiográfica à Terapia de Ressincronização Cardíaca: Um Estudo de Coorte

Predictors of Total Mortality and Echocardiographic Response for Cardiac Resynchronization Therapy: A Cohort Study

Guilherme Ferreira Gazzoni,^{1,2} Matheus Bom Fraga,¹ Andres Di Leoni Ferrari,¹ Pablo da Costa Soliz,¹ Anibal Pires Borges,¹ Eduardo Bartholomay,¹ Carlos Antonio Abunader Kalil,¹ Vanessa Giarretta,² Luis Eduardo Paim Rohde²

Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS);¹ Programa de Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul,² Porto Alegre, RS – Brasil

Resumo

Fundamento: Estudos Clínicos demonstram que até 40% dos pacientes não respondem à terapia de ressincronização cardíaca (TRC), assim a seleção apropriada dos pacientes é fundamental para o sucesso da TRC na insuficiência cardíaca.

Objetivo: Avaliação de preditores de mortalidade e resposta à TRC no cenário brasileiro.

Métodos: Estudo de coorte retrospectivo incluindo os pacientes submetidos à TRC em hospital terciário no Sul do Brasil entre 2008-2014. A sobrevida foi avaliada através de banco de dados da Secretaria Estadual de Saúde (RS). Os preditores de resposta ecocardiográfica foram avaliados utilizando método de regressão de Poisson. A análise de sobrevida foi feita por regressão de Cox e curvas de Kaplan Meyer. Um valor de *p* bicaudal inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados: Foram incluídos 170 pacientes com seguimento médio de 1011 ± 632 dias. A mortalidade total foi de 30%. Os preditores independentes de mortalidade identificados foram idade (hazard ratio [HR] de 1,05; *p* = 0,027), infarto agudo do miocárdio (IAM) prévio (HR de 2,17; *p* = 0,049) e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (HR de 3,13; *p* = 0,015). O percentual de estimulação biventricular em 6 meses foi identificado com fator protetor de mortalidade ([HR] 0,97; *p* = 0,048). Os preditores independentes associados à resposta ecocardiográfica foram ausência de insuficiência mitral, presença de bloqueio de ramo esquerdo e percentual de estimulação biventricular.

Conclusão: A mortalidade nos pacientes submetidos à TRC em hospital terciário foi independentemente associada à idade, presença de DPOC e IAM prévio. O percentual de estimulação biventricular avaliado 6 meses após o implante do ressincronizador foi independentemente associado a melhora da sobrevida e resposta ecocardiográfica. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(6):569-578)

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca / mortalidade; Terapia de Ressincronização Cardíaca; Volume Sistólico; Bloqueio de Ramo; Estudo de Coortes.

Abstract

Background: Clinical studies demonstrate that up to 40% of patients do not respond to cardiac resynchronization therapy (CRT), thus, appropriate patient selection is critical to the success of CRT in heart failure.

Objective: Evaluation of mortality predictors and response to CRT in the Brazilian scenario.

Methods: Retrospective cohort study including patients submitted to CRT in a tertiary hospital in southern Brazil from 2008 to 2014. Survival was assessed through a database of the State Department of Health (RS). Predictors of echocardiographic response were evaluated using Poisson regression. Survival analysis was performed by Cox regression and Kaplan Meyer curves. A two-tailed *p* value less than 0.05 was considered statistically significant.

Results: A total of 170 patients with an average follow-up of 1011 ± 632 days were included. The total mortality was 30%. The independent predictors of mortality were age (hazard ratio [HR] of 1.05, *p* = 0.027), previous acute myocardial infarction (AMI) (HR of 2.17, *p* = 0.049) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (HR of 3.13, *p* = 0.015). The percentage of biventricular stimulation at 6 months was identified as protective factor of mortality ([HR] 0.97, *p* = 0.048). The independent predictors associated with the echocardiographic response were absence of mitral insufficiency, presence of left bundle branch block and percentage of biventricular stimulation.

Conclusion: Mortality in patients submitted to CRT in a tertiary hospital was independently associated with age, presence of COPD and previous AMI. The percentage of biventricular pacing evaluated 6 months after resynchronizer implantation was independently associated with improved survival and echocardiographic response. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(6):569-578)

Keywords: Heart Failure / mortality; Cardiac Resynchronization Therapy; Stroke Volume; Bundle-Branch Block; Cohort Studies.

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

Correspondência: Guilherme Ferreira Gazzoni •

Rua José Albano Volkmer, 340 apto 512. CEP 90520-020, Boa Vista, Porto Alegre, RS – Brasil

E-mail: ggazzoni@cardiol.br, gazzoni3@gmail.com

Artigo recebido em 13/02/2017, revisado em 04/06/2017, aceito em 09/08/2017

DOI: 10.5935/abc.20170171

Introdução

A terapia de ressincronização cardíaca (TRC) tem o potencial de melhorar morbidade, mortalidade e remodelamento reverso em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) refratária à terapia medicamentosa.¹⁻⁵ Ao longo dos últimos anos, baseado nos benefícios apresentados em grandes ensaios clínicos^{1,4,6} a TRC está sendo largamente utilizada em pacientes com ICC, fração de ejeção (FE) do ventrículo esquerdo (VE) diminuída e que apresentam QRS largo, principalmente na presença de padrão de bloqueio de ramo esquerdo (BRE). No Brasil, existe documentação de relação de custo-efetividade aceitável para o uso de TRC no cenário do sistema público.⁷ Contudo, além do alto custo para o sistema de saúde, aproximadamente 30%-40% dos casos selecionados para o tratamento não se beneficiam da TRC, conforme dados dos grandes estudos em ressincronização. Por isso, esforços redobrados devem ser realizados na seleção, implante e acompanhamento dos pacientes potencialmente candidatos à TRC. A seleção apropriada ou a exclusão de pacientes com poucos benefícios da terapia é estratégia desejada para que se obtenha maior taxa de sucesso na TRC.⁸ A avaliação dos pacientes respondedores pode ajudar na seleção daqueles que serão submetidos à TRC, tornando o procedimento mais custo-efetivo e evitando potenciais eventos adversos a pacientes que não terão benefício clínico dessa terapia.

O objetivo principal do presente estudo é a avaliação de mortalidade total e de preditores de resposta ecocardiográfica à TRC. Como objetivos secundários, buscou-se avaliar o desfecho composto mortalidade total e hospitalização por ICC, a sobrevida e a classe funcional dos pacientes após a TRC.

Métodos

Logística, critérios de inclusão e exclusão

Esse estudo de coorte retrospectivo incluiu pacientes portadores de ICC, submetidos à TRC isolada ou associada ao cardiodesfibrilador implantável (CDI). Foram incluídos todos os pacientes submetidos ao implante de marcapasso cardíaco multissítio (ressincronizador cardíaco) pelo sistema único de saúde (SUS), no Serviço de Cardiologia do Hospital São Lucas da PUC-RS, entre os anos de 2008 a 2014. Foi realizada pesquisa nos prontuários do hospital conferindo a lista de procedimentos que incluíram TRC. Foram excluídos do presente protocolo pacientes com idade inferior a 18 anos, que fizeram apenas troca isolada do gerador ou que estavam alocados erroneamente nos registros (ex: pacientes submetidos ao implante de isolado de CDI). Não foram excluídos aqueles pacientes que pudessem ter apresentado problemas técnicos do gerador do marcapasso ou eletrodos. A seleção de pacientes partiu de 191 pacientes portadores de ICC e terapia médica otimizada (TMO) que constavam no Registro de Implantes de TRC no HSL-PUCRS (SUS 2008-2014). Após revisão dos prontuários foram excluídos 21 pacientes que constavam nesse registro de TRC: 13 pacientes tinham sido submetidos à troca de gerador, 4 pacientes tinham idade inferior a 18 anos, 2 pacientes não tiveram seus dados acessados, 1 paciente constava 2 vezes no registro e 1 paciente havia sido submetido ao implante de CDI isolado.

A população do estudo é constituída de pacientes com disfunção ventricular grave com terapia médica otimizada. Após o preenchimento dos critérios de inclusão, foram coletados os dados dos pacientes no ambulatório de Estimulação Cardíaca – Marcapasso desta instituição. O investigador responsável preencheu um protocolo sistematizado de avaliação baseado no prontuário desses pacientes até a última consulta no ambulatório. Todos os pacientes submetidos à TRC tem seguimento no ambulatório de estimulação cardíaca para avaliação do marcapasso multissítio. A primeira avaliação ocorre em 30 dias após o implante e após a cada 6 meses (ou antes se necessário por intercorrências clínicas). Pacientes sem acompanhamento clínico recente (últimos 6 meses) foram convidados a realizar revisão do seu marcapasso ou entrevistados por telefone. Os dados de mortalidade foram aferidos no banco de dados de Notas de Óbito da Secretaria Estadual de Saúde do RS, através do Núcleo de Informação de Mortalidade (NIS-RS). O seguimento dos pacientes foi até 22/09/2015, data final da avaliação dos óbitos na Secretaria de Saúde. Uma planilha com os dados de todos os pacientes participantes do estudo foi cruzada com a planilha de óbitos do NIS-RS até data estabelecida acima. Além disso houve tentativa de contato telefônico com os participantes do estudo.

Desfechos clínicos

Os desfechos principais avaliados foram a mortalidade total em médio prazo e a resposta ecocardiográfica à TRC. O desfecho secundário foi o composto de mortalidade ou hospitalização por ICC. A definição de resposta ecocardiográfica foi considerada como um incremento da fração de ejeção (FE) de ventrículo esquerdo (VE) $\geq 5\%$ ou redução no volume sistólico final de ventrículo esquerdo (VSFVE) $\geq 15\%$. A definição de resposta foi baseada em critérios descritos em estudos prévios.⁹

Análise estatística

As variáveis quantitativas foram descritas como média e desvio-padrão, exceto pelo tempo de seguimento, que foi apresentado em mediana e amplitude interquartilica. As variáveis qualitativas foram descritas como frequência absoluta e percentual. A distribuição das variáveis quantitativas foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Na análise bivariada foram realizados teste t não-pareado para variáveis quantitativas e teste de qui-quadrado para variáveis qualitativas. Teste exato de Fisher foi usado quando apropriado para as variáveis qualitativas.

Para avaliar os preditores de resposta ecocardiográfica foram utilizadas análises univariadas e multivariadas de regressão de Poisson com variâncias robustas (desfecho binário). A análise de sobrevida foi feita por regressão de Cox e curvas de Kaplan Meyer. O critério de entrada para a variável no modelo multivariado foi de que a mesma apresentasse um valor p inferior a 0,20 na análise univariada. Tamanho de amostra inicial de 110 pacientes foi calculado no programa WinPEPI (versão 11.43) com objetivo de identificar risco de 2,2 para a etiologia isquêmica considerando um nível de significância de 5%, poder de 80% e taxa de mortalidade estimada em 25%, usando como base dados de

sub-estudo do CARE-HF.¹⁰ As demais análises estatísticas foram realizadas no programa SPSS versão 20.0. Um valor de *p* bicaudal inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

Aspectos éticos

Esse estudo consiste numa coorte retrospectiva com utilização de dados de prontuário, sem a identificação de dados de pacientes incluídos. Dessa forma, foi aplicado termo de utilização de dados, preenchido pelo pesquisador responsável. Quando foi necessário realizar entrevista ou avaliação clínica com o paciente foi aplicado termo de consentimento livre e esclarecido. Esse projeto de pesquisa foi aprovado no comitê de ética em pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (CEP-PUCRS, CAAE: 46267815.3.0000.5336).

Resultados

Pacientes

Foram incluídos 170 pacientes submetidos à TRC “de novo” entre os anos de 2008 a 2014. O tempo médio de seguimento foi de 1.011 ± 632 dias (mediana de 901 dias; intervalo interquartil de 489-1473). Houve 51 mortes nesse período, correspondendo a uma taxa de mortalidade total de 30%. A mortalidade cardiovascular avaliada no período foi de 15,3%, o que corresponde a aproximadamente metade da mortalidade total. As características dos pacientes, estratificadas por mortalidade e resposta ecocardiográfica estão descritas nas Tabelas 1 e 2 respectivamente.

Mortalidade total

A mortalidade cumulativa no 1º, 2º e 3º ano de seguimento foram, respectivamente, 11,2% (19 pacientes), 21,2% (36 pacientes) e 25,9% (44 pacientes). A Tabela 3 ilustra os preditores clínicos independentemente associados à mortalidade: idade (hazard ratio [HR] de 1,05; *p* = 0,027), doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (HR de 3,13; *p* = 0,015) e infarto agudo do miocárdio (IAM) prévio (HR de 2,17; *p* = 0,049). A idade foi analisada como variável contínua, sendo identificado um aumento do risco de mortalidade de 5% para cada ano de vida a mais. Como esperado, um maior percentual de estimulação biventricular foi característica protetora para mortalidade (HR de 0,972; *p* = 0,048). Para cada percentual a mais de estimulação biventricular houve uma redução de 2,8% de mortalidade. Nas Figuras 1A e 1C, respectivamente, pode ser vista a curva de sobrevida para mortalidade total de acordo com a presença de IAM prévio e porcentagem de estimulação ventricular na avaliação de 6 meses. Ressalta-se o intenso efeito sobre a mortalidade daqueles pacientes que alcançaram taxa de estimulação biventricular maior do que 95% em 6 meses, com diferenças absolutas de morte após 1.500 dias de acompanhamento de aproximadamente 40%. Além disso, também realizamos estratificação entre pacientes com e sem resposta ecocardiográfica sobre mortalidade total, que pode ser apreciada na Figura 2A.

Hospitalização ou mortalidade

Durante o seguimento, 64 pacientes (37,6%) apresentaram morte ou hospitalização por ICC. Os fatores independentemente

associados à mortalidade ou hospitalização por ICC foram fibrilação atrial (FA) (HR de 2,01; *p* = 0,03), DPOC (HR de 2,84; *p* = 0,01) e IAM prévio (HR de 2,02; *p* = 0,03) (Tabela 4). De forma similar, um maior percentual de estimulação biventricular também foi fator protetor em relação à mortalidade ou hospitalização por ICC (HR de 0,97; *p* = 0,03). Nas Figuras 1B e 1D, respectivamente, pode ser vista a curva de sobrevida de acordo com a presença de IAM prévio e porcentagem de estimulação ventricular na avaliação de 6 meses.

Resposta ecocardiográfica

Conforme critérios previamente descritos, 42 pacientes (59%) apresentaram resposta ecocardiográfica. Para esta análise, avaliamos apenas aqueles pacientes que tinham dados ecocardiográficos antes e após TRC (*n* = 71). Na análise multivariada de possíveis preditores de resposta ecocardiográfica benéfica, os fatores independentemente associados foram presença de bloqueio de ramo esquerdo (BRE) (HR de 2,58; *p* = 0,03), maior percentual de estimulação biventricular em 6 meses (HR de 1,12; *p* = 0,03) e ausência de insuficiência mitral moderada a grave (HR de 6,43; *p* = 0,005), como pode ser visto na Tabela 5.

Além disso, foi realizada análise de sobrevida estratificada entre pacientes com e sem resposta ecocardiográfica (Figura 2). De forma interessante, os pacientes que apresentaram resposta ecocardiográfica tiveram um risco estatisticamente menor de mortalidade total e grande impacto no desfecho combinado de mortalidade e hospitalização por IC, com diferença absoluta superior a 40% após 1.500 dias de seguimento.

Resposta clínica-classe funcional

Foram analisados 101 pacientes nos quais foram disponibilizados dados relativos à classe funcional em 12 meses. Identificamos que 71,3% dos pacientes apresentaram melhora de pelo menos 1 estágio de classe funcional no seguimento desse estudo. Os pacientes que apresentaram melhora na classe funcional apresentaram um risco 69% menor de mortalidade, conforme avaliado por regressão de Cox (HR de 0,31 para mortalidade; *p* = 0,006).

Discussão

O presente estudo avalia a efetividade da TRC na prática do dia-a-dia, em um centro cardiológico de alta complexidade de um hospital terciário público e universitário no Brasil. Nossos dados demonstram taxa de mortalidade anual cumulativa semelhante àquela observada em grandes ensaios clínicos internacionais, bem como taxa de resposta ecocardiográfica ao redor de 60%. De forma consistente, também encontramos que a taxa de estimulação biventricular foi importante preditor de desfechos clínicos. No cenário nacional, existem poucos estudos que se propõem a avaliar a evolução de pacientes submetidos a TRC no mundo real, considerando as circunstâncias e peculiaridades do atendimento da IC. Neste contexto, nossos resultados são importantes para avaliação da efetividade da TRC em âmbitos local e nacional, permitindo aprimoramento na seleção de candidatos e no planejamento do melhor acompanhamento desses pacientes. Enfatizamos que esse

Tabela 1 – Características da população submetida a TRC estratificada pela sobrevida

	Todos pacientes (n = 170)	Vivos (n = 119)	Mortos (n = 51)	Valor de p
Idade, IdadeIdade, anos	63,5 ± 12	61,4 ± 11,7	68,3 ± 11,4	p < 0,001 ^a
Sexo (Masculino)	115(67,6%)	79(66,4%)	36(70,6%)	p = 0,72 ^b
Tipo dispositivo (CDI-TRC)	137(80,6%)	99(83,2%)	38(74,5%)	p = 0,21 ^b
Etiologia ICC (Não-Isquêmica)	89(56,7%)	67(60,4%)	22(47,8%)	p = 0,16 ^b
Classe NYHA				p = 0,35^b
I	1 (0,7%)	1(0,9%)	0(0%)	
II	23 (15,2%)	17(15,7%)	6(14%)	
III	98 (64,9%)	73(67,6%)	25(58,1%)	
IV	29 (19,2%)	17(15,7%)	12(27,9%)	
HAS	131 (79,9%)	90(78,9%)	41(31,3%)	p = 0,83 ^b
DM	53 (32,3%)	36(31,6%)	17(34%)	p = 0,86 ^b
IAM prévio	57 (36,1%)	34(30,9%)	23(47,9%)	p = 0,048 ^b
DPOC	17 (10,4%)	9(7,9%)	8(16%)	p = 0,16 ^b
IRC	40 (24,4%)	24(21,1%)	16(32%)	p = 0,17 ^b
Fibrilação Atrial	52(31,7%)	29(25,4%)	23(46%)	p = 0,01 ^b
Medicações				
IECA	97(60,2%)	70(62,5%)	27(55,1%)	p = 0,39 ^b
ARA II	34(21,1%)	26(23,2%)	8(16,3%)	p = 0,40 ^b
Beta bloqueador	140(87%)	98(87,5%)	42(85,7%)	p=0,80 ^b
Espironolactona	105(65,2%)	76(67,9%)	29(59,2%)	p=0,36 ^b
Eletrocardiograma				
QRS	157,6 ± 28,6	156,7 ± 28,5	159,7 ± 29	p = 0,58 ^a
BRE	102(61,8%)	76(66,1%)	26(52%)	p = 0,12 ^b
BRD	10(6,1%)	3(2,6%)	7(14%)	p = 0,009 ^c
BRI	10(6,1%)	4(3,5%)	6(12%)	p = 0,069 ^c
QRS ≥ 150 ms	90(54,9%)	64(56,1%)	26(52%)	p = 0,73 ^b
Ritmo				p = 0,16^b
Sinusal	111(67,3%)	82(71,9%)	29(56,9%)	
Marca-passo	24(14,5%)	14(12,3%)	10(19,6%)	
Fibrilação Atrial	30(18,2%)	18(15,8%)	12(23,5%)	
Ecocardiograma				
FE	26,8 ± 7	27,8 ± 6,5	24,6 ± 7,5	p = 0,01 ^a
AE	4,8 ± 0,7	4,6 ± 0,7	5,2 ± 0,7	p ≤ 0,001 ^a
PSAP	44 ± 16,5	40 ± 16,6	50,8 ± 13,7	p = 0,007 ^a
VSFVE	140 ± 53,1	139,3 ± 50,7	141,8 ± 58,7	p = 0,83 ^a
VDFVE	202 ± 63	202 ± 57	201,5 ± 74,6	p = 0,97 ^a
Insuficiência mitral				p = 0,02^b
Mínima	15(17,9%)	14(23,3%)	1(6,7%)	
Leve	50 (59,5%)	37(61,7%)	13(54,2%)	
Moderada	14 (16,7%)	6(10%)	8(33,3%)	
Grave	5 (6%)	3(5%)	2(8,3%)	
FE pós-TRC	34,7 ± 11,4	37,3% ± 11,1	26,9% ± 8,4	p ≤ 0,001 ^a
Eletrodo VE (Seio Coronário)	158(92,9%)	108(90,8%)	50(98%)	p = 0,11 ^c
BIV	95,5%(± 9,7)	96,6%(± 8,2)	92,1%(± 12,9)	p = 0,02 ^a
BIV ≥ 95%	111 (79,3%)	92(86%)	19(57,6%)	p ≤ 0,001 ^b

Dados expressos com média ± desvio padrão ou números absolutos (percentual). ^aTeste T não pareado; ^bTeste Qui-quadrado; ^cTeste Exato de Fisher. CDI – TRC: cardiodesfibrilador implantável + Terapia de Ressincronização Cardíaca; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; IAM: infarto agudo do miocárdio; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; IRC: insuficiência Renal Crônica; IECA: Inibidor da enzima de conversão em angiotensina; ARA II: antagonista do receptor de angiotensina II; BRE: bloqueio de ramo esquerdo; BRD – bloqueio de ramo direito; BRI: bloqueio de ramo indeterminado; FE: fração de ejeção; AE: átrio esquerdo; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; VSFVE: volume sistólico final do ventrículo esquerdo; VDFVE – volume diastólico do ventrículo esquerdo; Eletrodo de VE – local onde foi posicionado eletrodo (com percentil de posicionamento eletrodo via seio coronário ao lado); BIV: estimulação biventricular em 6 meses.

Tabela 2 – Características da população submetida a TRC estratificada pela presença de resposta ecocardiográfica

	Pacientes com eco pré e pós implante (n = 71)	Com Resposta ECO (n = 42)	Sem Resposta ECO (n = 29)	Valor de p
Idade, anos	61,6 ± 10,4	61,7 ± 9,9	61,6 ± 11,2	p = 0,97 ^a
Sexo (Masculino)	51(71,8%)	31(73,8%)	20(69%)	p = 0,79 ^b
Tipo dispositivo (CDI-TRC)	64(90,1%)	38(90,5%)	26(89,7%)	p = 0,9 ^c
Etiologia ICC (Não-Isquêmica)	40(57,1%)	26(61,9%)	14(50%)	p = 0,34 ^b
Classe NYHA				p = 0,13^b
I	0 (0%)	0(%)	0(0%)	
II	13 (20,3%)	7(20%)	6(20,7%)	
III	38 (59,4%)	24(68,6%)	14(48,3%)	
IV	13(20,3%)	4(11,4%)	9(31%)	
HAS	58(81,7%)	35(83,3%)	23(79,3%)	p = 0,76 ^b
DM	21(29,6%)	12(28,6%)	9(31%)	p = 1 ^b
IAM prévio	27(39,1%)	11(26,8%)	16(57,1%)	p = 0,01 ^b
DPOC	5(7%)	4(9,5%)	1(3,4%)	p = 0,32 ^c
IRC	18(25,4%)	10(23,8%)	8(27,6%)	p = 0,78 ^b
Fibrilação atrial	17(23,9%)	10(23,8%)	7(24,1%)	p = 1 ^b
Medicações				
IECA	51(72,9%)	30(73,2%)	21(72,4%)	p = 1 ^b
ARA II	15(21,4%)	9(22%)	6(20,7%)	p = 1 ^b
Beta bloqueador	63(90%)	36(87,8%)	27(93,1%)	p = 0,7 ^c
Espironolactona	48(68,6%)	28(68,3%)	20(69%)	p = 1 ^b
Eletrocardiograma				
QRS	158,4 ± 24,7	162,5 ± 24,4	152,6 ± 24,4	p = 0,13 ^a
BRE	46 (64,8%)	31(73,8%)	15(51,7%)	p = 0,08 ^b
BRD	6 (8,6%)	0(0%)	6(21,4%)	p = 0,002 ^c
BRI	6 (8,6%)	4(9,5%)	2(7,1%)	p = 0,7 ^c
QRS≥150ms	45(65,2%)	28(68,3%)	17(37,8%)	p = 0,6 ^b
Ritmo				p = 0,86^b
Sinusal	52 (74,3%)	30(73,2%)	22(75,9%)	
Marcapasso	9(12,9%)	5(12,2%)	4(13,8%)	
Fibrilação Atrial	9(12,9%)	6(14,6%)	3(10,3%)	
Ecocardiograma				
FE	27,8 ± 7,8	27,8 ± 6,5	24,6 ± 7,6	p = 0,012 ^a
AE	4,7 ± 0,8	4,5 ± 0,7	4,9 ± 0,9	p = 0,1 ^a
PSAP	43,4 ± 16,2	39,93 ± 16,6	50,81 ± 13,7	p = 0,007 ^a
VSFVE	143 ± 55,9	155,6 ± 59,2	130,52 ± 49,9	p = 0,08 ^a
VDFVE	210 ± 62,8	218,5 ± 61,6	201 ± 64	p = 0,28 ^a
Insuficiência mitral				p = 0,03^b
Minima	11(21,2%)	9(34,6%)	2(7,7%)	
Leve	30 (57%)	15(57,7%)	15(57,7%)	
Moderada	9 (17,3%)	2(7,7%)	7(26,9%)	

Continuação

Grave	2 (3,8%)	0(0%)	2(7,7%)	
FE pós-TRC	34,4 ± 10,4	39,8% ± 9,4	26,7% ± 6,2	p ≤ 0,001 ^a
Eletrodo VE (Seio Coronário)	66 (93%)	38(90,5%)	28(96,6%)	p = 0,32 ^c
BIV	95,3 ± 9,3%	98,4 ± 2,6%	90 ± 13,5%	p ≤ 0,001 ^a
BIV ≥ 95%	48(77,4%)	36(92,3%)	12(52,2%)	p ≤ 0,001 ^b

Dados expressos com média ± desvio padrão ou números absolutos (percentual). ^aTeste T não pareado; ^bTeste Qui-quadrado; ^cTeste Exato de Fisher. CDI-TRC: cardiodesfibrilador implantável+Terapia de Ressincronização Cardíaca; ICC: insuficiência cardíaca; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; IAM: infarto agudo do miocárdio; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; IRC: insuficiência Renal Crônica; IECA: Inibidor da enzima de conversão em angiotensina; ARA II: antagonista do receptor de angiotensina II; BRE: bloqueio de ramo esquerdo; BRD: bloqueio de ramo direito; BRI: bloqueio de ramo indeterminado; FE: fração de ejeção; AE: átrio esquerdo; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; VSFVE: volume sistólico final do ventrículo esquerdo; VDFVE: volume diastólico do ventrículo esquerdo; Eletrodo de VE: local onde foi posicionado eletrodo (com percentil de posicionamento eletrodo via seio coronário ao lado); BIV: estimulação biventricular em 6 meses.

Tabela 3 – Análise univariada e modelo de risco proporcional de Cox para desfecho de mortalidade total.

	Análise univariada			Análise multivariada		
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
Idade	1,05	1,02-1,1	0,001	1,05	1,01-1,09	0,027
DPOC	2,33	1,09-5,01	0,030	3,13	1,25-7,82	0,015
FA crônica	1,79	1,03-3,13	0,039			
BRE	0,60	0,34-1,04	0,070			
BIV.6m	0,97	0,95-0,99	0,008	0,972	0,94-1	0,048
IAM prévio	1,91	1,08-3,37	0,026	2,17	1,003-4,70	0,049
IRC	1,82	1,005-3,30	0,048			
TRC sem CDI	1,63	0,87-3,06	0,130			

HR: "Hazard Ratio"; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; FA: fibrilação atrial; BRE: bloqueio de ramo esquerdo; BIV.6m: estimulação biventricular em 6 meses; IAM: infarto agudo do miocárdio; IRC: insuficiência renal crônica; TRC: terapia de ressincronização cardíaca; CDI: cardiodesfibrilador implantável.

estudo foi realizado apenas com pacientes do SUS, em um hospital terciário, que recebe pacientes de todo o estado do Rio Grande do Sul para avaliação e tratamento. Dessa forma acreditamos que esse estudo representa com fidedignidade a realidade da maior parte dos pacientes submetidos à TRC no nosso país.

O nosso estudo incluiu maioria de pacientes com implante de CDI-TRC (80,6%) em relação à TRC isolada. Este é um estudo retrospectivo que avaliou todos os pacientes submetidos à TRC isolada ou CDI-TRC no período avaliado. Como já descrito anteriormente, existem dados de custo-efetividade do implante de TRC no cenário público.⁷ O implante de TRC isolado é custo-efetivo em pacientes do sistema público brasileiro, como demonstrou Bertoldi EG et al.¹¹ Esse autor demonstrou que para pacientes elegíveis para CDI o implante de CDI-TRC ainda é marginalmente custo-efetivo.¹¹ Salientamos que todos os casos foram discutidos no Serviço de Cardiologia com participação da equipe assistente e as condutas baseadas nas melhores práticas e evidências disponíveis no momento do implante.

A mortalidade total nesta coorte foi de 30% em um seguimento médio de 34 meses e de 21,2% em 2 anos de seguimento. Destacamos uma taxa baixa de mortalidade cardiovascular (15,3%), correspondendo a aproximadamente

metade das mortes totais. Estes dados foram derivados do Serviço de Informação de Óbito (SIM/RS) da Secretaria de Saúde do Rio Grande do Sul, que incorpora compulsoriamente todas as declarações de óbito do estado. A mortalidade dos pacientes submetidos à TRC do estudo CARE-HF em 1 e 2 anos foi de 9,2% e 18% respectivamente, sendo a mortalidade total de 20% em 29,4 meses,¹ inferior à que encontramos. Considerando a mortalidade em 2 anos os nossos dados são próximos aos dados da mortalidade do CARE-HF nesse período. Embora a mortalidade total do nosso estudo seja maior do que a do CARE, a mortalidade cardiovascular do nosso estudo foi baixa (51% vs. 83% de mortalidade cardiovascular no do CARE-HF). Em estudo recentemente publicado realizado em um centro no Brasil, com pacientes incluídos entre 2008 e 2013, a mortalidade total foi de 25% (29/116) durante seguimento de 34 ± 17 meses.¹²

No presente estudo, os preditores independentes de mortalidade total foram: idade, DPOC e IAM prévio. Idade avançada e comorbidades clínicas são sistematicamente identificados como preditores de desfechos clínicos em pacientes com IC.¹³⁻¹⁵ Diversos estudos prévios já demonstram que o paciente com IC de etiologia isquêmica apresenta pior resposta à TRC, presumivelmente relacionada à presença de

Artigo Original

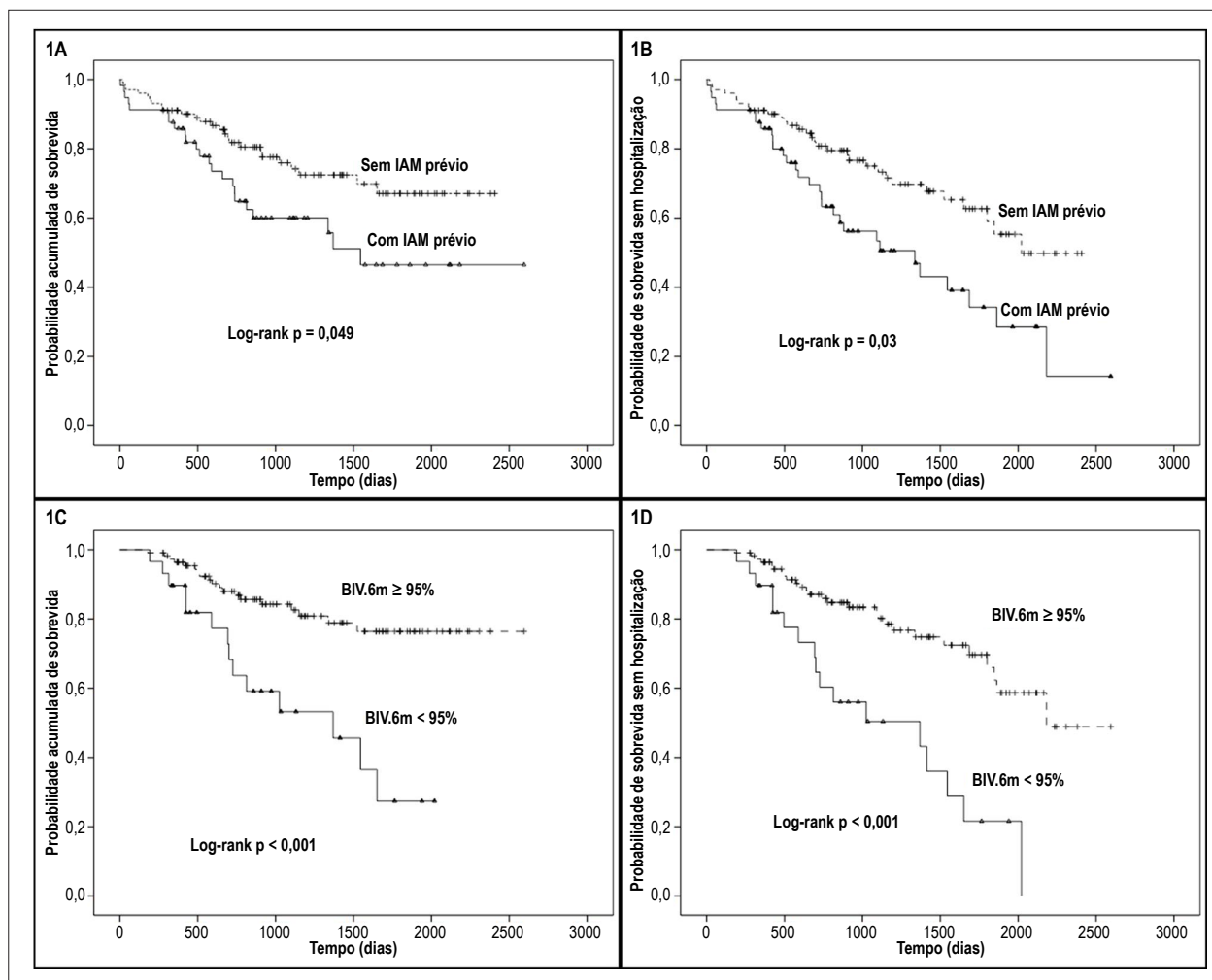


Figura 1 – Curva de Kaplan-Meier de mortalidade total (A) e de sobrevida livre de morte total ou hospitalização (B) estratificados por presença de IAM e de mortalidade total (C) e de sobrevida livre de morte total ou hospitalização (D) estratificados por presença de estimulação biventricular superior ou igual a 95%.

