

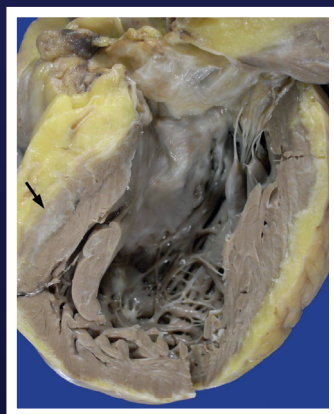


Figura 3 – Via de saída do ventrículo esquerdo. Note a moderada dilatação da cavidade, hipertrofia da parede e área macroscópica de fibrose subepicárdica (seta). Pág. 199

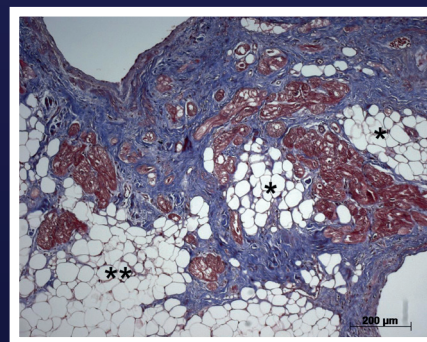


Figura 4 – Representação histológica da parede da via de entrada do ventrículo direito. Há substituição do miocárdio por células adiposas (asteriscos), com deposição de colágeno (corado em azul) em meio aos cardiomiócitos (corados em vermelho). Coloração pelo tricrômico de Masson. Pág. 200

Editorial

Quais as Características de uma Excelente Revisão de Artigos Científicos?

Minieditorial

Estenose Aórtica com Baixos Gradiente, Fluxo e Fração de Ejeção e Cálculo da Área da Válvula Aórtica Projetada: Tão Importante, mas Tão Complicado. Vamos Simplesmente Mantê-la Simples!

A Forma Indeterminada da Doença de Chagas

Artigos Originais

Existe Alguma Relação entre Níveis de TSH e Prognóstico em Síndrome Coronariana Aguda?

Características Clínicas, Antropométricas e Bioquímicas de Pacientes com ou sem Diagnóstico Confirmado de Hipercolesterolemia Familiar

Presença e Extensão da Fibrose Miocárdica na Forma Indeterminada da Doença de Chagas: Estudo de Ressonância Magnética

Um Método Alternativo para o Cálculo da Área Valvular Aórtica Projetada Simplificada em Uma Taxa de Fluxo Normal

Acurácia do Strain Longitudinal Global na Predição de Cardiotoxicidade em uma Coorte de Pacientes com Câncer de Mama em Tratamento com Antracíclicos e/ou Trastuzumab

Uso Ininterrupto de Anticoagulantes Orais na Ablação de Flutter Atrial Istmo-Cavotricuspeideo Dependente: Coorte Unicêntrica de 154 Pacientes

Correlação entre a Variabilidade da Pressão Arterial de Muito Curto Prazo e Curto Prazo em Indivíduos Diabéticos-Hipertensos e Saudáveis

Controle Autonômico e Vascular em Pré-Hipertensos com Histórico Familiar de Hipertensão Arterial

Práticas Atuais na Cintilografia de Perfusão Miocárdica no Brasil e Adesão às Recomendações da AIEA: Resultado de Estudo Transversal

Transplante Cardíaco por Cardiomiopatia Periparto: Uma Experiência de Centro Único

Artigo de Revisão

Treinamento Intervalado de Alta Intensidade em Transplantados de Coração: Uma Revisão Sistemática com Meta-Análise

Correlação Anatomoclínica

Caso 1/2018 - Homem Jovem com Cardiopatia que se Expressou Principalmente por Arritmias Ventriculares, Disfunção de Ventrículo Direito e Síncope

Relato de Caso

Um Caso de Displasia Arritmogênica do Ventrículo Direito Pré-natal

Imagem

Linfoma Cardíaco: Uma Causa Rara de Insuficiência Cardíaca Aguda com Fisiologia Restritiva

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

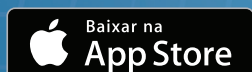
Jornal SBC

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 Timerman (Emergência Cardiovascular)



Veja a programação completa no site:

www.sbccursosonline.com.br/captec

Mais informações:

tel: (21) 3478-2700

www.facebook.com/sbc.cardiol



Sumário - Contents

Editorial

Quais as Características de uma Excelente Revisão de Artigos Científicos?

What are the Characteristics of an Excellent Review of Scientific Articles?

Carlos Eduardo Rochitte e Claudio Tinoco Mesquita

.....página 106

Minieditorial

Estenose Aórtica com Baixos Gradiente, Fluxo e Fração de Ejeção e Cálculo da Área da Válvula Aórtica Projetada: Tão Importante, mas Tão Complicado. Vamos Simplesmente Mantê-la Simples!

Low-Flow Low-Gradient and Low-Ejection Fraction Aortic Stenosis and Projected Aortic Valve Area Calculation: So Important but so Complicated. Let us Just Keep it Simple!

Wilson Mathias Junior

.....página 109

A Forma Indeterminada da Doença de Chagas

The Indeterminate Form of Chagas Disease

Victor Sarli Issa

.....página 111

Artigos Originais - Original Articles

Coronariopatia Aguda

Existe Alguma Relação entre Níveis de TSH e Prognóstico em Síndrome Coronariana Aguda?

Is There Any Relationship between TSH Levels and Prognosis in Acute Coronary Syndrome?

Alexandre de Matos Soeiro, Victor Arrais Araújo, Júlia Pitombo Vella, Aline Siqueira Bossa, Bruno Biselli, Tatiana de Carvalho Andreucci Torres Leal, Maria Carolina Feres de Almeida Soeiro, Carlos V. Serrano Jr., Christian Mueller, Mucio Tavares de Oliveira Junior

.....página 113

Dislipidemias

Características Clínicas, Antropométricas e Bioquímicas de Pacientes com ou sem Diagnóstico Confirmado de Hipercolesterolemia Familiar

Clinical, Anthropometric and Biochemical Characteristics of Patients with or without Genetically Confirmed Familial Hypercholesterolemia

Andrea De Lorenzo, Juliana Duarte Lopes da Silva, Cinthia E. James, Alexandre C. Pereira, Annie Seixas Bello Moreira

.....página 119

Doença de Chagas

Presença e Extensão da Fibrose Miocárdica na Forma Indeterminada da Doença de Chagas: Estudo de Ressonância Magnética

The Presence and Extension of Myocardial Fibrosis in the Undetermined Form of Chagas' Disease: A Study Using Magnetic Resonance

Marcia Maria Noya-Rabelo, Carolina The Macedo, Ticiana Larocca, Admilson Machado, Thais Pacheco, Jorge Torreão, Bruno Solano de Freitas Souza, Milena B. P. Soares, Ricardo Ribeiro-dos-Santos, Luis Claudio Lemos Correia
..... página 124

Ecocardiografia – Adultos

Um Método Alternativo para o Cálculo da Área Valvular Aórtica Projetada Simplificada em Uma Taxa de Fluxo Normal

An Alternative Method to Calculate Simplified Projected Aortic Valve Area at Normal Flow Rate

Joana Sofia Silva Moura Ferreira, Nádia Moreira, Rita Ferreira, Sofia Mendes, Rui Martins, Maria João Ferreira, Mariano Pego
..... página 132

Acurácia do Strain Longitudinal Global na Predição de Cardiotoxicidade em uma Coorte de Pacientes com Câncer de Mama em Tratamento com Antracíclicos e/ou Trastuzumab

Global Longitudinal Strain Accuracy for Cardiotoxicity Prediction in a Cohort of Breast Cancer Patients During Anthracycline and/or Trastuzumab Treatment

Eliza de Almeida Gripp, Gabriela Escudini de Oliveira, Luiz Augusto Feijó, Marcelo Iorio Garcia, Sergio Salles Xavier, Andréa Silvestre de Sousa
..... página 140

Eletrofisiologia Terapêutica (Ablação)

Uso Ininterrupto de Anticoagulantes Orais na Ablação de Flutter Atrial Istmo-Cavotricuspídeo Dependente: Coorte Unicêntrica de 154 Pacientes

Uninterrupted Use of Oral Anticoagulants for the Ablation of Atrial Flutter: A Single Center Cohort of 154 Patients

Tiago Luiz Luz Leiria, Alexandre Kreling Medeiros, Eduardo Dytz Almeida, Antonio Lessa Gaudie Ley, Catarine Benta Lopes dos Santos, Roberto Toffani Sant'Anna, Marcelo Lapa Kruse, Leonardo Martins Pires, Gustavo Glotz de Lima
..... página 151

Hipertensão Arterial

Correlação entre a Variabilidade da Pressão Arterial de Muito Curto Prazo e Curto Prazo em Indivíduos Diabéticos-Hipertensos e Saudáveis

Correlation between Very Short and Short-Term Blood Pressure Variability in Diabetic-Hypertensive and Healthy Subjects

Karina R. Casali, Beatriz D. Schaan, Nicola Montano, Daniela Massierer, Flávio M.F. Neto, Gabriela H. Teló, Priscila S. Ledur, Marília Reinheimer, Graciele Sbruzzi, Miguel Gus
..... página 157

Hipertensão Arterial Sistêmica

Controle Autonômico e Vascular em Pré-Hipertensos com Histórico Familiar de Hipertensão Arterial

Autonomic and Vascular Control in Prehypertensive Subjects with a Family History of Arterial Hypertension

Josária Ferraz Amaral, Diana de Medeiros Andrade Borsato, Isabelle Magalhães Guedes Freitas, Edgar Toschi-Dias, Daniel Godoy Martinez, Mateus Camaroti Laterza
..... página 166

Outras Técnicas de Imagem Cardiovascular

Práticas Atuais na Cintilografia de Perfusão Miocárdica no Brasil e Adesão às Recomendações da AIEA: Resultado de Estudo Transversal

Current Practices in Myocardial Perfusion Scintigraphy in Brazil and Adherence to the IAEA Recommendations: Results of a Cross-Sectional Study

Carlos Vitor Braga Rodrigues, Anderson Oliveira, Christiane Cigagna Wiefels, Maurício de Souza Leão, Cláudio Tinoco Mesquita

.....página 175

Transplante Cardíaco – Clínico

Transplante Cardíaco por Cardiomiopatia Periparto: Uma Experiência de Centro Único

Heart Transplantation for Peripartum Cardiomyopathy: A Single-Center Experience

Nadia Bouabdallaoui, Pierre Demondion, Sylvestre Maréchaux, Shaida Varnous, Guillaume Lebreton, Frédéric Mouquet, Pascal Leprince

.....página 181

Artigo de Revisão - Review Article

Treinamento Intervalado de Alta Intensidade em Transplantados de Coração: Uma Revisão Sistemática com Meta-Análise

High-Intensity Interval Training in Heart Transplant Recipients: A Systematic Review with Meta-Analysis

Raphael José Perrier-Melo, Fernando Augusto Marinho dos Santos Figueira, Guilherme Veiga Guimarães, Manoel da Cunha Costa

.....página 188

Correlação Anatomoclínica - Anatomopathological Correlation

Caso 1/2018 - Homem Jovem com Cardiopatia que se Expressou Principalmente por Arritmias Ventriculares, Disfunção de Ventrículo Direito e Síncope

Case 1/2018 - Young Male with Heart Disease Expressed Mainly as Ventricular Arrhythmia, Right Ventricular Dysfunction and Syncope

Desiderio Favarato e Luiz Alberto Benvenuti

.....página 195

Relato de Caso - Case Report

Um Caso de Displasia Arritmogênica do Ventrículo Direito Pré-natal

A Prenatal Case of Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia

Lilian Maria Lopes, Juliana Torres Pacheco, Regina Schultz, Rossana Pulcineli Vieira Francisco, Marcelo Zugaib

.....página 201

Imagem - Image

Linfoma Cardíaco: Uma Causa Rara de Insuficiência Cardíaca Aguda com Fisiologia Restritiva

Cardiac Lymphoma: A Rare Cause of Acute Heart Failure with Restrictive Physiology

Fernando Garagoli, Ezequiel Guzzetti, Ezequiel Lillo, Luciano Lucas, César Belziti

.....página 203

Diretor Científico

Dalton Bertolim Prêcoma

Editor-Chefe

Carlos Eduardo Rochitte

Coeditor Internacional

João Lima

Editores Associados

Cardiologia Clínica

Gláucia Maria Moraes
de Oliveira

Cardiologia Cirúrgica

Tirone David

Cardiologia Intervencionista

Pedro A. Lemos

Cardiologia Pediátrica/

Congênitas

Ieda Biscegli Jatene

Arritmias/Marca-passo

Maurício Scanavacca

Métodos Diagnósticos Não-Invasivos

João Luiz Cavalcante

Pesquisa Básica ou Experimental

Marina Politi Okoshi

Epidemiologia/Estatística

Marcio Sommer Bittencourt

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 – Universidade Federal de Goiás (UFG),
Goiânia GO – Brasil

Alfredo José Mansur – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
(FMUSP), São Paulo, SP – Brasil

Aloir Queiroz de Araújo Sobrinho – Instituto de Cardiologia do Espírito Santo,
Vitória, ES – Brasil

Amanda Guerra de Moraes Rego Sousa – Instituto Dante Pazzanese de
Cardiologia/Fundação Adib Jatene (IDPC/FAJ), São Paulo, SP – Brasil

Ana Clara Tude Rodrigues – Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo
(HCFMUSP), São Paulo, SP – Brasil

André Labrunie – Hospital do Coração de Londrina (HCL), Londrina, PR – Brasil

Andrei Carvalho Sposito – Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP),
Campinas, SP – Brasil

Angelo Amato Vincenzo de Paola – Universidade Federal de São Paulo
(UNIFESP), São Paulo, SP – Brasil

Antonio Augusto Barbosa Lopes – Instituto do Coração InCor Hc Fmusp
(INCOR), São Paulo, SP – Brasil

Antonio Carlos de Camargo Carvalho – Universidade Federal de São Paulo
(UNIFESP), São Paulo, SP – Brasil

Antônio Carlos Palandri Chagas – Universidade de São Paulo (USP), São Paulo,
SP – Brasil

Antonio Carlos Pereira Barretto – Universidade de São Paulo (USP), São Paulo,
SP – Brasil

Antonio Cláudio Lucas da Nóbrega – Universidade Federal Fluminense (UFF),
Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Antonio de Padua Mansur – Faculdade de Medicina da Universidade de São
Paulo (FMUSP), São Paulo, SP – Brasil

Ari Timerman (SP) – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC), São
Paulo, SP – Brasil

Armênio Costa Guimarães – Liga Bahiana de Hipertensão e Aterosclerose,
Salvador, BA – Brasil

Ayrton Pires Brandão – Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio
de Janeiro, RJ – Brasil

Beatriz Matsubara – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
(UNESP), São Paulo, SP – Brasil

Brivaldo Markman Filho – Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife,
PE – Brasil

Bruno Caramelli – Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP – Brasil

Carisi A. Polanczyk – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS),
Porto Alegre, RS – Brasil

Carlos Eduardo Rochitte – Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da
Faculdade de Medicina (INCOR HCFMUSP), São Paulo, SP – Brasil

Carlos Eduardo Suaide Silva – Universidade de São Paulo (USP), São Paulo,
SP – Brasil

Carlos Vicente Serrano Júnior – Instituto do Coração (InCor HCFMUSP), São
Paulo, SP – Brasil

Celso Amodéo – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia/Fundação Adib
Jatene (IDPC/FAJ), São Paulo, SP – Brasil

Charles Mady – Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP – Brasil

Claudio Gil Soares de Araujo – Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ),
Rio de Janeiro, RJ – Brasil

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

Cleonice Carvalho C. Mota – Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG),
Belo Horizonte, MG – Brasil

Clerio Francisco de Azevedo Filho – Universidade do Estado do Rio de Janeiro
(UERJ), Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Dalton Bertolim Prêcoma – Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC/
PR), Curitiba, PR – Brasil

Dário C. Sobral Filho – Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, PE – Brasil

Décio Mion Junior – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP – Brasil

Denilson Campos de Albuquerque – Universidade do Estado do Rio de Janeiro
(UERJ), Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Djair Brindeiro Filho – Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife,
PE – Brasil

Domingo M. Brailo – Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), São
Paulo, SP – Brasil

Edmar Atik – Hospital Sírio Libanês (HSL), São Paulo, SP – Brasil

Emilio Hideyuki Moriguchi – Universidade Federal do Rio Grande do Sul
(UFRGS) Porto Alegre, RS – Brasil

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

Eulógio E. Martinez Filho – Instituto do Coração (InCor), São Paulo, SP – Brasil

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

Expedito E. Ribeiro da Silva – Universidade de São Paulo (USP), São Paulo,
SP – Brasil

Fábio Vilas Boas Pinto – Secretaria Estadual da Saúde da Bahia (SESAB),
Salvador, BA – Brasil

Fernando Bacal – Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP – Brasil

Flávio D. Fuchs – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS – Brasil

Francisco Antonio Helfenstein Fonseca – Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP – Brasil

Cilson Soares Feitosa – Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP), Salvador, BA – Brasil

Glaucia Maria M. de Oliveira – Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Hans Fernando R. Dohmann, AMIL – ASSIST. MEDICA INTERNACIONAL LTDA., Rio de Janeiro, RJ – Brasil

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

Ines Lessa – Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA – Brasil

Iran Castro – Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul (IC/FUC), Porto Alegre, RS – Brasil

Jarbas Jakson Dinkhuysen – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia/Fundação Adib Jatene (IDPC/FAJ), São Paulo, SP – Brasil

João Pimenta – Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (IAMSPE), São Paulo, SP – Brasil

Jorge Ilha Guimarães – Fundação Universitária de Cardiologia (IC FUC), Porto Alegre, RS – Brasil

José Antonio Franchini Ramires – Instituto do Coração InCor Hc Fmusp (INCOR), São Paulo, SP – Brasil

José Augusto Soares Barreto Filho – Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, SE – Brasil

José Carlos Nicolau – Instituto do Coração (InCor), São Paulo, SP – Brasil

José Lázaro de Andrade – Hospital Sírio Libanês, São Paulo, SP – Brasil

José Pérciles Esteves – Hospital Português, Salvador, BA – Brasil

Leonardo A. M. Zornoff – Faculdade de Medicina de Botucatu Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP), Botucatu, SP – Brasil

Leopoldo Soares Piegas – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia/Fundação Adib Jatene (IDPC/FAJ) São Paulo, SP – Brasil

Lucia Campos Pellanda – Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, RS – Brasil

Luís Eduardo Paim Rohde – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS – Brasil

Luís Cláudio Lemos Correia – Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP), Salvador, BA – Brasil

Luiz A. Machado César – Fundação Universidade Regional de Blumenau (FURB), Blumenau, SC – Brasil

Luiz Alberto Piva e Mattos – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC), São Paulo, SP – Brasil

Marcia Melo Barbosa – Hospital Socor, Belo Horizonte, MG – Brasil

Marcus Vinícius Bolívar Malachias – Faculdade Ciências Médicas MG (FCMMG), Belo Horizonte, MG – Brasil

Maria da Consolação V. Moreira – Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG – Brasil

Mario S. S. de Azeredo Coutinho – Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC – Brasil

Maurício Ibrahim Scanavacca – Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP – Brasil

Max Grinberg – Instituto do Coração do Hcfmusp (INCOR), São Paulo, SP – Brasil

Michel Batlouni – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC), São Paulo, SP – Brasil

Murilo Foppa – Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS – Brasil

Nadine O. Clausell – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS – Brasil

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

Otávio Rizzi Coelho – Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP – Brasil

Otoni Moreira Gomes – Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG – Brasil

Paulo Andrade Lotufo – Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP – Brasil

Paulo Cesar B. V. Jardim – Universidade Federal de Goiás (UFG), Brasília, DF – Brasil

Paulo J. F. Tucci – Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP – Brasil

Paulo R. A. Caramori – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, RS – Brasil

Paulo Roberto B. Évora – Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP – Brasil

Paulo Roberto S. Brofman – Instituto Carlos Chagas (FIOCRUZ/PR), Curitiba, PR – Brasil

Pedro A. Lemos – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HCFMUSP), São Paulo, SP – Brasil

Protásio Lemos da Luz – Instituto do Coração do Hcfmusp (INCOR), São Paulo, SP – Brasil

Reinaldo B. Bestetti – Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP), Ribeirão Preto, SP – Brasil

Renato A. K. Kalil – Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul (IC/FUC), Porto Alegre, RS – Brasil

Ricardo Stein – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRS), Porto Alegre, RS – Brasil

Salvador Rassi – Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (FM/GO), Goiânia, GO – Brasil

Sandra da Silva Mattos – Real Hospital Português de Beneficência em Pernambuco, Recife, PE – Brasil

Sandra Fuchs – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS – Brasil

Sergio Timerman – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (INCOR HC FMUSP), São Paulo, SP – Brasil

Silvio Henrique Barberato – Cardioeco Centro de Diagnóstico Cardiovascular (CARDIOECO), Curitiba, PR – Brasil

Tales de Carvalho – Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC), Florianópolis, SC – Brasil

Vera D. Aiello – Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da (FMUSP/INCOR), São Paulo, SP – Brasil

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

Weimar K. S. B. de Souza – Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (FMUFG), Goiânia, GO – Brasil

William Azem Chalela – Instituto do Coração (INCOR HCFMUSP), São Paulo, SP – Brasil

Wilson Mathias Junior – Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP – Brasil

Exterior

Adelino F. Leite-Moreira – Universidade do Porto, Porto – Portugal

Alan Maisel – Long Island University, Nova York – Estados Unidos

Aldo P. Maggioni – ANMCO Research Center, Florença – Itália

Ana Isabel Venâncio Oliveira Galrinho – Hospital Santa Marta, Lisboa – Portugal

Ana Maria Ferreira Neves Abreu – Hospital Santa Marta, Lisboa – Portugal

Ana Teresa Timóteo – Hospital Santa Marta, Lisboa – Portugal

Cândida Fonseca – Universidade Nova de Lisboa, Lisboa – Portugal

Fausto Pinto – Universidade de Lisboa, Lisboa – Portugal

Hugo Grancelli – Instituto de Cardiología del Hospital Español de Buenos Aires – Argentina

James de Lemos – Parkland Memorial Hospital, Texas – Estados Unidos

João A. Lima, Johns – Johns Hopkins Hospital, Baltimore – Estados Unidos

John C. F. Cleland – Imperial College London, Londres – Inglaterra

Jorge Ferreira – Hospital de Santa Cruz, Carnaxide – Portugal

Manuel de Jesus Antunes – Centro Hospitalar de Coimbra, Coimbra – Portugal

Marco Alves da Costa – Centro Hospitalar de Coimbra, Coimbra – Portugal

Maria João Soares Vidigal Teixeira Ferreira – Universidade de Coimbra, Coimbra – Portugal

Maria Pilar Tornos – Hospital Quirónsalud Barcelona, Barcelona – Espanha

Nuno Bettencourt – Universidade do Porto, Porto – Portugal

Pedro Brugada – Universiteit Brussel, Brussels – Bélgica

Peter A. McCullough – Baylor Heart and Vascular Institute, Texas – Estados Unidos

Peter Libby – Brigham and Women's Hospital, Boston – Estados Unidos

Piero Anversa – University of Parma, Parma – Itália

Roberto José Palma dos Reis – Hospital Polido Valente, Lisboa – Portugal

Sociedade Brasileira de Cardiologia

Presidente

Oscar Pereira Dutra

Vice-Presidente

José Wanderley Neto

Diretor Científico

Dalton Bertolim Précoma

Diretor Financeiro

Denilson Campos de Albuquerque

Diretor Administrativo

Wolney de Andrade Martins

Diretor de Relações Governamentais

José Carlos Quinaglia e Silva

Diretor de Tecnologia da Informação

Miguel Antônio Moretti

Diretor de Comunicação

Romeu Sérgio Meneghelo

Diretor de Pesquisa

Fernando Bacal

Diretor de Qualidade Assistencial

Evandro Tinoco Mesquita

Diretor de Departamentos Especializados

Audes Diógenes de Magalhães Feitosa

Diretor de Relação com Estaduais e Regionais

Weimar Kunz Sebba Barroso de Souza

Diretor de Promoção de Saúde Cardiovascular – SBC/Funcor

Fernando Augusto Alves da Costa

Editor-Chefe dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Carlos Eduardo Rochitte

Editor-Chefe do International Journal of Cardiovascular Sciences

Claudio Tinoco Mesquita

Presidentes das Soc. Estaduais e Regionais

SBC/AL – Edvaldo Ferreira Xavier Júnior

SBC/AM – João Marcos Bemfica Barbosa Ferreira

SBC/BA – Emerson Costa Porto

SBC/CE – Maria Tereza Sá Leitão Ramos Borges

SBC/DF – Ederaldo Brandão Leite

SBC/ES – Fatima Cristina Monteiro Pedroti

SBC/GO – Gilson Cassem Ramos

SBC/MA – Aldryn Nunes Castro

SBC/MG – Carlos Eduardo de Souza Miranda

SBC/MS – Christiano Henrique Souza Pereira

SBC/MT – Roberto Candia

SBC/NNE – Maria Alayde Mendonça da Silva

SBC/PA – Moacyr Magno Palmeira

SBC/PB – Fátima Elizabeth Fonseca de Oliveira Negri

SBC/PE – Audes Diógenes de Magalhães Feitosa

SBC/PI – Luiza Magna de Sá Cardoso Jung Batista

SBC/PR – João Vicente Vitola

SBC/RN – Sebastião Vieira de Freitas Filho

SBC/SC – Wálmore Pereira de Siqueira Junior

SBC/SE – Sheyla Cristina Tonheiro Ferro da Silva

SBC/TO – Wallace André Pedro da Silva

SOCERGS – Daniel Souto Silveira

SOCERJ – Andréa Araujo Brandão

SOCERON – Fernanda Dettmann

SOCESP – José Francisco Kerr Saraiva

Presidentes dos Departamentos Especializados e Grupos de Estudos

SBC/DA – Maria Cristina de Oliveira Izar

SBC/DCC – João Luiz Fernandes Petriz

SBC/DCC/CP – Andressa Mussi Soares

SBC/DCM – Marildes Luiza de Castro

SBC/DECAGE – Elizabeth da Rosa Duarte

SBC/DEIC – Salvador Rassi

SBC/DERC – Tales de Carvalho

SBC/DFCVR – Antoinette Oliveira Blackman

SBC/DHA – Rui Manuel dos Santos Pova

SBC/DIC – Marcelo Luiz Campos Vieira

SBCCV – Rui Manuel de Sousa S. Antunes de Almeida

SOBRAC – Jose Carlos Moura Jorge

SBHCI – Viviana de Mello Guzzo Lemke

DCC/GAPO – Pedro Silvio Farsky

DERC/GECESP – Antonio Carlos Avanza Jr

DERC/GEEN – Rafael Willain Lopes

DERC/GERCPM – Mauricio Milani

DCC/GECEI – Luiz Bezerra Neto

DCC/GECO – Roberto Kalil Filho

DEIC/GEICPED – Estela Azeka

DCC/GEMCA – Roberto Esporcatte

DEIC/GEMIC – Fabio Fernandes

DCC/GERTC – Juliano de Lara Fernandes

DEIC/GETAC – Sílvia Moreira Ayub Ferreira

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Volume 110, Nº 2, Fevereiro 2018

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



Quais as Características de uma Excelente Revisão de Artigos Científicos?

What are the Characteristics of an Excellent Review of Scientific Articles?

Carlos Eduardo Rochitte^{1,2} e Claudio Tinoco Mesquita^{3,4}

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da FMUSP (InCor – HCFMUSP);¹ Hospital do Coração (HCOR),² São Paulo, SP; Universidade Federal Fluminense (UFF),³ Niterói, RJ; Hospital Pró-Cardíaco,⁴ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

O trabalho do editor-chefe e editores associados de um periódico científico em selecionar os artigos com mérito para publicação é baseado fundamentalmente, mas não exclusivamente, na opinião dos revisores do artigo. Esse sistema é conhecido como *peer review*, ou revisão pelos pares, onde é solicitado a especialistas da área que julguem o mérito científico de um artigo submetido ao periódico. Espera-se que através desse processo a melhor ciência seja aceita para publicação e a de menor mérito seja recusada. Outras normas e regras também seguidas por editores de periódicos internacionalmente contribuem para a melhora da qualidade científica dos periódicos.¹ Uma das mais importantes contribuições da revisão por pares é a melhora do artigo, tanto na sua clareza como no seu conteúdo. Para que a contribuição do revisor seja otimizada nesse processo é necessário um entendimento das características envolvidas.

No sistema *peer review*, é crucial que a opinião científica dos revisores seja transmitida aos editores de forma clara e focada em aspectos essenciais para a tomada de decisão. Essa transmissão de informação se dá através da revisão escrita pelos revisores e colocada no sistema de revisão de determinado periódico. Existem sem dúvida desafios em lidar com sistemas de submissão e revisão de artigos *online*, sendo a maioria deles não intuitiva e difícil de utilizar. Mas, neste editorial, não vamos focar nessas dificuldades, que, em geral, podem ser suplantadas pelo auxílio de assistentes editoriais e uma secretaria editorial eficiente, o que felizmente temos para os periódicos da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), os *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* e o *International Journal of Cardiovascular Science*. Focaremos nos tópicos específicos que devem ser indicados pelos revisores de forma clara para que os editores possam tomar a melhor decisão possível. Além de sugestões específicas locais que os editores dos periódicos da SBC entendem como importantes para os nossos periódicos, adicionamos recomendações que vêm sendo consideradas por outros editores como importantes em uma revisão de excelente qualidade.^{2,3}

Palavras-chave

Autoria e Coautorial na Publicação Científica; Publicações Científicas e Técnicas; Revisão por Pares; Revisão da Pesquisa por Pares; Fator de Impacto das Revistas.

Correspondência: Carlos Eduardo Rochitte •

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

DOI: 10.5935/abc.20180032

Uma excelente revisão requer tempo e esforço do revisor e um trabalho não trivial de checar a literatura na área específica do manuscrito sendo revisado. Esse tempo tende a diminuir com a maior experiência do revisor, mas, em média, deve variar de 2 a 3 horas. A recompensa para o revisor vem do aprendizado e visão atualizada da área específica, além de influenciar no texto que será lido pela comunidade científica cardiovascular. Uma excelente revisão terá papel crucial na aceitação ou rejeição do artigo, mas, além disso, poderá melhorar a qualidade do manuscrito significativamente. É uma grande oportunidade de o revisor participar e influenciar diretamente na disseminação da inovação e de novos conhecimentos, além de manter o especialista ciente, mesmo antes dos outros colegas, das inovações que estão no *pipeline*, isto é, ainda no processo de publicação. Normalmente, os revisores são escolhidos por sua capacidade e conhecimento técnico em área específica da ciência cardiovascular e sua história de publicação na área, o que os coloca como altamente treinados na preparação de artigos. Quase sempre isso por si só os qualifica como excelentes revisores. No entanto, o processo de seleção de artigos requer em geral respostas específicas e focadas em determinados aspectos do manuscrito que podem passar despercebidos ao revisor. Além disso, em diferentes periódicos, pode haver diferenças na forma como o diálogo entre revisor e editores acontece. Ainda em tempo, muitos revisores nunca receberam algum guia formal para saber o que os editores consideram essencial nas revisões. Neste documento vamos procurar alinhar para os revisores as informações que os editores dos *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* e do *International Journal of Cardiovascular Science* gostariam de encontrar numa excelente revisão para seus periódicos.

Os revisores científicos são convidados a representar os periódicos na seleção de artigos de alta qualidade científica para publicação. O revisor deve proteger as nossas revistas de artigos com falhas evidentes ou que contenham erros nos métodos, análises ou conclusões inadequadas. Nesse aspecto, o revisor age como julgador do artigo. Mas, solicita-se ainda que os revisores atuem como consultores dos autores, com o objetivo de melhorar o artigo. O sistema de *peer review* tem ainda essa característica de que quase todos os artigos que passam por eles, aceitos ou não para publicação, terminam muito melhorados em relação à versão inicial.

Muitas revisões começam com um breve sumário do artigo sendo revisado. Embora os editores já tenham lido o artigo, esse resumo dá aos editores a perspectiva do entendimento do artigo pelo revisor, o especialista da área. Assim, consideramos esse resumo extremamente útil para os editores e altamente recomendável, ainda que não obrigatório.

A essência fundamental de uma revisão é a avaliação do artigo e como ele servirá ao processo científico. O revisor deve aqui fazer a si mesmo as seguintes perguntas: Existe um racional para os objetivos do estudo? A hipótese testada é importante? O termo importante aqui pode ter vários significados e terá a visão subjetiva de cada revisor, mas um ponto que consideramos crítico é se a hipótese é original e ainda não foi testada na literatura. O famoso *gap*, ou lacuna, na literatura é o que estamos procurando como artigo que mereça publicação. Como diriam alguns simbolicamente, estamos procurando um buraco no muro da ciência cardiovascular para colocar esse pequeno tijolo. Ou outros ainda, de forma mais direta e com linguagem mundana, perguntariam: É novo? É verdade? Alguém se importa com isso? Ou ainda de forma mais culta: O artigo é original, preciso, válido e relevante?

Continuando os questionamentos técnicos do artigo sendo revisado, devemos ainda nos perguntar como revisores: Os métodos para obtenção dos dados e a análise dos dados são adequados e precisos? Os resultados são significantes para a área? As conclusões podem ser embasadas pelos resultados? Em relação a essas perguntas, sugere-se que sejam divididas em dois tipos: comentários gerais e comentários específicos. Os comentários gerais são os mais importantes e devem conter os pontos positivos e negativos do artigo de forma geral. Por exemplo, se existe uma importante falha na metodologia, se o tamanho da amostra é insuficiente, ou, como aspecto positivo, se a originalidade é um ponto forte. Esses aspectos devem fazer parte dos comentários gerais. Nos comentários específicos, devem ficar as correções gramaticais ou de frases com as quais o revisor não concorde, sugestões de mudança de tabelas e figuras, isto é, aspectos formais do artigo que devam ser corrigidos, indicando a página e parágrafo onde se encontram.

É surpreendente a frequência com que essas informações não aparecem no comentário dos revisores, deixando a interpretação para os editores. Seria a falta dessa informação uma indicação de que o artigo está adequado?

As melhores revisões ainda colocam o artigo em perspectiva frente à literatura atual da área e citam referências que embasam as opiniões dadas pelo revisor, especialmente em relação à originalidade do artigo. Muitas vezes os editores estão julgando um artigo com opiniões diferentes dos diversos revisores. Muito provavelmente, aquela opinião embasada pela literatura será a que prevalecerá.

Um erro comum em nosso sistema de gestão editorial é que os revisores repetem os comentários aos autores no espaço reservado para comentários aos editores. Esse espaço deveria conter comentários confidenciais aos editores. Ali os revisores têm a liberdade de justificar diretamente porque estão aceitando ou rejeitando o manuscrito de forma aberta, inclusive textualmente escrevendo rejeite ou aceite, justificando sua decisão. Nesse mesmo campo, os revisores podem comentar se o artigo é ou não adequado para nossa audiência. Embora essa seja uma tarefa fundamental dos editores, a opinião dos revisores nesse aspecto será considerada e, na maioria das vezes, os editores concordam com a opinião dos revisores.

Cabe aqui lembrar e reforçar que, nos comentários aos autores, o revisor nunca deverá citar se o artigo deve ou não ser aceito. Para os autores devem ir apenas os comentários

que julgam os méritos científicos específicos e sugestões para melhora do manuscrito. É importante lembrar que apesar de a revisão ter papel determinante no destino do artigo, a decisão final de aceitação ou recusa para publicação pertence aos editores e, em última análise, ao editor-chefe.

Um importante fato prático é que a revisão é sem dúvida algo muito individual e para o qual não há treinamento formal, e, assim como a medicina, uma arte. Assim sendo, o resultado final da revisão científica é necessariamente um misto do mérito científico e da opinião do revisor. Mas do ponto de vista dos editores, é importante que os revisores reconheçam que os nossos periódicos, que na melhor posição atual têm fator de impacto de 1,18, vão receber artigos muitas vezes com limitações científicas inerentes a qualquer artigo, mas possivelmente mais evidentes nesses casos. Cabe aqui ao revisor, nesse contexto, o discernimento de se o artigo apesar das limitações merece publicação ou não e comunicar isso claramente aos editores, na seção de comentários sigilosos aos editores. A rigidez excessiva não é recomendada nesse ponto. Avalie e reflita. Não seja agressivo ou rude. Seja técnico. Lembre-se do enorme trabalho que os colegas colocaram desde a realização do projeto até a escrita final do manuscrito. E, no passo seguinte, o revisor deve funcionar como consultor aos autores, indicando claramente quais modificações devem ser feitas para que a qualidade do artigo permita publicação.

Finalmente, seja sucinto. Textos curtos e objetivos e até mesmo uma lista de itens das modificações sugeridas são suficientes. Não exceda mais de uma página de texto com espaço simples. Não recomendamos revisões longas e com listas intermináveis de modificações. Mesmo os comentários específicos sobre forma e gramática, se muito frequentes no artigo, podem ser resumidos como apenas uma sugestão de revisão gramatical extensa. Nossos periódicos podem utilizar consultores de escrita tanto na língua inglesa como portuguesa. O mesmo é válido para a análise estatística, onde já contamos com um avaliador e consultor estatístico para todos os artigos submetidos.

A revisão de artigos científicos e os revisores são de importância crucial para a comunidade científica em geral e para a própria existência dos periódicos. Apesar do movimento crescente da publicação prévia em repositórios antes da revisão por pares para acelerar a disseminação de resultados, a revisão por pares é considerada fundamental para a confiabilidade de um artigo pela comunidade científica. Assim, a revisão de artigos científicos é uma responsabilidade enorme e que tem valor inestimável, fato que leva os editores a terem sempre em mente os nomes de revisores de alta qualidade. Para confirmar esse valor, iremos além dos prêmios já concedidos para o revisor mais pontual, ampliando as premiações e o reconhecimento frente à nossa comunidade científica dos revisores com melhor desempenho. Aguardem.

Para resumir de forma didática nossas recomendações, construímos a tabela seguinte para consulta rápida dos revisores.

Esperamos ter contribuído para que nosso diálogo entre revisores e editores nos próximos anos seja eficiente e produza uma seleção cada vez mais adequada dos artigos para publicação nos nossos periódicos.

RECOMENDAÇÃO AOS REVISORES CIENTÍFICOS

ESTRUTURA DA REVISÃO

COMENTÁRIOS AOS AUTORES

1. Resumo do artigo na perspectiva do revisor

Como o revisor “vê” o artigo. Descreva com suas palavras objetivos, métodos e achados importantes. Qual a perspectiva do artigo na literatura?
2. Comentários gerais

Estes são os comentários mais importantes e que embasam ou justificam a aceitação ou recusa. Nunca cite sua opinião se o artigo deve ou não ser aceito, nem mesmo a possibilidade de aceitação ou rejeição, nesta seção de comentário aos autores.
- 2.1. Originalidade

Avalie originalidade e faça rápida revisão da literatura no tópico e nos autores. Avalie o que já foi publicado. Este é o ponto mais comum para recusa.
- 2.2. Validade

Avalie se os dados são válidos: amostra, obtenção e análise dos dados adequados, estatística correta. Evite pedir por mais casos ou análise, a não ser que sejam possíveis. Os resultados são válidos para outras populações?
- 2.3. Relevância

Dê sua opinião se o estudo é interessante e porquê. Qual a importância dos achados na área específica? Qual a adequação à audiência dos nossos periódicos?
- 2.4. Extras

Comente sobre outros pontos fortes (ex.: bem escrito, número da amostra muito significativo), pontos fracos (ex.: método empregado não ideal, análise dos dados não confiável), graves erros ou limitações muito importantes, extensão do manuscrito e suas partes (adequado, muito curto, muito longo).
3. Comentários específicos

Enumere em uma lista os erros formais e gramaticais pontuais, frases sem sentido, correção de tabelas, figuras, perguntas específicas sobre pontos determinados do artigo (exemplo de questões: como foram selecionados os participantes, fornecer maiores detalhes dos métodos, adicionar métodos estatísticos específicos, dúvidas sobre obtenção e análise de dados, como as medidas foram feitas). Reveja as referências (cheque se se referem ao texto onde estão indicadas e se estão na ordem correta, ao menos randomicamente algumas). Mas não exceda nos detalhes aqui. O mais importante é a sua opinião do artigo nos comentários gerais.

COMENTÁRIOS SIGILOSOS AOS EDITORES

Muito importante. Não deixe em branco. Dê sua opinião honesta sobre o artigo. Aqui o revisor pode diretamente indicar aos editores se sua opinião é de que o artigo seja aceito ou recusado. Seja técnico, mas lembre-se que artigos submetidos aos nossos periódicos em geral têm limitações. Evite rigidez extrema! Qual a prioridade para publicar o artigo, na sua opinião? Deve haver um editorial sobre o artigo, caso aprovado? Indique se, na sua opinião, o artigo precisa de revisões menores ou maiores e mais extensas. Se opinar pela rejeição, ele pode ser submetido após ser completamente re-escrito (submissão ‘de novo’)? Raramente temos aceitação sem qualquer revisão, mas, se julgar ser essa a opção, justifique.

Referências

1. Alfonso F, Adamyan K, Artigou JY, Aschermann M, Boehm M, Buendia A, et al. Data sharing: a new editorial initiative of the International Committee of Medical Journal Editors. Implications for the Editors Network. *Arq Bras Cardiol.* 2017;108(5):390-395.
2. DeMaria AN. What constitutes a great review? *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(7):1314-5.
3. Allen LA, Ho PM. Peer review of a manuscript submission: a how-to guide for effective and efficient commentary. *Circ Heart Fail.* 2017;10(12):pii: e004766.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Estenose Aórtica com Baixos Gradiente, Fluxo e Fração de Ejeção e Cálculo da Área da Válvula Aórtica Projetada: Tão Importante, mas Tão Complicado. Vamos Simplesmente Mantê-la Simples!

Low-Flow Low-Gradient and Low-Ejection Fraction Aortic Stenosis and Projected Aortic Valve Area Calculation: So Important but so Complicated. Let us Just Keep it Simple!

Wilson Mathias Junior

Faculdade de Medicina da USP; InCor-HC-FMUSP, São Paulo, SP - Brasil

A estenose aórtica com baixos fluxo, gradiente e fração de ejeção ainda é um dos principais desafios não só para a ecocardiografia, mas também para a própria cardiologia. É um estágio muito tardio de estenose aórtica que apresenta um prognóstico muito pobre com tratamento médico, além de mortalidade cirúrgica extremamente elevada.¹ Nesses casos, o ecocardiograma sob estresse pela dobutamina é de suma importância para confirmar a presença de estenose aórtica grave ou pseudo-estenose aórtica (estenose aórtica moderada) e prever a mortalidade cirúrgica pela avaliação do estado da reserva contrátil do ventrículo esquerdo.¹⁻³

Para diferenciar melhor os dois parâmetros, a utilização da variação dos valores absolutos da área da válvula aórtica e do fluxo através do trato de saída do ventrículo esquerdo traz grandes problemas devido a condições de carga, uso prévio de medicação, como betabloqueadores, e estresse submáximo. Todas essas limitações podem impedir a detecção de débito cardíaco máximo, marcador de reserva contrátil, e subestimar a área valvar aórtica.

O uso da área valvar aórtica projetada tende a corrigir essas limitações e nos ajuda a prever melhor os pacientes que tendem a obter melhor benefício a partir da cirurgia e aqueles que seriam menos prejudicados usando o tratamento clínico. Infelizmente, a fórmula atual proposta inicialmente por Blais et al. é complicada e de difícil aplicação na prática clínica, em especial em centros de alto volume.⁴ Apesar de já ter sido simplificado,⁵ o cálculo do fluxo, além de difícil, pode induzir erros adicionais, pois envolve muitos parâmetros, como diâmetro da via de saída, tempo de ejeção e integral de velocidade Doppler da via de saída.

Nesse sentido, agradecemos o trabalho de Ferreira et al.,⁶ nesta edição dos *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. Pelo cálculo da taxa de fluxo simplificado (abaixo), pode-se chegar a uma concordância muito alta com a abordagem clássica. Descobriram que, em média, o método alternativo superestimou a área valvar aórtica projetada em 0,037 cm² quando comparado ao método clássico (IC95%: 0,004-0,066), uma variação claramente sem significância clínica, pois esse erro está abaixo de 0,1 cm². Seu trabalho ainda não é definitivo, uma vez que suas descobertas são principalmente baseadas em uma análise de nove pacientes apenas, devendo-se incentivar outros estudos com maior amostra.

Portanto, ao avaliar pacientes com estenose aórtica com baixos fluxo, gradiente e fração de ejeção, devem-se sempre ter em mente as fórmulas e o diagrama explicativo abaixo, a fim de melhor estratificar esse grupo de pacientes extremamente complexos e graves.⁷ Aqui está uma situação em que um estudo cuidadosamente realizado pode fazer a diferença entre a vida e a morte. Essa análise deve ser feita por todos em todos os estudos. Assim, vamos simplesmente mantê-la simples!

Fórmula alternativa para o cálculo do fluxo:

$$Q_{\text{alternativo}} = AST_{\text{vsve}} \times (Vm_{\text{vsve}} \times 100)$$

Onde: Q é fluxo expresso em ml/s, AST_{vsve} é a área seccional transversa da via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE) expressa em cm², e Vm_{vsve} é a velocidade média do fluxo sanguíneo medida por Doppler pulsátil ao nível da VSVE durante a ejeção do ventrículo esquerdo, sendo expressa em m/s.

Fórmula alternativa para o cálculo da área:

$$AVA_{\text{proj}} = AVA_{\text{basal}} + (AVA_{\text{pico}} - AVA_{\text{basal}} / Q_{\text{pico}} - Q_{\text{basal}}) \times (250 - Q_{\text{basal}})$$

Onde: AVA_{basal} é a área da válvula aórtica medida pela equação de continuidade em repouso em cm², AVA_{pico} é a área da válvula aórtica medida pela equação de continuidade no pico de infusão de dobutamina dada em cm², Q_{basal} é a medida alternativa de fluxo em repouso expresso em ml/s e Q_{pico} é a medida alternativa de fluxo no pico da perfusão de dobutamina também expresso em ml/s.

Palavras-chave

Estenose Aórtica / cirurgia; Volume Sistólico; Ecocardiografia sob Estresse / métodos.

Correspondência: Wilson Mathias Junior •

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44. CEP 05403-000, Cerqueira César, São Paulo, SP - Brasil
E-mail: wmathias@me.com

DOI: 10.5935/abc.20180030

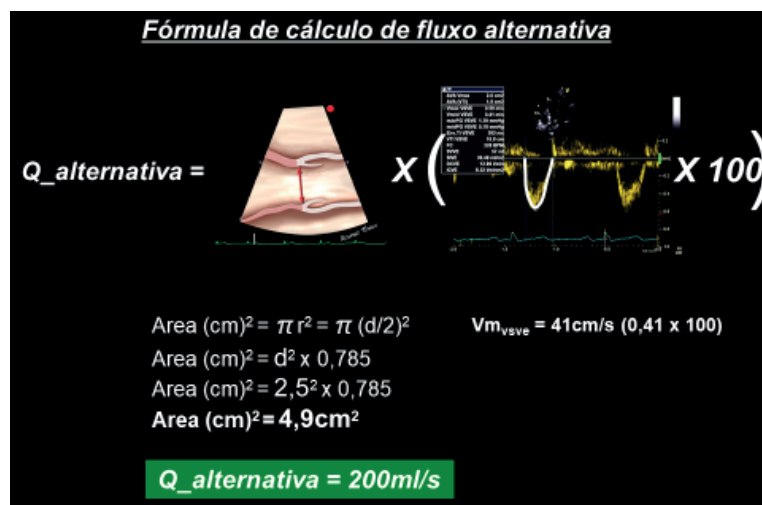


Figura 1 – Fórmula alternativa de cálculo de fluxo onde: Q é fluxo expresso em ml/s, AST_{vsve} é a área seccional transversa da via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE) expressa em cm² e Vm_{vsve} é a velocidade média de fluxo sanguíneo por Doppler pulsátil no nível da VSVE durante a ejeção do ventrículo esquerdo, sendo expressa em m/s.

Fórmula de cálculo da área valvar aórtica alternativa

AVA = Área Valvar Aórtica

$AVA_{proj} = \text{AVA}_{basal} + \left[\frac{AVA_{pico} - AVA_{basal}}{Q_{pico} - Q_{basal}} \right] \times (250 - Q_{basal})$

AVA_{basal}

Figura 2 – Fórmula alternativa de cálculo da área da válvula aórtica onde: AVA_{basal} é a área da válvula aórtica medida pela equação de continuidade em repouso dada em cm², AVA_{pico} é a área da válvula aórtica medida pela equação de continuidade na infusão de pico de dobutamina dada em cm², Q_{basal} é a medida alternativa de fluxo em repouso expresso em ml/s e Q_{pico} é a medida alternativa de fluxo na perfusão de pico de dobutamina, expresso em ml/s.

Referências

- Monin JL, Quere JP, Monchi M, Petit H, Baleynaud S, Chauvel C, et al. Low-gradient aortic stenosis: operative risk stratification and predictors for long-term outcome: a multicenter study using dobutamine stress hemodynamics. *Circulation*. 2003;108(3):319-24.
- Quere JP, Monin JL, Levy F, Petit H, Baleynaud S, Chauvel C, et al. Influence of preoperative left ventricular contractile reserve on postoperative ejection fraction in low-gradient aortic stenosis. *Circulation*. 2006;113(14):1738-44.
- Clavel MA, Fuchs C, Burwash IG, Mundigler G, Dumesnil JG, Baumgartner H, et al. Predictors of outcomes in low-flow, low-gradient aortic stenosis: results of the multicenter TOPAS Study. *Circulation*. 2008;118(14 Suppl):S234-42.
- Blais C, Burwash IG, Mundigler G, Dumesnil JG, Loho N, Rader F, et al. Projected valve area at normal flow rate improves the assessment of stenosis severity in patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis: the multicenter TOPAS (Truly or Pseudo-Severe Aortic Stenosis) study. *Circulation*. 2006;113(5):711-21.
- Clavel MA, Burwash IG, Mundigler G, Dumesnil JG, Baumgartner H, Bergler-Klein J, et al. Validation of conventional and simplified methods to calculate projected valve area at normal flow rate in patients with low flow, low gradient aortic stenosis: the multicenter TOPAS (True or Pseudo Severe Aortic Stenosis) Study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(4):380-6.
- Ferreira JS, Ferreira NM, Martins SM, et al. An alternative method to calculate simplified projected aortic valve area at normal flow rate. *Arq Bras Cardiol*. 2018; 110(2):132-139.
- Tribouilloy C, Levy F, Rusinaru D, Gueret P, Petit-Eisenmann H, Baleynaud S, et al. Outcome after aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis without contractile reserve on dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(20):1865-73.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

A Forma Indeterminada da Doença de Chagas

The Indeterminate Form of Chagas Disease

Victor Sarli Issa

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; Hospital do Coração (HCor), São Paulo, SP – Brasil

A presença de áreas de fibrose difusa no tecido miocárdico é uma característica marcante da cardiopatia da doença de Chagas.¹ Os mecanismos propostos para o surgimento dessas áreas de fibrose são variados e incluem dano direto do *Trypanosoma cruzi* ao tecido cardíaco, isquemia tecidual por alterações da microcirculação e trombose microvascular mediada por processos inflamatórios² e imunológicos.³ A fibrose miocárdica não somente revela aspectos importantes da fisiopatologia da doença, mas também possui significado clínico,⁴ já que sua progressão pode levar a lesões no sistema de condução, contribuir para a gênese de arritmias e para a disfunção ventricular sistólica e diastólica, bem como favorecer o surgimento de fenômenos tromboembólicos a partir de áreas de hipocinesia ou acinesia.