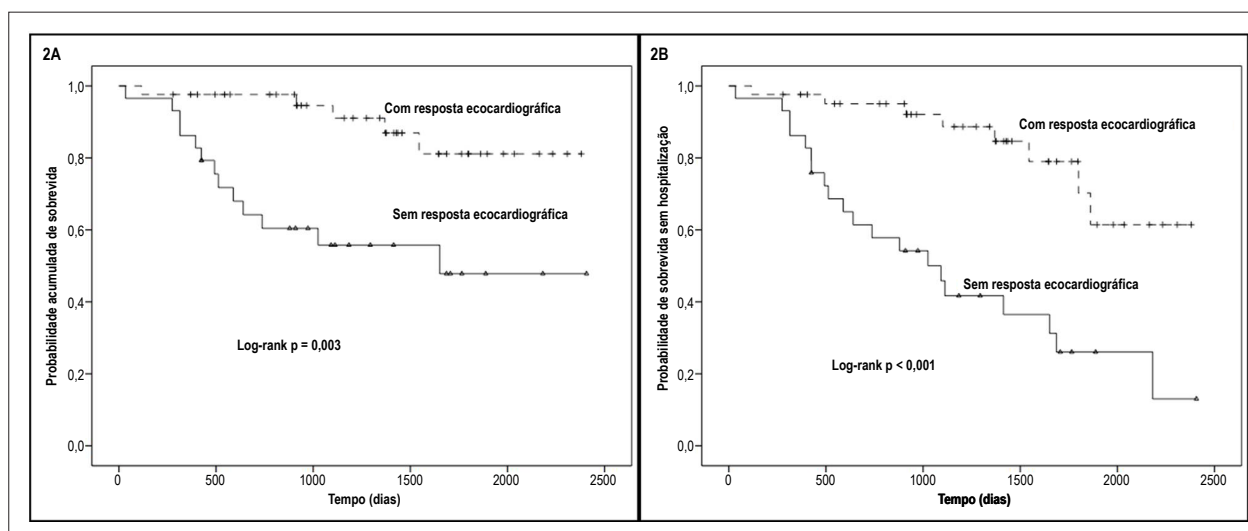


Figura 2 – Curva de Kaplan-Meier de mortalidade total (A) e de sobrevida livre de morte total ou hospitalização (B) estratificados por presença de resposta ecocardiográfica.

Tabela 4 – Análise univariada e modelo de risco proporcional de Cox para desfecho de hospitalização ou mortalidade total.

	Análise univariada			Análise multivariada		
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
FA Crônica	1,74	1,05-2,86	0,030	2,01	1,06-3,84	0,03
Idade	1,03	1,01-1,06	0,002			
DPOC	2,73	1,36-5,45	0,004	2,84	1,27-6,37	0,01
BRD	3,18	1,56-6,47	0,001			
BRE	0,51	0,31-0,84	0,008			
BIV.6m	0,97	0,95-0,99	0,004	0,97	0,95-0,99	0,035
IAM prévio	2,08	1,26-3,45	0,004	2,02	1,06-3,87	0,03
QRS>150	0,65	0,40-1,07	0,095			

HR: "Hazard Ratio"; FA: fibrilação atrial; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; BRD: bloqueio de ramo direito; BRE: bloqueio de ramo esquerdo; BIV.6m: estimulação biventricular em 6 meses; IAM: infarto agudo do miocárdio.

Tabela 5 – Análise univariada e multivariada para resposta ecocardiográfica após TRC

	Análise univariada			Análise multivariada		
	RR	95 % CI	p	RR	95% CI	p
Insuf. Mitral Mín.*	4,5	1,24-16,25	0,022	6,43	1,76-23,46	0,005
Insuf. Mitral leve*	2,75	0,74-10,13	0,128			
DPOC	1,39	0,85-2,25	0,184			
Estreitamento QRS	1,42	0,84-2,40	0,193			
BRE	1,53	0,94-2,49	0,085	2,58	1,08-6,17	0,03
BIV.6m	3,5	1,27-9,67	0,016	1,12	1,01-1,25	0,030
IAM prévio	0,57	0,35-0,93	0,026			
Duração QRS	1,01	0,99-1,017				
Atrio Esquerdo	0,75	0,55-1,02	0,070			
VSFVE	1,01	1,00-1,01	0,042			
Fração Ejeção	0,97	0,95-0,99	0,032			

RR: risco relativo; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; BRE: bloqueio de ramo esquerdo; BIV.6m: estimulação bi-ventricular em 6 meses; IAM: infarto agudo do miocárdio; VSFVE: volume sistólico final de ventrículo esquerdo. * Comparação com insuficiência mitral moderada a grave.

cicatrizes fibróticas extensas.^{16,17} A despeito disso, existem pacientes isquêmicos que respondem adequadamente à TRC, e esforços têm sido empregados para identificação de fatores que possam identificar maior probabilidade de resposta. A identificação de áreas cardíacas com maior atraso mecânico e/ou elétrico, antes e durante o implante do resincronizador, através de ecocardiografia ou através da mensuração direta, pode ajudar a refinar a indicação de TRC nos pacientes isquêmicos e não isquêmicos. Alguns estudos atuais já têm apresentado resultados preliminares no emprego dessas técnicas.^{3,18-20} O uso da ressonância magnética nuclear cardíaca também pode ajudar a evitar cicatrizes e pode melhorar a taxa de resposta à TRC, particularmente nos pacientes isquêmicos,²¹ havendo relatos de áreas cicatrificais mais extensas entre os não-respondedores.^{16,17}

Adicionalmente, observamos que o percentual de estimulação biventricular avaliado em 6 meses pós-implante foi associado a

maior sobrevida. Existem dados consistentes na literatura que apontam na mesma direção. Recomenda-se que o percentual de estimulação biventricular deva ser o máximo possível, idealmente perto de 100%, o que se associaria a uma maior probabilidade de melhora clínica.²² Estes achados reforçam o conceito de que profissionais que lidam com pacientes com ICC avançada devam estar atentos e acompanhando periodicamente os pacientes no pós-implante para obter o maior benefício clínico possível. Existem situações específicas, como a presença ou surgimento de fibrilação atrial e ectopias, por exemplo, que podem diminuir significativamente a taxa de estimulação biventricular, reduzindo a chance de resposta clínica. Nesse estudo podemos observar claramente que pacientes com percentual de estimulação biventricular elevado (especialmente quando $\geq 95\%$) tiveram redução de mortalidade total e do desfecho combinado de morte e hospitalização por ICC. Nossos dados sugerem que para cada 1% a mais de estimulação biventricular, observamos

Artigo Original

redução do risco de mortalidade em 2,8%, independente de outros fatores. Esse resultado foi observado mesmo considerando que a média de estimulação biventricular dos nossos pacientes já era relativamente alta. Portanto, nossos dados estão de acordo com estudos prévios e confirmam o conceito vigente de "quanto maior a estimulação melhor será a resposta". Além disso, existem outros ajustes potenciais relativos à temporização dos estímulos em ventrículos direito e esquerdo e sua relação com achados eletrocardiográficos, que não foram possíveis de serem realizados nesse estudo por se tratar de uma coorte retrospectiva.

Destacamos que a população estudada concorda com os critérios de indicação vigentes no momento do implante, visto ser uma terapia onerosa e pouco disponível no nosso meio. Considerando que 61% dos pacientes apresentavam BRE e em torno de 20% dos pacientes eram portadores marcapasso com estimulação ventricular e piora da classe funcional, o que também é uma indicação precisa de ressincronização cardíaca, ao todo aproximadamente 82% dos pacientes tinham BRE ou estimulação ventricular pelo marcapasso.¹⁵

Avaliamos também os desfechos composto de mortalidade e hospitalização por ICC, além de resposta ecocardiográfica. Quanto ao desfecho composto de mortalidade e hospitalização por ICC, os preditores clínicos foram FA, DPOC e IAM prévio. A estimulação biventricular, de forma consistente, foi fator protetor. Nos pacientes caracterizados com resposta ecocardiográfica benéfica (remodelamento reverso) nesse estudo (aumento de FEVE e/ou redução de volume sistólico), a mortalidade foi significativamente menor. Os principais preditores de resposta à TRC, já relatados na literatura, são sexo feminino, etiologia não isquêmica da ICC, presença de BRE e QRS ≥ 150 ms.^{15,23} No nosso estudo o percentual de resposta ecocardiográfica foi de 59,1% com 40,9% de não respondedores, o que estaria compatível com a faixa de 30-40% de não respondedores relatados na literatura. Dados de 15 estudos agrupados em artigo recente demonstraram uma taxa de resposta clínica de 67% e em sub-análise do estudo PROSPECT a taxa de resposta ecocardiográfica foi de 57%, com 43% de não respondedores.²³⁻²⁶ As variáveis independentemente associadas à resposta ecocardiográfica na nossa análise foram ausência de insuficiência mitral, presença de BRE e estimulação biventricular. Enfatizamos que o percentual de pacientes com melhora clínica sintomática em 12 meses, avaliada pela classe funcional da NYHA, foi de 71,3%. Dessa forma, considerando-se a melhora da classe funcional como critério de resposta, tivemos 28,7% de não respondedores à TRC. Assim como no estudo de Boidol et al, a melhora da classe funcional está significativamente correlacionada com diminuição da mortalidade, o que confere maior valor a esse critério de resposta, embora de caráter subjetivo.⁹

De uma forma geral, o presente estudo confirma vários achados da literatura e pode nos ajudar a selecionar pacientes candidatos à TRC no contexto nacional. Deve-se salientar que após o implante de ressincronizador deve ser mantido contato próximo, com revisões frequentes para avaliação e possíveis ajustes, como, por exemplo, intervenções para otimizar o percentual de estimulação biventricular. Essas intervenções podem ser medicamentosas ou através de procedimentos como, por exemplo, a ablação do nó AV em pacientes com

fibrilação atrial, o que permitirá percentual de estimulação biventricular estar próximo de 100%.

As principais limitações desse estudo referem-se a possíveis vieses de informação, visto se tratar de estudo retrospectivo de revisão de prontuário com taxa não ideal de informações inexistentes. Em especial, tivemos número limitado de pacientes com dados ecocardiográficos adequados antes e após implante do ressincronizador (71), e um "missing" de 69 pacientes na avaliação clínica da classe funcional. Muitos pacientes não fizeram exames de controle ou os fizeram em outros locais diferentes, no hospital de referência. Esse é um estudo retrospectivo de vida real, com pacientes do sistema público de saúde nacional, o que o torna relevante no contexto regional e nacional. Limitações na coleta de dados desse tipo de estudo são um grande problema de logística, mas acreditamos que o nosso trabalho possa ainda representar amostra fidedigna da nossa população, até mesmo porque os resultados obtidos são coerentes, à despeito do "missing" de dados.

Conclusão

A mortalidade nos pacientes submetidos à TRC em hospital terciário no sul do Brasil foi independentemente associada à idade, presença de DPOC e IAM prévio. O percentual de estimulação biventricular avaliado 6 meses após o implante do ressincronizador foi independentemente associado à melhora da sobrevida e menor risco do desfecho combinado de morte e hospitalização. Resposta ecocardiográfica adequada, aferida por indícios de remodelamento reverso, também foi associada a menor risco de mortalidade total e hospitalização por ICC.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Gazzoni GF, Fraga MB, Ferrari ADL, Soliz PC, Bartholomay E, Kalil CAA, Rohde LEP; Obtenção de dados: Gazzoni GF, Fraga MB, Soliz PC, Borges AP, Rohde LEP; Análise e interpretação dos dados: Gazzoni GF, Fraga MB, Soliz PC, Borges AP, Bartholomay E, Kalil CAA, Giaretta V, Rohde LEP; Análise estatística: Gazzoni GF, Fraga MB, Ferrari ADL, Bartholomay E, Kalil CAA, Giaretta V, Rohde LEP; Obtenção de financiamento: Gazzoni GF; Redação do manuscrito: Gazzoni GF, Rohde LEP; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Gazzoni GF, Ferrari ADL, Soliz PC, Borges AP, Bartholomay E, Kalil CAA, Rohde LEP.

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 Guilherme Ferreira Gazzoni pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Referências

- Cleland J, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al; Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352(15):1539-49. doi: 10.1056/NEJMoa050496.
- Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, DeLurgio DB, Leon AR, Loh E, et al; MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2002;346(24):1845-53. doi: 10.1056/NEJMoa013168.
- Kandala J, Upadhyay GA, Altman RK, Parks KA, Orencole M, Mela T, et al. QRS morphology, left ventricular lead location, and clinical outcome in patients receiving cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2013;34(29):2252-62. doi: 10.1093/eurheartj/eh123.
- Bristow M, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al; COMPANION Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004;350(21):2140-50. doi: 10.1056/NEJMoa032423.
- McAlister F, Ezekowitz J, Hooton N, Vandermeer B, Spooner C, Dryden DM, et al. Cardiac resynchronization therapy for patients with left ventricular systolic dysfunction: a systematic review. *JAMA*. 2007;297(22):2502-14. doi: 10.1001/jama.297.22.2502.
- Moss A, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al; MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med*. 2009;361(14):1329-38. doi: 10.1056/NEJMoa0906431.
- Rohde L, Bertoldi EG, Goldraich L, Polanczyk CA. Cost-effectiveness of heart failure therapies. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10(6):338-54. doi: 10.1038/nrcardio.2013.60.
- Fuganti C, Melo CS, Moraes Jr AV, Pachon-Mateos JC, Pereira WL, Galvão Filho SS, et al. Diretriz: Terapia de Ressincronização Cardíaca. *Relampa*. 2015;28(2 Supl):S41-S62.
- Boidol J, Sredniawa B, Kowalski O, Szulik M, Mazurek M, Sokal A, et al; Triple-Site Versus Standard Cardiac Resynchronisation Trial (TRUST CRT) Investigators. Many response criteria are poor predictors of outcomes after cardiac resynchronization therapy: validation using data from the randomized trial. *Europace*. 2013;15(6):835-44. doi: 10.1093/europace/eus390.
- Cleland J, Freemantle N, Chio S, Fruhwald F, Shankar A, Marijanowski M, et al. Predicting the long-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality from baseline variables and the early response. A report from the CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(6):438-45. doi: 10.1016/j.jacc.2008.04.036.
- Bertoldi EG, Rohde LE, Zimmerman LI, Pimentel M, Polanczyk CA. Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure: the perspective of a middle-income country's public health system. *Int J Cardiol*. 2013;163(3):309-15. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.06.046.
- Rocha EA, Pereira FT, Abreu JS, Lima JW, Monteiro MP, Rocha Neto AC, et al. Development and validation of predictive models of cardiac mortality and transplantation in resynchronization therapy. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(4):399-409. doi: http://dx.doi.org/10.5935/abc.20150093.
- Zeitler EP, Friedman DJ, Daubert JP, Al Kathib SM, Solomon SD, Biton Y, et al. Multiple Comorbidities and Response to Cardiac Resynchronization Therapy. MADIT-CRT Long-Term Follow-Up. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(19):2369-2379. doi: 10.1016/j.jacc.2017.03.531.
- Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray JJV, Swedberg KB, et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2006 Jan;27(1):65-75. doi: 10.1093/eurheartj/ehi555.
- Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt O, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*. 2013;34(29):2281-329. doi: 10.1093/eurheartj/eh150.
- Cleland J, McDonagh T, Rigby AS, Yassin A, Whittaker T, Dargie HJ; National Heart Failure Audit Team for England and Wales. The national heart failure audit for England and Wales 2008-2009. *Heart*. 2011;97(11):876-86. doi: 10.1136/hrt.2010.209171.
- Adelstein E, Saba S. Scar burden by myocardial perfusion imaging predicts echocardiographic response to cardiac resynchronization therapy in ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J*. 2007;153(1):105-12. doi: 10.1016/j.ahj.2006.10.015.
- Wong J, Yee R, Stirrat J, Scholl D, Krahn AD, Gula LJ, et al. Influence of pacing site characteristics on response to cardiac resynchronization therapy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(4):542-50. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.111.000146.
- Singh J, Fan D, Heist EK, Alabi CR, Taub C, Reddy V, et al. Left ventricular lead electrical delay predicts response to cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*. 2006;3(11):1285-92. Epub 2006 Aug 10. Erratum in: *Heart Rhythm*. 2006;3(12):1515.
- Singh J, Klein HU, Huang DT, Reek S, Kuniss M, Quesada A, et al. Left ventricular lead position and clinical outcome in the multicenter automatic defibrillator implantation trial-cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT) trial. *Circulation*. 2011;123(11):1159-66. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.000646.
- Gold M, Birgersdotter-Green U, Singh JP, Ellenbogen KA, Yu Y, Meyer TE, et al. The relationship between ventricular electrical delay and left ventricular remodeling with cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2011;32(20):2516-24. doi: 10.1093/eurheartj/ehr329.
- Leyva F, Foley P, Chalil S, Ratib K, Smith RE, Prinzen F, et al. Cardiac resynchronization therapy guided by late gadolinium-enhancement cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2011;13:29. doi: 10.1186/1532-429X-13-29.
- Koplan B, Kaplan AJ, Weiner S, Jones PW, Seth M, Christman SA. Heart failure decompensation and all-cause mortality in relation to percent biventricular pacing in patients with heart failure: is a goal of 100% biventricular pacing necessary? *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(4):355-60. doi: 10.1016/j.jacc.2008.09.043.
- Zhang Q, Zhou Y, Yu CM. Incidence, definition, diagnosis, and management of the cardiac resynchronization therapy nonresponder. *Curr Opin Cardiol*. 2015;30(1):40-9. doi: 10.1097/HCO.0000000000000140.
- Shanks M, Delgado V, Ng AC, Auger D, Mooyaart EA, Bertini M, et al. Clinical and echocardiographic predictors of nonresponse to cardiac resynchronization therapy. *Am Heart J*. 2011;161(3):552-7. doi: 10.1016/j.ahj.2010.11.011.
- Bax J, Gorcsan J 3rd. Echocardiography and noninvasive imaging in cardiac resynchronization therapy: results of the PROSPECT (Predictors of Response to Cardiac Resynchronization Therapy) study in perspective. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(21):1933-43. doi: 10.1016/j.jacc.2008.11.061.

Células Estromais Mesenquimais (CEM) Derivadas de Medula Óssea de Ratos com e sem Diabetes têm Potencial Terapêutico Similar

Bone-Marrow-Derived Mesenchymal Stromal Cells (MSC) from Diabetic and Nondiabetic Rats Have Similar Therapeutic Potentials

Vitória Santório de São José,* Gustavo Monnerat,* Barbara Guerra, Bruno Dias Paredes, Tais Hanae Kasai-Brunswick, Antonio Carlos Campos de Carvalho, Emiliano Medei

Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ – Brasil

* Contribuição equivalente

Resumo

Fundamentos: O diabetes mellitus é uma doença crônica grave que leva a complicações sistêmicas, como a disfunção cardiovascular. Estudos anteriores de terapia celular obtiveram resultados promissores com utilização de células estromais mesenquimais (CEM) derivadas de medula óssea de animais saudáveis (CEMc) em modelos de animais diabéticos. No entanto, a capacidade das CEM derivadas de ratos diabéticos em melhorar parâmetros cardíacos funcionais é ainda desconhecida.

Objetivos: Investigar se CEM derivadas de medula óssea de ratos diabéticos (CEMd) poderiam contribuir para a recuperação metabólica e de propriedades elétricas cardíacas em outros ratos também com diabetes.

Métodos: O diabetes foi induzido em ratos Wistar com estreptozotocina. As CEM foram caracterizadas por citometria de fluxo, análise morfológica e imunohistoquímica. A função elétrica cardíaca foi analisada através de registro do potencial de ação ventricular. As diferenças entre as variáveis foram consideradas significativas quando $p < 0,05$.

Resultados: As propriedades *in vitro* das CEMc e CEMd foram avaliadas. Ambos os tipos celulares apresentaram morfologia, cinética de crescimento e perfil mesenquimal semelhante, e puderam ser diferenciadas em linhagens adipogênica e osteogênica. No entanto, em ensaios para unidades formadoras de colônias de fibroblastos (UFC-F), as CEMd formaram mais colônias em comparação às CEMc quando cultivadas em meio com ou sem hidrocortisona ($1 \mu\text{M}$). Para comparar o potencial terapêutico das células, os animais foram divididos em quatro grupos experimentais: não diabéticos (CTRL), diabéticos (DM), diabéticos tratados com CEMc (DM + CEMc) e diabéticos tratados com CEMd (DM + CEMd). Os grupos tratados receberam uma única injeção de CEM 4 semanas após o estabelecimento do diabetes. Ambas CEMc e CEMd controlaram a hiperglicemia e a perda de peso corporal e melhoraram o remodelamento elétrico cardíaco em ratos com diabetes.

Conclusão: As CEMd e CEMc possuem propriedades *in vitro* e potencial terapêutico semelhante em um modelo de rato com diabetes induzido por estreptozotocina. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(6):579-589)

Palavras-chave: Diabetes Mellitus; Células Mesenquimais Estromais; Eletrofisiologia Cardíaca; Terapia Baseada em Transplante de Células e Tecidos; Ratos.

Abstract

Background: Diabetes mellitus is a severe chronic disease leading to systemic complications, including cardiovascular dysfunction. Previous cell therapy studies have obtained promising results with the use bone marrow mesenchymal stromal cells derived from healthy animals (MSCc) in diabetes animal models. However, the ability of MSC derived from diabetic rats to improve functional cardiac parameters is still unknown.

Objectives: To investigate whether bone-marrow-derived MSC from diabetic rats (MSCd) would contribute to recover metabolic and cardiac electrical properties in other diabetic rats.

Methods: Diabetes was induced in Wistar rats with streptozotocin. MSCs were characterized by flow cytometry, morphological analysis, and immunohistochemistry. Cardiac electrical function was analyzed using recordings of ventricular action potential. Differences between variables were considered significant when $p < 0.05$.

Results: *In vitro* properties of MSCc and MSCd were evaluated. Both cell types presented similar morphology, growth kinetics, and mesenchymal profile, and could differentiate into adipogenic and osteogenic lineages. However, in an assay for fibroblast colony-forming units (CFU-F), MSCd formed more colonies than MSCc when cultured in expansion medium with or without hydrocortisone ($1 \mu\text{M}$). In order to compare the therapeutic potential of the cells, the animals were divided into four experimental groups: nondiabetic (CTRL), diabetic (DM), diabetic treated with MSCc (DM + MSCc), and diabetic treated with MSCd (DM + MSCd). The treated groups received a single injection of MSC 4 weeks after the development of diabetes. MSCc and MSCd controlled hyperglycemia and body weight loss and improved cardiac electrical remodeling in diabetic rats.

Conclusions: MSCd and MSCc have similar *in vitro* properties and therapeutic potential in a rat model of diabetes induced with streptozotocin. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(6):579-589)

Keywords: Diabetes Mellitus; Mesenchymal Stromal Cells; Cardiac Electrophysiology; Cell and Tissue-Based Therapy; Rats.

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

Correspondência: Gustavo Monnerat •

Av. Carlos Chagas Filho, CCS, Bloco G sala G2-45. CEP 21941-590, 21941-590, Cidade Universitária, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Email: gmc@biof.ufrj.br, monnerat1988@gmail.com

Artigo recebido em 23/01/2017, revisado em 19/04/2017, aceito em 28/04/2017

DOI: 10.5935/abc.20170176

Introdução

O diabetes mellitus é uma doença metabólica caracterizada principalmente por hiperglicemia crônica, que ocasiona diversas complicações em diferentes órgãos e sistemas.¹ Apesar de terapia com insulina, programas de exercício e intervenções nutricionais, a maioria dos pacientes com diabetes é incapaz de manter os níveis glicêmicos dentro da faixa normal, levando a complicações patológicas. Embora o diabetes seja uma doença sistêmica, as principais causas de morbidade e mortalidade relacionadas a esta condição são as complicações cardíacas. Mais de 75% de todas as mortes em pacientes com diabetes são causadas por complicações cardiovasculares.²⁻⁴ Neste contexto, a cardiomiopatia diabética ocasiona alterações elétricas cardíacas, incluindo aumento dos intervalos QT e QTc e dispersão do QT. De fato, estas anormalidades eletrocardiográficas pró-arritmicas são desencadeadas por um prolongamento da duração do potencial de ação (AP) como consequência do remodelamento elétrico cardíaco que ocorre na doença.⁵⁻⁹

Uma pequena população de células mononucleares da medula óssea denominada células estromais mesenquimais (CEM) é uma fonte atraente de células para tratar o diabetes e suas complicações cardiovasculares.^{7,10,11} As CEM têm potencial clonogênico¹² e sob condições específicas de cultura, são capazes de se diferenciar em células de diferentes linhagens mesenquimais como osteoblastos, condrócitos e adipócitos.^{13,14} Além disso, as CEM são células-tronco multipotentes com propriedades imunomoduladoras capazes de regular diversas respostas fisiológicas.¹⁵ O controle da inflamação é uma potente intervenção terapêutica para várias doenças autoimunes, bem como processos inflamatórios estereis como o diabetes.¹⁵⁻²⁰

Os mecanismos subjacentes aos efeitos terapêuticos das CEM são principalmente devidos à sua secreção de fatores parácrinos, estimulada por microambientes hiperglicêmicos e inflamatórios. Com efeito, as CEM têm sido descritas como secretoras de fatores cardioprotetores que podem melhorar a função cardíaca.^{15,16,21-24} Além disso, o potencial terapêutico das CEM na restauração do controle metabólico em ratos com diabetes já foi demonstrado.^{25,26} Um estudo prévio do nosso grupo demonstrou que ratos diabéticos transplantados com CEM de medula óssea de ratos saudáveis (CEMc) apresentou melhora da regulação metabólica e reversão de anormalidades elétricas e mecânicas cardíacas induzidas pelo diabetes através de imunomodulação sistêmica.⁷

Vários estudos têm relatado que as CEM de medula óssea derivadas de doadores saudáveis são benéficas no tratamento do diabetes, com base nas propriedades imunomoduladoras e regenerativas dessas células. No entanto, a possibilidade do autotransplante de CEM simplificaria a aplicação clínica desta terapia celular em pacientes com diabetes, considerando que o transplante de células autólogas minimiza complicações para o recipiente como a rejeição, tratamento imunossupressor e transmissão de agentes infecciosos.

Com base nesta perspectiva clínica, o objetivo do presente estudo foi verificar se o transplante de CEM de medula óssea de ratos doadores diabéticos (CEMd) poderia contribuir para a recuperação das funções metabólicas e cardíacas de outros ratos igualmente diabéticos. A fim de conseguir isso, um estudo comparativo entre CEMc e CEMd foi realizado em ratos.

Métodos

Animais e protocolos

Todos os procedimentos em animais foram realizados de acordo com o Guia para Cuidados e Uso de Animais de Laboratório (*National Institutes of Health* [NIH], EUA) e aprovado pelo nosso comitê institucional local sob o número de protocolo IBCCF 217-09/16. Neste estudo, ratos Wistar machos (100 ± 20 g) com 1 mês de idade foram alojados sob temperatura controlada ($23 \pm 2^\circ\text{C}$) com ciclos luminosos de 12 horas e alimentados com ração padrão e água *ad libitum*. O diabetes foi induzido como descrito abaixo. Quatro semanas após o estabelecimento do diabetes, os animais foram divididos em quatro grupos experimentais: (A) ratos não diabéticos que receberam apenas o veículo (CTRL; $n = 7$), (b) ratos diabéticos que receberam apenas o veículo (DM; $n = 7$), (c) ratos diabéticos transplantados com CEM de medula óssea de animal saudável (DM + CEMc; $n = 7$) e (4) ratos diabéticos transplantados com CEM de medula óssea de outros ratos diabéticos (DM + CEMd; $n = 8$). O veículo e as células foram injetados no plexo retro-ocular dos animais. O peso corporal e os níveis glicêmicos foram medidos semanalmente durante 4 semanas após a terapia com as células em todos os quatro grupos experimentais. A Figura 1 ilustra o delineamento do estudo.

Indução do diabetes e medidas de glicose

O diabetes foi induzido com uma dose intravenosa única de estreptozotocina (Sigma-Aldrich, EUA) 80 mg/kg diluída em tampão citrato (0,05 M) administrada a animais anestesiados (isoflurano, Baker Norton, Reino Unido).⁷ Animais não diabéticos (grupo CTRL) receberam apenas o veículo. Após 72 horas da indução anestésica, os animais foram mantidos em jejum por 5 horas durante o início da manhã e tiveram seus níveis glicêmicos medidos. Apenas animais com glicemia acima de 250 mg/dL foram considerados diabéticos. Os níveis glicêmicos foram analisados com um glicosímetro padrão (Contour TS, Bayer Healthcare LLC, EUA). As amostras de sangue foram obtidas a partir da veia da cauda de animais não anestesiados.

Células estromais mesenquimais: isolamento e cultura

Os animais foram anestesiados e sacrificados por deslocamento cervical. As pernas dos animais foram limpas com álcool a 70% e as tíbias e fêmures foram isolados e centrifugados a 1.000 xg por 3 min a 4°C para coleta de células da medula óssea. A suspensão de células foi diluída em solução salina tamponada com fosfato (PBS) e centrifugada a 300 xg por 5 min a 4°C . Os grupamentos celulares foram diluídos em meio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM, Gibco-Invitrogen, EUA) e centrifugados em gradiente Histopaque (1,083 g/mL, Sigma-Aldrich, EUA) a 400 xg por 30 minutos. As células mononucleares foram coletadas da interface e lavadas três vezes em PBS e suas viabilidades foram verificadas com utilização de solução de azul de tripano a 0,4% (Sigma-Aldrich). Por fim, as células foram plaqueadas a uma densidade de $1,2 \times 10^6$ células/cm² e mantidas a 37°C em uma atmosfera de CO₂ de 5%. O meio (DMEM suplementado com 20% de soro fetal bovino [Gibco-Invitrogen, EUA] e penicilina G/estreptomicina 1% [Gibco-Invitrogen]) foi

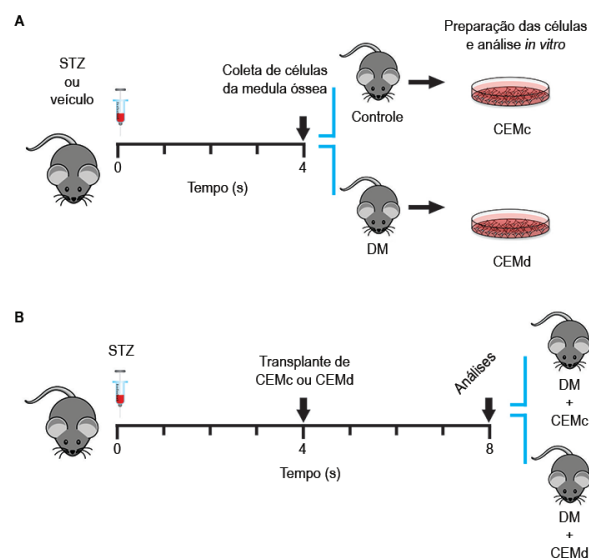


Figura 1 – Delineamento do estudo experimental. (A) Os animais foram tratados com o veículo e estreptozotocina (STZ) na semana 0. Células da medula óssea foram coletadas na semana 4 para cultura e análises in vitro. (B) Esquema de terapia com CEM. Animais diabéticos (STZ) foram divididos em dois grupos: o primeiro recebeu 5 x 10⁶ células de ratos saudáveis (DM + CEMc) e o segundo recebeu a mesma quantidade de células obtidas de ratos diabéticos (DM + CEMd) com 4 semanas de doença. As células foram injetadas no plexo retro-ocular dos animais. Os níveis de glicemia e o peso corporal foram avaliados durante 4 semanas após o transplante. Ao final do protocolo, os animais foram sacrificados e os corações foram isolados para gravação de potencial.

mudado duas vezes por semana, preservando apenas as células aderentes. Quando 80-90% de confluência foi alcançada, as células aderentes foram destacadas das placas de cultura com tripsina-EDTA 0,25% (Sigma-Aldrich) e expandidas a uma densidade de 1,2 x 10⁴ células/cm² até a terceira passagem, como descrito anteriormente.⁷

Caracterização imunofenotípica

Para a análise imunofenotípica, CEMc e CEMd em terceira passagem foram dissociadas e suspensas em solução bloqueadora contendo PBS gelado suplementado com albumina de soro bovino (BSA) a 0,5%. As células foram tratadas com Fc Block (Cat#550271; BD Biosciences, EUA) durante 20 minutos antes da incubação com anticorpos. Os seguintes anticorpos conjugados com isotiocianato de fluoresceína (FITC), ficoeritrina (PE), ou biotina foram utilizados: CD29 (clone Ha2/5, Cat#555005, diluição 1:50; BD Biosciences), CD90-1 (clone OX-7, Cat#551401, diluição 1:25; BD Biosciences), CD45 (clone 30-F11, Cat#553077, diluição 1:50; BD Biosciences) e CD34 (clone RAM34, Cat#551387, diluição 1:50; BD Biosciences). Os isotipos correspondentes (BD Biosciences) foram utilizados como controles de ligação não específica. Após incubação a 4°C durante 20 minutos, as células foram lavadas com PBS / 0,5% BSA, centrifugadas a 300 xg por 5 minutos e suspensas em PBS para aquisição de dados. DAPI 0,1 µg/mL (Cat# D9452, Sigma-Aldrich) foi adicionado para excluir células mortas. As amostras foram obtidas com citometria de fluxo BD FACS Aria II (BD Biosciences) e os dados obtidos foram analisados com o programa FlowJo, versão 10.1.

Diferenciação adipogênica e osteogênica

CEMc (n = 3) e CEMd (n = 3) em terceira passagem foram plaqueadas em uma placa de seis poços a 3 x 10⁴ células por poço. O meio foi alterado duas vezes por semana e nenhuma passagem foi realizada durante os protocolos de diferenciação. Para a diferenciação adipogênica, o meio de cultivo foi suplementado com dexametasona 1 µM (Sigma-Aldrich), IBMX 0,5 mM (Sigma-Aldrich), insulina 10 µg/mL (Sigma-Aldrich) e indometacina 200 µM (Vetec Química Fina, Brasil). As células foram incubadas a 37°C em uma atmosfera de CO₂ a 5% por 21 dias e em seguida fixadas com paraformaldeído a 4% por 15 minutos, enquanto as gotículas de lipídeos citoplasmáticos foram coradas com óleo vermelho O a 0,5%. A diferenciação osteogênica foi realizada com cultura de CEMc e CEMd em meio de cultivo suplementado com dexametasona 1 µM (Sigma-Aldrich), β-glicerofosfato 10 mM (Sigma-Aldrich) e ácido ascórbico 0,5 µM (Sigma-Aldrich) por 21 dias. As células foram então fixadas com paraformaldeído a 4% por 15 minutos e depósitos de cálcio extracelular foram corados após incubação com vermelho de alizarina a 1% em água.