Nesta edição dos *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, são apresentados resultados de estudo realizado conjuntamente em três diferentes centros de Salvador, Bahia, a respeito do significado clínico do achado de fibrose em pacientes com doença de Chagas, tanto na forma indeterminada como na cardiopatia chagásica (com e sem disfunção ventricular esquerda). A pesquisa de fibrose foi feita pela aquisição de imagens em ressonância magnética com a técnica de realce tardio. Os autores reportam o achado de realce tardio compatível com fibrose em 41% dos pacientes com a forma indeterminada, valor semelhante ao encontrado em pacientes com cardiopatia sem disfunção ventricular. Como importante achado adicional, foram também semelhantes entre os grupos outras variáveis, como as características clínicas, nível de peptídeo natriurético tipo B, troponina, interleucinas 2, 4, 6 e 10, fator de necrose tumoral alfa e interferon gama.⁵

Estudos anteriores também identificaram fibrose miocárdica em pacientes com doença de Chagas e correlacionaram sua intensidade com o grau de disfunção ventricular e de sintomas. Uma análise de 51 pacientes com doença de Chagas com técnica de realce tardio encontrou imagens compatíveis

com fibrose miocárdica em 20% dos 15 portadores da forma indeterminada.⁶ Achados semelhantes foram encontrados também por outras técnicas de imagem: estudo com 40 pacientes com a forma indeterminada da doença utilizou a tomografia computadorizada associada a cintilografia por emissão de pósitrons (*gated-SPECT*) e detectou algumas alterações na perfusão e contratilidade miocárdica em 25% dos indivíduos, incluindo defeitos de perfusão, redução da fração de ejeção e dissincronia intraventricular.⁷

É de se notar que o achado de fenótipo semelhante entre os pacientes com a forma indeterminada e aqueles com cardiopatia (e função ventricular esquerda normal) reportado por Rabelo et al.,⁵ traz à tona discussão sobre o significado da definição da forma indeterminada. Esse conceito tem sido aplicado a pacientes com sorologia positiva para o *Trypanosoma cruzi* e ausência de doença no trato gastrointestinal ou de dano miocárdico pela avaliação clínica, radiografia de tórax e eletrocardiograma. Entretanto, o valor dessa definição tem sido questionado frente aos métodos atuais de avaliação da função e morfologia cardíacas. Uma forma para se estimar o valor desses achados pode advir da análise da evolução dos pacientes no longo prazo.⁸ Nesse sentido, o estudo do ano 2001 com 160 pacientes com a forma indeterminada, seguidos por 98 meses, e baseado em dados clínicos, eletrocardiográficos e ecocardiográficos (estudo bidimensional em modo M) encontrou fração de ejeção estável no seguimento apesar do surgimento de alterações eletrocardiográficas.⁹ Um estudo com seguimento de 10 anos de doadores de sangue com sorologia positiva para *Trypanosoma cruzi* estimou incidência de progressão para cardiopatia em 1,85 casos por 100 pessoas-ano; também aqui, o diagnóstico de cardiopatia esteve restrito a alterações eletrocardiográficas e de ecocardiografia bidimensional.¹⁰ Não estão ainda disponíveis, entretanto, estudos que tenham analisado o seguimento de longo prazo de pacientes com a forma indeterminada da doença de Chagas à luz das técnicas correntemente disponíveis para a análise da função e morfologia miocárdicas e com dados a respeito de mortalidade.

Por fim, ainda que os métodos para identificação de pacientes de maior risco ou com alterações morfológicas subclínicas tenham progredido ao longo das últimas décadas, a possibilidade de melhora do prognóstico dos pacientes ainda esbarra nas limitações da terapia, em especial, em face dos resultados negativos a respeito do tratamento etiológico das formas crônicas da doença de Chagas.¹¹ Essas e outras dificuldades que persistem no manejo de pacientes com doença de Chagas são estímulo constante para médicos e pesquisadores que lidam com tão grave afecção.

Palavras-chave

Doença de Chagas/fisiopatologia; Miocardiopatia Chagásica; Disfunção Ventricular; Fibrose Endomiocárdica; Diagnóstico por Imagem; Epidemiologia.

Correspondência: Victor Sarli Issa •

Rua Mato Grosso, 306, conjunto 1616-B. CEP 01239-040, Higienópolis, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: victorissa@cardiol.br

DOI: 10.5935/abc.20180027

Referências

1. Rossi MA. The pattern of myocardial fibrosis in chronic Chagas' heart disease. *Int J Cardiol.* 1991;30(3):335-40.
2. Mocelin AO, Issa VS, Bacal F, Guimarães GV, Cunha E, Bocchi EA, et al. The influence of aetiology on inflammatory and neurohumoral activation in patients with severe heart failure: a prospective study comparing Chagas' heart disease and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2005;7(5):869-73.
3. Bocchi EA, Bestetti RB, Scanavacca MI, Cunha Neto E, Issa VS. Chronic Chagas heart disease management: from etiology to cardiomyopathy treatment. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(12):1510-24.
4. Bestetti RB. Chagas heart failure in patients from Latin America. *Card Fail Rev.* 2016;2(2):90-4.
5. Rabelo MMN, Macedo CT, Larocca T, et al. Presença e Extensão da Fibrose Miocárdica na Forma Indeterminada da Doença de Chagas: Estudo de Ressonância Magnética de. *Arq Bras Cardiol.* 2018; 110(2):124-131.
6. Rochitte CE, Oliveira PF, Andrade JM, Ianni BM, Parga JR, Avila LF, et al. Myocardial delayed enhancement by magnetic resonance imaging in patients with Chagas' disease: a marker of disease severity. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(8):1553-8.
7. Peix A, García R, Sánchez J, Cabrera LO, Padrón K, Vedia O, et al. Myocardial perfusion imaging and cardiac involvement in the indeterminate phase of Chagas disease. *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(2):114-7.
8. Espinosa R, Carrasco HA, Belandria F, Fuenmayor AM, Molina C, González R, et al. Life expectancy analysis in patients with Chagas' disease: prognosis after one decade (1973-1983). *Int J Cardiol.* 1985;8(1):45-56.
9. Ianni BM, Arteaga E, Frimm CC, Pereira Barretto AC, Mady C. Chagas' heart disease: evolutive evaluation of electrocardiographic and echocardiographic parameters in patients with the indeterminate form. *Arq Bras Cardiol.* 2001;77(1):59-62.
10. Sabino EC, Ribeiro AL, Salemi VM, Di Lorenzo Oliveira C, Antunes AP, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Retrovirus Epidemiology Donor Study-II (REDS-II), International Component. Ten-year incidence of Chagas cardiomyopathy among asymptomatic *Trypanosoma cruzi*-seropositive former blood donors. *Circulation.* 2013;127(10):1105-15.
11. Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A, Sosa-Estani S, Rassi A Jr, Rosas F, et al. ,for the BENEFIT Investigators. Randomized trial of benznidazole for chronic Chagas' cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2015;373(14):1295-306.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Existe Alguma Relação entre Níveis de TSH e Prognóstico em Síndrome Coronariana Aguda?

Is There Any Relationship between TSH Levels and Prognosis in Acute Coronary Syndrome?

Alexandre de Matos Soeiro,¹ Victor Arrais Araújo,¹ Júlia Pitombo Vella,¹ Aline Siqueira Bossa,¹ Bruno Biselli,¹ Tatiana de Carvalho Andreucci Torres Leal,¹ Maria Carolina Feres de Almeida Soeiro,¹ Carlos V. Serrano Jr.,¹ Christian Mueller,² Mucio Tavares de Oliveira Junior¹

Unidade Clínica de Emergência - InCor - HCFMUSP,¹ São Paulo, SP; Universidade de Basel,² Basel, Suíça

Resumo

Fundamento: Estudos pequenos têm relacionado níveis mais elevados de hormônio tireoestimulante (TSH) a pior prognóstico em pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA). Tal relação, no entanto, permanece incerta.

Objetivo: Analisar os desfechos de pacientes com SCA, relacionando-os aos níveis de TSH medidos no setor de emergência.

Métodos: Estudo retrospectivo observacional incluindo 505 pacientes com SCA (446 no grupo I: TSH $\pm$ 4 mUI/L; 59 no grupo II: TSH > 4 mUI/L) entre maio de 2010 e maio de 2014. Dados sobre comorbidades e medicamentos usados foram obtidos. O desfecho primário foi mortalidade intra-hospitalar por todas as causas. O desfecho secundário incluiu eventos combinados (morte, angina instável não fatal ou infarto do miocárdio, choque cardiogênico, sangramento e acidente vascular encefálico). A comparação entre grupos foi realizada através de ANOVA de uma via e teste do qui-quadrado. A análise multivariada foi realizada por regressão logística, adotando-se o nível de significância de $p < 0,05$.

Resultados: Diferenças significativas foram observadas entre os grupos I e II relacionadas ao uso de enoxaparina (75,2% vs. 57,63%; $p = 0,02$) e estatinas (84,08% vs. 71,19%; $p < 0,0001$), acidente vascular encefálico prévio (5,83% vs. 15,25%; $p = 0,007$), eventos combinados (14,80% vs. 27,12%, OR = 3,05; $p = 0,004$), choque cardiogênico (4,77% vs. 6,05%, OR = 4,77; $p = 0,02$) e sangramento (12,09% vs. 15,25%, OR = 3,36; $p = 0,012$).

Conclusão: Em pacientes com SCA e TSH > 4 mUI/L à admissão hospitalar, observou-se pior prognóstico associado à maior incidência de eventos combinados intra-hospitalares, choque cardiogênico e sangramentos. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(2):113-118)

Palavras-chave: Síndrome Coronariana Aguda; Tireotropina/metabolismo; Síndrome do Doente Eutireoidiano; Mortalidade Hospitalar.

Abstract

Background: Some small studies have related higher levels of thyrotropin (TSH) to potentially worse prognosis in acute coronary syndromes. However, this relationship remains uncertain.

Objective: To analyze the outcomes of patients with acute coronary syndromes in relation to the value of TSH at admission.

Methods: Observational and retrospective study with 505 patients (446 in group I [TSH $\pm$ 4 mIU/L] and 59 in group II [TSH > 4 mIU/L]) with acute coronary syndromes between May 2010 and May 2014. We obtained data about comorbidities and the medications used at the hospital. The primary endpoint was in-hospital all-cause death. The secondary endpoint included combined events (death, non-fatal unstable angina or myocardial infarction, cardiogenic shock, bleeding and stroke). Comparisons between groups were made by one-way ANOVA and chi-square test. Multivariate analysis was determined by logistic regression. Analyses were considered significant when $p < 0.05$.

Results: Significant differences between groups I and II were observed regarding the use of enoxaparin (75.2% vs. 57.63%, $p = 0.02$) and statins (84.08% vs. 71.19%, $p < 0.0001$), previous stroke (5.83% vs. 15.25%, $p = 0.007$), combined events (14.80% vs. 27.12%, OR = 3.05, $p = 0.004$), cardiogenic shock (4.77% vs. 6.05%, OR = 4.77, $p = 0.02$) and bleeding (12.09% vs. 15.25%, OR = 3.36, $p = 0.012$).

Conclusions: In patients with acute coronary syndromes and TSH > 4 mIU/L at admission, worse prognosis was observed, with higher incidences of in-hospital combined events, cardiogenic shock and bleeding. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(2):113-118)

Keywords: Acute Coronary Syndrome; Thyrotropin/metabolism; Euthyroid Sick Syndromes; Hospital Mortality.

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

Correspondência: Alexandre de Matos Soeiro •

Rua João Moura, 870, apto 192b. CEP 05412-002, Pinheiros, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: alexandre.soeiro@bol.com.br

Artigo recebido em 09/04/2017, revisado em 26/07/2017, aceito em 29/08/2017

DOI: 10.5935/abc.20180019

Introdução

Pacientes com doença não tireoidiana grave com frequência apresentam distúrbios concomitantes da função tireoidiana. Na doença não tireoidiana grave, incluindo infarto agudo do miocárdio (IAM), o sistema hormonal tireoidiano pode estar desregulado. Tal condição pode induzir mudanças em um ou mais aspectos desse sistema, levando à denominada 'síndrome do doente eutireoidiano', que representa um desafio diagnóstico e terapêutico para o clínico. O sistema cardiovascular, muito sensível aos hormônios tireoidianos, e um amplo espectro de mudanças cardíacas há muito, reconhecido na disfunção tireoidiana manifesta.¹⁻³

O real valor do hormônio tireoestimulante (TSH) como marcador de prognóstico na síndrome coronariana aguda (SCA) é incerto. Este estudo teve por objetivo analisar os desfechos de pacientes com SCA, relacionando-os aos níveis de TSH medidos no setor de emergência.

Métodos

População do estudo

Trata-se de estudo observacional, retrospectivo de análise de banco de dados realizado em um centro de saúde terciário, envolvendo 505 pacientes com SCA incluídos entre maio de 2010 e maio de 2014. Os pacientes foram divididos em dois grupos: TSH < 4 mUI/L (grupo I, n = 446) e TSH > 4 mUI/L (grupo II, n = 59). Pacientes com distúrbios tireoidianos conhecidos foram excluídos.

Todos os pacientes foram diagnosticados e tratados conforme as diretrizes das Forças-Tarefas da AHA/ESC.^{4,5} Todos os pacientes foram submetidos a intervenção coronariana percutânea menos de 24 horas após instalação da SCA.

O desfecho primário foi mortalidade intra-hospitalar por todas as causas. Os desfechos secundários foram eventos cardíacos adversos maiores (ECAM), que incluíram morte (por qualquer causa), angina instável não fatal ou IAM/revascularização de vaso-alvo, choque cardiogênico, sangramento (maior e menor) e acidente vascular encefálico.

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa.

Métodos analíticos

Os seguintes dados foram obtidos: idade, sexo, diabetes, hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, dislipidemia, história familiar de doença arterial coronariana prematura, insuficiência cardíaca, doença arterial coronariana prévia, acidente vascular encefálico prévio, hematócrito, creatinina, níveis de troponina mais altos, pressão arterial sistólica, fração de ejeção ventricular esquerda e medicamentos usados nas primeiras 24 horas (Tabela 1).

Uma amostra de sangue foi colhida imediatamente após a internação, antes da administração dos medicamentos (basal) e diariamente, de acordo com o protocolo da instituição. Dosou-se o TSH rotineiramente em todos os pacientes com SCA. Os marcadores cardíacos, como troponina-I, foram medidos com os exames bioquímicos padrão. O limite superior da normalidade foi de 0,04 ng/mL (percentil 99) para

troponina-I medida pelo imunoensaio de 4ª geração Elecsys 2010 (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., EUA).

Utilizou-se o escore BARC⁶ para quantificar sangramento como se segue: tipos 3 e 5, sangramento maior; e tipos 1 e 2, sangramento menor. Sangramentos pós-operatórios não foram considerados.

Análise estatística

A análise descritiva dos dados colhidos incluiu mediana e valores mínimos e máximos. As variáveis categóricas foram expressas como porcentagens. As comparações entre grupos foram realizadas com ANOVA de uma via e teste do qui-quadrado (variáveis categóricas), adotando-se o nível de significância de $p < 0,05$. Quando o teste de Kolmogorov-Smirnov confirmou uma distribuição normal, as variáveis contínuas foram apresentadas como média e desvio padrão, e comparadas usando-se o teste t de Student para amostras independentes. O teste U de Mann-Whitney foi usado para comparar variáveis contínuas de distribuição não normal, que foram apresentadas como mediana e intervalo interquartil.

Realizou-se análise multivariada com regressão logística, sendo um p valor < 0,05 considerado significativo. A Tabela 1 apresenta as características basais dos pacientes.

Todos os procedimentos estatísticos foram realizados com o programa estatístico SPSS, versão 10.0.

Resultados

A mediana da idade foi 63 anos, e 59% dos pacientes eram do sexo masculino. A Tabela 1 apresenta as características basais dos pacientes e a análise univariada.

Observou-se infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IMCSST) em 18% dos pacientes do grupo I vs. 24% daqueles do grupo II ($p = 0,08$) (Figura 1).

A Tabela 2 mostra a análise multivariada e descreve as diferenças entre os grupos I e II para eventos combinados (14,80% vs. 27,12%, respectivamente, OR = 3,05; $p = 0,004$), choque cardiogênico (4,77% vs. 6,05%, respectivamente, OR = 4,77; $p = 0,02$) e sangramento (12,09% vs. 15,25%, respectivamente, OR = 3,36; $p = 0,012$).

Discussão

O principal achado deste estudo está de acordo com dados já publicados, mostrando que os ECAM intra-hospitalares de pacientes com SCA associaram-se a níveis de TSH mais altos. Além disso, mostrou-se relação entre TSH e choque cardiogênico e sangramento.

Existem várias possíveis explicações fisiopatológicas para a relação incerta entre pior prognóstico e hormônios tireoidianos nas doenças cardiovasculares. Numerosos estudos concentraram-se no impacto da disfunção tireoidiana subclínica no desenvolvimento da doença cardiovascular, especialmente SCA. Entretanto, não se sabe se os níveis de TSH eram mais altos antes da SCA ou se aumentaram por ocasião da SCA.^{2,3,7-11}

A triiodotironina atua através de interações com as isoformas dos receptores α , $\alpha 1$ ou $\alpha 2$, e dos receptores β , $\beta 1$, $\beta 2$ ou $\beta 3$.^{2,3,12,13} Quanto à sua distribuição cardíaca, esses

Tabela 1 – Características basais dos pacientes de acordo com os níveis de TSH

	TSH ≤ 4 mIU/L	TSH > 4 mIU/L	p
Idade (média)	62,5	66,3	0,86 [*]
Sexo masculino (%)	61%	51%	0,14 [#]
Diabetes mellitus (%)	39%	48%	0,38 [#]
Hipertensão (%)	80%	76%	0,49 [#]
Tabagismo (%)	40%	37%	0,72 [#]
HF de DAC (%)	13%	10%	0,56 [#]
Dislipidemia (%)	47%	48%	0,9 [#]
Insuficiência cardíaca (%)	8%	10%	0,62 [#]
AVE pr,vio (%)	6%	15%	0,007 [#]
IAM pr,vio (%)	38%	48%	0,14 [#]
CRM pr,via (%)	18%	27%	0,08 [#]
ICP pr,via (%)	25%	32%	0,21 [#]
Ht (%) (m,dia)	42,2	41,5	0,08 [*]
Cr (mg/dL) (m,dia)	2,18	2,99	0,51 [*]
PAS (mmHg) (mediana)	134,5	133,8	0,24 [?]
FE (%) (mediana)	42,5	33,7	0,62 [?]
Troponina (mais alta) (ng/dL) (média)	4,68	7,37	0,52 [*]
AAS (%)	99%	93%	0,12 [#]
Betabloqueador (%)	68%	54%	0,12 [#]
Enoxaparina (%)	72%	58%	0,021 [#]
Inibidor da ECA (%)	51%	48%	0,64 [#]
Estatina (%)	83%	71%	< 0,001 [#]

TSH: hormônio tireostimulante; HF: história familiar; DAC: doença arterial coronariana; AVE: acidente vascular encefálico; IAM: infarto agudo do miocárdio; CRM: cirurgia de revascularização miocárdica; ICP: intervenção coronariana percutânea; PAS: pressão arterial sistólica; Ht: hematócrito; Cr: creatinina; FE: fração de ejeção; AAS: ácido acetilsalicílico; ECA: enzima conversora da angiotensina; *: teste t de Student para amostras independentes; ? : teste U de Mann-Whitney.

receptores acham-se localizados tanto nas células atriais quanto nas células ventriculares.^{2,3,12-14} Ao se ligarem a esses receptores, os hormônios tireoidianos aceleram a síntese de miosina e influenciam a atividade do retículo sarcoplasmático, o movimento através dos canais de cálcio e potássio, a resposta dos receptores adrenérgicos, os gradientes iônicos transmembrana e os níveis de ATP e de peptídeo natriurético atrial.^{2,3,12-14} Os efeitos dos hormônios tireoidianos podem ser categorizados como genômicos ou não genômicos, podendo influenciar estruturalmente e funcionalmente as proteínas cardiovasculares.^{2,3} Ao atuar nos receptores α , a triiodotironina desempenha papel no processo de aumentar a contratilidade miocárdica e a produção de miosina. Ao atuar nos receptores α , a influência se faz nos processos diastólicos e relaxamento ventricular esquerdo. O principal mecanismo é a redução dos altos níveis de cálcio citosólico durante a sístole. A nível vascular, a triiodotironina tem papel essencial na manutenção e renovação da integridade endotelial, na resistência arterial periférica e na modulação da resposta arterial à ativação do mecanismo renina-angiotensina-aldosterona.^{2,3,15} Além disso, esse hormônio controla a resposta dos macrófagos à deposição de lipídios na parede vascular.^{2,3} Além desses efeitos diretos, os hormônios tireoidianos têm importante papel

no desenvolvimento da patologia cardiovascular por outros mecanismos, como influência no processo de coagulação ao controlar os níveis do fator VII ativado e a relação entre o fator VII ativado e o anticorpo anti-fator VII ativado.^{2,3}

Especificamente, o hipotireoidismo reduz o débito cardíaco, o volume sanguíneo, o cronotropismo e o inotropismo, e aumenta a resistência vascular sistêmica, a pressão arterial diastólica, a espessura e a rigidez da parede vascular e a pós-carga. O aumento da resistência vascular periférica induz principalmente disfunção sistólica ventricular esquerda e relaxamento anormal, sem modificar a frequência cardíaca. As mudanças na elasticidade da parede arterial estão envolvidas na progressão do processo aterosclerótico. Efeitos na função vascular endotelial alteram o fluxo sanguíneo, processo em que o óxido nítrico tem papel importante. O hipotireoidismo diminui a taxa de filtração glomerular, que influencia os níveis do colesterol circulante e favorece o desenvolvimento de complicações de diabetes tipo II.^{2,3,16,17} Tais achados poderiam em parte justificar a maior ocorrência de SCA nesse grupo de pacientes, e talvez seu pior prognóstico. Além disso, esse mecanismo poderia estar associado com o desenvolvimento de choque cardiogênico, bem descrito no nosso estudo.

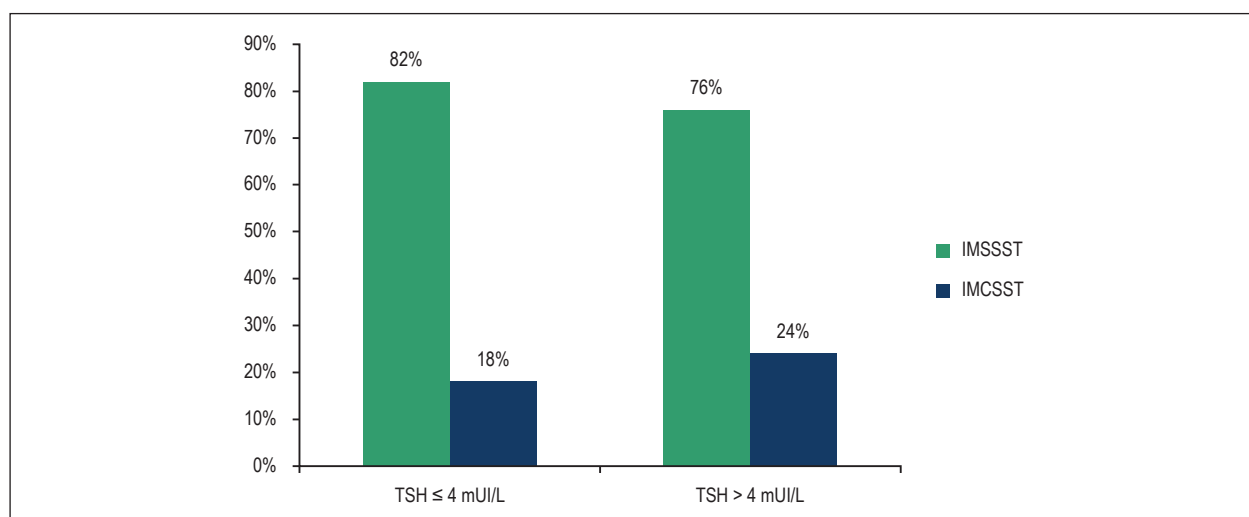


Figura 1 – Classificação da síndrome coronariana aguda de acordo com os níveis de TSH. IMSSST: infarto do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST; IMCSST: infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST; TSH: hormônio tireoestimulante.

Tabela 2 – Comparação dos resultados da análise multivariada dos desfechos intra-hospitalares nos grupos I e II

	TSH ≤ 4 mUI/L	TSH > 4 mUI/L	OR	IC 95%	p
Reinfarto	1,3%	0%	0,2	0,11 – 3,45	0,37
Choque cardiogênico	6,1%	13,6%	1,72	1,25 – 4,68	0,029
Sangramento	6,5%	15,3%	3,36	1,31 – 8,65	0,012
Acidente vascular encefálico	0,9%	0%	0,9	0,15 – 9,32	0,9
Mortalidade	3,1%	8,5%	2,32	0,63 – 8,48	0,2
ECAM	17,9%	37,4%	3,05	1,43 – 6,42	0,004

IC: intervalo de confiança; ECAM: eventos cardíacos adversos maiores; TSH: hormônio tireoestimulante.

Em 2005, Walsh et al.,¹⁸ estudaram a relação entre hormônio tireoidiano e eventos cardiovasculares em 1981 indivíduos saudáveis na Austrália. Em um estudo transversal, aqueles autores examinaram a prevalência de doença coronariana em indivíduos com e sem disfunção tireoidiana subclínica. Em um estudo longitudinal, examinaram o risco de mortalidade cardiovascular e doença coronariana (fatal e não fatal). Os indivíduos com hipotireoidismo subclínico ($n = 119$) apresentaram prevalência significativamente mais alta de doença coronariana do que indivíduos eutireoideos ($OR = 1,8$; $IC95\%: 1,0 - 3,1$; $p = 0,04$). Na análise longitudinal dos indivíduos com hipotireoidismo subclínico, observaram-se 33 eventos de doença coronariana em comparação aos 14,7 esperados ($HR = 1,7$; $IC95\%: 1,2 - 2,4$; $p = 0,01$).¹⁸

Em 2005, um outro estudo¹ investigou se os níveis de hormônio tireoidiano tinham valor preditivo para mortalidade em pacientes que chegavam ao setor de emergência com IAM. Três grupos de pacientes foram admitidos naquele setor num período de 11 meses: 95 pacientes com dor precordial e diagnóstico de IAM; 26 pacientes com dor precordial e sem IAM; e 114 controles sem evidência de qualquer doença importante. As enzimas cardíacas e hormônios tireoidianos foram analisados e comparados entre os grupos para avaliar os efeitos dos fatores

históricos e demográficos. Durante o estudo, 16 pacientes com IAM (16,8%) morreram. Os níveis de troponina e creatina quinase tipo M eram significativamente mais altos entre aqueles que não sobreviveram em comparação aos sobreviventes. No grupo de IAM, os sobreviventes apresentavam níveis mais altos de triiodotironina e tiroxina total e mais baixos de tiroxina livre, enquanto aqueles que não sobreviveram tinham níveis mais altos de TSH e mais baixos de triiodotironina, tiroxina total e tiroxina livre do que os controles. Na regressão logística, os níveis de TSH não diferiram significativamente entre sobreviventes e não sobreviventes (1,08 mUI/L vs. 1,84 mUI/L, $p = 0,1$). Concluiu-se que triiodotironina e níveis baixos de tiroxina livre parecem ser fatores prognósticos independentes em pacientes com IAM.¹ O nosso estudo mostrou uma tendência a níveis mais altos de troponina e TSH. Entretanto, até agora a correlação não foi significativa. Diferenças podem aparecer em uma amostra maior.

Por outro lado, em 2014, Kim et al.,¹⁹ revisaram retrospectivamente a relação entre os níveis de hormônio tireoidiano e a gravidade do IAM em 40 pacientes com IMCSST, sendo a extensão do envolvimento transmural avaliada através de ressonância magnética cardíaca com realce tardio. O grupo com nível alto de triiodotironina

($\geq 68,3$ ng/dL) exibiu um envolvimento transmural significativamente maior (realce tardio transmural $> 75\%$ após administração de gadolínio) do que aquele com nível baixo de triiodotironina (60% vs. 15% , $p = 0,003$). Entretanto, não houve significativa diferença entre os grupos com níveis altos e baixos de TSH e tiroxina livre. Ao se estabelecer o ponto de corte para triiodotironina em $68,3$ ng/dL usando a curva receiver operating characteristic, a sensibilidade foi de 80% e a especificidade de 68% para diferenciar entre presença e ausência de envolvimento transmural.¹⁹

Friberg et al.,²⁰ descreveram a possibilidade de rápida diminuição da atividade dos hormônios tireoidianos em pacientes com IAM. Estudaram prospectivamente 47 pacientes eutireoideos consecutivos com IAM durante os 5 primeiros dias, e novamente 6 e 12 semanas após o IAM. Observaram que o sistema tireoidiano rapidamente apresentava diminuição de atividade com mudanças máximas aparecendo 24 a 36 horas após início dos sintomas. Os níveis de TSH diminuíram 51% ($p < 0,001$) nas primeiras 6 horas e no período de 24 a 36 horas. Além disso, descreveram uma forte relação entre inflamação (níveis altos de proteína C reativa e de citocina interleucina 6) e uma maior redução da atividade do sistema tireoidiano. Por outro lado, os ECAM foram altos nos pacientes com a mais pronunciada diminuição de TSH, indicando que a redução da atividade observada após o IAM possa ser inadequação. Níveis mais baixos de TSH medidos no quinto dia apresentaram significativa correlação com a mortalidade em um ano ($1,0$ mUI/L vs. $1,6$ mUI/L, $p = 0,04$, para pacientes mortos e sobreviventes respectivamente).²⁰ Tal diferença dos nossos resultados pode dever-se ao fato de que não avaliamos os níveis de TSH no primeiro e no quinto dias após SCA. Além disso, a nossa análise apenas da amostra inicial à admissão hospitalar não foi realizada naquele estudo.

Outro estudo investigou-se mudanças nos níveis plasmáticos de hormônio tireoidiano estavam associadas com a recuperação da função cardíaca em pacientes com IAM. Tal estudo incluiu 47 pacientes com IAM e terapia de reperfusão precoce. A função cardíaca foi avaliada com ecocardiografia; fração de ejeção ventricular esquerda e recuperação da função foram avaliadas 48 horas e 6 meses após IAM. Observou-se forte correlação entre recuperação da função e níveis totais de triiodotironina ($r = 0,64$, $p = 10^{-6}$) 6 meses após IAM. Ademais, a análise multivariada com regressão revelou ser a triiodotironina aos 6 meses um determinante independente da recuperação da função ventricular. Os níveis de TSH não diferiram significativamente entre os dois grupos (com e sem recuperação da função ventricular) durante a fase aguda do infarto do miocárdio, mas, aos 6 meses, os níveis de TSH eram significativamente mais altos no grupo sem recuperação da função em comparação àquele com melhor recuperação da função ventricular ($2,9$ vs. $1,46$, $p < 0,05$).²¹

Um estudo publicado em 2016 avaliou uma coorte prospectiva de 3 anos com 2430 pacientes submetidos a intervenção coronariana percutânea 'com' versus 'sem' hipotireoidismo. Os autores relataram um maior número de ECAM (infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico, revascularização) nos pacientes com hipotireoidismo ou TSH $> 5,0$ mUI/L (HR = $1,28$, $p = 0,0001$).²² Tais achados foram similares aos nossos, mas avaliaram prognóstico de

longo prazo. Entretanto, a associação com pior prognóstico foi a mesma, incluindo nível similar de TSH descrito.

Em resumo, diferentes estudos mostraram uma relação entre prognóstico e o nível dos hormônios tireoidianos na SCA. Entretanto, o melhor ponto de corte, o momento ideal para avaliar os níveis de TSH, e as mudanças esperadas após SCA não são conhecidos. Ao combinar nossos resultados com outros da literatura, postulamos que o nível de TSH na admissão hospitalar poderia ser útil e que o prognóstico é pior se os níveis de TSH são altos nessa ocasião. Além disso, incluir a avaliação de outros hormônios tireoidianos poderia auxiliar.

Limitações

Este estudo apresentou limitações, como o pequeno tamanho da amostra avaliada. Além disso, não medimos outros hormônios tireoidianos. Trata-se ainda de estudo retrospectivo e o grupo com os níveis mais altos de TSH apresentaram as piores características basais, como os mais altos níveis de troponina e a mais baixa fração de ejeção. Entretanto, trata-se de observação original e nova, requerendo estudos prospectivos adicionais.

Conclusão

Em pacientes com SCA e TSH > 4 mUI/L à admissão hospitalar, observou-se pior prognóstico, associado à maior frequência de ECAM intra-hospitalares, choque cardiogênico e sangramentos.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Soeiro AM, Araújo VA, Vella JP, Oliveira Junior MT; Obtenção de dados: Soeiro AM, Araújo VA, Vella JP, Bossa AS, Biselli B, Leal TCAT, Soeiro MCFA; Análise e interpretação dos dados: Soeiro AM; Análise estatística: Soeiro AM, Bossa AS; Redação do manuscrito: Soeiro AM, Araújo VA, Vella JP; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Soeiro AM, Soeiro MCFA, Serrano Jr. CV, Mueller C, Oliveira Junior MT.

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.

Aprovação Ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da CAPPesq sob o número de protocolo 38511114700000068. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

1. Satar S, Seydaoglu G, Avci A, Sebe A, Karcioglu O, Topal M. Prognostic value of thyroid hormone levels in acute myocardial infarction: just an epiphenomenon? *Am Heart Hosp J*. 2005;3(4):227-33. doi: 10.1111/j.1541-9215.2005.04653.x.
2. Stamate CS, Andronescu AM, Nechita AC, Delcea C, Miha EM, Vintila MM. Physiopathological aspects of the subclinical alterations of thyroid function associated with acute coronary syndromes. *J Med Life*. 2013;6(4):409-13. PMID: 24868251.
3. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation*. 2007;116(15):1725-35. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678326. Erratum in: *Circulation*. 2008;117(3):e18.
4. Hamm CW, Bassand J, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart J*. 2011;32(23):2999-3054. doi: 10.1093/eurheartj/ehr236.
5. Jneid H, Anderson JL, Wright RS, Adams CD, Bridges CR, Casey DE, et al. American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2012 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline and Replacing the 2011 Focused Update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2012;126(7):875-910. doi: 10.1161/CIR.0b013e318256f1e0.
6. Mehran R, Rao SV, Bahht DL, Gibson M, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123(23):2736-47. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449.
7. Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC, Boyle P, Franklyn JA. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. *Lancet*. 2001;358(9285):861-5. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06067-6.
8. Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, Danese MD, Kuller LH, Burke GL, et al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *JAMA*. 2006;295(9):1033-41. doi: 10.1001/jama.295.9.1033.
9. Christ-Crain M, Meier C, Guglielmetti M, Huber PR, Riesen W, Staub JJ, et al. Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and a double-blind placebo-controlled trial. *Atherosclerosis*. 2003;166(2):379-86. doi: 10.1016/S0021-9150(02)00372-6.
10. Rodondi N, Aujesky D, Vittinghoff E, Cornuz J, Bauer DC. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Am J Med*. 2006;119(7):541-51. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.09.028.
11. Abdulaziz Qari F. Thyroid hormone profile in patients with acute coronary syndrome. *Iran Red Crescent Med J*. 2015;17(7):e26919. doi: 10.5812/ircmj.26919v2.
12. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med*. 2001;344(7):501-9. doi: 10.1056/NEJM200102153440707.
13. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Effects of thyroid hormone on cardiac function: the relative importance of heart rate, loading conditions, and myocardial contractility in the regulation of cardiac performance in human hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(3):968-74. doi: 10.1210/jcem.87.3.8302.
14. Collet TH, Gussekloo J, Bauer DC, den Elzen WP, Cappola AR, Balmer P, et al. Thyroid Studies Collaboration. Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *Arch Intern Med*. 2012;172(10):799-809. doi: 10.1001/archinternmed.2012.402.
15. Napoli R, Biondi B, Guardasole V, Matarazzo M, Pardo F, Angelini V, et al. Impact of hyperthyroidism and its correction on vascular reactivity in humans. *Circulation*. 2001;104(25):3076-80. doi: https://doi.org/10.1161/hc5001.100621.
16. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med*. 2000;132(4):270-8. doi: 10.7326/0003-4819-132-4-200002150-00004.
17. Forfar JC, Muir AL, Sawyers SA, Toft AD. Abnormal left ventricular function in hyperthyroidism: evidence for a possible reversible cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1982;307(19):1165-70. doi: 10.1056/NEJM198211043071901.
18. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O'Leary P, Leedman PJ, Feddema P, et al. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease. *Arch Intern Med*. 2005;165(21):2467-72. doi: 10.1001/archinte.165.21.2467.
19. Kim DH, Choi DH, Kim HW, Choi SW, Kim BB, Chung JW, et al. Prediction of infarct severity from triiodothyronine levels in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Korean J Intern Med*. 2014;29(4):454-65. doi: 10.3904/kjim.2014.29.4.454.
20. Friberg L, Werner S, Eggertsen C, Ahnve S. Rapid down-regulation of thyroid hormones in acute myocardial infarction: is it cardioprotective in patients with angina? *Arch Intern Med*. 2002;162(12):1388-94. doi: 10.1001/archinte.162.12.1388.
21. Lymvaio I, Mourouzis I, Cokinos DV, Dimopoulos MA, Toumanidis ST, Pantos C. Thyroid hormone and recovery of cardiac function in patients with acute myocardial infarction: a strong association? *Eur J Endocrinol*. 2011;165(1):107-14. doi: 10.1530/EJE-11-0062.
22. Zhang M, Sara JD, Matsuzawa Y, Charib H, Bell MR, Gulati R, et al. Clinical outcomes of patients with hypothyroidism undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2016;37(26):2055-65. doi: 10.1093/eurheartj/ehv737.



Características Clínicas, Antropométricas e Bioquímicas de Pacientes com ou sem Diagnóstico Confirmado de Hipercolesterolemia Familiar

Clinical, Anthropometric and Biochemical Characteristics of Patients with or without Genetically Confirmed Familial Hypercholesterolemia

Andrea De Lorenzo,¹ Juliana Duarte Lopes da Silva,¹ Cinthia E. James,² Alexandre C. Pereira,² Annie Seixas Bello Moreira¹

Instituto Nacional de Cardiologia,¹ Rio de Janeiro, RJ; Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular, Instituto do Coração (InCor) -

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,² São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Fundamentos: A hipercolesterolemia familiar (HF) é uma doença autossômica dominante, caracterizada por altos níveis plasmáticos do colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) e pelo alto risco de desenvolvimento prematuro de doenças cardiovasculares.

Objetivo: Avaliar características clínicas e antropométricas de pacientes com fenótipo para hipercolesterolemia familiar (HF), com ou sem diagnóstico genético de HF.

Métodos: Quarenta e cinco pacientes com LDL-C > 190 mg/dL foram genotipados para seis genes relacionados com a HF: LDLR, APOB, PCSK9, LDLRAP1, LIPA e APOE. Pacientes que apresentaram resultado positivo para qualquer uma das mutações foram diagnosticados com HF por confirmação genética. O fenótipo para HF foi classificado pelo critério da Dutch Lipid Clinic Network.

Resultados: Comparando os pacientes com a HF geneticamente confirmada com aqueles sem a confirmação, os primeiros apresentaram maior pontuação do escore para HF, uma maior frequência de xantelasma e maiores níveis de LDL-C e apo B. Houve correlações significativas entre o LDL-C e a pontuação do escore para HF ($R = 0,382$, $p = 0,037$) e entre LDL-C e gordura corporal ($R = 0,461$, $p = 0,01$). Os pacientes com mutações, no entanto, não apresentaram qualquer correlação entre o LDL-C e outras variáveis, enquanto aqueles sem mutação apresentaram correlação entre o LDL-C e a pontuação do escore.

Conclusão: O LDL-C correlacionou-se com a pontuação do escore e com a gordura corporal, tanto na população total de pacientes quanto nos pacientes sem a confirmação genética de HF. Naqueles com HF geneticamente confirmada, não houve correlação entre o LDL-C e outras variáveis clínicas ou bioquímicas dos pacientes. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(2):119-123)

Palavras-chave: Hiperlipoproteinemia Tipo II; Pesos e Medidas Corporais; Lipoproteínas LDL; Dislipidemias; Mutação; Fenótipo.

Abstract

Background: Familial hypercholesterolemia (FH) is a common autosomal dominant disorder, characterized by a high level of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and a high risk of premature cardiovascular disease.

Objective: To evaluate clinical and anthropometric characteristics of patients with the familial hypercholesterolemia (FH) phenotype, with or without genetic confirmation of FH.

Methods: Forty-five patients with LDL-C > 190 mg/dl were genotyped for six FH-related genes: LDLR, APOB, PCSK9, LDLRAP1, LIPA and APOE. Patients who tested positive for any of these mutations were considered to have genetically confirmed FH. The FH phenotype was classified according to the Dutch Lipid Clinic Network criteria.

Results: Comparing patients with genetically confirmed FH to those without it, the former had a higher clinical score for FH, more often had xanthelasma and had higher LDL-C and apo B levels. There were significant correlations between LDL-C and the clinical point score for FH ($R = 0.382$, $p = 0.037$) and between LDL-C and body fat ($R = 0.461$, $p = 0.01$). However, patients with mutations did not have any correlation between LDL-C and other variables, while for those without a mutation, there was a correlation between LDL-C and the clinical point score.

Conclusions: LDL-C correlated with the clinical point score and with body fat, both in the overall patient population and in patients without the genetic confirmation of FH. In those with genetically confirmed FH, there were no correlations between LDL-C and other clinical or biochemical variables in patients. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(2):119-123)

Keywords: Hyperlipoproteinemia Type II; Body Weights and Measurements, LDL Lipoproteins, Dyslipidemias, Mutation, Phenotype.

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

Correspondência: Annie Seixas Bello Moreira •

Rua das Laranjeiras, 374, 5 andar. CEP 22240-006, Laranjeiras, Rio de Janeiro – Brasil

E-mail: anniebello@gmail.com, debora.gapanowicz@gmail.com.

Artigo recebido em 10/05/2017, revisado em 03/08/2017, aceito em 07/08/2017

DOI: 10.5935/abc.20180005

Introdução

A hipercolesterolemia familiar (HF) é caracterizada por um alto nível de colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C) e um alto risco de doença cardiovascular prematura.¹ É um distúrbio autossômico dominante comum, que afeta até 1 em 200-250 pessoas em sua forma heterozigótica.² De acordo com a Dutch Lipid Clinic Network, o diagnóstico clínico de HF (fenótipo HF) se baseia em LDL-C elevado e um escore no qual os pontos são atribuídos por história familiar de hiperlipidemia ou doença cardíaca, características clínicas como xantomata tendinosa, colesterol LDL elevado e/ou uma mutação identificada. Um escore total superior a oito é considerado HF "definida", 6-8 é HF "provável", e 3-5 é HF "possível".³

Apesar de serem úteis, pois fornecem uma padronização do diagnóstico do fenótipo HF, os escores podem não resultar necessariamente em diagnósticos consistentes de HF, já que os níveis de colesterol para pacientes com HF se sobrepõem com aqueles da população em geral. O diagnóstico genético é considerado evidência de HF definida de acordo com alguns critérios.¹ As mutações em 3 genes - o gene do receptor de LDL (LDLR), o gene que codifica a apolipoproteína B e o gene que codifica a subtilisina/kexina de pró-proteína convertase tipo 9 - são geralmente responsáveis pela HF.⁴⁻⁶ No entanto, outras mutações foram identificadas no gene LDLR, bem como mutações em outros genes que conduzem ao fenótipo clínico HF, e também há evidências de que algumas mutações levam a manifestações mais severas de HF do que outras. Além disso, uma grande proporção dos pacientes com diagnóstico clínico de HF não possui mutação detectável em nenhum desses genes.^{7,8} Em vista da complexidade deste cenário, continua a ser necessária informação adicional sobre o perfil clínico e laboratorial de pacientes com HF geneticamente definido ou com apenas o fenótipo de HF, uma vez que esses dados podem ajudar a otimizar o tratamento de pacientes, no sentido da sua carga de risco cardiovascular. Portanto, este estudo procurou avaliar características clínicas e antropométricas de pacientes com ou sem confirmação genética de HF.

Métodos

População do estudo

Este foi um estudo transversal de pacientes ambulatoriais adultos com hipercolesterolemia grave recrutados no Instituto Nacional de Cardiologia no Rio de Janeiro, Brasil. Os indivíduos com LDL-C > 190 mg/dl e em uso de fármaco hipolipemiante foram selecionados após revisão dos resultados do perfil lipídico ao longo de 6 meses. Estes pacientes foram convidados por telefone para participar do estudo, e foram excluídos aqueles com síndromes coronarianas agudas ou revascularização miocárdica nos 30 dias prévios, doenças autoimunes, distúrbios da tireoide, insuficiência renal crônica, doenças hepáticas, malignidade, em uso de esteroides, gravidez ou amamentação. Para este estudo, se utilizou uma amostra de conveniência, incluindo todos os pacientes que haviam sido analisados geneticamente até à data. Uma vez considerados elegíveis, todos os participantes leram e assinaram um documento

de consentimento informado aprovado pelo Comitê de Ética institucional. O estudo foi realizado de acordo com a Declaração de Helsinque de 1975, revisada em 2000.

Os pacientes estudados foram submetidos a avaliação clínica e coleta de sangue periférico. O fenótipo HF foi classificado de acordo com os critérios da Rede Clínica Holandesa de Lipídios.³ A doença cardiovascular prévia foi definida como história de infarto do miocárdio, evidência de doença arterial coronariana obstrutiva em angiografia coronária (estenose de 50% de qualquer artéria coronária epicárdica), revascularização miocárdica (seja percutânea ou cirurgia de by-pass coronário) ou AVC. A hipertensão foi definida como pressão arterial $\geq 140/90$ mmHg e/ou uso de drogas antihipertensivas. O diabetes mellitus foi definido pela história e uso de insulina ou medicamentos hipoglicêmicos orais, ou níveis de glicemia em jejum > 126 mg/dl.

Medição antropométrica

Todos os pacientes foram submetidos à avaliação da composição corporal. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado como peso em Kg/(altura)². A composição corporal (porcentagem de gordura corporal [%], área de gordura visceral [cm²] e ângulo de fase [graus] foi estimada por impedância bioelétrica, utilizando o analisador de multifrequência octopolar (In-Body 720; Biospace). As medidas foram feitas com o paciente em posição supina, com os braços paralelos e separados do tronco e com as pernas separadas, de modo que as coxas não estavam em contato. Dois eletrodos foram colocados na mão e no pulso e outros dois foram posicionados no pé e no tornozelo do lado não dominante do corpo. Uma corrente elétrica medida em seis frequências diferentes (1, 5, 50, 250, 500 e 1000 KHz) foi introduzida no sujeito, e a resistência e a reatância foram medidas. O ângulo de fase foi calculado de acordo com a seguinte equação: Ângulo de fase = arcotangente (indutância/resistência) $\times 180^\circ / \pi$.⁹

Medições laboratoriais

Para testes bioquímicos, amostras de sangue venoso foram obtidas na manhã após 12 h de jejum. Os pacientes tomaram seus medicamentos habituais na manhã dos testes. As avaliações laboratoriais foram realizadas por um método automatizado (ARCHITECT ci8200, Abbott ARCHITECT®, Abbott Park, IL, EUA) usando kits comerciais (Abbott ARCHITECT c8000®, Abbott Park, IL, EUA). Foram avaliados níveis séricos de triglicerídeos, colesterol total, colesterol LDL (LDL-C), colesterol HDL (HDL-C), apolipoproteínas A (apo A) e B (apo B) e proteína C-reativa (PCR).

O DNA genômico foi extraído do sangue periférico após um procedimento padrão de salting-out. Todas as amostras de estoque de DNA foram quantificadas com Qubit dsDNA BR Assay Kit (Thermo Fisher) e diluídas a 10 ng/ul para enriquecimento com Ion AmpliSeq Custom Kit (Thermo Fisher). As amostras foram enriquecidas para seis genes relacionados ao HF: LDLR, APOB, PCSK9, LDLRAP1, LIPA e APOE.

Os pacientes que testaram positivo para qualquer uma dessas mutações foram considerados como HF geneticamente confirmados. As regiões alvo foram consideradas como exões

de codificação mais 10 pb de intrões a montante e a jusante. Os modelos foram preparados no Ion One Touch System e sequenciados na plataforma Ion Torrent PGM®, com 32 amostras por execução em um chip de íons 316v2. Todos os arquivos FASTQ foram importados para o CLC Genomics Workbench 9.5 (QIAGEN) e analisados em uma pipeline personalizada.

Os requisitos mínimos de qualidade para variant call foram: Qualidade base de PhredQ ≥ 20 ; Cobertura da região-alvo $\geq 10\times$; Frequência do alelo variante $\geq 20\%$ e presença bidirecional do alelo variante. Após a filtragem de polimorfismo com populações de controle (NHLBI-ESP6500, ExAC e 1000Genomes), todas as mutações em potencial foram consultadas para a descrição prévia em ClinVar, Human Genome Mutation Database (HGMD), British Heart Foundation e Jojo Genetics. A predição de impacto funcional foi realizada com SIFT, PROVEAN e PolyPhen-2 e as mutações sem descrição prévia devem ser apontadas como prejudiciais em pelo menos dois algoritmos para serem considerados potencialmente patogênicas. Indivíduos com resultados negativos também foram selecionados para grandes inserções e deleções via MLPA (MRC-Holland).

Análise estatística

Os dados contínuos foram analisados usando o teste t de Student de duas colas ou o teste de Mann-Whitney, e as variáveis categóricas com o teste de qui-quadrado. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi realizado para determinar se os dados da amostra estavam normalmente distribuídos. As variáveis contínuas são relatadas como médias $\pm$ desvios-padrão, e as variáveis categóricas são apresentadas como porcentagens. As correlações entre variáveis contínuas foram analisadas com o teste de Pearson. As análises foram realizadas com o software SPSS, versão 21.0, e valores $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. A análise estatística do estudo foi realizada por um estatístico biomédico.

Resultados

Foram estudados quarenta e cinco pacientes com LDL-C > 190 mg/dl, dos quais quinze tiveram testes positivos para hipercolesterolemia familiar e trinta tiveram negativo. Comparando os pacientes com HF geneticamente confirmada com aqueles sem ele (Tabela 1), os primeiros apresentaram maior escore clínico para HF, foram mais frequentemente considerados como HF definida e, mais frequentemente, tinham xanthelasma. Para destacar, a prevalência de doença arterial coronariana prévia ou AVC não foi significativamente diferente entre pacientes com ou sem o diagnóstico genético de HF. Os níveis médios de LDL-C e apo B foram maiores em pacientes com diagnóstico molecular de HF (Tabela 2).

Quando as correlações entre os níveis de LDL-C e outras variáveis clínicas, demográficas e antropométricas foram examinadas, houve uma correlação fraca, embora significativa entre LDL-C e o escore clínico ($R = 0,382$, $p = 0,037$) e uma moderada e significativa correlação entre LDL-C e gordura corporal ($R = 0,461$, $p = 0,01$). No entanto, quando os pacientes foram estratificados de acordo com a positividade do teste genético, aqueles com qualquer uma das mutações estudadas não mostraram correlação entre LDL-C e outras

variáveis, enquanto que para aqueles sem mutação, houve uma correlação moderada, estatisticamente significativa entre LDL-C e o escore clínico ($R = 0,554$, $p = 0,01$), bem como uma correlação significativa, moderada e limítrofe entre LDL-C e gordura corporal ($R = 0,441$, $p = 0,05$).

Discussão

HF é uma desordem do metabolismo do colesterol e, de fato, um dos distúrbios hereditários mais comuns.^{2,10} As taxas de doenças cardiovasculares prematuras são muito maiores em pacientes com HF, mas a terapia com fármaco a longo prazo tem potencial para baixar as taxas de eventos cardiovasculares em pacientes com HF, levando a taxas semelhantes às encontradas na população geral.¹¹ Uma vez que a prevenção primária efetiva no cenário de HF requer seu diagnóstico precoce, quanto maior seja o conhecimento que temos sobre esta doença, melhor podemos reconhecê-la e realizar uma gestão adequada do paciente.

Neste estudo, pacientes com HF geneticamente confirmada tiveram, como esperado, um maior escore clínico para HF. Além disso, eles apresentaram mais evidências clínicas de hipercolesterolemia grave, como o xanthelasma, possivelmente devido a que o grupo monogênico teria tido níveis elevados de LDL-C desde o nascimento e, portanto, um maior "Fator LDL-C" cumulativo.¹² Finalmente, os níveis de LDL-C e Apo B foram superiores aos pacientes com testes genéticos negativos, como demonstrado anteriormente.^{13,14} Apo B é o principal componente proteico de lipoproteínas, como VLDL e LDL, e as concentrações de Apo B tendem a refletir as de LDL-C.¹⁵ Os níveis plasmáticos de apolipoproteína B representam todas as lipoproteínas aterogênicas na circulação; no entanto, como cada partícula aterogênica contém uma única molécula de apolipoproteína B, os níveis de Apo B também fornecem um reflexo preciso do número de partículas aterogênicas.¹⁶

Para destacar, os níveis de LDL-C foram correlacionados com o escore clínico e com a gordura corporal, tanto na população geral de pacientes como em pacientes sem a confirmação genética de HF. Naqueles com HF geneticamente confirmada, não houve correlação entre LDL-C e outras variáveis clínicas ou bioquímicas nos pacientes. Isso pode sugerir que o primeiro poderia ter formas menos severas de HF relacionadas a outras mutações ou hipercolesterolemia grave devido a outras etiologias e, nesses casos, o nível de LDL-C também seria associado a fatores modificáveis ou ambientais. Em contraste, em pacientes com HF, a gravidade dos distúrbios causados pelas mutações seria o fator predominante que determinaria os níveis de LDL-C, o que transformaria outras correlações com variáveis antropométricas ou bioquímicas menos significativas.

Este estudo é limitado pelo pequeno tamanho da amostra, o que transforma os resultados em geradores de hipóteses. É importante assinalar que é possível que uma proporção dos pacientes tenha uma mutação em um gene ainda não identificado. Com técnicas de diagnóstico molecular padrão, uma mutação conhecida pode ser detectada em 20-30% dos pacientes com possível HF e 60-80% de pacientes com HF definida.^{17,18} Uma vez que aproximadamente 2/3 dos pacientes têm HF possível, não são detectadas mutações em cerca de 60% dos pacientes testados com este distúrbio¹⁷ o

Tabela 1 – Características demográficas, antropométricas e clínicas de pacientes com testes genéticos positivos ou negativos para hipercolesterolemia familiar

	Positivo (n = 15)	Negativo (n = 30)	Valor de p
Idade (anos)	51,7 ± 14,4	55,6 ± 12,6	0,376
Peso	71,4 ± 16,1	70,8 ± 15,7	0,906
Índice de massa corporal (Kg/m ²)	27,9 ± 6,1	28,3 ± 5,1	0,784
Gordura corporal (%)	39,1 ± 9,4	35,6 ± 8,2	0,262
Área de gordura visceral (cm ²)	110,3 ± 34,0	104,6 ± 34,3	0,639
Circunferência da cintura (cm)	95,6 ± 10,6	96,5 ± 11,9	0,589
Circunferência do quadril (cm)	104,4 ± 11,6	102,8 ± 12,1	0,676
Mulheres	14 (93,3)	18 (60,0)	0,019*
HF clinicamente definida	10 (66,7)	4 (13,3)	0,001*
Escore	9,64 ± 2,16	4,35 ± 1,58	0,001*
Fatores de risco e dados clínicos			
Hipertensão	8 (53,3)	20 (71,4)	0,197
Diabetes	3 (20,0)	6 (21,4)	0,619
Obesidade	7 (46,7)	9 (30,0)	0,219
Tabagismo	0	3 (10,7)	0,265
Arco corneal	3 (20,0)	1 (3,7)	0,122
Xanthomata	0	0	
Xanthelasma	3 (20,0)	0 (0)	0,04*
Angina	6 (40,0)	12 (42,0)	0,559
História de AVC	0 (0)	1 (3,6)	0,651
História de infarto do miocárdio	3 (20,0)	11 (39,3)	0,173
Angioplastia coronária prévia	3 (20,0)	11 (40,7)	0,153
Bypass coronário prévio	4 (26,7)	5 (17,9)	0,381

Os números são n (%), para variáveis categóricas, ou média ± DP, para variáveis contínuas; (*) p < 0,05; HF: hipercolesterolemia familiar.

Tabela 2 – Dados laboratoriais de pacientes com testes genéticos positivos ou negativos para hipercolesterolemia familiar

	Positivo (n = 15)	Negativo (n = 30)	Valor de p
Colesterol Total cholesterol (mg/dL)	263,1 ± 93,1	231,0 ± 57,4	0,417
LDL-C (mg/dL)	208,1 ± 41,8	151,4 ± 50,6	0,002*
HDL-C (mg/dL)	52,2 ± 9,7	50,1 ± 12,0	0,617
Apo A1 (mg/dL)	139,3 ± 19,9	140,1 ± 22,9	0,916
Apo B (mg/dL)	138,7 ± 30,2	106,3 ± 31,6	0,005*
Triglicérideo (mg/dL)	127,9 ± 52,1	144,6 ± 73,5	0,484
PCR (mg/dL)	0,4 ± 0,7	0,3 ± 0,6	0,707
Glicemia (mg/dL)	116,4 ± 79,9	107,5 ± 48,2	0,667

Os números são n (%), para variáveis categóricas, ou média ± DP, para variáveis contínuas; (*) p < 0,05; Apo A1: Apolipoproteína A1; Apo B: Apolipoproteína B; PCR: Proteína -C-reativa; HDL-C: colesterol de lipoproteína de alta densidade; LDL-C: Colesterol de lipoproteína de baixa densidade.

que levou a uma busca de genes adicionais causadores de HF. No entanto, alguns casos clinicamente diagnosticados de HF podem ser poligênicos, devido à herança de um número

maior do que a média de alelos comuns elevadores do LDL-C (cada um causando um leve efeito) levando a um aumento do LDL-C acima do corte diagnóstico.¹⁹

Conclusões

Os presentes resultados sugerem que, em pacientes com hipercolesterolemia grave e fenótipo HF, mesmo na ausência de confirmação genética de HF, o manejo do paciente deve ter especial atenção direcionada aos fatores modificáveis associados ao LDL-C, como gordura corporal. Uma diminuição da gordura corporal pode determinar uma redução do LDL-C, o que é conhecido por diminuir o risco cardiovascular.²⁰

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Lorenzo A, James CE, Pereira AC, Moreira ASB; Obtenção de dados: Silva JDL, James CE, Pereira AC; Análise e interpretação dos dados: Lorenzo A; Análise estatística: Silva JDL; Obtenção de financiamento: Moreira ASB; Redação do manuscrito: Lorenzo A, Silva JDL; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Lorenzo A, Moreira ASB.

Referências

1. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. BMJ. 1991;303(6807):893-6.
2. Goldstein JL, Schrott HJ, Hazzard WR, Bierman EL, Motulsky AG. Hyperlipidemia in coronary heart disease. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. J Clin Invest. 1973;52(7):1544-68. doi: 10.1172/JCI107332.
3. World Health Organization. (WHO). Familial hypercholesterolemia — report of a second WHO Consultation. Geneva (Switzerland); 1999. (WHO publication no. WHO/HGN/HF/CONS/99.2).
4. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. Science. 1986;232(4746):34-47. PMID: 3513311.
5. Soria LF, Ludwig EH, Clarke HR, Vega GL, Grundy SM, McCarthy BJ. Association between a specific apolipoprotein B mutation and familial defective apolipoprotein B-100. Proc Natl Acad Sci U S A. 1989;86(2):587-91. PMID: 2563166.
6. Abifadel M, Varret M, Rabes JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. Nat Genet. 2003;34(2):154-6. doi: 10.1038/ng1161.
7. Austin MA, Hutter CM, Zimmem RL, Humphries SE. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a huge prevalence review. Am J Epidemiol. 2004;160(5):407-20. doi: 10.1093/aje/kwh236.
8. Taylor A, Wang D, Patel K, Whittall R, Wood G, Farrer M, et al. Mutation detection rate and spectrum in familial hypercholesterolaemia patients in the UK pilot cascade project. Clin Genet. 2010;77(6):572-80. doi: 10.1111/j.1399-0004.2009.01356.x.
9. Baumgartner R, Chumlea C, Roche AF. Bioelectric impedance for body composition. Exercise & Sport Sciences Reviews. 1990;18(1):193-224.
10. de Ferranti SD, Rodday AM, Mendelson MM, Wong JB, Leslie LK, Sheldrick RC. Prevalence of familial hypercholesterolemia in the 1999 to 2012 United States National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). Circulation. 2016;133(11):1067-72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018791.
11. Robinson JG, Goldberg AC; National Lipid Association Expert panel on familial hypercholesterolemia. Treatment of adults with familial hypercholesterolemia and evidence for treatment: recommendations from the National Lipid Association Expert panel on Familial Hypercholesterolemia. J Clin Lipidol. 2011;5(3 Suppl):S18-29. doi: 10.1016/j.jacl.2011.03.451.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela FAPERJ.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Juliana Duarte Lopes da Silva pela Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Aprovação Ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto Nacional de Cardiologia sob o número de protocolo #26802514.4.0000.5272. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

12. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J. 2013;34(45):3478-90a. doi: 10.1093/eurheartj/ehd273
13. Humphries SE, Whittall RA, Hubbart CS, Maplebeck S, Cooper JA, Soutar AK, et al; Simon Broome Familial Hyperlipidaemia Register Group and Scientific Steering Committee. Genetic causes of familial hypercholesterolaemia in patients in the UK: relation to plasma lipid levels and coronary heart disease risk. J Med Genet. 2006;43(12):943-9. Erratum in: J Med Genet. 2009;46(12):861. J Med Genet. 2010;47(12):862. doi: 10.1136/jmg.2006.038356.
14. Pimstone SN, Defesche JC, Clee SM, Bakker HD, Hayden MR, Kastelein JJ. Differences in the phenotype between children with familial defective apolipoprotein B-100 and familial hypercholesterolemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1997;17(5):826-33. PMID: 9157944.
15. Kastelein JJ, van der Steeg WA, Holme I, Gaffney M, Cater NB, Barter P, et al; TNT Study Group; IDEAL Study Group. Lipids, apolipoproteins, and their ratios in relation to cardiovascular events with statin treatment. Circulation. 2008;117(23):3002-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.713438.
16. Pischon T, Gorman CJ, Sacks FM, Rifai N, Stampfer MJ, Rimm EB. Non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in the prediction of coronary heart disease in men. Circulation. 2005;112(22):3375-83. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.532499.
17. Taylor A, Wang D, Patel K, Whittall R, Wood G, Farrer M, et al. Mutation detection rate and spectrum in familial hypercholesterolaemia patients in the UK pilot cascade project. Clin Genet. 2010;77(6):572-80. doi: 10.1111/j.1399-0004.2009.01356.x.
18. Graham CA, McIlhatton BP, Kirk CW, Beattie ED, Lyttle K, Hart P, et al. Genetic screening protocol for familial hypercholesterolemia which includes splicing defects gives an improved mutation detection rate. Atherosclerosis. 2005;182(2):331-40. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2005.02.016.
19. Talmud PJ, Shah S, Whittall R, Futema M, Howard P, Cooper JA, et al. Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolaemia: a case-control study. Lancet. 2013;381(9874):1293-301. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62127-8.
20. Wald DS, Bestwick JP, Morris JK, Whyte K, Jenkins L, Path FR, et al. Child-parent familial hypercholesterolemia screening in primary care. N Engl J Med. 2016;375(17):1628-37. doi: 10.1056/NEJMoa1602777.



Presença e Extensão da Fibrose Miocárdica na Forma Indeterminada da Doença de Chagas: Estudo de Ressonância Magnética

The Presence and Extension of Myocardial Fibrosis in the Undetermined Form of Chagas' Disease: A Study Using Magnetic Resonance

Marcia Maria Noya-Rabelo,^{1,2} Carolina The Macedo,^{1,3} Ticiana Larocca,³ Admilson Machado,² Thais Pacheco,² Jorge Torreão,¹ Bruno Solano de Freitas Souza,³ Milena B. P. Soares,³ Ricardo Ribeiro-dos-Santos,³ Luis Claudio Lemos Correia,^{1,2}
Hospital São Rafael - Fundação Monte Tabor;¹ Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública;² Centro de Biotecnologia e Terapia Celular,³
Salvador, BA – Brasil

Resumo

Fundamento: Dados prévios têm demonstrado que pacientes na forma indeterminada podem apresentar fibrose miocárdica à ressonância magnética (RM). No entanto, são poucas as informações disponíveis quanto ao grau de fibrose miocárdica apresentada por esses indivíduos, o que guardaria relação com o potencial dessa variável na predição de evolução para a forma cardíaca da doença de Chagas.

Objetivos: Descrever a frequência e extensão da fibrose miocárdica avaliada por RM em pacientes da forma indeterminada, comparando com as outras formas da doença.

Métodos: Pacientes consecutivamente admitidos tiveram história clínica colhida e foram submetidos à realização de exames laboratoriais e RM.

Resultados: Foram estudados 61 pacientes portadores da doença de Chagas, com média de idade de 58 ± 9 anos, sendo 17 pacientes na forma indeterminada, 16 na forma cardíaca sem disfunção do ventrículo esquerdo (VE) e 28 na forma com disfunção do VE. Foi considerado estatisticamente significativo $p < 0,05$. Realce tardio foi detectado em 37 pacientes (64%). Foi identificada fibrose miocárdica em 6 indivíduos na forma indeterminada (41%; IC95% 23 – 66), proporção semelhante à observada na forma cardíaca sem disfunção do VE (44%); $p = 1,0$. Entre os indivíduos com fibrose, a área total do miocárdio acometida foi de 4,1% (IIQ: 2,1 – 10,7) na forma indeterminada versus 2,3% (IIQ: 1 – 5) na forma cardíaca sem disfunção do VE ($p = 0,18$). A fração de ejeção do ventrículo esquerdo nos indivíduos na forma indeterminada foi semelhante aos portadores da forma cardíaca sem disfunção ventricular ($p = 0,09$).

Conclusão: A presença de fibrose na forma indeterminada da doença de Chagas tem frequência e extensão semelhante à forma cardíaca sem disfunção, o que sugere que a primeira faz parte de um espectro de doença subclínica, em vez da ausência de acometimento cardíaco. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(2):124-131)

Palavras-chave: Doença de Chagas; Cardiomiopatia Chagásica; Fibrose; Imagem por Ressonância Magnética.

Abstract

Background: Previous data has shown that patients in the indeterminate form of Chagas disease may present myocardial fibrosis as shown on through magnetic resonance imaging (MRI). However, there is little information available regarding the degree of severity of myocardial fibrosis in these individuals. This variable has the potential to predict the evolution of Chagas' disease into its cardiac form.

Objectives: To describe the frequency and extent of myocardial fibrosis evaluated using an MRI in patients in the indeterminate form, and to compare it with other forms of the disease.

Methods: Patients were admitted one after another. Their clinical history was collected and they were submitted to laboratory exams and an MRI.

Results: Sixty-one patients with Chagas' disease, with an average age of 58 ± 9 years old, 17 patients in the indeterminate form, 16 in the cardiac form without left ventricular (LV) dysfunction and 28 in the cardiac form with LV dysfunction were studied. $P < 0.05$ was considered to be statistically significant. Late enhancement was detected in 37 patients (64%). Myocardial fibrosis was identified in 6 individuals in indeterminate form (41%; 95% CI 23-66) in a proportion similar to that observed in cardiac form without LV dysfunction (44%); $p = 1.0$. Among the individuals with fibrosis, the total area of the affected myocardium was 4.1% (IIQ: 2.1 - 10.7) in the indeterminate form versus 2.3% (IIQ: 1-5) in the cardiac form without LV ($p = 0.18$). The left ventricular fraction ejection in subjects in the indeterminate form was similar to that of the individuals in the cardiac form without ventricular dysfunction ($p = 0.09$).

Conclusion: The presence of fibrosis in the indeterminate form of Chagas' disease has a frequency and extension similar to that of in the cardiac form without dysfunction, suggesting that the former is part of a subclinical disease spectrum, rather than lacking cardiac involvement. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(2):124-131)

Keywords: Chagas Disease; Chagas Cardiomyopathy; Fibrosis; Magnetic Resonance Imaging.

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

Correspondência: Marcia Maria Noya Rabelo •

Rua Queira Deus Cond. Rio Joanes, Lt B13. CEP 42-713-480, Portão, Lauro de Freitas, BA – Brasil

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

Artigo recebido em 03/05/2017, revisado em 17/08/2017, aceito em 21/08/2017

DOI: 10.5935/abc.20180016

Introdução

A doença de Chagas é um problema endêmico em países da América Latina, de caráter potencialmente debilitante, já tendo promovido perda estimada de 750 mil anos de vida produtiva.¹⁻⁵ Reconhece-se a presença de três estágios na doença de Chagas: agudo, indeterminado e crônico.^{4,6} Após a fase aguda, cerca de dois terços dos pacientes infectados permaneceram na forma indeterminada, caracterizada pela ausência de manifestações clínicas, eletrocardiográficas ou radiológicas significativas. No entanto, esses pacientes não ficam livres de ter a doença manifestada e um terço progride para algum tipo de manifestação cardíaca e/ou digestiva, sendo reclassificados como crônicos.⁷

A identificação do paciente da forma indeterminada propenso a evoluir para a forma crônica serviria de base para a pesquisa de estratégias preventivas e um melhor entendimento dos processos patológicos que levam a essa evolução. No entanto, não há marcadores nem modelos preditores capazes de estimar o risco dessa mudança.

Nessa linha de raciocínio, vários pesquisadores consideram a fibrose miocárdica como um possível substrato para o desenvolvimento e a progressão da disfunção ventricular, arritmia e para a morte.^{3,8-10} O processo etiopatogênico que promove a fibrose envolve uma relação multifatorial entre os aspectos relacionados ao agente etiológico e aqueles relativos ao hospedeiro.^{2,11-14}

O advento da ressonância magnética cardíaca (RMC), com a utilização da técnica de realce tardio, permite a identificação de fibrose miocárdica, sendo considerada padrão-ouro com estreita correlação anatomopatológica.¹⁵ Há evidências de que a RMC é capaz de fornecer imagens com alta resolução espacial e elevada acurácia na avaliação da função ventricular.¹⁶ Dados prévios têm demonstrado que mesmo pacientes com a forma indeterminada podem apresentar fibrose miocárdica quando testados por RMC.¹⁷ No entanto, são poucos os dados disponíveis quanto ao grau de fibrose miocárdica apresentada por esses indivíduos, o que guardaria relação com o potencial dessa variável na predição de evolução para a forma cardíaca. O intuito deste trabalho é descrever a frequência e a extensão da fibrose miocárdica avaliada por RMC em pacientes da forma indeterminada. A fim de contextualizar essa magnitude, esses pacientes foram comparados ao grupo com forma crônica cardíaca com ou sem disfunção do ventrículo esquerdo.

Métodos

População do estudo

Indivíduos com doença de Chagas foram recrutados, entre janeiro de 2012 e dezembro de 2013, no ambulatório de doença de Chagas do Hospital São Rafael, centro de referência terciário em Salvador, Bahia, Brasil.

Os critérios de inclusão foram: idade entre 18 e 70 anos e diagnóstico da doença de Chagas confirmado por dois testes sorológicos positivos (hemaglutinação indireta e imunofluorescência indireta). Os critérios de exclusão foram: forma aguda da doença de Chagas; infarto do miocárdio

prévio ou doença arterial coronariana conhecida ou presença de dois fatores de risco; doença valvular primária; doença renal terminal em diálise; hepatite ativa ou cirrose; doenças hematológicas, neoplásicas ou ósseas e contraindicação para ressonância magnética.

O estudo cumpriu o determinado pela Declaração de Helsinki e foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital São Rafael. Todos os indivíduos assinaram o Termo de Consentimento Informado antes de sua inclusão.

Formas da Doença de Chagas

A forma indeterminada foi definida pela presença de infecção pelo *Trypanosoma cruzi* na ausência de manifestações clínicas e sinais de envolvimento cardíaco caracterizado por eletrocardiograma, radiografia de tórax e ecocardiograma normais. A forma cardíaca sem disfunção ventricular foi definida por indivíduos com envolvimento cardíaco conhecido por eletrocardiograma anormal (tipicamente, bloqueio de ramo direito e hemibloqueio ântero-superior esquerdo) e sem disfunção ventricular esquerda ao ecocardiograma; e a forma cardíaca com disfunção ventricular foi composta por indivíduos com fração de ejeção ventricular esquerda reduzida.

Dados clínicos e laboratoriais

Todos os indivíduos realizaram exames bioquímicos, eletrocardiograma de 12 derivações, radiografia de tórax, holter 24 horas, teste ergométrico, ecocardiograma com doppler e RMC. Para classificação do escore de Rassi foi conferida pontuação da seguinte forma: classes funcionais III e IV pela *New York Heart Association* (NYHA) (5 pontos), cardiomegalia ao raio-X (5 pontos), disfunção ventricular esquerda global ou segmentar ao ecocardiograma (3 pontos), taquicardia ventricular não sustentada ao holter 24 horas (3 pontos), baixa voltagem do QRS ao eletrocardiograma (2 pontos) e sexo masculino (2 pontos). Foram então classificados em 3 grupos de risco de acordo com a pontuação obtida: baixo risco (0 a 6 pontos), risco intermediário (7 a 11 pontos) e alto risco (12 a 20 pontos).¹⁸

Ressonância magnética cardíaca

A RMC foi realizada utilizando-se o sistema Sigma HDx1,5-T (General Electric; Fairfield, CT, EUA). Para avaliação da função do ventrículo esquerdo foram adquiridas imagens sincronizadas ao eletrocardiograma, em apneia expiratória, nos planos eixo curto, eixo longo e quatro câmaras, em sequências diferentes. Os parâmetros de aquisição aplicados para a sequência dinâmica foram: tempo de repetição (TR) de 3,5 ms, tempo de eco (TE) de 1,5 ms, ângulo de inclinação (*flip angle*) de 60°, largura de banda de 125 kHz, campo de visão de 35 x 35 cm, matriz de 256 x 148, resolução temporal (RT) de 35 ms, espessura de corte de 8,0 mm, sem intervalo entre os cortes. Imagens por técnica de realce tardio foram adquiridas a cada batimento cardíaco, 10 a 20 minutos após a administração de um contraste à base de gadolínio (0,1 mmol/kg), utilizando TR de 7,2 ms, TE de 3,1 ms, ângulo de inclinação de 20°, primeira fase do ciclo cardíaco, número de linhas por seguimento de 16/32, tamanho da matriz 256 x 192, espessura de corte de 8,0 mm, intervalo entre os cortes de 2 mm, campo de visão de 32 a 38 cm, tempo

Artigo Original

de inversão de 150 a 300 ms, largura de banda de 31,25 kHz, 2 NEX (número de excitações). A técnica de realce tardio foi usada para investigar a presença de fibrose miocárdica, a qual foi estimada por um método qualitativo (visual), pela presença ou ausência de realce tardio, localização e padrão apresentados; e de modo quantitativo, em valores percentuais em relação à massa total do miocárdio. Todas as análises foram realizadas com o programa Siemens Argus (Siemens AG, Munique, Alemanha).

Análise estatística

Os dados categóricos foram expressos em números (percentagens, intervalo de confiança de 95% — IC95%), e os dados contínuos foram expressos como média $\pm$ desvio padrão (DP) ou mediana e intervalo interquartil (IIQ). Determinou-se a normalidade pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. A comparação das variáveis contínuas com distribuição normal foi realizada pelo teste *t* de Student não pareado e Anova (*one-way analysis*). Foi utilizado o método de Bonferroni para comparação *post-hoc* entre os grupos. O teste exato de Fisher foi utilizado para comparação de proporções. Para análise das variáveis contínuas não normais utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis. Regressão linear simples foi usada nas associações entre massa fibrótica e fração de ejeção do ventrículo esquerdo. As análises foram realizadas empregando o programa SPSS, versão 20.0 (IBM), e valores de *p* inferiores a 0,05 (teste bicaudal) foram considerados estatisticamente significativos.

Como análise primária *a priori*, foi descrita frequência e extensão da fibrose miocárdica na forma indeterminada, sendo comparadas as formas cardíacas sem e com disfunção. Como análises secundárias *post-hoc*, foi testada associação de fibrose com fração de ejeção e escore de Rassi, assim como parâmetros clínicos e laboratoriais foram comparados entre a forma indeterminada e cardíaca sem disfunção.

Resultados

Características clínicas

Foram avaliados 61 indivíduos portadores da doença de Chagas, 56% do sexo feminino, idade média de 58 ± 9 anos, sendo 17 indivíduos na forma indeterminada, 16 na forma cardíaca sem disfunção do ventrículo esquerdo (VE) e 28 na forma cardíaca com disfunção do VE. A maioria dos indivíduos (74%) estava em classe funcional I ou II da NYHA e 4 (6,6%) apresentaram envolvimento gastrointestinal concomitante. 82% eram procedentes da zona urbana, sendo que 50 indivíduos moravam previamente em casa de taipa e 44 informaram contato com o triatomíneo. O relato de familiares dos portadores da doença de Chagas ocorreu em 64%. Oito pacientes utilizaram benzonidazol com finalidade de tratamento etiológico. A prevalência de hipertensão, diabetes mellitus, dislipidemia e tabagismo foi semelhante entre os três grupos. A mediana do escore de Rassi foi 5 (IIQ: 0 – 11), assim distribuídos: 36 indivíduos classificados como de baixo risco (59%), 10 como de risco intermediário (16%) e 15 como alto risco (25%). Demais características clínicas e demográficas estão descritas na Tabela 1 e na Figura 1.

Presença e extensão da fibrose miocárdica

Realce tardio foi encontrado em 37 dos 58 indivíduos submetidos à RMC (64%). O percentual de área total do miocárdio acometida por fibrose foi de 9,4% (IIQ: 2,4 – 18,4), localizada com maior frequência nos segmentos infero-lateral e apical do VE. A localização subendocárdica e transmural da fibrose foram as mais prevalentes (72%), entretanto, a fibrose transmural ocorre com maior frequência naqueles com disfunção ventricular; *p* = 0,001. Foi identificada fibrose miocárdica em 6 dos 17 indivíduos na forma indeterminada (41%; IC95%: 23 – 66), proporção semelhante à observada na forma cardíaca sem disfunção do VE (44%; 7 dos 16 indivíduos); *p* = 1,0. Entre os indivíduos com fibrose, a área total do miocárdio acometida foi de 4,1% (IIQ: 2,1 – 10,7) na forma indeterminada versus 2,3% (IIQ: 1 – 5) na forma cardíaca sem disfunção do VE (*p* = 0,18). Naqueles com disfunção ventricular, o percentual de fibrose foi maior do que nos outros grupos, ocorrendo em 23 dos 25 indivíduos (92%), com área acometida de 15,2 % (IIQ: 7,8 – 25); *p* < 0,001 (Figura 2).

Impacto da fibrose miocárdica

A fração de ejeção do VE foi significativamente mais baixa nos indivíduos com realce tardio, quando comparados aos indivíduos sem realce (69 ± 13 versus 48 ± 19); *p* < 0,0001. Foi observada correlação negativa entre a extensão da fibrose e fração de ejeção (*r* = 0,565; *p* < 0,001), evidenciada uma redução progressiva da fração de ejeção, por análise de regressão linear, a cada incremento percentual da área acometida por fibrose. Essa análise demonstrou com coeficiente de regressão (β) de -0,968, o que corresponde à estimativa de redução da fração de ejeção do VE a cada aumento de 1% na área de fibrose (Figura 3).

Houve aumento progressivo do quantitativo de fibrose nas diferentes classes do escore de Rassi, quando subdivididos em baixo, intermediário e alto risco. O grupo de alto risco apresentou 13,8% (IIQ: 9 – 19) versus 4,9% (IIQ: 1 – 17) no médio risco versus 0% (IIQ: 0 – 5) no baixo risco (*p* = 0,003). Não evidenciada diferença de massa fibrótica entre as classes de risco baixo e intermediário (*p* = 0,19), assim como não houve diferença entre os riscos intermediário e alto (*p* = 1,0).

Gravidade da doença na forma indeterminada versus forma cardíaca sem disfunção do ventrículo esquerdo

A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) nos indivíduos na forma indeterminada foi de 72 ± 8 %, semelhante à FEVE nos portadores da forma cardíaca sem disfunção ventricular 67 ± 6 %; *p* = 0,09. Não foram observadas diferenças quando avaliados os níveis de NT-ProBNP (125 pg/mL versus 159 pg/mL; *p* = 0,61), PCR ultrasensível (4,6 mg/L versus 2,5 mg/L; *p* = 0,40), TNF- α (0,9 pg/mL versus 1,2 pg/mL; *p* = 0,56), interleucinas (*p* = 0,35), IFN-gama (2,7 pg/mL versus 3,3 pg/mL; *p* = 0,56) e METs (10 versus 9,4; *p* = 0,66) alcançado no teste ergométrico e a localização do realce tardio (*p* = 0,44) quando comparados os portadores da forma indeterminada com aqueles da forma cardíaca sem disfunção (Tabela 2).

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas

Variáveis	Sujeitos (n = 61)	Forma indeterminada (n = 17)	Forma cardíaca sem disfunção ventricular (n = 16)	Forma cardíaca com disfunção ventricular (n = 28)
Características demográficas				
Idade (anos), média ± desvio padrão	58 ± 8	59 ± 11	59 ± 9	58 ± 7
Sexo feminino, n (%)	36 (59)	12 (70)	12 (75)	12 (43)
Morava em casa de taipa, n (%)	50 (82)	15 (88)	15 (94)	20 (71)
Familiares com sorologia positiva, n (%)	39 (64)	11 (65)	14 (88)	14 (50)
Forma digestiva, n (%)	4 (6.6)	–	2 (12)	2 (7)
Índice de massa corpórea (kg/m ²), média ± desvio padrão	25 ± 4	26 ± 4	27 ± 4	26 ± 3
Comorbidades, n (%)				
Hipertensão arterial	44 (72)	14 (82)	12 (75)	18 (64)
Diabetes mellitus	9 (15)	4 (23)	–	5 (18)
Síncope	6 (7)	1 (6)	1 (6)	2 (7)
Tabagismo	16 (26)	3 (18)	3 (18)	10 (36)
Insuficiência cardíaca congestiva NYHA III/IV	16 (26)	–	–	16 (57)*
Características laboratoriais				
Creatinina (mg/dL)	0,88 (0,7 – 0,99)	0,84 (0,7 – 0,98)	0,78 (0,6 – 0,91)	0,94 (0,7 – 1,0)
Sódio (mmol/dL)	140 ± 3	138 ± 2	139 ± 2	139 ± 2
Hemoglobina (g/dL)	13,9 ± 0,9	14,2 ± 1,3	13,4 ± 0,7	14,2 ± 1,0
Colesterol total (mg/dL)	193 ± 38	202 ± 40	194 ± 42	200 ± 45
Proteína C reativa (mg/dL)	1,15 (0,63 – 4,02)	1,71 (0,35 – 6,54)	1,24 (0,51 – 4,74)	1,09 (0,73 – 3,62)
NT-ProBNP (pg/mL)	686 (66 – 816)	60,5 (34 – 108)	96,0 (73 – 181)	839,5** (189 – 2271)
Troponin I (ng/mL)	0,684 (0,012 – 0,04)	0,012 (0,012 – 0,012)	0,012 (0,012 – 0,028)	0,038 (0,019 – 0,06)
LVEF (%)	54 ± 15	64 ± 3	64 ± 4	43 ± 10*
METS	9 ± 2,5	12 ± 3	9 ± 2	8 ± 2

NYHA: New York Heart Association; NT-ProBNP: N-terminal pro B-type natriuretic peptide; LVEF: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; METS: metabolic equivalent of task.

Dados expressos em média ± desvio-padrão ou percentual (%) para variáveis discretas e mediana e intervalo interquartil para variáveis contínuas com distribuição não normal. *p < 0,001, Teste exato de Fisher. **p < 0,001, Kruskal-Wallis one-way analysis of variance.

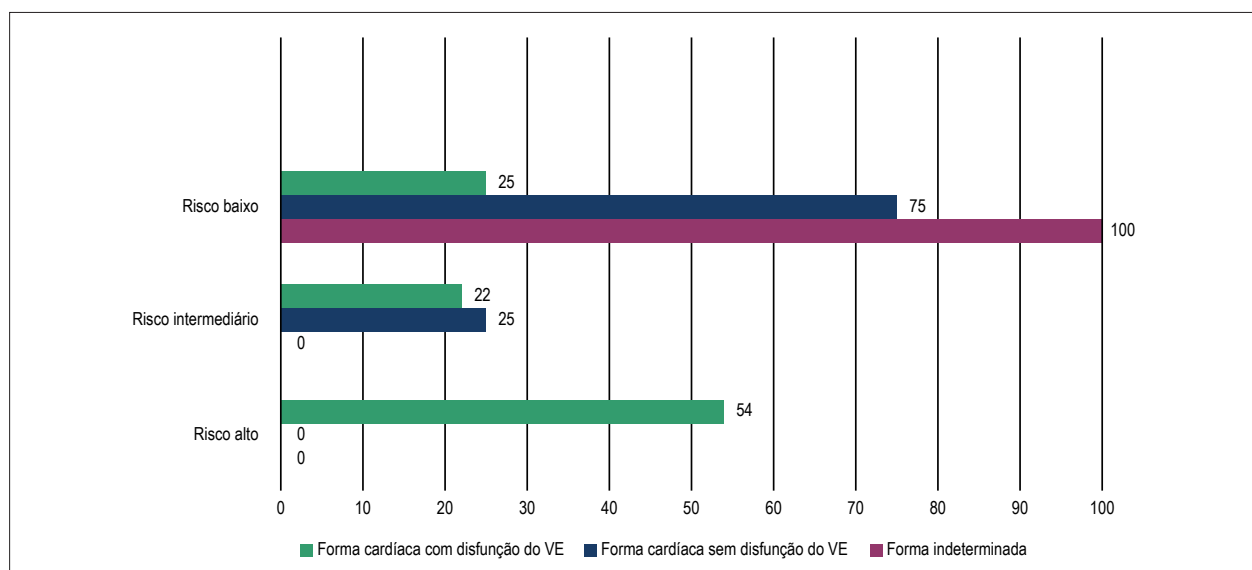


Figura 1 – Escore de Rassi nas diferentes formas clínicas da doença de Chagas. VE: ventrículo esquerdo.

Artigo Original

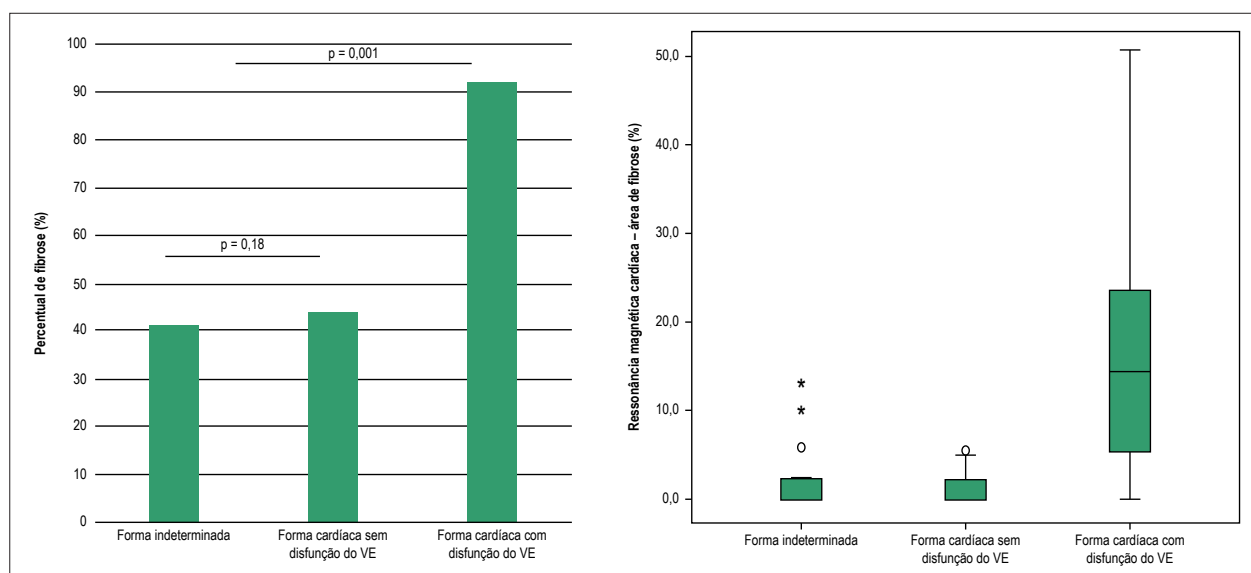


Figura 2 – Fibrose miocárdica nas diferentes formas clínicas da doença de Chagas. VE: ventrículo esquerdo.

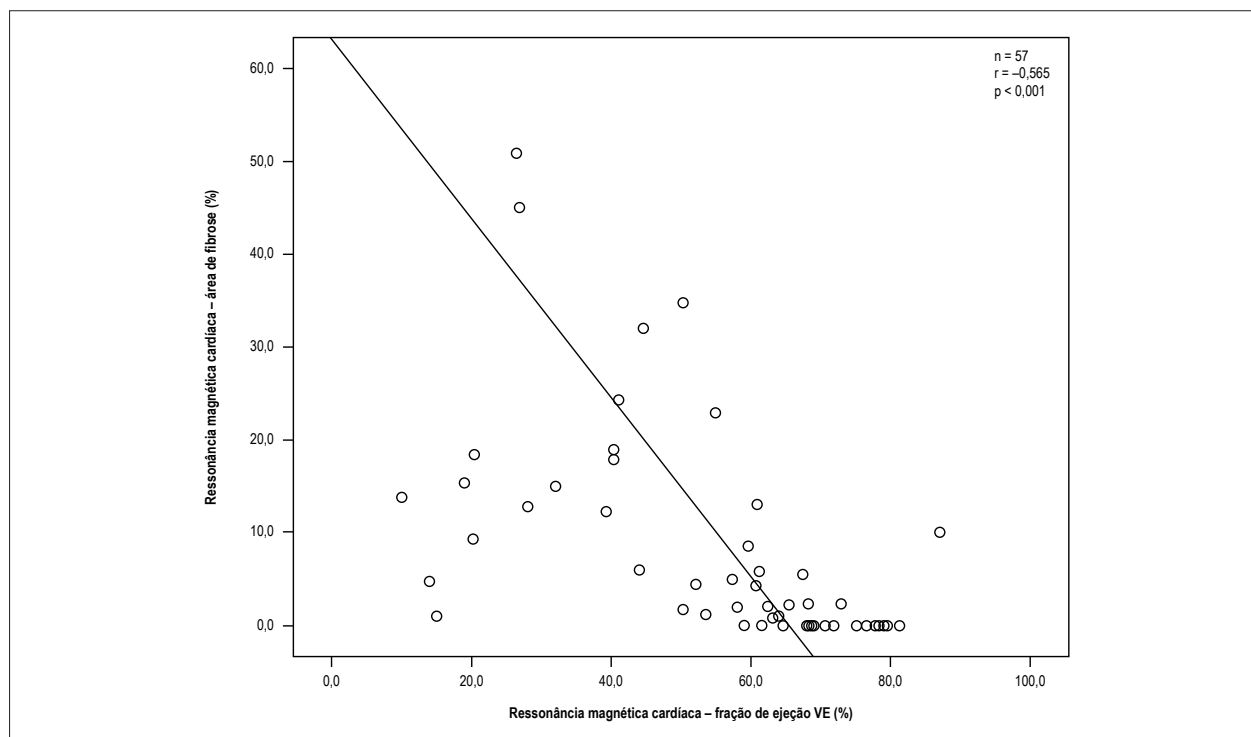


Figura 3 – Análise de regressão linear: influência da fibrose na fração de ejeção do ventrículo esquerdo. VE: ventrículo esquerdo.

Todos os 17 indivíduos na forma indeterminada foram classificados como de baixo risco pelo escore de Rassi. Enquanto dos 16 indivíduos na forma cardíaca sem disfunção, 12 (75%) foram considerados como de baixo risco e 4 como de risco intermediário; $p = 0,04$.

Discussão

O presente trabalho evidenciou fibrose miocárdica em pacientes na forma indeterminada da doença de Chagas, em frequência e extensão semelhantes ao grupo classificado como forma cardíaca sem disfunção ventricular. Adicionalmente,

Tabela 2 – Características da forma indeterminada versus cardíaca sem disfunção do ventrículo esquerdo

Variáveis	Forma indeterminada (n = 17)	Forma cardíaca sem disfunção ventricular (n = 16)	valor de p
Escore de Rassi	2 (0 – 2)	6 (1 – 8)	0,30‡
Área de fibrose à RMC (%)	4,1 (2,1 – 10,7)	2,3 (1 – 5)	0,18‡
Fração de ejeção do VE (%)	72 ± 8	67 ± 6	0,09†
Taquicardia ventricular (%)	–	20	0,001*
METS	10 ± 3	9,4 ± 2	0,60†
VO ₂ máximo	35 ± 10	33 ± 7	0,47†
NT-ProBNP (pg/mL)	125 (34 – 108)	171 (73 – 181)	0,61‡
PCR ultrasensível (mg/L)	1,7 (0,35 – 6,5)	1,2 (0,51 – 4,7)	0,40‡
Troponina I (ng/mL)	0,012 (0,0 – 0,012)	0,012 (0,012 – 0,028)	0,31‡
IL-2 (pg/mL)	0,21 (0,03 – 0,55)	0,27 (0,03 – 0,96)	0,14‡
IL-4 (pg/mL)	0,62 (0,00 – 1,6)	0,37 (0,2 – 2,2)	0,83‡
IL-6 (pg/mL)	2,26 (1,39 – 4,35)	3,98 (2,01 – 6,22)	0,50‡
IL-10 (pg/mL)	0,44 (0,19 – 1,06)	0,63 (0,50 – 1,61)	1,47‡
TNF-alfa (pg/mL)	0,48 (0,14 – 1,15)	0,72 (0,58 – 2,71)	1,16‡
IFN-gama (pg/mL)	2,07 (1,30 – 4,35)	2,15 (1,69 – 6,73)	0,51‡

RMC: ressonância magnética cardíaca; VE: ventrículo esquerdo; METS: metabolic equivalent of task; VO₂ máximo: volume de oxigênio máximo; NT-ProBNP: N-terminal pro B-type natriuretic peptide. *Teste exato de Fisher; †teste t de Student; ‡teste de Mann-Whitney. Dados expressos em média ± desvio-padrão ou percentual (%) para variáveis discretas e mediana e intervalo interquartil para variáveis contínuas com distribuição não normal.

demonstrou-se que a função ventricular e os parâmetros clínicos são semelhantes entre essas duas formas.

A RMC é utilizada há décadas com a finalidade de avaliação anatômica e funcional do coração. A sua importância deriva das características de ser não invasiva, não usar radiação ionizante e sua alta resolução, que permite múltiplos estudos da anatomia cardíaca, função e caracterização tecidual com a técnica de realce tardio.¹⁹⁻²¹

Estudos anteriores validaram a quantificação de fibrose miocárdica pela RMC na população portadora de doença de Chagas.^{22,23} Rochitte et al.,¹⁷ em 2005, avaliaram a RMC, com o uso da técnica de realce tardio, em 51 pacientes com cardiopatia chagásica, descrevendo fibrose em 68,6% de todos os indivíduos avaliados e em 100% naqueles com taquicardia ventricular.¹⁷ Enquanto Regueiro et al.,²³ relatam fibrose em 7,4% na forma indeterminada, 15,8% na forma cardíaca sem disfunção ventricular e 52,4% naqueles com disfunção ventricular, em pacientes que vivem fora da zona endêmica da doença. Nós encontramos percentual de acometimento de fibrose similar ao estudo anterior (64%), evidenciando também progressivo acometimento nos pacientes com disfunção do VE (92%).¹⁷ Entretanto, adicionalmente a pesquisas anteriores, nossos dados demonstram prevalência de realce, assim como o percentual de área acometida por fibrose, similar entre a forma indeterminada e a forma sem disfunção do VE. Não encontramos diferença quanto à localização subendocárdica e transmural da fibrose.

A descrição das alterações ultraestruturais cardíacas que ocorrem na fase indeterminada da doença de Chagas foram inicialmente relatadas em indivíduos com sorologia positiva durante necropsia após morte acidental.¹²

No entanto, a designação como forma indeterminada ficou prejudicada visto a impossibilidade da análise de alterações eletrocardiográficas. Utilizando modelo canino, em 1997, Andrade et al.,²⁴ interpretaram que a forma indeterminada da doença é caracterizada por ciclo autolimitado de alterações inflamatórias focais, com modulação e supressão de respostas imunes mediadas por células. Assim, consideraram que a forma indeterminada da doença de Chagas caracteriza-se pelo equilíbrio hospedeiro-parasita em vez de um processo de dano progressivo.²⁴ Já em 1978, Andrade et al.,¹³ relataram que as lesões de miocardite chagásica crônica não são distribuídas aleatoriamente pelo sistema de condução atrioventricular, havendo claramente uma distribuição preferencial das lesões no sistema de condução. Atualmente, sabemos que uma grande percentagem de pacientes na forma indeterminada tem evidências de envolvimento cardíaco na avaliação não invasiva mais detalhada.²⁵ Os dados do presente estudo demonstram que o uso da RMC não é capaz de diferenciar a forma indeterminada da forma clínica sem disfunção do VE, visto que o percentual de fibrose foi similar entre as duas formas clínicas. Neste estudo o percentual de acometimento de fibrose na forma indeterminada (41,2%) foi semelhante ao percentual na forma cardíaca sem disfunção do VE (43,8%), dado esse não relatado previamente.

Algumas limitações do estudo devem ser reconhecidas. Não foram realizados testes anatômicos visando afastar em definitivo a etiologia isquêmica como causa da fibrose miocárdica. Para minimizar essa possibilidade foi feito teste ergométrico em todos os indivíduos, além de ter como critério de exclusão a presença de fatores de risco para aterosclerose. Embora reconheça-se que para descartar definitivamente a doença arterial coronariana seria necessária uma angiografia

Artigo Original

coronária, o valor preditivo negativo do teste de esforço, nessas circunstâncias, é muito alto. A doença arterial coronariana foi excluída sem a realização de uma angiografia coronária para evitar radiação e complicações decorrentes do procedimento.