Tempo de duplicação da população (TDP)

Para avaliação da cinética de crescimento, CEMc e CEMd (passagem 3) foram cultivadas em pratos para cultura celular de 35 mm com uma grade de 2 mm (Sarstedt, EUA) a uma densidade de 1,2 x 10³ células/cm². As células foram mantidas em meio de cultivo e incubadas a 37°C em uma atmosfera de CO₂ a 5% por 7 dias. Quatro grades aleatórias foram contadas diariamente e o número médio de células por mm² foi calculado. Os valores obtidos foram utilizados para

construir uma curva de célula/mm² versus tempo. Foi realizada regressão linear com transformação logarítmica na base 2 do eixo célula/mm², no qual o inverso do coeficiente angular α foi utilizado para calcular a TDP.

Unidades formadoras de colônias de fibroblastos (UFC-F)

A fim de realizar este experimento, células mononucleares recentemente isoladas derivadas de ratos diabéticos (CEMc; n = 3) e não diabéticos (CEMd; n = 3) foram isoladas e plaqueadas em placas de seis poços a uma densidade de $2,08 \times 10^5$ células/cm² em cada poço. As células foram cultivadas em meio de cultivo suplementado ou não com hidrocortisona 1 μ M. Após 16 dias, as células foram fixadas com metanol PA (Vetec Química Fina) por 5 minutos e as colônias foram contadas manualmente após coloração com Giemsa (Merck, Alemanha).

Protocolo de terapia celular

Ratos diabéticos foram transplantados com 5×10^6 CEMc de ratos saudáveis (DM + CEMc; n = 7) ou 5×10^6 CEMd de ratos diabéticos (DM + CEMd; n = 8). As células foram transplantadas através do plexo retro-ocular (200 μ L). Os níveis glicêmicos e o peso corporal foram avaliados por 4 semanas após o transplante. Ao final do protocolo, os animais foram sacrificados e os corações foram isolados para gravação do AP. Ratos controles e diabéticos receberam injeções retro-oculares com o mesmo volume de solução salina.

Gravação do potencial de ação

Para a gravação do AP, tiras de músculo cardíaco do ventrículo esquerdo foram obtidas e presas à parte inferior do banho do tecido, revestido com Sylgard para exposição do lado endocárdico. As tiras foram continuamente perfundidas com solução de Tyrode oxigenada a 37°C. A composição da solução de Tyrode (mM) era: NaCl 150,8, KCl 5,4, CaCl₂ 1,8, MgCl₂ 1,0, D-glucose 11,0 e HEPES 10,0 (pH 7,4 ajustado com NaOH a $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$). O tecido foi estimulado a um ciclo básico com duração de 1.000 ms. O potencial transmembrana foi gravado com microeletrodos de vidro (10-40 M Ω resistência DC) preenchidos com 2,7 M KCl, conectados a um amplificador de microeletrodo com entrada de alta impedância (MEZ7200, Nihon Kohden, Japão). Sinais amplificados foram digitalizados (1440 Digidata A/D interface, Axon Instrument, Inc., Sunnyvale, EUA) e armazenados em um computador para posterior análise com o programa LabChart, 7.3 (ADInstruments, Bella Vista, Austrália). Os seguintes parâmetros de AP foram analisados: potencial de repouso de membrana, amplitude (APA) e duração do AP a 90% de repolarização (APD₉₀), conforme descrito previamente.²⁷

Análise estatística

Os valores estão expressos como média $\pm$ desvio padrão (DP). Para os ensaios *in vitro*, comparações entre CEMc e CEMd foram realizadas com o teste *t* de Student não pareado e para análises *in vivo*, foi utilizada análise de variância (ANOVA), seguida do teste de Bonferroni para comparações múltiplas. Dados com distribuição não Gaussiana (teste de Kolmogorov-Smirnov) foram comparados com o teste de Kruskal-Wallis, seguido do teste de comparações múltiplas de Dunn. As diferenças entre

as variáveis foram consideradas significativas quando $p < 0,05$. Todas as análises foram realizadas com o programa GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software, San Diego, CA, EUA). O tamanho da amostra não foi predeterminado com métodos estatísticos e foi estimado com base na disponibilidade de amostras e estudos cardiovasculares experimentais prévios utilizando tratamento com células-tronco.⁷

Resultados

Morfologia e fenótipo de superfície das CEMc e CEMd

As CEMc e CEMd aderiram ao plástico e apresentaram uma morfologia semelhante à do fibroblasto 3 a 4 dias após serem semeadas em frascos de cultura. Células não aderentes observadas nas culturas primárias foram descartadas com as trocas de meio. A Figura 2A mostra CEMc e CEMd em terceira passagem. O perfil mesenquimal das CEMc e CEMd foi avaliado pela expressão de marcadores-chave na superfície de células de terceira passagem por citometria de fluxo. Ambos os tipos celulares foram positivos para os marcadores associados às CEM (CD29 e CD90, > 90%) e negativos para os marcadores hematopoiéticos (CD45 e CD34, $\leq 2,5\%$) (Figuras 2B e 2C). Os fenótipos das células CEMc e CEMd foram semelhantes.

Diferenciação adipogênica e osteogênica

Durante o processo de diferenciação adipogênica, a formação de gotículas lipídicas foi observada já na primeira semana (Figura 3A). A diferenciação adipogênica permaneceu por 21 dias. Durante este período, as gotículas aumentaram de volume e em número. Ao final do protocolo, vacúolos ricos em lipídeos foram corados com óleo vermelho O.

A diferenciação osteogênica das CEMc e CEMd também iniciou durante a primeira semana (Figura 3B). Ambos os grupos experimentais mostraram mudanças morfológicas rápidas que permaneceram por 21 dias, até o final do experimento. Aos 21 dias, depósitos de cálcio foram observados após coloração com vermelho de alizarina, caracterizando mineralização da matriz.

Como controles para ambos os protocolos de diferenciação, culturas de células obtidas a partir de animais diabéticos e saudáveis foram cultivadas durante todo o protocolo com meio de cultivo e, como esperado, não mostraram formação de vacúolos lipídicos ou depósitos de cálcio.

Cinética de crescimento

A fim de avaliar a cinética de crescimento das CEMc e CEMd, as células foram plaqueadas em pratos e observadas até chegarem a 100% de confluência no dia 7. A taxa de proliferação foi determinada por monitorização diária dos pratos de cultura (Figura 4A). Como mostra a Figura 4B, CEM de ratos diabéticos e saudáveis apresentaram características cinéticas de crescimento semelhantes.

Propriedades clonogênicas

A fim de avaliar a capacidade das CEMc e CEMd em formar colônias, foram realizados ensaios para UFC-F em DMEM/alta glicose na presença e ausência de hidrocortisona

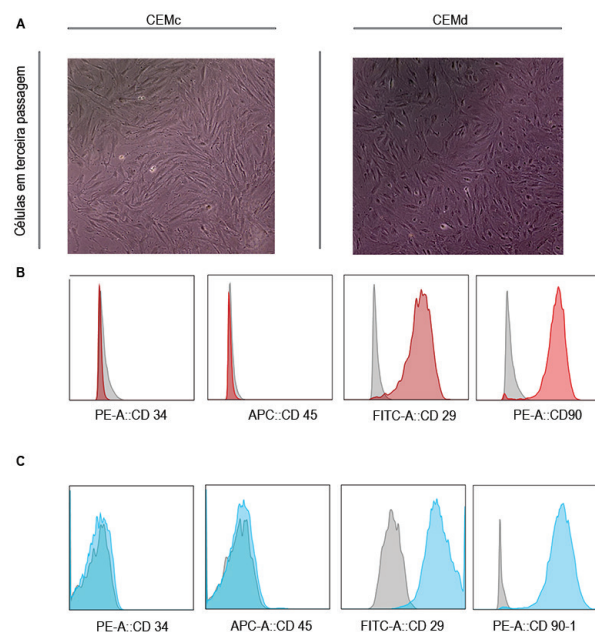


Figura 2 – Caracterização do perfil de CEM na terceira passagem. (A) CEMc e CEMd com morfologia semelhante à de fibroblastos 4 dias após as células serem semeadas em pratos de cultura. (B) Análise de citometria de fluxo de CEM derivadas de animais saudáveis (CEMc) e (C) CEM derivadas de animais diabéticos (CEMd). Histogramas coloridos mostrando a alta expressão de proteínas de superfície mesenquimais (CD29 e CD90) e baixa expressão de marcadores hematopoiéticos (CD34 e CD45). Os histogramas cinzas representam os isotipos controles.

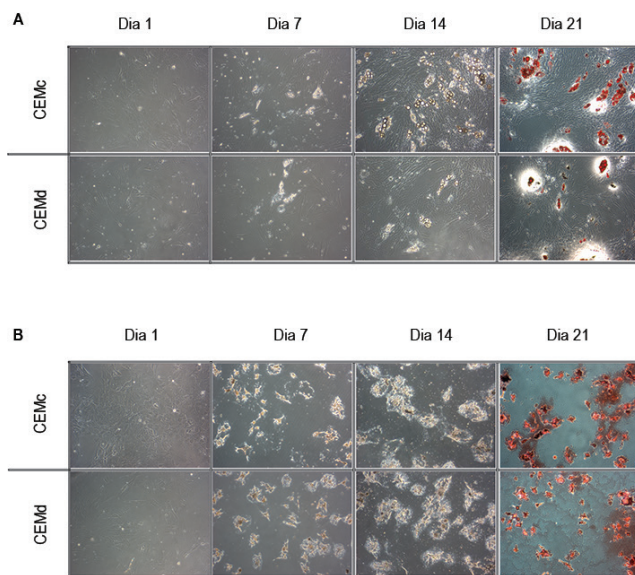


Figura 3 – Ensaios de diferenciação adipogênica e osteogênica. Os ensaios de diferenciação adipogênica e osteogênica foram realizados durante 21 dias com utilização de CEMc e CEMd. O protocolo foi iniciado com 60% de confluência da cultura. (A) No ensaio adipogênico, pequenas gotículas de lipídeos estavam presentes tanto nas CEMc quanto nas CEMd no dia 7 e aumentaram de volume e em número no dia 14. No dia 21, as culturas foram coradas com óleo vermelho O e as gotículas de lipídeos foram coradas em vermelho. Tanto as CEMc quanto as CEMd se diferenciaram em adipócitos ao final do protocolo. (B) No ensaio osteogênico, observamos dramáticas mudanças morfológicas começando no dia 7 em ambas as CEMc e CEMd, com acentuação no dia 14. No dia 21, as culturas foram coradas com vermelho de alizarina e os depósitos de cálcio coraram em vermelho. Tanto as CEMc quanto as CEMd geraram uma matriz mineralizada ao final do protocolo.

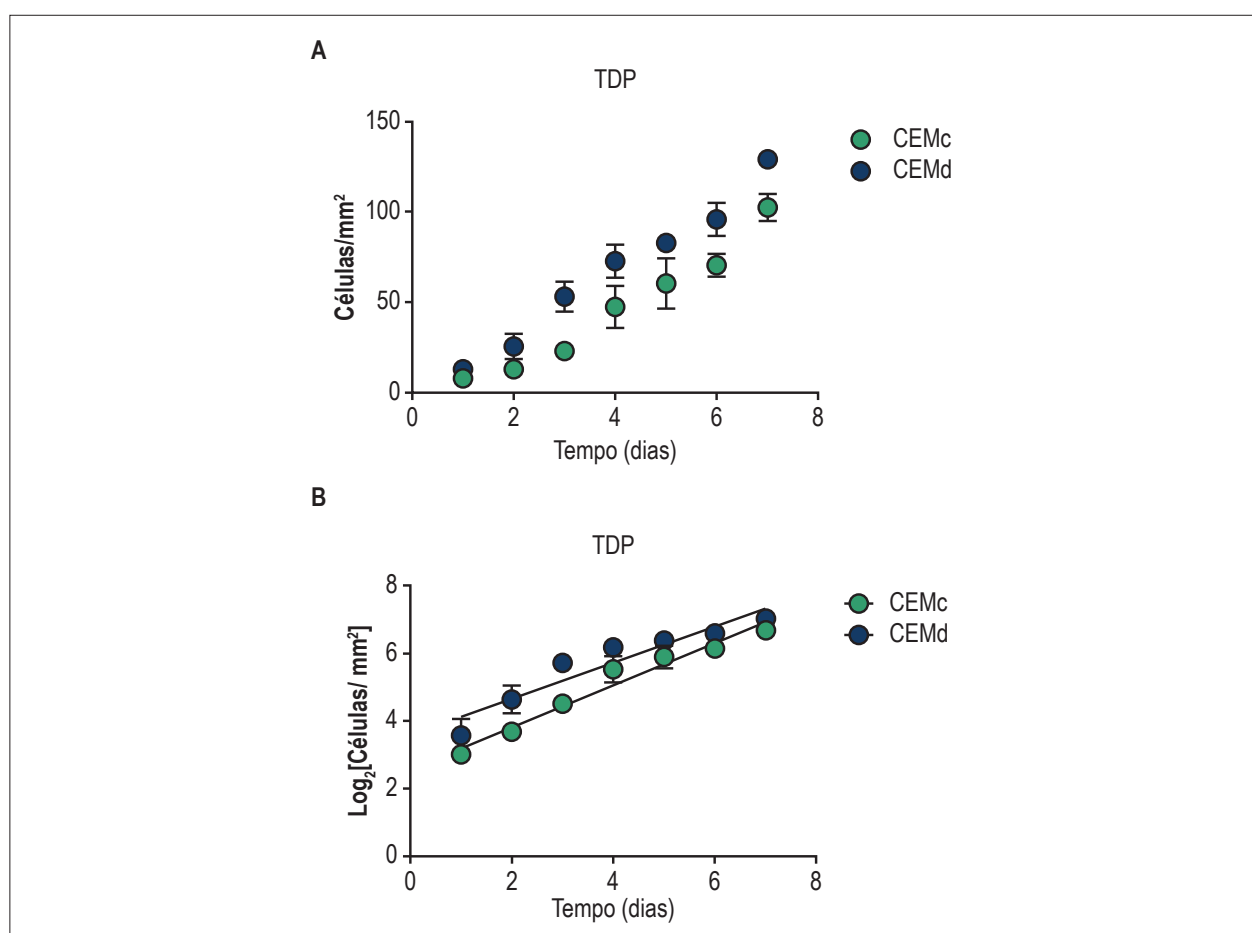


Figura 4 – Avaliação da cinética de crescimento por ensaio de tempo de duplicação da população (TDP). (A) O número de CEM foi calculado diariamente (células/mm²) após plaqueamento de 104 células no dia zero por 7 dias. (B) Regressão linear do logaritmo do crescimento celular (células/mm²). Não houve diferença estatística entre os grupos. Os resultados estão representados como média $\pm$ desvio padrão (DP). Abreviações: CEMc - CEM derivadas de animais saudáveis; CEMd - CEM derivadas de animais diabéticos.

(1 μ M). Ambos os tipos celulares foram capazes de gerar UFC-F sob ambas as condições (Figuras 5A e 5B). No entanto, o número de colônias foi maior nas culturas com meios suplementados com hidrocortisona em ambos os grupos experimentais (Figura 5B). Além disso, as CEMd formaram mais UFC-F do que as CEMc, independente do protocolo aplicado (Figuras 5D e 5E).

Melhora metabólica após transplante de CEM

A fim de avaliar o potencial terapêutico de ambos os tipos celulares, 4 semanas após o estabelecimento do modelo de ratos diabéticos, CEMc ou CEMd (5×10^6 células) foram transplantadas com uma única injeção em ratos diabéticos. As CEMd apresentaram potencial terapêutico semelhante às CEMc, com melhora dos níveis de glicose (Figura 6A). Em ambos os grupos tratados com células, os níveis de glicemia foram mais baixos do que os observados no grupo placebo, porém mais altos do que nos ratos sem diabetes. A perda de peso corporal nos grupos de diabéticos foi também parcialmente resgatada pelo transplante de CEMc e CEMd (Figura 6B).

CEMd melhoram o perfil do potencial de ação cardíaco

Resultados prévios obtidos pelo nosso grupo mostraram que o transplante de CEMc foi capaz de reverter o prolongamento do AP cardíaco a 90% de repolarização induzido pelo diabetes.⁷ No presente estudo, observamos que o transplante com CEMd foi também capaz de reverter o prolongamento do AP a 90% de repolarização (Figuras 7A e 7B).

Discussão

O potencial da terapia com CEMc no diabetes tem sido demonstrado por vários grupos, indicando benefícios metabólicos tais como melhora nos níveis de glicemia,^{21,25} função renal,²⁸ neuropatia,²⁹ complicações microvasculares³⁰ e função cardíaca.⁷ No entanto, a maioria destes estudos utilizou CEM alogênico. Consequentemente, a utilização de CEM autólogas obtidas de doadores com diabetes deve ser realizada para a avaliação do efeito em um modelo diabético animal.

O nosso primeiro objetivo foi determinar o grau de semelhança fenotípica e funcional entre as CEMc e CEMd

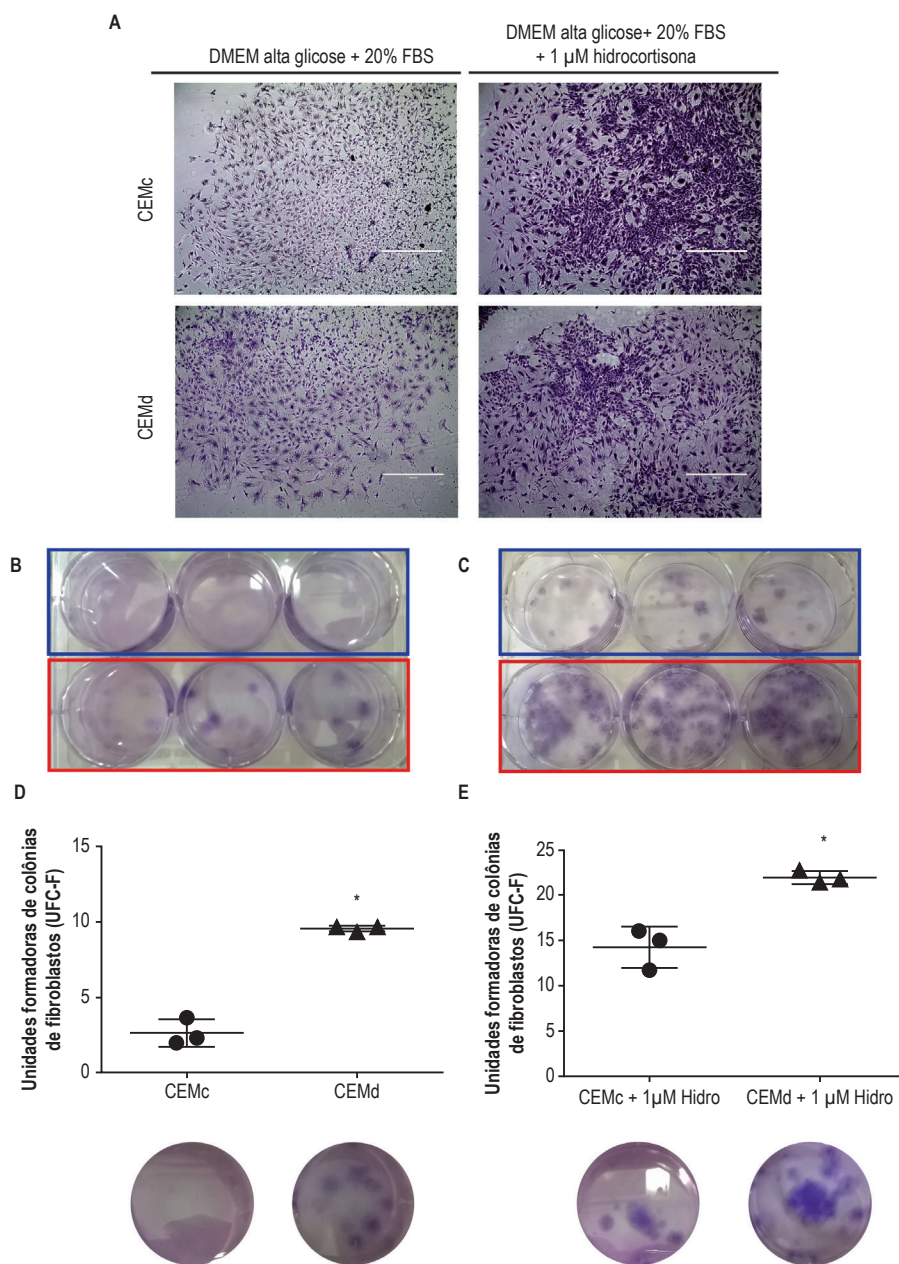


Figura 5 – Ensaio de unidades formadoras de colônias de fibroblastos (UFC-F). (A) Fotomicrografias representativas das colônias de CEMc e CEMd obtidas após ensaio de UFC-F com utilização de duas condições diferentes, com e sem hidrocortisona. (B) Vista macroscópica da formação de UFC-F após as células serem cultivadas na ausência da condição com hidrocortisona. As CEMc formaram menos colônias UFC-F do que as CEMd. (C) Vista macroscópica da formação de UFC-F após as células serem cultivadas na presença da condição com hidrocortisona 1 μ M. As CEMc novamente formaram menos colônias UFC-F do que as CEMd. (D-E) Comparações quantitativas entre os números de colônias UFC-F com formação de maior número nas CEMd do que nas CEMc em ambas as condições. Os resultados estão representados como média $\pm$ desvio padrão (DP) e * representa $p < 0,05$.

através de análises *in vitro*. Uma vez que ambos os tipos celulares puderam ser isolados e cultivados, uma caracterização completa foi realizada. Estas células mostraram ser muito semelhantes em vários aspectos, mantendo uma forma morfológica semelhante à do fibroblasto, perfis mesenquimais, cinética de crescimento e capacidade de diferenciação mesmo após 4 semanas da indução do diabetes. Alinhados com os nossos achados, estudos

anteriores demonstraram que CEM derivadas de medula óssea humana de pacientes saudáveis têm propriedades semelhantes às derivadas de pacientes com diabetes.^{31,32}

Uma vez que as alterações dos níveis de glicose podem interferir com o potencial clonogênico³³ das células, foram realizados ensaios para UFC-F. Os resultados mostraram que as células derivadas de animais com diabetes apresentaram

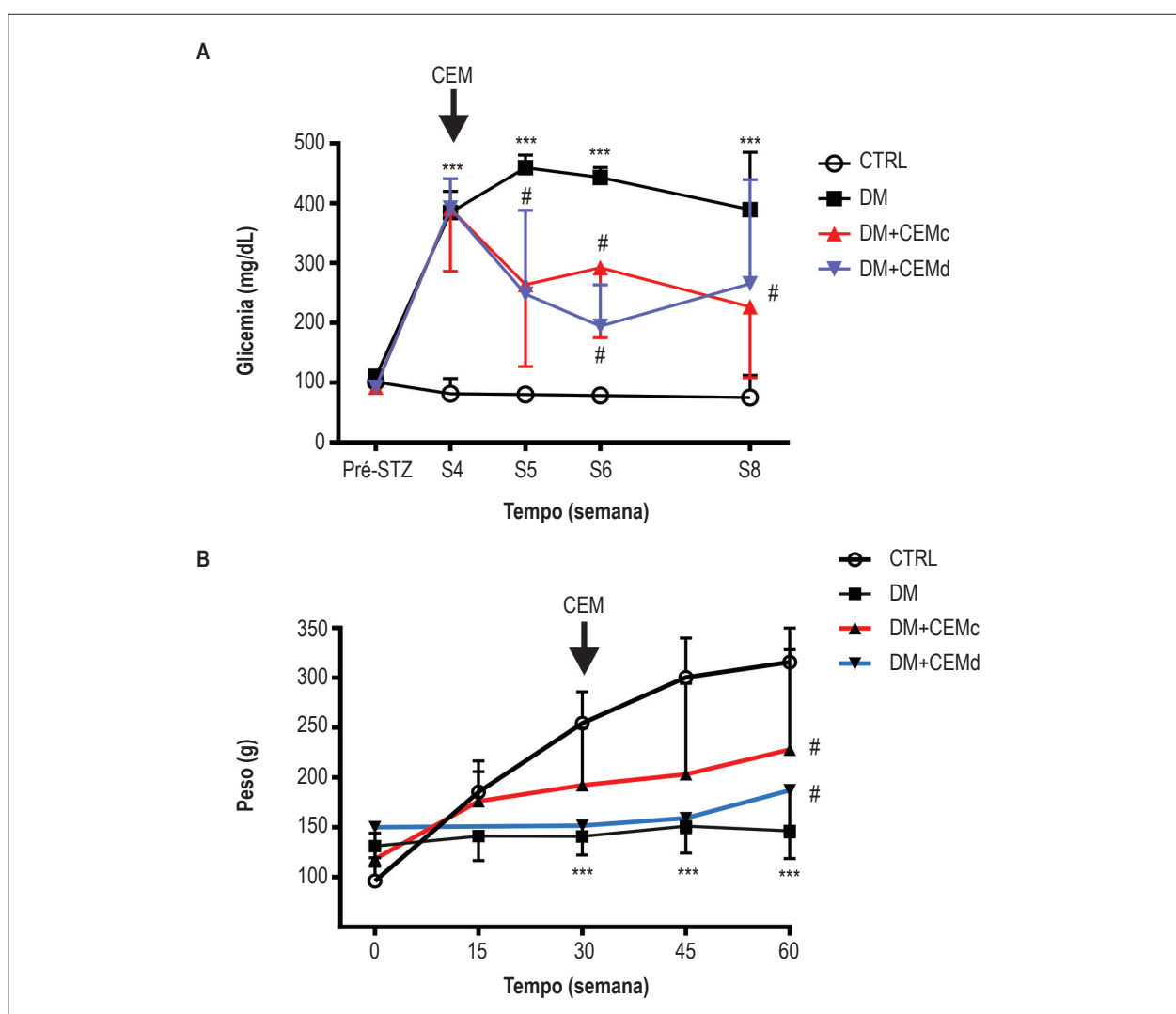


Figura 6 – Perfil metabólico após transplante de CEM. (A) Os níveis de glicemia foram monitorados durante as 8 semanas do protocolo. Ambos os tipos celulares melhoraram os níveis de glicose em comparação com placebo, mas foram incapazes de restaurar os níveis de glicose para os níveis observados nos animais do grupo controle. (B) Melhora do peso corporal durante os 60 dias do protocolo. Ambos os tipos celulares foram capazes de aumentar o peso corporal dos animais 30 dias após a injeção das células quando comparados com placebo, mas foram incapazes de restaurar seus pesos até os níveis dos animais do grupo controle. Os resultados estão expressos como média $\pm$ desvio padrão (DP), *** representa $p < 0,001$ versus CTRL; # representa $p < 0,05$ versus DM e $p < 0,01$ versus CTRL.

maior potencial clonogênico do que as derivadas de animais saudáveis. Esses dados estão de acordo com os resultados obtidos em um estudo anterior no qual os autores demonstraram que o número total de UFC-F em ratos Wistar diabéticos machos foi mais elevado quando comparado ao de ratos não diabéticos 4 semanas após o estabelecimento do diabetes.³⁴ Considerando que a habilidade de gerar clones se correlaciona com a quantidade de células-tronco na amostra original, nossos dados sugerem que ratos diabéticos têm um maior número de CEM do que ratos saudáveis.

Os efeitos metabólicos benéficos atribuídos à terapia com CEM de animais saudáveis em um modelo animal diabético foram bem demonstrados pelo nosso e vários outros grupos.^{7,22,25,35} Nossos achados mostram que

as CEM obtidas de ratos diabéticos também foram capazes de melhorar o perfil metabólico de outros ratos diabéticos, destacando o potencial terapêutico dessas células. Como mencionado, as principais causas de morbidade e mortalidade em pacientes com diabetes são as complicações cardiovasculares.²⁻⁴ Assim, um estudo prévio do nosso grupo teve o objetivo de investigar se as CEM de ratos não diabéticos reverteriam as alterações elétricas cardíacas induzidas pelo diabetes. Os resultados obtidos demonstraram que as CEMc foram capazes de melhorar os distúrbios elétricos cardíacos induzidos pelo diabetes.⁷ Alinhados com estes resultados, os dados apresentados aqui demonstraram que as CEMd também são capazes de resgatar as propriedades do potencial de ação cardíaco comprometido pela condição diabética.

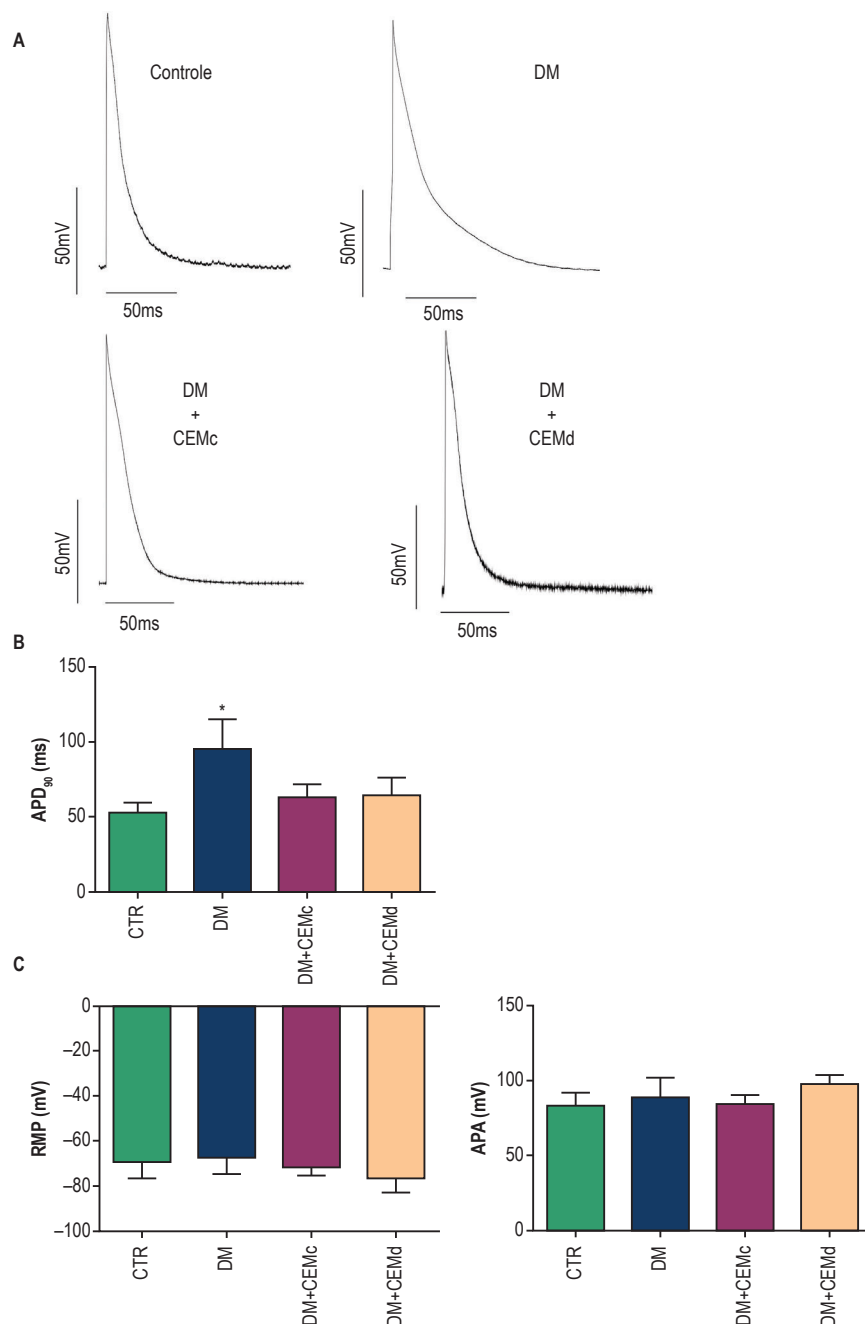


Figura 7 – CEMc e CEMd melhoraram o remodelamento cardíaco 4 semanas após o transplante de CEM. (A) Traçados do potencial de ação de tecido endocárdico do ventrículo esquerdo representativos de todos os grupos experimentais. (B) Duração do potencial a 90% de repolarização (APD₉₀). (C) Potencial de repouso da membrana (RMP) e amplitude do potencial de ação (APA), respectivamente. Os resultados estão apresentados como média $\pm$ desvio padrão (DP) e *** representa $p < 0,01$ versus outros grupos.

Embora o presente estudo tenha potencial translacional, algumas limitações devem ser consideradas. Em primeiro lugar, o modelo animal de diabetes tipo 1 utilizado neste estudo não mimetiza exatamente a doença que ocorre em humanos. Segundo, a corrente de íons que contribui com a repolarização ventricular em ratos é diferente da presente em humanos. Terceiro, a via utilizada para injetar o veículo no

presente estudo (retro-ocular) certamente não seria apropriada para fins translacionais.

Conclusões

Nós caracterizamos e demonstramos várias semelhanças entre CEMc e CEMd de ratos. Apesar das CEMd terem um

potencial clonogênico superior, ambos os tipos celulares apresentaram capacidade de restaurar os níveis de glicemia e o peso corporal. Além disso, ambas as células foram capazes de reverter o prolongamento do AP cardíaco induzido pelo diabetes. Os dados *in vivo* e *in vitro* combinados demonstram que CEM de animais diabéticos podem ser uma opção para transplante em modelos animais diabéticos, indicando uma potencial aplicação também em humanos.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: José VSS, Monnerat G, Medei E; Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados, Análise estatística: José VSS, Monnerat G, Guerra B, Paredes BD, Kasai-Brunswick TH, Medei E; Obtenção

de financiamento: Carvalho ACC, Medei E; Redação do manuscrito: José VSS, Monnerat G, Carvalho ACC, Medei E; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Monnerat G, Carvalho ACC, Medei E.

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 Conclusão de graduação de Vitória Santório de São José pelo Instituto federal do Rio de Janeiro.