Conclusão

A presença de fibrose na forma indeterminada da doença de Chagas tem frequência e extensão semelhantes à forma cardíaca sem disfunção, o que sugere que a primeira faz parte de um espectro de doença subclínica, em vez da ausência de acometimento cardíaco. Sendo assim, as formas indeterminada e cardíaca sem disfunção assemelham-se entre si e se diferenciam significativamente da forma cardíaca com disfunção.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Rabelo MMR, Macedo CT, Larocca T, Soares MBP, Correia LCL; Obtenção de dados: Rabelo MMR, Macedo CT, Larocca T, Machado A, Pacheco T; Análise e interpretação dos dados e Análise estatística: Rabelo MMR, Correia LCL; Obtenção de financiamento: Rabelo MMR, Larocca T, Soares MBP; Redação do manuscrito: Rabelo MMR, Macedo CT, Soares MBP, Correia LCL; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante:

Rabelo MMR, Macedo CT, Souza BSF, Soares MBP, Ribeiro-dos-Santos R, Correia LCL; Interpretação dos dados da ressonância magnética: Torreão J.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte da tese de Doutorado de Marcia Maria Noya-Rabelo pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

Aprovação Ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital São Rafael sob o número de protocolo N° 41/10. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

1. World Health Organization. WHO Expert Committee on the control of Chagas Disease. Geneva; 2002. (WHO Technical Report Series: 905).
2. Marin-Neto JA, Rassi A Jr. Update on Chagas heart disease on the first centenary of its discovery. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(11):1211-6. doi: 10.1016/S1885-5857(09)73346-8.
3. Nunes MC, Dones W, Morillo CA, Encina JJ, Ribeiro AL; Council on Chagas Disease of the Interamerican Society of Cardiology. Chagas disease: an overview of clinical and epidemiological aspects. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(9):767-76. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.046.
4. Bern C. Chagas' disease. *N Engl J Med*. 2015;373(5):456-66. doi: 10.1056/NEJMr1410150
5. Bocchi EA, Arias A, Verdejo H, Diez M, Gómez E, Castro P. The reality of heart failure in Latin America. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(11):949-58. doi: 10.1016/j.jacc.2013.06.013.
6. Andrade JP, Marin-Neto JA, Paola AA, Vilas-Boas F, Oliveira GM, Bacal F, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. [I Latin American guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas cardiomyopathy]. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(2 Suppl 3):1-48. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2011001600001.
7. Le Loup G, Pialoux G, Lescure FX. Update in treatment of Chagas disease. *Curr Opin Infect Dis*. 2011;24(5):428-34. doi: 10.1097/QCO.0b013e32834a667f.
8. Laranja FS, Dias E, Nobrega G, Miranda A. Chagas' disease: a clinical, epidemiologic, and pathologic study. *Circulation*. 1956;14(6):1035-60. doi: https://doi.org/10.1161/01.CIR.14.6.1035.
9. Rassi A Jr, Rassi SC, Rassi A. Sudden death in Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol*. 2001;76(1):86-96. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2001000100008.
10. Tassi EM, Continentino MA, Nascimento EM, Pereira BD, Pedrosa RC. Relationship between fibrosis and ventricular arrhythmias in Chagas heart disease without ventricular dysfunction. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(5):456-64. doi: http://dx.doi.org/10.5935/abc.20140052.
11. Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simões MV. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. *Circulation*. 2007;115(9):1109-23. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.624296.
12. Lopes ER, Chapadeiro E, Andrade ZA, Almeida HO, Rocha A. [Pathological anatomy of hearts from asymptomatic Chagas disease patients dying in a violent manner]. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1981;76(2):189-97. PMID: 6817025.
13. Andrade ZA, Andrade SG, Oliveira GB, Alonso DR. Histopathology of the conducting tissue of the heart in Chagas' myocarditis. *Am Heart J*. 1978;95(3):316-24. PMID: 414610.
14. Mady C, Ianni BM, Arteaga E, Montes GS, Caldini EG, Andrade G, et al. Relation between interstitial myocardial collagen and the degree of clinical impairment in Chagas' disease. *Am J Cardiol*. 1999;84(3):354-56. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149(99)00295-7.
15. Klein C, Nekolla SG, Bengel FM, Momose M, Sammer A, Haas F, et al. Assessment of myocardial viability with contrast-enhanced magnetic resonance imaging: comparison with positron emission tomography. *Circulation*. 2002;105(2):162-7. doi: https://doi.org/10.1161/hc0202.102123.
16. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med*. 2000;343(20):1445-53. doi: 10.1056/NEJM200011163432003.
17. Rochitte CE, Oliveira PF, Andrade JM, Ianni BM, Parga JR, Avila LF, et al. Myocardial delayed enhancement by magnetic resonance imaging in patients with Chagas' disease: a marker of disease severity. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(8):1553-8. doi: 10.1016/j.jacc.2005.06.067.

18. Rassi AJr, Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG, et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med*. 2006;355(8):799-808. doi: 10.1056/NEJMoa053241.
19. Sechtem U, Mahrholdt H, Vogelsberg H. Cardiac magnetic resonance in myocardial disease. *Heart*. 2007;93(12):1520-7. doi: 10.1136/hrt.2005.067355.
20. Assomull RG, Prasad SK, Lyne J, Smith G, Burman ED, Khan M, et al. Cardiovascular magnetic resonance, fibrosis, and prognosis in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(10):1977-85. doi: 10.1016/j.jacc.2006.07.049.
21. Bogun FM, Desjardins B, Good E, Gupta S, Crawford T, Oral H, et al. Delayed-enhanced magnetic resonance imaging in nonischemic cardiomyopathy: utility for identifying the ventricular arrhythmia substrate. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(13):1138-45. doi: 10.1016/j.jacc.2008.11.052.
22. Rochitte CE, Nacif MS, de Oliveira Júnior AC, Siqueira-Batista R, Marchiori E, Uellendahl M, et al. Cardiac magnetic resonance in Chagas' disease. *Artif Organs*. 2007;31(4):259-67. doi: 10.1111/j.1525-1594.2007.00373.x.
23. Regueiro A, García-Álvarez A, Sitges M, Ortiz-Pérez JT, De Caralt MT, Pinazo MJ, et al. Myocardial involvement in Chagas disease: insights from cardiac magnetic resonance. *Int J Cardiol*. 2013;165(1):107-112. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.07.089.
24. Andrade ZA, Andrade SG, Sadigursky M, Wenthold RJ, Hilbert SL, Ferrans VJ. The indeterminate phase of Chagas' disease: ultrastructural characterization of cardiac changes in the canine model. *Am J Trop Med Hyg*. 1997;57(3):328-36. PMID: 9311645.
25. de Oliveira Júnior W, Salazar LF, Malta J, Assi N. [Critical analysis of the indeterminate form of Chagas' disease]. *Arq Bras Cardiol*. 1986;47(4):283-8. PMID: 3109356.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Um Método Alternativo para o Cálculo da Área Valvular Aórtica Projetada Simplificada em Uma Taxa de Fluxo Normal

An Alternative Method to Calculate Simplified Projected Aortic Valve Area at Normal Flow Rate

Joana Sofia Silva Moura Ferreira, Nádia Moreira, Rita Ferreira, Sofia Mendes, Rui Martins, Maria João Ferreira, Mariano Pego

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Serviço de Cardiologia, Coimbra - Portugal

Resumo

Fundamento: A área valvular aórtica projetada simplificada (AEO_{proj}) é um parâmetro ecocardiográfico valioso na avaliação da estenose aórtica de baixo fluxo e baixo gradiente (EA BFBG). Sua utilização na prática clínica é limitada pelo trabalhoso processo de cálculo da taxa de fluxo (Q).

Objetivos: Este estudo propõe um método alternativo, menos complexo, para o cálculo da Q para ser incorporado na fórmula original da AEO_{proj} , e mede a concordância entre o novo método proposto para o cálculo da AEO_{proj} em comparação ao método original.

Métodos: Estudo retrospectivo, observacional, unicêntrico que incluiu todos os pacientes com EA BFBG clássica com variação da Q com infusão de dobutamina $\geq 15\%$ por ambos os métodos.

Resultados: Foram incluídos 22 pacientes consecutivos com EA BFBG clássico, que se submeteram à ecocardiografia sob estresse com dobutamina. Nove pacientes apresentaram uma variação da Q com infusão de dobutamina calculada tanto pelo método clássico como pelo método alternativo $\geq 15\%$, e foram selecionados para análise estatística. Utilizando método Bland-Altman para avaliar a concordância, encontramos um viés sistemático de $0,037 \text{ cm}^2$ (IC 95% $0,004 - 0,066$), o que significa que, em média, o novo método superestima a AEO_{proj} em $0,037 \text{ cm}^2$ em comparação ao método original. Os limites de concordância de 95% são estreitos (de $-0,04 \text{ cm}^2$ a $0,12 \text{ cm}^2$), o que significa que para 95% dos indivíduos, a AEO_{proj} calculada pelo novo método estaria entre $0,04 \text{ cm}^2$ menos a $0,12 \text{ cm}^2$ mais que a AEO_{proj} calculada pela equação original.

Conclusão: O viés e os limites de 95% de concordância do novo método são estreitos e não são clinicamente relevantes, o que corrobora a intercambiabilidade dos dois métodos de cálculo da AEO_{proj} . Uma vez que o novo método requer menos medidas, seria mais fácil de ser implementado na prática clínica, promovendo um aumento na utilização da AEO_{proj} . (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(2):132-139)

Palavras-chave: Estenose da Valva Aórtica / diagnóstico; Estenose da Valva Aórtica / diagnóstico por imagem; Ecocardiografia sob Estresse; Valvas Cardíacas / fisiopatologia.

Abstract

Background: Simplified projected aortic valve area (EOA_{proj}) is a valuable echocardiographic parameter in the evaluation of low flow low gradient aortic stenosis (LFLG AS). Its widespread use in clinical practice is hampered by the laborious process of flow rate (Q) calculation.

Objective: This study proposes a less burdensome, alternative method of Q calculation to be incorporated in the original formula of EOA_{proj} and measures the agreement between the new proposed method of EOA_{proj} calculation and the original one.

Methods: Retrospective observational single-institution study that included all consecutive patients with classic LFLG AS that showed a Q variation with dobutamine infusion $\geq 15\%$ by both calculation methods.

Results: Twenty-two consecutive patients with classical LFLG AS who underwent dobutamine stress echocardiography were included. Nine patients showed a Q variation with dobutamine infusion calculated by both classical and alternative methods $\geq 15\%$ and were selected for further statistical analysis. Using the Bland-Altman method to assess agreement we found a systematic bias of $0,037 \text{ cm}^2$ (95% CI $0,004 - 0,066$), meaning that on average the new method overestimates the EOA_{proj} in $0,037 \text{ cm}^2$ compared to the original method. The 95% limits of agreement are narrow (from $-0,04 \text{ cm}^2$ to $0,12 \text{ cm}^2$), meaning that for 95% of individuals, EOA_{proj} calculated by the new method would be between $0,04 \text{ cm}^2$ less to $0,12 \text{ cm}^2$ more than the EOA_{proj} calculated by the original equation.

Conclusion: The bias and 95% limits of agreement of the new method are narrow and not clinically relevant, supporting the potential interchangeability of the two methods of EOA_{proj} calculation. As the new method requires less additional measurements, it would be easier to implement in clinical practice, promoting an increase in the use of EOA_{proj} . (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(2):132-139)

Keywords: Aortic Valve Stenosis / diagnosis; Aortic Valve Stenosis / diagnostic imaging; Echocardiography, Stress; Heart Valves / physiopathology.

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

Correspondência: Joana Sofia Silva Moura Ferreira •

Rua do Padrão, 479. Vila Maior, Coimbra - Portugal

E-mail: joanasofia.moura@gmail.com, joanasofia_moura@hotmail.com

Artigo recebido em 08/11/2016, revisado em 29/06/2017, aceito em 21/07/2017

DOI: 10.5935/abc.20180018

Introdução

A clássica estenose aórtica (EA) de baixo fluxo e baixo gradiente (BFBG) é caracterizada pela combinação de uma válvula aórtica calcificada com uma área efetiva do orifício (AEO) compatível com estenose grave, uma baixa velocidade transvalvar ou gradiente de pressão sugestivo de estenose moderada, e uma baixa fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE).¹ A ecocardiografia sob estresse com dobutamina (EED) pode auxiliar na diferenciação entre pacientes com EA grave e aqueles com EA pseudo-grave, ao promover um aumento potencial no fluxo. Assim, índices hemodinâmicos tradicionais da gravidade da estenose poderiam ser avaliados a taxas normais do fluxo e facilmente interpretados.² A principal limitação desse exame é a imprevisibilidade do aumento do fluxo, levando a mudanças ambíguas do gradiente de pressão médio e da AEO.³ A área valvular aórtica projetada a uma taxa de fluxo transvalvar normal (250 mL/min) – AEO_{proj} – é um parâmetro ecocardiográfico desenvolvido para contornar essa limitação. Consiste na AEO aórtica que ocorreria a uma taxa de fluxo padronizado de 250 mL/min, permitindo a comparação da gravidade da EA entre pacientes com diferentes perfis de taxas de fluxo com infusão de dobutamina.⁴ A determinação deste novo parâmetro requer o cálculo, pelo menos, da taxa de fluxo basal e taxa de fluxo máximo em cada paciente. A fórmula original da AEO_{proj} publicada por Blais et al.,⁴ propôs o cálculo da taxa de fluxo como o quociente entre o volume e o tempo de ejeção (TE), que requer 3 diferentes medidas: 1) diâmetro da via de saída do ventrículo esquerdo (LVOT, *left ventricular outflow tract*); 2) integral tempo-velocidade da LVOT e 3) TE medido em relação à velocidade aórtica. A taxa de fluxo também pode ser determinada pelo produto da área da LVOT e velocidade média LVOT, o qual requer apenas 2 medidas: 1) diâmetro LVOT e 2) velocidade média LVOT.⁵ Esse método alternativo para calcular a taxa de fluxo é menos complexo e menos susceptível à variabilidade entre observadores e intraobservador, uma vez que requer menos medidas.

O objetivo do presente estudo é medir a concordância entre dois métodos para calcular a AEO_{proj} simplificada, usando duas diferentes abordagens para determinar a taxa de fluxo em pacientes com EA BFBG clássica.

Métodos

Estudo unicêntrico, observacional, retrospectivo que incluiu todos os pacientes consecutivos com EA BFBG com FEVE deprimida (definida de acordo com as recomendações da AHA/ACC 2014 para o manejo de doenças das valvas cardíacas¹) encaminhados para EED entre setembro de 2011 a novembro de 2015.

Pacientes incluídos no estudo preencheram os seguintes critérios de inclusão: 1) idade ≥ 18 anos; 2) AEO $\leq 1,0$ cm² ou AEO indexada à área de superfície corporal $\leq 0,6$ cm²/m² e velocidade transaórtica máxima (Vmax) < 4 m/s ou gradiente transaórtico médio (Gmédio) < 40 mmHg e 3) FEVE $< 50\%$. Pacientes com quadro mais grave que regurgitação aórtica moderada ou regurgitação ou estenose mitral moderada foram excluídos.

Após realização do EED, os pacientes foram classificados em dois grupos segundo gravidade da estenose, segundo

recomendações do AHA/ACC para manejo de doenças das valvas cardíacas de 2014:

- Pacientes com EA BFBG grave: AEO $\leq 1,0$ cm² com Vmax ≥ 4 m/s em qualquer taxa de fluxo.
- Pacientes que não preencheram todos os critérios de EA BFBG grave, apresentando: a) AEO $\leq 1,0$ cm² com Vmax < 4 m/s (discordância persistente entre área e gradiente), b) AEO $> 1,0$ cm² com Vmax ≥ 4 m/s, ou c) AEO $> 1,0$ cm² com Vmax < 4 m/s (EA pseudo-grave)

Avaliação ecocardiográfica

O exame de ecocardiografia foi realizado utilizando-se um equipamento disponível comercialmente (Vivid – 7; General Electric Vingmed, Milwaukee, WI), com transdutor 3,5 MHz.

Após a aquisição do estudo de base, iniciou-se um protocolo de infusão de dobutamina em baixas doses, 5 µg/Kg de peso corporal por minuto, aumentadas em 5 µg/Kg por minuto a cada 5 minutos até atingir a dose máxima de 20 µg/Kg por minuto. A pressão arterial sistêmica e o eletrocardiograma de 12 derivações foram monitorados ao longo do teste. Doppler de onda contínua do espectro da velocidade da válvula aórtica e Doppler pulsado do espectro da velocidade na LVOT foram registrados no basal e nos últimos dois minutos de cada estágio do protocolo. O diâmetro da LVOT foi medido no plano do eixo longo paraesternal e se assumiu que esse manteve-se constante durante o protocolo. Os dados foram armazenados digitalmente e analisados *off-line* por um único operador independente, utilizando o programa EchoPac Clinical Workstation (General Electric, Vingmed, Milwaukee, WI). Para cada medida de Doppler, obteve-se a média de três ciclos, evitando-se os batimentos pós-extrassístoles. Os gradientes transaórticos foram calculados utilizando a equação de Bernoulli simplificada ($\Delta P = 4v^2$, onde ΔP está em mmHg e v é a velocidade aórtica em m/s). A AEO da válvula aórtica foi calculada pela equação de continuidade $AEO = AST_{LVOT} \times (LVOT_{VTI} \div Ao_{VTI})$ – onde AEO está em cm², LVOT_{VTI} é a integral de tempo-velocidade subaórtica e AoVTI é a integral de tempo-velocidade aórtica, ambos em cm. AST_{LVOT} é a área seccional transversa (em cm²) da LVOT calculada a partir do diâmetro da LVOT medido no eixo longo paraesternal (d em cm), assumindo-se uma geometria circular – $AST_{LVOT} = \pi \times (d/2)^2$. O volume sistólico final (VSF), o volume diastólico final (VDF), e a FEVE foram avaliados nos planos padrões 4 câmaras e 2 câmaras, pelo método biplanar de Simpson. O volume sistólico (VS) foi calculado pela equação: $VS = LVOT_{VTI} \times AST_{LVOT}$ onde o VS está em mL/batimento, LVOT_{VTI} está em cm, e a AST_{LVOT} em cm². A taxa de fluxo (Q) foi calculada por dois diferentes métodos:

- Um método clássico, utilizando-se a fórmula $Q_{clássica} = 1000 \times \frac{LVOT_{VTI} \times CSA_{LVOT}}{TE}$, onde $Q_{clássica}$ está em mL/seg, LVOT_{VTI} está em cm, AST_{LVOT} em cm² e TE é o tempo de ejeção em ms medido pelo Doppler de onda contínua do espectro de velocidade da válvula aórtica.⁴
- Um método alternativo usando a fórmula $Q_{alternativa} = AST_{LVOT} \times Vmédia_{LVOT} \times 100$, onde $Q_{alternativa}$ está em mL/s, AST_{LVOT} está em cm², e $Vmédia_{LVOT}$ é a velocidade média do sangue na LVOT durante o período de ejeção em m/s, medida no Doppler pulsado do espectro de velocidade do LVOT.⁵

Artigo Original

Pacientes com variação na taxa de fluxo com infusão de dobutamina $\geq 15\%$ em ambos os métodos (clássico e alternativo) foram selecionados e a área da válvula aórtica simplificada na taxa de fluxo a 250 mL/s (AEO_{proj}) foi calculada de acordo com a fórmula publicada por Blais et al.⁴:

$$AEO_{proj} = AEO_{basal} + \frac{\Delta AEO}{\Delta Q} \times (250 - Q_{reposito}), \text{ onde } AEO_{proj}$$

está em cm², Q é a taxa de fluxo transvalvular média, AEO_{basal} e Q_{basal} são a AEO e a Q em repouso, e ΔAEO e ΔQ são a variação absoluta na AEO e Q com a infusão de dobutamina. Uma vez que usamos dois métodos diferentes para calcular a taxa de fluxo, obtivemos dois conjuntos de valores da AEO simplificada em cada paciente elegível: 1) uma AEO_{proj} simplificada clássica, pelo método clássico de cálculo da taxa de fluxo, e 2) uma AEO_{proj} simplificada alternativa, usando o método alternativo de cálculo da taxa de fluxo.

Análise estatística

As variáveis categóricas são descritas em frequência e porcentagens. As variáveis contínuas são apresentadas em média $\pm$ desvio padrão.

Foram construídos um gráfico de dispersão e um modelo de regressão linear para avaliar a força da relação linear entre os métodos clássico e alternativo de cálculo da AEO_{proj} e para quantificar a proporção da variância que ambos os métodos têm em comum. Finalmente, para avaliar a concordância entre os dois métodos (i.e., quanto o novo método tende a se diferenciar do antigo), construímos um gráfico de Bland-Altman – um gráfico das diferenças pareadas entre os dois métodos em relação às suas médias. A distribuição normal das diferenças pareadas foi verificada pelo teste de normalidade Shapiro-Wilk. O viés foi computado como a média das diferenças dos dois métodos. Um teste t com uma amostra foi realizado contra a hipótese nula de ausência de viés para avaliar a significância estatística do viés calculado. Limites de 95% de concordância foram registrados como o viés médio mais ou menos 1,96 vez seu desvio padrão.⁶ Valores de $p < 0,05$ bilateral foram considerados estatisticamente significativos.

Os programas IBM SPSS Statistics versão 23 (IBM, Viena, Áustria) e GraphPad Prism versão 7.0 (GraphPad Software, La Jolla California, EUA) foram usados para análise estatística.

Resultados

Características basais

Entre setembro de 2011 e novembro de 2015, 22 pacientes [15 (68%) homens, idade média de 72 ± 9 anos] com EA BFBC clássica submeteram-se à EED com baixa dose para avaliar a real gravidade da EA. Nenhum evento adverso importante foi registrado. A Tabela 1 mostra as características clínicas basais e ecocardiográficas desses pacientes, bem como evolução hemodinâmica após a infusão com dobutamina. Oito (36%) pacientes preencheram os critérios da AHA/ACC para EA grave, 11 (50%) mantiveram discordância entre área da válvula e gradiente no momento basal, e 3 (14%) apresentaram progressão dos índices hemodinâmicos de EA pseudo-grave. Nenhum paciente terminou o exame de estresse com inversão

da discordância entre área e gradiente (i.e. área valvular aórtica $> 1,0$ cm² e Vmax ≥ 4 m/s). A taxa de fluxo basal e o pico de infusão com dobutamina foram calculados pela

$$\text{equação clássica } Q_{clássica} = 1000 \times \frac{LVOT_{VTI} \times AST_{LVOT}}{TE} \text{ e pela}$$

equação alternativa ($Q_{alternativa} = AST_{LVOT} \times Vmédia_{LVOT} \times 100$) em todos os pacientes. Somente 9 (41%) pacientes atingiram variação na taxa de fluxo com infusão de dobutamina avaliada por ambos os métodos $\geq 15\%$, permitindo a determinação simultânea da AEO_{proj} à taxa de fluxo normal por ambas as fórmulas. A Tabela 2 apresenta características basais e ecocardiográficas do pico de dobutamina desse subgrupo de pacientes.

Um gráfico de dispersão mostrando valores da AEO_{proj} simplificada pelo método clássico versus valores da AEO_{proj} simplificada pelo método alternativo encontra-se representado na Figura 1. Como sugerido pelo gráfico de dispersão, foi encontrada uma forte associação linear entre os dois métodos – $r(7) = 0.99$, $p < 0.001$.

Uma regressão simples foi realizada para encontrar a melhor linha que prevê a AEO_{proj} simplificada calculada pelo método alternativo a partir da AEO_{proj} simplificada calculada pelo método clássico. Esses resultados foram estatisticamente significativos, $F(1,7) = 245,5$, $p < 0,0001$. A equação identificada que explica essa relação foi: AEO_{proj} alternativa = $1,00$ (IC95% $0,85 - 1,15$) $\times$ AEO_{proj} clássica + $0,036$ (IC 95% $-0,111 - 0,182$). O R² ajustado foi $0,97$, o que significa que 97% da variância da AEO_{proj} pode ser explicada pela AEO_{proj} clássica.

Foi realizada uma análise de Bland-Altman para avaliar a concordância entre os dois métodos de cálculo da AEO_{proj}. Na Figura 2, o eixo Y mostra diferenças entre as duas medidas de AEO_{proj} pareadas (método alternativo – método clássico) e o eixo X representa a média dessas medidas $\left(\frac{\text{método alternativo} + \text{método clássico}}{2} \right)$. A distribuição normal das diferenças entre as medidas pareadas foi verificada pelo teste Shapiro-Wilk para distribuição normal (estatística do teste = $0,854$, $df = 9$, $p = 0.082$). Não houve tendência para aumentos na variabilidade das diferenças em relação às médias. O viés calculado (média das diferenças pareadas) é $0,037$ cm² (IC95% $0,004 - 0,066$), indicando que na média, a AEO_{proj} calculada pelo método alternativo mede $0,037$ cm² mais que a AEO_{proj} medida pelo método clássico. Esse viés é estatisticamente significativo ($t = 2,619$, $df = 8$, $p = 0,031$). Os limites de 95% de concordância, calculados entre os dois métodos, são $-0,04$ e $0,12$, o que significa que para 95% dos indivíduos, a AEO_{proj} calculada pelo método alternativo estaria entre $0,04$ cm² menos e $0,12$ cm² mais que a AEO_{proj} calculada pelo método clássico.

Discussão

A AEO_{proj} é definida como a AEO da válvula aórtica que ocorreria em uma taxa de fluxo hipotética padronizada de 250 mL/s. Esse novo index ecocardiográfico foi desenvolvido para compensar a variabilidade e a imprevisibilidade da dobutamina quanto à taxa de fluxo.⁴ De fato, pacientes com EA BFBC clássica submetidos à EED têm uma resposta muito variada em termos da progressão da taxa de fluxo, que pode

Tabela 1 – Características clínicas e ecocardiográficas da estenose aórtica de baixo fluxo e baixo gradiente no tempo basal e com infusão de dobutamina a 20 ug/Kg/min

Estenose Aórtica de Baixo Fluxo e Baixo Gradiente (n = 22)		
Características demográficas e do exame físico		
Idade, anos	72 ± 8,8	
Sexo masculino, n (%)	15 (68)	
Peso, Kg	71 ± 12,7	
Altura, cm	163 ± 8,4	
Área de superfície corporal, m²	1,76 ± 0,183	
Índices hemodinâmicos		
	Basal	Pico de Dobutamine
Frequência cardíaca, bpm	66 ± 8,9	80 ± 18,9
Pressão sistólica, mmHg	115 ± 20,7	139 ± 31,3
Pressão diastólica, mmHg	62 ± 12,1	64 ± 18,9
Q clássico, mL/s	202 ± 63,3	236 ± 56,3
Q alternativo, mL/s	169 ± 51,2	223 ± 53,9
VS, mL	54 ± 16,0	62 ± 14,4
IVS, mL/m²	30 ± 8,4	35 ± 8,7
VDFVE, mL	145 ± 56,9	136 ± 41,7
VSFVE, mL	97 ± 42,9	79 ± 38,5
FEVE, %	33 ± 9,8	43 ± 15,3
Índices de gravidade da estenose aórtica		
	Basal	Pico de Dobutamina
V _{max} , m/s	3,2 ± 0,50	3,9 ± 0,55
G _{meédio} , mmHg	24 ± 7,3	37 ± 12,2
Razão IVT	0,22 ± 0,06	0,25 ± 0,07
AEO, cm²	0,43 ± 0,091	0,49 ± 0,116
AEOi, cm²/m²	0,44 (0,35 – 0,50)	0,46 (0,43 – 0,54)
Classificação da estenose aórtica em termos de gravidade		
EA de baixo fluxo e baixo gradiente grave, n (%)	8 (36)	
EA de baixo fluxo e baixo gradiente pseudo-grave n (%)	3 (14)	
EA de baixo fluxo e baixo gradiente com desarranjo persistente entre área e gradiente, n (%)	11 (50)	
Área valvular aórtica simplificada à taxa de fluxo de 250 mL/min		
AEO _{proj} clássica, cm²	0,93 ± 0,220 (n = 14)´	
AEO _{proj} alternativa, cm²	0,98 ± 0,238 (n = 14)¨	

Dados apresentados em média ± desvio padrão ou número (%) de pacientes, como apropriado. Q clássico: taxa de fluxo calculado pela fórmula clássica; Q alternativo: taxa de fluxo calculado pela fórmula alternativa; VS: volume sistólico; IVS: índice do volume sistólico; VDFVE: volume diastólico final do ventrículo esquerdo; VSFVE: volume sistólico final do ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; V_{max}: velocidade máxima do espectro Doppler aórtico; G_{médio}: gradiente de pressão transaórtica média; razão IVT: razão da integral tempo-velocidade; AEO: área efetiva do orifício; AEOi: área efetiva do orifício aórtico indexada; AEO_{proj} clássica: área valvular aórtica projetada simplificada calculada pela fórmula da taxa de fluxo clássica; AEO_{proj} alternativa: área valvular aórtica projetada simplificada calculada pela fórmula da taxa de fluxo alternativa; EA: estenose aórtica. * Somente 14 pacientes tiveram uma variação na taxa de fluxo com infusão de dobutamina estimada com a fórmula clássica ≥ 15% , permitindo o cálculo da AEO_{proj} clássica. ..Somente 14 pacientes tiveram uma variação na taxa de fluxo com infusão de dobutamina estimada com a fórmula alternativa ≥ 15% , permitindo o cálculo da AEO_{proj} alternativa.

ser devido a muitos fatores, incluindo a presença de reserva contrátil do miocárdio, a imprevisível resposta cronotrópica à dobutamina e o potencial desenvolvimento de dessincronia com infusão de dobutamina.³ Essa variabilidade na resposta

da taxa de fluxo pode impor um obstáculo insuperável na interpretação das mudanças ambíguas no gradiente de pressão médio e AEO. Normalizando a AEO a uma taxa de fluxo hipotética de 250 mL/s, a AEO_{proj} permite a comparação

Artigo Original

Tabela 2 – Características clínicas e ecocardiográficas de pacientes com estenose aórtica de baixo fluxo e baixo gradiente com variação de fluxo $\geq 15\%$ calculada por ambos os métodos com infusão de dobutamina

Estenose Aórtica de Baixo Fluxo e Baixo Gradiente com ΔQ Clássico e Alternativo ≥ 15 % (n = 9)		
Características demográficas e do exame físico		
Idade, anos	73 ± 7,1	
Sexo masculino, n (%)	6 (67)	
Peso, Kg	67 ± 13,0	
Altura, cm	162 ± 5,8	
Área de superfície corporal, m²	1,70 ± 0,164	
Índices hemodinâmicos		
	Basal	Pico de Dobutamina
Frequência cardíaca, bpm	67 ± 10,6	81 ± 19,8
Pressão sistólica, mmHg	113 ± 23,9	134 ± 35,2
Pressão diastólica, mmHg	60 ± 12,6	58 ± 14,1
Q clássico, mL/s	174 ± 45,3	155 ± 42,3
Q alternativo, mL/s	254 ± 55,5	242 ± 56,7
VS, mL	47 ± 13,9	65 ± 15,0
IVS, mL/m²	28 ± 6,9	38 ± 8,4
VDFVE, mL	155 ± 74,9	129 ± 46,6
VSFVE, mL	107 ± 47,2	72 ± 25,6
FEVE, %	30 ± 9,5	42 ± 13,7
Índices da gravidade da estenose aórtica		
	Basal	Pico de Dobutamina
V _{max} [*] m/s	3,2 ± 0,47	4,0 ± 0,64
G _{médio} [*] mmHg	24 ± 5,7	39 ± 13,9
Razão IVT	0,20 ± 0,056	0,27 ± 0,066
AEO, cm²	0,68 ± 0,185	0,94 ± 0,238
AEOi, cm²/m²	0,40 ± 0,093	0,55 ± 0,126
Classificação da gravidade da estenose aórtica		
EA de baixo fluxo e baixo gradiente grave, n (%)	4 (44)	
EA de baixo fluxo e baixo gradiente pseudo-grave n (%)	2 (22)	
EA de baixo fluxo e baixo gradiente com desarranjo persistente entre área e gradiente, n (%)	3 (33)	
Área valvular aórtica simplificada na taxa de 250 mL/min		
AEO _{proj} clássica, cm²	0,94 ± 0,246	
AEO _{proj} alternativa, cm²	0,98 ± 0,248	

Dados apresentados em média $\pm$ desvio padrão ou número (%) de pacientes, como apropriado. ΔQ : variação da taxa de fluxo basal com a infusão de dobutamina, apresentada em porcentagem; Q clássico: taxa de fluxo calculado pela fórmula clássica; Q alternativo: taxa de fluxo calculado pela fórmula alternativa; VS: volume sistólico; IVS: índice do volume sistólico; VDFVE: volume diastólico final do ventrículo esquerdo; VSFVE: volume sistólico final do ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; V_{max} : velocidade máxima do espectro Doppler aórtico; $G_{médio}$: gradiente de pressão transaórtica média; razão IVT: razão da integral tempo-velocidade; AEO: área efetiva do orifício; AEOi: área efetiva do orifício aórtico indexada; AEO_{proj} clássica: área valvular aórtica projetada simplificada calculada pela fórmula da taxa de fluxo clássica; AEO_{proj} alternativa: área valvular aórtica projetada simplificada calculada pela fórmula da taxa de fluxo alternativa.

direta da gravidade da EA em paciente com EA BFBC que apresentam diferentes perfis de taxa de fluxo com a infusão de dobutamina. Além de facilitar a interpretação dos resultados da EED, esse novo parâmetro também se mostrou estar relacionado com a gravidade da EA (calcificação na cirurgia) e de ter um importante valor na predição de mortalidade.^{4,7}

Para o cálculo da AEO_{proj} , um gráfico AEO versus taxa de fluxo transvalvar média é construído em diferentes estágios da EED. A inclinação dessa curva – chamada complacência – é então usada para predizer a AEO à taxa de 250 mL/min.⁴ Uma versão simplificada da fórmula original substitui a inclinação da curva por um quociente mais fácil de se calcular:

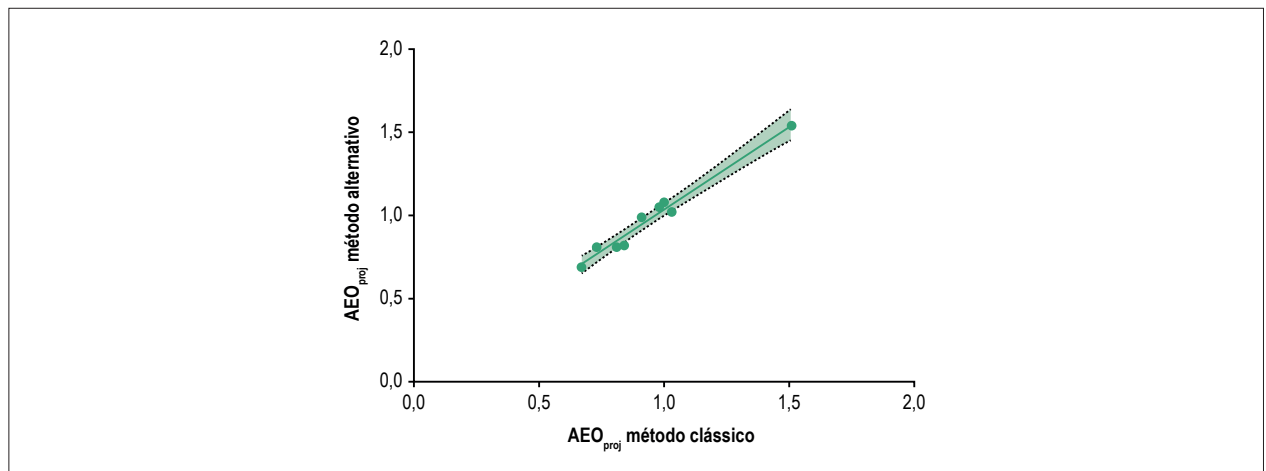


Figura 1 – Gráfico de dispersão mostrando valores da área valvular aórtica projetada (AEO_{proj}) simplificada com a linha de regressão linear sobreposta (linha sólida) com intervalo de confiança de 95% (linhas pontilhadas).

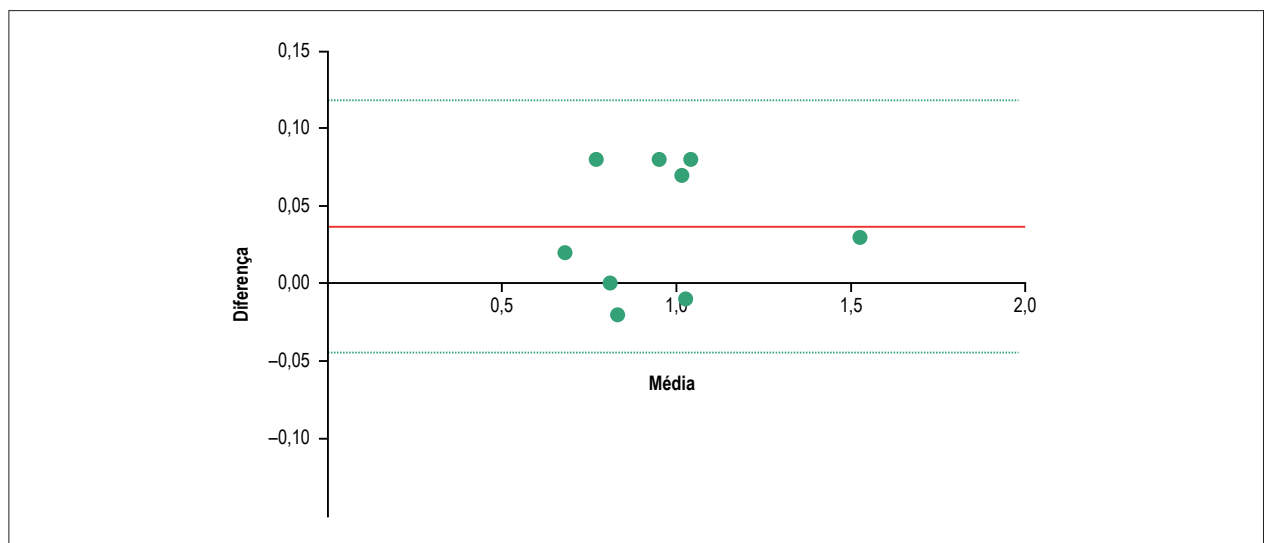


Figura 2 – Gráfico de Bland-Altman da diferença das duas medidas de AEO_{proj} versus sua média. A linha sólida paralela ao eixo x representa o viés, e as linhas pontilhadas paralelas ao eixo x representa os limites de concordância.

$\frac{\text{Pico da AEO} - \text{AEO repouso}}{\text{Pico do Q} - \text{Q repouso}}$. Assim, a versão simplificada da fórmula AEO_{proj} pode ser expressa como

$$AEO_{proj} = AEO_{basal} + \frac{\text{Pico da AEO} - \text{AEO repouso}}{\text{Pico do Q} - \text{Q repouso}} \times (250 - Q_{\text{repouso}})^{0,8}$$

Tanto a versão original como a versão simplificada das fórmulas para o cálculo da AEO_{proj} recomendam o cálculo da taxa de fluxo como o quociente entre o VS e o TE, que requer 3 medidas diferentes: 1) diâmetro da LVOT ($LVOT_D$); 2) integral tempo-velocidade da LVOT ($LVOT_{VTI}$) e 3) TE medidos no espectro da velocidade aórtica. Tanto o $LVOT_D$ como a $LVOT_{VTI}$ são medidas rotineiramente realizadas durante os protocolos da EED para avaliação de EA BFBC clássica, uma vez que são necessárias para o cálculo da AEO pela equação de continuidade. No entanto, a necessidade de se medir o TE no espectro de velocidade aórtica adiciona

uma medida extra no protocolo usual da EES. Além disso, essa fórmula da taxa de fluxo envolve medidas adquiridas em diferentes lugares e, inevitavelmente, em diferentes tempos, envolvendo um viés intrínseco.

A taxa de fluxo também pode ser determinada pelo produto da área da LVOT pela velocidade média da LVOT, que requer somente duas medidas: 1) $LOVT_D$ e 2) velocidade média do sangue na LVOT durante o período de ejeção ($LVOT_{Vmédia}$). A $LVOT_{Vmédia}$ é fornecida automaticamente pela maioria dos programas de ecocardiografias, ao avaliar a $LVOT_{VTI}$ (uma etapa fundamental no cálculo da AEO pela equação de continuidade). Essa fórmula alternativa é menos complexa, uma vez que não necessita de medida adicional no espectro da velocidade aórtica. Além disso, uma vez que requer 2 medidas diferentes, está menos propensa à variabilidade aumentada entre observadores e intraobservador.

Este estudo teve como objetivo avaliar o quanto a AEO_{proj} calculada pelo método alternativo para estimar a taxa de fluxo difere-se da AEO_{proj} calculada pela fórmula padrão. O método de Bland-Altman foi usado para avaliar a concordância entre os dois métodos. Conforme publicado previamente, a correlação de Pearson e a análise de regressão linear podem levar a resultados errôneos, uma vez que os dados que parecem estar em baixa concordância (por exemplo, uma mudança na escala de medida) podem estar fortemente correlacionados.^{6,9} O método de Bland-Altman avalia o quanto os métodos são concordantes na média (estimando-se a média das diferenças para os indivíduos – viés sistemático) e o quanto as medidas são concordantes para os indivíduos (examinando a variabilidade das diferenças e o cálculo dos limites de concordância que quantificam o intervalo de valores esperado para cobrir a concordância para a maioria dos indivíduos).¹⁰

Usando o método de Bland-Altman, encontramos um viés sistemático de $0,037\text{ cm}^2$ (95% CI $0,004 - 0,066$), indicando que, na média, o método alternativo superestima a AEO_{proj} em $0,037\text{ cm}^2$ comparado ao método clássico. Apesar de ser estatisticamente significativo, esse viés não é clinicamente significativo, por ser menor que $0,1\text{ cm}^2$. Ainda, os limites de 95% de concordância são muito estreitos (de $-0,04\text{ cm}^2$ a $0,12\text{ cm}^2$), o que significa que, para 95% dos indivíduos, a AEO_{proj} calculada pelo método alternativo estaria entre $0,04\text{ cm}^2$ menos e $0,12\text{ cm}^2$ mais que a AEO_{proj} calculada pela equação clássica. Essa estreita faixa corresponde às maiores diferenças prováveis entre os dois métodos, e não compromete a concordância clínica entre os dois métodos. Portanto, é razoável reconhecer a intercambialidade dos dois métodos de cálculo da AEO_{proj} na prática clínica.

Conclusão

Este estudo apresentou um novo método para calcular a AEO simplificada da válvula aórtica à taxa de fluxo normal, usando uma equação menos complexa para estimar a taxa de fluxo, e testou a concordância desse novo método com o previamente apresentado por Blais et al.⁴ O viés e os limites de 95% de concordância do novo método são estreitos e não são clinicamente relevantes, apoiando a possibilidade de se utilizar igualmente os dois métodos na prática clínica. Uma vez que o novo método requer medidas adicionais, seria mais fácil implementá-lo na prática clínica, promovendo um aumento

no uso da AEO_{proj} – um parâmetro ecocardiográfico valioso na avaliação da EA BFBC.

Limitações

Este é um estudo retrospectivo pequeno, unicêntrico, e inerentemente sem poder o suficiente para avaliar pequenas diferenças nas variáveis ecocardiográficas entre os grupos. Um número maior de pacientes é necessário para investigar as discrepâncias potenciais no desempenho de ambos os métodos de cálculo da AEO_{proj} nos diferentes subgrupos de pacientes com EA BFBC. Portanto, os resultados apresentados aqui devem ser interpretados com cautela.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Ferreira JSSM, Moreira N, Ferreira R, Martins R; Obtenção de dados: Ferreira JSSM, Moreira N, Mendes S; Análise e interpretação dos dados: Ferreira JSSM, Moreira N, Ferreira R, Martins R, Ferreira MJ; Análise estatística: Ferreira JSSM, Ferreira R; Redação do manuscrito: Ferreira JSSM, Moreira N, Ferreira R, Mendes S, Martins R; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Ferreira JSSM, Moreira N, Ferreira R, Mendes S, Martins R, Ferreira MJ, Pego M.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação Ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra sob o número de protocolo CE-016/2017. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

1. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, et al; ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(23):e521-643. doi: 10.1161/CIR.0000000000000031. Erratum in: *Circulation*. 2014;130(13):e120.
2. Awtry E, Davidoff R. Low-flow/low-gradient aortic stenosis. *Circulation*. 2011;124(23):e739-41. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.075853.
3. Garnier F, Eicher JC, Jazayeri S, Bertaux G, Bouchot O, Aho LS, et al. Usefulness and limitations of contractile reserve evaluation in patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis eligible for cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(6):648-54. doi: 10.1002/ehf.78.
4. Blais C, Burwash IG, Mundigler G, Dumesnil JG, Loho N, Rader F, et al. Projected valve area at normal flow rate improves the assessment of stenosis severity in patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis: the multicenter TOPAS (Truly or Pseudo-Severe Aortic Stenosis) study. *Circulation*. 2006;113(5):711-21. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.557678.

5. Quiñones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA; Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: A report from the Doppler quantification task force of the nomenclature and standards committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2002;15(2):167-84. PMID: 11836492.
6. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986;1(8476):307-10. PMID: 2868172.
7. Clavel MA, Fuchs C, Burwash IG, Mundigler G, Dumesnil JG, Baumgartner H, et al. Predictors of outcomes in low-flow, low-gradient aortic stenosis: results of the multicenter TOPAS Study. *Circulation*. 2008;118(14 Suppl):S234-42. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.757427.
8. Clavel MA, Burwash IG, Mundigler G, Dumesnil JG, Baumgartner H, Bergler-Klein J, et al. Validation of conventional and simplified methods to calculate projected valve area at normal flow rate in patients with low flow, low gradient aortic stenosis: the multicenter TOPAS (True or Pseudo Severe Aortic Stenosis) study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(4):380-6. doi: 10.1016/j.echo.2010.02.002.
9. Giavarina D. Understanding Bland Altman analysis. *Biochem Med (Zagreb)*. 2015;25(2):141-51. doi: 10.11613/BM.2015.015
10. Bunce C. Correlation, agreement, and Bland-Altman analysis: statistical analysis of method comparison studies. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(1):4-6. doi: 10.1016/j.ajo.2008.09.032.



Acurácia do Strain Longitudinal Global na Predição de Cardiotoxicidade em uma Coorte de Pacientes com Câncer de Mama em Tratamento com Antracíclicos e/ou Trastuzumab

Global Longitudinal Strain Accuracy for Cardiotoxicity Prediction in a Cohort of Breast Cancer Patients During Anthracycline and/or Trastuzumab Treatment

Eliza de Almeida Gripp, Gabriela Escudini de Oliveira, Luiz Augusto Feijó, Marcelo Iorio Garcia, Sergio Salles Xavier, Andréa Silvestre de Sousa

Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Resumo

Fundamentos: A elevada morbimortalidade da cardiotoxicidade associada à terapia antineoplásica para o câncer de mama poderia ser reduzida com uso precoce de drogas cardioprotetoras. No entanto, a baixa sensibilidade da fração de ejeção limita sua utilização nessa estratégia preventiva. Novos parâmetros, como o *strain* longitudinal global, estão sendo utilizados na detecção precoce das alterações da função contrátil.

Objetivos: Avaliar a incidência de cardiotoxicidade entre pacientes tratados para câncer de mama, os fatores independentes associados a esse evento e a capacidade do *strain* em identificá-la precocemente.

Métodos: Estudo prospectivo observacional de pacientes ambulatoriais consecutivos com diagnóstico de câncer de mama, sem tratamento antineoplásico prévio, sem disfunção ventricular, submetidos ao uso de antracíclicos e/ou trastuzumab, avaliados trimestralmente de forma cega em relação à terapia, seguidos por 6 a 12 meses. Regressão de Cox foi utilizada para avaliar a associação de variáveis clínicas, terapêuticas e ecocardiográficas com cardiotoxicidade. Curva ROC foi construída para identificar o ponto de corte do *strain* capaz de prever redução da fração de ejeção. Para todos os testes, o nível de significância estatística foi definido com $p \leq 0,05$.

Resultados: Dentre 49 mulheres com idade média de $49,7 \pm 12,2$ anos, identificamos 5 casos de cardiotoxicidade (10%), aos 3 ($n = 2$) e 6 ($n = 3$) meses de seguimento. *Strain* foi associado de forma independente ao evento ($p = 0,004$; $HR = 2,77$; $IC95\%: 1,39-5,54$), tendo como ponto de corte o valor absoluto de $-16,6$ ($ASC = 0,95$; $IC95\%: 0,87-1,0$) ou redução de 14% ($ASC = 0,97$; $IC95\%: 0,9-1,0$).

Conclusão: A redução de 14% do *strain* (ou valor absoluto de $-16,6$) foi capaz de identificar precocemente pacientes que podem evoluir com cardiotoxicidade associada ao antracíclico e/ou trastuzumab. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(2):140-150)

Palavras-chave: Neoplasias da Mama/tratamento farmacológico; Cardiotoxicidade; Volume Sistólico; Trastuzumab, Indicadores de Morbimortalidade.

Abstract

Background: The high cardiotoxicity morbidity and mortality rates associated with the antineoplastic therapy for breast cancer could be reduced with the early use of cardioprotective drugs. However, the low sensitivity of left ventricular ejection fraction limits its use in that preventive strategy. New parameters, such as global longitudinal strain, are being used in the early detection of contractile function changes.

Objectives: To assess the incidence of cardiotoxicity in patients treated for breast cancer, the independent factors associated with that event, and the ability of strain to identify it early.

Methods: Prospective observational study of consecutive outpatients diagnosed with breast cancer, with no previous antineoplastic treatment and no ventricular dysfunction, who underwent anthracycline and/or trastuzumab therapy. The patients were quarterly evaluated on a 6- to 12-month follow-up by an observer blind to therapy. Cox regression was used to evaluate the association of cardiotoxicity with clinical, therapeutic and echocardiographic variables. A ROC curve was built to identify the strain cutoff point on the third month that could predict the ejection fraction reduction on the sixth month. For all tests, the statistical significance level adopted was $p \leq 0.05$.

Results: Of 49 women (mean age, 49.7 ± 12.2 years), cardiotoxicity was identified in 5 (10%) on the third ($n = 2$) and sixth ($n = 3$) months of follow-up. Strain was independently associated with the event ($p = 0.004$; $HR = 2.77$; $95\%CI: 1.39-5.54$), with a cutoff point for absolute value of -16.6 ($AUC = 0.95$; $95\%CI: 0.87-1.0$) or a cutoff point for percentage reduction of 14% ($AUC = 0.97$; $95\%CI: 0.9-1.0$).

Conclusion: The 14% reduction in strain (absolute value of -16.6) allowed the early identification of patients who could develop anthracycline and/or trastuzumab-induced cardiotoxicity. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(2):140-150)

Keywords: Breast Neoplasms/drug therapy; Cardiotoxicity; Stroke Volume; Trastuzumab; Indicators of Morbidity and Mortality

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

Correspondência: Eliza de Almeida Gripp •

Rua Belisário Távora, 302 / 101 – 2. CEP 22245-070, Laranjeiras, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

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

Artigo recebido em 13/07/2017, revisado em 10/02/2017, aceito em 08/11/2017

DOI: 10.5935/abc.20180021

Introdução

O progresso no tratamento de inúmeros tumores, incluindo a utilização de novos antineoplásicos, permitiu a redução da mortalidade associada ao câncer, com mais de 12 milhões de sobreviventes.¹ Entretanto, o aumento da sobrevida permitiu identificar efeitos colaterais, entre eles a cardiotoxicidade, responsável pelo aumento da mortalidade.^{2,3}

A Sociedade Europeia de Cardiologia em 2016 recomenda como diagnóstico: redução > 10% na fração de ejeção (FE), para valores abaixo da normalidade (53%).⁴ Anterior a essa publicação, diferentes definições foram usadas para cardiotoxicidade, gerando dificuldades na avaliação da real incidência.² A definição mais comumente utilizada foi descrita pelo comitê de revisão cardíaca e de avaliação de cardiotoxicidade associada ao trastuzumab, sendo caracterizada pela redução de 5% ou mais para valores abaixo de 55% de FE, acompanhado de sinais e/ou sintomas de insuficiência cardíaca (IC) ou redução de 10% ou mais para valores abaixo de 55% de FE, sem clínica de IC.⁵⁻⁸

A cardiotoxicidade é um efeito colateral bem estabelecido de vários antineoplásicos, particularmente antracíclicos e trastuzumab, usados no tratamento de câncer de mama.^{9,10}

A identificação de pacientes com alto risco de desenvolver a cardiotoxicidade seria a estratégia ideal para redução da mortalidade.

O *strain* longitudinal global (SLG) está sendo utilizado na prática clínica com o intuito de detectar precocemente as alterações da função contrátil miocárdica;¹¹ no entanto, ainda não há uma padronização de seu uso e o ponto de corte como preditor de cardiotoxicidade.

O consenso realizado entre a Sociedade Americana e a Europeia demonstrou que as alterações de deformidade precedem a disfunção ventricular. Redução > 15% do SLG, imediatamente após ou durante o tratamento com antracíclicos, foi o parâmetro mais útil em prever cardiotoxicidade, enquanto uma redução menor que 8% provavelmente excluiria seu diagnóstico.¹² Entretanto, existe uma zona cinzenta entre esses valores.

Os objetivos de nosso estudo foram avaliar a incidência de cardiotoxicidade associada ao tratamento antineoplásico para o câncer de mama, identificar os fatores de risco independentes associados com esse evento (medicamentos, dose, radioterapia, dados clínicos e variáveis ecocardiográficas) e identificar o melhor ponto de corte do valor do SLG para a detecção precoce, anterior à redução da FE.

Métodos

Estudo prospectivo e observacional de pacientes ambulatoriais consecutivos, encaminhados ao ambulatório de Oncologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), Rio de Janeiro, Brasil, com diagnóstico confirmado de câncer de mama e indicação de tratamento antineoplásico potencialmente cardiotóxico. A coleta de dados foi realizada no período de 22/01/2015 a 19/06/2016, mediante preenchimento de uma ficha onde constavam informações clínicas do paciente, exame físico, dados ecocardiográficos e o tratamento proposto.

Os critérios de inclusão foram: idade $\geq$ 18 anos; diagnóstico de câncer de mama, sem tratamento com antineoplásicos e/ou radioterapia prévios; FE normal, de acordo com as últimas recomendações das sociedades americana e europeia de ecocardiografia¹³ (acima de 54% pelo Simpson), no primeiro ecodopplercardiograma antes do tratamento; e planejamento de tratamento antineoplásico com antracíclicos e/ou trastuzumab.

Os critérios de exclusão foram: impossibilidade de avaliação precisa do SLG devido à janela acústica inadequada; presença de arritmias cardíacas e/ou ritmos não sinusais; uso de β -bloqueadores e/ou inibidores da enzima conversora da angiotensina e/ou bloqueadores do receptor da angiotensina; e patologias valvares com graduação maior que leve.

Os pacientes que contemplaram os critérios de inclusão foram encaminhados para a realização de ecodopplercardiograma basal (antes do início do antracíclico) e a cada 3 meses, com seguimento de 6 a 12 meses no HUCFF. Todos os exames foram realizados por um único ecocardiografista, cego para o tratamento instituído. Dois protocolos distintos de antineoplásicos foram utilizados:

1. FEC (5-fluoracil 500 mg/m², epirrubina 100 mg/m² e ciclofosfamida 500 mg/m²) em 3 ciclos, a cada 21 dias, seguido de docetaxel 100 mg/m² em outros 3 ciclos, a cada 21 dias;
2. Doxorubicina 60 mg/m² e ciclofosfamida 600 mg/m² a cada 21 dias, em quatro aplicações, seguido de paclitaxel 80 mg/m² semanal por 12 ciclos, tanto para tratamento adjuvante como neoadjuvante.

As pacientes elegíveis para trastuzumab deveriam ter a avaliação genética com pesquisa do receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2). Naquelas com HER2 positivo (+++/+++) ou ainda HER2 duvidoso (++/+++), mas FISH (*Fluorescence in Situ Hybridization*) positivo, era indicado tratamento adjuvante. O trastuzumab era oferecido por 1 ano, compreendendo 18 aplicações com intervalo de 21 dias, com dose de ataque correspondendo a 8 mg/kg, seguida de manutenção 6mg/m².

No período de 19 meses (22/01/2015 a 19/06/2016), 58 pacientes foram encaminhadas pelo Serviço de Oncologia do HUCFF para realização do ecodopplercardiograma. Dessas, 9 foram excluídas devido à janela acústica inadequada e, dentre essas, 2 estavam em uso de β -bloqueador, restando 49 pacientes que constituíram a população do estudo.

Ecodopplercardiograma

O ecodopplercardiograma foi realizado na posição lateral esquerda, em repouso e no aparelho Vivid S6-GE (GE, Vingmed Ultrassound Horten, Noruega), monitor LCD 17", com aquisição de imagens pelo transdutor 3S, com harmônica, sendo as medidas reavaliadas por um segundo observador, também cego e com *expertise* no método, seguindo-se de testes de concordância interobservador. Todos os exames foram realizados em um único aparelho. O setor e profundidade foram ajustados para otimizar a imagem. As medidas e aquisição de imagens seguiram as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia e da Associação Europeia de Imagem Cardiovascular.¹³

Artigo Original

As seguintes medidas foram realizadas: FE foi calculada usando o método de Simpson e considerado valor normal $> 54\%$ (sexo feminino), de acordo com as recomendações atuais.¹³ A função diastólica foi avaliada pelo fluxo mitral com os valores anterógrados da onda E e onda A, o Doppler tecidual do anel septal e lateral, medidas da onda S' (velocidade sistólica do anel mitral) e a relação E/E'. Além disso, foram avaliados onda S do ventrículo direito (VD - cm/s), volume atrial esquerdo indexado (ml/m²), excursão sistólica do anel tricuspídeo (TAPSE) e pressão sistólica de artéria pulmonar (PSAP).

A cardiotoxicidade foi definida como a redução de 5% ou mais para valores abaixo de 55% de FE em pacientes sintomáticos ou a redução de 10% ou mais para valores abaixo de 55% de FE para pacientes assintomáticos, de acordo com a definição descrita pelo comitê de revisão cardíaca e de avaliação de cardiotoxicidade associada ao trastuzumab.⁸

O SLG foi adquirido através do *Automated Functional Imaging* (AFI) de 3 cliques com imagens do ventrículo esquerdo (VE) em 3 cortes apicais, de forma que todos os segmentos miocárdicos estivessem bem visualizados: 4 câmaras, 2 câmaras e 3 câmaras. Foi realizada a marcação dos eventos de abertura e fechamento da valva aórtica. As imagens foram adquiridas com *frame rate* de 40-90 fps ($> 70\%$ da frequência cardíaca). O *strain* do VD foi realizado através do AFI. Foi necessária a aquisição de um clipe de projeção da janela apical adaptada para o estudo do VD de forma a incluir toda a parede livre do VD e sua ponta para posterior análise. Foi realizada a marcação de 3 pontos nos segmentos basais (septo inferior, anel tricuspídeo) e ápice. Após essa marcação, a análise foi realizada de modo idêntico ao descrito para o VE.

As imagens foram analisadas no próprio aparelho e na estação de trabalho (EchoPAC 13.0, GE Vingmed Ultrassound Horten, Noruega).

Reprodutibilidade

As medidas do SLG do VE e do *strain* do VD e da parede livre do VD foram submetidas à análise de concordância intra e interobservador, utilizando-se os coeficientes de correlação intraclass. Gráficos de Bland-Altman foram criados para demonstrar os resultados das análises interobservador.

Foi realizado um sorteio aleatório incluindo exames em vários tempos de seguimento, definindo uma amostra de aproximadamente 10% de todos os cálculos de SLG analisados ao longo do estudo. Os dados foram reavaliados pelo mesmo observador, cego para o tratamento instituído e com *expertise* no método, de modo a permitir a análise de concordância intraobservador.

A análise interobservador foi realizada por outro ecocardiografista, também com *expertise* e grande experiência na avaliação do SLG, a principal variável do estudo. Ele utilizou o mesmo clipe selecionado pela primeira observadora, com configurações pré-definidas, como profundidade, ganho, valor da frequência de repetição de pulsos (PRF); no entanto, as novas regiões de interesse para demarcação do miocárdio são executadas livremente no momento da reanálise. Caso o observador concorde com a região de interesse assinalada, o próximo passo é a aprovação dos seis segmentos de acordo

com as paredes avaliadas. Realizada a aprovação por um comando na tela da estação de trabalho, os valores do SLG e segmentar serão calculados e demonstrados através do *bull's eye*. Os cálculos de SLG do VE e *strain* do VD e da parede livre do VD foram assim repetidos na estação de trabalho pelo segundo observador desconhecendo o momento de realização do ecodopplercardiograma, o tratamento e a evolução do paciente.

Análise estatística

Os dados foram registrados de forma prospectiva no programa SPSS 15.0 for Windows, também utilizado para análise estatística.

As variáveis categóricas foram descritas pela sua frequência e comparadas através do teste do qui-quadrado. As variáveis contínuas foram descritas através da média e desvio-padrão ou por mediana e intervalo interquartil, conforme sua distribuição, sendo comparadas através do teste t de Student pareado ou U de Mann Whitney. Os valores basais, aos 3, 6, 9 e 12 meses do ecodopplercardiograma foram comparados através da análise de variância ANOVA (*one way*).

Análise de regressão de Cox foi realizada para identificar variáveis ecocardiográficas preditoras independentes de cardiotoxicidade.

Curvas ROC foram criadas para definir os pontos de corte de melhor acurácia para as variáveis contínuas associadas de forma independente com o evento avaliado.

As análises de variabilidade intra e interobservador foram avaliadas pelos coeficientes de correlação intraclass, sendo ainda construídos gráficos de Bland-Altman para os dados de análise interobservador.

Para todos os testes, o nível de significância estatística foi definido com $p \leq 0,05$.

Resultados

Foram encaminhadas 58 pacientes do sexo feminino provenientes do Serviço de Oncologia do HUCFF, das quais, 49 foram incluídas no estudo. O fator de exclusão de 9 pacientes foi o biotipo, com maior índice de massa corporal (IMC), gerando janela acústica inadequada para realização do SLG do VE e da FE pelo Simpson.

A idade média da população do estudo foi de $49,7 \pm 12,2$ anos, com tempo de seguimento de $381 \pm 29,8$ dias. As características basais das pacientes incluídas no estudo e daquelas excluídas dele estão listadas na Tabela 1.

Quanto aos dados oncológicos, o tipo histológico mais comum foi o carcinoma ductal infiltrante, observado em 70% dos casos. O tumor se localizava na mama esquerda em 51% das pacientes, sendo 40,8% submetidas à cirurgia pré-quimioterapia e 53,1% à radioterapia (todas após quimioterapia).

As pacientes foram submetidas à realização de ecodopplercardiogramas seriados, sendo o primeiro antes do início do tratamento, e os seguintes nos 3°, 6°, 9° e 12° meses, conforme o protocolo do estudo. Obrigatoriamente, o SLG do VE e a FE pelo Simpson foram obtidos em todos os exames das 49 pacientes. O tempo médio da realização entre o primeiro exame e o início do tratamento antineoplásico foi de 9 dias.

Tabela 1 – Características gerais da população incluída e excluída no estudo

Variável	população incluída n = 49	população excluída n = 9	p
Idade (anos)* [§]	49,7 ± 12,2	51,0 ± 12,9	0,78
Peso (kg)* [§]	67,6 ± 12,6	90,5 ± 12,5	< 0,05
Altura (m)* [§]	1,5 ± 0,06	1,5 ± 0,09	0,75
ASC (m ²)* [§]	1,65 ± 0,2	1,9 ± 0,2	< 0,05
IMC (kg/m ²)* [§]	26,1 (23,6 - 30,4)	37,9 (31,6 - 40,9)	< 0,001
PAS (mmHg)* [§]	125,1 ± 17,4	132,2 ± 12,0	0,25
PAD (mmHg)* [§]	74,7 ± 12,0	84,4 ± 5,3	0,02
FC (bpm)* [§]	77,2 ± 10,1	83,4 ± 13,7	0,12
FE (Teicholz - %)* [§]	69,0 ± 0,7	67,7 ± 9,3	0,59
Dose Total Antracíclico (Equivalência) (mg/m ²)* [§]	600 (534-760)	600 (507-590)	0,68
Dose Total Trastuzumab (mg/m ²)* [§]	6823,3 ± 2395,6	7079 ± 2207,6	0,88
HAS [‡]	16 (32,7)	4 (44,4)	0,37
DM tipo II [‡]	2 (4,1)	0	0,71
Betabloq. [‡]	0	1 (11,1)	0,15
IECA / BRA [‡]	0	1 (11,1)	0,15
AAS [‡]	2 (4,1)	0	0,71
HCTZ [‡]	14 (28,6)	3 (33,3)	0,52
Estatina [‡]	3 (6,1)	0	0,59
CA mama direita [‡]	24 (49,0)	8 (88,9)	0,03
CA mama esquerda [‡]	25 (51,0)	2 (22,2)	0,11
Carcinoma ductal infiltrante [‡]	34 (69,4)	9 (100)	
Carcinoma lobular [‡]	7 (14,3)	0	0,16
Outros subtipos [‡]	8 (16,3)	0	
Cirurgia pré-QT [‡]	20 (40,8)	3 (33,3)	0,49
Radioterapia [‡]	26 (53,1)	7 (77,8)	0,16
Doxorrubicina [‡]	20 (40,8)	2 (22,2)	0,25
Epirubicina [‡]	29 (59,2)	7 (77,8)	0,25
Trastuzumab [‡]	8 (16,3)	2 (22,2)	0,48

* Média (desvio-padrão); † Mediana (Percentil 25-75); ‡ N (%); ASC: área da superfície corporal; IMC: índice de massa corpórea; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FC: frequência cardíaca; FE: fração de ejeção; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina; AAS: ácido acetilsalicílico; HCTZ: hidroclorotiazida; CA: câncer; QT: quimioterapia; + Mediana (Percentil 25-75); kg: quilograma; m: metros; m²: metro quadrado; mmHg: milímetros de mercúrio; bpm: batimentos por minuto. As variáveis categóricas comparadas por teste do qui-quadrado[‡], com valor de p ≤ 0,05. As variáveis contínuas foram comparadas por teste U de Mann Whitney[§] ou Teste t de Student[§], com valor de p ≤ 0,05.

Foi realizada uma análise comparativa entre a população estudada e aquela excluída do estudo, sendo observada semelhança entre os grupos.

Análise intra e interobservador do strain longitudinal global

Os coeficientes de correlação intraclasse intraobservador para SLG de VE e strain do VD e da parede livre do VD foram 0,97 (IC95%: 0,91 a 0,99), 0,98 (IC95%: 0,93 a 0,99) e 0,98 (IC95%: 0,95 a 0,99). Os coeficientes de correlação intraclasse interobservador foram 0,97 (IC95%: 0,92 a 0,99), 0,97 (IC95%: 0,92 a 0,99) e 0,98 (IC95%: 0,93 a 0,99), respectivamente. Os resultados demonstraram uma excelente concordância inter e intraobservador. A análise interobservador de SLG do VE e strain do VD e da parede livre do VD também

podem ser avaliadas através das Figuras 1A, 1B e 1C (Gráficos de Bland-Altman) com excelente resultado.

Características da população que evoluiu com cardiotoxicidade

Todas as pacientes de nosso estudo receberam antracíclico; 80% dessas pacientes fizeram radioterapia após a quimioterapia. Durante o seguimento, 10% das pacientes desenvolveram cardiotoxicidade (n = 5), sendo duas no 3º mês e três no 6º mês. Embora não tenha sido encontrada uma associação estatisticamente significativa, pode-se observar que a média de idade das pacientes com cardiotoxicidade foi maior quando comparada à das 44 pacientes que não a desenvolveram. Além disso, 80% dessas pacientes foram submetidas à radioterapia, o que sem dúvida alguma representa relevância

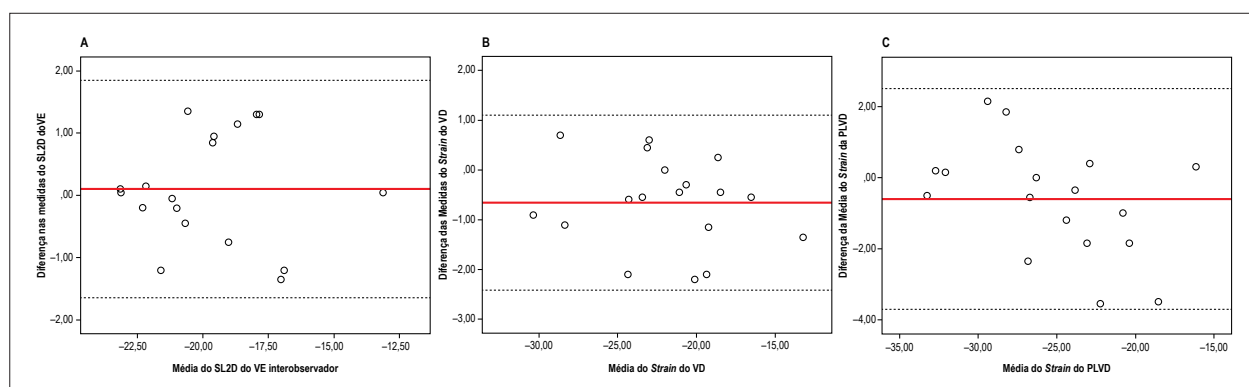


Figura 1 – Gráficos de Bland-Altman demonstrando análise interobservador do strain longitudinal global (SLG) do ventrículo esquerdo, strain do ventrículo direito e da parede livre do ventrículo direito (PLVD) em A, B e C, respectivamente.

clínica. Todas as pacientes fizeram uso de antracíclicos. Em duas pacientes (40%) que evoluíram com cardiotoxicidade, o trastuzumab foi associado ao esquema antineoplásico. As características basais das pacientes que evoluíram com cardiotoxicidade estão reportadas na Tabela 2.

Descrição dos parâmetros ecocardiográficos

As médias das variáveis ecocardiográficas das pacientes com e sem cardiotoxicidade estão descritas na Tabela 3. No 3º mês, a média do SLG do VE, assim como a sua diferença em relação ao basal foram significativamente maiores no grupo com cardiotoxicidade. Apesar de a FE do 3º mês ser diferente entre os grupos, sua diferença em relação ao basal não apresentou esse comportamento. No 6º mês, ocorre queda significativa da FE e SLG do VE, além de alterações de onda S do VE e E/E'.

A Tabela 4 descreve os cinco casos de cardiotoxicidade.

Quando avaliada a redução percentual do SLG do VE, do basal em relação ao 3º mês entre pacientes com e sem cardiotoxicidade, percebemos uma nítida diferença entre os dois grupos, conforme demonstrado na Figura 2A. O mesmo comportamento não ocorreu quando avaliamos a redução percentual da FE no mesmo período, confirmando que essa última variável não é tão sensível quanto o SLG no diagnóstico de cardiotoxicidade conforme Figura 2B.

Os *strains* da parede livre do VD e do VD foram adquiridos utilizando-se o mesmo *software* desenvolvido para análise do VE, e demonstraram discretas alterações no 3º e 6º meses, não significativas e com subsequente normalização. No entanto, TAPSE e *Doppler* tecidual do anel tricúspideo, medidas relacionadas ao VD, não se alteraram durante o seguimento.

Preditores de cardiotoxicidade

Com o objetivo de avaliar a associação de cada variável ecocardiográfica com o desfecho de cardiotoxicidade, foi realizada análise de regressão de Cox (Tabela 5).

As variáveis que tiveram $p \leq 0,05$ na análise de regressão de Cox univariada foram para a análise multivariada de preditores independentes de cardiotoxicidade: FE pelo Simpson, o SLG do VE do 3º mês, volume de átrio esquerdo e análise da função diastólica. Dois modelos foram idealizados, separando as informações de volume atrial esquerdo

e função diastólica, pois as duas variáveis expressam informação similar, podendo ser interpretadas no conceito de colinearidade. Somente SLG do VE no 3º mês permaneceu como preditor independente de cardiotoxicidade, mantendo uma associação estatisticamente significativa nos modelos multivariados, mesmo quando as variáveis selecionadas na regressão univariada foram testadas duas a duas.

Curvas ROC para predição de cardiotoxicidade pelo SLG do VE

Para definição do ponto de corte do valor absoluto do SLG do VE no 3º mês com a melhor acurácia para prever cardiotoxicidade no 6º mês, foi construída uma curva ROC (Figura 3A). O valor do SLG do VE de -16,6 apresentou sensibilidade de 80% e especificidade de 95% para prever a cardiotoxicidade no 6º mês. De forma similar, uma segunda curva ROC foi construída para definir o ponto de corte de maior acurácia para redução percentual do SLG do VE capaz de prever cardiotoxicidade (Figura 3B). O valor de -14% apresentou sensibilidade de 80% e especificidade de 99% para esse diagnóstico. A acurácia da queda percentual de 14% do SLG (*strain* do 3º mês em relação ao basal) foi avaliada através de sua sensibilidade e sua especificidade, com valores de 100% e 93%, respectivamente.

Discussão

Os resultados do presente estudo demonstram que o SLG do VE é um excelente preditor de cardiotoxicidade em nossa população, com elevada eficácia para seu diagnóstico precoce.

Perfil de morbidade da população estudada

O perfil de morbidade de nossa população foi considerado baixo. A incidência dos fatores de risco que poderiam estar relacionados com o desfecho cardiotoxicidade foi muito pequena, não sendo possível demonstrar associação estatisticamente significativa. Esse perfil difere de outros estudos, onde há casos de tabagismo, uso prévio de quimioterápicos, relato de radioterapia, além de maior frequência de hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus.^{14,15} O perfil de baixa morbidade pode ser associado com menor incidência de cardiotoxicidade avaliada em nossa população. Os maiores

Tabela 2 – Características basais dos pacientes tratados com antracíclicos e trastuzumab - Associação com cardiotoxicidade

Variável	Cardiotoxicidade		p
	Sim	Não	
	n = 5	n = 44	
Idade (anos) * ^{II}	56,4 ± 9,50	48,9 ± 12,30	0,60
Peso (kg) * ^{II}	65,8 ± 10,80	67,9 ± 12,90	0,78
Altura (m) * ^{II}	1,58 ± 0,07	1,57 ± 0,08	0,80
ASC (m ²) * ^{II}	1,63 ± 0,17	1,66 ± 1,17	0,80
IMC (kg/m ²) * [§]	27,3 (22,9-29,2)	26 (23,7-30,4)	0,94
HAS [‡]	2 (40%)	14 (31,8%)	0,53
Raça Branca [‡]	4 (80%)	27 (61,4%)	0,39
Raça Parda [‡]	1 (20%)	17 (38,6%)	
DM tipo II [‡]	1 (20%)	1 (2,3%)	0,20
AAS [‡]	1 (20%)	1 (2,3%)	0,20
Diurético [‡]	2 (40%)	12 (27,3%)	0,45
Estatina [‡]	0	3 (6,8%)	0,72
PAS (mmHg) * ^{II}	128 ± 23,9	124,8 ± 16,9	0,30
PAD (mmHg) * ^{II}	72 ± 13,0	75 ± 12,0	0,88
FC (bpm) * ^{II}	78,4 ± 8,3	77,1 ± 10,4	0,78
Carcinoma ductal infiltrante [‡]	3 (60%)	31 (71%)	0,17
Carcinoma lobular [‡]	2 (40%)	5 (11,4%)	
Outros tipos [‡]	0	8 (18,2%)	0,64
Esquema FEC [‡]	4 (80%)	27 (61,4%)	
Esquema AC [‡]	1 (20%)	17 (38,6%)	0,35
Radioterapia [‡]	4 (80%)	22 (50%)	
Dose total trastuzumab (mg/m ²) * ^{II}	4257 ± 1899	6692 ± 2352	0,24
Dose total antracíclico (dose equivalente mg/m ²) * ^{II}	480 (402-720)	600 (525-795)	0,17

* Média (desvio-padrão) † Mediana (Percentil 25-75) ‡ N (%); ASC: área da superfície corporal; IMC: índice de massa corpórea; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; AAS: ácido acetilsalicílico; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FC: frequência cardíaca; FEC: 5-Fluoracil + Epirrubicina + Ciclofosfamida; AC: Doxorubicina + Ciclofosfamida.

As variáveis categóricas foram comparadas por teste do qui-quadrado[‡], com valor de $p \leq 0,05$. As variáveis contínuas foram comparadas por teste U de Mann Whitney[§] ou Teste t de Student^{II}, com valor de $p \leq 0,05$.

IMC foram excluídos do nosso estudo, que poderiam ser considerados pacientes com maior risco de cardiotoxicidade, limitando a taxa de incidência.

Definição de cardiotoxicidade

A definição de cardiotoxicidade é uma questão fundamental a ser mencionada, pois não há uma uniformidade nos estudos, dificultando a avaliação da real incidência do evento. A incidência de cardiotoxicidade em uma revisão sistemática publicada em 2014 variou entre 13% e 32%.¹⁵ Estudos publicados por Sawaya et al.,¹⁶ e Baratta et al.,¹⁷ encontraram uma incidência em torno de 20%, utilizando o mesmo critério do comitê do trastuzumab. Em nosso estudo, a incidência encontrada foi de 10%, inferior à descrita nos trabalhos acima. Isso poderia ser explicado pelo baixo perfil de morbidade de nossa população e composta apenas por pacientes com câncer de mama, com protocolos semelhantes de tratamento. No trabalho do Baratta et al.,¹⁷ se calculamos

a incidência de cardiotoxicidade apenas entre pacientes com câncer de mama, encontramos uma taxa de 12%, semelhante à observada em nossa população.

Características da população que evoluiu com cardiotoxicidade

Em nosso estudo, não encontramos associação de risco estatisticamente significativa entre variáveis clínicas e antropométricas, tipo histológico do tumor e tratamento instituído com presença de cardiotoxicidade. Entretanto, algumas variáveis apresentavam informações com relevância clínica. A primeira a ser mencionada foi a idade, que era maior no grupo que desenvolveu cardiotoxicidade (média de 56 anos versus 49 anos, no grupo sem cardiotoxicidade), o que poderia levar a um risco maior de evento segundo os dados da literatura. Outra variável interessante, as doses totais de antracíclico e trastuzumab, que foram menores no grupo com cardiotoxicidade, justificadas provavelmente pela suspensão ou redução da dose da medicação pelo serviço de oncologia mediante a informação de queda da FE.

Tabela 3 – Características ecocardiográficas dos pacientes tratados com antracíclicos e traztuzumab - Associação com cardiotoxicidade

ECO	Variável*	Cardiotoxicidade		p
		Sim	Não	
		n = 5	n = 44	
ECO Basal	FE (%)	64 ± 4,8	68,3 ± 7,7	0,120
	SLG (%)	-19,3 ± 1,2	-20,5 ± 2,0	0,100
	E/E'	8,9 ± 2,5	7,9 ± 1,6	0,450
	S VE (cm/s)	7,8 ± 1,1	8,3 ± 1,1	0,380
	S VD (cm/s)	12,6 ± 2,1	12,9 ± 2,0	0,760
ECO 3 meses	FE (%)	57,6 ± 12,3	67,2 ± 6,4	0,006
	Dif. FE 3 meses (%)	6,4 ± 16,2	1,1 ± 7,2	0,190
	SLG (%)	-15,2 ± 2	-19,6 ± 2,1	0,005
	Dif SLG 3 meses (%)	4,1 ± 1,6	0,8 ± 1,6	0,008
	E/E'	7,1 ± 1,6	8,6 ± 1,9	0,230
ECO 6 meses	S VE (cm/s)	8 ± 0,8	8,5 ± 1,6	0,600
	S VD (cm/s)	12,6 ± 2,2	12,9 ± 2,3	0,800
	FE (%)	52 ± 5,1	67,4 ± 6,6	0,001
	Dif FE 6 meses (%)	12 ± 5,2	0,9 ± 9,8	0,004
	SLG (%)	-15,6 ± 1,1	-19,4 ± 2	< 0,001
ECO 6 meses	Dif SLG 6 meses (%)	3,7 ± 1,8	1 ± 1,6	0,026
	E/E'	9	8,2 ± 2,4	0,040
	S VE (cm/s)	6,3 ± 0,5	7,8 ± 1,4	< 0,001
	S VD (cm/s)	11,8 ± 1,6	13 ± 2	0,200

* médias ± DP; FE: fração de ejeção pelo Simpson; Dif. FE: diferença da fração de ejeção; Dif. SLG: Diferença do Strain Longitudinal Global; E/E': Relação entre valores das ondas E e E' do ecodopplercardiograma; S VE: Onda S do ventrículo esquerdo; S VD: Onda S do Ventrículo Direito.
As variáveis ecocardiográficas foram comparadas por teste t de Student pareado, com valor de p ≤ 0,05.

Tabela 4 – Descrição dos casos de cardiotoxicidade

Casos	FE			SLG do VE		
	Basal	3 Meses	6 Meses	Basal	3 Meses (% ΔSLG)	6 Meses
1	66%	52%	58%	-19,4%	-12,9% (33,50)	-17,0%
2	65%	69%	50%	-18,7%	-16,0% (14,40)	-14,3%
3	56%	69%	49%	-19,2%	-16,5% (14,10)	-15,5%
4	64%	58%	45%	-21,2%	-17,4% (17,90)	-15,0%
5	69%	40%	53%	-18,0%	-13,3% (26,10)	-16,4%

FE: fração de ejeção pelo Simpson; SLG: Strain Longitudinal Global; % ΔSLG: variação do percentual do Strain Longitudinal Global.

Escolha do melhor período para realização do ecodopplercardiograma

Não há consenso entre as Sociedades Europeia e Americana de Cardiologia sobre os períodos ao longo do tratamento em que se deveriam realizar os acompanhamentos ecocardiográficos. Em nossa população, dois casos de cardiotoxicidade ocorreram no 3º mês. Analisando retrospectivamente, se tivéssemos realizado o ecodopplercardiograma após cada ciclo de antracíclico, provavelmente a queda do SLG do VE seria anterior

à redução da FE no 3º mês. Mediante essas informações, talvez o ideal fosse realizar o ecodopplercardiograma após o término de cada ciclo do antracíclico.

Marcador de cardiotoxicidade: strain 2D

A FE não é considerada um bom preditor de cardiotoxicidade, dado que não detecta alterações precoces da função contrátil do miocárdio. Estudos recentes demonstraram que as alterações do *strain* precedem as mudanças na FE neste grupo de

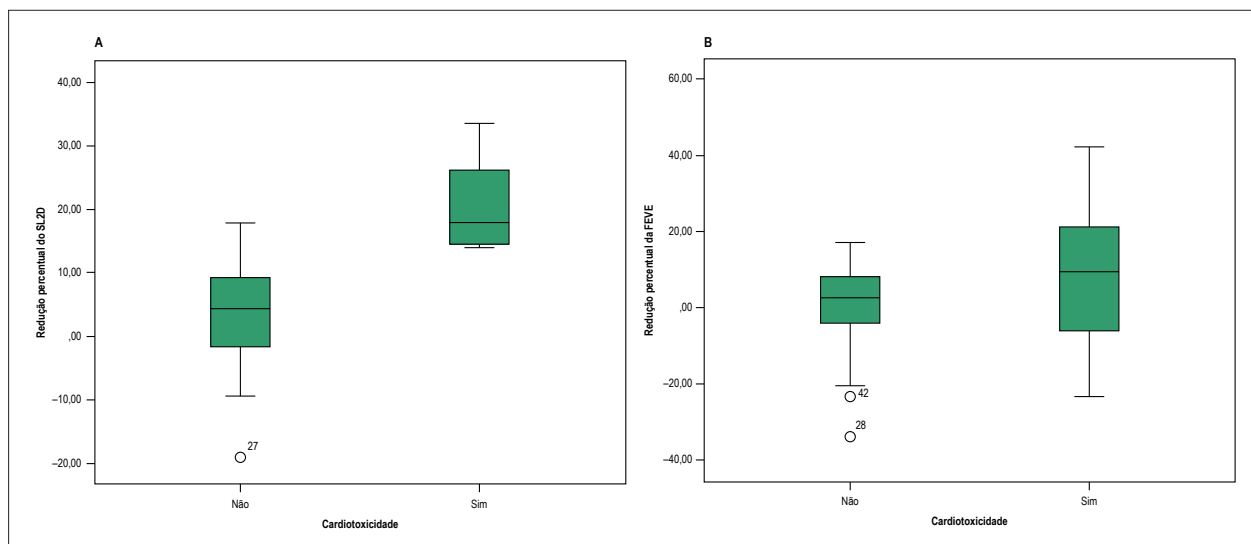


Figura 2 – Boxplot ilustrando a diferença entre os grupos com e sem cardiotoxicidade. Em A) redução percentual da variação do strain longitudinal global (SLG) do ventrículo esquerdo; e, em B) redução percentual da variação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE).

Tabela 5 – Modelos de Regressão de Cox

	B	SE	p	HR	IC95%
Modelo de regressão de Cox (Univariada)					
Função diastólica	0,551	0,221	0,013	1,735	1,126-2,675
Volume de Átrio Esquerdo (ml/m ²)	- 0,354	0,154	0,022	0,702	0,519-0,950
FEVE (%)	- 0,117	0,046	0,011	0,889	0,813-0,973
SLG (%)	1,020	0,353	0,004	2,773	1,389-5,536
Modelo de regressão de Cox (Multivariada - A)					
Volume de Átrio Esquerdo (ml/m ²)	- 0,218	0,249	0,382	0,804	0,494-1,311
FEVE (%)	0,108	0,084	0,198	1,115	0,945-1,314
SLG (%)	1,41	0,686	0,040	4,097	1,068-15,716
Modelo de regressão de Cox (Multivariada - B)					
FEVE (%)	0,143	0,103	0,163	1,154	0,944-1,412
SLG (%)	1,975	0,952	0,038	7,207	1,115-46,573
Função Diastólica	- 0,153	0,345	0,658	0,858	0,436-1,688

B: coeficiente; SE: erro padrão; HR: Hazard Ratio; IC: intervalo de confiança; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; SLG: Strain Longitudinal Global.

pacientes submetidos ao tratamento antineoplásico.^{14,16,18-21} Contudo, não há consenso até o momento em relação ao ponto de corte específico dessa variável que deve ser utilizada como preditor de cardiotoxicidade.

Os resultados do nosso estudo confirmam o SLG do VE como um excelente preditor independente de cardiotoxicidade, o que pode ser avaliado pelos dados da regressão de Cox ($p = 0,004$, HR = 2,77; IC95%: 1,39-5,54). Em nenhum caso avaliado, a queda do SLG do VE ocorreu após a queda da FE. A alteração do SLG do VE ocorreu a partir do 3º mês, enquanto a FE pelo Simpson se alterou apenas no 6º mês.

Na literatura não há um consenso em relação ao valor do SLG do VE capaz de prever cardiotoxicidade. Os artigos mencionam que a redução entre 10% e 15% utilizando a técnica do *Speckle Tracking* poderia prever esse desfecho. A última recomendação

européia de 2016 cita que uma redução maior que 15% poderia prever cardiotoxicidade, enquanto que uma redução menor que 8% poderia excluir o diagnóstico. Entretanto, ainda assim, há uma zona cinzenta entre esses valores.^{12,22}

Devido à inconsistência dos dados, nosso estudo se propôs a encontrar o melhor ponto de corte do valor absoluto e redução percentual do SLG do VE para predição de cardiotoxicidade. Com os cinco eventos descritos, foi possível construir curvas ROC para avaliar o diagnóstico de cardiotoxicidade no 6º mês. A necessidade de se definir o ponto de corte ideal do percentual de queda do SLG capaz de prever a cardiotoxicidade foi também abordada por alguns autores nos últimos anos. Segundo a descrição de Sawaya et al.,¹⁶ uma queda de 10% nessa variável no 3º mês de avaliação era capaz de prever a disfunção ventricular ocorrida

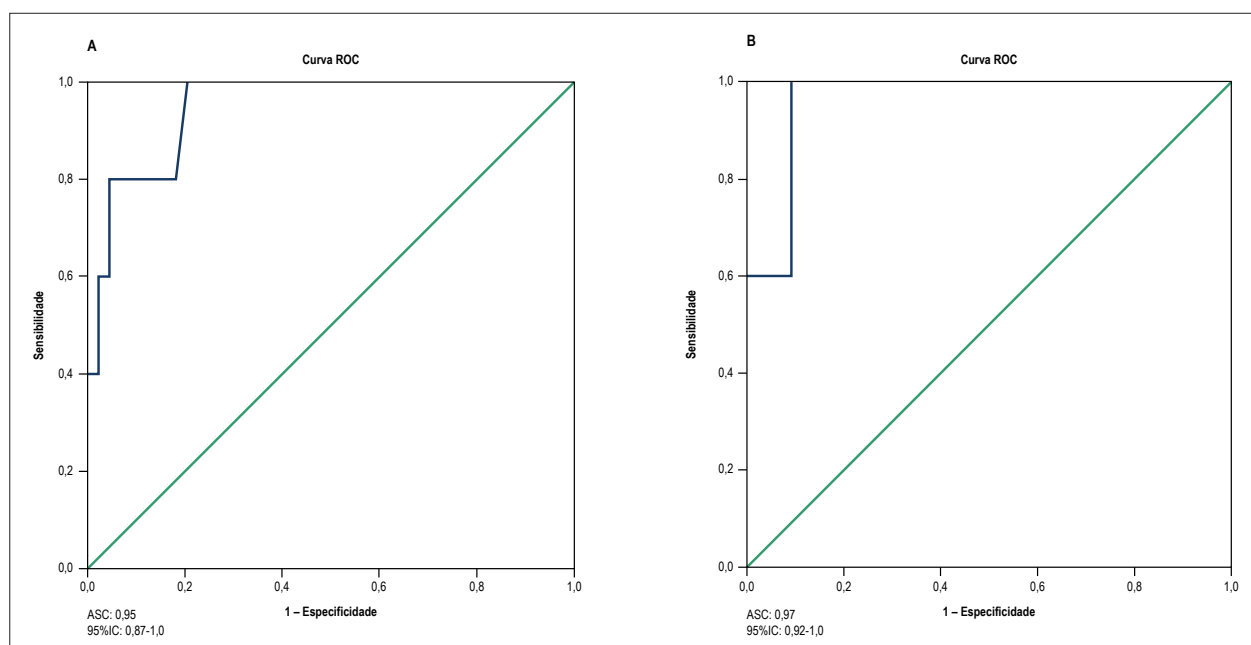


Figura 3 – Curvas ROC da avaliação do ponto de corte do valor absoluto do *strain* longitudinal global (SLG) do ventrículo esquerdo (em A) e do ponto de corte da redução percentual do SLG do ventrículo esquerdo (em B) como preditores de cardiotoxicidade.

no 6º mês, com sensibilidade de 78%, especificidade de 79% e valor preditivo negativo de 93%. O cálculo amostral desse estudo era baseado na hipótese de que uma queda de 14% do SLG seria capaz de prever a cardiotoxicidade, exatamente o mesmo valor encontrado em nossa análise.

Em todo modelo prognóstico é fundamental, além da acurácia preditiva, que as variáveis sejam facilmente obtidas. O ecodopplercardiograma é um método amplamente disponível, de fácil acesso, sem radiação e realizado à beira do leito. Sua utilização para acompanhamento dos pacientes com câncer de mama é um critério de qualidade de atendimento nos serviços, principalmente ao se utilizar o SLG, capaz de prever cardiotoxicidade nesses pacientes. Entretanto, essa técnica deve ser realizada por ecocardiografistas com *expertise* no método, com a aquisição de imagem de excelente qualidade, para minimizar a variabilidade intra e interobservador, utilizando o mesmo aparelho e *software*, criando um *presset* individualizado para aquisição de imagens e subsequente aferição. Em nosso caso, esses valores foram encontrados utilizando o *software* da GE. As diferentes marcas de aparelhos apresentam diferentes valores de normalidade. Ainda não há uma conformidade nesse valor entre as empresas. A maioria dos estudos mencionados na literatura e as diretrizes utilizam a variação percentual do *strain* para definir a presença de cardiotoxicidade. Ao se utilizar a medida de base do paciente como sendo seu próprio controle, assegurando-se o pressuposto de medidas em um mesmo equipamento e técnica, as variações parecem ser mais fidedignas.

Limitações do estudo

Os exames sequenciais ecocardiográficos foram realizados pelo mesmo examinador. Apesar de estar cega para o

tratamento instituído, poderia haver uma influência da avaliação prévia em exames subsequentes. No entanto, a análise interobservador demonstrou uma excelente correlação entre os dados, estando o segundo observador cego não só para o tratamento, mas também para o momento de realização do exame e o resultado de avaliações prévias. Dessa forma, ainda que seja possível um viés de aferição, esse não teria força aparente para alterar os resultados encontrados.

Para o cálculo do *strain*, é fundamental uma janela acústica adequada. Os pacientes excluídos foram aqueles com maior IMC, que seriam pacientes com maior risco de cardiotoxicidade de acordo com dados da literatura. Além disso, em pacientes que realizem a cirurgia de mama esquerda anteriormente ao tratamento antineoplásico, a presença do expansor ou a própria cicatriz cirúrgica poderia interferir nessa análise. A limitação associada ao método também pode ser descrita se o exame for realizado por profissionais sem *expertise* nessa aferição, ou pode estar relacionada aos aparelhos disponíveis, conhecendo-se que os valores do *strain* variam de acordo com a marca do aparelho utilizado.

O nosso estudo mostrou uma baixa incidência de cardiotoxicidade e isso poderia ser um limitador da análise multivariada. Atualmente, na literatura está sendo revista a assertiva que a análise multivariada considerada robusta envolve pelo menos dez desfechos por cada variável analisada. Existem três estudos de simulação bem conhecidos que examinam esse critério para modelos de regressão e são altamente discordantes. Atualmente observa-se que o modelo de regressão depende de vários fatores, além do número de eventos por variável, como a associação das variáveis, desfechos, e alguns estudos em estatística comentam sobre o uso de um menor número de desfechos para cada variável analisada.^{23,24}

Conclusões

A incidência de cardiotoxicidade associada ao uso de antineoplásicos no tratamento do câncer de mama foi de 10% em nosso centro.

Nessa população com baixo perfil de morbidade cardiovascular não foi observada associação entre cardiotoxicidade e os fatores de risco classicamente descritos, como variáveis clínicas e antropométricas e tratamento.

Foi observada queda significativa do SLG do VE a partir do 3º mês, caracterizando essa variável como preditora independente de cardiotoxicidade, tendo como ponto de corte de detecção o valor absoluto de -16,6% ou variação percentual de -14%.

Agradecimentos

Os autores gostariam de agradecer a todo o Serviço de Oncologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho por tornar esse trabalho possível.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Gripp EA, Oliveira GE, Feijó LA, Garcia MI,

Xavier SS, Sousa AS; Obtenção de dados: Gripp EA, Oliveira GE; Análise e interpretação dos dados: Gripp EA, Feijó LA, Garcia MI, Xavier SS, Sousa AS; Análise estatística: Feijó LA, Garcia MI, Xavier SS, Sousa AS.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Eliza de Almeida Gripp pela Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho – UFRJ sob o número de protocolo 926775. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

1. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Cancer survivors—United States, 2007. *MMWR*. 2011;60(9):269-72. PMID: 21389929.
2. Schimmel KJ, Richel DJ, Van Den Brink RB, Guchelaar HJ. Cardiotoxicity of cytotoxic drugs. *Cancer Treat Rev*. 2004;30(2):181-91. doi: 10.1016/j.ctrv.2003.07.003.
3. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(24):2231-47. doi: 10.1016/j.jacc.2009.02.050.
4. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al; Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPL). 2016. ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J*. 2016;37(36):2768-801. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211.
5. Seidman A, Hudis C, Pierri MC, Shak S, Paton V, Ashby M, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol*. 2002;20(5):1215-1221. doi: 10.1200/JCO.2002.20.5.1215.
6. Florescu M, Magda LS, Enescu OA, Jinga D, Vinereanu D. Early detection of doxorubicin-induced cardiotoxicity in patients with breast cancer. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(1):83-92. doi: 10.1016/j.echo.2013.10.008.
7. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(5):e240-327. doi: 10.1161/CIR.0b013e31829e8776
8. Martin M, Esteve FJ, Alba E, Khandheria B, Pérez-Isla L, García-Sáenz JA. Minimizing cardiotoxicity while optimizing treatment efficacy with trastuzumab: Review and expert recommendations. *Oncologist*. 2009;14(1):1-11. doi: 10.1634/theoncologist.2008-0137.
9. Billingham ME, Mason JW, Bristow MR, Daniels JR. Anthracycline cardiomyopathy monitored by morphologic changes. *Cancer Treat Rep*. 1978;62(6):865-72. PMID: 667860.
10. Force T. Introduction to cardiotoxicity review series. *Circ Res*. 2010;106(1):19-20. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.109.210724.
11. Tan T, Bouras S, Sawaya H, Sebag IA, Cohen V, Picard MH, et al. Time trends of left ventricular ejection fraction and myocardial deformation indices in a cohort of women with breast cancer treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(5):509-14. doi: 10.1016/j.echo.2015.02.001.
12. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert Consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(9):911-39. doi: 10.1016/j.echo.2014.07.012.
13. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afila 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.
14. Negishi K, Negishi T, Hare JL, Haluska BA, Plana JC, Marwick TH, et al. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(5):493-8. doi: 10.1016/j.echo.2013.02.008.

15. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, Amarwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy– A Systematic Review. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt A):2751-68. doi: 10.1016/j.jacc.2014.01.073.
16. Sawaya H, Sebag I, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Cohen V, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol*. 2011;107(9):1375-80. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.01.006.
17. Baratta S, Damiano MA, Marchese ML, Trucco JJ, Rizzo M, Bernok F, et al. Serum markers, conventional Doppler echocardiography and two-dimensional systolic strain in the diagnosis of chemotherapy-Induced myocardial toxicity. *Rev Argent Cardiol*. 2013;81:139-46. doi: <http://dx.doi.org/10.7775/rac.v81.i2.2497>.
18. Matos E, Jug B, Blagus R, Zakotnik B. A prospective cohort study on cardiotoxicity of adjuvant trastuzumab therapy in breast cancer patients. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(1):40-7. doi: 10.5935/abc.20160084.
19. Tan TC, Bouras S, Sawaya H, Sebag IA, Cohen V, Picard MH, et al. Time trends of left ventricular ejection fraction and myocardial deformation indices in a cohort of women with breast cancer treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(5):509-14. doi: 10.1016/j.echo.2015.02.001.
20. Charbonnel C, Convers-Domart R, Rigau deau S, Taksin AL, Baron N, Lambert J, et al. Assessment of global longitudinal strain at low- dose anthracycline-based chemotherapy, for the prediction of subsequent cardiotoxicity. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(4):392-401. doi: 10.1093/ehjci/jew223.
21. Almeida AL, Silva VA, de Souza Filho AT, Rios VG, Lopes JR, de Afonseca SO, et al. Subclinical ventricular dysfunction detected by speckle tracking two years after use of anthracycline. *Arq Bras Cardiol*. 2015;104(4):274-83. doi: 10.5935/abc.20140209.
22. Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, Plana JC, Popovic ZB, Marwick TH. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(1):77-84. doi: 10.1016/j.jacc.2012.09.035.
23. Van Smeden M, De Groot JA, Moons KG, Collins GS, Altman DG, Eijkemans MJ, et al. No rationale for 1 variable per 10 events criterion for binary logistic regression analysis. *BMC Med Res Methodol*. 2016;16(1):163. doi: 10.1186/s12874-016-0267-3.
24. Courvoisier DS, Combescure C, Agoritsas T, Gayet-Ageron A, Perneger TV. Performance of logistic regression modeling: beyond the number of events per variable, the role of data structure. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(9):993-1000. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.11.012.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Uso Ininterrupto de Anticoagulantes Orais na Ablação de Flutter Atrial Istmo-Cavotricuspídeo Dependente: Coorte Unicêntrica de 154 Pacientes

Uninterrupted Use of Oral Anticoagulants for the Ablation of Atrial Flutter: A Single Center Cohort of 154 Patients

Tiago Luiz Luz Leiria, Alexandre Kreling Medeiros, Eduardo Dytz Almeida, Antonio Lessa Gaudie Ley, Catarine Benta Lopes dos Santos, Roberto Toffani Sant'Anna, Marcelo Lapa Kruse, Leonardo Martins Pires, Gustavo Glotz de Lima
Instituto de Cardiologia / Fundação Universitária de Cardiologia – IC/FUC, Porto Alegre, RS – Brasil

Resumo

Fundamento: O uso ininterrupto de anticoagulação oral (ACO) com antagonistas da vitamina K (AVKs) para procedimentos de eletrofisiologia está sendo cada vez mais recomendado. A prática clínica em nosso serviço é de uso continuado dessas drogas para ablação de flutter atrial. Existem poucas evidências quanto ao uso ininterrupto dos anticoagulantes orais não antagonistas da vitamina K (NOACs) nesse cenário.

Objetivos: Comparar as taxas de complicações relacionadas ao uso ininterrupto de diferentes tipos de anticoagulantes orais em pacientes referidos para ablação por flutter atrial (FLA).

Métodos: Coorte histórica e unicêntrica dos procedimentos de ablação por FLA realizados no período de novembro de 2012 a abril de 2016. O desfecho primário foi o de ocorrência de complicação hemorrágica ou embólica durante o procedimento. O desfecho secundário foi o de ocorrência de acidente vascular cerebral (AVC) ou acidente isquêmico transitório (AIT) no acompanhamento. O nível de significância estatística adotado foi de 5%.

Resultados: Foram incluídas 288 ablações por FLA; 154 foram feitas com uso ininterrupto de ACO (57,8% com AVK e 42,2% com NOAC). A idade média foi de 57 ± 13 anos. A taxa de complicação hemorrágica durante o procedimento foi de 3% em cada grupo ($p = \text{NS}$). A taxa de AVC/AIT foi, respectivamente, de 56/1.000-pessoas-ano no grupo AVK contra zero/1.000-pessoas-ano no grupo NOAC ($p = 0,02$).

Conclusão: Em nossa população não ocorreram complicações hemorrágicas relacionadas ao procedimento com uso de ACO de forma ininterrupta, incluindo NOACs. Houve maior ocorrência de AVC/AIT no seguimento no grupo de pacientes em uso de AVK, contudo essa diferença pode não ser decorrente apenas do tipo de ACO em uso. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(2):151-156)

Palavras-chave: Anticoagulantes; Vitamina K; Ablação por Cateter; Flutter Atrial; Tromboembolismo.