Referências

1. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998;15(7):539-53. doi: 10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S.
2. Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia.* 2001;44 Suppl 2:S14-21. PMID: 11587045.
3. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 1999;100(10):1134-46. PMID: 10477542.
4. Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, Kannel WB. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population: sixteen year follow-up study. *Diabetes.* 1974;23(2):105-11. PMID: 4359625.
5. Kahn JK, Sisson JC and Vinik AI. QT interval prolongation and sudden cardiac death in diabetic autonomic neuropathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;64(4):751-4. doi: 10.1210/jcem-64-4-751.
6. Coutinho DC, Monnerat-Cahli G, Ferreira AJ, Medei E. Activation of angiotensin-converting enzyme 2 improves cardiac electrical changes in ventricular repolarization in streptozotocin-induced hyperglycaemic rats. *Europace.* 2014;16(11):1689-96. doi: 10.1093/europace/euu070.
7. Monnerat-Cahli G, Trentin-Sonoda M, Guerra B, Manso G, Ferreira AC, Silva DL, et al. Bone marrow mesenchymal stromal cells rescue cardiac function in streptozotocin-induced diabetic rats. *Int J Cardiol.* 2014;171(2):199-208. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.12.013.
8. Figueira MF, Monnerat-Cahli G, Medei E, Carvalho AB, Morales MM, Lamas ME, et al. MicroRNAs: potential therapeutic targets in diabetic complications of the cardiovascular and renal systems. *Acta Physiol (Oxf).* 2014;211(3):491-500. doi: 10.1111/apha.12316.
9. Torres-Jacome J, Gallego M, Rodríguez-Robledo JM, Sanchez-Chapula JA, Casis O. Improvement of the metabolic status recovers cardiac potassium channel synthesis in experimental diabetes. *Acta Physiol (Oxf).* 2013;207(3):447-59. doi: 10.1111/apha.12043.
10. Volarevic V, Arsenijevic N, Lukic ML, Stojkovic M. Concise review: mesenchymal stem cell treatment of the complications of diabetes mellitus. *Stem Cells.* 2011;29(1):5-10. doi: 10.1002/stem.556.
11. Vija L, Farge D, Gautier JF, Vexiau P, Dumitrache C, Bourgarit A, et al. Mesenchymal stem cells: stem cell therapy perspectives for type 1 diabetes. *Diabetes Metab.* 2009;35(2):85-93. doi: 10.1016/j.diabet.2008.10.003.
12. Friedenstein AJ, Latzinik NV, Gorskaya YuF, Luria EA, Moskvina IL. Bone marrow stromal colony formation requires stimulation by haemopoietic cells. *Bone Miner.* 1992;18(3):199-213. PMID: 1392694.
13. Karaoz E, Aksoy A, Ayhan S, Sariboyaci AE, Kaymaz F, Kasap M. Characterization of mesenchymal stem cells from rat bone marrow: ultrastructural properties, differentiation potential and immunophenotypic markers. *Histochem Cell Biol.* 2009;132(5):533-46. doi: 10.1007/s00418-009-0629-6.
14. Prockop DJ. Marrow stromal cells as stem cells for nonhematopoietic tissues. *Science.* 1997;276(5309):71-4. PMID: 9082988.
15. Stagg J. Immune regulation by mesenchymal stem cells: two sides to the coin. *Tissue Antigens.* 2007;69(1):1-9. doi: 10.1111/j.1399-0039.2006.00739.x.
16. Prockop DJ, Oh JY. Mesenchymal stem/stromal cells (MSCs): role as guardians of inflammation. *Mol Ther.* 2012;20(1):14-20. doi: 10.1038/mt.2011.211.
17. Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature.* 2006;440(7081):237-41. doi: 10.1038/nature04516.
18. Vilaysane A, Chun J, Seamone ME, Wang W, Chin R, Hirota S, et al. The NLRP3 inflammasome promotes renal inflammation and contributes to CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(10):1732-44. doi: 10.1681/ASN.2010020143.
19. De Nardo D, Latz E. NLRP3 inflammasomes link inflammation and metabolic disease. *Trends Immunol.* 2011;32(8):373-9. doi: 10.1016/j.it.2011.05.004.
20. Grishman EK, White PC, Savani RC. Toll-like receptors, the NLRP3 inflammasome, and interleukin-1 β in the development and progression of type 1 diabetes. *Pediatr Res.* 2012;71(6):626-32. doi: 10.1038/pr.2012.24.
21. Si Y, Zhao Y, Hao H, Liu J, Guo Y, Mu Y, et al. Infusion of mesenchymal stem cells ameliorates hyperglycemia in type 2 diabetic rats: identification of a novel role in improving insulin sensitivity. *Diabetes.* 2012;61(6):1616-25. doi: 10.2337/db11-1141.
22. Katuchova J, Tothova T, Farkasova Iannaccone S, Toporcer T, Harvanova D, Hildebrand T, et al. Impact of different pancreatic microenvironments

- on improvement in hyperglycemia and insulin deficiency in diabetic rats after transplantation of allogeneic mesenchymal stromal cells. *J Surg Res.* 2012;178(1):188-95. doi: 10.1016/j.jss.2012.02.028.
23. Schu S, Nosov M, O'Flynn L, Shaw G, Treacy O, Barry F, et al. Immunogenicity of allogeneic mesenchymal stem cells. *J Cell Mol Med.* 2012;16(9):2094-103. doi: 10.1111/j.1582-4934.2011.01509.x.
24. Dayan V, Yannarelli G, Billia F, Filomeno P, Wang XH, Davies JE, et al. Mesenchymal stromal cells mediate a switch to alternatively activated monocytes/macrophages after acute myocardial infarction. *Basic Res Cardiol.* 2011;106(6):1299-310. doi: 10.1007/s00395-011-0221-9.
25. Ezquer F, Ezquer M, Contador D, Ricca M, Simon V, Conget PA. The antidiabetic effect of mesenchymal stem cells is unrelated to their transdifferentiation potential but to their capability to restore Th1/Th2 balance and to modify the pancreatic microenvironment. *Stem Cells.* 2012;30(8):1664-74. doi: 10.1002/stem.1132.
26. Ezquer F, Ezquer M, Simon V, Conget P. The antidiabetic effect of MSCs is not impaired by insulin prophylaxis and is not improved by a second dose of cells. *PLoS One.* 2011;6(1):e16566. doi: 10.1371/journal.pone.0016566.
27. Monnerat-Cahli G, Alonso H, Gallego M, Alarcón ML, Bassani RA, Casis O, et al. Toll-like receptor 4 activation promotes cardiac arrhythmias by decreasing the transient outward potassium current (Ito) through an IRF3-dependent and MyD88-independent pathway. *J Mol Cell Cardiol.* 2014 Nov;76:116-25. doi: 10.1016/j.yjmcc.2014.08.012.
28. Morigi M, Rota C, Remuzzi G. Mesenchymal stem cells in kidney repair. *Methods Mol Biol.* 2016;1416:89-107. doi: 10.1007/978-1-4939-3584-0_5.
29. Zhou JY, Zhang Z, Qian GS. Mesenchymal stem cells to treat diabetic neuropathy: a long and strenuous way from bench to the clinic. *Cell Death Discov.* 2016 Jul 11;2:16055. doi: 10.1038/cddiscovery.2016.55.
30. Davey GC, Patil SB, O'Loughlin A, O'Brien T. Mesenchymal stem cell-based treatment for microvascular and secondary complications of diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014 Jun 6;5:86. doi: 10.3389/fendo.2014.00086.
31. Yaochite JN, de Lima KW, Caliri-Oliveira C, Palma PV, Couri CE, Simões BP, et al. Multipotent mesenchymal stromal cells from patients with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus exhibit preserved in vitro and in vivo immunomodulatory properties. *Stem Cell Res Ther.* 2016 Jan 18;7:14. doi: 10.1186/s13287-015-0261-4.
32. Davies LC, Alm JJ, Heldring N, Moll G, Gavin C, Batsis I, et al. Type 1 Diabetes Mellitus donor mesenchymal stromal cells exhibit comparable potency to healthy controls in vitro. *Stem Cells Transl Med.* 2016;5(11):1485-1495. doi: 10.5966/sctm.2015-0272.
33. Stolzing A, Bauer E, Scutt A. Suspension cultures of bone-marrow-derived mesenchymal stem cells: effects of donor age and glucose level. *Stem Cells Dev.* 2012;21(14):2718-23. doi: 10.1089/scd.2011.0406.
34. Stolzing A, Sellers D, Llewelyn O, Scutt A. Diabetes induced changes in rat mesenchymal stem cells. *Cells Tissues Organs.* 2010;191(6):453-65. doi: 10.1159/000281826.
35. Lee RH, Seo MJ, Reger RL, Spees JL, Pulin AA, Olson SD, et al. Multipotent stromal cells from human marrow home to and promote repair of pancreatic islets and renal glomeruli in diabetic NOD/scid mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(46):17438-43. doi: 10.1073/pnas.0608249103.

Evolução e Prognóstico da Regurgitação Paravalvar Após Implante de Valva Aórtica Transcateter

Progression and Prognosis of Paravalvular Regurgitation After Transcatheter Aortic Valve Implantation

Rafael Alexandre Meneguz-Moreno,^{1,2} Antônio de Castro-Filho,¹ Auristela Isabel de Oliveira Ramos,¹ Mayra Zumarraga,¹ David Le Bihan,^{1,3} Rodrigo Barretto,^{1,3} Dimytri Alexandre de Alvim Siqueira,^{1,3} Alexandre Antonio Cunha Abizaid,^{1,3} Amanda Guerra de Moraes Rego Sousa,^{1,3} J. Eduardo Sousa^{1,3}

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,¹ São Paulo, SP; Universidade Federal de Sergipe,² Lagarto, SE; Hospital do Coração da Associação Sanatório Sírio,³ São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: O impacto da regurgitação paravalvar (RPV) após implante de valva aórtica transcater (TAVI) permanece incerto.

Objetivo: Analisar o impacto da RPV na mortalidade e re-hospitalização 1 ano após o TAVI.

Métodos: Entre janeiro de 2009 e junho de 2015, 251 pacientes foram submetidos ao TAVI em dois centros cardiológicos com 3 diferentes próteses. Os pacientes foram analisados de acordo com a gravidade da RPV pós-procedimento.

Resultados: RPV foi classificada como ausente/mínima ou discreta em 92,0% (n = 242) dos pacientes e moderada/grave em 7,1% (n = 18). Os pacientes com RPV moderada/importante apresentaram maior grau de calcificação aórtica (22,0% vs. 6,0%; p = 0,03), creatinina sérica (1,53 ± 0,71 vs. 1,18 ± 0,43 mg/dL; p = 0,01), menor área valvar aórtica (0,61 ± 0,12 vs. 0,69 ± 0,17 cm²; p = 0,05) e menor fração de ejeção do ventrículo esquerdo (49,17 ± 14,79% vs. 58,82 ± 12,14%; p = 0,009). Nos pacientes com RPV moderada/importante a necessidade de pós-dilatação foi maior (p = 0,025) e eventualmente com balão de diâmetro maior (p = 0,04). Ao final de 1 ano, a mortalidade por todas as causas foi similar em ambos os grupos (16,7% vs. 12,0%; p = 0,08), assim como re-hospitalização (11,1% vs. 7,3%; p = 0,91). O grau de RPV ao longo do primeiro ano reduziu progressivamente (p < 0,01). A presença de RPV moderada/importante não foi associada a maiores taxas de mortalidade em 1 ano [RR (risco relativo): 0,76; IC (intervalo de confiança) 95%: 0,27-2,13; p = 0,864], re-hospitalização (RR: 1,08; IC 95%: 0,25-4,69; p = 0,915) ou desfecho combinado (RR: 0,77; IC 95%: 0,28-2,13; p = 0,61).

Conclusões: Nesta amostra, a presença de regurgitação paravalvar moderada/importante não foi um preditor de mortalidade ou reinternação a longo prazo. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(6):590-598)

Palavras-chave: Insuficiência da Valva Aórtica / complicações; Implante de Prótese de Valva Aórtica; Prognóstico; Mortalidade.

Abstract

Background: The impact of paravalvular regurgitation (PVR) following transcatheter aortic valve implantation (TAVI) remains uncertain.

Objective: To evaluate the impact of PVR on mortality and hospital readmission one year after TAVI.

Methods: Between January 2009 and June 2015, a total of 251 patients underwent TAVI with three different prostheses at two cardiology centers. Patients were assessed according to PVR severity after the procedure.

Results: PVR was classified as absent/trace or mild in 92.0% (n = 242) and moderate/severe in 7.1% (n = 18). The moderate/severe PVR group showed higher levels of aortic calcification (22% vs. 6%, p = 0.03), higher serum creatinine (1.5 ± 0.7 vs. 1.2 ± 0.4 mg/dL, p = 0.014), lower aortic valve area (0.6 ± 0.1 vs. 0.7 ± 0.2 cm², p = 0.05), and lower left ventricular ejection fraction (49.2 ± 14.8% vs. 58.8 ± 12.1%, p = 0.009). Patients with moderate/severe PVR had more need for post-dilatation (p = 0.025) and use of larger-diameter balloons (p = 0.043). At one year, all-cause mortality was similar in both groups (16.7% vs. 12%, p = 0.08), as well as rehospitalization (11.1% vs. 7.3%, p = 0.915). PVR grade significantly reduced throughout the first year after the procedure (p < 0.01). The presence of moderate/severe PVR was not associated with higher one-year mortality rates (HR: 0.76, 95% CI: 0.27-2.13, p = 0.864), rehospitalization (HR: 1.08, 95% CI: 0.25-4.69, p = 0.915), or composite outcome (HR: 0.77, 95% CI: 0.28-2.13, p = 0.613).

Conclusion: In this sample, moderate/severe PVR was not a predictor of long-term mortality or rehospitalization. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(6):590-598)

Keywords: Aortic Valve Insufficiency / complications; Heart Valve Prosthesis Implantation; Prognosis; Mortality.

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

Correspondência: Rafael Alexandre Meneguz-Moreno •

Av. Onze de Junho, 99 apto 113 A. CEP 04041-050, Vila Clementino, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: rafael.meneguz@yahoo.com.br

Artigo recebido em 06/11/2016, revisado em 22/05/2017, aceito em 05/07/2017

DOI: 10.5935/abc.20170172

Introdução

Os pacientes com estenose aórtica grave, sintomáticos, de alto risco cirúrgico, tiveram uma evolução favorável, quando tratados com implante de prótese aórtica transcatheter (TAVI), conforme descrito em vários estudos randomizados.¹⁻³

Apesar de essa técnica ter alcançado relativa maturidade, a regurgitação paravalvar (RPV) continua sendo uma possível complicação pós-TAVI. Ainda não está claramente definido se a presença de RPV está diretamente relacionada a pior prognóstico, ou trata-se simplesmente de uma associação.⁴

No grupo de pacientes inoperáveis do estudo PARTNER (*Placement of Aortic Transcatheter Valves*), a presença de RPV moderada/grave teve um impacto negativo na mortalidade por todas as causas em 1 ano de seguimento.² Por outro lado, no grupo de pacientes com alto risco, mesmo a presença de RPV discreta pós-TAVI foi associada com aumento de mortalidade.^{5,6} No entanto, em outro estudo randomizado intitulado *CoreValve U.S. Pivotal Trial*,³ observou-se uma gradual redução da gravidade da RPV no decorrer de um ano, e apenas a RPV grave foi associada com mortalidade.

O objetivo do presente estudo é avaliar a presença e evolução do grau de RPV ao longo do primeiro ano pós-TAVI, e seu impacto nos desfechos clínicos adversos.

Métodos

Classificação da estenose aórtica pela ecocardiografia

O exame de ecocardiograma, com análise da área valvar aórtica (AVA) e regurgitação aórtica, era realizado em todos os pacientes utilizando o método multiparamétrico conforme as diretrizes.^{7,8}

Seleção de pacientes e indicação do procedimento

Para a estimativa de risco, foram utilizados as recomendações do STS⁹ (*Society of Thoracic Surgeons*), o EuroSCORE II¹⁰ (*European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*) logístico e o EuroSCORE II.¹¹

Todos os pacientes com estenose aórtica grave (área valvar $\leq 1,0$ cm²), sintomáticos e com alto risco cirúrgico, que foram submetidos ao TAVI entre janeiro de 2009 e junho de 2015 em dois centros cardiológicos brasileiros de referência foram incluídos nesta análise. A equipe multidisciplinar foi semelhante em ambos os centros.

Os dados foram coletados do banco de dados de cada instituição, registrados em formulários apropriados desenvolvidos para o estudo e armazenados em planilhas eletrônicas.

O seguimento clínico e ecocardiográfico foi realizado em 30 dias, 6 meses e 1 ano, com visitas médicas e contato telefônico, conforme a prática clínica de cada centro.

Os pacientes foram incluídos nesse estudo prospectivo após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa de cada instituição em conformidade com os princípios da Declaração de Helsinki.

Procedimento e técnica de implante

As próteses percutâneas utilizadas foram as auto-expansíveis CoreValve (Medtronic, Minneapolis, EUA) e a Acurate (Symetis SA, Lausanne, Suíça), além da prótese balão-expansível Edwards Sapien-XT (Edwards Lifesciences, Irvine, EUA) cuja escolha era realizada pelo operador.

A maioria dos procedimentos foi feita sob anestesia geral e com o uso do ecocardiograma transesofágico durante o procedimento. O acesso vascular transfemoral foi indicado em todos os pacientes com acesso vascular favorável, sendo utilizado o dispositivo hemostático específico de fechamento arterial mediado por sutura Perclose Proglide® (Abbott Vascular™, Santa Clara, EUA) ou acesso cirúrgico. Em caso da impossibilidade da via transfemoral, utilizou-se o acesso transapical, transaórtico ou a via subclávia. A pré-dilatação, assim como a pós-dilatação, foi realizada a critério da equipe de intervenção. Quando possível, os pacientes foram extubados ainda na sala do procedimento e mantidos em observação na Unidade de Terapia Intensiva por 24-48h. A alta hospitalar ocorreu de acordo com a evolução clínica pós-TAVI. Os dados hemodinâmicos após o implante foram obtidos intra-procedimento e por meio do ecocardiograma antes da alta hospitalar.

Definições

Foi considerado sucesso do dispositivo: implante de uma única prótese em local planejado, com ausência de desproporção prótese-paciente (*mismatch*), obtenção de gradiente transvalvar aórtico médio < 20 mmHg e ausência de regurgitação aórtica maior ou igual a moderada, conforme resultado do ecocardiograma.

Os desfechos primários foram definidos de acordo com os critérios *Valve Academic Research Consortium* (VARC-2)^{12,13} e sistematicamente avaliados por dois cardiologistas experientes. O desfecho primário foi composto por mortalidade global e re-hospitalização devido a causa cardíaca. Os desfechos secundários considerados foram óbito de origem cardíaca, classificação de dispneia da NYHA (*New York Heart Association*), infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico.

Seguimento clínico

O seguimento clínico e ecocardiográfico foi feito em 30 dias após a alta e a cada seis meses.

A terapia dupla de antiagregação plaquetária foi iniciada com uma dose de ataque de clopidogrel e ácido acetilsalicílico (AAS) 24h antes do procedimento, mantendo-se clopidogrel 75 mg/dia até 6 meses e AAS 100 mg/dia contínuo.

Seguimento ecocardiográfico

A avaliação da prótese aórtica foi realizada de acordo com os critérios do *Valve Academic Research Consortium* (VARC-1), Sociedade Americana de Ecocardiografia e Sociedade Européia de Ecocardiografia.^{1,8,14,15}

O ecocardiograma foi realizado por dois ecocardiografistas experientes e os pacientes foram classificados de acordo com

o grau de RPV em ausente/mínimo, discreto, moderado ou grave utilizando critério semi-quantitativo, como previamente descrito.¹⁶

Análise estatística

As variáveis contínuas foram descritas como média e desvio padrão e comparadas usando um teste ANOVA (*one-way*) após testar a normalidade da distribuição pelo teste de Shapiro-Wilk. As variáveis categóricas foram descritas como números absolutos e percentuais e foram analisadas pelo teste do qui-quadrado ou exato de Fisher quando apropriado. Para se analisar a magnitude da evolução da RPV a partir da RPV pós-procedimento, a homogeneidade da distribuição em cada subgrupo da RPV ao longo do tempo foi testada pelo teste de Stuart-Maxwell (Teste de McNemar generalizado). A análise de sobrevida foi realizada por meio do método de Kaplan-Meier e a diferença entre os subgrupos de RPV foi comparada usando o teste de *log-rank*. Os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. Para realização das análises, foram utilizados o programa R, versão 3.1 (*The R Foundation for Statistical Computing*, Viena, Áustria) e o programa SPSS (*Statistical Package for the Social Science*, Chicago, EUA) versão 20.

Resultados

Pacientes

No período estudado, um total de 259 pacientes foram submetidos ao TAVI. Seis pacientes morreram durante o procedimento e dois pacientes perderam o seguimento e, portanto, foram excluídos dessa pesquisa. Dos 251 restantes, o estudo ecocardiográfico realizado antes da alta hospitalar, identificou 18 pacientes (7,1%) com RPV moderada (Grupo 1) e 233 pacientes (92,8%) do Grupo 2, com RPV ausente/mínima ($n = 145$) ou discreta ($n = 88$). Não houve nenhum caso de RPV grave nessa amostra.

A média das idades foi de $82,16 \pm 6,70$ anos, e mais da metade dos pacientes (55,5%) era do sexo feminino. Em 224 pacientes (89,2%), o TAVI foi realizado pelo acesso transfemoral. A média do STS escore foi de $6,62 \pm 4,78\%$, e 78,9% apresentavam-se com insuficiência cardíaca classe funcional NYHA III ou IV. O grupo 1 apresentava valva aórtica com maior grau de calcificação (22,0% vs. 6,0%; $p = 0,03$), níveis de creatinina mais elevados ($1,53 \pm 0,71$ vs. $1,18 \pm 0,43$ mg/dL; $p = 0,014$), AVA menor ($0,61 \pm 0,12$ vs. $0,69 \pm 0,17$ cm²; $p = 0,05$) e disfunção ventricular esquerda mais acentuada ($49,17 \pm 14,79\%$ vs. $58,82 \pm 12,14\%$; $p = 0,009$). As características basais da população estudada estão apresentadas na Tabela 1.

Nos pacientes com RPV moderada/grave, houve uma maior necessidade de pós-dilatação ($p = 0,025$), assim como eventualmente a necessidade de uso de balões de diâmetros maiores ($p = 0,043$). Os dados e características do procedimento de TAVI estão apresentados na Tabela 2.

Seguimento

Ao final de um ano, 134 pacientes apresentavam duas análises ecocardiográfica (pós-procedimento e 1 ano), e

desses, houve uma melhora de pelo menos 1 grau de RPV ou sem mudanças em 111 (82,8%) pacientes ($p < 0,01$) e uma piora em 23 (17,1%) (Figura 1). Dos 18 pacientes com RPV moderada e grave antes da alta hospitalar, 16 (88,9%) apresentaram uma melhora de pelo menos 1 grau em 1 ano de seguimento e nenhum paciente evoluiu com RPV grave.

O seguimento médio dos pacientes foi de 13,2 meses (intervalo interquartil: 1,15-13,08). Ao final de 1 ano, a mortalidade por todas as causas foi similar em ambos os grupos (16,7% vs. 12,0%; $p = 0,081$), assim como a re-hospitalização por causa cardíaca (11,1% vs. 7,3%; $p = 0,915$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos na mortalidade por todas as causas (RR: 0,76; IC 95%: 0,27-2,13; $p = 0,864$), re-hospitalização por causa cardíaca (RR: 1,08; IC 95%: 0,25-4,69; $p = 0,915$), ou ao desfecho combinado (RR: 1,06; IC 95%: 0,54-2,06; $p = 0,873$) (Figura 2). Da mesma forma, não houve diferenças entre os grupos em relação a outros desfechos clínicos ao longo de 1 ano (Tabela 3).

Com relação a sintomas de dispnéia, aos 6 meses não houve diferença entre os grupos NYHA ($p = 0,861$), enquanto que ao final de 1 ano o grupo de RPV moderada/grave apresentou-se mais sintomático ($p = 0,047$) (Figura 3). Considerando apenas as classes funcionais III e IV, não houve diferença ao final de 6 meses (0% no grupo 1 vs. 4,7% no grupo 2, $p = 0,99$) ou 1 ano (6,7% no grupo 1 vs. 0,9% no grupo 2; $p = 0,22$).

Discussão

A análise desta amostra de pacientes adiciona alguns aprendizados acerca da RPV pós-TAVI: 1) a ocorrência de RPV é relativamente frequente, porém discreta em sua maioria (92,6%); 2) os dados ecocardiográficos apontaram para uma involução do grau de RPV ao longo do primeiro ano; 3) os dados não demonstraram que a RPV moderada/grave esteja relacionada com pior prognóstico, apesar de que, ao final de 1 ano, esses pacientes tiveram mais sintomas de insuficiência cardíaca.

A ocorrência de RPV pós-TAVI é bastante variável (50-85%) entre os estudos,¹⁷ principalmente devido à dificuldade técnica para o diagnóstico e à curva de aprendizado, além das diferentes modalidades de exame de imagem, como ecocardiografia transtorácica e transeofágica, angiografia, angiotomografia computadorizada e ressonância magnética.¹⁸ A maior metanálise no assunto relata a incidência em torno de 7,4% de RPV moderada a grave, com próteses consideradas de primeira geração (Sapien-XT e CoreValve).¹⁹

Com as próteses mais recentes, como a SAPIEN-3 (Edwards Lifesciences, Irvine, EUA) e a CoreValve Evolut-R (Medtronic, Minneapolis, EUA) a incidência de RPV moderada/grave aos 30 dias foi em torno de 2,0-3,4%.²⁰⁻²² Da mesma forma, com a expansão do TAVI para grupos de menor risco cirúrgico e o uso das novas próteses reposicionáveis como a Edwards CENTERA (Edwards Lifesciences, Irvine, EUA), JenaValve (JenaValve Technology Inc., Irvine, EUA), Lotus Valve™ System (Boston Scientific, Massachusetts, EUA) e Portico™ (St. Jude Medical Inc., Minnesota, EUA), o objetivo é uma redução cada vez maior. A estrutura inclui novos mecanismos para reduzir a incidência de RPV, como mecanismo de ancoragem ou saias adaptadas na parte inferior da prótese que promovem uma selagem das superfícies irregulares com o anel aórtico.

Tabela 1 – Características basais

	Todos (n = 251)	RPV moderada/grave (n = 18)	RPV ausente/mínima ou leve (n = 233)	Valor de p
Características clínicas				
Idade (anos)	82,16 ± 6,70	80,50 ± 7,96	82,28 ± 6,59	0,680
Sexo feminino	138 (55,5%)	6 (33,3%)	132 (56,7%)	0,083
Peso (kg)	68,42 ± 12,87	67,33 ± 12,69	68,51 ± 12,91	0,592
IMC (kg/m ²)	26,44 ± 4,49	25,43 ± 4,32	26,52 ± 4,50	0,320
Síncope/Pré-síncope	52 (20,7%)	5 (27,8%)	47 (20,2%)	0,442
DM	85 (33,9%)	5 (27,8%)	80 (34,3%)	0,571
DM insulino-dependente	21 (8,4%)	1 (5,6%)	10 (8,6%)	0,654
DPOC	36 (14,3%)	2 (11,1%)	34 (14,6%)	0,684
Dislipidemia	159 (63,3%)	12 (66,7%)	147 (63,1%)	0,761
Hipertensão	208 (82,9%)	15 (83,3%)	193 (82,8%)	0,956
Tabagismo	44 (17,5%)	4 (22,2%)	40 (17,2%)	0,586
DVP	54 (21,5%)	4 (22,2%)	50 (21,5%)	0,939
Doença carotídea	44 (17,5%)	4 (22,2%)	40 (17,2%)	0,586
Fibrilação atrial	2 (0,8%)	1 (5,6%)	1 (0,4%)	0,138
AVC prévio	14 (5,6%)	1 (5,6%)	13 (5,6%)	0,996
Sequela neurológica	13 (5,2%)	1 (5,6%)	12 (5,2%)	0,940
DAC ≥ 50%	131 (52,2%)	9 (50%)	122 (52,4%)	0,846
CRM	52 (20,7%)	4 (22,2%)	48 (20,6%)	0,771
ICP prévia	62 (24,7%)	3 (16,7%)	59 (25,3%)	0,573
IAM	43 (17,1%)	5 (27,8%)	38 (16,3%)	0,213
IAM < 30 dias	3 (1,2%)	1 (5,6%)	2 (0,9%)	0,07
MP prévio	28 (11,2%)	1 (5,6%)	27 (11,6%)	0,702
CDI prévio	2 (0,8%)	0	2 (0,9%)	0,861
NYHA				0,841
I	11 (4,5%)	0	11 (4,9%)	
II	41 (16,8%)	2 (11,1%)	39 (17,3%)	
III	159 (65,2%)	14 (77,8%)	145 (64,2%)	
IV	33 (13,5%)	2 (11,1%)	31 (13,7%)	
Aorta em porcelana	13 (5,2%)	2 (11,1%)	11 (4,7%)	0,238
Valvuloplastia prévia	17 (6,8%)	3 (16,7%)	14 (6,0%)	0,111
Creatinina (mg/dL)	1,21 ± 0,47	1,53 ± 0,71	1,18 ± 0,43	0,014
TFG (mL/min.1.73m ²)	42,97 ± 26,58	38,3 ± 13,53	43,3 ± 27,39	0,374
Cl. Creat. < 50 mL/min.1.73m ²	142 (56,6%)	14 (77,8%)	128 (54,9%)	0,05
Log. EuroSCORE (%)	21,5 ± 11,96	25,17 ± 13,26	21,21 ± 11,83	0,211
EuroSCORE II (%)	7,57 ± 6,30	7,5 ± 6,19	8,34 ± 7,77	0,849
STS (%)	6,62 ± 4,78	6,35 ± 2,46	6,64 ± 4,92	0,462
Variáveis ecocardiográficas				
AVA (cm ²)	0,69 ± 0,17	0,61 ± 0,12	0,69 ± 0,17	0,056
Anel valvar aórtico (cm ²)	22,32 ± 5,25	20,93 ± 8,99	22,43 ± 4,86	0,287
FEVE (%)	58,11 ± 12,58	49,17 ± 14,79	58,82 ± 12,14	0,009
Gradiente médio (mmHg)	53,58 ± 15,62	52,44 ± 20,51	53,67 ± 15,22	0,471
Gradiente máximo (mmHg)	86,45 ± 23,34	85,94 ± 31,24	86,49 ± 22,7	0,701

Continuação

DDFVE (mm), média ± DP	50,81 ± 7,28	54,76 ± 8,04	50,51 ± 7,16	0,030
PAP (mmHg), média ± DP	49,14 ± 14,0	51,18 ± 13,22	48,97 ± 14,08	0,451
Calcificação de valva aórtica de grau acentuado	18 (7,2%)	4 (22,2%)	14 (6,0%)	0,030
Grau de regurgitação aórtica ≥ 2	25 (7,6%)	3 (16,7%)	16 (6,9%)	0,297
Grau de regurgitação mitral ≥ 2	47 (17,5%)	5 (27,8%)	42 (16,7%)	0,395

Dados são expressos em média ± DP ou número absoluto e porcentagem, se apropriado. AVA: área valvar aórtica; IMC: índice de massa corpórea; CRM: cirurgia de revascularização miocárdica; DAC: doença arterial coronariana; Cl-Creat: clearance de creatinina calculado pela fórmula Cockcroft-Gault; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; DM: diabetes mellitus; EuroSCORE: european system for cardiac operative risk evaluation; DDFVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; CDI: cardiodesfibrilador implantável; MP: marcapasso; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DVP: doença vascular periférica; IAM: infarto agudo do miocárdio; ICP: intervenção coronária percutânea; PAP: pressão arterial pulmonar; STS: Society of Thoracic Surgeons; NYHA: classe funcional New York Heart Association.

Tabela 2 – Dados do procedimento de implante de valva aórtica transcater

	Todos (n = 251)	RPV moderada/grave (n = 18)	RPV ausente/mínima ou leve (n = 233)	Valor de p
Tempo de procedimento (min)	97,55 ± 47,32	125,06 ± 39,97	95,41 ± 47,25	0,002
Volume de contraste (mL)	128,31 ± 74,32	123,75 ± 35,19	128,64 ± 76,45	0,479
Tipo de prótese				0,350
Sapien-XT	96 (38,3%)	4 (22,2%)	92 (39,5%)	
CoreValve	95 (37,8%)	9 (50%)	86 (36,9%)	
Acurate	60 (23,9%)	5 (27,8%)	55 (23,6%)	
Anestesia geral	242 (96,4%)	18 (100%)	224 (96,1%)	0,395
Via de acesso				0,680
Femoral	224 (89,2%)	17 (94,4%)	207 (88,8%)	
Transapical	10 (4,0%)	0	10 (4,3%)	
Transaórtica	13 (5,2%)	1 (5,6%)	12 (5,2%)	
Subclávia	1 (0,4%)	0	1 (0,4%)	
Dispositivos de compressão hemostática	170 (75,7%)	13 (72,2%)	177 (76%)	0,792
Valvuloplastia pré, intra-procedimento	185 (73,7%)	16 (88,9%)	169 (72,5%)	0,128
Valvuloplastia pré, intra-procedimento (diâmetro do balão)	19,31 ± 6,37	18,17 ± 8,48	19,42 ± 6,14	0,556
Pós-dilatação	80 (31,9%)	10 (55,6%)	70 (30%)	0,025
Pós-dilatação (diâmetro do balão)	23,19 ± 1,94	24,2 ± 0,92	23,04 ± 2	0,043
Necessidade de MP definitivo	29 (11,6%)	2 (11,1%)	27 (11,6%)	0,953
Variáveis ecocardiográficas pós-procedimento				
AVA (cm ²)	1,88 ± 0,29	1,89 ± 0,23	1,88 ± 0,30	0,742
FEVE (%)	58,61 ± 13,54	51,56 ± 19,73	59,2 ± 12,77	0,175
DDFVE (mm)	49,48 ± 10,53	51,94 ± 15,11	49,26 ± 10,07	0,027
Gradiente médio (mmHg)	10,70 ± 4,70	11,00 ± 3,79	10,67 ± 4,77	0,684
Gradiente máximo (mmHg)	20,18 ± 8,30	20,56 ± 7,28	20,15 ± 8,40	0,847
PAP (mmHg)	45,83 ± 16,74	53,67 ± 18,78	45,05 ± 16,37	0,225

Dados são expressos em média ± DP ou número absoluto e porcentagem se apropriado. AVA: área valvar aórtica; DDFVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IAM: infarto agudo do miocárdio; PAP: pressão arterial pulmonar; MP: marca-passo.

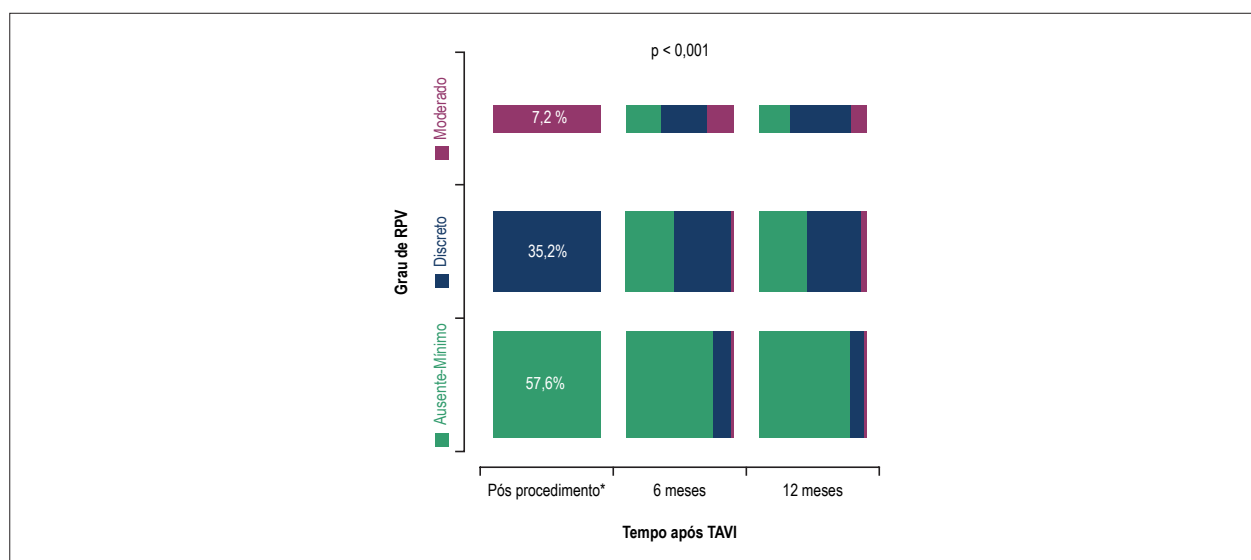


Figura 1 – Distribuição da proporção de pacientes com diferentes graus de regurgitação paravalvar (RPV) ao longo de 1 ano após implante transcateeter de valva aórtica (TAVI) com análise ecocardiográfica seriada. *avaliação ecocardiográfica antes da alta hospitalar.

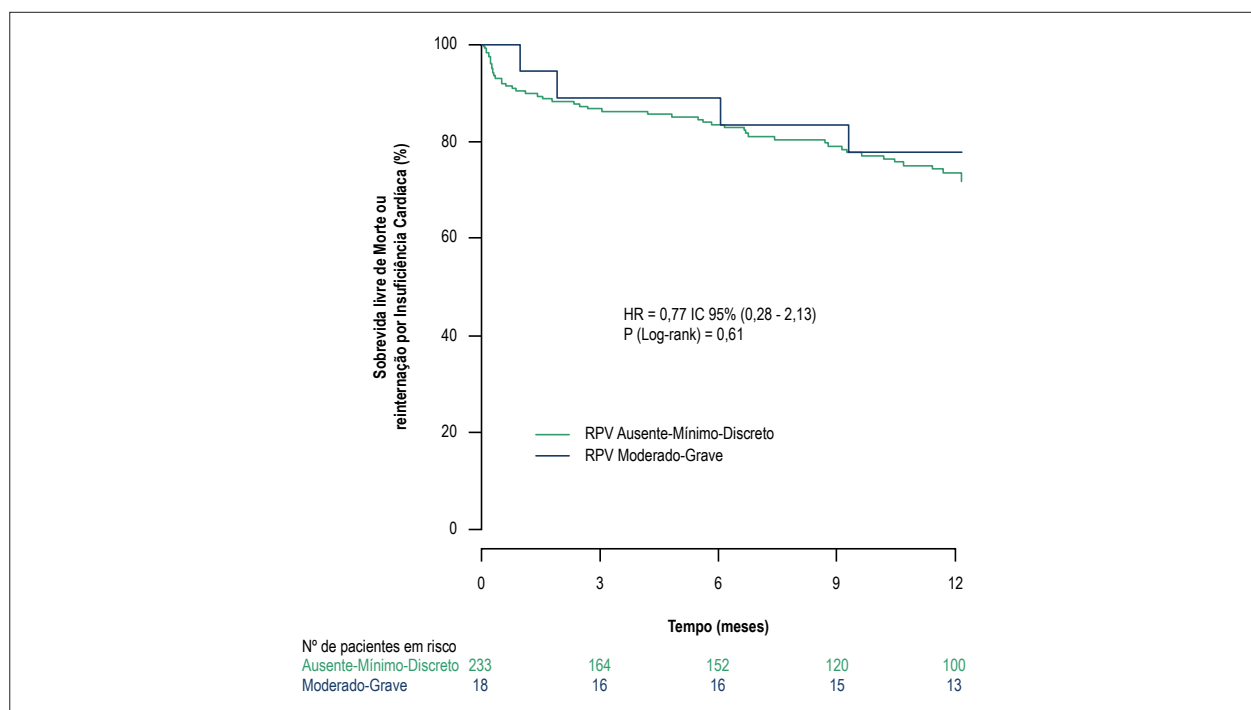


Figura 2 – Curvas de Kaplan-Meier demonstrando a comparação da taxa de sobrevida acumulada livre de óbito por todas as causas ou necessidade de re-hospitalização por causa cardíaca ao longo do primeiro ano após implante transcateeter de valva aórtica (TAVI) em pacientes com regurgitação paravalvar (RPV) ausente/mínima ou discreta em comparação com pacientes com RPV moderada a grave.

Nos pacientes com regurgitação moderada/importante a necessidade de pós-dilatação acabou sendo maior e eventualmente com balões de diâmetros maiores, muito provavelmente por calcificação valvar mais acentuada e anel valvar maior, além do maior tempo do procedimento, apesar de não ter sido feita uma análise de preditores independentes de RPV moderada a grave. Em outras séries já publicadas, um

anel aórtico mais largo²³ e calcificação importante também foram associados a maiores taxas de RPV após procedimento.²⁴ De forma semelhante, o grupo 2 associou-se a uma amostra de pacientes mais debilitados, com uma menor AVA, maior disfunção ventricular esquerda e função renal mais deteriorada, o que gera uma tendência aos pacientes com RPV serem de maior gravidade antes do procedimento.

Tabela 3 – Taxa de eventos um ano após implante de valva aórtica transcaterter

	Todos (n = 251)	RPV moderada/grave (n = 18)	RPV ausente/mínima ou leve (n = 233)	Valor de p
Eventos				
Desfecho primário combinado	54 (21,5%)	4 (22,2%)	50 (21,5%)	0,614
Mortalidade por todas as causas	31 (12,4%)	3 (16,7%)	28 (12,0%)	0,811
Morte de causa cardiovascular	22 (8,8%)	3 (13,6%)	19 (8,2%)	0,218
Re-hospitalização por causa cardíaca	19 (7,6%)	2 (11,1%)	17 (7,3%)	0,915
AVC	8 (3,2%)	1 (5,6%)	7 (3,0%)	0,124
IAM	2 (0,8%)	0	2 (0,9%)	1,000

Dados são expressos em média $\pm$ DP ou número absoluto (%), se apropriado. AVC: acidente vascular cerebral; IAM: infarto agudo do miocárdio; TAVI: implante de valva aórtica transcaterter.

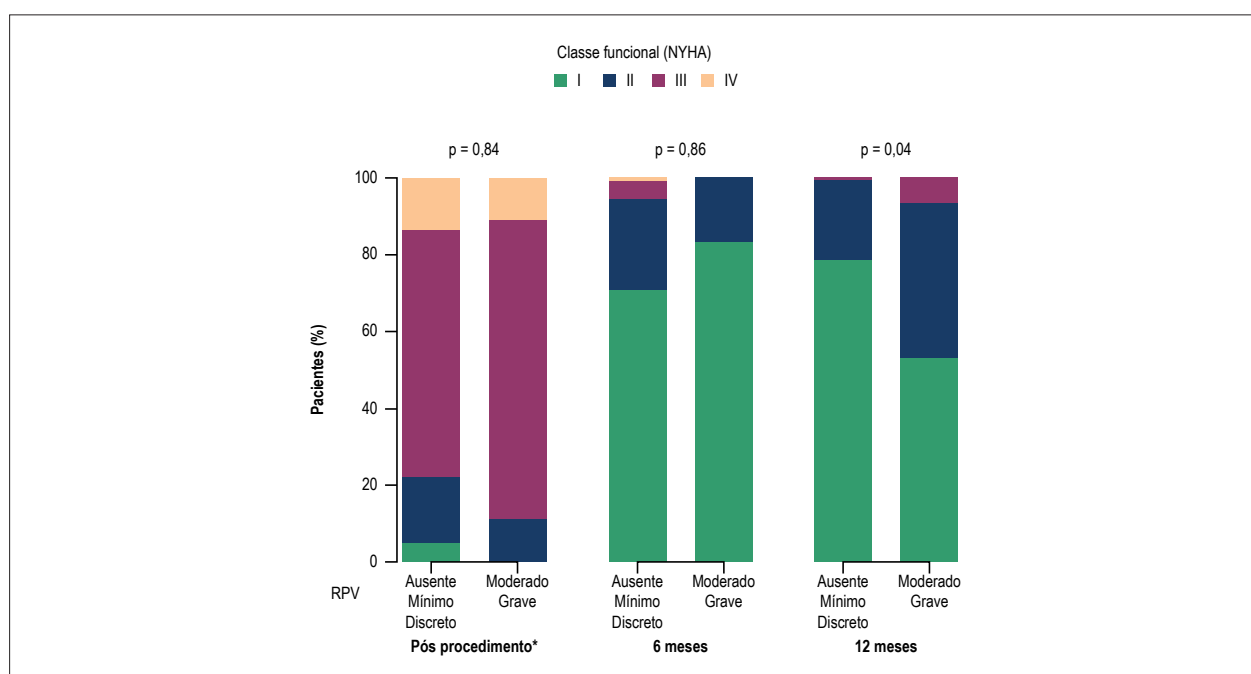


Figura 3 – Gráfico de barras mostrando a distribuição da proporção de pacientes com diferentes graus de regurgitação paravalvar (RPV) e classe funcional NYHA (New York Heart Association) pós-procedimento e ao longo de 1 ano após implante transcaterter de valva aórtica (TAVI) *avaliação ecocardiográfica antes da alta hospitalar

Classicamente, a RPV moderada a grave mostrou-se associada com desfechos clínicos ruins a curto e a longo prazo.^{6,17,25,26} No entanto, pouco se tem relatado sobre a progressão da RPV em função do tempo e sua associação com desfechos clínicos e piora dos sintomas. Os estudos iniciais com seguimento mais prolongado mostram uma redução da RPV moderada/grave, mas esse efeito pode ser atribuído ao óbito dos pacientes mais graves e com maior risco de óbito. A redução progressiva da gravidade da regurgitação pode estar também relacionada ao remodelamento do anel aórtico, expansão das bordas de nitinol e da alteração da geometria do ventrículo esquerdo.^{4,6,26,27}

No estudo *CoreValve U.S. Pivotal Trial*,³ houve uma melhora progressiva do grau de RPV ao longo de 1 ano e apenas a RPV grave pós-TAVI teve associação com taxas de mortalidade mais

elevadas, o que poderia ser atribuído ao remodelamento da raiz aórtica.³ Nesse estudo,³ entre a alta hospitalar e 1 ano de seguimento, 44% dos pacientes mostraram uma melhora da RPV em pelo menos 1 grau, e 18% pioraram, sendo a maioria com RPV discreta. No estudo de Oh et al.,²⁷ dos pacientes com RPV moderada, 83% melhoraram em até 1 grau até 1 ano de seguimento, similar aos nossos resultados. No estudo PARTNER, 31,9% dos pacientes tiveram uma melhora no grau de RPV ao longo de 2 anos.^{16,28}

A associação dos sintomas por meio da classificação NYHA com o grau de RPV não foi um fenômeno explorado nos estudos. Há um único estudo recente que mostrou que pacientes com maior gravidade na RPV apresentaram menor incremento na classe funcional NYHA do que os pacientes com RPV leve ou ausente aos 6 meses.⁴ Em nosso estudo, aos

6 meses, os pacientes que permaneceram com RPV moderada não se apresentaram com pior classe funcional NYHA, sendo que com 1 ano ocorreu o contrário. No entanto, considerando apenas as classes III e IV, não houve diferença e esse fenômeno precisa ser melhor elucidado.

Limitações

Este foi um estudo retrospectivo e observacional, tendo, portanto, limitações óbvias. A amostra de pacientes é pequena, o que limita conclusões quanto aos desfechos clínicos e análise de preditores, sem poder suficiente para conclusões definitivas sobre análise de mortalidade principalmente. Além disso, o método único para avaliação da RPV (ecocardiografia), a quantificação do seu grau, a dificuldade técnica, e o fato da avaliação ser diferentes para próteses diferentes, são questões a serem consideradas. As análises ecocardiográficas não foram realizadas por um *Core-lab* independente, e os dados ecocardiográficos também não estavam disponíveis em todos os pacientes nos diferentes períodos de seguimento. Dessa forma, analisamos os dados aos pares. O estudo está bem representado como gerador de hipótese e sugere estudos complementares futuros sobre o tema.

Conclusão

A RPV após TAVI permanece frequente, e há diferenças nas características basais clínicas e ecocardiográficas entre os grupos de diferente gravidade. Nessa amostra, a presença de RPV moderada e grave após procedimento não foi um preditor de mortalidade ou reinternação de causa cardíaca a médio prazo, o que é de certa forma atribuído à melhora do grau de regurgitação ao longo do primeiro ano pós TAVI. Para estudos futuros, os autores acreditam que é crucial a

identificação dos pacientes com maior risco de piora ou de não melhora da RPV, assim como do mecanismo relacionado, além de um seguimento mais prolongado desses pacientes.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Meneguz-Moreno RA, Castro-Filho A, Ramos AIO, Zumarraga M, Le Bihan D, Barretto R, Siqueira DAA, Abizaid AAC; Obtenção de dados: Meneguz-Moreno RA, Zumarraga M, Le Bihan D, Barretto R, Siqueira DAA; Análise e interpretação dos dados: Meneguz-Moreno RA, Castro-Filho A, Ramos AIO; Análise estatística: Castro-Filho A; Redação do manuscrito: Meneguz-Moreno RA, Ramos AIO; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Meneguz-Moreno RA, Ramos AIO, Le Bihan D, Barretto R, Siqueira DAA, Abizaid AAC, Sousa AGMR, Sousa JE.

Potencial conflito de interesses

Dr. Dimytri A. Siqueira é consultor das empresas Edwards, Medtronic e Symetis. O Dr. Alexandre Abizaid é consultor das empresas Edwards, Medtronic e Symetis. Os demais autores declaram não haver conflito de interesses relacionado a este manuscrito.

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. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010;363(17):1597-607. doi: 10.1056/NEJMoa1008232.
2. Makkar RR, Fontana GP, Jilaihawi H, Kapadia S, Pichard AD, Douglas PS, et al; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2012;366(18):1696-704. doi: 10.1056/NEJMoa1202277. Erratum in: *N Engl J Med*. 2012;367(9):881.
3. Popma JJ, Adams DH, Reardon MJ, Yakubov SJ, Kleiman NS, Heimansohn D, et al; CoreValve United States Clinical Investigators. Transcatheter aortic valve replacement using a self-expanding bioprosthesis in patients with severe aortic stenosis at extreme risk for surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(19):1972-81. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.556.
4. Kodali S, Pibarot P, Douglas PS, Williams M, Xu K, Thourani V, et al. Paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve replacement with the Edwards sapien valve in the PARTNER trial: characterizing patients and impact on outcomes. *Eur Heart J*. 2015;36(7):449-56. doi: 10.1093/eurheartj/ehu384.
5. Athappan G, Patvardhan E, Tuzcu EM, Svensson LG, Lemos PA, Fraccaro C, et al. Incidence, predictors, and outcomes of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: meta-analysis and systematic review of literature. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(15):1585-95. doi: 10.1016/j.jacc.2013.01.047.
6. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JC, Makkar RR, et al; PARTNER Trial Investigators. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med*. 2012;366(18):1686-95. doi: 10.1056/NEJMoa1200384.
7. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias C, Baumgartner H, et al; Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*. 2012;33(19):2451-96. doi: 10.1093/eurheartj/ehs109.
8. Zoghbi WA, Chambers JB, Dumesnil JG, Foster E, Gottdiener JS, Grayburn PA, et al. Recommendations for evaluation of prosthetic valves with echocardiography and doppler ultrasound: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Task Force on Prosthetic Valves, developed in conjunction with the American College of Cardiology Cardiovascular Imaging Committee, Cardiac Imaging Committee of the American Heart Association, the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography and the Canadian Society of Echocardiography, endorsed by the American College of Cardiology Foundation, American Heart Association, European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography, and Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(9):975-1014. doi: 10.1016/j.echo.2009.07.013.

9. Anderson RP. First publications from the Society of Thoracic Surgeons National Database. *Ann Thorac Surg*. 1994;57(1):6-7. PMID: 8279920.
10. Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA. The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J*. 2003;24(9):881-2. PMID: 12727160.
11. 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. doi: 10.1093/ejcts/ezs043.
12. Kappetein AP, Head SJ, Genereux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(15):1438-54. doi: 10.1016/j.jacc.2012.09.001.
13. Leon MB, Piazza N, Nikolsky E, Blackstone EH, Cutlip DE, Kappetein AP, et al. Standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium. *Eur Heart J*. 2011;32(2):205-17. doi: 10.1093/eurheartj/ehq406.
14. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al; Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(12):1440-63. doi: 10.1016/j.echo.2005.10.005.
15. Zamorano JL, Badano LP, Bruce C, Chan KL, Goncalves A, Hahn RT, et al. EAE/ASE recommendations for the use of echocardiography in new transcatheter interventions for valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2011;32(17):2189-214. doi: 10.1093/eurheartj/ehr259.
16. Hahn RT, Pibarot P, Stewart WJ, Weissman NJ, Gopalakrishnan D, Keane MG, et al. Comparison of transcatheter and surgical aortic valve replacement in severe aortic stenosis: a longitudinal study of echocardiography parameters in cohort A of the PARTNER trial (placement of aortic transcatheter valves). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(25):2514-21. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.087.
17. Sponga S, Perron J, Dagenais F, Mohammadi S, Baillot R, Doyle D, et al. Impact of residual regurgitation after aortic valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;42(3):486-92. doi: 10.1093/ejcts/ezs083.
18. Lerakis S, Hayek SS, Douglas PS. Paravalvular aortic leak after transcatheter aortic valve replacement: current knowledge. *Circulation*. 2013;127(3):397-407. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.142000.
19. Genereux P, Head SJ, Van Mieghem NM, Kodali S, Kirtane AJ, Xu K, et al. Clinical outcomes after transcatheter aortic valve replacement using valve academic research consortium definitions: a weighted meta-analysis of 3,519 patients from 16 studies. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(25):2317-26. doi: 10.1016/j.jacc.2012.02.022.
20. Kodali S, Thourani VH, White J, Malaisrie SC, Lim S, Greason KL, et al. Early clinical and echocardiographic outcomes after SAPIEN 3 transcatheter aortic valve replacement in inoperable, high-risk and intermediate-risk patients with aortic stenosis. *Eur Heart J*. 2016;37(28):2252-62. doi: 10.1093/eurheartj/ehw112.
21. Thourani VH, Kodali S, Makkar RR, Herrmann HC, Williams M, Babaliaros V, et al. Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis. *Lancet*. 2016;387(10034):2218-25. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30073-3.
22. Manoharan G, Walton AS, Brecker SJ, Pasupati S, Blackman DJ, Qiao H, et al. Treatment of Symptomatic Severe Aortic Stenosis With a Novel Resheathable Supra-Annular Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve System. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(10):1359-67. doi: 10.1016/j.jcin.2015.05.015.
23. Takagi K, Latib A, Al-Lamee R, Mussardo M, Montorfano M, Maisano F, et al. Predictors of moderate-to-severe paravalvular aortic regurgitation immediately after CoreValve implantation and the impact of postdilatation. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2011;78(3):432-43. doi: 10.1002/ccd.23003.
24. Nombela-Franco L, Rodes-Cabau J, DeLaorchelliere R, Larose E, Doyle D, Villeneuve J, et al. Predictive factors, efficacy, and safety of balloon post-dilation after transcatheter aortic valve implantation with a balloon-expandable valve. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5(5):499-512. doi: 10.1016/j.jcin.2012.02.010.
25. Moat NE, Ludman P, de Belder MA, Bridgewater B, Cunningham AD, Young CP, et al. Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with severe aortic stenosis: the U.K. TAVI (United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation) registry. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(20):2130-8. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.050.
26. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2011;364(23):2187-98. doi: 10.1056/NEJMoa1103510.
27. Oh JK, Little SH, Abdelmoneim SS, Reardon MJ, Kleiman NS, Lin G, et al; CoreValve U.S. Pivotal Trial Clinical Investigators. Regression of Paravalvular Aortic Regurgitation and Remodeling of Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve: An Observation From the CoreValve U.S. Pivotal Trial. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(12):1364-75. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.07.012.
28. Merten C, Beurich HW, Zachow D, Mostafa AE, Geist V, Toelg R, et al. Aortic regurgitation and left ventricular remodeling after transcatheter aortic valve implantation: a serial cardiac magnetic resonance imaging study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2013;6(4):476-83. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.000115.

Intervenção Percutânea no Infarto com Supradesnívelamento do Segmento ST: Revascularização Completa ou Tratamento apenas da Artéria Culpada?

Percutaneous Intervention in ST-Elevation Myocardial Infarction: Culprit-only or Complete Revascularization?

Ana Paula Susin Osório, Alexandre Schaan de Quadros, José Luiz da Costa Vieira, Vera Lucia Portal

Instituto de Cardiologia/Fundação Universitária de Cardiologia (IC/FUC), Porto Alegre, RS – Brasil

Resumo

O adequado manejo da doença arterial coronariana (DAC) multivascular, no contexto do infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST e da intervenção coronariana percutânea primária, é um dos grandes motivos de controvérsia em Cardiologia. Embora as principais diretrizes mundiais não recomendem a revascularização completa de forma rotineira nesses pacientes, recentes ensaios clínicos randomizados (ECRs) têm demonstrado benefício dessa abordagem na redução de desfechos cardiovasculares. Por esse motivo, torna-se imprescindível uma adequada revisão dessas evidências, a fim de que se possa estabelecer uma conduta cientificamente embasada e capaz de trazer benefícios aos pacientes que se apresentam no contexto agudo do infarto do miocárdio. Esta revisão objetivou apresentar de forma objetiva as evidências mais recentes disponíveis a respeito desse tema.

Introdução

A intervenção coronariana percutânea primária (ICPp) representa, atualmente, o tratamento de escolha para o infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST (IAMCSST).¹ Entretanto, apesar de seu incontestável benefício, algumas questões relacionadas à sua adequada aplicação ainda são motivo de controvérsia.

Aproximadamente de 40 a 50% dos pacientes que se apresentam com IAMCSST possuem doença arterial coronariana (DAC) multivascular,² embora a maioria desses indivíduos seja assintomática até a manifestação aguda.³ Sabe-se que, quando comparados com portadores de DAC com acometimento de um único vaso, eles possuem maior taxa de mortalidade e maior incidência de reinfarto não fatal.^{4,5} Dados brasileiros, provenientes do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul, mostram que em um total de 2.469 pacientes atendidos por IAMCSST durante o período

de 2010 a 2014, cerca de 30% possuíam acometimento de dois vasos, e 20%, de três vasos. Em análise multivariada, a DAC de três vasos mostrou ser forte preditor de mortalidade em 30 dias (OR 3,39; IC95% 1,47–3,87; $p < 0,001$).⁶

O prognóstico em longo prazo do infarto agudo do miocárdio (IAM) associado à DAC multivascular é pior provavelmente em razão de uma série de mecanismos patológicos, como: instabilidade adicional de outras placas ateroscleróticas; prejuízo na perfusão miocárdica causada por disfunção endotelial; espasmo microvascular ou inflamação; e redução de contratilidade em zonas não infartadas. Os piores desfechos em longo prazo também podem ser atribuídos à idade mais elevada dos pacientes, mais fatores de risco para aterosclerose e à menor função ventricular esquerda em indivíduos com DAC multivascular.⁷ O benefício da revascularização multiarterial nesse contexto poderia estar relacionado a diminuição do risco de novas oclusões coronarianas, diminuição da carga isquêmica total e melhora do potencial para circulação colateral.

Surge, dessa maneira, um importante questionamento em relação a melhor estratégia de ICPp nesses indivíduos: o tratamento apenas da lesão culpada pelo IAM ou a revascularização completa, com angioplastia de estenoses em artérias não relacionadas ao IAM.

Metanálises de estudos observacionais, em sua maioria registros, têm demonstrado resultados conflitantes quando a ICP é realizada em artérias não culpadas pelo IAM.⁸⁻¹⁰

Cavender et al.⁸ reuniram dados provenientes do *National Cardiovascular Data Registry*, registro americano de 708.481 admissões hospitalares durante os anos de 2004 a 2007, com o objetivo de determinar prevalência, preditores e desfechos intra-hospitalares da revascularização completa no IAM. Os pacientes submetidos à abordagem multivascular apresentavam maior gravidade, com incidência mais elevada de choque cardiogênico, insuficiência cardíaca (IC), fração de ejeção ventricular esquerda menor que 30% e comprometimento da artéria descendente anterior proximal. A mortalidade intra-hospitalar foi maior naqueles submetidos à revascularização completa (7,9% versus 5,1%; $p < 0,01$). Os pacientes em choque cardiogênico que receberam ICP de artérias não culpadas pelo IAM também tiveram maior mortalidade (36,5% versus 27,8%; OR 1,54; IC95% 1,22-1,95).

Já Bangalore et al.⁹ reuniram dados de 19 estudos (61.764 pacientes) que avaliaram IAM e DAC multivascular, com o objetivo de comparar desfechos precoces (< 30 dias) e tardios em pacientes submetidos à ICP apenas da artéria culpada ou revascularização completa. Dos 19 estudos, apenas 2 eram randomizados. Foram excluídos os pacientes

Palavras-chave

Infarto do Miocárdio; Revascularização Miocárdica; Intervenção Coronária Percutânea; Doença da Artéria Coronariana; Stents.

Correspondência: Vera Lucia Portal •

Rua Luciana de Abreu, 471, sala 603. CEP 90570-080, Moinhos de Vento, Porto Alegre, RS – Brasil

E-mail: vera.portal@hotmail.com

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

DOI: 10.5935/abc.20170174

submetidos à estratégia estagiada. Não houve diferença significativa nos desfechos precoces de mortalidade, IAM, acidente vascular cerebral (AVC) e revascularização de vaso alvo. Em longo prazo ($2 \pm 1,1$ anos) também não houve diferença na mortalidade, IAM, AVC, revascularização de vaso alvo e trombose de *stent*, porém foram encontradas reduções de 33% na mortalidade, 43% na necessidade de nova intervenção percutânea e 53% na cirurgia de revascularização miocárdica. Encontrou-se redução significativa de eventos cardiovasculares adversos quando utilizada a estratégia de revascularização completa, em comparação com abordagem apenas da artéria culpada (OR 0,60; IC95% 0,50-0,72).

Em metanálise de 11 estudos, Sethi et al.¹⁰ compararam os desfechos de 4.640 pacientes submetidos à revascularização completa durante o procedimento da ICPp ou na mesma internação com 27.394 pacientes tratados apenas com ICP da artéria culpada pelo IAM. Apenas 2 eram ensaios clínicos randomizados (ECRs), 8 eram estudos observacionais e 1 era caso-controle. A maioria dos pacientes encontrava-se hemodinamicamente estável. Não houve diferença em relação a eventos cardiovasculares maiores (OR 0,95; IC95% 0,47-1,90) e à mortalidade em longo prazo (OR 1,10; IC95% 0,76-1,59). Havia heterogeneidade entre os estudos, além de ausência de estudos com desenho específico para responder a essa questão.

Duas grandes metanálises de estudos observacionais,^{11,12} com mais de 40.000 pacientes cada, relataram que a abordagem completa durante o procedimento de ICPp foi associada com maior mortalidade, enquanto a intervenção estagiada (realizada mais tardiamente durante a internação ou após 30 dias do evento agudo) associou-se à redução de mortalidade. Já pequenos ECRs não mostraram melhora em desfechos ou prognóstico em pacientes tratados com revascularização completa no contexto agudo.^{13,14}

Em metanálise pareada e em rede, envolvendo 4 estudos prospectivos e 14 retrospectivos com um total de 40.280 pacientes, Vlaar et al.¹¹ avaliaram três estratégias de revascularização: 1) ICP apenas da artéria culpada pelo IAM; 2) revascularização completa imediata de uma ou mais artérias não relacionadas ao IAM; 3) revascularização estagiada durante internação hospitalar de uma ou mais artérias não relacionadas ao IAM. Na análise pareada, observou-se que revascularização estagiada associou-se à menor mortalidade em curto e longo prazo, quando comparada com ICP apenas da artéria culpada ou revascularização completa imediata. Revascularização completa imediata teve maiores taxas de mortalidade em curto e longo prazo. Já na metanálise em rede, revascularização estagiada associou-se de forma consistente à menor mortalidade.

De forma semelhante, Bainey et al.¹² realizaram revisão sistemática e metanálise de 26 estudos (46.324 pacientes) comparando estratégias de revascularização para DAC multivascular no IAM. Apenas 3 estudos eram randomizados. Não houve diferença em mortalidade hospitalar, quando comparada à ICP apenas da artéria culpada com revascularização completa, porém houve aumento dessa mortalidade quando a abordagem das outras artérias era realizada durante o mesmo procedimento da ICPp. Redução de mortalidade hospitalar foi observada com revascularização completa estagiada. Com a estratégia de revascularização

completa, houve redução de mortalidade em longo prazo e de necessidade de novas intervenções.

Recomendações das diretrizes

As principais diretrizes que abordam o tratamento do IAMCSST têm desencorajado a ICP de artérias não culpadas pelo IAM. De acordo com o *ESC Guidelines for the Management of Acute Myocardial Infarction in Patients Presenting with ST-Segment Elevation*,¹⁵ publicado em 2012 pela Sociedade Europeia de Cardiologia, não existe evidência para intervenção de emergência em lesões não culpadas pelo IAM. A abordagem da DAC multivascular durante a ICPp só é justificada em casos de choque cardiogênico com presença de múltiplas estenoses críticas ou de lesões altamente instáveis (sinais angiográficos de trombos ou ruptura de lesão) ou de evidência de isquemia persistente a despeito da angioplastia da artéria culpada.

Já a diretriz norte-americana, publicada em 2013 (*2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction*),¹⁶ considerava como classe III (causador de dano) a angioplastia de artérias não culpadas pelo IAM, no contexto da ICPp em pacientes sem comprometimento hemodinâmico. Porém, após o surgimento de novas evidências, principalmente após a publicação do estudo PRAMI,¹⁷ em 2013, foi divulgada uma atualização dessa diretriz, passando a ser considerada como classe IIb a angioplastia da artéria não culpada no momento da ICPp ou como procedimento estagiado antes da alta hospitalar.¹⁸

Mais recentemente, a diretriz brasileira (*V Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST*), publicada em 2015, recomenda que a abordagem percutânea deve ser dedicada à artéria culpada pelo IAM. A revascularização imediata de outras artérias não culpadas pelo evento índice durante a ICP primária pode ser considerada em pacientes selecionados, como em casos de estenose grave de menor complexidade localizada no mesmo sistema coronário relacionado ao vaso infartado e de acordo com criteriosa avaliação da situação clínica e hemodinâmica do paciente (IIb,B).¹⁹

Principais estudos

Um dos primeiros ECRs a abordar o tema foi conduzido em um centro italiano por Politi et al. Foram incluídos 214 pacientes consecutivos com IAM e DAC multivascular no contexto de ICPp. Doença multivascular foi definida como presença de estenose maior do que 70% em duas ou mais coronárias epicárdicas ou em seus ramos principais, em avaliação angiográfica visual. Antes da primeira angioplastia, os pacientes foram randomizados para três estratégias principais: ICP apenas da artéria culpada, revascularização completa estagiada ou revascularização completa no momento da ICPp.²⁰

O desfecho primário considerado foi composto de eventos cardíacos maiores, definido por: morte cardíaca e não cardíaca, mortalidade intra-hospitalar, reinfarto, reinternação hospitalar por síndrome coronariana aguda e necessidade de nova revascularização. Após seguimento de 2,5 anos, pelo

Artigo de Revisão

menos um evento cardíaco maior foi identificado em 42 (50%) dos pacientes tratados apenas com ICP da artéria culpada, em 13 (20%) do grupo de revascularização completa estagiada e em 15 (23,1%) dos submetidos à revascularização completa durante ICPp, mostrando diferença significativa ($p < 0,001$). Morte intra-hospitalar, necessidade de novas revascularizações e reinternação ocorreram mais frequentemente nos tratados com ICP apenas da artéria culpada. Não houve diferença em relação à mortalidade entre os três grupos.

O estudo PRAMI – *Randomized Trial of Preventive Angioplasty in Myocardial Infarction*,¹⁷ publicado em 2013, foi o primeiro ECR de maior magnitude a comparar a angioplastia apenas da artéria culpada pelo IAM com a revascularização completa de lesões em outras artérias não culpadas durante o procedimento índice. Nesse estudo, conduzido de forma aberta, foram randomizados 465 pacientes submetidos à ICPp. Nos pacientes alocados para revascularização completa, eram tratadas todas as estenoses angiograficamente maiores que 50% no mesmo procedimento da ICPp. O desfecho primário considerado foi um composto de morte por todas as causas, IAM não fatal ou angina refratária. Após um seguimento médio de 23 meses, o estudo foi interrompido precocemente em razão de uma diferença altamente significativa entre os grupos. Houve redução de 65% no desfecho primário no grupo submetido à revascularização completa durante a ICPp (HR 0,35; IC95% 0,21-0,58; $p < 0,001$). Redução semelhante também foi encontrada quando analisado o desfecho primário composto por morte de causa cardíaca ou IAM não fatal (HR 0,36; IC95% 0,18-0,73). O grupo submetido à revascularização completa apresentou maiores tempo de procedimento e de volume de contraste, entretanto as taxas de complicações, incluindo acidente vascular cerebral, sangramento e nefropatia induzida por contraste foram semelhantes entre os grupos.