Abstract

Background: The uninterrupted use of oral anticoagulation (OAC) with vitamin K antagonists (VKAs) for electrophysiology procedures has been more and more recommended. The clinical practice in our service recommends the continuous use of these drugs for atrial flutter ablation. There is little evidence as to the uninterrupted use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in this scenario.

Objective: To compare the rates of complications related with the uninterrupted use of different types of oral anticoagulants in patients referred to atrial flutter (AFL) ablation.

Methods: Historical, single-center cohort of ablation procedures by AFL conducted from November 2012 to April 2016. The primary outcome was the occurrence of hemorrhagic or embolic complication during the procedure. The secondary outcome was the occurrence of stroke or transient ischemic attack (TIA) in follow-up. The statistical significance level was 5%.

Results: There were 288 ablations per AFL; 154 were carried out with the uninterrupted use of OAC (57.8% with VKA and 42.2% with NOAC). Mean age was 57 ± 13 years. The rate of hemorrhagic complication during the procedure was 3% in each group ($p = \text{NS}$). The rate of stroke/TIA was, respectively, of 56/1,000 people-year in the VKA group against zero/1,000 people-year in the NOAC group ($p = 0.02$).

Conclusion: In our population there were no hemorrhagic complications regarding the procedure of OAC use uninterruptedly, including NOACs. There was higher occurrence of stroke/TIA in the follow-up of the group of patients undergoing VKAs; however, this difference may not only be a result of the type of OAC used. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(2):151-156)

Keywords: Anticoagulants; Vitamin K; Catheter Ablation; Atrial Flutter; Thromboembolism.

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

Correspondência: Tiago Luiz Luz Leiria •

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

E-mail: pesquisa.leiria@gmail.com, editoracao-pc@cardiologia.org.br

Artigo recebido em 25/04/2017, revisado em 17/07/2017, aceito em 09/08/2017

DOI: 10.5935/abc.20180001

Introdução

As diretrizes de terapia com anticoagulante oral¹ recomendam a suspensão dessas medicações e a realização de ponte com heparina, quando da realização de uma vasta gama de procedimentos invasivos em Cardiologia. Recentemente, as novas classes de anticoagulantes orais não antagonistas da vitamina K (NOACs: rivaroxabana, apixabana, dabigatrana e edoxabana) se mostraram eficazes na prevenção de eventos tromboembólicos em paciente portadores de fibrilação atrial (FA) e flutter atrial (FLA).²

A ablação por cateter de FLA é um procedimento com alta taxa de sucesso na reversão para o ritmo sinusal.^{3,4} Nesses casos são necessárias, pelo menos, quatro semanas de anticoagulação antes do procedimento, assim como nas cardioversões elétricas, para prevenção de acidente vascular cerebral (AVC) ou fenômenos tromboembólicos que podem ocorrer após a reversão do FLA para ritmo sinusal.⁵ Estudos demonstram que o uso dos NOACs parece ser seguro na prevenção desses fenômenos tromboembólicos para a reversão para ritmo sinusal.^{6,7}

Após a ablação, o uso de anticoagulante é recomendado para todos os pacientes por, no mínimo, um mês após a reversão para ritmo sinusal.⁵ O uso ininterrupto de anticoagulante oral para procedimentos de FA tem se mostrado seguro^{8,9} e nossa instituição adota essa recomendação também para os pacientes com FLA. Nesse cenário, no entanto, há poucos estudos desenvolvidos no Brasil.

O objetivo central do estudo foi demonstrar a segurança do uso ininterrupto de anticoagulação durante ablação de flutter comparando os pacientes em uso de NOACs com os antagonistas da vitamina K (AVKs). Mais especificamente, avaliamos a taxa de complicações hemorrágicas, bem como a ocorrência de eventos tromboembólicos no decorrer do seguimento.

Métodos

Nosso estudo trata-se de uma coorte histórica que inclui os procedimentos de ablação por FLA realizados em nosso serviço de Eletrofisiologia (Instituto de Cardiologia Fundação Universitária de Cardiologia do Rio Grande do Sul). De 5.506 procedimentos realizados entre os meses de novembro de 2012 e abril de 2016, 288 (5,2%) corresponderam a ablações por FLA. A coleta de dados contou com a descrição presente nos laudos eletrofisiológicos e com informações obtidas em prontuário eletrônico e físico disponível. Os pacientes que descontinuaram o acompanhamento no ambulatório do hospital foram selecionados para uma entrevista por telefone, com o consentimento registrado pelo ouvinte.

FLA foi definido como arritmia atrial macrorreentrante, caracterizada eletrocardiograficamente pela presença de ondas F com morfologia constante, com frequência atrial superior a 250 bpm. Considerou-se como FLA típico o eletrocardiograma (ECG) com presença de ondas F negativas nas derivações DII, DIII e a VF, e positivas em V1.³

Os parâmetros de fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e de diâmetro de átrio esquerdo (AE) foram coletados pelo mais recente ecocardiograma encontrado nos registros e que fora realizado anteriormente à ablação, o que inclui tanto exames transesofágicos (ETE) como

transtorácicos (ETT). A fração de ejeção foi calculada utilizando os métodos de Teichholz ou Simpson, de acordo com a presença de disfunção segmentar. Os diâmetros do átrio foram avaliados utilizando o modo M.

Os prontuários foram revisados com o intuito de registrar as informações clínicas necessárias para pontuação no score de CHA₂DS₂VASc (*congestive heart failure, hypertension, age, diabetes, stroke, vascular disease, and female gender*): sexo, idade, diagnósticos de hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM), insuficiência cardíaca congestiva (ICC) ou FEVE < 50%, doença vascular periférica, infarto do miocárdio ou aterosclerose aórtica e histórico de AVE ou acidente isquêmico transitório (AIT). Os referidos diagnósticos foram definidos de acordo com publicações prévias.¹⁰ Foram registrados dados de anticoagulação previamente à realização da ablação.

Foram considerados como uso ininterrupto de anticoagulantes os pacientes que estavam recebendo as seguintes medicações nas quatro semanas anteriores ao procedimento: AVKs (varfarina e femprocumona), com *international normalized ratio* (INR) entre 2 e 3,5, e NOACs (dabigatrana, rivaroxabana e apixabana). Todos os pacientes receberam a dose do NOAC no dia anterior ao procedimento, período da manhã ou da tarde, a critério do médico assistente e de acordo com a posologia do NOAC em uso (uma ou duas vezes ao dia). Nenhum dos casos foi feito com intervalo superior a 24h da administração dos NOACs de uso diário e de 12h dos de tomada dupla. A dose no dia da ablação era instituída quatro horas após a retirada das bainhas introdutoras. Os pacientes em uso de AVK receberam a dose da medicação também quatro horas após a retirada dos introdutores.

Os pacientes foram acompanhados em âmbito ambulatorial, sendo a primeira consulta realizada entre um a três meses após a ablação, por meio de visita clínica e ECG de 12 (ECG). Durante o seguimento desses pacientes, também incluímos os dados referentes a atendimentos de emergência ou de internação realizados em nossa instituição.

Os pacientes que descontinuaram o acompanhamento no ambulatório foram selecionados para uma entrevista por telefone para esclarecer:

- se continuaram em uso do anticoagulante;
- se apresentaram episódio de AVC ou AIT;
- se tiveram alguma complicação tardia relacionada ao procedimento.

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do nosso hospital aprovou o protocolo do estudo e obtivemos consentimento de todos os ouvintes para a realização da entrevista. O estudo tem registro no CEP sob o número UP 5252/16.

Desfechos

Definimos como principais desfechos: a ocorrência de complicação hemorrágica durante o procedimento; entre essas incluímos tamponamento cardíaco, sangramento com necessidade de transfusão, sangramento com queda de dez pontos no hematócrito, complicação vascular local com necessidade de intervenção (eventos hemorrágicos maiores) e hematoma clinicamente não complicado (evento hemorrágico

menor); eventos cardíacos adversos foram considerados como um composto de todas as causas de mortalidade, AVC, AIT durante o acompanhamento.

Um especialista em cada campo validou cada desfecho.

Critérios de exclusão

Foram excluídos todos os pacientes com FLA submetidos a um segundo procedimento, aqueles com história de ablação prévia em outro serviço bem como os FLA esquerdos e aqueles que não fizeram uso ininterrupto de ACO no período periprocedimento. Os pacientes em uso de heparina de baixo peso molecular em dose anticoagulante plena ou heparina não fracionada em infusão intravenosa contínua, embora anticoagulados, não foram incluídos no estudo.

Análise estatística

Os dados foram armazenados e analisados pelo *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). As variáveis contínuas foram expressas como média $\pm$ desvio-padrão e comparadas pelo teste *t* de Student para amostras independentes. As variáveis categóricas foram expressas em porcentagens e comparadas por meio do teste do χ^2 . As variáveis foram consideradas normais de acordo com a observação das medidas de tendência central, curtose e assimetria nos histogramas de frequência. A densidade de incidência foi calculada utilizando a taxa de pessoas-tempo para

a ocorrência de fenômenos tromboembólicos no seguimento pós-ablação. Essa medida foi realizada combinando o número de pessoas e a contribuição do tempo durante o estudo, então utilizada como denominador nas taxas de incidência. Ela foi definida como a soma de unidades de tempo individuais às quais as pessoas na população estudada foram expostas ou em risco para o desfecho de interesse. O nível de significância estatística adotado foi de 5%.

Resultados

No período do estudo foram realizadas 288 ablações por FLA. Dessas, 154 foram realizadas com uso ininterrupto de anticoagulantes orais, sendo esses os casos incluídos no estudo. A Figura 1 demonstra o organograma de inclusão dos casos no estudo. A idade média foi de $57,3 \pm 13,1$ anos, sendo a maioria do sexo masculino (70%). O CHA₂DS₂-VASC médio foi de $2,1 \pm 1,5$ pontos, sendo que 63% possuíam um escore maior ou igual a 2. Das ablações, 98% foram realizadas com cateter de ponta 8 mm – apenas 2% foram realizadas com cateter irrigado.

AVKs foram utilizados de forma ininterrupta em 57,8% dos casos e NOACs, em 42,2% dos participantes. O INR médio foi de $2,54 \pm 0,54$ no grupo AVK no dia da ablação. Os pacientes em uso de NOAC estavam em maior número em ritmo sinusal no dia da ablação. Esses pacientes possuíam átrios esquerdos de menor dimensão. Além disso, eles também faziam mais uso de drogas antiarrítmicas, menor uso de betabloqueadores

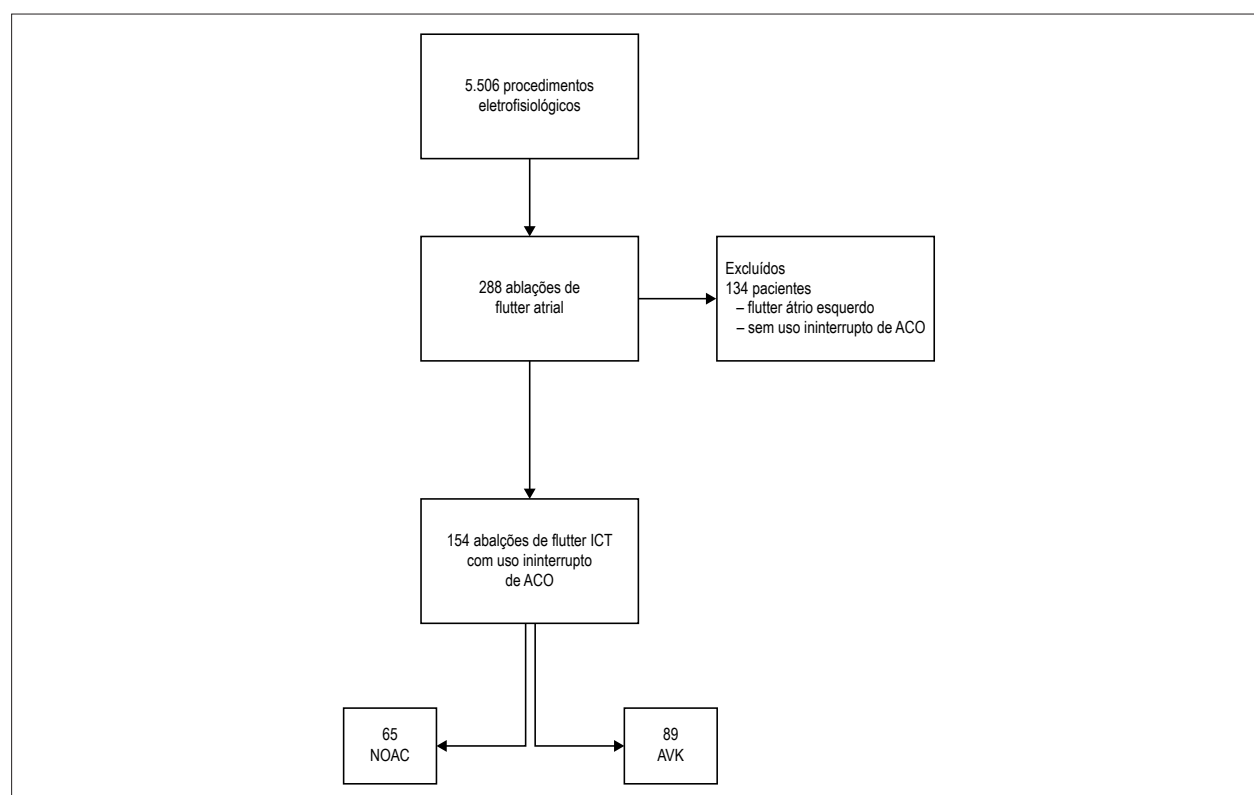


Figura 1 – Fluxograma do estudo. ICT: flutter dependente istmo-cavotricuspídeo; ACO: anticoagulação oral; NOAC: anticoagulantes não antagonistas da vitamina K; AVK: anticoagulantes antagonistas da vitamina K.

Artigo Original

e estatinas, tendo menor prevalência de cirurgia cardíaca prévia quando comparados com os pacientes em uso de AVK. A Tabela 1 demonstra as características clínicas dos pacientes estratificados pelo tipo de anticoagulante em uso. A Tabela 2 exemplifica a frequência de uso dos diferentes tipos de NOACs e AVKs utilizados no estudo.

A taxa de complicação hemorrágica relacionada ao procedimento foi de 3% em cada grupo ($p = 0,97$). Não houve nenhum caso de tamponamento cardíaco ou complicação hemorrágica maior nos pacientes do estudo. As principais complicações relacionadas ao procedimento foram hematomas em região inguinal. A taxa de AVC/AIT foi de 57/1.000-pessoas-ano no grupo AVK contra zero/1.000-pessoas-ano no grupo NOAC ($p = 0,02$).

Discussão

Nosso estudo demonstra a segurança do uso de anticoagulantes orais (AVKs ou NOACs) no período periprocedimento da ablação

por radiofrequência de FLA típico. O uso de anticoagulação periprocedimento baseia-se no achado frequente de trombos atriais ou de contraste ecogênico espontâneo no ecocardiograma transesofágico.¹¹ Os estudos a respeito da anticoagulação oral nesses pacientes, no entanto, são escassos, e não há recomendações claras nas diretrizes a respeito do manejo da anticoagulação periprocedimento para ablação de FLA.^{8,12-14}

Um estudo retrospectivo de 254 pacientes, comparando varfarina e dabigatrana periprocedimento de ablação de FLA e FA, demonstrou resultados semelhantes aos de nossa coorte, com baixas taxas de complicações tromboembólicas e hemorrágicas. No entanto, os autores não explicitam o número de pacientes com FLA incluídos no estudo.¹²

Um segundo estudo retrospectivo com 60 pacientes que utilizaram dabigatrana ou rivaroxabana no período periprocedimento de ablação de FLA demonstrou baixa incidência de complicações hemorrágicas, com 4 sangramentos menores (3 dos 23 pacientes em uso de dabigatrana 150 mg

Tabela 1 – Diferença entre as populações que receberam antagonistas da vitamina K e as que receberam anticoagulantes orais não antagonistas da vitamina K de forma ininterrupta para ablação de flutter atrial

Fator	NOAC (n = 65)	AVK (n = 89)	Valor de p
História prévia de FA	23 (35,4%)	28 (31,5%)	0,77
Idade (anos)	58,1 ± 11,7	56,8 ± 14,1	0,55
Gênero (masculino)	45 (69,2%)	63 (70,8%)	0,97
Ritmo basal sinusal	33 (50,8%)	28 (31,4%)	0,02
FEVE (%)	59,6 ± 12,3	58,0 ± 16,6	0,57
AE (mm)	44,3 ± 6,2	47,7 ± 7,7	0,01
CHA ₂ DS ₂ VASc ≥ 2	64,6%	61,8%	0,852
– HAS	59,4%	73,0%	0,07
– DM	20,6%	20,2%	0,95
– AVC	9,5%	3,4%	0,113
Beta-bloqueadores	55,4%	79,8%	0,002
Bloqueadores do canal de cálcio	10,8%	13,5%	0,79
iECA/BRA	44,6%	55,1%	0,26
Diuréticos	29,2%	41,6%	0,16
Digoxina	12,9%	14,9%	0,90
Estatinas	27,7%	44,9%	0,04
AAS	15,4%	28,1%	0,09
Antiarrítmicos	55,4%	33,7%	0,01
Cirurgia cardíaca prévia	7,7%	38,6%	< 0,001
– Valvar	0,0%	22,7%	0,0001
Cardiopatia isquêmica	10,8%	19,3%	0,22
Cardiopatia congênita	9,2%	9,1%	0,79
Miocardopatia	10,8%	19,3%	0,22
DPOC	3,0%	7,9%	0,36

NOAC: anticoagulantes orais não antagonistas da vitamina K; AVK: anticoagulantes antagonistas da vitamina K; FA: fibrilação atrial; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo; CHA₂DS₂VASc: acrônimo do escore de risco para AVC (congestive heart failure, hypertension, age, diabetes, stroke, vascular disease, and female gender); HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; AVC: acidente vascular cerebral; iECA/BRA: inibidores da enzima conversora do angiotensinogênio/bloqueadores do receptor da angiotensina; AAS: ácido acetilsalicílico; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica. Valor do p expressa a diferença do teste t de Student para variáveis contínuas e do teste do χ^2 nas variáveis categóricas. O nível de significância estatística adotado foi de 5%.

Tabela 2 – Tipo de anticoagulantes orais não antagonistas da vitamina K e antagonistas da vitamina K utilizados de forma ininterrupta para ablação de flutter atrial

NOAC (n = 65)%	AVK (n = 89)%
Rivaroxabana (41) 63,0%	Warfarina (77) 86,5%
Dabigatrana (14) 21,6%	Femprocumona (12) 13,5%
Apixabana (10) 15,4 %	

NOAC: anticoagulante oral não vitamina K dependente; AVK: antagonista da vitamina K.

b.i.d. e 1 dos 11 pacientes em uso de rivaroxabana 20 mg) e nenhum sangramento maior. Um paciente em uso de dabigatrana 110 mg b.i.d. apresentou AVC isquêmico 27h após o procedimento, em uso ininterrupto do anticoagulante e com ecocardiograma transesofágico pré-procedimento que não havia evidenciado trombos atriais. Esse estudo, no entanto, coletou dados somente até a alta hospitalar dos pacientes, portanto os dados de segurança do uso dessas medicações podem estar subestimados.¹⁵

Um terceiro estudo retrospectivo de NOACs nesse cenário comparou pacientes em uso de apixabana (n = 105) pareados com outros que utilizaram femprocumona (n = 210) até a alta hospitalar.¹³ Foram incluídos somente pacientes submetidos à ablação de arritmias atriais esquerdas, diferentemente de nossa coorte, que incluiu somente casos de flutter típico. Todos os pacientes estavam em uso de anticoagulação oral por, pelo menos, quatro semanas e o emprego da anticoagulação foi ininterrupto, com uso de heparina endovenosa durante o procedimento. Não houve eventos tromboembólicos; sangramentos menores ocorreram em 10,5% dos pacientes em uso de apixabana e em 12,3% daqueles em uso de femprocumona (p = 0,61). Nossa coorte demonstrou menos complicações hemorrágicas, no entanto nenhum procedimento realizado abordou o átrio esquerdo.

Atestando a variabilidade do manejo da anticoagulação periprocedimento de ablação de FLA, uma pesquisa conduzida na Europa e no Canadá demonstrou que 6% dos centros não utilizam anticoagulação de rotina em ablação de FLA típico, e que somente 31% dos centros realizam anticoagulação pré-procedimento por um período mínimo de 4 semanas.¹⁶ Com relação ao uso de NOACs, apenas 35% dos centros realizam o procedimento com uso ininterrupto da medicação, e aqueles que suspendem a medicação demonstram grande variação no período de suspensão.

O uso crescente de NOACs desde 2010, conforme demonstrado pelo estudo GARFIELD-AF,¹⁷ aponta para a necessidade de coleta de dados a respeito do uso dessas classes de medicamentos nos mais variados cenários. O cenário da ablação de FLA, no entanto, carece de estudos prospectivos capazes de uniformizar as condutas dos centros de eletrofisiologia. Nosso estudo aponta para a segurança desses medicamentos e pavimenta o caminho para que ensaios clínicos sejam realizados.

Um ponto que deve ser salientado em nosso estudo foi o uso quase que exclusivo de cateter de ablação de ponta larga (8 mm), o que talvez não reflita a realidade de

outros serviços. Existe um sentimento de que na região do istmo-cavotricuspídeo, que possui espessura variando entre 0,5 e 5 mm,^{18,19} a aplicação de alta energia (70 W) possa acarretar um risco aumentado de perfuração. Contudo, os estudos que avaliaram o uso de cateteres com ponta 8 mm, comparativamente aos irrigados, na ablação de FLA istmo-dependente demonstraram não haver uma diferença significativa na ocorrência de lesões por vaporização (“pop”) ou perfuração cardíaca.²⁰⁻²² A ocorrência de carbonização na ponta do cateter, por sua vez, parece ser mais alta do que o irrigado,²⁰ porém esse fato não foi mensurado em nosso estudo.

Limitações do estudo

Como limitações de nosso estudo, citamos que uma parte da coleta de dados foi realizada de forma retrospectiva, por meio da análise de prontuários, o que poderia levar a um viés de aferição dos desfechos. No entanto, nosso centro apresenta uma rotina de cuidados peri e pós-procedimento que contempla as variáveis coletadas, o que mitiga o viés potencial. Ainda, o número de pacientes estudados pode não ter sido suficiente para detectar diferença estatisticamente significativa entre os grupos com relação a desfechos de menor incidência. Outro ponto importante é que, embora a densidade de incidência para eventos isquêmicos tenha sido maior em nosso estudo no grupo AVK, isso não significa uma superioridade de uma estratégia sobre a outra no período pós-ablação. Conforme demonstrado, os pacientes em uso de AVK possuem características diferentes daqueles que usaram NOAC. A comparação entre dois grupos absolutamente distintos de pacientes é uma significativa limitação deste estudo. Além do viés causado pelo desenho retrospectivo, o grupo AVK apresenta quase 23% dos pacientes de etiologia (contra nenhum do grupo NOAC). Os pacientes valvares claramente apresentam maior risco tromboembólico. Ainda, como se trata de um desenho observacional, estratégias para controle rigoroso do tempo no alvo terapêutico (TTR) não foram realizadas e estudos desenvolvidos em nosso serviço demonstram um TTR médio em torno de 50% em nossa população.²³

Conclusão

Esta coorte histórica aponta para a segurança na realização de procedimentos de ablação por radiofrequência de FLA típico com uso ininterrupto de anticoagulantes orais, independentemente da classe desse grupo de medicação.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Análise e interpretação dos dados: Leiria TLL; Obtenção de dados: Medeiros AK, Almeida ED, Ley ALG, Santos CBL; Análise estatística: Medeiros AK, Ley ALG; Redação do manuscrito: Leiria TLL, Almeida ED, Sant’Anna RT, Pires LM, Lima GG; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Sant’Anna RT, Kruse ML, Pires LM, Lima GG.

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.

Aprovação Ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto de Cardiologia / Fundação Universitária de Cardiologia sob o número de protocolo UP 5252/16. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

1. Doherty JU, Gluckman TJ, Hucker WJ, Januzzi JL, Ortel TL, Saxonhouse SJ, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision pathway for periprocedural management of anticoagulation in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a Report of the American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document Task Force. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(7):871-98. doi: 10.1016/j.jacc.2016.11.024.
2. Kakkos SK, Kirkilesis GI, Tsolakis I. Editor's choice: efficacy and safety of the new oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban in the treatment and secondary prevention of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of phase III trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2014;48(5):565-75. doi: 10.1016/j.ejvs.2014.05.001.
3. Page RL, Joglar J, Caldwell M, Calkins H, Conti JB, Deal BJ, et al. 2015 ACC/AHA/HRS Guideline for the management of adult patients with supraventricular tachycardia: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2015;67(13):e27-e115. doi: 10.1016/j.jacc.2015.08.856.
4. Spector P, Reynolds MR, Calkins H, Sondhi M, Xu Y, Martin A, et al. Meta-analysis of ablation of atrial flutter and supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol*. 2009;104(5):671-7. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.04.040.
5. 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):2893-2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
6. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, Camm AJ, Ma CS, Le Heuzey JY, et al; X-VerT Investigators. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2014;35(47):3346-55. doi: 10.1093/eurheartj/ehu367.
7. Goette A, Merino JL, Ezekowitz MD, Zamoryakhin D, Melino M, Jin J, et al; ENSURE-AF investigators. Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet*. 2016;388(10055):1995-2003. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31474-X.
8. Finlay M, Sawhney V, Schilling R, Thomas G, Duncan E, Hunter R, et al. Uninterrupted warfarin for periprocedural anticoagulation in catheter ablation of typical atrial flutter: A safe and cost-effective strategy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21(2):150-4. doi: 10.1111/j.1540-8167.2009.01603.x.
9. Wu S, Yang YM, Zhu J, Wan HB, Wang J, Zhang H, et al. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants compared with uninterrupted vitamin K antagonists in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2016;117(6):926-34. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.12.027.
10. 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.
11. Grönefeld GC, Wegener F, Israel CW, Teupe C, Hohnloser SH. Thromboembolic risk of patients referred for radiofrequency catheter ablation of typical atrial flutter without prior appropriate anticoagulation therapy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003;26(1 Pt 2):323-7. PMID: 12687838.
12. Kaiser DW, Streuer MM, Nagarakanti R, Whalen SP, Ellis CR. Continuous warfarin versus periprocedural dabigatran to reduce stroke and systemic embolism in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation or left atrial flutter. *J Interv Card Electrophysiol*. 2013;37(3):241-7. doi: 10.1007/s10840-013-9793-7.
13. Kaess BM, Ammar S, Reents T, Dillier R, Lennerz C, Semmler V, et al. Comparison of safety of left atrial catheter ablation procedures for atrial arrhythmias under continuous anticoagulation with apixaban versus phenprocoumon. *Am J Cardiol*. 2015;115(1):47-51. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.10.005.
14. Kiehl EL, Makki T, Kumar R, Gumber D, Kwon DH, Rickard JW, et al. Incidence and predictors of right ventricular pacing-induced cardiomyopathy in patients with complete atrioventricular block and preserved left ventricular systolic function. *Heart Rhythm*. 2016;13(12):2272-8. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.09.027.
15. Amara W, Fromentin S, Dompnier A, Nguyen C, Allouche E, Taieb J, et al. New oral anticoagulants in patients undergoing atrial flutter radiofrequency catheter ablation: an observational study. *Future Cardiol*. 2014;10(6):699-705. doi: 10.2217/fca.14.70.
16. Glover BM, Chen J, Hong KL, Boveda S, Baranchuk A, Haugaa KH, et al. Catheter ablation for atrial flutter: a survey by the European Heart Rhythm Association and Canadian Heart Rhythm Society. *Europace*. 2017;19(4):e1. doi: 10.1093/europace/euw392.
17. Camm AJ, Accetta G, Ambrosio G, Atar D, Bassand JP, Berge E, et al; GARFIELD-AF Investigators. Evolving antithrombotic treatment patterns for patients with newly diagnosed atrial fibrillation. *Heart*. 2017;103(4):307-314. doi: 10.1136/heartjnl-2016-309832.
18. Klimek-Piotrowska W, Holda MK, Koziej M, Holda J, Piatek K, Tyrak K, et al. Clinical anatomy of the cavotricuspid isthmus and terminal crest. *PLoS One*. 2016;11(9):e0163383. doi: 10.1371/journal.pone.0163383.
19. Asirvatham SJ. Correlative anatomy and electrophysiology for the interventional electrophysiologist: right atrial flutter. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20(1):113-22. doi: 10.1111/j.1540-8167.2008.01344.x.
20. Melo SL, Scanavacca MI, Darrieux FC, Hachul DT, Sosa EA. Ablation of typical atrial flutter: a prospective randomized study of cooled-tip versus 8-mm-tip catheters. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88(3):273-8. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2007000300004.
21. Leiria TL, Becker G, Kus T, Essebag V, Hadjis T, Sturmer ML. Improved flutter ablation outcomes using a 10mm-tip ablation catheter. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2010;10(11):496-502. PMID: 21197277.
22. Feld G, Wharton M, Plumb V, Daoud E, Friehling T, Epstein L; EPT-1000 XP Cardiac Ablation System Investigators. Radiofrequency catheter ablation of type 1 atrial flutter using large-tip 8- or 10-mm electrode catheters and a high-output radiofrequency energy generator: results of a multicenter safety and efficacy study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(8):1466-72. doi: 10.1016/j.jacc.2003.11.036.
23. Leiria TL, Pellanda L, Miglioranza MH, Sant'anna RT, Becker LS, Magalhães E, et al. Warfarin and phenprocoumon: experience of an outpatient anticoagulation clinics. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(1):41-5. http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2010000100008.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Correlação entre a Variabilidade da Pressão Arterial de Muito Curto Prazo e Curto Prazo em Indivíduos Diabéticos-Hipertensos e Saudáveis

Correlation between Very Short and Short-Term Blood Pressure Variability in Diabetic-Hypertensive and Healthy Subjects

Karina R. Casali,¹ Beatriz D. Schaan,^{2,4} Nicola Montano,³ Daniela Massierer,⁴ Flávio M.F. Neto,⁵ Gabriela H. Teló,² Priscila S. Ledur,² Marília Reinheimer,⁵ Graciele Sbruzzi,¹ Miguel Gus⁴

Instituto de Cardiologia - Fundação Universitária de Cardiologia (IC/FUC);¹ Universidade Federal do Rio Grande do Sul;² L. Sacco Hospital - University of Milan, Milan - Itália;³ Divisão de Cardiologia - Hospital de Clínicas de Porto Alegre;⁴ Serviço de Cardiologia - Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS – Brasil⁵

Resumo

Fundamento: A variabilidade da pressão arterial (PA) pode ser avaliada por meio da monitorização ambulatorial da PA em 24 horas (MAPA-24h), mas sua concordância com os resultados da medição da PA digital (MPAD) ainda não foi estabelecida.

Objetivo: O objetivo deste estudo foi comparar os parâmetros da variabilidade a curto prazo (MAPA-24h) com a variabilidade da PA a muito curto prazo (MPAD) em sujeitos saudáveis (C) e diabéticos-hipertensos (DH).

Métodos: Estudo transversal com 51 sujeitos DH e 12 sujeitos C que se submeteram a MAPA-24h [extraindo *time rate*, desvio padrão (SD) e coeficiente de variação (CV)] e registro batimento-a-batimento em repouso e após manobra de manobra de ortostatismo ativo [MPAD, extraindo parâmetros de variabilidade da PA e da frequência cardíaca (FC) no domínio da frequência, análise espectral por modelagem autoregressiva]. O coeficiente de correlação de postos de Spearman foi utilizado para correlacionar os parâmetros de variabilidade de PA e FC obtidos tanto da MPAD quanto da MAPA-24h (dividida em dia, noite e total). A significância estatística foi estabelecida em $p < 0.05$.

Resultados: Houve uma variação circadiana dos níveis de PA nos grupos C e DH; A PA sistólica e a taxa de tempo foram maiores em indivíduos DH em todos os períodos avaliados. Em indivíduos C, foram apresentadas altas correlações positivas entre o índice de taxa de tempo (MAPA-24h) e o componente de baixa frequência (LF, do inglês *low frequency*) da variabilidade de curto prazo (MPAD, total, $R = 0,591$, $p = 0,043$); desvio padrão (MAPA-24h) com o componente de LF VPA (MPAD, total, $R = 0,608$, $p = 0,036$), coeficiente de variação (24h-ABPM) com VPA total (MPAD, dia, $-0,585$, $p = 0,046$) e índice alfa (MPAD, dia, $-0,592$, $p = 0,043$), taxa de tempo (MAPA-24h) e delta LF/HF (MPAD, total, $R = 0,636$, $p = 0,026$; dia $R = 0,857$, $p < 0,001$). Os registros obtidos dos pacientes DH apresentaram correlações positivas fracas.

Conclusões: Os índices obtidos a partir da MAPA-24h (total, durante o dia) refletem a variabilidade da PA e da FC avaliada pela MPAD em indivíduos saudáveis, o que não se aplica a indivíduos DH. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(2):157-165)

Palavras-chave: Hipertensão; Diabetes Mellitus Tipo 2; Sistema Nervoso Autônomo; Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial.

Abstract

Background: Blood pressure (BP) variability can be evaluated by 24-hour ambulatory BP monitoring (24h-ABPM), but its concordance with results from finger BP measurement (FBPM) has not been established yet.

Objective: The aim of this study was to compare parameters of short-term (24h-ABPM) with very short-term BP variability (FBPM) in healthy (C) and diabetic-hypertensive (DH) subjects.

Methods: Cross-sectional study with 51 DH subjects and 12 C subjects who underwent 24h-ABPM [extracting time-rate, standard deviation (SD), coefficient of variation (CV)] and short-term beat-to-beat recording at rest and after standing-up maneuvers [FBPM, extracting BP and heart rate (HR) variability parameters in the frequency domain, autoregressive spectral analysis]. Spearman correlation coefficient was used to correlate BP and HR variability parameters obtained from both FBPM and 24h-ABPM (divided into daytime, nighttime, and total). Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results: There was a circadian variation of BP levels in C and DH groups; systolic BP and time-rate were higher in DH subjects in all periods evaluated. In C subjects, high positive correlations were shown between time-rate index (24h-ABPM) and LF component of short-term variability (FBPM, total, $R = 0.591$, $p = 0.043$); standard deviation (24h-ABPM) with LF component BPV (FBPM, total, $R = 0.608$, $p = 0.036$), coefficient of variation (24h-ABPM) with total BPV (FBPM, daytime, -0.585 , $p = 0.046$) and alpha index (FBPM, daytime, -0.592 , $p = 0.043$), time rate (24h-ABPM) and delta LF/HF (FBPM, total, $R = 0.636$, $p = 0.026$; daytime $R = 0.857$, $p < 0.001$). Records obtained from DH showed weak positive correlations.

Conclusions: Indices obtained from 24h-ABPM (total, daytime) reflect BP and HR variability evaluated by FBPM in healthy individuals. This does not apply for DH subjects. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(2):157-165)

Keywords: Hypertension; Diabetes Mellitus, Type 2; Autonomic Nervous System; Blood Pressure Monitoring, Ambulatory.

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

Correspondência: Gabriela Teló •

Rua Ramiro Barcelos, 2400 - 2º andar sala 218. CEP 90035-003, Santana, Porto Alegre, RS - Brasil

E-mail: gabitel@hcupa.edu.br

Artigo recebido em 19/05/2017, revisado em 02/07/2017, aceito em 21/07/2017

DOI: 10.5935/abc.20180020

Introdução

A variabilidade da pressão arterial (PA) resulta da interação entre os estímulos ambientais externos, o sistema vascular e a autorregulação biológica da circulação.¹ As anormalidades na variabilidade da PA, avaliadas pela monitorização ambulatorial contínua intra-arterial da PA, estão associadas a resultados desfavoráveis em indivíduos normotensos e hipertensos.²⁻⁴ Métodos não-invasivos, como a medição da pressão digital (MPAD), são boas alternativas à monitorização invasiva da PA, uma vez que são estimativas não-invasivas precisas da PA radial contínua entre cada batimento, fornecendo dados que podem estimar a variabilidade da PA a muito curto prazo.^{5,6} Além disso, os registros entre cada batimento permitem a extração de informações sobre a variabilidade da frequência cardíaca (FC) que está diretamente relacionada ao comprometimento do controle autonômico cardíaco^{7,8} e associada a resultados desfavoráveis tanto na população geral⁹ quanto na diabética.¹⁰ No entanto, devido a razões práticas e econômicas, esse método não pode ser rotineiramente utilizado na avaliação de pacientes ambulatoriais.

O desenvolvimento de monitorização ambulatorial da PA não invasiva de 24 horas (MAPA-24h), com leituras múltiplas ao longo do dia e da noite, possibilitou a realização de estimativas de curto prazo da variabilidade da PA por meio de diversos índices possíveis.¹¹ Entretanto, existem diferenças importantes entre a variabilidade da PA obtida a partir de registros realizados entre cada batimento e os obtidos por MAPA-24h. Além da duração da série – a muito curto prazo (MPAD) ou a curto prazo (MAPA-24h) –, séries de PA obtidas pela MPAD permitem estudar a variabilidade entre cada batimento, enquanto as séries MAPA-24h são amostradas a cada 10-15 minutos dentro de 24 horas.⁶ Embora os métodos não-invasivos de aferição a cada batimento permitam detectar oscilações rápidas resultantes de variações entre as batimentos, não apresentam eficiência para acessar ondas muito lentas em séries curtas. O método MAPA-24h, por sua vez, só detecta variações lentas.^{12,13} Como ambos os métodos fornecem informações sobre sinais de PA provenientes do mesmo sistema cardiovascular, espera-se uma correlação entre componentes oscilatórios de bandas sobrepostas obtidas a partir da MPAD e da MAPA-24h. No entanto, estudos sobre a associação entre a variabilidade da PA avaliada por índices MAPA-24h e danos nos órgãos-alvo mostraram resultados contraditórios.^{4,14}

Nosso artigo teve como objetivo comparar três parâmetros diferentes da variabilidade da PA a curto prazo na MAPA-24h, com variabilidade da PA a muito curto prazo medida por índices obtidos da MPAD em indivíduos saudáveis e em uma população com alto risco cardiovascular, composta por indivíduos DH.

Métodos

Desenho do estudo e população

Este estudo transversal foi realizado no ambulatório do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (RS), um hospital terciário de ensino, e no Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul, Fundação Universitária de Cardiologia, de janeiro de 2009 a

dezembro de 2012. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética de ambas as Instituições (nºs 0469.0.001.000-08 e 4313/09, respectivamente), que são credenciadas pelo Escritório de Proteção à Pesquisa Humana como um Conselho de Revisão Institucional, de acordo com os princípios delineados na Declaração de Helsínque. Após a aprovação do protocolo, todos os sujeitos assinaram um termo de consentimento informado para a participação no estudo. Pacientes adultos de ambos os sexos entre 18 e 65 anos com hipertensão e diabetes mellitus tipo 2 foram convidados a participar do estudo (grupo DH). O grupo controle (C) consistiu de sujeitos hígidos, ou seja, sem diagnóstico ou uso de medicação para hipertensão e diabetes.

Avaliação clínica

Os pacientes foram submetidos à coleta de dados demográficos e clínicos de base. O diabetes mellitus foi definido por dois resultados de glicose plasmática em jejum ≥ 126 mg/dl ou pelo uso de agentes antidiabéticos ou histórico pessoal de diabetes. A pressão arterial foi medida com um esfigmomanômetro aneróide no ambulatório e os valores médios foram estimados após a média de duas medidas. O tamanho do manguito foi selecionado de acordo com a circunferência do braço. A hipertensão foi definida por pressão arterial média $\geq 140/90$ mmHg ou pelo uso de medicação anti-hipertensiva. Após a coleta de dados de linha de base, os sujeitos foram distribuídos aleatoriamente para avaliações, sendo submetidos pela primeira vez à MAPA-24h ou à MPAD. O intervalo entre os dois exames não era superior a 15 dias.

Avaliação de variabilidade da pressão arterial a curto prazo (MAPA-24h)

Todos os indivíduos foram submetidos a uma MAPA-24h em um dia útil normal, com o uso de um monitor Spacelabs 90207 (Spacelabs, Redmond, WA). As medições foram obtidas a cada 15 minutos das 7 da manhã às 11 da noite, e a cada 20 minutos a partir das 11 da noite às 7 da manhã para completar as 24 horas do período estipulado para o estudo. O tamanho do manguito foi selecionado de acordo com a circunferência do braço dos sujeitos.¹⁴

Com base nos resultados da MAPA-24h, as pressões sistólica (PAS) e diastólica (PAD) médias durante as 24 horas foram calculadas para cada paciente. Foram considerados três parâmetros diferentes da variabilidade da PAS: 1) índice de taxa de tempo (taxa de variação da PAS ao passar do tempo em mmHg/min, definida como os primeiros valores derivativos da PAS divididos pelo tempo); 2) coeficiente de variação da PAS em 24 horas (DP/pressão média $\times 100\%$); e 3) desvio padrão médio da PAS de 24 horas. O índice de taxa de tempo permite o cálculo da soma dos coeficientes angulares e visa medir o quão rápido ou lento e em que direção os valores da PAS mudam. A medida foi calculada por meio da seguinte fórmula, onde R é a taxa de variabilidade da PA ao longo do tempo (considerando as diferenças entre as medidas de PA em cada intervalo de tempo) e N é o número de registros:¹⁵

$$R = |\bar{r}| = \frac{\sum_{i=1}^{N-1} |r_i|}{N-1}$$

Além disso, considerando as variações circadianas da PA e possíveis diferenças entre os parâmetros das MAPA-24h diurnas e noturnas, os dados foram divididos em dia e noite de acordo com os relatórios dos pacientes e foram analisados separadamente, considerando ambos os períodos. As diferenças de comportamento circadiano foram calculadas subtraindo-se os valores do período noturno dos valores diurnos para cada parâmetro.

Avaliação da variabilidade da pressão arterial de muito curto prazo (MPAD)

A pressão arterial foi gravada de forma contínua entre cada batimento, com base no sistema FINAPRES (Ohmeda 2300, Monitoring Systems, Englewood, CO, EUA).¹⁶ Neste método, a onda de pressão pode ser monitorada continuamente por um sensor colocado no dedo médio não dominante do paciente, detectando pequenas oscilações apenas. O protocolo experimental teve medidas em dois estágios diferentes: dez minutos em repouso em uma posição sentada e dez minutos após a manobra de ortostatismo ativo (ativação simpática).

O sinal da PA foi digitalizado pelo sistema CODAS (Computer Operated Data Acquisition Software; DATAQ, Instruments, AKRON, OH, USA), com amostragem de 1 kHz e analisado para cada condição. Os tacogramas de intervalos de pulsos (IP) e as séries de sistogramas arteriais sistólicos (AS) foram construídos por meio do algoritmo de Windaq/DATAQ, que identifica os picos sistólicos a partir das ondas da PA. As séries de sistogramas e tacogramas foram analisadas por análise espectral (análise de domínio de frequência) com o uso de um modelo autorregressivo aplicado a intervalos estacionários, que foram selecionados em cada condição de segmento. A estacionariedade de cada série de tempo foi testada como relatado anteriormente.¹⁷ As variações de PA e FC a curto prazo foram avaliadas com base em análises de sistogramas e tacogramas, respectivamente.

Em humanos, a análise de domínio de frequência considera três bandas distintas: alta frequência (*high frequency* - HF), que inclui o intervalo entre 0,15 Hz e 0,4 Hz; baixa frequência (*low frequency* - LF) entre 0,04 Hz e 0,15 Hz; e muito baixa frequência (*very low frequency* - VLF), inferior a 0,04 Hz.^{18,19} A mesma análise foi aplicada às séries de tacograma. Entre os parâmetros obtidos por análise de domínio de frequência, os componentes de LF e HF são distinguidos por significância fisiológica. Eles estão principalmente relacionados a modulações cardíacas simpáticas e parassimpáticas, respectivamente; a relação entre eles – índice LF/HF – está relacionada ao equilíbrio simpático-vagal.²⁰ E os poderes absolutos dos componentes LF e VLF estão predominantemente relacionados à modulação simpática vascular e à modulação do sistema renina-angiotensina na PAS, respectivamente.¹ O índice alfa foi obtido a partir da raiz quadrada da razão entre os componentes LF do tacograma e do sistograma quando a coerência – avaliada por correlação espectral – foi maior que 0,5 entre as bandas²¹ e expressou sensibilidade barorreflexa espontânea. Todas as séries foram analisadas por um pesquisador treinado que também estava cego às condições e aos sujeitos.

Os índices Delta foram calculados para a variabilidade de FC (VFC), índice de LF/HF e componente LF da VPA,

com o uso de valores variáveis antes (repouso) e após a manobra de ortostatismo ativo (ativação simpática, AS) para a normalização, da seguinte forma:

$$\text{Delta} = \frac{\text{AS} - \text{REPOUSO}}{\text{REPOUSO}}$$

Esses índices foram previamente propostos para quantificar as respostas autonômicas à manobra de suspensão.^{22,23}

Medições bioquímicas

As amostras de sangue venoso para medições bioquímicas foram coletadas após 12 horas de jejum. A glicose plasmática foi determinada pelo método da glicose oxidase, a creatinina sérica pela reação de Jaffé e a hemoglobina glicada (HbA1c) por HPLC de permuta iônica (analisador Merck-Hitachi L-9100 HbA1c, Merck, Darmstadt, Alemanha). O colesterol sérico e os triglicerídeos foram medidos por métodos enzimáticos colorimétricos (Merck Diagnostica, Darmstadt, Alemanha, Boehringer Mannheim, Buenos Aires, Argentina) e colesterol HDL por meio de um método direto homogêneo (autoanalisador, ADVIA 1650). O colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) foi calculado por meio da fórmula de Friedewald.²⁴

Análise estatística

Os dados foram expressos como média $\pm$ desvio padrão (DP) ou medianas e intervalos interquartis, de acordo com gráficos de normalidade com testes e porcentagens. Para a comparação das variáveis entre os grupos foram utilizados os testes chi-quadrado de Pearson, *t* de Student não pareado, soma de pontos Mann-Whitney, ANOVA de duas vias com medidas repetidas ou análise de variância para medidas repetidas de Friedman e Student-Newman-Keuls post hoc, conforme indicado. A correlação entre os diferentes índices obtidos por MAPA-24h e MPAD foi analisada pelo coeficiente de correlação de Spearman. As correlações eram consideradas apenas para discussão se fossem estatisticamente significativas e representassem tamanhos de grande efeito, conforme definido por um coeficiente de correlação de 0,50 ou superior.²⁵ Todas as análises estatísticas foram realizadas com o pacote de software estatístico SPSS versão 17.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). A significância estatística foi definida em $p < 0,05$.

Resultados

Doze indivíduos saudáveis (C) e 73 pacientes DH foram selecionados. Todos os C e 51 DH tinham dados completos de MAPA-24h e MPAD. Os controles eram compostos por indivíduos de $51,7 \pm 8,1$ anos com 50% de homens. O grupo DH apresentava $57,3 \pm 8,1$ anos e era formado por 12% de homens. Nesse grupo, 54,9% tinham a PA no consultório bem controlada ($< 130/80$ mmHg) e 35,8% tinham bom controle metabólico ($\text{HbA1c} < 7,0\%$). As características clínicas são mostradas na Tabela 1.

Os resultados da variabilidade da PA a curto prazo (MAPA-24h) são apresentados na Figura 1. Houve diferenças entre os índices obtidos a partir dos períodos total, diurno e noturno para grupos C e DH, confirmando as variações

Artigo Original

Tabela 1 – Características clínicas de sujeitos controles (C) e diabéticos-hipertensos (DH)

Variáveis	Controles (n = 12)	Diabéticos-hipertensos (n = 51)	p
Idade (anos)	51,6 ± 4,4	57,3 ± 8,1	0,011
Masculino	6 (50,0)	11 (20,8)	0,065
IMC (Kg/m ²)	23,5 ± 2,3	30,5 ± 4,2	< 0,001
PAS no consultório (mmHg)	116,0 ± 8,2	139,2 ± 17,2	< 0,001
PAD no consultório (mmHg)	77,0 ± 5,0	80,9 ± 11,9	0,086
Duração da diabetes (anos)	-	6,9 (3,0-10,0)	
Glicemia de jejum (mg/dL)	-	156,5 ± 55,1	
HbA1c (%)	-	8,2 ± 2,0	
Colesterol total (mg/dl)	-	181,2 ± 32,6	
Colesterol HDL (mg/dl)	-	42,6 ± 13,2	
Triglicerídeos (mg/dl)	-	180,5 (132,8 – 248,5)	
Creatina (mg/dl)	-	0,82 ± 0,2	
Microalbuminúria (> 17 µg/min)	-	14 (27,4)	

IMC: índice de massa corporal; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; HbA1c: hemoglobina glicada; HDL: lipoproteína de alta densidade; FBPM: Short-Term Blood Pressure. As variáveis contínuas são expressas como média ± desvio padrão ou intervalo mediano e interquartil (p25-p75) e percentis. Variáveis categóricas são expressas como número (%). As comparações foram testadas pelo teste chi-quadrado de Pearson e pelo teste t de Student.