Esse foi um estudo de angioplastia preventiva, tratando as outras lesões presentes acima de 50%, além da coronária culpada sem se preocupar se elas estavam ocasionando limitação de fluxo. Críticas a esse estudo apontam o desenho não cegado como uma falha, pois os pacientes estavam cientes de que tinham lesões não tratadas, tornando os achados suscetíveis a viés. Além disso, os pacientes do grupo controle não foram testados para a presença de isquemia ocasionada pelas lesões residuais, sendo investigados e tratados apenas se apresentassem angina refratária. Quando comparado a outros estudos que abordaram a mesma questão, ressalta-se que não foi avaliada a revascularização completa de forma estagiada em momento diferente da ICPp.

Posteriormente, o estudo CvLPRIT – *Complete versus Lesion-only Primary PCI Trial*,²¹ ECR, aberto, multicêntrico, conduzido em sete centros no Reino Unido, foi publicado em 2015. Foram randomizados 296 pacientes com IAMCSSST para ICP da artéria culpada ou revascularização completa na admissão índice. A alocação nos grupos era realizada após angiografia com estenoses maior do que 50% em artérias não culpadas pelo IAM. A revascularização completa deveria ser feita no mesmo procedimento, mas o operador poderia optar pelo procedimento em outro momento antes da alta hospitalar, incluindo, dessa maneira, a estratégia de revascularização estagiada.

Após um seguimento médio de 12 meses, houve redução significativa (55%) no desfecho primário composto por mortalidade, IAM recorrente, IC ou revascularização guiada por isquemia (10% versus 21%; HR 0,45; $p = 0,009$) nos pacientes submetidos à revascularização completa. A redução do desfecho primário foi evidente precocemente, dentro dos primeiros 30 dias de seguimento, embora de forma não significativa ($p = 0,055$).

Dos 150 pacientes alocados para a revascularização completa, 64% foram tratados durante o mesmo procedimento da ICPp, subgrupo no qual se observou uma tendência a maior benefício. Ressalta-se, porém, que o estudo não teve desenho específico para esse tipo de análise.

Como esperado, os pacientes submetidos à revascularização completa tiveram um número maior de *stents* implantados, assim como maior tempo de procedimento e de volume de contraste utilizado. Os desfechos de segurança considerados, incluindo AVC, sangramento maior e nefropatia induzida por contraste, foram similares entre os grupos.

Cabe ressaltar que, embora resultados positivos tenham sido encontrados, o *CvLPRIT Trial* não tinha poder estatístico suficiente para detectar diferenças em importantes componentes do desfecho primário, como morte e IAM.

Ainda, na tentativa de uma resposta em relação ao melhor manejo da DAC multivascular no contexto da ICPp, Engstrom et al. conduziram o estudo *DANAMI3-PRIMULTI*,²² publicado em 2015. Nesse ECR e aberto, comparou-se uma estratégia de revascularização completa guiada por reserva fracionada de fluxo (FFR) dois dias após o procedimento índice com nenhuma intervenção adicional após a ICPp. Foram randomizados 627 pacientes em dois centros na Dinamarca, sendo considerado como desfecho primário um composto de mortalidade por todas as causas, reinfarto ou revascularização guiada por isquemia (subjativa ou objetiva) de artérias não relacionadas ao IAM.

Após seguimento de 27 meses, houve uma redução significativa de 44% no desfecho primário analisado (HR 0,56; IC95% 0,38-0,83; $p = 0,004$) no grupo submetido à ICP de artérias não culpadas pelo IAM. Entretanto, quando analisadas individualmente, as taxas de mortalidade por todas as causas e de reinfarto foram semelhantes em ambos os grupos, enquanto o grupo da revascularização completa teve melhor resultado por conta da necessidade de menos reintervenções por angina refratária.

Questiona-se, aqui, o real benefício da revascularização completa, uma vez que não houve diferença em desfechos duros isolados, como mortalidade e reinfarto, e ao fato de que a redução no desfecho primário deveu-se primariamente à necessidade de novas revascularizações.

Em metanálise composta por três ECRs realizados até setembro de 2013, com total de 748 pacientes (416 randomizados para revascularização completa e 322 para ICP apenas da artéria culpada), Pandit et al. mostraram benefícios da ICP preventiva. No grupo tratado com revascularização completa durante ICPp, houve redução significativa em morte cardiovascular (HR 0,39; IC95% 0,18-0,83; $p = 0,01$), necessidade de novas revascularizações (OR 0,28; IC95% 0,18-0,44; $p = 0,00001$) e em IAM não fatal (OR 0,38; IC95% 0,20-0,75; $p = 0,005$).²³

Spencer et al. conduziram outra metanálise, na qual foram incluídos todos os ECR, até o ano de 2015, que compararam revascularização completa *versus* ICP apenas da artéria culpada no IAM. Foram incluídos cinco ensaios clínicos, com total de 1.568 pacientes. Revascularização completa associou-se à redução na necessidade de novas revascularizações (RR 0,36; IC95% 0,27-0,49) e à diminuição em IAM recorrente (RR 0,41; IC95% 0,30-0,57). Entretanto, quando considerada mortalidade total, não houve diferença significativa entre os grupos (RR 0,82; IC95% 0,53-1,26).²⁴

Tarantini et al. conduziram uma revisão sistemática pareada e metanálise em rede com o objetivo de verificar qual a melhor estratégia terapêutica em pacientes com IAM com supradesnivelamento de segmento ST e DAC multivascular. Foram incluídos estudos prospectivos e retrospectivos publicados entre 2001 e 2015. Análises foram realizadas para três estratégias de intervenção: 1) ICP apenas da artéria culpada; 2) revascularização completa durante o procedimento de ICPp; e 3) revascularização completa estagiada durante internação hospitalar.²⁵ Foram incluídos 32 estudos (13 prospectivos e 19 retrospectivos), com um total de 54.148 pacientes. A análise pareada mostrou que revascularização completa estagiada associou-se à menor mortalidade em curto e longo prazo, quando comparada com ICP apenas da artéria culpada e revascularização completa durante a ICPp. Já a revascularização apenas da artéria culpada apresentou menor mortalidade em relação à revascularização completa durante o procedimento de ICPp. Em análise em rede, revascularização completa estagiada associou-se de modo consistente à melhora de sobrevida. Na Tabela 1 estão descritos os principais achados dos ECR apresentados.

Recentemente, Smits et al. publicaram os resultados do ensaio clínico multicêntrico *Compare-Acute*, no qual foram randomizados 885 pacientes com IAM e DAC multivascular submetidos à ICPp. Esses pacientes foram comparados, em uma proporção de 1:2, para revascularização completa guiada por FFR ou ICP apenas da artéria culpada pelo

IAM. Foram incluídos pacientes com indicação para ICPp e que tivessem outras estenoses de, pelo menos, 50% em avaliação angiográfica quantitativa ou visual. Todos os pacientes foram submetidos ao FFR, porém os que foram alocados para tratamento apenas da artéria culpada e seus médicos assistentes não eram informados sobre os resultados. No grupo randomizado para revascularização completa, ICP de artérias não culpadas pelo IAM era realizada se $FFR \leq 0,80$, preferencialmente durante o mesmo procedimento da ICPp. O operador poderia optar pela revascularização completa em outro momento, desde que realizada durante a internação hospitalar e em até 72 horas.²⁶

O desfecho primário considerado foi um composto de morte por todas as causas, IAM não fatal, necessidade de qualquer revascularização e eventos cerebrovasculares em 12 meses. Após um ano, o desfecho primário ocorreu em 23 pacientes do grupo revascularização completa e em 121 daqueles tratados apenas com ICP da artéria culpada (HR 0,35; IC95% 0,22-0,55; $p < 0,001$). Não houve diferença significativa entre os grupos, quando analisados os desfechos isolados de morte por todas as causas e IAM. Houve redução significativa na necessidade de novas revascularizações no grupo da revascularização completa (HR 0,32; IC95% 0,20–0,54; $p < 0,001$). Não foram detectadas diferenças em relação a desfechos de segurança analisados.

Embora com maior número de pacientes alocados e também com a utilização de avaliação funcional com FFR, o estudo mostra novamente resultados positivos às custas de redução na necessidade de novas revascularizações. Desfechos duros, como morte e IAM, quando analisados de forma isolada, não diferiram entre os grupos.

Discussão

Considerando os resultados dos estudos apresentados, a revascularização completa de artérias não culpadas pelo IAM parece oferecer melhores resultados do que apenas o tratamento clínico. Entretanto, deve-se salientar que ainda

Tabela 1 – Principais características dos ensaios clínicos randomizados comparando intervenção coronariana percutânea apenas da artéria culpada *versus* revascularização completa no infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST

Estudo	Tipo de estudo	N	ICP artérias não culpadas	Desfecho primário (composto)	Resultado (desfecho primário)
Politi et al.	ECR	214	Angiografia > 70%	Morte cardíaca e não-cardíaca, morte intra-hospitalar, reinfarto, reinternação por SCA, nova revascularização	Redução de eventos maiores com revascularização completa ($p < 0,001$)
PRAMI	ECR	465	Angiografia > 50%	Morte por todas as causas, IAM não fatal, angina refratária	Redução de 65% com revascularização completa (HR 0,35; IC95% 0,21-0,58; $p < 0,001$)
CvLPRIT	ECR	296	Angiografia > 50%	Mortalidade, IAM recorrente, IC, revascularização guiada por isquemia	Redução de 55% com revascularização completa (10% vs 21%; HR 0,45; $p = 0,009$)
DANAMI-3-PRIMULTI	ECR	627	$FFR < 0,80$	Mortalidade por todas as causas, reinfarto, revascularização guiada por isquemia	Redução de 44% com revascularização completa (HR 0,56; IC95% 0,38-0,83; $p = 0,004$).
COMPARE-ACUTE	ECR	885	$FFR \leq 0,80$	Mortalidade por todas as causas, IAM não fatal, necessidade de qualquer revascularização, eventos cerebrovasculares	Redução de 65% com revascularização completa (HR 0,35; IC95% 0,22-0,55; $p < 0,001$)

ECR: ensaio clínico randomizado; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confiança; SCA: síndrome coronariana aguda.

Artigo de Revisão

são estudos com pequeno número de pacientes e com delineamento heterogêneo, tendo sido utilizados diferentes critérios para revascularização das estenoses não culpadas, sejam eles angiográficos ou baseados em avaliação funcional, como o FFR. O pequeno número de eventos observados nos estudos disponíveis torna difícil uma definição quanto ao benefício dessa estratégia nas taxas de mortalidade e infarto recorrente.

Metanálises e registros inicialmente publicados falharam em demonstrar claro benefício da revascularização completa sobre a ICP apenas da artéria culpada. No estudo de Cavender et al.,⁸ esse fato possivelmente está relacionado à maior gravidade dos pacientes tratados com revascularização completa, a maioria com fração de ejeção ventricular esquerda reduzida ou em choque cardiogênico. Outro fator limitante dessas análises iniciais é a grande heterogeneidade dos estudos incluídos, além da ausência de desenhos específicos para avaliação de desfechos cardiovasculares maiores, como ocorre com o estudo de Sethi et al.¹⁰ Por outro lado, metanálises mais recentes e com maior número de estudos, embora ainda em sua maioria observacionais, começam a apontar em favor do benefício da revascularização completa, principalmente quando realizada de forma estagiada. Esse benefício se confirma com a publicação dos principais ECRs que, apesar de suas limitações, possuem o desenho adequado para avaliação da melhor estratégia.

Outro ponto a ser considerado é o momento apropriado para a realização da revascularização completa – durante o procedimento índice ou de forma estagiada, na internação. No estudo CvLPRIT, os pacientes tratados no procedimento índice tiveram melhores resultados, apesar de o estudo não ter sido desenhado para essa avaliação. Já no DANAMI-3-PRIMULTI os pacientes foram revascularizados dois dias após o evento agudo, havendo redução de desfechos, embora em razão da necessidade de novas revascularizações. Aspectos logísticos da realização de procedimentos multiarteriais em pacientes com IAMCSST devem especialmente ser considerados em nosso meio, já que esses pressupõem equipe treinada, materiais disponíveis e *backup* clínico e cirúrgico, que podem não estar disponíveis durante procedimentos realizados durante a madrugada, por exemplo.

No momento, alguns ECRs estão em andamento na tentativa de elucidar qual a melhor estratégia terapêutica nesse contexto. Entre eles, está o estudo COMPLETE (*Complete versus Culprit-only Revascularization to Treat Multi-vessel Disease After Primary PCI for STEMI trial*),²⁷ desenhado para detectar diferenças em morte cardiovascular ou IAM com revascularização completa estagiada versus ICP apenas da artéria culpada. Há ainda o *FRAME-STEMI trial*, que avaliará estratégias de revascularização guiadas com avaliação funcional (FFR) da lesão em comparação à avaliação angiográfica tradicional.²⁸

Apesar dos achados dos últimos ensaios clínicos, ainda não há uma resposta definitiva a respeito do melhor tratamento da DAC multivascular no contexto de IAMCSST e ICPp.²⁹ Diversas particularidades devem ser consideradas na decisão sobre qual o melhor momento para abordagem das estenoses em artérias não culpadas, entre elas, características clínicas

do paciente, angiográficas da lesão culpada e das artérias não relacionadas. Por exemplo, pode ser mais prudente postergar a revascularização completa quando a angioplastia da lesão culpada foi complexa, necessitou de um grande volume de contraste ou resultou em fluxo final não satisfatório. Da mesma maneira, lesões complexas, como bifurcações, oclusões crônicas, altamente calcificadas podem ser tratadas em um segundo momento.³⁰

As vantagens e desvantagens de cada estratégia de intervenção também devem ser consideradas. A revascularização completa pode ser benéfica por permitir o rápido restabelecimento do fluxo sanguíneo, aumentando a área de miocárdio viável e levando à melhora da fração de ejeção ventricular esquerda. Além disso, está relacionada à redução de complicações vasculares pela menor necessidade de punções e à diminuição do tempo de internação hospitalar, promovendo aumento de custo-efetividade.

Por outro lado, as desvantagens da revascularização completa incluem tempo de procedimento prolongado, com maior exposição à radiação e uso de maior volume de contraste, potencializando o risco de nefropatia por contraste. Há ainda maior risco de trombose aguda ou subaguda de *stent* devido ao cenário protrombótico e pró-inflamatório do IAM.⁷

Conclusão

A abordagem multiarterial no mesmo procedimento pode ser utilizada em pacientes selecionados com segurança, desde que respeitadas as situações descritas no texto apresentado. Uma abordagem do tratamento multiarterial de todas as lesões severas de forma escalonada durante a internação índice parece encontrar embasamento nos ECRs e em uma grande metanálise recentemente publicados, e seria a alternativa a ser recomendada na maioria dos casos considerando as evidências atuais. No entanto, enquanto não houver uma recomendação definitiva, o adequado julgamento clínico, do intervencionista em conjunto com o cardiologista clínico, permanece como a estratégia padrão a ser tomada.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Obtenção de dados: Osório APS, Vieira JLC, Portal VL; Análise e interpretação dos dados, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Osório APS, Quadros AS, Vieira JLC, Portal VL.

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

- Bhatt DL. Timely PCI for STEMI--still the treatment of choice. *N Engl J Med*. 2013;368(15):1446-7. doi: 10.1056/NEJMe1302670.
- Park DW, Clare RM, Schulte PJ, Pieper KS, Shaw LK, Califf RM, et al. Extent, location, and clinical significance of non-infarct-related coronary artery disease among patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2014;312(19):2019-27. doi: 10.1001/jama.2014.15095.
- Toma M, Buller CE, Westerhout CM, Fu Y, O'Neill WW, Holmes DR, et al; APEX-AMI Investigators. Non-culprit coronary artery percutaneous coronary intervention during acute ST-segment elevation myocardial infarction: insights from the APEX-AMI trial. *Eur Heart J*. 2010;31(14):1701-7. doi: 10.1093/eurheartj/ehq129.
- Halkin A, Singh M, Nikolsky E, Grines CL, Tcheng JE, Garcia E, et al. Prediction of mortality after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: The CADILLAC risk score. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(9):1397-405. doi: 10.1016/j.jacc.2005.01.041.
- Sorajja P, Gersh BJ, Cox DA, McLaughlin MG, Zimetbaum P, Costantini C, et al. Impact of multivessel disease on reperfusion success and clinical outcomes in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2007;28(14):1709-16. doi: 10.1093/eurheartj/ehm184.
- Quadros AL. Temporal trends in characteristics, treatment and outcomes in ST-elevation myocardial infarction patients in the daily practice. In: Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio Grande do Sul, Gramado (RS); 6-7 de agosto, 2015. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(4 supl.1):1-74.
- Bates ER, Tamis-Holland JE, Bittl JA, O'Gara PT, Levine GN. PCI strategies in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel coronary disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(10):1066-81. doi: 10.1016/j.jacc.2016.05.086.
- Cavender MA, Milford-Beland S, Roe MT, Peterson ED, Weintraub WS, Rao SV. Prevalence, predictors, and in-hospital outcomes of non-infarct artery intervention during primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction (from the National Cardiovascular Data Registry). *Am J Cardiol*. 2009;104(4):507-13. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.04.016.
- Bangalore S, Kumar S, Poddar KL, Ramasamy S, Rha SW, Faxon DP. Meta-analysis of multivessel coronary artery revascularization versus culprit-only revascularization in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease. *Am J Cardiol*. 2011;107(9):1300-10. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.12.039.
- Sethi A, Bahekar A, Bhuriya R, Singh S, Ahmed A, Khosla S. Complete versus culprit only revascularization in acute ST elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2011;77(2):163-70. doi: 10.1002/ccd.22647.
- Vlaar PJ, Mahmoud KD, Holmes DR, Van Valkenhoef G, Hillege HL, Van Der Horst IC, et al. Culprit vessel only versus multivessel and staged percutaneous coronary intervention for multivessel disease in patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction: a pairwise and network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(7):692-703. doi: 10.1016/j.jacc.2011.03.046.
- Bainey KR, Mehta SR, Lai T, Welsh RC. Complete vs culprit-only revascularization for patients with multivessel disease undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J*. 2014;167(1):1-14.e2. doi: 10.1016/j.ahj.2013.09.018.
- Di Mario C, Mara S, Flavio A, Imad S, Antonio M, Anna P, et al. Single vs multivessel treatment during primary angioplasty: results of the multicentre randomised HEPacoat for cuLPrit or multivessel stenting for Acute Myocardial Infarction (HELP AMI) Study. *Int J Cardiovasc Intervent*. 2004;6(3-4):128-33. doi: 10.1080/14628840310030441.
- Dambrink JH, Debrauwere JP, van 't Hof AW, Ottervanger JP, Gosselink AT, Hoorntje JC, et al. Non-culprit lesions detected during primary PCI: treat invasively or follow the guidelines? *EuroIntervention*. 2010;5(8):968-75. PMID: 20542783. doi: 10.4244/EIJV5I8A162.
- Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Lundqvist CB, Borger MA, et al; Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33(20):2569-619. doi: 10.1093/eurheartj/ehs215.
- Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, de Lemos JA, et al; American College of Emergency Physicians; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):e78-140. doi: 10.1016/j.jacc.2012.11.019.
- Wald DS, Morris JK, Wald NJ, Chase AJ, Edwards RJ, Hughes LO, et al; PRAMI Investigators. Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013;369(12):1115-23. doi: 10.1056/NEJMoa1305520.
- Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2015 ACC/AHA/SCAI focused update on primary percutaneous coronary intervention for patients with ST-elevation myocardial infarction: An update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention and the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016;87(6):1001-19. doi: 10.1002/ccd.26325.
- Piegas LS, Timmerman A, Feitosa GS, Nicolau JC, Mattos LA, Andrade MD, et al. V Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre tratamento do infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(2):1-105. doi: http://dx.doi.org/10.5935/abc.20150107.
- Politi L, Sgura F, Rossi R, Monopoli D, Guerri E, Leuzzi C, et al. A randomised trial of target-vessel versus multi-vessel revascularisation in ST-elevation myocardial infarction: major adverse cardiac events during long-term follow-up. *Heart*. 2010;96(9):662-7. doi: 10.1136/hrt.2009.177162. Erratum in: *Heart*. 2014;100(4):350.
- Gershlick AH, Blackman DJ, Dalby M, Fairbrother KL, Banya W, Ms C, et al. Randomized trial of complete versus lesion-only revascularization in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for STEMI and multivessel disease (The CvLPRIT Trial). *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(10):963-72. doi: 10.1016/j.jacc.2014.12.038.
- Engstrom T, Kelbaek H, Helqvist S, Hofsten DE, Klovgaard L, Holmvang L, et al; DANAMI-3—PRIMULTI Investigators. Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3 - PRIMULTI): An open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386(9994):665-71. PMID: 26347918.
- Pandit A, Aryal MR, Aryal Pandit A, Hakim FA, Giri S, Mainali NR, et al. Preventive PCI versus culprit lesion stenting during primary PCI in acute STEMI: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2014;1(1):e000012. doi: 10.1136/openhrt-2013-000012.
- Spencer FA, Sekercioglu N, Prasad M, Lopes LC, Guyatt GH. Culprit vessel versus immediate complete revascularization in patients with ST-segment myocardial infarction - A systematic review. *Am Heart J*. 2015;170(6):1133-9. doi: 10.1016/j.ahj.2015.09.002.
- Tarantini G, D'Amico G, Brenner SJ, Tellaroli P, Basile M, Schiavo A, et al. Survival after varying revascularization strategies in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel coronary artery disease: a pairwise and network meta-analysis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(17):1765-76. doi: 10.1016/j.jcin.2016.06.012.

Artigo de Revisão

26. Smits PC, Abdel-Wahab M, Neumann F-J, Boxma-de Klerk BM, Lunde K, Schotborgh CE, et al. Fractional flow reserve-guided multivessel angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2017;376(13):1234-1244. doi: 10.1056/NEJMoa1701067.
27. U.S. National Library of Medicine. Clinical trials gov. Complete vs. Culprit-only Revascularization to Treat Multi-vessel Disease After Primary PCI for STEMI (COMPLETE). December 04, 2012. [Accessed on 2016 May 10]. Updated March 23, 2015. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01740479>.
28. U.S. National Library of Medicine. Clinical trials gov. FFR Versus Angiography-Guided Strategy for Management of STEMI With Multivessel Disease (FRAME-STEMI). March 22, 2016. [Accessed on 2016 Sep 16]. Updated June 10, 2016. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02715518>.
29. Bhatt DL. Do we really know the CvLPRIT in myocardial infarction? or just stent all lesions? *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(10):973-5. doi: 10.1016/j.jacc.2014.12.037.
30. Di Mario C, Rosser G. Open questions for non-infarct-related arteries in STEMI. *Lancet*. 2015;386(9994):630-2. PMID: 26347917.

Ultrassonografia Pulmonar: O Novo Amigo do Cardiologista

Lung Ultrasound: The Cardiologists' New Friend

Marcelo Haertel Miglioranza,¹ Antonio Carlos Sobral Sousa,² Caroline de Souza Costa Araujo,² Marcos Antonio Almeida-Santos,³ Luna Gargani⁴

Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul - Fundação Universitária de Cardiologia,¹ Porto Alegre, RS; Núcleo de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe,² São Cristóvão, SE; Núcleo de Pós-Graduação em Saúde e Ambiente da Universidade Tiradentes,³ Aracaju, SE – Brasil; Instituto de Fisiologia Clínica – Conselho Nacional de Pesquisa de Pisa⁴ – Itália

Há cerca de 200 anos, o médico francês Theophile Hyacinthe Laënnec (1781-1826) inventou o estetoscópio (do Grego *stethos* = tórax, e *skopein* = explorar). Inicialmente, a comunidade médica estava cética em relação à utilidade do estetoscópio e houve resistência inicial ao uso: <que ele venha a ter ampla utilização, não obstante seu valor, é extremamente duvidoso; porque a sua aplicação benéfica requer muito tempo e dá um bocado de problemas tanto para o paciente como para o médico>. No entanto, em curto período de tempo, o estetoscópio tornou-se um componente-chave do exame físico, e a ausculta passou a ter valor destacado, promovendo grande avanço no diagnóstico e manejo de pacientes com doenças cardíacas e pulmonares.¹ Dada a importância desse instrumento, o estetoscópio tornou-se icônico, passando a constituir símbolo do conhecimento da arte de Hipócrates – é difícil reconhecer outro que identifique tão fortemente o médico quanto um estetoscópio adornando o pescoço de seu usuário.

Várias décadas se passaram, e agora estamos diante de cenário semelhante: outro paradigma a ser mudado. Durante um longo período de tempo, a comunidade científica acreditou que o pulmão estaria fora do escopo da investigação ultrassônica: <porque a energia do ultrassom é rapidamente dissipada no ar, a imagem ultrassonográfica não é útil para a avaliação do parênquima pulmonar>. Essa afirmação é verdadeira em condições fisiológicas normais; todavia, a ocorrência de água na estrutura pulmonar cria uma janela acústica que permite ao ecocardiografista identificar a presença de congestão e, também, efetuar análise semiquantitativa da mesma. A ultrassonografia *point-of-care* (exame centrado, ou seja, realizado no próprio local de atendimento do paciente, muitas vezes pelo médico/provedor de atendimento) emergiu como extensão do exame físico, e a ultrassonografia pulmonar foi proposta como parte dela para detectar e estimar o edema pulmonar intersticial. Portanto, os cardiologistas podem dispor agora dessa tecnologia do ultrassom como parte do exame clínico, a qual pode ser aplicada tanto na beira do leito, como no

consultório, e se propõe a responder a perguntas específicas em abordagem de tomada de decisão.

O papel da congestão pulmonar na insuficiência cardíaca e os limites do exame clínico tradicional

A congestão pulmonar, a exemplo do baixo débito cardíaco, é elemento preponderante nos pacientes com insuficiência cardíaca (IC), a qual é considerada importante causa de internações hospitalares e de morte.^{2,3} Assim, a identificação do líquido extravascular pulmonar em portadores de IC pode ser utilizada como auxílio em estratégias de otimização da terapêutica clínica.

Tradicionalmente, a avaliação da congestão pulmonar tem sido baseada no estado clínico e no exame físico do paciente. Entretanto, essa avaliação apresenta limitações mesmo para profissionais habilitados, mostrando alta especificidade, mas baixa sensibilidade para a detecção da congestão pulmonar.^{4,5} Assim, os casos de descompensação muitas vezes são reconhecidos em uma fase muito tardia de congestão clínica, de modo que não são evitadas as frequentes hospitalizações. Na cascata da congestão, a manifestação clínica representa um estágio final, diferente da congestão hemodinâmica (aumento da pressão de enchimento do ventrículo esquerdo), pulmonar e sistêmica.⁶ A congestão pulmonar corresponde especificamente à presença de líquido extravascular pulmonar, o qual pode ser avaliado por ultrassom pulmonar.

O valor agregado da ultrassonografia pulmonar

O ultrassom pulmonar surgiu como uma avaliação adicional sobre os testes e as estratégias já utilizadas no ambiente clínico. Contudo, muitos estudos têm demonstrado que esse exame apresenta resultados comparáveis a métodos complementares tradicionais, passível, portanto, de ser utilizado como substituto. Com efeito, é difícil postular a plena aplicabilidade e “suficiência” de um único método complementar isoladamente. Exemplo disso, a restrição de uso de exame radiológico durante a gestão e a dificuldade em arcar com os custos da dosagem de BNP (*brain natriuretic peptide*). Entretanto, a ecocardiografia pulmonar, considerando-se que o ecocardiograma já se encontra disponível em determinada instituição, torna-se uma alternativa plausível de ser utilizada isoladamente ou diante das restrições apontadas para os exames radiográficos e dosagens bioquímicas sofisticadas.

A detecção ultrassonográfica pulmonar das linhas B (anteriormente denominadas de cometas pulmonares) tem sido proposta como uma ferramenta simples, não invasiva e semiquantitativa para avaliar a presença de

Palavras-chave

Ultrassonografia; Insuficiência Cardíaca; Edema Pulmonar; Diagnóstico Diferencial.

Correspondência: Marcos Antonio Almeida-Santos •

Av. Gonçalo Prado Rollemberg, 211 Sala 210. CEP 49010-410, São José, Aracaju, SE – Brasil

E-mail: maasantos@cardiol.br, marcosalmeida2010@yahoo.com.br

Artigo recebido em 15/12/2016, revisado em 23/05/2017, aceito em 21/07/2017

DOI: 10.5935/abc.20170169

Ponto de Vista

líquido extravascular pulmonar.^{7,8} Quando o pulmão está normalmente arejado, nenhuma linha B é visível e a imagem é “preta”. Por outro lado, quando os vasos pulmonares ficam ingurgitados e o líquido transuda para o interstício, as linhas B começam a aparecer e a imagem torna-se “preta e branca”. Com edema alveolar, a imagem é completamente “branca”, cheia de linhas B (Figura 1). Esse sinal foi inicialmente proposto para o diagnóstico diferencial da dispneia aguda; agora se encontra incluído nas recomendações da Sociedade Europeia de Cardiologia para o manejo pré e intra-hospitalar da IC aguda,⁹ bem como nas recomendações das Associações Europeia de Imagem Cardiovascular e de Cuidados Cardiovasculares Críticos sobre o uso de ecocardiografia em cuidados cardiovasculares intensivos¹⁰ e na emergência.¹¹ Vários estudos demonstraram a relação entre as linhas B e o líquido extravascular pulmonar, pressão de enchimento capilar pulmonar,¹² NT-proBNP¹³ e relação E/e' em pacientes com IC.

A ultrassonografia pulmonar também pode identificar edema pulmonar clinicamente silencioso¹⁴⁻¹⁶ e é um preditor independente de eventos em pacientes com IC aguda,^{17,18} IC crônica,^{19,20} síndromes coronarianas agudas,²¹ hemodiálise^{22,23} ou dispneia aguda e/ou dor torácica,²⁴ sugerindo seu valor adicional para melhorar o perfil hemodinâmico e a otimização do tratamento.

A sensibilidade e a especificidade da ecocardiografia pulmonar para a detecção de linhas B têm variado de 85 a 98%, e de 83 a 93%, respectivamente.^{14,25}

Vantagens e limitações

A implantação do ultrassom pulmonar requer uma curva de aprendizagem, como costuma ocorrer em diversos exames complementares. Por outro lado, a implantação é altamente acessível, podendo ser realizada a partir de tecnologia de ultrassom básico, incluindo dispositivos de bolso. É procedimento rápido, de baixo custo, não invasivo e sem radiação, que permite utilização em pacientes estáveis e instáveis, e também a realização em paralelo ao exame físico, na ressuscitação e estabilização hemodinâmica.

No entanto, para evitar interpretações errôneas das linhas B, a chave é a contextualizar com o quadro clínico,

já que esse sinal não implica necessariamente uma etiologia cardiogênica.^{26,27} Quando a presença ou persistência de linhas B não exibe correlação com o quadro clínico de IC, devemos aventar outras possibilidades diagnósticas, tais como: fibrose pulmonar em usuários de amiodarona, edema pulmonar não cardiogênico ou doença pulmonar intersticial.²⁸

Adicionalmente, a ultrassonografia pulmonar pode contribuir para a elaboração de novos escores prognósticos em pacientes com insuficiência cardíaca, uma vez que a congestão pulmonar figura entre os principais preditores de eventos fatais nesse grupo de indivíduos.²⁹

Conclusão

É promissor, portanto, o emprego da ultrassonografia pulmonar como método complementar na cardiologia. Neste artigo, foram apresentados os principais argumentos para sua utilização na prática clínica cotidiana. Assim como a introdução do estetoscópio iniciou uma nova era no diagnóstico clínico, acreditamos que a incorporação do ultrassom *point-of-care* possui suficiente potencial para expandir as fronteiras do exame físico tradicional e, mediante uma nova práxis, ampliar os sentidos do médico.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Miglioranza MH, Sousa ACS, Araujo CSC, Almeida-Santos MA, Gargani L.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

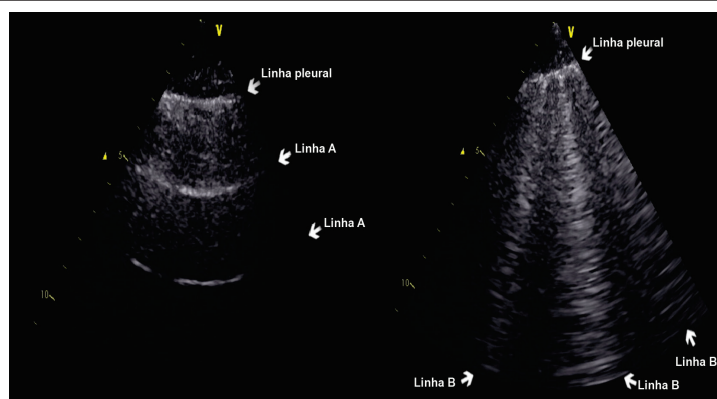


Figura 1 – Imagens de ultrassonografia pulmonar mostrando um pulmão normal e um pulmão com sinais de congestão. À direita, vemos um pulmão aerado e a única estrutura que pode ser identificada é a pleura, aparecendo na imagem como uma linha horizontal hiperecogênica. A partir da linha pleural, vemos diversas linhas horizontais em intervalos regulares (linhas A). À esquerda, vemos um pulmão com edema intersticial; a discrepância acústica entre o ar e os tecidos circundantes muda, gerando um artefato de reverberação vertical (linhas B).

Referências

1. Bank I, Vliegen HW, Bruschke AV. The 200th anniversary of the stethoscope: Can this low-tech device survive in the high-tech 21st century? *Eur Heart J*. 2016;37(47):3536-3543. doi: 10.1093/eurheartj/ehw034.
2. Komajda M, Follath F, Swedberg K, Cleland J, Aguilar JC, Cohen-Solal A, et al; Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The EuroHeart Failure Survey programme - a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. *Eur Heart J*. 2003;24(5):464-74. PMID: 12633547.
3. Gheorghiade M, Filippatos G, De Luca L, Burnett J. Congestion in acute heart failure syndromes: an essential target of evaluation and treatment. *Am J Med*. 2006;119(12 Suppl 1):S3-S10. doi: 10.1016/j.amjmed.2006.09.011.
4. Stevenson LW, Perloff JK. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA*. 1989;261(6):884-8. PMID: 2913385.
5. Chakko S, Woska D, Martinez H, de Marchena E, Futterman L, Kessler KM, et al. Clinical, radiographic, and hemodynamic correlations in chronic congestive heart failure: conflicting results may lead to inappropriate care. *Am J Med*. 1991;90(3):353-9. PMID: 1825901.
6. Gheorghiade M, Follath F, Ponikowski P, Barsuk JH, Blair JE, Cleland JG, et al; European Society of Cardiology; European Society of Intensive Care Medicine. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the acute heart failure committee of the heart failure association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(5):423-33. doi: 10.1093/eurjhf/hfq045.
7. Gargani L. Lung ultrasound: a new tool for the cardiologist. *Cardiovasc Ultrasound*. 2011;9:6. doi: 10.1186/1476-7120-9-6.
8. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, Lichtenstein DA, Mathis G, Kirkpatrick AW, et al; International Liaison Committee on Lung Ultrasound (ILC-LUS) for International Consensus Conference on Lung Ultrasound (ICCLUS). International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med*. 2012;38(4):577-91. doi: 10.1007/s00134-012-2513-4.
9. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, Ponikowski P, Peacock WF, Laribi S, et al. Recommendations on pre-hospital and early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine - short version. *Eur Heart J*. 2015;36(30):1958-66. doi: 10.1093/eurheartj/ehv066.
10. Lancellotti P, Price S, Edvardsen T, Cosyns B, Neskovic AN, Dulgheru R, et al. The use of echocardiography in acute cardiovascular care: recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(2):119-46. doi: 10.1093/ehjci/jeu210.
11. Neskovic AN, Hagendorff A, Lancellotti P, Guarracino F, Varga A, Cosyns B, et al; European Association of Cardiovascular Imaging. Emergency echocardiography: the European Association of Cardiovascular Imaging recommendations. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(1):1-11. doi: 10.1093/ehjci/jes193.
12. Agricola E, Bove T, Oppizzi M, Marino G, Zangrillo A, Margonato A, et al. "Ultrasound comet-tail images": a marker of pulmonary edema: a comparative study with wedge pressure and extravascular lung water. *Chest*. 2005;127(5):1690-5. doi: 10.1378/chest.127.5.1690.
13. Gargani L, Frassi F, Soldati G, Tesorio P, Gheorghiade M, Picano E. Ultrasound lung comets for the differential diagnosis of acute cardiogenic dyspnoea: a comparison with natriuretic peptides. *Eur J Heart Fail*. 2008;10(1):70-7. doi: 10.1016/j.ejheart.2007.10.009.
14. Miglioranza MH, Gargani L, Sant'Anna RT, Rover MM, Martins VM, Mantovani A, et al. Lung ultrasound for the evaluation of pulmonary congestion in outpatients: a comparison with clinical assessment, natriuretic peptides, and echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(11):1141-51. doi: 10.1016/j.jcmg.2013.08.004.
15. Pingitore A, Garbella E, Piaggi P, Menicucci D, Frassi F, Lionetti V, et al. Early subclinical increase in pulmonary water content in athletes performing sustained heavy exercise at sea level: ultrasound lung comet-tail evidence. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;301(5):H2161-7. doi: 10.1152/ajpheart.00388.2011.
16. Pratali L, Cavana M, Sicari R, Picano E. Frequent subclinical high-altitude pulmonary edema detected by chest sonography as ultrasound lung comets in recreational climbers. *Crit Care Med*. 2010;38(9):1818-23. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181e8ae0e.
17. Gargani L, Pang PS, Frassi F, Miglioranza MH, Dini FL, Landi P, et al. Persistent pulmonary congestion before discharge predicts rehospitalization in heart failure: a lung ultrasound study. *Cardiovasc Ultrasound*. 2015;13:40. doi: 10.1186/s12947-015-0033-4.
18. Coiro S, Rossignol P, Ambrosio G, Carluccio E, Alunni G, Murrone A, et al. Prognostic value of residual pulmonary congestion at discharge assessed by lung ultrasound imaging in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(11):1172-81. doi: 10.1002/ehf.344.
19. Gustafsson M, Alehagen U, Johansson P. Imaging congestion with a pocket ultrasound device: prognostic implications in patients with chronic heart failure. *J Card Fail*. 2015;21(7):548-54. doi: 10.1016/j.cardfail.2015.02.004.
20. Platz E, Lewis EF, Uno H, Peck J, Pivetta E, Merz AA, et al. Detection and prognostic value of pulmonary congestion by lung ultrasound in ambulatory heart failure patients. *Eur Heart J*. 2016;37(15):1244-51. doi: 10.1093/eurheartj/ehv745.
21. Bedetti G, Gargani L, Sicari R, Gianfaldoni ML, Molinaro S, Picano E. Comparison of prognostic value of echographic [corrected] risk score with the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) and Global Registry in Acute Coronary Events (GRACE) risk scores in acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2010;106(12):1709-16. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.08.024. Erratum in: *Am J Cardiol*. 2011;107(8):1253.
22. Zoccali C, Torino C, Tripepi R, Tripepi G, D'Arrigo G, Postorino M, et al. Pulmonary congestion predicts cardiac events and mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(4):639-46. doi: 10.1681/ASN.2012100990.
23. Sirokol D, Hogas S, Voroneanu L, Onofriescu M, Apetrii M, Oleniuc M, et al. Predicting mortality in haemodialysis patients: a comparison between lung ultrasonography, bioimpedance data and echocardiography parameters. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(11):2851-9. doi: 10.1093/ndt/gft260.
24. Frassi F, Gargani L, Tesorio P, Raciti M, Mottola G, Picano E. Prognostic value of extravascular lung water assessed with ultrasound lung comets by chest sonography in patients with dyspnea and/or chest pain. *J Card Fail*. 2007;13(10):830-5. doi: 10.1016/j.cardfail.2007.07.003.
25. Kimura BJ. Point-of-care cardiac ultrasound techniques in the physical examination: better at the bedside. *Heart*. 2017;103(13):987-994. doi: 10.1136/heartjnl-2016-309915.
26. Copetti R, Soldati G, Copetti P. Chest sonography: a useful tool to differentiate acute cardiogenic pulmonary edema from acute respiratory distress syndrome. *Cardiovasc Ultrasound*. 2008;6:16. doi: 10.1186/1476-7120-6-16.
27. Gargani L, Doveri M, D'Errico L, Frassi F, Bazzichi ML, Delle Sedie A, et al. Ultrasound lung comets in systemic sclerosis: a chest sonography hallmark of pulmonary interstitial fibrosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(11):1382-7. doi: 10.1093/rheumatology/kep263.
28. Gargani L, Volpicelli G. How I do it: lung ultrasound. *Cardiovasc Ultrasound*. 2014;12:25. doi: 10.1186/1476-7120-12-25.
29. Gargani L. Prognosis in heart failure: look at the lungs. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(11):1086-8. doi: 10.1002/ehf.423.

Caso 6/2017 - Homem de 28 Anos com Anasarca e Insuficiência Cardíaca de Padrão Restritivo

Case 6/2017 - A 28-Year-Old Man with Anasarca And Restrictive Heart Disease

Desiderio Favarato e Luis Alberto Benvenuti

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

Homem de 28 anos de idade, natural e procedente da cidade de São Paulo, procurou atendimento médico com queixa de dispneia e edema.

Há cinco anos apresentou dor abdominal e aumento de volume abdominal. Procurou atendimento médico, sendo iniciada investigação por gastroenterologistas e sugerida biópsia, que foi recusada pelo paciente. A avaliação na ocasião não evoluiu até o diagnóstico etiológico. Há quatro anos surgiu edema de membros inferiores e há dois anos dispneia desencadeada por médios esforços. Há dois meses houve agravamento do aumento de volume abdominal, aparecimento de edema membros inferiores e de dispneia mesmo no repouso. Foi então encaminhado para este hospital.

O exame físico (11 ago 2005) revelou paciente em regular estado geral, frequência cardíaca de 120 bpm e pressão arterial de 90/60 mmHg. A semiologia pulmonar revelou estertores até terço médio do hemitórax esquerdo. A semiologia cardíaca revelou bulhas cardíacas arritmicas e sopro sistólico em área mitral e borda esternal esquerda. O fígado foi palpado a 4 cm do rebordo costal direito. Havia ascite e edema em membros inferiores.

O eletrocardiograma (11 ago 2005) revelou fibrilação atrial, baixa voltagem dos complexos QRS, SÂQRS +90° paralelo (Figura 1).

Foram feitos os diagnósticos de insuficiência cardíaca descompensada e derrame pleural esquerdo, sendo o paciente internado para tratamento.

Os exames laboratoriais (13 ago 2005) revelaram: hemoglobina, 14,7 g/dL; hematócrito, 44%; leucócitos, 6400/mm³; plaquetas, 210000/mm³; ureia, 30 mg/dL; creatinina, 1,1 mg/dL; potássio, 5,6 mEq/L; sódio, 134 mEq/L; INR, 2,2; TTPA(rel), 1,3; e urina I normal.

Os exames sorológicos para doença de Chagas, hepatites, HIV e sífilis foram negativos. A pesquisa de fatores antinucleares

e fator reumatoide foi negativa. Os anticorpos antímúsculo liso (rim e estômago), antimitocôndria, anticélula parietal, anticitosol hepático, antifração microssomal, antimicrossoma de rim e fígado foram negativos. O cobre sérico foi normal e a ceruloplasmina estava alta.

Os exames laboratoriais mostraram: níveis do peptídeo natriurético cerebral (BNP), 192 pg/mL; TSH, 17,7 μ U/mL; T4L, 1,1 μ g/dL; ferritina, 202 μ g/dL; ferro sérico, 36 μ g/dL; saturação de ferro, 25%; atividade do fator V, 36%.

A tomografia de tórax (15 ago 2005) revelou assimetria de caixa torácica com redução volumétrica do pulmão esquerdo e discreto desvio do mediastino para aquele lado. Havia espessamento pleural e derrame encistado à esquerda e atelectasia das porções pulmonares adjacentes. No hemitórax direito, havia pequeno derrame e espessamento pleural, além de pequena opacidade inespecífica na base pulmonar direita. O coração era aumentado de tamanho e havia calcificações pericárdicas.

O ecocardiograma (17 ago 2005) revelou espessura de septo e da parede posterior de 8 mm, e os seguintes diâmetros: de aorta, 25 mm; de átrio esquerdo, 64 mm; diastólico de ventrículo esquerdo, 54 mm. A fração de ejeção de ventrículo esquerdo era 40% (método de área de Simpson) e havia hipocinesia difusa. O átrio e o ventrículo direitos eram muito dilatados e a pressão sistólica do ventrículo direito foi estimada em 42 mmHg. As valvas mitral e tricúspide apresentavam insuficiência moderada e não foram constatadas alterações no pericárdio.

Durante a internação, houve regressão do edema e diminuição da ascite. O derrame pleural persistiu e houve piora do edema de membro inferior direito, além de edema escrotal.

A ultrassonografia de tórax (20 set 2005) revelou derrame pleural moderado multisseptado à esquerda e espessamento pleural, atelectasia basal e imobilidade da cúpula diafragmática esquerda. Não havia alterações pleuropulmonares à direita, contudo o diafragma direito tinha mobilidade reduzida. Nova ultrassonografia de tórax (23 set 2005) revelou melhora da mobilidade diafragmática.

A punção pleural revelou líquido amarelo citrino com proteínas totais de 0,3 g/dL e desidrogenase láctica de 41 UI/L. A biópsia pleural revelou pleurite crônica (23 set 2005).

A angiotomografia pulmonar (25 set 2005) mostrou espessamento pleural associado a derrame moderado e atelectasia pulmonar esquerda. À direita havia pequeno derrame pleural, inclusive intercisural, além de nódulo pulmonar heterogêneo em segmento apical-posterior periférico medindo 2,2 mm. Havia linfonodos axilares e mediastinais com diâmetros até 1 cm. Não foram observadas falhas de enchimento no tronco pulmonar e seus ramos, contudo havia redução da vascularização pulmonar à esquerda devido à compressão por derrame e atelectasia.

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Cardiomiopatia Restritiva; Doenças Pleurais; Cardiopatias; Derrame Pleural; Edema.

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

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

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

Correspondência: Vera Demarchi Aiello •

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

DOI: 10.5935/abc.20170184

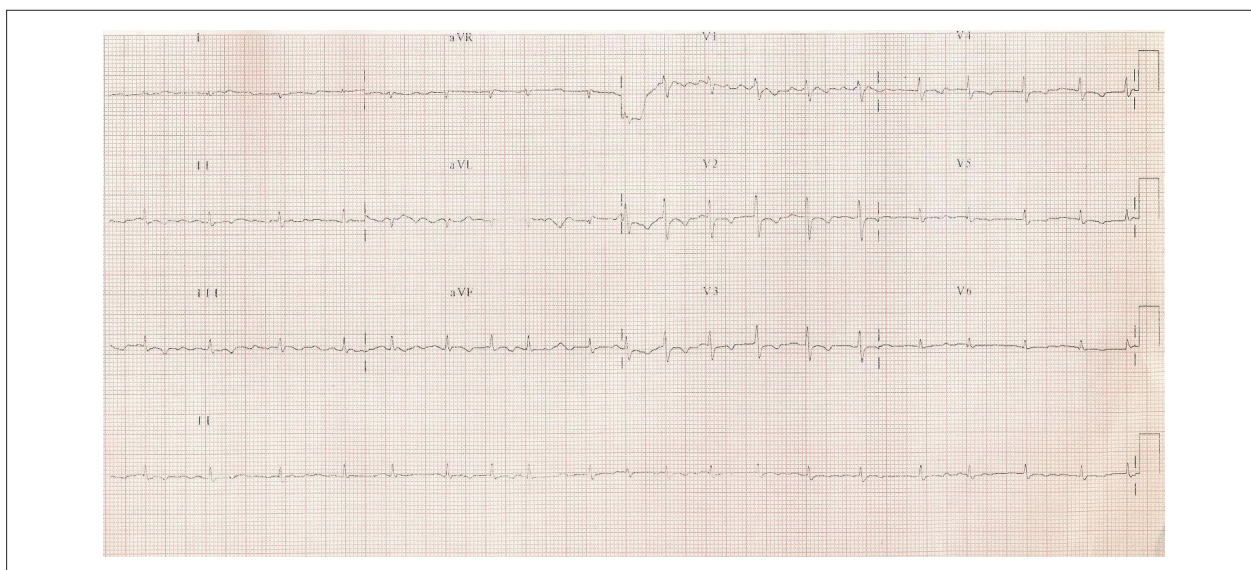


Figura 1 – Fibrilação atrial, baixa voltagem dos complexos QRS.

O exame do abdome por ultrassonografia (27 set 2005) revelou fígado aumentado e rins de dimensões preservadas (rim direito 9 cm e rim esquerdo 8,5 cm).

O paciente apresentou febre em 28 setembro. Foi feito o diagnóstico de infecção pulmonar, sendo introduzida vancomicina.

O ecocardiograma (28 set 2005) revelou hipocinesia discreta e difusa, espessura de septo e parede posterior de 8 mm e os seguintes diâmetros: de aorta, 28 mm; de átrio esquerdo, 70 mm; diastólico de ventrículo esquerdo, 56 mm. Havia dilatação acentuada de átrio direito e o ventrículo mostrava-se dilatado com hipocinesia moderada. A valva tricúspide era espessada com falta de coaptação dos folhetos e apresentava insuficiência acentuada. Havia sinais indiretos de hipertensão pulmonar e comprometimento moderado e difuso do ventrículo direito.

A ultrassonografia de membros inferiores (29 set 2005) com uso do Doppler revelou membro inferior direito com acentuado edema de subcutâneo com linfonodos inguinais, e não havia sinais de trombose venosa profunda.

A tomografia de tórax (30 set 2005) revelou opacidade em vidro fosco em pulmão direito, considerado compatível com edema, e consolidação no pulmão esquerdo. Havia derrame pleural esquerdo encistado com componente hiperatenuante no interior, pequena área de pneumotórax encistado à esquerda, linfonodos mediastinais medindo até 14 mm e calcificações pericárdicas.

A ultrassonografia do tórax (3 out 2005) revelou coleção espessa e consolidação em hemitórax esquerdo.

A nova tomografia de tórax (7 out 2005) não revelou adenomegalias. Havia derrame volumoso à esquerda com espessamento pleural e gás de permeio, com áreas hiperatenuantes compatíveis com sangue ou material purulento. Havia ainda áreas de consolidações focais bilaterais, mais numerosas à direita.

Os exames de laboratório (13 out 2005) revelaram: hemoglobina, 8,8 g/dL; hematócrito, 29%; VCM, 91 μm^3 ; leucócitos, 6300/mm³ (95% neutrófilos, 2% linfócitos e 3% monócitos); plaquetas, 108.000/mm³; potássio, 3,3 mEq/L; sódio, 150 mEq/L; ureia, 46 mg/dL; creatinina, 0,7 mg/dL.

O paciente apresentou diarreia. A avaliação incluiu colonoscopia (14 out 2005), que revelou mucosa edemaciada sem sinais inflamatórios.

Na evolução (16 out 2009), o paciente apresentou choque séptico, insuficiência renal aguda com necessidade de uso de noradrenalina. Foi introduzido teicoplanina e realizada hemodiálise. O choque tornou-se refratário e o paciente faleceu (18 out 2005).

Aspectos clínicos

Trata-se de homem de 28 anos, em anasarca. Havia disfunção sistólica esquerda moderada e aumento acentuado de átrios e ventrículo direito e aumento pouco expressivo da pressão arterial pulmonar coexistindo com insuficiências moderadas das valvas atrioventriculares.

Aparentemente o predomínio era de disfunção diastólica e dilatação dos ventrículos e disfunção sistólica de ventrículo direito, o que indica estarmos frente a cardiopatia restritiva.

Dentre as possibilidades etiológicas temos a pericardite constritiva e as cardiomiopatias restritivas. Entre essas últimas temos as não infiltrativas: cardiomiopatia idiopática, cardiomiopatia familiar, cardiomiopatia hipertrófica, cardiomiopatia da esclerose sistêmica, pseudoxantoma elástico e cardiomiopatia do diabetes. As cardiomiopatias restritivas infiltrativas estão presentes nas seguintes doenças: amiloidose, sarcoidose, doença de Gaucher, doença de Hurler e infiltração gordurosa, doenças de depósito (hemocromatose, doença de Fabry e doenças de depósito do glicogênio). Dentre as doenças endomiocárdicas, considerar: endomiocardiofibrose, síndrome hiper-eosinofílica, cardiopatia do tumor carcinoide, câncer

Correlação Anatomoclínica

metastático, radiação, efeitos tóxicos da antraciclina, drogas causadoras de endocardite fibrosante (serotonina, metisergida, ergotamina, agentes mercuriais, busulfan).

Dentre as cardiomiopatias restritivas, são facilmente afastadas a cardiomiopatia hipertrófica e a amiloidose pela espessura normal das paredes do ventrículo esquerdo, essa última ainda por ausência de proteinúria, presente nos casos relacionados ao mieloma múltiplo.¹

A hemocromatose não parece ser a causa por não haver elevação da ferritina e pelos baixos níveis de ferro, apesar de haver hipercalemia, que pode sugerir hipoadrenalismo, condição presente na hemocromatose.

A sarcoidose pode ser causa de cardiopatia com restrição, mas geralmente se apresenta com frequentes arritmias ventriculares, entre elas taquicardia ventricular e morte súbita por fibrilação ventricular, e bloqueio de condução intraventricular do estímulo.² O paciente ora em discussão não apresentou curso clínico compatível com esse diagnóstico.

Quanto à endomiocardiofibrose, não foi observada a amputação de ponta dos ventrículos ao ecocardiograma, achado patognomônico dessa doença.

A cardiomiopatia restritiva idiopática também poderia causar esse quadro clínico, pois apresenta volumes normais ou diminuídos dos ventrículos e aumento dos átrios, com espessura normal do ventrículo esquerdo e função sistólica normal ou pouco alterada. Porém, é muito rara, e ocorre mais em crianças abaixo dos seis anos de idade. É causada por pelo menos dez mutações em genes do sarcômeros (troponinas I e T, actina, miosina e titina), além de genes não sarcoméricos (desmina, laminina e transtiretina).³⁻⁵

Outra causa de insuficiência cardíaca predominantemente direita seria o tromboembolismo pulmonar crônico, contudo a angiotomografia de artérias pulmonares não revelou alterações.

Finalmente, o quadro do paciente poderia dever-se à pericardite constritiva.

Apesar da presença de anasarca, dilatação de átrios e disfunção sistólica biventricular, os níveis de BNP estavam pouco elevados (192 pg/mL), enquanto que o esperado seria acima de 500 pg/mL.⁶ Contudo, Fernandes et al.,⁷ também encontraram níveis baixos de BNP em série de pericardites recentemente publicada. O mesmo foi evidenciado por Reddy et al.,⁸ que encontraram média de BNP de 116 pg/mL em pericardite e de 726 pg/mL na cardiomiopatia restritiva.

O predomínio do derrame pleural era à esquerda, em vez de à direita, comumente visto na insuficiência cardíaca. Derrame pleural à esquerda também já foi associado a casos de pericardite constritiva.^{9,10}

Apesar de o ecocardiograma não revelar envolvimento pericárdico, por não haver derrame ou espessamento pericárdico, não está descartada pericardite constritiva, pois esse exame é pouco sensível para revelar aumento de espessura do pericárdio na ausência de derrame. Houve espessamento em somente 36% dos casos publicados por Oh et al.,¹¹ Os achados Doppler-ecocardiográficos aumentam em muito a sensibilidade do método.¹¹

A ressonância magnética teria sido muito útil, pois define com precisão a espessura do pericárdio, que é

mais bem visto na sístole e mede habitualmente cerca de 2 a 4 mm.^{12,13} Com uso de gadolínio, a ressonância pode demonstrar espessamento uniforme e liso compatível com pericardite aguda ou subaguda ou o espessamento irregular da pericardite crônica constritiva, fibrose pericárdica, tumores ou metástases. A visualização do pericárdio depende da presença, da quantidade e da extensão da gordura subepicárdica. A ressonância é capaz de delimitar o pericárdio completamente sobre o ventrículo direito, mas somente cerca de 60% sobre a parede lateral do ventrículo esquerdo.¹⁴

No caso atual o ecocardiograma não revelou alterações pericárdicas, contudo a tomografia do tórax revelou calcificações pericárdicas que poderiam ser atribuídas à pericardite crônica constritiva.

Assim, a favor de pericardite crônica constritiva temos as calcificações pericárdicas, os baixos níveis de BNP, os níveis de pressão arterial pulmonar abaixo de 50 mmHg.

Quanto à etiologia da pericardite constritiva, ela pode ser de origem idiopática (provavelmente de etiologia viral) ou tuberculosa.

As hepatopatias crônicas, tanto aquelas devido às hepatites virais ou outras causas de cirrose, podem cursar com hipertensão pulmonar. Ramsey et al.,¹³ encontraram hipertensão pulmonar em 10% dos pacientes candidatos a transplante hepático. Contudo, no caso atual, as sorologias para hepatites virais foram negativas e a hepatite autoimune foi descartada pela ausência de anticorpos antinucleares, anticélula muscular lisa e anticorpos antimicrosomal.¹³ (Dr. Desiderio Favarato)

Hipótese diagnóstica: síndrome restritiva por pericardite constritiva; evento final: choque séptico. (Dr. Desiderio Favarato)

Necropsia

Após abertura do tórax, notou-se firme aderência de ambos os pulmões ao gradeado costal e diafragma, mais exuberante à esquerda. As pleuras parietal e visceral encontravam-se fundidas, esbranquiçadas e acentuadamente espessadas, com encarceramento e atelectasia do pulmão esquerdo (Figura 2). O pericárdio mostrava-se esbranquiçado e espessado, firmemente aderido ao epicárdio, havendo calcificação na região ântero-superior (Figura 3). O exame histológico das pleuras e pericárdio evidenciou fibrose densa com áreas de hialinização, neovascularização e focos isolados de discreto infiltrado inflamatório mononuclear; não havia granulomas (Figura 4). O coração pesou 472 g. Havia intensa dilatação de ambos os átrios, com pequeno trombo em organização aderido ao endocárdio do átrio direito. O anel das valvas atrioventriculares era amplo, principalmente à direita (Figura 5). O ventrículo direito apresentava discreta dilatação e o esquerdo era normal. O exame histológico do miocárdio não evidenciou anormalidades. A veia cava inferior mostrava-se dilatada, com trombos aderidos ao endotélio. O parênquima pulmonar apresentava congestão passiva crônica com evidências histológicas de hipertensão pulmonar, dano alveolar difuso em organização e focos de broncopneumonia à direita. Na cavidade abdominal havia sinais de ascite crônica, com espessamento fibroso do peritônio e aderência de alças intestinais. O fígado e o baço apresentavam acentuada

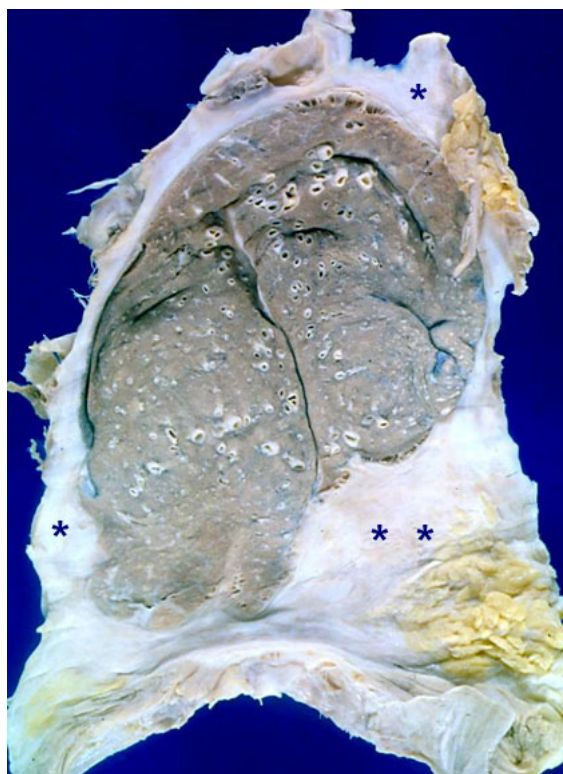


Figura 2 – Corte macroscópico do pulmão esquerdo evidenciando seu encarceramento pela fibrose e espessamento pleural (asteriscos).

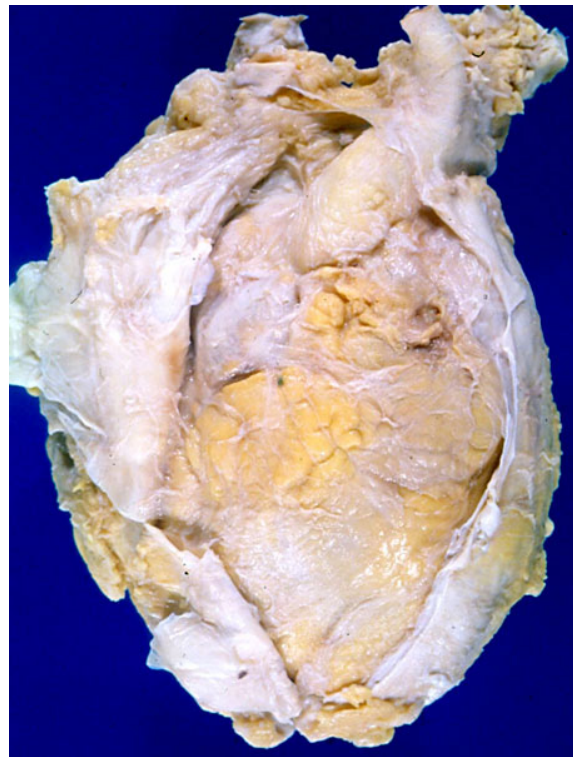


Figura 3 – Visão anterior do coração com o saco pericárdico aberto sendo evidente o espessamento esbranquiçado do pericárdio e epicárdio, com adesão entre eles, caracterizando pericardite constrictiva.

congestão passiva crônica, e o baço ainda apresentava extensas áreas de infarto recente. Notou-se ainda necrose tubular aguda renal e focos de necrose hemorrágica na região centrolobular do fígado. (Dr. Luiz Alberto Benvenuti)

Diagnósticos anatomopatológicos – Pleuropericardite crônica constrictiva; choque hemodinâmico misto (cardiogênico e séptico); broncopneumonia focal à direita. (Dr. Luiz Alberto Benvenuti)

Comentários

Caso de homem jovem, de 28 anos de idade, com insuficiência cardíaca, derrame e espessamento pleural. A necropsia mostrou tratar-se de pericardite crônica constrictiva, que se associava a intensa fibrose pleural com encarceramento pulmonar à esquerda, sendo mais correta a designação pleuropericardite crônica. Essa condição resulta da cicatrização de comprometimento inflamatório das pleuras e do pericárdio, podendo ter várias etiologias como tuberculose, doenças do colágeno, efeito colateral de medicamentos ou radioterapia, uremia, doença inflamatória intestinal, infecção viral, traumas ou cirurgias torácicas.¹⁵ Mais recentemente caracterizada, a doença relacionada à IgG4 também pode constituir causa de pleuropericardite crônica.¹⁶ Classicamente relacionada à tuberculose, a etiologia

da pericardite constrictiva tem-se modificado nos países desenvolvidos com grande crescimento da etiologia idiopática ou após cirurgia ou radioterapia torácica. Entretanto, nos países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, a sequele da tuberculose permanece como a etiologia mais comum.^{15,17} No presente caso, não havia doença renal crônica nem história clínica compatível com efeito secundário de medicamentos ou radioterapia. Também não havia evidências clínicas de doença inflamatória intestinal ou doença do colágeno, e o exame histológico das pleuras e pericárdio não evidenciou infiltrado inflamatório rico em plasmócitos que pudesse sugerir a ocorrência de doença relacionada à IgG4; as lesões eram essencialmente fibróticas, com infiltrado inflamatório muito discreto. A etiologia tuberculosa deve ser considerada, devido à prevalência da doença em nosso meio, mas não encontramos nenhuma evidência direta dessa patologia, como granulomas ou resquícios dos mesmos para que pudessemos afirmar tal etiologia. Portanto, concluímos tratar-se de pleuropericardite crônica idiopática, ou seja, em que a etiologia não foi esclarecida. Nesses casos a etiologia viral é uma das possibilidades, além da própria tuberculose. A causa terminal do óbito foi choque hemodinâmico misto, cardiogênico e séptico, atestado pela necrose focal de múltiplos órgãos (região centrolobular hepática, túbulos renais e baço) e áreas de broncopneumonia. (Dr. Luiz Alberto Benvenuti)

Correlação Anatomoclínica

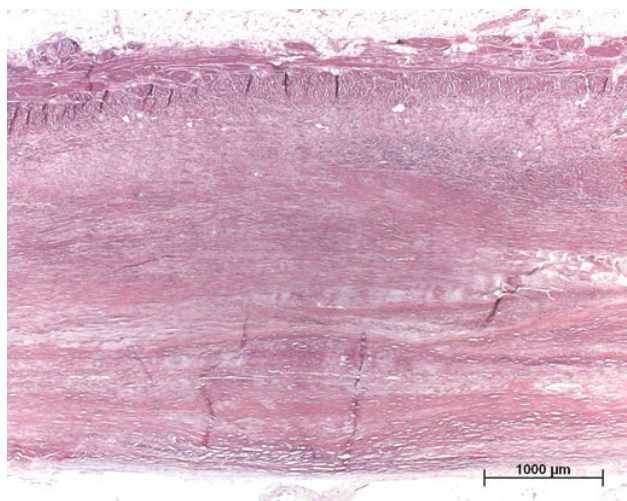


Figura 4 – Corte histológico do pericárdio evidenciando acentuado espessamento por fibrose densa; ausência de processo inflamatório ou granulomas. Coloração pela hematoxilina-eosina.

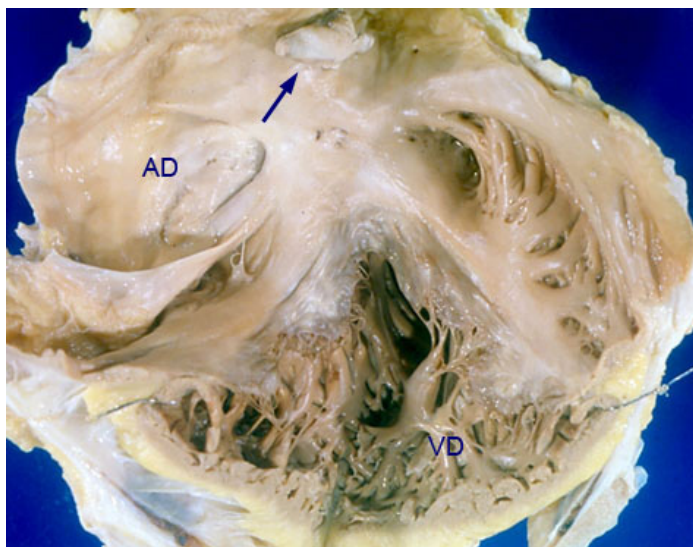


Figura 5 – Coração aberto expondo as câmaras direitas. Há acentuada dilatação do átrio direito (AD), com presença de pequeno trombo acolado ao endocárdio (seta). O ventrículo direito (VD) apresenta discreta dilatação e espessura normal das paredes, estando dilatado o anel da valva tricúspide.