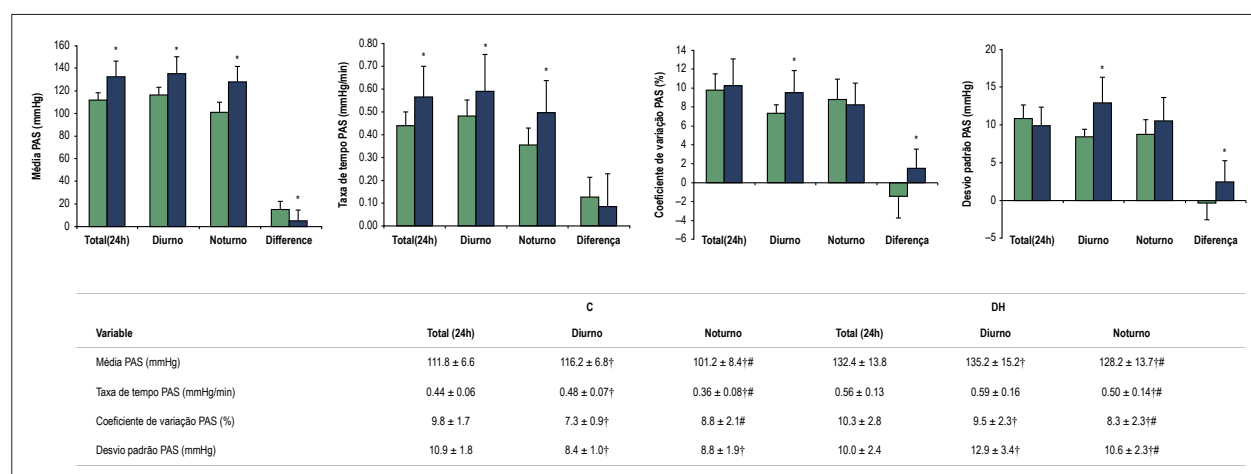


Figura 1 – Variabilidade a curto prazo da PA (MAPA-24h). Os dados são exibidos como média ± DP, pressão arterial sistólica. Análise usando registros de 24 horas (total) divididos em períodos diurnos e noturnos. O gráfico mostra uma comparação entre os grupos de controles (C, barras verdes) e diabéticos-hipertensos (DH, barras azuis), incluindo também diferenças de comportamento circadiano calculadas pela subtração de valores noturnos de valores diurnos (Diferença representada pelas últimas barras de cada gráfico). *p < 0,05 vs. C, teste t de Student. A tabela mostra todos os valores comparados pela análise de variância em classificação de Friedman para medidas repetidas, Student-Newman-Keuls post hoc. † p < 0,05 vs. período total; # p < 0,05 vs. período diurno.

circadianas esperadas e justificando a divisão em períodos. As comparações entre os grupos C e DH são representadas pelo gráfico de barras, que mostra PAS e taxa de tempo mais alta obtida das aferições feitas no grupo DH para todos os períodos avaliados. A média do desvio padrão e o coeficiente de variação da PAS de 24 horas foram diferentes entre C e DH apenas durante o dia. As diferenças de comportamento circadiano, calculadas pela subtração dos valores noturnos dos valores diurnos, mostram uma redução menor da PAS média na noite em pacientes DH, em comparação com os controles. As diferenças obtidas para o coeficiente de variação e a média do desvio padrão da PAS de 24 horas foram positivas no grupo DH, negativas no grupo C e diferentes entre os grupos.

Os resultados da variabilidade da PA a curto prazo e da variabilidade da FC (MPAD) obtidos por análise espectral são apresentados na Tabela 2. Como esperado, a PA foi maior em pacientes DH do que no grupo C em repouso e após a manobra de ortostatismo ativo. A variabilidade da frequência cardíaca, o componente LF da VFC e o índice alfa foram menores em pacientes DH do que no grupo C. A manobra de ortostatismo ativo, aplicada para induzir a ativação simpática, resultou em diferenças para todos os componentes da variabilidade de FC, mostrando a resposta esperada a essa manobra em ambos grupos. No entanto, a variabilidade da PA não mudou após a manobra em indivíduos DH e o índice alfa (sensibilidade barorreflexa espontânea) foi menor em repouso e após a manobra nesse grupo quando comparado aos controles.

Tabela 2 – Variabilidade da pressão arterial a muito curto prazo e variabilidade da frequência cardíaca (MPAD) em repouso e após manobra de bipedistação

Variável	C (n = 12)		DH (n = 51)		Grupo	p	
	Em repouso	Em pé	Em repouso	Em pé		Condição	Interação
PA média (mmHg)	114,6 ± 23,6	112,6 ± 18,2	129,4 ± 17,7	123,8 ± 21,6	0,019	0,494	0,147
VPA a muito curto prazo (mmHg ²)	21,57 ± 12,20	37,17 ± 16,12*	25,27 ± 20,08	25,23 ± 23,04	0,504	0,058	0,047
Componente de LF da VPA (mmHg ²)	1,80 ± 1,13	13,84 ± 11,93	4,59 ± 6,02	9,26 ± 10,61	0,879	< 0,001	0,060
Componente de HF da VPA (mmHg ²)	1,40 ± 1,57	3,73 ± 3,02*	3,44 ± 3,46#	2,25 ± 1,64*	0,538	0,323	< 0,001
FC média (bpm)	66,2 ± 9,3	77,8 ± 8,7*	70,8 ± 11,9	77,2 ± 13,9*	0,419	< 0,001	0,016
VFC (s ²)	1,47 ± 1,71	1,07 ± 0,78	0,73 ± 0,79	0,45 ± 0,42	0,005	0,010	0,658
Componente de LF da VFC (nu)	40,77 ± 16,84	61,48 ± 16,90	31,08 ± 21,07#	40,69 ± 23,62	0,014	< 0,001	0,339
Componente de AF da VFC (nu)	50,65 ± 14,79	30,07 ± 15,33	49,91 ± 22,35	36,19 ± 20,48	0,842	< 0,001	0,464
Índice LF/HF	0,99 ± 0,76	3,33 ± 3,16	1,09 ± 1,54	2,69 ± 4,13	0,902	0,001	0,744
Índice alfa (ms/mmHg)	15,04 ± 9,75	6,43 ± 5,24*	8,24 ± 7,70#	4,72 ± 3,89*	< 0,001	< 0,001	0,003

Dados exibidos como média ± DP. FC: frequência cardíaca; VFC: variabilidade da frequência cardíaca; PA: pressão arterial; VPA: Variabilidade da PA; LF: componente de baixa frequência; HF: componente de alta frequência; *p < 0,05 vs. condição de repouso; #p < 0,05 vs. C; FBPM: Short-Term Blood Pressure. ANOVA de duas vias com medidas repetidas. Post hoc Student-Newman-Keuls.

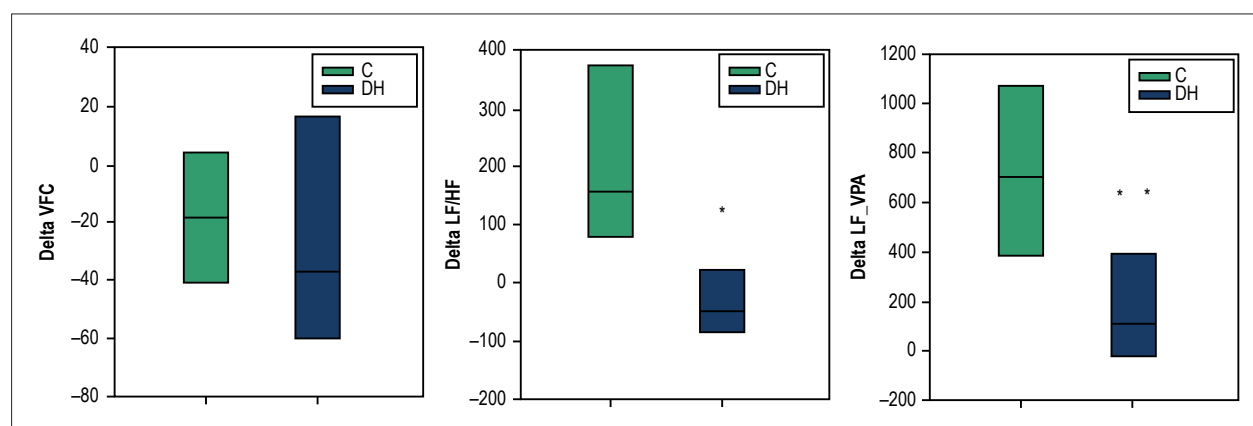


Figura 2 – Resposta autônômica à manobra de manobra de ortostatismo ativo, conforme avaliado por índices delta: Delta VFC (variabilidade da frequência cardíaca), delta LF/HF (baixa frequência/alta frequência) e delta de LF da variabilidade da pressão arterial (LF_VPA), calculado a partir da variabilidade da FC, índice de LF/HF e componente de LF da VPA, respectivamente. Diagramas de caixa (mediana, 25% e 75% de intervalos interquartis) mostrando comparação entre os grupos controles (C, barras verdes) e hipertensos-diabéticos (DH, barras azuis). * p < 0,001 e ** p = 0,009 vs. C, teste U de Mann-Whitney.

A resposta autônômica à manobra de ortostatismo ativo avaliada pelos índices delta (Figura 2) teve uma resposta menor para a relação LF/HF no grupo DH em relação ao grupo C. As mudanças na variabilidade do Delta VFC e delta LF/HF (VPA) não foram diferentes.

As correlações entre as variabilidades de PA de muito curto e curto prazo são mostradas nas Tabelas 3 (grupo C) e 4 (grupo DH). No grupo C, algumas correlações foram encontradas para a aferição em repouso, e algumas após a manobra de ortostatismo ativo. Em repouso, o desvio padrão da PA sistólica de 24 horas (MAPA-24h) foi positivamente correlacionado com o componente LF da variabilidade

da PA (MPAD) na avaliação de 24 horas; o coeficiente de variação (MAPA-24h) foi correlacionado negativamente com a variabilidade da PA total e o índice alfa (MPAD) durante o dia. Após a manobra de ortostatismo ativo, a taxa de tempo (MAPA-24h) foi positivamente correlacionada com o componente LF da variabilidade da PA (MPAD, 24 horas e dia). A taxa de tempo (MAPA-24h) foi correlacionada com o delta LF/HF (MPAD, 24 horas e dia). No grupo DH, embora algumas correlações tenham sido estatisticamente significativas, nenhuma delas apresentou tamanho de efeito significativo (coeficiente de correlação de 0,50 ou superior). Os tamanhos de efeito médios (coeficiente de correlação próximo a 0,50)

Tabela 3 – Correlação entre parâmetros de variabilidade da PA a muito curto prazo (MPAD) e curto prazo (MAPA-24h) – Grupo controle

	24 horas			Dia			Noite		
	Taxa de tempo	Coefficiente de variação	Desvio padrão	Taxa de tempo	Coefficiente de variação	Desvio padrão	Taxa de tempo	Coefficiente de variação	Desvio padrão
EM REPOUSO									
VPA Total R	0,236	-0,042	-0,007	-0,247	-0,585	-0,315	0,555	0,210	0,301
(P)	0,461	0,897	0,983	0,439	0,046	0,319	0,061	0,513	0,341
Componente de LF da VPA R	0,373	0,538	0,608	0,370	0,445	0,559	0,021	0,343	0,438
(P)	0,233	0,071	0,036	0,236	0,147	0,059	0,948	0,276	0,155
Índice alfa R	-0,127	-0,357	-0,322	-0,483	-0,592	-0,524	0,290	-0,056	0,063
(P)	0,695	0,255	0,308	0,111	0,043	0,080	0,361	0,863	0,846
APÓS ATIVAÇÃO SIMPÁTICA (Manobra de manobra de ortostatismo ativo)									
VPA Total R	0,418	0,350	0,427	0,138	-0,172	0,084	0,180	0,392	0,424
(P)	0,176	0,265	0,167	0,670	0,594	0,795	0,575	0,208	0,170
Componente de LF da VPA R	0,591	0,322	0,385	0,649	0,329	0,413	-0,074	0,315	0,263
(P)	0,043	0,308	0,217	0,022	0,296	0,183	0,819	0,319	0,409
Índice alfa R	-0,116	-0,392	-0,322	-0,346	-0,312	-0,322	0,191	-0,503	-0,270
(P)	0,720	0,208	0,308	0,271	0,324	0,308	0,552	0,095	0,397
ÍNDICES DELTA (EM REPOUSO/APÓS ATIVAÇÃO SIMPÁTICA)									
Delta_VFC R	-0,056	-0,070	-0,105	0,353	0,081	-0,042	-0,541	-0,168	-0,340
(P)	0,862	0,829	0,746	0,261	0,803	0,897	0,070	0,602	0,280
Delta_LF/HF R	0,636	0,000	0,217	0,857	0,385	0,392	-0,233	-0,126	0,088
(P)	0,026	1,000	0,499	0,000	0,216	0,208	0,466	0,697	0,787
Delta LF_VPA R	0,299	-0,091	-0,077	0,282	0,011	-0,035	-0,170	-0,035	-0,217
(P)	0,346	0,779	0,812	0,374	0,974	0,914	0,598	0,914	0,498

VPA: variabilidade da pressão arterial; LF: baixa frequência; LF_VPA: Componente de baixa frequência da VPA; FBPM: Short-Term Blood Pressure. Correlação estatística expressa como coeficiente de correlação (R) e significância (P), obtida pela correlação de Spearman.

foram mostrados para a variabilidade da PA total (MAPA-24h), coeficiente de variação e desvio padrão (MPAD, 24 horas e dia). Não houve correlação entre parâmetros de variabilidade de muito curto prazo (MAPA-24h) e de curto prazo (MPAD), considerando-se índices delta para sujeitos DH.

Discussão

As variabilidades de PA e FC foram avaliadas em indivíduos DH e saudáveis por dois métodos bem conhecidos – MAPA-24h e MPAD. O presente estudo buscou possíveis concordâncias entre os resultados de cada método, o que de fato foi observado. As correlações entre índices de variabilidade da PA (taxa de tempo com o componente LF da VPA, desvio padrão com componente LF da VPA e coeficiente de variação com VPA total e índice alfa) e índices de variabilidade de FC (taxa de tempo com delta_LF/HF) foram altas e significativas no grupo controle. Por outro lado, pequenas correlações moderadas foram observadas em pacientes DH somente após a ativação simpática.

Como esperado, houve diferenças entre os índices MAPA-24h obtidos nos períodos total, diurno e noturno devido às variações circadianas bem conhecidas dos níveis de PA,^{26,27} que ocorreram em indivíduos saudáveis e DH. Isso nos leva a concluir que os dados foram adequadamente coletados. Além disso, a divisão de períodos mostrou diferenças entre os grupos apenas quando a coleta de dados incluiu o período do dia, de acordo com relatos anteriores.^{28,29}

Além disso, os índices obtidos a partir da MPAD apresentaram menores VFC, componente LF da VFC e índice alfa (em repouso e após a manobra de ortostatismo ativo) no grupo DH comparado ao grupo C. Esse achado sugere a presença de neuropatia autonômica na população diabética, conforme esperado e previamente demonstrado pela avaliação de índices similares.^{30,31}

Nos controles, as correlações entre a variabilidade da PA de muito curto e curto prazo estavam presentes com dados de MPAD em repouso e após a manobra de ortostatismo ativo, mas somente quando os dados diurnos foram incluídos.

Tabela 4 – Correlação entre parâmetros de variabilidade da PA a muito curto prazo (MPAD) e curto prazo (MAPA-24h) – grupo DH

	24 horas			Dia			Noite		
	Taxa de tempo	Coefficiente de variação	Desvio padrão	Taxa de tempo	Coefficiente de variação	Desvio padrão	Taxa de tempo	Coefficiente de variação	Desvio padrão
EM REPOUSO									
VPA Total R	0,03	0,280	0,240	0,210	0,261	0,286	-0,036	0,026	0,103
(P)	0,486	0,046	0,090	0,152	0,064	0,042	0,807	0,857	0,471
Componente de LF da VPA R	0,330	0,356	0,347	0,332	0,185	0,259	0,234	0,278	0,337
(P)	0,022	0,010	0,013	0,021	0,194	0,066	0,110	0,048	0,016
Índice alfa R	-0,371	-0,250	-0,264	-0,420	-0,171	-0,222	-0,158	-0,151	-0,220
(P)	0,009	0,076	0,062	0,003	0,229	0,117	0,283	0,289	0,122
APÓS ATIVAÇÃO SIMPÁTICA (Manobra de manobra de ortostatismo ativo)									
VPA Total R	0,192	0,403	0,413	0,269	0,447	0,486	0,033	0,029	0,176
(P)	0,191	0,003	0,003	0,065	0,001	0,000	0,826	0,841	0,218
Componente de LF da VPA R	0,140	0,274	0,283	0,156	0,166	0,245	0,042	0,090	0,134
(P)	0,341	0,052	0,044	0,290	0,244	0,083	0,777	0,532	0,349
Índice alfa R	-0,359	-0,206	-0,263	-0,405	-0,098	-0,192	-0,172	-0,306	-0,336
(P)	0,012	0,146	0,063	0,004	0,493	0,177	0,243	0,029	0,016
ÍNDICES DELTA (EM REPOUSO/APÓS ATIVAÇÃO SIMPÁTICA)									
Delta_VFC R	0,054	0,018	-0,011	-0,003	-0,045	-0,058	0,055	0,106	0,059
(P)	0,714	0,901	0,938	0,985	0,754	0,688	0,711	0,460	0,679
Delta_LF/HF R	-0,015	-0,152	-0,099	-0,037	-0,215	-0,190	0,088	0,097	0,083
(P)	0,922	0,291	0,492	0,807	0,134	0,186	0,557	0,501	0,568
Delta LF_VPA R	-0,162	-0,105	-0,077	-0,210	-0,093	-0,070	-0,069	-0,070	-0,097
(P)	0,271	0,464	0,590	0,152	0,515	0,623	0,643	0,623	0,500

VPA: variabilidade da pressão arterial; LF: baixa frequência; LF_VPA: Componente de LF da VPA; DH: Diabetic-Hypertensive. Correlação estatística expressa como coeficiente de correlação (R) e significância (P), obtida pela correlação de Spearman.

Isso provavelmente ocorre porque ambos os métodos avaliam sinais de PA em situações semelhantes, pois a MAPA de 24 horas fornece dados obtidos principalmente durante atividades de rotina com indivíduos em pé (duração média do período noturno ~6,9h). As correlações mais significativas foram as entre o índice de taxa de tempo (MAPA-24h) e o componente LF da variabilidade da PA e delta_LF/HF (MPAD). Também encontramos correlações significantes com o coeficiente de variação (MAPA-24h) e entre o VPA total e o índice alfa em todos os períodos que incluíram dados diurnos. Espera-se que o índice de taxa de tempo obtido por MAPA-24h (período de 24 horas ou dia) em indivíduos saudáveis reflita o que o padrão de referência (MPAD) mostraria, considerando o componente LF da variabilidade da PA e delta_LF/HF.

As fracas correlações observadas entre os índices MAPA-24h e MPAD no grupo DH representam um padrão muito diferente, que certamente está relacionado à doença. Além disso, não houve correlação entre os parâmetros de variabilidade de curto prazo e os índices delta. Essas correlações

são fracas, embora um número quatro vezes maior de pacientes tenha sido avaliado, o que mostraria correlações significativas se de fato existissem. Não podemos excluir que um ou ambos os métodos empregados possam fornecer resultados falsos para esta população específica, uma vez que a MPAD, por exemplo, depende da obtenção de bons sinais de PA e a qualidade dessa informação não era boa por causa de distúrbios vasculares comuns a essa população.³² Portanto, não recomendamos a MAPA-24h para estimar parâmetros de variabilidade da PA de muito curto prazo com base em índices de variabilidade de curto prazo para indivíduos DH.

Atualmente, a avaliação da variabilidade da PA para os vários índices que podem ser obtidos a partir da MAPA-24h ou da monitorização doméstica da pressão arterial não é recomendada por diretrizes^{14,33} para a previsão de risco cardiovascular ou como objetivo adicional para a terapia anti-hipertensiva, já que a literatura não apresenta um consenso sobre estas questões.^{4,14,34,35} É possível que a evidência disponível não seja suficientemente forte para suportar esse uso porque as ferramentas utilizadas não são

Artigo Original

tão confiáveis. Sugerimos que as equações derivadas da medição MAPA-24h para indivíduos não diabéticos seriam úteis para a predição de risco, mas não para pacientes DH. Desconhece-se, no entanto, se este padrão também ocorre em populações formadas apenas por pessoas com hipertensão. O uso da redução da variabilidade da PA como novo alvo a ser explorado em novos ensaios de intervenção relacionados à hipertensão só deve ser considerado após a validação dessa informação.

Considerando a alta prevalência de neuropatia autonômica no diabetes^{36,37} e as alterações típicas dessa complicação detectadas no grupo DH (diferenças de comportamento circadiano, sensibilidade barorreflexa espontânea mais baixa, variabilidade de FC e menores respostas à manobra de levantar-se da relação LF/HF em comparação aos controles), esta complicação foi atribuída a algumas das diferenças observadas em outros índices entre os grupos. A manobra de ortostatismo ativo é geralmente aplicada para induzir a ativação simpática na avaliação da variabilidade da PA a muito curto prazo e, de fato, induziu a resposta autonômica cardíaca esperada para muitos índices nos controles, mas não para a maioria deles em indivíduos DH.

Levando em consideração as características clínicas dos sujeitos DH e tendo em mente que a amostra estudada foi obtida a partir de um centro terciário, muitos pacientes não estavam adequadamente controlados (PA e controle metabólico), indicando um grupo de alto risco. Talvez nessa população de alto risco, a variabilidade encontrada na MAPA-24h ou outros métodos domésticos de avaliação da PA possam não se associar com maior risco cardiovascular além dos valores absolutos de PA sistólica ou diastólica conforme descrito anteriormente.^{34,38} Além disso, as diferenças de idade encontradas poderiam, pelo menos parcialmente, superestimar as diferenças entre os grupos e, portanto, configurar uma limitação deste estudo.

Conclusões

Em resumo, a variabilidade da PA a curto prazo, medida pelo índice de taxa de tempo, desvio padrão ou coeficiente de variação na MAPA-24h, está correlacionada com o componente LF da VPA e delta_LF/HF obtido da MPAD em indivíduos não-diabéticos. Tais achados devem ser avaliados em outros estudos de coorte adequadamente projetados para

esse fim, buscando também relações com desfechos duros. Esta correlação não foi bem estabelecida em indivíduos DH. Alguns índices obtidos a partir da MPAD em sujeitos diabéticos são ferramentas promissoras para o diagnóstico de neuropatia autonômica diabética. Considerando uma referência padrão para o diagnóstico de neuropatia autonômica, esses índices e valores de corte devem ser avaliados em estudos adicionais adequadamente projetados para esse propósito.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Análise e interpretação dos dados: Casali KR, Schaan B, Montano N, Massierer D, Neto FMF, Teló G, Ledur PS, Reinheimer M, Sbruzzi G, Gus M; Obtenção de dados: Casali KR, Schaan B, Montano N, Massierer D, Teló G, Ledur PS, Reinheimer M, Sbruzzi G, Gus M; Análise estatística: Casali KR, Neto FMF, Teló G, Gus M; Obtenção de financiamento: Schaan B, Gus M; Redação do manuscrito: Casali KR; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Schaan B, Montano N, Massierer D, Neto FMF, Teló G, Ledur PS, Reinheimer M, Sbruzzi G, Gus M.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo CNPq e FIPE (Hospital de Clínicas de Porto Alegre).

Vinculação acadêmica

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

Aprovação Ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (RS) e Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul / Fundação Universitária de Cardiologia, sob o número de protocolo 0469.0.001.000-08 e 4313/09, respectivamente. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

1. Stauss HM. Identification of blood pressure control mechanisms by power spectral analysis. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007;34(4):362-8. doi: 10.1111/j.1440-1681.2007.04588.x.
2. Ribeiro AH, Lotufo PA, Fujita A, Goulart AC, Chor D, Mill JG, et al. Association between short-term systolic blood pressure variability and carotid intima-media thickness in ELSA-Brasil baseline. *Am J Hypertens*. 2017;30(10):954-960. doi: 10.1093/ajh/hpx076.
3. Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albini F, Mancia G. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens*. 1993;11(10):1133-7. PMID: 8258679.
4. Parati G, Pomidossi G, Albini F, Malaspina D, Mancia G. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. *J Hypertens*. 1987;5(1):93-8. PMID: 3584967.
5. Parati G, Casadei R, Groppelli A, Di Rienzo M, Mancia G. Comparison of finger and intra-arterial blood pressure monitoring at rest and during laboratory testing. *Hypertension*. 1989;13(6 Pt 1):647-55. PMID: 2500393.
6. Parati G, Ochoa JE, Salvi P, Lombardi C, Bilo G. Prognostic value of blood pressure variability and average blood pressure levels in patients with hypertension and diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36 Suppl 2:S312-24. doi: 10.2337/dcS13-2043.

7. La Rovere MT, Pinna GD, Hohnloser SH, Marcus FI, Mortara A, Nohara R, et al; ATRAMI Investigators. Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias: implications for clinical trials. *Circulation*. 2001;103(16):2072-7. PMID: 11319197.
8. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. 2003;26(5):1553-79. PMID: 12716821.
9. Tsuji H, Larson MC, Venditti FJ Jr, Manders ES, Evans JC, Feldman CL, et al. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1996;94(11):2850-5. PMID: 8941112.
10. Gerritsen J, Dekker JM, TenVoorde BJ, Kostense PJ, Heine RJ, Bouter LM, et al. Impaired autonomic function is associated with increased mortality, especially in subjects with diabetes, hypertension, or a history of cardiovascular disease: the Hoorn Study. *Diabetes Care*. 2001;24(10):1793-8. PMID: 11574444.
11. Wittke E, Fuchs SC, Fuchs FD, Moreira LB, Ferlin E, Cicheler FT, et al. Association between different measurements of blood pressure variability by ABP monitoring and ankle-brachial index. *BMC Cardiovasc Disord*. 2010 Nov 5;10:55. doi: 10.1186/1471-2261-10-55.
12. Castiglioni P, Parati G, Omboni S, Mancia G, Imholz BP, Wesseling KH, et al. Broad-band spectral analysis of 24 h continuous finger blood pressure: comparison with intra-arterial recordings. *Clin Sci (Lond)*. 1999;97(2):129-39. PMID: 10409467.
13. Parati G, di Rienzo M, Omboni S, Castiglioni P, Frattola A, Mancia G. Spectral analysis of 24 h blood pressure recordings. *Am J Hypertens*. 1993;6(6 Pt 2):188S-93S. PMID: 8347316.
14. Hansen TW, Thijs L, Li Y, Boggia J, Kikuya M, Björklund-Bodegård K, et al. Prognostic value of reading-to-reading blood pressure variability over 24 hours in 8938 subjects from 11 populations. *Hypertension*. 2010;55(4):1049-57. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.140798. Erratum in: *Hypertension*. 2010;55(6):e27.
15. Zakopoulos NA, Tsigoulis G, Barlas G, Papamichael C, Spengos K, Manios E, et al. Time rate of blood pressure variation is associated with increased common carotid artery intima-media thickness. *Hypertension*. 2005;45(4):505-12. doi: 10.1161/01.HYP.0000158306.87582.43.
16. Yamakoshi K, Kamiya A, Shimazu H, Ito H, Togawa T. Noninvasive automatic monitoring of instantaneous arterial blood pressure using the vascular unloading technique. *Med Biol Eng Comput*. 1983;21(5):557-65. PMID: 6633005.
17. Porta A, D'Addio G, Guzzetti S, Lucini D, Pagani M. Testing the presence of non stationarities in short heart rate variability series. *Comp Cardiol*. 2004;31:645-8.
18. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation*. 1991;84(2):482-92. PMID: 1860193.
19. Pagani M, Montano N, Porta A, Malliani A, Abboud FM, Birkett C, et al. Relationship between spectral components of cardiovascular variabilities and direct measures of muscle sympathetic nerve activity in humans. *Circulation*. 1997;95(6):1441-8. PMID: 9118511.
20. Montano N, Porta A, Cogliati C, Costantino G, Tobaldini E, Casali KR, et al. Heart rate variability explored in the frequency domain: a tool to investigate the link between heart and behavior. *Neurosci Biobehav Rev*. 2009;33(2):71-80. doi: 10.1016/j.neubiorev.2008.07.006.
21. Fazan R Jr, de Oliveira M, da Silva VJ, Joaquim LF, Montano N, Porta A, et al. Frequency-dependent baroreflex modulation of blood pressure and heart rate variability in conscious mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;289(5):H1968-75. doi: 10.1152/ajpheart.01224.2004.
22. Lucini D, Norbiato G, Clerici M, Pagani M. Hemodynamic and autonomic adjustments to real life stress conditions in humans. *Hypertension*. 2002;39(1):184-8. PMID: 11799100.
23. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res*. 1986;59(2):178-93. PMID: 2874900.
24. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18(6):499-502. PMID: 4337382.
25. Cohen J. A power primer. *Psychol Bull*. 1992;112(1):155-9. PMID: 19565683.
26. Imai Y, Abe K, Munakata M, Sakuma H, Hashimoto J, Imai K, et al. Circadian blood pressure variations under different pathophysiological conditions. *J Hypertens Suppl*. 1990;8(1):S125-32. PMID: 2095380.
27. Matteucci E, Giampietro O. Circadian rhythm of blood pressure in diabetes mellitus: evidence, mechanisms and implications. *Curr Diabetes Rev*. 2012;8(5):355-61. PMID: 22698080.
28. Spallone V, Bernardi L, Maiello MR, Cicconetti E, Ricordi L, Fratio P, et al. Twenty-four-hour pattern of blood pressure and spectral analysis of heart rate variability in diabetic patients with various degrees of autonomic neuropathy. Comparison to standard cardiovascular tests. *Clin Sci (Lond)*. 1996;91 Suppl:105-7. PMID: 8813845.
29. Spallone V, Bernardi L, Ricordi L, Soldà P, Maiello MR, Calciati A, et al. Relationship between the circadian rhythms of blood pressure and sympathovagal balance in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes*. 1993;42(12):1745-52. PMID: 8243821.
30. Chessa M, Butera C, Lanza GA, Bossone E, Delogu A, De Rosa G, et al. Role of heart rate variability in the early diagnosis of diabetic autonomic neuropathy in children. *Herz*. 2002;27(8):785-90. doi: 10.1007/s00059-002-2340-4.
31. May O, Arildsen H. Simple function tests for autonomic neuropathy have a higher predictive value on all-cause mortality in diabetes compared to 24-h heart rate variability. *J Diabetes Complications*. 2012;26(3):246-50. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2012.03.004.
32. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev*. 2013;93(1):137-88. doi: 10.1152/physrev.00045.2011.
33. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mancia G, Mengden T, et al; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. *J Hypertens*. 2005;23(4):697-701. PMID: 15775768.
34. Asayama K, Kikuya M, Schutte R, Thijs L, Hosaka M, Satoh M, et al. Home blood pressure variability as cardiovascular risk factor in the population of Ohasama. *Hypertension*. 2013;61(1):61-9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00138.
35. Zhang Y, Agnoletti D, Safar ME, Blacher J. Effect of antihypertensive agents on blood pressure variability: the Natrilix SR versus candesartan and amlodipine in the reduction of systolic blood pressure in hypertensive patients (X-CELLENT) study. *Hypertension*. 2011;58(2):155-60. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.174383.
36. Ko SH, Song KH, Park SA, Kim SR, Cha BY, Son HY, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction predicts acute ischaemic stroke in patients with Type 2 diabetes mellitus: a 7-year follow-up study. *Diabet Med*. 2008;25(10):1171-7. doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02567.x.
37. Pappachan JM, Sebastian J, Bino BC, Jayaprakash K, Vijayakumar K, Sujathan P, et al. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus: prevalence, risk factors and utility of corrected QT interval in the ECG for its diagnosis. *Postgrad Med J*. 2008;84(990):205-10. doi: 10.1136/pgmj.2007.064048.
38. Leiria L, Ledur M, Severo MD, Becker A, Aguiar D, Massier D, et al. Office hypertension and masked hypertension and their association with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes and hypertension. In: 15th International & 14th European Congress of Endocrinology (ICE/ECE 2012), 05-09 May, 2012; Florence (Italy). *Endocrine Abstracts*; 2012;29:P652.



Controle Autonômico e Vascular em Pré-Hipertensos com Histórico Familiar de Hipertensão Arterial

Autonomic and Vascular Control in Prehypertensive Subjects with a Family History of Arterial Hypertension

Josária Ferraz Amaral,¹ Diana de Medeiros Andrade Borsato,¹ Isabelle Magalhães Guedes Freitas,¹ Edgar Toschi-Dias,² Daniel Godoy Martinez,¹ Mateus Camaroti Laterza¹

Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF),¹ Juiz de Fora, MG; Instituto do Coração (InCor) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,² São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: Indivíduos com histórico familiar de hipertensão arterial sistêmica (HFHAS) e/ou pré-hipertensão apresentam maior risco de desenvolver essa patologia.

Objetivo: Avaliar as funções autonômica e vascular de pré-hipertensos com HFHAS.

Métodos: Vinte e cinco voluntários jovens com HFHAS, sendo 14 normotensos e 11 pré-hipertensos foram submetidos à avaliação da função vascular, por meio da condutância vascular do antebraço (CV) durante repouso e hiperemia reativa (Hokanson®), e da modulação autonômica cardíaca e periférica, quantificada, respectivamente, por meio da análise espectral da frequência cardíaca (ECG) e da pressão arterial sistólica (PAS) (FinometerPRO®). A análise da função de transferência foi utilizada para mensurar o ganho e o tempo de resposta do barorreflexo. A significância estatística adotada foi $p \leq 0,05$.

Resultados: Pré-hipertensos, em relação aos normotensos, tem maior CV tanto em repouso ($3,48 \pm 1,26$ vs. $2,67 \pm 0,72$ unidades; $p = 0,05$) quanto no pico hiperemia reativa ($25,02 \pm 8,18$ vs. $18,66 \pm 6,07$ unidades; $p = 0,04$). Os índices da modulação autonômica cardíaca foram semelhantes entre os grupos. Entretanto, na modulação autonômica periférica, foi observado, nos pré-hipertensos em relação aos normotensos, maior variabilidade ($9,4 [4,9-12,7]$ vs. $18,3 [14,8-26,7]$ mmHg²; $p < 0,01$) e maiores componentes espectrais de muito baixa ($6,9 [2,0-11,1]$ vs. $13,5 [10,7-22,4]$ mmHg²; $p = 0,01$) e baixa frequências ($1,7 [1,0-3,0]$ vs. $3,0 [2,0-4,0]$ mmHg²; $p = 0,04$) da PAS. Adicionalmente, observamos menor ganho do controle barorreflexo nos pré-hipertensos em relação aos normotensos ($12,16 \pm 4,18$ vs. $18,23 \pm 7,11$ ms/mmHg; $p = 0,03$), porém, tempo de retardo semelhante ($-1,55 \pm 0,66$ vs. $-1,58 \pm 0,72$ s; $p = 0,90$).

Conclusão: Pré-hipertensos com HFHAS tem disfunção autonômica e condutância vascular aumentada quando comparados a normotensos com o mesmo fator de risco. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(2):166-174)

Palavras-chave: Hipertensão / genética; Sistema Nervoso Autonômico; Fatores de Risco; Endotélio Vascular / fisiopatologia.

Abstract

Background: Individuals with a family history of systemic arterial hypertension (FHSAH) and / or prehypertension have a higher risk of developing this pathology.

Objective: To evaluate the autonomic and vascular functions of prehypertensive patients with FHSAH.

Methods: Twenty-five young volunteers with FHSAH, 14 normotensive and 11 prehypertensive subjects were submitted to vascular function evaluation by forearm vascular conductance (VC) during resting and reactive hyperemia (Hokanson®) and cardiac and peripheral autonomic modulation, quantified, respectively, by spectral analysis of heart rate (ECG) and systolic blood pressure (SBP) (FinometerPRO®). The transfer function analysis was used to measure the gain and response time of baroreflex. The statistical significance adopted was $p \leq 0.05$.

Results: Pre-hypertensive individuals, in relation to normotensive individuals, have higher VC both at rest (3.48 ± 1.26 vs. 2.67 ± 0.72 units, $p = 0.05$) and peak reactive hyperemia (25.02 ± 8.18 vs. 18.66 ± 6.07 units, $p = 0.04$). The indices of cardiac autonomic modulation were similar between the groups. However, in the peripheral autonomic modulation, greater variability was observed in prehypertensive patients compared to normotensive individuals ($9.4 [4.9-12.7]$ vs. $18.3 [14.8-26.7]$ mmHg²; $p < 0.01$) and higher spectral components of very low ($6.9 [2.0-11.1]$ vs. $13.5 [10.7-22.4]$ mmHg²; $p = 0.01$) and low frequencies ($1.7 [1.0-3.0]$ vs. $3.0 [2.0-4.0]$ mmHg²; $p = 0.04$) of SBP. Additionally, we observed a lower gain of baroreflex control in prehypertensive patients compared to normotensive patients (12.16 ± 4.18 vs. 18.23 ± 7.11 ms/mmHg, $p = 0.03$), but similar delay time (-1.55 ± 0.66 vs. -1.58 ± 0.72 s, $p = 0.90$).

Conclusion: Prehypertensive patients with FHSAH have autonomic dysfunction and increased vascular conductance when compared to normotensive patients with the same risk factor. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(2):166-174)

Keywords: Hypertension / genetic; Autonomic Nervous System; Risk Factors; Endothelium, Vascular / physiopathology.

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

Correspondência: Josária Ferraz Amaral •

Universidade Federal de Juiz de Fora - Faculdade de Educação Física e Desportos.

Campus Universitário, S/N. CEP 36036-900, Martelos, Juiz de Fora, MG – Brasil.

E-mail: josaria_ferraz@hotmail.com

Artigo recebido em 15/06/2017, revisado em 18/09/2017, aceito em 27/09/2017

DOI: 10.5935/abc.20180006

Introdução

A prevenção primária tem sido recomendada para os indivíduos com risco aumentado para desenvolver hipertensão arterial sistêmica (HAS). Dentre eles se destacam aqueles indivíduos que tem histórico familiar de HAS (HFHAS)^{1,2} e/ou pré-hipertensão.³

A razão para a maior suscetibilidade dos descendentes de hipertensos para desenvolver HAS não está completamente elucidada. Entretanto, estudos apontam que anormalidades autonômicas, tais como o aumento da modulação simpática,⁴ a redução da variabilidade da frequência cardíaca⁴ e a diminuição da sensibilidade barorreflexa⁵ estão entre as alterações que podem contribuir para o desencadeamento da HAS em normotensos filhos de hipertensos. Adicionalmente, anormalidades vasculares também têm sido consideradas candidatas potenciais para o surgimento da HAS nessa população.^{6,7}

Em pré-hipertensos, de modo semelhante aos indivíduos com HFHAS, as disfunções autonômica^{8,9} e vascular¹⁰ também têm sido apontadas como os principais fatores etiológicos da elevação pressórica.

Embora a pré-hipertensão tenha uma forte predisposição genética,^{11,12} os mecanismos fisiopatológicos responsáveis pela elevação pressórica em indivíduos com ambos os fatores de risco, ou seja, pré-hipertensão e HFHAS, ainda não são conhecidos. Sendo assim, este estudo teve como objetivo avaliar as funções autonômica e vascular de indivíduos pré-hipertensos com HFHAS.

Métodos

Amostra

A partir do cálculo amostral realizado com base na diferença da modulação simpática cardíaca de 0,31 ms² entre as médias dos grupos normotenso e pré-hipertenso,¹³ desvio-padrão de 0,21 ms², erros alfa de 5% e beta de 20%, seriam necessários 7 indivíduos em cada grupo. A amostra foi constituída por 25 voluntários, subdivididos de acordo aos níveis pressóricos nos grupos normotenso (PAS < 121 mmHg e/ou PAD < 80 mmHg; n = 14) e pré-hipertenso (PAS entre 121 e 139 mmHg e/ou PAD entre 80 e 89 mmHg; n = 11).¹⁴ Todos os voluntários tinham HFHAS definido como pai, mãe ou ambos com diagnóstico de HAS, o qual foi avaliado por meio de questionário.

Como critérios de inclusão foram adotados idade entre 18 e 40 anos, PAS menor que 140 mmHg, PAD menor que 90 mmHg e não estar envolvido em exercícios físicos sistematizados há, no mínimo, seis meses prévios à pesquisa. Além disso, foram incluídos apenas os voluntários que possuíam resultados de exames laboratoriais de sangue em seu prontuário médico realizados, no máximo, 30 dias antes do início da pesquisa. Indivíduos com doenças cardiometabólicas, tabagistas ou em tratamento com drogas que pudessem interferir no sistema cardiovascular não foram incluídos.

Este estudo foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa Humana do HU/UFJF sob o parecer nº 720/370. Todos os voluntários assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Medidas e procedimentos

Antropometria

Para as medidas de massa corporal e estatura foram utilizados, respectivamente, balança com precisão de 0,1 kg e estadiômetro escalonado com precisão de 0,5 cm acoplado à mesma (Líder®). O índice de massa corporal foi calculado dividindo-se a massa corporal pela estatura ao quadrado (kg/m²).¹⁵ A circunferência da cintura foi mensurada utilizando-se uma fita métrica inextensível (Cescor®), com precisão de 0,1 cm. Todas essas variáveis acima foram aferidas segundo os critérios estabelecidos pelo American College of Sports Medicine.¹⁶

Pressão arterial, frequência cardíaca e frequência respiratória

Com o voluntário em posição supina e em repouso, foram monitorados simultaneamente a pressão arterial (PA), a frequência cardíaca e a frequência respiratória durante 15 minutos. A PA batimento a batimento foi monitorada por fotopletismografia infravermelha digital (FinometerPRO®) no braço dominante do voluntário. As frequências cardíaca e respiratória foram registradas continuamente (Biopac®) utilizando eletrocardiograma na derivação II e cinta piezoelétrica torácica, respectivamente.

Todos os sinais adquiridos foram reconstruídos, digitalizados e gravados em microcomputador com frequência de amostragem de 1 kHz e resolução de 16 bits para posterior realização da análise.

Fluxo sanguíneo muscular do antebraço e condutância vascular durante repouso e hiperemia reativa

O fluxo sanguíneo muscular do antebraço foi avaliado utilizando pletismografia de oclusão venosa (Pletismógrafo Hokanson®). O voluntário foi posicionado em decúbito dorsal e o antebraço não dominante foi elevado acima do nível do coração para garantir adequada drenagem venosa.

Um tubo silástico preenchido com mercúrio, conectado ao transdutor de baixa pressão e ao pletismógrafo, foi colocado ao redor do antebraço do voluntário, a cinco centímetros de distância da articulação úmero-radial. Um manguito foi posicionado ao redor do punho e outro na parte superior do braço do voluntário. O manguito posicionado no punho foi insuflado a nível pressórico supra sistólico (200 mmHg) um minuto antes do início das medidas e foi mantido insuflado durante todo o procedimento. Em intervalos de 15 segundos, o manguito posicionado no braço foi insuflado a nível pressórico supra venoso (60 mmHg) pelo período de sete a oito segundos, em seguida foi desinsuflado rapidamente e mantido pelo mesmo período. Esse procedimento totalizou quatro ciclos por minuto.

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

A avaliação da condutância vascular periférica foi realizada por meio da divisão do fluxo sanguíneo vascular periférico pela PA média (mmHg), multiplicada por 100 e expressa em “unidades”.¹⁷

Após a medida do fluxo sanguíneo do antebraço no repouso durante três minutos, o manguito de oclusão posicionado no braço foi insuflado a 200 mmHg por cinco minutos. Um minuto antes da deflação do mesmo, o manguito posicionado no punho foi insuflado também a 200 mmHg permanecendo assim até a conclusão da mensuração. Finalizados os cinco minutos de oclusão, o manguito do braço foi rapidamente desinsuflado para induzir a hiperemia reativa e o fluxo sanguíneo foi registrado durante os três minutos seguintes, mantendo o protocolo de ciclos, inflando-se a 60 mmHg durante 10 segundos seguido de 10 segundos de deflação.¹⁸ Foi considerado fluxo pico, o valor do fluxo da primeira onda após o início da hiperemia reativa.

Durante a avaliação do fluxo sanguíneo do antebraço no repouso e do protocolo de hiperemia reativa, a PA foi mensurada batimento a batimento (FinometerPRO®). Adicionalmente, durante o período de repouso, o débito cardíaco, a contratilidade do ventrículo esquerdo (dP/dT máxima) e a resistência periférica total também foram mensuradas pelo mesmo equipamento. Para o cálculo do índice cardíaco o débito cardíaco foi corrigido pela área de superfície corporal.¹⁹

Modulação autonômica cardíaca e periférica

As variabilidades do iRR, da PAS e da atividade respiratória foram avaliadas no domínio da frequência por meio da análise espectral autorregressiva.

Em segmentos estacionários de 250 a 300 pontos, as séries temporais do iRR, da respiração e da PAS foram decompostas em seus componentes de frequência pelo método autorregressivo, utilizando o recurso de Levinson-Durbin e o critério de Akaike para a escolha da ordem do modelo.²⁰ Esse procedimento permitiu a quantificação automática da frequência central e da potência de cada componente relevante do espectro. Os componentes espectrais da banda de frequência entre 0 e 0.04 Hz foram considerados muito baixa frequência (MBF), a banda de frequência entre 0.04 e 0.15 Hz foi considerada baixa frequência (BF) e a banda de frequência entre 0.15 e 0.40 Hz, sincronizada com a respiração, considerada alta frequência (AF). Devido ao curto período de registro, o componente MBF da variabilidade do iRR não apresenta explicação fisiológica bem estabelecida²¹ enquanto a MBF da variabilidade da PAS parece estar relacionada à função vascular miogênica.²² Já o componente BF da variabilidade do iRR reflete, predominantemente, a modulação simpática cardíaca e o componente AF, sincronizado com a respiração, a modulação parassimpática cardíaca.²¹ Na variabilidade da PAS, o componente BF quantifica a modulação simpática vasomotora, enquanto o AF reflete o efeito mecânico da respiração no coração e nos vasos e não representa um índice autonômico.²³

A potência espectral de cada componente da variabilidade do iRR e da PAS foi calculada em termos absoluto e em unidades normalizadas.²¹ A razão entre os componentes

BF e AF do iRR foi calculada para quantificar o balanço simpato-vagal cardíaco.

Controle barorreflexo arterial

O ganho e o tempo de retardo de resposta do controle barorreflexo da frequência cardíaca foram mensurados por meio da análise da função de transferência, utilizando o procedimento de identificação autorregressiva bivariada.²⁴ Esse procedimento permitiu a quantificação da coerência, do desvio de fase e do ganho entre as séries temporais do iRR (sinal de saída) e da PAS (sinal de entrada) conforme descrito por Freitas et al.²⁴

Neste estudo, o ganho foi calculado sempre que a coerência entre os sinais foi maior que 0.5 e o desvio de fase negativo na banda BF, o que indica que as alterações na PAS precediam as mudanças no iRR. Além disso, vale ressaltar que a coerência, o desvio de fase, o ganho e o tempo de retardo do controle barorreflexo da frequência cardíaca foram quantificados na frequência central correspondente à máxima coerência dentro da banda BF.

Protocolo experimental

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

Os voluntários responderam à anamnese que contemplou os dados clínicos dos mesmos e de seus pais e foram submetidos à avaliação antropométrica. Após os voluntários permanecerem 10 minutos em repouso em posição supina, foi iniciado o registro simultâneo da frequência cardíaca, da frequência respiratória e da PA por 15 minutos em repouso. Em seguida, o fluxo sanguíneo muscular do antebraço foi mensurado durante três minutos de repouso e três minutos de hiperemia reativa.

Análise estatística

Os dados foram apresentados como média $\pm$ desvio padrão da média ou como mediana e intervalo interquartil. Para verificar a normalidade da distribuição de todas as variáveis analisadas, utilizou-se o teste de Shapiro-Wilk. Além disso, também foi verificado o pressuposto de homogeneidade de variância pelo teste de Lèvene. A distribuição dos sexos entre os grupos foi apresentada em valores absolutos e percentuais. O teste exato de Fisher foi empregado para verificar a possível diferença entre as proporções dos sexos e de voluntários com ambos os pais hipertensos nos grupos.

As possíveis diferenças relacionadas às características demográficas, clínicas e autonômicas dos grupos foram verificadas por meio do Teste *t* de Student não pareado para os dados que apresentaram distribuição normal e U de Mann-Whitney para as variáveis que violaram esse pressuposto. A análise de variância de dois fatores para medidas repetidas foi utilizada para testar as possíveis diferenças entre os grupos na condutância vascular durante repouso e hiperemia reativa. Os efeitos principais e os de interação foram analisados com ajuste do intervalo de confiança por Bonferroni.

Todas as análises estatísticas foram realizadas pelo software SPSS® versão 20. A significância estatística adotada foi $p \leq 0,05$.

Resultados

Dos 25 voluntários analisados, um voluntário normotenso não atendeu aos critérios de aceitabilidade das análises da modulação autonômica cardíaca e periférica e, um voluntário normotenso e dois pré-hipertensos não atenderam a análise da função barorreflexa arterial.

A tabela 1 apresenta as características demográficas e clínicas dos grupos avaliados. Além dos exames laboratoriais de glicemia, colesterol total e triglicérides (Tabela 1), 13 voluntários normotensos e nove pré-hipertensos dosaram os níveis séricos de creatinina ($0,85 \pm 0,21$ e $0,94 \pm 0,21$ mg/dl, respectivamente; $p = 0,350$) e nove normotensos e sete pré-hipertensos dosaram os níveis séricos de ácido úrico ($4,09 \pm 1,55$ e $4,84 \pm 1,12$ mg/dl, respectivamente; $p = 0,296$). Não foram observadas diferenças entre os grupos em nenhuma das variáveis laboratoriais analisadas. A análise da função vascular, mensurada por meio da condutância vascular do antebraço durante repouso e hiperemia reativa está representada na figura 1. A condutância vascular aumentou durante a hiperemia tanto no grupo normotenso ($p < 0,01$) quanto no pré-hipertenso ($p < 0,01$). Além disso, apesar de o grupo pré-hipertenso ter apresentado maior condutância vascular do antebraço tanto no repouso ($p = 0,05$) quanto no pico de hiperemia reativa ($p = 0,04$), essa diferença entre os grupos tende a ser mais pronunciada durante a manobra de hiperemia reativa (efeito interação: $p = 0,05$).

Os índices da modulação autonômica cardíaca foram semelhantes entre os grupos (Tabela 2). Entretanto, na modulação autonômica periférica, foi observada maior variabilidade

(Variância_{PAS}) e maiores componentes espectrais MBF_{PAS} e BF_{PAS} nos pré-hipertensos em relação aos normotensos (Tabela 2). Adicionalmente, observamos menor ganho do controle barorreflexo nos pré-hipertensos (Ganho BF_{PAS-iRR}), porém, tempo de retardo BF_{PAS-iRR} semelhante entre os grupos (Figura 2).

A tabela 3 apresenta a frequência central, o desvio de fase e a coerência do componente BF da relação PAS-iRR, bem como a frequência central e a coerência dos componentes BF e AF da relação entre a atividade respiratória e o iRR.

Discussão

O principal achado deste estudo é que a disfunção autonômica periférica precede a possível disfunção vascular em indivíduos pré-hipertensos com HFHAS.