Referências

1. Banyersad SM, Moon JC, Whelan C, Hawkins PN, Wechalekar AD. Uptodates in cardiac amyloidosis: review. J Am Heart Assoc. 2012;1(2):e000364. doi: 10.1161/JAHA.111.000364.
2. Lynch JP 3rd, Hwang J, Bradfield J, Fishbein M, Shivkumar K, Tung R. Cardiac involvement in sarcoidosis: evolving concepts in diagnosis and treatment. Semin Respir Crit Care Med. 2014;35(3):372-90. doi: 10.1055/s-0034-1376889.
3. Mogensen J, Kubo T, Duque M, Uribe W, Shaw A, Murphy R, et al. Idiopathic restrictive cardiomyopathy is part of the clinical expression of cardiac troponin I mutations. J Clin Invest. 2003;111(2):209-16. doi: 10.1172/JCI16336. Erratum in: J Clin Invest. 2003;111(6):925.
4. Jacobson R, Ittmann M, Buxbaum JN, Wieczorek R, Gorevic PD. Transthyretin Ile 122 and cardiac amyloidosis in African-Americans: 2 case reports. Tex Heart Inst J. 1997;24(1):45-52. PMID: 9068139.
5. Dalakas MC, Park KY, Semino-Mora C, Lee HS, Sivakumar K, Goldfarb LG. Desmin myopathy, a skeletal myopathy with cardiomyopathy caused by mutations in the desmin gene. N Engl J Med. 2003;342(11):770-80. doi: 10.1056/NEJM200003163421104.
6. Oremus M, McKelvie R, Don-Waudrope A, Santaguida PL, Ali U, Balion C, et al. A systematic review of BNP and NT-proBNP in the management of heart failure: overview and methods. Heart Fail Rev. 2014;19(4):413-9. Doi: 10.1007/s10741-014-9440-0

7. Fernandes F, Melo DTP, Ramires FA, Dias RR, Tonini M, Fernandes VS, et al. Importance of clinical and laboratory findings in the diagnosis and surgical prognosis of patients with constrictive pericarditis. *Arq Bras Cardiol*. 2017; Oct 2. [Epub ahead of print]. doi: 10.5935/abc.20170147.
8. Reddy PR, Dieter RS, Das P, Steen LH, Lewis BE, Laya FS. Utility of BNP in differentiating constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy in patients with renal insufficiency. *J Card Fail*. 2007;13(8):668-71. doi: 10.1016/j.cardfail.2007.05.001.
9. Weiss JM, Spodick DH. Association of left pleural effusion with pericardial disease. *N Engl J Med*. 1983;308(12):696-7. doi: 10.1056/NEJM198303243081205.
10. Bielsa S, Corral E, Bagueste P, Porcel JM. Characteristics of pleural effusion in acute idiopathic pericarditis and post-cardiac injury syndrome. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(2):298-300. doi: 10.1513/AnnalsATS.201510-668LE
11. Oh JK, Hatle LK, Seward JB, Danielson GK, Schaff HV, Reeder GS, et al. Diagnostic role of Doppler echocardiography in constrictive pericarditis. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23(1):154-62. Doi: [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(94\)90514-2](https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)90514-2)
12. Young PM, Glockner JF, Willianson EE, Morris MF, Araoz PA, Julsrud PR, et al. MR imaging in 76 consecutive surgically proven cases of pericardial disease with CT and pathologic correlation. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2012;28(5):1099-109. doi: 10.1007/s10554-011-9916-0.
13. Ramsey MA, Simpson BR, Nguyen AT, Ramsay KJ, East C, Klintmalm GB. Severe pulmonary hypertension in liver transplant candidates. *Liver Transpl Surg*. 1997;3(5):494-500. doi: 10.1002/lt.500030503.
14. Liberal R, Mieli-Vergani G, Vegani D. Clinical significance of autoantibodies in autoimmune hepatitis. *J Autoimmun*. 2013 Oct;46:17-24. doi: 10.1016/j.jaut.2013.08.001.
15. Miranda WR, Oh JK. Constrictive pericarditis: a practical clinical approach. *Prog Cardiovasc Dis*. 2017;59(4):369-379. doi: 10.1016/j.pcad.2016.12.008.
16. Sekiguchi H, Horie R, Utz JP, Ryu JH. IgG4-related systemic disease presenting with lung entrapment and constrictive pericarditis. *Chest*. 2012;142(3):781-783. doi: 10.1378/chest.11-2608.
17. Marta MJ, Oliveira A, Varela MG, Saavedra JA, Ravara L. Constrictive tuberculous pericarditis: case report and review of the literature. *Rev Port Cardiol*. 2003;22(3):391-405. PMID: 12847880.

Síndrome da Veia Cava Superior após a Ablação de Fibrilação Atrial por Radiofrequência

Superior Vena Cava Syndrome after Radiofrequency Catheter Ablation for Atrial Fibrillation

Maria Luciana Zacarias Hannouche da Trindade, Ana Clara Tude Rodrigues, Cristiano Faria Pisani, Rafael Bonafim Piveta, Samira Saady Morhy, Maurício Ibrahim Scanavacca

Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP – Brasil

Introdução

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia cardíaca sustentada mais comum na prática clínica. Sua prevalência aumenta com a idade e frequentemente está associada a doenças estruturais cardíacas, levando a danos hemodinâmicos e complicações tromboembólicas com grandes implicações econômicas e na morbimortalidade da população.^{1,2} As técnicas de ablação de FA, quando realizadas por operadores experientes, têm se mostrado seguras e com resultados bastante satisfatórios, porém em alguns pacientes é necessária a abordagem de focos extra-venosos, como apêndice atrial esquerdo, seio coronário e veia cava superior.³ A ablação de FA é um procedimento complexo, não isento de riscos. Complicações importantes têm sido relatadas, incluindo acidente vascular cerebral, estenose de veias pulmonares e fístula átrio-esofágica.^{4,5} Relatamos aqui um caso de síndrome de veia cava superior após a ablação de FA por radiofrequência.

Relato do caso

Paciente do sexo feminino, 60 anos, portadora de doença pulmonar obstrutiva crônica leve e episódios de pré-síncope, apresentou o primeiro episódio de FA, em julho de 2012 e permaneceu assintomática até janeiro de 2013, quando apresentou novo episódio de FA revertida com amiodarona. Desde então vinha apresentando episódios recorrentes de FA, apesar do uso de amiodarona e betabloqueador. Optou-se por tratamento invasivo da FA (ablação das veias pulmonares), sendo internada para a realização do procedimento. O ecocardiograma transesofágico (ETE), realizado antes da ablação, mostrava dilatação discreta a moderada do átrio esquerdo, valva mitral espessada, com prolapso de ambas as cúspides e refluxo moderado a importante com refluxo tricúspide discreto, e pressão sistólica pulmonar máxima estimada em 46 mmHg; os

átrios e respectivos apêndices encontravam-se livres de trombos, com apêndice atrial esquerdo normocontrátil (velocidade do apêndice atrial esquerdo estimada em 0,60m/s); a drenagem venosa pulmonar apresentava topografia normal. O procedimento eletrofisiológico foi realizado de forma habitual, com a paciente sob anestesia geral, e com posicionamento de termômetro esofágico. Após a introdução de 3 cateteres multipolares pela veia femoral, os mesmos foram posicionados no seio coronário e no átrio esquerdo após dupla punção transeptal. A paciente apresentava-se em FA no início do procedimento, sendo submetida a isolamento circunferencial das veias pulmonares utilizando cateter irrigado (Thermocool, Biosense & Webster) e mapeamento com sistema eletroanatômico CARTO®. Durante as aplicações de radiofrequência (RF) nas veias pulmonares direitas, a FA foi revertida para ritmo sinusal. Após o isolamento das veias pulmonares, optou-se pelo isolamento da veia cava superior. As aplicações em veia cava superior foram realizadas utilizando cateter irrigado, com potência de 30w. Essas aplicações foram realizadas de maneira segmentar, guiada por cateter Lasso. O nervo frênico foi mapeado por estimulação com saída elevada e não foram realizadas aplicações nos locais de captura. Após o procedimento, a paciente foi despertada da anestesia e encaminhada para o quarto.

Um dia após o procedimento, a paciente apresentou quadro de edema, rubor de face e edema dos membros superiores. Relatava ainda pressão na cabeça e no pescoço, com exacerbação dos sintomas em posição horizontal e ao abaixar a cabeça, sugerindo clínica de síndrome de veia cava superior (SVCS). Realizado ecocardiograma transtorácico (ETT), que se mostrou semelhante ao pré-procedimento, exceto por apresentar fluxo turbulento na desembocadura da veia cava superior (VCS), com velocidade ao Doppler de 136 cm/s (Figura 1), confirmando a hipótese diagnóstica de SVCS. A paciente foi tratada com hidrocortisona EV seguido de metocorten 60mg ao dia, por 13 dias, com melhora completa dos sintomas, tendo alta hospitalar após 7 dias. O ETT realizado ambulatoriamente após 2 semanas não mostrou velocidades aumentadas em VCS (velocidade = 75 cm/s) (Figura 2).

Um ano depois, a paciente foi submetida a novo procedimento com evidência de reconexão elétrica da veia cava superior e das veias pulmonares, sendo submetida a novo isolamento das veias pulmonares e mapeada taquicardia atrial originada no apêndice atrial esquerdo, sem aplicações na veia cava superior. Não se observou dificuldade na manipulação de cateteres junto à veia cava superior.

Palavras-chave

Síndrome da Veia Cava Superior; Fibrilação Atrial; Ablação por Cateter; Arritmias Cardíacas.

Correspondência: Maria Luciana Zacarias Hannouche da Trindade • Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Hospital Albert Einstein Setor de Ecocardiografia - Medicina Diagnóstica e Preventiva Av. Albert Einstein, 627. CEP 05652-900, Morumbi, São Paulo, SP - Brasil Email: luhannouche@yahoo.com.br Artigo recebido em 27/06/2016; revisado em 28/07/2016; aceito em 10/11/2016.

DOI: 10.5935/abc.20170168

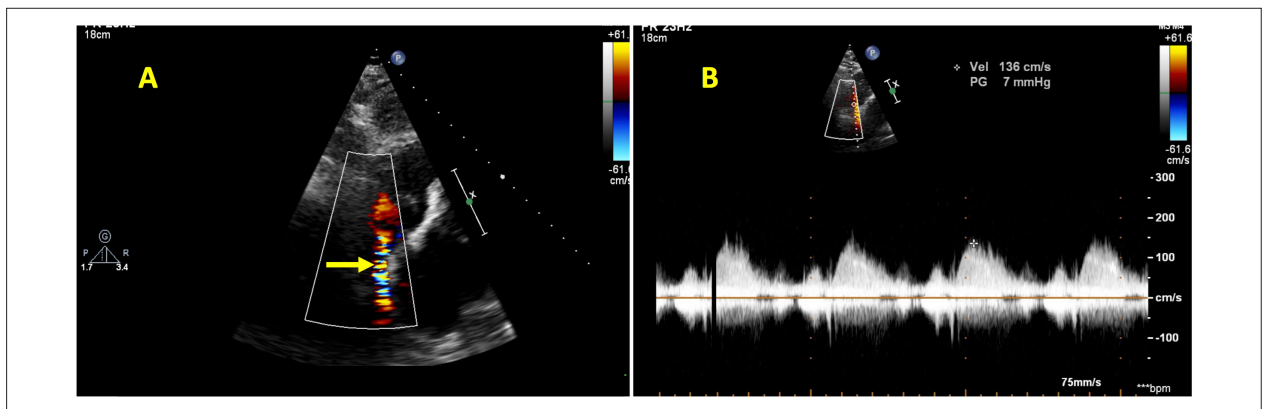


Figura 1 – A) Imagem ecocardiográfica em incidência subcostal mostrando fluxo turbulento ao mapeamento de fluxo a cores da VCS, 1 dia após a ablação. B) Traçado da curva de Doppler contínuo mostrando velocidade aumentada na VCS. VCS: veia cava superior.

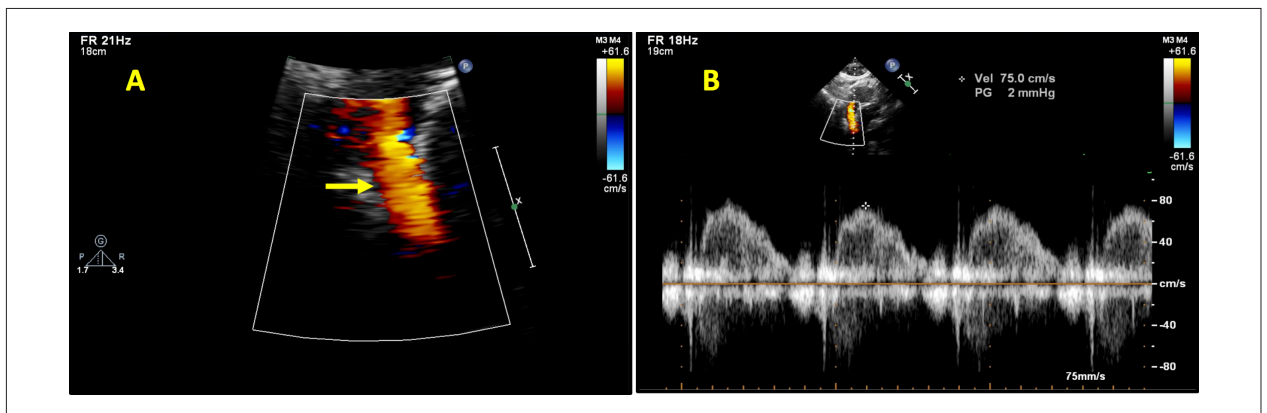


Figura 2 – A) Imagem ecocardiográfica em incidência subcostal mostrando fluxo laminar ao mapeamento de fluxo a cores da VCS, após o tratamento. B) Traçado da curva de Doppler pulsado mostrando velocidade normal na VCS. VCS: veia cava superior.

Discussão

A SVCS resulta de qualquer condição que leva à obstrução de seu fluxo sanguíneo. A obstrução pode ser causada pela invasão ou compressão externa da VCS por um processo patológico que envolva o lado do pulmão direito, os nódulos linfáticos e outras estruturas do mediastino, ou por trombose no interior da VCS. Em alguns casos, tanto a compressão externa quanto a trombose podem coexistir.⁶

Mais recentemente, a incidência da SVCS devido à trombose aumentou, principalmente devido ao aumento do uso de dispositivos intravasculares, como cateteres venosos centrais e fios de marca-passo. Atualmente, causas benignas representam 20% a 40% dos casos de SVCS.

A rapidez do início dos sintomas e sinais de obstrução da VCS depende da velocidade com que ocorre a obstrução completa da mesma em relação ao recrutamento de colaterais venosas.

O edema intersticial da cabeça e pescoço é visualmente impressionante, mas geralmente de pouca importância clínica. No entanto, o edema pode limitar o lúmen das vias nasais e da laringe e, potencialmente, comprometer a função da laringe e faringe, causando dispneia, estridor, tosse, rouquidão e disfagia.

As complicações vasculares estão entre os eventos adversos mais comuns relacionados com a ablação de FA, provavelmente devido à necessidade de anticoagulação durante e imediatamente após o procedimento. Essas complicações incluem hematoma nos locais de inserção do cateter, pseudo-aneurisma, fístula arteriovenosa, ou sangramento retroperitoneal.

A oclusão transitória da VCS é rara, sendo relatada após a ablação por cateter de taquicardia sinusal inapropriada,⁷ não havendo descrição desta complicação para ablação de FA até o momento. Presume-se que os mecanismos associados à oclusão venosa induzida por RF estejam relacionados à proliferação intimal, substituição por colágeno do músculo necrótico, contração endovascular e ruptura e espessamento da lâmina elástica interna.⁸

Estruturas venosas de menor diâmetro, tais como o seio coronário e as veias pulmonares, podem estar sujeitas a um risco ainda maior de oclusão resultantes de procedimentos de ablação realizados no tecido adjacente.⁹

Provavelmente nesta paciente, a aplicação de RF por dentro da veia cava superior, buscando a eliminação desse possível gatilho, fez com que se formasse um edema significativo na junção da VCS com átrio direito. Este edema é mais acentuado

Relato de Caso

na área que recebe a RF, mas também ocorre ao longo de toda a sua circunferência, presumivelmente pela propagação do edema intersticial pelo tecido contíguo. Este edema dos tecidos que resulta no estreitamento da junção VCS e átrio direito pode persistir durante todo o intervalo de tempo do procedimento de ablação, mas parece se resolver dentro de semanas a meses. Estudos em animais demonstraram que o espessamento do tecido atrial direito após a aplicação de RF aumenta com o tempo e persiste por, pelo menos, 150 min.⁸ Embora não tenha sido observada oclusão completa da VCS nesta paciente, as características do fluxo do Doppler observadas na junção entre a VCS e o átrio direito levam à conclusão de que o tecido edemaciado induzido pela RF seja um mecanismo plausível para esta complicação.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Trindade MLZH, Scanavacca MI; Obtenção de dados: Trindade MLZH, Pisani

CF, Scanavacca MI; Análise e interpretação dos dados: Trindade MLZH, Rodrigues ACT, Piveta RB, Morhy SS, Scanavacca MI; Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Trindade MLZH, Rodrigues ACT, Pisani CF, Piveta RB, Morhy SS, Scanavacca MI.

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. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines.; European Heart Rhythm Association.; Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *Circulation*. 2006;114(7):e257-e354. Erratum in: *Circulation*. 2007;116(6):e138.
2. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983-8.
3. Scanavacca MI, Sosa E. [Catheter ablation of atrial fibrillation: techniques and results]. *Arq Bras Cardiol*. 2005;85(4):295-301.
4. Spragg DD, Dalal D, Cheema A, Scherr D, Chilukuri K, Cheng A, et al. Complications of catheter ablation for atrial fibrillation: Incidence and Predictors. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19(6):627-31.
5. Hindricks G. The Multicentre European Radiofrequency Survey (MERFS): complications of radiofrequency catheter ablation of arrhythmias. The Multicentre European Radiofrequency Survey (MERFS) investigators of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 1993;14(12):1644-53.
6. Gray RJ, Dolmatch BL, Horton KM, Romolo JL, Zarate AR. Migration of Palmaz stents following deployment for venous stenoses related hemodialysis access. *J Vasc Interv Radiol*. 1994;5(1):117-20.
7. Callans DJ, Ren JF, Schwartzman D, Gottlieb CD, Chaudhry FA, Marchlinski FE. Narrowing of the superior vena cava-right atrium junction during radiofrequency catheter ablation for inappropriate sinus tachycardia: analysis with intracardiac echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(6):1667-70.
8. Fenelon G, Franco M, Arfelli E, Okada M, De Araújo S, De Paola AA. Acute and chronic effects of extensive radiofrequency lesions in the canine caval veins: implications for ablation of atrial arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006;29(12):1387-94.
9. Robbins IM, Colvin EV, Doyle TP, Kemp WE, Loyd JE, MacMahon WS. Pulmonary vein stenosis after catheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation*. 1998;98(17):1769-75.

Diagnóstico e Tratamento de Complicação Rara após Biópsia Endomiocárdica

Diagnosis and Treatment of Rare Complication after Endomyocardial Biopsy

Viviane Tiemi Hotta, Daniella Diniz do Nascimento Rangel, Glaucia Maria Penha Tavares, Sandrigo Mangini, Pedro A. Lemos

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

A biópsia endomiocárdica (BEM) é o método padrão ouro no diagnóstico de rejeição após transplante cardíaco. Complicações associadas ao procedimento são raras, mas podem ocorrer em cerca de 8% dos casos. Descrevemos um caso de complicação incomum provavelmente associada a múltiplas BEMs em um paciente transplantado. Paciente de 54 anos, sexo masculino, foi submetido a transplante cardíaco ortotópico por miocardiomiopatia dilatada idiopática. Nos dez meses seguintes, o paciente foi submetido a oito BEMs necessitando de pulsoterapia em duas ocasiões. Em avaliação ambulatorial de rotina, foi observado ao exame físico, sopro contínuo sistodiastólico em região paraesternal esquerda baixa além de piora significativa da função renal. Foi realizado ecocardiograma transtorácico que evidenciou fluxo em região apical do ventrículo direito, sistodiastólico, de alta velocidade ao mapeamento do fluxo em cores, além de dilatação significativa da artéria coronária descendente anterior (ADA). A ADA apresentava dilatação importante e sinais de comunicação com o ventrículo direito na região apical, sugerindo o diagnóstico de fístula coronariana (Figura 1A e B). A cineangiogramiografia evidenciou ADA aneurismática e remodelamento vascular decorrente de

hiperfluxo além de confirmar o diagnóstico de fístula coronário-cavitária (Figura 1C). O paciente foi submetido ao fechamento percutâneo da fístula coronária com dispositivo Coil Vortex-18 e apresentou boa evolução clínica além de melhora da função renal. É importante considerar os riscos associados à BEM. A ecocardiografia é um método valioso para avaliação de pacientes com suspeita de complicações após o procedimento. Este caso descreve uma complicação rara após BEM, cujo diagnóstico foi possível pela avaliação ecocardiográfica.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Redação do manuscrito: Hotta VT, Rangel DDN; Obtenção de dados e Análise e interpretação dos dados: Hotta VT, Rangel DDN, Tavares GMP; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Hotta VT; Acompanhamento clínico do paciente: Mangini S; Fechamento percutâneo da fístula: Lemos PA.

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

Transplante de Coração; Rejeição de Transplante; Biópsia; Fístula Arterial/cirurgia; Ecocardiografia.

Correspondência: Viviane Tiemi Hotta •

Unidade Clínica de Miocardiopatias do InCor/FMUSP. Av. Doutor Enéas Carvalho de Aguiar, 44. CEP 05403-000, São Paulo, SP - Brasil
E-mail: viviane.hotta@gmail.com, viviane.hotta@grupofleury.com.br
Artigo recebido em 24/01/2017, revisado em 08/02/2017, aceito em 08/02/2017

DOI: 10.5935/abc.20170120

Imagem

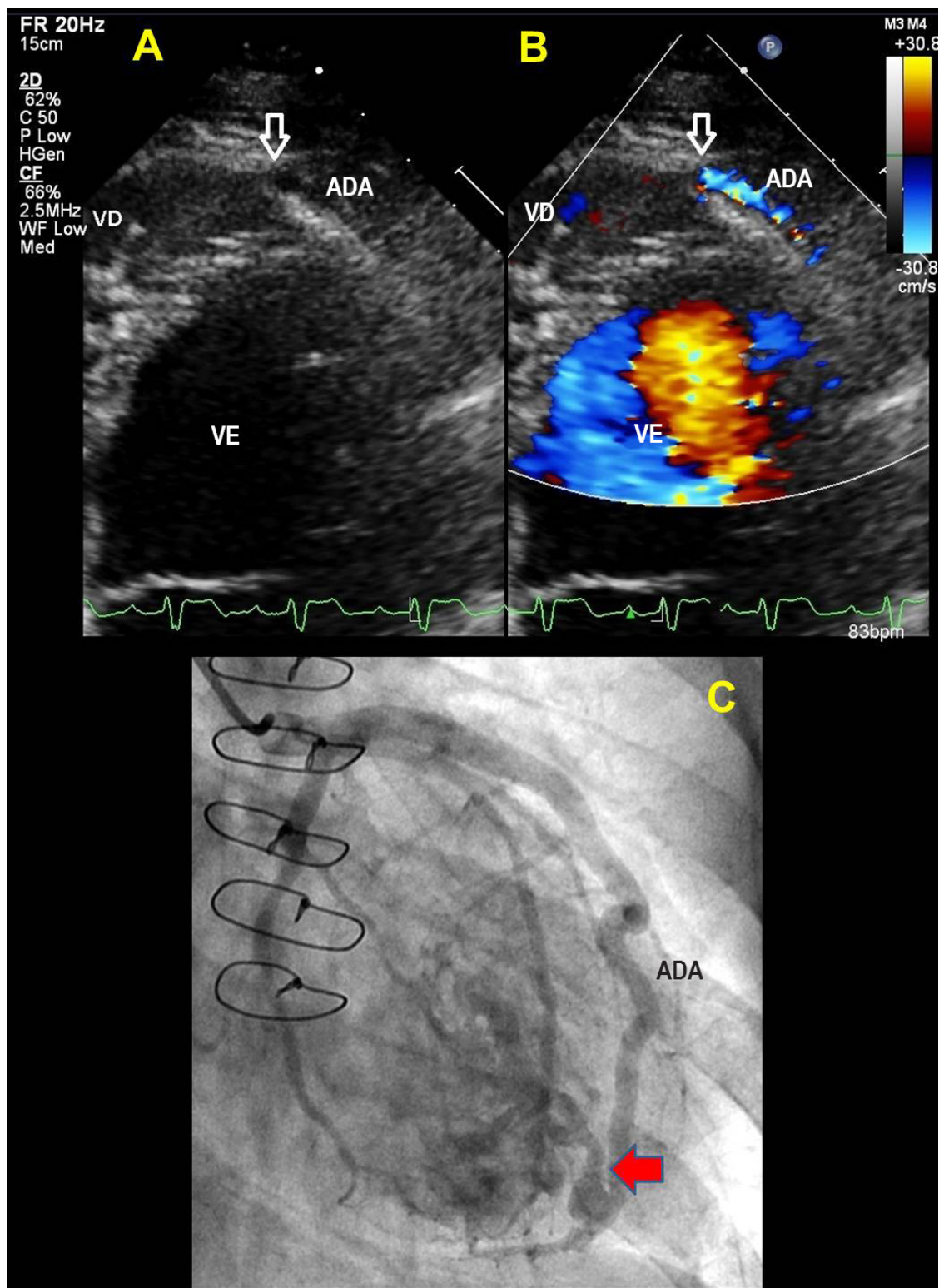


Figura 1 – Imagens obtidas ao ecocardiograma bidimensional a partir do corte apical quatro câmaras em zoom (A) e com estudo Doppler colorido (B) demonstrando fistula coronário-cavitária (seta) da ADA para VD. Projeção oblíqua anterior direita na cineangiografografia evidenciando imagem da fistula coronário-cavitária (seta)(C). VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo; ADA: artéria descendente anterior.

As Funções Autonômicas Cardíacas podem estar Influenciadas pelo Peso Corporal

Cardiac Autonomic Functions May Be Influenced by Body Weight

Mustafa Gulgun

Gulhane Training and Research Hospital - Department of Pediatric Cardiology, Ankara – Turkey

Ao Editor,

Li o artigo de Silva et al.¹ intitulado "Sensibilidade, Especificidade e Valor Preditivo dos Índices de Variabilidade da Frequência Cardíaca no Diabetes Mellitus Tipo 1" publicado nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia em março de 2017. O objetivo foi comparar os índices de variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e avaliar sua sensibilidade, especificidade e valor preditivo em pacientes jovens diabéticos tipo 1 e voluntários saudáveis. Demonstrou-se uma diminuição nas atividades simpáticas e parassimpáticas, assim como variabilidade global do sistema nervoso autônomo no grupo de diabéticos. Desejo parabenizar Silva et al.¹ pelo seu valioso esforço neste estudo. Também tenho alguns comentários a fazer.

Os índices da VFC nos proporcionam dados numéricos valiosos sobre o sistema nervoso autônomo cardíaco processando a variabilidade do intervalo RR batimento a batimento.

Palavras-chave

Frequência Cardíaca; Diabetes Mellitus Tipo 1; Adulto Jovem; Fatores de Risco; Adolescente.

Correspondência: Mustafa Gulgun •

Gulhane Training and Research Hospital - Department of Pediatric Cardiology - General Tevfik Saglam Caddesi, 06018, Etlik, Ankara -Turkey
E-mail: mustafagulgund@yahoo.com

DOI: 10.5935/abc.20170154

Uma diminuição da VFC implicando função cardíaca autonômica alterada é um dos fatores de risco independentes relacionados à morte súbita cardíaca.¹⁻⁴ Algumas variáveis como: idade, sexo, obesidade, fármacos, cardiopatia isquêmica, hipertensão, hiperlipidemia e a resistência à insulina, poderiam ter efeito sobre os índices da VFC.¹⁻⁴

O índice de massa corporal é um dos fatores mais importantes que influenciam nos índices da VFC.³ Recentemente, uma pesquisa apontou diminuição da VFC na população de obesos devido a processos inflamatórios.⁴ No estudo de Silva et al.,¹ se observa claramente que existe uma diferença estatisticamente significativa entre o grupo saudável e o grupo diabético em termos de índice de massa corporal. Ademais, os níveis de lipídios no sangue da população estudada não estão disponíveis no estudo de Silva et al.¹ Na minha opinião, os resultados do estudo de Silva et al.¹ poderiam ser mais poderosos se tivessem considerado fatores influentes como o índice de massa corporal e os níveis de lipídios em sangue. Seria mais aceitável fazer uma comparação entre os grupos nos quais não houve diferenças estatisticamente significativas em termos de vários fatores influentes como o índice de massa corporal. Assim, poderíamos entender claramente o papel exato da diabetes mellitus tipo 1 na variabilidade do ritmo cardíaco, o qual tem importância prognóstica na morte súbita cardíaca.

Referências

1. Silva AK, Christofaro DG, Bernardo AF, Vanderlei FM, Vanderlei LC. Sensitivity, specificity and predictive value of heart rate variability indices in type 1 diabetes mellitus. *Arq Bras Cardiol.* 2017;108(3):255-62. doi: 10.5935/abc.20170024.
2. Hillebrand S, Swenne CA, Gast KB, Maan AC, le Cessie S, Jukema JW, et al. The role of insulin resistance in the association between body fat and autonomic function. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015;25(1):93-9. doi: 10.1016/j.numecd.2014.07.009.
3. Paschoal MA, Brunelli AC, Tamaki GM, Magela SS. Cardiac autonomic adjustments during baroreflex test in obese and non-obese preadolescents. *Arq Bras Cardiol.* 2016;106(4):297-303. doi: 10.5935/abc.20160040.
4. Adam M, Imboden M, Schaffner E, Boes E, Kronenberg F, Pons M, et al. The adverse impact of obesity on heart rate variability is modified by a NFE2L2 gene variant: the SAPALDIA cohort. *Int J Cardiol.* 2017;228:341-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.049.

Carta-resposta

Inicialmente agradecemos seu interesse no nosso artigo¹ e os comentários relacionados ao mesmo. De fato, como bem apontado, a obesidade exerce uma influência importante sobre a modulação cardíaca autonômica. Vários estudos publicados pelo nosso grupo, utilizando a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) como forma de análise, apontaram alterações na modulação autonômica em crianças²⁻⁴ e jovens obesos.⁵ Estes estudos demonstram uma redução da atividade parassimpática, simpática e global, assim como uma redução nas propriedades de correlação fractal da frequência cardíaca³ nestes indivíduos. Neste contexto, entendemos a preocupação levantada em relação à inclusão de indivíduos com alto índice de massa corporal no conjunto de dados avaliados e concordamos que esse é um aspecto que deve ser levado em consideração nas análises de VFC. Como pode ver-se na tabela 2 do artigo,¹ os dados referentes às análises dos índices de VFC foram ajustados tanto para o índice de massa corporal quanto para glicemia casual. Desta maneira, podemos afirmar que apesar de existirem diferenças significativas para o índice de massa corporal e glicemia casual entre os grupos, estes não influenciaram nos resultados obtidos no nosso artigo.¹

Também é importante salientar que dos 82 indivíduos avaliados, apenas seis apresentaram um índice de massa corporal alto ($> 30 \text{ kg/m}^2$) e apesar do índice de massa corporal apresentar diferença estatisticamente significativa entre os grupos, os valores médios estavam dentro da normalidade e estão abaixo dos considerados tanto para obesidade quanto para sobrepeso.⁶

Em relação às medições lipídicas, lamentavelmente estes dados não foram avaliados em nosso estudo, portanto não seria apropriado fazermos qualquer comentário sobre o mesmo. Esperamos ter esclarecido os aspectos mencionados e encorajamos estudos adicionais com esta população abordando os fatores limitantes do nosso estudo.

Cordialmente,

Anne Kastelianne França da Silva
Diego Giuliano Destro Christofaro
Aline Fernanda Barbosa Bernardo
Franciele Marques Vanderlei
Luiz Carlos Marques Vanderlei

Referências

1. Silva AK, Christofaro DG, Bernardo AF, Vanderlei FM, Vanderlei LC. Sensitivity, specificity and predictive value of heart rate variability indices in type 1 diabetes mellitus. *Arq Bras Cardiol.* 2017;108(3):255-62. doi: 10.5935/abc.20170024.
2. Vanderlei LC, Pastre CM, Freitas Jr IF, Godoy MF. Geometric indexes of heart rate variability in obese and eutrophic children. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(1):35-40. PMID: 20585738.
3. Vanderlei LC, Pastre CM, Junior IF, de Godoy MF. Fractal correlation of heart rate variability in obese children. *Auton Neurosci.* 2010;155(1-2):125-9. doi: 10.1016/j.autneu.2010.02.002.
4. Vanderlei LC, Pastre CM, Freitas Junior IF, Godoy MF. Analysis of cardiac autonomic modulation in obese and eutrophic children. *Clinics (Sao Paulo).* 2010;65(8):789-92. PMID: 20835556.
5. Rossi RC, Vanderlei LC, Gonçalves AC, Vanderlei FM, Bernardo AF, Yamada KM, et al. Impact of obesity on autonomic modulation, heart rate and blood pressure in obese young people. *Auton Neurosci.* 2015;193:138-41. doi: 10.1016/j.autneu.2015.07.424.
6. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Diretrizes Brasileiras de Obesidade. 4ª ed. São Paulo: ABESO; 2016.

Calendário

45º Congresso da SBCCV

19 a 21 de abril de 2018

Goiânia (GO)

Congresso Brasileiro de Insuficiência Cardíaca - DEIC 2018

28 a 30 de junho de 2018

Goiânia (GO)

XV Congresso Brasileiro de Cardiogeriatría - DECAGE 2018

12 a 13 de outubro de 2018

Florianópolis (SC)

XV Congresso do Departamento de Hipertensão Arterial da SBC

01 a 02 de novembro de 2018

Salvador (BA)

XXV Congresso Brasileiro de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular Pediátrica

1 a 3 de novembro de 2018

Maceió (AL)

Vol. 110, Nº 1, Janeiro 2018

Aterosclerose/Endotélio/Vascular

Associação de Múltiplas Variantes Genéticas com a Extensão e Gravidade da Doença Coronária

Simone Cristina Pinto Matheus Fischer, Simone Pires Pinto, Livia Campos do Amaral Silva Lins, Henrique Tria Bianco, Carlos Manoel de Castro Monteiro, Luiz Fernando Muniz Pinheiro, Francisco Antonio Helfenstein Fonseca, Maria Cristina de Oliveira Izar

Cardiogeriatrics

Acurácia Prognóstica do Escore GRACE em Octogenários e Nonagenários com Síndromes Coronarianas Agudas

Antonio Mauricio dos Santos Cerqueira Junior, Luisa Gondim dos Santos Pereira, Thiago Menezes Barbosa de Souza, Vitor Calixto de Almeida Correia, Felipe Kalil Beirão Alexandre, Gabriella Sant'Ana Sodré, Jessica Gonzalez Suerdieck, Felipe Ferreira, Marcia Maria Noya Rabelo, Luis Cláudio Lemos Correia

Insuficiência Cardíaca

Carga Econ mica das Doenças Cardíacas no Brasil

Bryce Stevens, Lynne Pezzullo, Lara Verdian, Josh Tomlinso, Alice Georg, Fernando Bacal

Miocardopatias

Correlação das Alterações Eletrocardiográficas com a Ressonância Magnética Cardíaca em Pacientes com Cardiomiopatia Hipertrófica

Gabriela Miana de Mattos Paixão, Horácio Eduardo Veronesi, Halsted Alarcão Gomes Pereira da Silva, José Nunes de Alencar Neto, Carolina de Paulo Maldi, Luciano de Figueiredo Aguiar Filho, Ibrahim Masciarelli Francisco Pinto, Francisco Faustino de Albuquerque Carneiro de França, Edileide de Barros Correia