Conforme esperado, o grupo pré-hipertenso apresentou maior PAS e PAD. Tendo em vista que os valores pressóricos são determinados pelo débito cardíaco e pela resistência vascular periférica, neste estudo, o aumento do débito cardíaco por meio do aumento do volume sistólico, possivelmente, modulado por maior contratilidade cardíaca, parece estar relacionado à elevação pressórica, uma vez que tanto a frequência cardíaca quanto a resistência vascular periférica foram semelhantes entre os grupos. Resultados semelhantes foram obtidos por Davis et al.,¹² os quais também observaram elevação do índice cardíaco e da contratilidade cardíaca, porém resistência periférica semelhante, em indivíduos jovens pré-hipertensos quando comparados aos normotensos. Assim, embora o achado hemodinâmico típico da hipertensão seja a elevação da resistência periférica, a elevação do débito cardíaco parece ser a responsável pela elevação pressórica nas fases iniciais do desenvolvimento da doença.²⁵

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas da amostra

Variável	Normotenso (n = 14)	Pré-hipertenso (n = 11)	p
Sexo masculino n (%)	5 (35,7)	6 (54,5)	0,43 ^a
Filhos de ambos os pais hipertensos n (%)	4 (28,6)	5 (45,5)	0,43 ^a
Idade (anos)	30 ± 6	29 ± 4	0,57 ^b
IMC (kg/m ²)	24 ± 4	25 ± 3	0,28 ^b
Circunferência de cintura (cm)	79 ± 11	82 ± 9	0,51 ^b
Glicemia (mg/dl)	83 [80-93]	89 [83-93]	0,23 ^c
Colesterol total (mg/dl)	177,9 ± 39,6	187,3 ± 29,7	0,53 ^b
Triglicérides (mg/dl)	91,5 [57,9-131]	103,5 [63-148]	0,60 ^c
PAS (mmHg)	116 [105-119]	128 [124-132]	< 0,01 ^c
PAD (mmHg)	67 [60-71]	75 [71-75]	< 0,01 ^c
Índice cardíaco (L/min/m ²)	3,3 ± 0,3	3,7 ± 0,6	0,05 ^b
Resistência periférica total (mmHg/L)	15,0 [13,8-16,0]	13,8 [12,4-15,7]	0,15 ^c
Índice de contratilidade cardíaca (mmHg/s)	1113 ± 195	1340 ± 167	< 0,01 ^b
Frequência cardíaca (bpm)	67 [63-69]	63 [62-76]	0,70 ^c
Frequência respiratória (ipm)	17 ± 2	17 ± 4	1,00 ^b

Dados apresentados como média ± desvio padrão da média ou mediana [intervalo interquartil]; valor absoluto e percentual para sexo masculino; ^a: Teste exato de Fisher;

^b: Teste t de Student não pareado; ^c: Teste U de Mann-Whitney; IMC: índice de massa corpórea; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica.

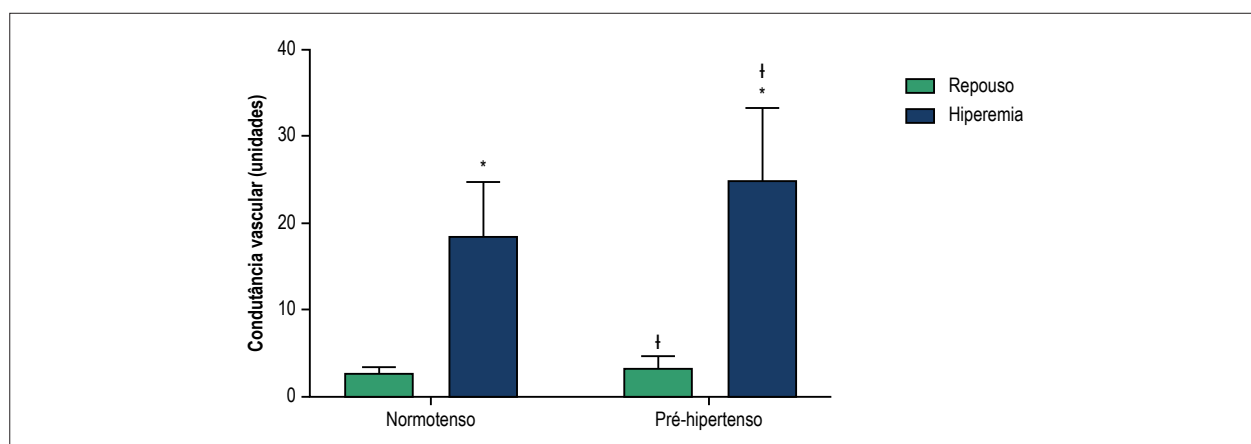


Figura 1 – Função vascular. Dados representados como média $\pm$ desvio padrão; ANOVA de dois fatores para medidas repetidas: *: diferenças significativas em relação ao repouso; †: diferenças significativas em relação ao grupo normotenso.

Tabela 2 – Modulação autonômica cardíaca e periférica

Variável	Normotenso (n = 13)	Pré-hipertenso (n = 11)	p
Modulação cardíaca			
Variância _{IRR} (ms ²)	2050 [985-3264]	1718 [1067-3806]	0,50 ^b
MBF _{IRR} (ms ²)	905 $\pm$ 699	1178 $\pm$ 625	0,33 ^a
BF _{IRR} (ms ²)	565 [277-1067]	413 [263-1360]	0,98 ^b
AF _{IRR} (ms ²)	481 [212-897]	340 [195-606]	0,54 ^b
BF _{IRR} (un)	51 $\pm$ 19	57 $\pm$ 17	0,46 ^a
AF _{IRR} (un)	49 $\pm$ 19	43 $\pm$ 17	0,46 ^a
BF/AF	0,90 [0,58-1,87]	1,52 [0,98-1,91]	0,50 ^b
Modulação periférica			
Variância _{PAS} (mmHg ²)	9,4 [4,9-12,7]	18,3 [14,8-26,7]	<0,01 ^b
MBF _{PAS} (mmHg ²)	6,9 [2,0-11,1]	13,5 [10,7-22,4]	0,01 ^b
BF _{PAS} (mmHg ²)	1,7 [1,0-3,0]	3,0 [2,0-4,0]	0,04 ^b
AF _{PAS} (mmHg ²)	2,0 [1,0-2,0]	1,0[1,0-2,5]	0,77 ^b
Respiração			
BF (un)	0 [0-6]	0 [0-12]	0,92 ^b
AF (un)	100 [94-100]	100 [88-100]	0,92 ^b

Dados apresentados como média $\pm$ desvio padrão da média ou mediana [intervalo interquartil]; ^a: Teste t de Student não pareado; ^b: Teste U de Mann-Whitney; IRR: intervalo RR; PAS: pressão arterial sistólica; MBF: muito baixa frequência; BF: baixa frequência; AF: alta frequência; un: unidades normalizadas.

Adicionalmente, estudos têm demonstrado prejuízos na função vascular de pré-hipertensos tais como redução da vasodilatação dependente do endotélio, avaliada por meio da infusão de acetilcolina,¹⁰ redução da concentração plasmática de substâncias vasodilatadoras, como o óxido nítrico²⁶ e elevação de vasoconstritores como a endotelina-1.^{10,26} Entretanto, neste estudo, observamos maior condutância vascular do antebraço tanto no repouso quanto no pico de hiperemia reativa nos pré-hipertensos quando comparados aos normotensos. Outros estudos, também utilizando a técnica de pletismografia de oclusão venosa, obtiveram resultados controversos no que diz respeito à função vascular de pré-

hipertensos. Por exemplo, Schwartz et al.,²⁷ avaliaram a condutância vascular do antebraço em repouso de homens jovens normotensos e pré-hipertensos e não observaram diferenças entre os grupos. Já Beck et al.,²⁸ avaliaram jovens de ambos os sexos e observaram menor condutância vascular nos pré-hipertensos em relação aos normotensos.

Já durante a manobra de hiperemia reativa, Beck et al.,²⁶ e Beck et al.,²⁸ em contraposição aos resultados deste estudo, observaram menor fluxo pico nos pré-hipertensos utilizando, respectivamente, as técnicas de pletismografia de oclusão venosa e ultrassom de alta resolução. As divergências entre os

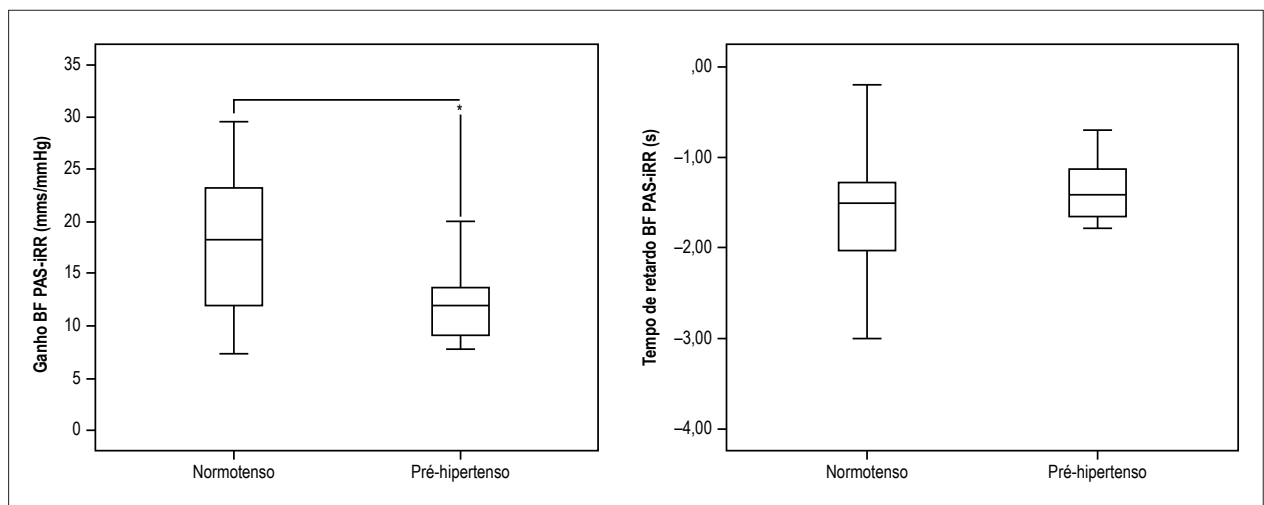


Figura 2 – Ganho BF PAS-iRR e Tempo de retardo BF PAS-iRR; Dados representados em Box plot (valor mínimo, primeiro quartil, mediana, terceiro quartil e valor máximo); iRR: intervalo RR; PAS: pressão arterial sistólica; BF: baixa frequência; Teste t de Student não pareado: *: diferença significativa em relação ao grupo normotenso ($p = 0,03$).

Tabela 3 – Função barorreflexa arterial

Variável	Normotenso (n = 13)	Pré-hipertenso (n = 9)	p
PAS-iRR			
Frequência central BF (Hz)	0,10 $\pm$ 0,02	0,10 $\pm$ 0,01	0,58 ^a
Desvio de fase BF (rad)	-0,96 $\pm$ 0,33	-0,94 $\pm$ 0,31	0,90 ^a
Coerência BF	0,85 $\pm$ 0,08	0,79 $\pm$ 0,14	0,15 ^a
Resp-iRR			
Frequência central BF (Hz)	0,14 [0,10-0,15]	0,10 [0,07-0,12]	0,08 ^b
Coerência BF	0,47 $\pm$ 0,19	0,42 $\pm$ 0,16	0,56 ^a
Frequência central AF (Hz)	0,29 [0,28-0,30]	0,32 [0,27-0,33]	0,42 ^b
Coerência AF	0,96 [0,91-0,98]	0,93 [0,92-0,95]	0,22 ^b

Dados apresentados como média $\pm$ desvio padrão da média ou mediana [intervalo interquartil]; ^a: Teste t de Student não pareado; ^b: Teste U de Mann-Whitney; iRR: intervalo RR; PAS: pressão arterial sistólica; BF: baixa frequência; AF: alta frequência.

resultados deste estudo e os demais podem estar relacionadas às características da população estudada como, por exemplo, a presença do HFHAS em ambos os grupos, uma vez que indivíduos com esse fator de risco têm demonstrado disfunção vascular em vários estudos.^{6,7} Além do HFHAS, os voluntários pré-hipertensos deste estudo apresentam maiores índices cardíaco e de contratilidade, o qual pode ter desencadeado uma resposta homeostática vasodilatadora local na tentativa de atenuar a elevação pressórica,¹² embora esse mecanismo tenha se mostrado falho sistemicamente tendo em vista que não foi observada diferença entre os grupos na resistência vascular periférica. Não foram encontrados estudos que investigaram a associação entre os índices cardíaco e de contratilidade e a condutância vascular em pré-hipertensos. Em hipertensos com circulação hiperkinética, caracterizada por elevação do índice cardíaco e da pressão arterial média, Stevo et al.,²⁹ observaram, maior fluxo sanguíneo muscular do antebraço quando comparados aos normotensos.

Entretanto, nesse estudo o cálculo da condutância vascular não foi realizado. Assim, futuros estudos devem investigar a associação entre as referidas variáveis em pré-hipertensos com histórico familiar de hipertensão arterial.

Segundo Davis et al.,¹² a elevação da PA na pré-hipertensão resulta de distúrbios hereditários que apresentam um conjunto de determinantes genéticos e traços patogênicos que atuam em eventos hemodinâmicos e autonômicos em série e desencadeiam a HAS. Nesse cenário, as alterações autonômicas parecem ser as primeiras alterações observadas nos pré-hipertensos.¹² Entretanto, embora alterações nos índices espectrais da modulação autonômica cardíaca em pré-hipertensos tenham sido demonstradas em outros estudos,^{8,30} neste elas não foram observadas. Resultados semelhantes aos nossos foram reportados por Lin et al.,¹³ os quais também observaram componentes BF e AF em unidades normalizadas, assim como a razão BF/AF da variabilidade da frequência cardíaca, semelhantes entre jovens normotensos e pré-hipertensos. Uma possível explicação

para esses resultados contraditórios é a população estudada. Neste estudo avaliamos indivíduos normotensos e pré-hipertensos com HFHAS, enquanto que os outros trabalhos não controlaram a distribuição desse fator de risco nos grupos analisados. Assim, tendo em vista que alterações na modulação autonômica cardíaca têm sido demonstrada em indivíduos normotensos filhos de pai e/ou mãe hipertensos,^{4,5} mais estudos são necessários para elucidar as referidas alterações em indivíduos que tem ambos os fatores de risco, pré-hipertensão e HFHAS.

Já no que diz respeito à modulação autonômica periférica, neste estudo verificamos disfunções nesse sistema nos indivíduos pré-hipertensos. Observamos maior componente BF da variabilidade da PAS nos pré-hipertensos em relação aos normotensos, o que demonstra maior atuação da modulação simpática do tônus vascular, bem como da função vascular miogênica nessa população.²³ Resultados semelhantes foram reportados por Hering et al.,³¹ e Seravalle et al.,⁹ os quais avaliaram indivíduos com pressão normal-alta e também observaram maior modulação simpática periférica, avaliada por meio da técnica de microneurografia, nesses indivíduos quando comparada aos normotensos.

A variabilidade da PAS batimento a batimento, assim como a elevação dos níveis pressóricos, tem sido reconhecida como importante fator de risco para danos em órgãos alvo.³² Neste estudo, os indivíduos pré-hipertensos apresentaram maior variância da PAS em relação aos normotensos corroborando os resultados de Duprez et al.³³ Entretanto, esses autores não reportaram o HFHAS dos participantes do estudo.

As flutuações na PA são desencadeadas por múltiplos sistemas que incluem o sistema renina-angiotensina, o barorreflexo, a resposta vascular miogênica e a liberação de óxido nítrico.²³ Sendo assim, as elevações dos componentes BF e MBF, observadas neste estudo, podem estar relacionadas ao aumento da variabilidade da PAS via alterações na função vascular miogênica.²³ Já o componente AF, que parece ser relacionado ao óxido nítrico endotelial,²³ foi semelhante entre os grupos e não parece estar envolvido no aumento da variabilidade pressórica.

Adicionalmente, este estudo demonstrou redução no ganho do controle barorreflexo da frequência cardíaca nos indivíduos pré-hipertensos quando comparados aos normotensos, fator que também pode estar relacionado ao aumento da variabilidade pressórica e da modulação simpática periférica observados.³⁴ Os resultados deste estudo corroboram os achados de trabalhos prévios^{9,11,13} que também observaram redução da sensibilidade barorreflexa em pré-hipertensos. Entretanto, este é o primeiro a demonstrar alterações autonômicas em pré-hipertensos com HFHAS em relação a normotensos com o mesmo fator de risco.

Além da sensibilidade, o tempo de resposta do barorreflexo também pode determinar a eficiência desse reflexo.³⁵ Neste estudo, verificamos tempo de resposta do barorreflexo preservado nos pré-hipertensos. Essa característica do controle barorreflexo é afetada, principalmente, por mudanças na modulação nervosa parassimpática cardíaca,³⁶ alteração essa que não foi observada nos pré-hipertensos avaliados neste estudo. Sendo assim, é possível que o tempo de resposta do barorreflexo seja afetado mais tardiamente

no curso da elevação pressórica e desenvolvimento da hipertensão e que na fase de pré-hipertensão apenas a redução do ganho contribua para a redução da eficiência desse reflexo. Além disso, o fato de os voluntários deste estudo possuírem HFHAS podem estar relacionados aos resultados observados. Não foram encontrados estudos com o propósito de investigar esse tempo de atraso da resposta efetora do barorreflexo em pré-hipertensos, bem como em filhos de pais hipertensos, o que dificultou a comparação dos nossos resultados.

Este estudo demonstrou que jovens pré-hipertensos com HFHAS apresentam disfunção autonômica e função vascular semelhante a normotensos com o mesmo fator de risco. Assim, os resultados deste estudo ressaltam a importância de intervenção de caráter preventivo com medidas que visem atenuar essa disfunção e, consequentemente, atuar na prevenção da HAS nessa população. Nesse sentido, o exercício físico tem sido considerado efetivo uma vez que o mesmo atua de forma benéfica em múltiplos sistemas fisiológicos.³⁷ Além disso, os benefícios da prática regular de exercícios físicos aeróbios na atenuação da disfunção autonômica já foram demonstrados tanto em pré-hipertensos³⁷ quanto em descendentes de pais hipertensos³⁸ o que nos leva a acreditar que indivíduos com ambos os fatores de risco também poderão se beneficiar dos efeitos dessa prática.

Limitações

O diagnóstico de HAS dos pais dos voluntários deste estudo foi autorreportado. Apesar do autorrelato ter sido utilizado em muitos estudos,^{38,39} futuras pesquisas devem incluir avaliação médica detalhada dos pais. A presença de doenças renais não foi critério de exclusão deste estudo, uma vez que não foram realizados todos os exames necessários para excluir com segurança essa característica. Apesar disso, todos os voluntários declararam não possuir diagnóstico de doenças renais e os que fizeram os exames de creatinina e ácido úrico apresentaram valores de normalidade para essas variáveis. Adicionalmente, as mulheres deste estudo não foram avaliadas no mesmo período do ciclo menstrual, fato que também pode se configurar uma limitação deste trabalho. No entanto, Jarvis et al.,⁴⁰ e Carter et al.,⁴¹ não observaram influência da fase do ciclo ovariano sobre a modulação simpática, frequência cardíaca e PA durante repouso em mulheres jovens. Apesar das limitações apontadas, ressalta-se que a grande força deste estudo está no fato de termos avaliado adultos jovens, sem uso de medicações e com perfil glicêmico e lipídico semelhantes.

Conclusão

Conclui-se que jovens pré-hipertensos com HFHAS tem disfunção autonômica, caracterizada por aumento da modulação simpática periférica e redução no ganho do controle barorreflexo da frequência cardíaca, e condutância vascular aumentada quando comparados a normotensos com o mesmo fator de risco.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante:

Amaral JF, Borsato DMA, Freitas IMG, Toschi-Dias E, Martinez DG, Laterza MC; Obtenção de dados: Amaral JF, Borsato DMA, Laterza MC; Análise e interpretação dos dados: Amaral JF, Borsato DMA, Freitas IMG, Toschi-Dias E, Laterza MC; Análise estatística e Redação do manuscrito: Amaral JF, Laterza MC.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Josária Ferraz Amaral pela Universidade Federal de Juiz de Fora.

Aprovação Ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Juiz de Fora sob o número de protocolo 720/370. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

- Mitsumata K, Saitoh S, Ohnishi H, Akasaka H, Miura T. Effects of parental hypertension on longitudinal trends in blood pressure and plasma metabolic profile mixed-effects model analysis. *Hypertension*. 2012;60(5):1124-30. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.201129.
- Wang NY, Young JH, Meoni LA, Ford DE, Erlinger TP, Klag MJ. Blood pressure change and risk of hypertension associated with parental hypertension: the Johns Hopkins Precursors Study. *Arch Intern Med*. 2008;168(6):643-8. doi: 10.1001/archinte.168.6.643.
- Collier SR, Landram MJ. Treatment of prehypertension: lifestyle and/or medication. *Vasc Health Risk Manag*. 2012;8:613-9. doi: 10.2147/VHRM.S29138.
- Francica JV, Heeren MV, Tubaldini M, Sartori M, Mostarda C, Araujo RC, et al. Impairment on cardiovascular and autonomic adjustments to maximal isometric exercise tests in offspring of hypertensive parents. *Eur J Prev Cardiol*. 2013;20(3):480-85. doi: 10.1177/2047487312452502.
- Lénárd Z, Studinger P, Mersich B, Pavlik G, Kollai M. Cardiovascular autonomic function in sedentary and trained offspring of hypertensive parents. *J Physiol*. 2005;565(Pt 3):1031-8. doi: 10.1113/jphysiol.2005.083386.
- Boutcher YN, Park YJ, Boutcher SH. Vascular and baroreceptor abnormalities in young males with a family history of hypertension. *Eur J Appl Physiol*. 2009;107(6):653-8. doi: 10.1007/s00421-009-1170-y.
- Evrenkul H, Tanriverdi H, Kilic ID, Dursunoglu D, Ozcan EE, Kaftan A, et al. Aortic stiffness and flow-mediated dilatation in normotensive offspring of parents with hypertension. *Cardiol Young*. 2012;22(4):451-6. doi: 10.1017/S104795111200008X. Erratum in: *Cardiol Young*. 2012;22(4):491.
- Pal GK, Adithan C, Amudharaj D, Dutta TK, Pal P, Nandan PG, et al. Assessment of sympathovagal imbalance by spectral analysis of heart rate variability in prehypertensive and hypertensive patients in Indian population. *Clin Exp Hypertens*. 2011;33(7):478-83. doi: 10.3109/10641963.2010.549275.
- Seravalle G, Lonati L, Buzzi S, Cairo M, Quarti Trevano F, Dell'Oro R, et al. Sympathetic nerve traffic and baroreflex function in optimal, normal, and high-normal blood pressure states. *J Hypertens*. 2015;33(7):1411-17. doi: 10.1097/HJH.0000000000000567.
- Weil BR, Westby CM, Greiner JJ, Stauffer BL, DeSouza CA. Elevated endothelin-1 vasoconstrictor tone in prehypertensive adults. *Can J Cardiol*. 2012;28(3):347-53. doi: 10.1016/j.cjca.2011.11.006.
- Pal GK, Adithan C, Umamaheswaran G, Pal P, Nanda N, Indumathy J, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms are associated with cardiovascular risks in prehypertensives. *J Am Soc Hypertens*. 2016;10(11):865-72. doi: 10.1016/j.jash.2016.09.001.
- Davis JT, Rao F, Naqshbandi D, Fung MM, Zhang K, Schork AJ, et al. Autonomic and hemodynamic origins of pre-hypertension: central role of heredity. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(24):2206-16. doi: 10.1016/j.jacc.2012.02.040.
- Lin G, Xiang Q, Fu X, Wang S, Wang S, Chen S, et al. Heart rate variability biofeedback decreases blood pressure in prehypertensive subjects by improving autonomic function and baroreflex. *J Altern Complement Med*. 2012;18(2):143-52. doi: 10.1089/acm.2010.0607.
- Malachias MV, Souza WK, Plavnik FL, Rodrigues CI, Brandão AA, Neves MF, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. 7a Diretriz Brasileira de hipertensão arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(3 supl 3):1-83. doi: http://dx.doi.org/10.5935/abc.20160153.
- Quetelet A. *Anthropométrie ou mesure des différentes facultés de l'homme*. Bruxelles: C. Muquardt; 1870.
- American College of Sports Medicine. (ACSM). *Diretrizes do ACSM para os testes de esforço e sua prescrição*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007.
- Tarvainen MP, Ranta-Aho PO, Karjalainen PA. An advanced detrending method with application to HRV analysis. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2002;49(2):172-5. doi: 10.1109/10.979357.
- Bousquet-Santos K, Soares PP, Nobrega AC. Subacute effects of a maximal exercise bout on endothelium-mediated vasodilation in healthy subjects. *Braz J Med Biol Res*. 2005;38(4):621-7. doi:10.1590/S0100-879X2005000400017.
- DuBois D, DuBois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition*. 1989;5(5):303-11. PMID: 2520314.
- Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res*. 1986;59(2):178-93. PMID: 2874900.
- Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation*. 1996;93(5):1043-65. PMID: 8598068.
- Hocht C. Blood pressure variability: prognostic value and " therapeutic implications. *ISRN Hypertension*. 2013;ID398485:1-16. doi: http://dx.doi.org/10.5402/2013/398485.
- Stauss HM. Identification of blood pressure control mechanisms by power spectral analysis. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007;34(4):362-8. doi: 10.1111/j.1440-1681.2007.04588.x.
- Freitas IM, de Almeida LB, Pereira NP, de Carvalho Mira PA, de Paula RB, Martinez DG, et al. Baroreflex gain and vasomotor sympathetic modulation in resistant hypertension. *Clin Auton Res*. 2017;27(3):175-184. doi: 10.1007/s10286-017-0417-7.

25. Post WS, Larson MG, Levy D. Hemodynamic predictors of incident hypertension. The Framingham Heart Study. *Hypertension*. 1994;24(5):585-90. PMID: 7960017.
26. Beck DT, Casey DP, Martin JS, Emerson BD, Braith RW. Exercise training improves endothelial function in young prehypertensives. *Exp Biol Med*. 2013;238(4):433-41. doi: 10.1177/1535370213477600.
27. Schwartz CE, Durocher JJ, Carter JR. Neurovascular responses to mental stress in prehypertensive humans. *J Appl Physiol* (1985). 2011;110(1):76-82. doi: 10.1152/japplphysiol.00912.2010.
28. Beck DT, Martin JS, Casey DP, Braith RW. Exercise training improves endothelial function in resistance arteries of young prehypertensives. *J Hum Hypertens*. 2014;28(5):303-9. doi: 10.1038/jhh.2013.109.
29. Julius S, Krause L, Schork NJ, Mejia AD, Jones KA, van de Ven C, et al. Hyperkinetic borderline hypertension in Tecumseh, Michigan. *J Hypertens*. 1991;9(1):77-84. PMID: 1848264.
30. Wu JS, Lu FH, Yang YC, Lin TS, Chen JJ, Wu CH, et al. Epidemiological study on the effect of pre-hypertension and family history of hypertension on cardiac autonomic function. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(19):1896-901. doi: 10.1016/j.jacc.2007.12.053.
31. Hering D, Kara T, Kucharska W, Somers VK, Narkiewicz K. High-normal blood pressure is associated with increased resting sympathetic activity but normal responses to stress tests. *Blood press*. 2013;22(3):183-7. doi: 10.3109/08037051.2012.759689.
32. Kouchaki Z, Butlin M, Qasem A, Avolio AP. Quantification of peripheral and central blood pressure variability using a time-frequency method. In: *38 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, Orlando, 16-20 Aug, 2016. doi: 10.1109/EMBC2016.7591346.
33. Duprez DA, De Sutter JH, De Buyzere ML, Rietzschel ER, Rimbaut S, Kaufman JM, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system, RR interval, and blood pressure variability during postural changes in borderline arterial hypertension. *Am J Hypertens*. 1995;8(7):683-8. doi: 10.1016/0895-7061(95)00080-9.
34. Wei X, Fang X, Ren L, Meng Y, Zhang Z, Wang Y, et al. The effect of baroreflex function on blood pressure variability. *Int J Clin Med*. 2013;4(9):378-83. doi: http://dx.doi.org/10.4236/ijcm.2013.49068.
35. Cevese A, Gulli G, Polati E, Gottin L, Grasso R. Baroreflex and oscillation of heart period at 0.1 Hz studied by α -blockade and cross-spectral analysis in healthy humans. *J Physiol*. 2001;531(Pt 1):235-44. PMID: 11179406.
36. Keyl C, Schneider A, Dambacher M, Bernardi L. Time delay of vagally mediated cardiac baroreflex response varies with autonomic cardiovascular control. *J Appl Physiol* (1985). 2001;91(1):283-9. PMID: 11408442.
37. Collier SR, Kanaley JA, Carhart R Jr, Frechette V, Tobin MM, Bennett N, et al. Cardiac autonomic function and baroreflex changes following 4 weeks of resistance versus aerobic training in individuals with pre-hypertension. *Acta Physiol (Oxf)*. 2009;195(3): 339-48. doi: 10.1111/j.1748-1716.2008.01897.x.
38. Goldberg M, Boutcher S, Boutcher Y. The effect of 4 weeks of aerobic exercise on vascular and baroreflex function of young men with a family history of hypertension. *J Hum Hypertens*. 2012;26(11):644-9. doi: 10.1038/jhh.2011.95.
39. Boutcher YN, Hopp JP, Boutcher SH. Acute effect of a single bout of aerobic exercise on vascular and baroreflex function of young males with a family history of hypertension. *J Hum Hypertens*. 2011;25(5):311-9. doi: 10.1038/jhh.2010.62.
40. Jarvis SS, VanGundy TB, Galbreath MM, Shibata S, Okazaki K, Reelick MF, et al. Sex differences in the modulation of vasomotor sympathetic outflow during static handgrip exercise in healthy young humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2011;301(1):R193-200. doi: 10.1152/ajpregu.00562.2010.
41. Carter JR, Lawrence JE. Effects of the menstrual cycle on sympathetic neural responses to mental stress in humans. *J Physiol*. 2007;585(Pt 2):635-41. doi: 10.1113/jphysiol.2007.141051.



Práticas Atuais na Cintilografia de Perfusão Miocárdica no Brasil e Adesão às Recomendações da AIEA: Resultado de Estudo Transversal

Current Practices in Myocardial Perfusion Scintigraphy in Brazil and Adherence to the IAEA Recommendations: Results of a Cross-Sectional Study

Carlos Vitor Braga Rodrigues,¹ Anderson Oliveira,² Christiane Cigagna Wiefels,¹ Maurício de Souza Leão,¹ Cláudio Tinoco Mesquita¹

Setor de Medicina Nuclear - Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP) - Universidade Federal Fluminense (UFF),¹ Niterói, RJ; Comissão Nacional de Energia Nuclear,² Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Resumo

Fundamento: A situação atual das práticas da medicina nuclear em cardiologia no Brasil ainda é pouco conhecida. A Agência Internacional de Energia Atômica (AIEA) recomendou oito “boas práticas” para minimizar a exposição dos pacientes à radiação ionizante durante a Cintilografia de Perfusão Miocárdica (CPM).

Objetivo: Analisar a adoção das oito boas práticas na CPM no Brasil.

Métodos: Estudo transversal com dados obtidos através de questionário. Todos os testes de hipóteses desenvolvidos consideraram uma significância de 5%.

Resultados: Observamos que 100% dos Serviços de Medicina Nuclear (SMN) não utilizam Tório-201 como protocolo preferencial. Sobre a utilização do Tecnécio-99m, notamos que 57% administram atividades acima do limiar recomendado pela AIEA (36 mCi) ou resultam em uma dose efetiva maior que 15 milisievert (mSv). A fase única de estresse não é praticada por 94% dos SMN; portanto, somente 19% contam com estratégias de redução das doses radioativas. Cerca de 52% dos SMN afirmam que sempre realizam o ajuste da dose por peso e 35% administram doses mal calculadas no protocolo de um dia.

Conclusão: Observamos que um número considerável de SMN no Brasil ainda não seguem seis ou mais das práticas recomendadas pela AIEA. Apesar das dificuldades enfrentadas na prática nuclear em algumas regiões do Brasil, quase todos os déficits observados podem ser resolvidos sem aumento de custos, ressaltando a importância do desenvolvimento de estratégias para aderência às “boas práticas” na realização da CPM. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(2):175-180)

Palavras-chave: Medicina Nuclear / métodos; Imagem de Perfusão Miocárdica; Isquemia Miocárdica / diagnóstico por imagem.

Abstract

Background: Data on the current situation of nuclear medicine practices in cardiology in Brazil are scarce. The International Atomic Energy Agency (IAEA) has recommended eight “good practices” to minimize patients’ ionizing radiation exposure during myocardial perfusion scintigraphy (MPS).

Objectives: To assess the adoption of the eight good practices in MPS in Brazil.

Methods: Cross-sectional study with data obtained by use of a questionnaire. All hypothesis tests performed considered a significance level of 5%.

Results: We observed that 100% of the nuclear medicine services (NMS) assessed do not use thallium-201 as the preferred protocol. Regarding the use of technetium-99m, 57% of the NMS administer activities above the threshold recommended by the IAEA (36 mCi) or achieve an effective dose greater than 15 millisievert (mSv). The abbreviated stress-only myocardial perfusion imaging is not employed by 94% of the NMS; thus, only 19% count on strategies to reduce the radioactive doses. Approximately 52% of the NMS reported always performing dose adjustment for patient’s weight, while 35% administer poorly calculated doses in the one-day protocol.

Conclusion: A considerable number of NMS in Brazil have not adopted at least six practices recommended by the IAEA. Despite the difficulties found in nuclear practice in some Brazilian regions, almost all obstacles observed can be overcome with no cost increase, emphasizing the importance of developing strategies for adopting “good practices” when performing MPS. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(2):175-180)

Keywords: Nuclear Medicine / methods; Myocardial Perfusion Imaging; Myocardial Ischemia / diagnostic imaging.

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

Correspondência: Carlos Vitor Braga Rodrigues •

Setor de Medicina Nuclear - HUAP - Rua Marques de Paraná, 303/2º andar - Prédio Principal. CEP 24033-900, Centro, Niterói, RJ - Brasil
E-mail: carlosvitorbr@gmail.com, legserv@bol.com.br

Artigo recebido em 02/03/2017, revisado em 27/09/2017, aceito em 06/10/2017

DOI: 10.5935/abc.20180023

Introdução

A cintilografia de perfusão miocárdica (CPM) é uma técnica não invasiva, segura e que utiliza o estresse físico ou farmacológico para detectar a presença de isquemia, avaliando precocemente as alterações. A taxa de complicações de uma CPM não excede a do teste ergométrico, que é estimada em 0,01% de mortalidade.¹

Os pacientes com isquemias evidenciadas pela CPM têm maior risco de desfechos adversos em comparação com pacientes com exame normal. Essa estratificação é fundamental, pois abordagens invasivas somente estão associadas a benefício para pacientes com risco aumentado. As diretrizes europeias sobre revascularização citam como técnicas mais bem estabelecidas para o diagnóstico de isquemia a CPM e o ecocardiograma sob estresse.² O uso adequado dos procedimentos invasivos é fundamental, pois esses apresentam alto custo. O Estudo IMPACT demonstrou que a maior parte do custo no manejo da doença coronariana provém dos procedimentos invasivos.³

A CPM é o procedimento de medicina nuclear mais utilizado no Brasil, correspondendo a 54% de todas as cintilografias realizadas no Sistema Único de Saúde (SUS).⁴ Apesar da ampla utilização, as práticas são heterogêneas e podem ser aperfeiçoadas, especialmente porque empregam radiação ionizante, que, por princípios de radioproteção, deve ser usada de modo justificado e otimizado. Santos et al.,⁵ avaliaram o uso da cintilografia no SUS e observaram uma taxa de utilização inapropriada de 12%. Afirmam que, com a utilização apropriada, haverá uma redução de 18,6% nos custos orçamentários, além da redução da exposição desnecessária à radiação.⁵ Em contrapartida, Oliveira et al.,⁶ avaliando a adequação da CPM em outra instituição, encontraram uma taxa de exames inapropriados de apenas 5,2%.⁶

Tendo em vista a heterogeneidade do uso e da exposição à radiação, a Agência Internacional de Energia Atômica (AIEA) recomenda oito "boas práticas" para minimizar a exposição à radiação durante a CPM.⁷ No estudo INCAPS, foi analisada adoção dessas práticas em 308 Serviços de Medicina Nuclear (SMN) em 65 países, sendo que apenas 142 SMN (45%) apresentavam índice satisfatório. Até o momento, não há dados demonstrando a utilização dessas recomendações no Brasil, que é o objetivo do estudo.

Métodos

Foi desenhado um estudo transversal com questionário online autoadministrado, enviado para endereço eletrônico do responsável técnico dos SMN em funcionamento no país (403 SMN no primeiro trimestre de 2016, segundo dados obtidos no site da Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN). O critério de inclusão no estudo foi o SMN estar autorizado pela CNEN a operar. Foram excluídos todos que realizavam menos de 20 CPM ao mês e respostas duplicadas, resultando em 63 respondentes (16% do total).

O questionário foi elaborado utilizando as diretrizes norte-americana e europeia com perguntas selecionadas das publicações da própria AIEA: o *Quality Management Audits in Nuclear Medicine Practices* (QUANUM)⁸ e o *Nuclear Medicine*

Database (NUMDAB).⁹ O questionário continha 49 questões, divididas em 7 domínios: dados demográficos do SMN (5 itens), dados sobre a equipe técnica (10 itens), atenção ao paciente (4 itens), radiofarmácia (8 itens), equipamentos (7 itens), protocolo de exames (20 itens) e pós-processamento e interpretação das imagens (2 itens).

Foi considerado equipe multidisciplinar completa quando o SMN era composto de ao menos um profissional de cada categoria: médico nuclear, físico médico, farmacêutico, biomédico, enfermeiro e profissionais de nível técnico.

O Índice de Qualidade (IQ) foi adotado para mensurar de modo objetivo a qualidade no exame de perfusão miocárdica, que envolve o somatório das práticas que podem ser adotadas em um SMN. O IQ varia de 0 até 8 e foi considerado o valor de $\text{IQ} \geq 6$ como o nível desejado para um SMN conforme sugestão da AIEA.⁷

Análise estatística

As variáveis foram testadas para normalidade pelo método de Kolmogorov-Smirnov, revelando uma distribuição não normal. Portanto, a análise descritiva foi realizada através de medianas e intervalo interquartil e foram utilizados o teste de Kruskal-Wallis de amostras independentes e o teste U de Mann-Whitney de amostras independentes. A análise foi realizada no pacote estatístico *Statistical Package for the Social Sciences* versão 21. Todos os testes de hipóteses desenvolvidos consideraram uma significância de 5%, ou seja, a hipótese nula foi rejeitada quando p-valor foi menor que 0,05.

Resultados

No total de 63 SMN respondentes, está refletida a prática de 972 profissionais envolvidos que são responsáveis por uma estimativa de 13.200 CPM ao mês.

A Figura 1 apresenta o histograma da distribuição do IQ em 63 SMN de todo o Brasil, onde o IQ mediano encontrado foi de 5. O IQ mais baixo foi 3, o quartil inferior que equivale a 25% dos escores de IQ foi igual a 4 e o quartil superior igual a 5. O $\text{IQ} \geq 6$, que é o índice desejável, somente foi observado em 13 SMN (20,6% da amostra).

A Tabela 1 discrimina os valores do IQ de acordo com as principais características dos SMN, com o objetivo de identificar aquelas que estão associadas com os valores mais elevados de IQ. Duas variáveis apresentaram associação significativa com IQ mais elevado: 1) O SMN ser localizado em instituições acadêmicas em comparação com as não acadêmicas, $p = 0,046$; e 2) Os SMN que apresentaram equipe multidisciplinar completa em comparação com os que não a apresentavam, $p = 0,030$.

Ao analisarmos a quantidade de CPM realizadas mensalmente e sua relação com o IQ desejável (Tabela 2), observamos que as instituições com $\text{IQ} \geq 6$ apresentaram um volume de CPM mensal estatisticamente maior que os SMN que não apresentavam ao menos seis boas práticas, $p = 0,043$.

Ao analisarmos a presença de cada uma das boas práticas nos SMN (Tabela 3), podemos observar que as mais adotadas foram: 1) não utilização do protocolo Tálzio-estresse; 2) não utilização de protocolo de duplo-isótopo; e

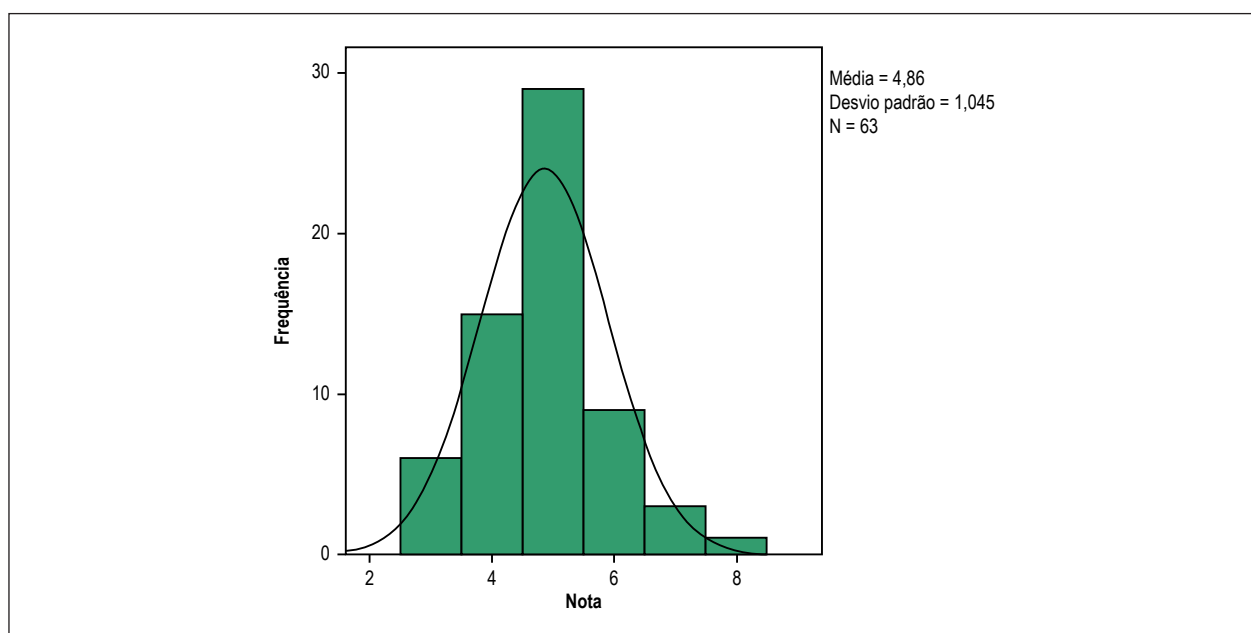


Figura 1 – Distribuição da pontuação do índice de qualidade (0 a 8) de boas práticas de 63 serviços de exame de cardiologia nuclear no Brasil, 2016.

Tabela 1 – Índice de qualidade de acordo com as características demográficas, profissionais e regionais dos serviços de medicina nuclear (SMN)

	N	Média	Mediana	Desvio padrão	Valor de p
Região do Brasil					
Sudeste	34	5	5	1,044	0,750*
Sul	17	4,76	5	1,200	
Centro-oeste	2	5,00	5	0,000	
Nordeste	8	4,50	4	0,926	
Norte	2	4,50	4	0,707	
Tipo do SMN					
Privada	55	4,91	5	1,076	0,329†
Pública	8	4,50	5	0,756	
Cunho Acadêmico					
Sim	7	5,57	5	0,78	0,046†
Não	56	4,77	5	1,04	
> 3 Médicos nucleares					
Sim	45	4,76	5	0,85	0,204†
Não	16	5,19	5	1,47	
Equipe multidisciplinar completa					
Sim	12	5,33	5	0,98	0,030†
Não	51	4,75	5	1,03	
SMN Exclusivo					
Sim	19	4,86	5		0,956†
Não	44		5		

* Teste de Kruskal-Wallis de Amostras Independentes; [†] Teste U de Mann-Whitney de amostras independentes.

Artigo Original

Tabela 2 – Comparativos das médias da quantidade de cintilografias de perfusão miocárdica realizadas nos 63 serviços de medicina nuclear

	N	Média	Mediana	Desvio padrão	Valor de p
Quantidade de cintilografia por mês					
≥ 6 Boas Práticas	13	298	280	230	0,043*
< 6 Boas Práticas	50	186	120	304	

*Teste U de Mann-Whitney

Tabela 3 – Frequência (%) de adoção de cada uma das boas práticas nos serviços de medicina nuclear no Brasil, 2016

Boas Práticas	Brasil	
A	63	(100)
B	63	(100)
C	27	(42,86)
D	63	(100)
E	4	(6,35)
F	12	(19,05)
G	33	(52,38)
H	41	(65,08)

A: Evitar protocolo tálcio-estresse; B: Evitar protocolo duplo-isótopo; C: Evitar atividades elevadas de Tc-99m; D: Evitar atividades elevadas de TI-201; E: Realizar "Stress-Only"; F: Utilizar estratégias centradas na redução de doses; G: Atividades baseadas no peso do paciente; H: Evitar atividades inapropriadas que possam gerar artefato "shine-through".

consequentemente, 3) não utilização de atividades elevadas de TI-201; que foram praticadas por todos os 63 SMN da amostra. Em contrapartida, a boa prática menos adotada foi a utilização da fase única de estresse, que foi assinalada em cerca de apenas 6% dos SMN.

Discussão

A AIEA tem se dedicado à promoção de boas práticas em cardiologia nuclear e empreendeu o maior levantamento sobre os exames cardiológicos até o momento, através de um estudo transversal de abrangência global denominado de INCAPS, onde foi observado que a aplicação das boas práticas em SMN é bastante heterogênea entre os continentes. Os SMN na Ásia e na América Latina foram os que apresentaram as piores performances, com menos de um quarto dos SMN atingindo IQ desejado (≥ 6 boas práticas).⁷ Pouco se sabe até o momento sobre a situação dos SMN no Brasil, sendo que a Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear (SBMN), após este levantamento, preocupada com a prática qualificada, foi uma das primeiras entidades a endossar a adoção das boas práticas em suas diretrizes, tendo em vista a busca contínua pela redução da exposição (otimização) à radiação.¹⁰

A cintilografia com TI-201 tem características físicas desfavoráveis, como baixa taxa de contagens, meia-vida física elevada e está associada a maior dose de radiação absorvida, sendo considerada como segunda opção em relação ao Tc-99m-sestamibi. A utilização do TI-201 segue uma estreita recomendação para estudos de viabilidade miocárdica, porém com os novos equipamentos com detectores de alta eficiência,

há um renovado interesse em protocolos de duplo-isótopo ultrarrápidos, que permitam utilizar doses baixas e tenham a conveniência da realização do exame completo em menos de 30 minutos.¹¹ Observamos no nosso estudo que 100% dos SMN avaliados não utilizam TI-201 ou duplo-isótopo como protocolo preferencial, o que traduz uma boa prática que se associa também com a questão financeira, tendo em vista o menor custo do Tc-99m-sestamibi e a facilidade na sua utilização, que envolve a marcação de um kit medicamentoso. Por isso, atualmente os protocolos tradicionais de um ou dois dias ainda são predominantes.

Em contrapartida, a boa prática de menor adoção pelos SMN no nosso trabalho foi o uso da fase única de estresse.¹² Chang et al.,¹³ em 2010, demonstraram que é segura a realização de uma única fase de estresse, sem o repouso, nos exames normais do ponto de vista perfusional e da função contrátil, o que facilita a dinâmica do SMN e reduziu em 61% o uso de radiofármacos e a exposição à radiação. Gowd et al.,¹⁴ listaram as limitações à sua ampla adoção, como a não familiaridade com a avaliação de apenas uma fase, a necessidade de processamento de imagens imediatamente após a sua aquisição e as questões referentes ao reembolso, tendo em vista que porção significativa do exame é remunerada com a fase de repouso. Oliveira et al.,¹⁵ foram os primeiros a abordar o uso desse protocolo no Brasil, porém a experiência ainda é inicial.

Para um exame acurado é importante o emprego de doses de radiação adequadas, evitando o fenômeno de "shine-through".¹⁶ Cerca de um terço dos SMN avaliados ainda administram doses que podem permitir a interferência

da radiação residual nas imagens posteriores no protocolo de um dia.¹⁷ Nesse, respeitando-se o intervalo mínimo de três horas entre as fases, há a necessidade de se utilizar uma dose três vezes maior em relação à dose da primeira etapa, e para evitar esse artefato, que pode levar à redução da carga isquêmica ou até a falsos-negativos.¹⁶ Estudos recentes têm apontado que protocolos com doses ultrabaixas de sestamibi (5 mCi) no estresse podem ser ainda mais adequados para evitar esse artefato.¹⁷

A AIEA sugeriu um limite de 36 mCi de Tc-99m como o máximo de atividade a ser administrada em uma única injeção;⁷ entretanto, metade dos SMN analisados utiliza atividades acima desse limiar. Esses limites normalmente são ultrapassados quando o paciente possui um peso corporal elevado, sendo a melhor estratégia para esses pacientes a realização da CPM no protocolo de dois dias, eliminando assim, a necessidade de triplicar a dose, resultando em menor exposição à radiação e maior qualidade de imagem.¹⁰ O ajuste de dose por peso do paciente consta nas normas da CNEN e deve ser adotado como regra.¹⁸ Mesmo assim, quase metade dos SMN avaliados ainda não aderiu de modo rotineiro a essa prática, perdendo uma oportunidade de melhoria. O objetivo desse ajuste é utilizar doses de radiação condizentes com o peso e a taxa de atenuação corporal envolvida em cada paciente, evitando a superexposição ou uma exposição insuficiente, levando a um exame de baixa qualidade.¹⁹

Estratégias de redução de doses também foram levadas em consideração. Existem *hardwares* de alta tecnologia, como as câmaras de CZT,^{20,21} que fornecem alta resolução de imagem e aparelhos híbridos, como o SPECT-CT, que podem eliminar atenuação de partes moles,²² porém ainda não estão amplamente disponíveis. Uma estratégia que pode ser utilizada sem custos adicionais para os que não dispõem de correção de atenuação é a posição prona durante a aquisição da fase de estresse da CPM. Com o paciente deitado em decúbito ventral reduz-se a atenuação diafragmática e a sua interferência nas imagens.^{23,24} Muitos SMN afirmam que a utilizam, porém, só pode ser considerada estratégia de redução de dose, se a fase única de estresse for uma prática adotada em conjunto, pelo SMN. Quando o paciente realiza a CPM na posição prona, verifica-se que a fase de estresse possui perfusão de aspecto normal e contratilidade preservada, devendo-se, mesmo assim, encaminhar o paciente para a segunda etapa. Não houve nenhuma redução de dose durante esse processo.

O IQ, de uma forma geral, mostrou-se significativamente maior nas instituições de cunho acadêmico. Já foi demonstrado, em 2010, que as CPM dentro de hospitais universitários possuíam indicações muito mais apropriadas e precisas.²⁵ Os SMN que promovem pesquisas, passam por uma constante busca por conhecimento, fazendo com que esse tipo de instituição esteja sempre a par de estudos recentes e de qualquer nova recomendação internacional de maneira muito rápida, contribuindo para estar sempre um passo à frente.

Outro achado considerável e até então não mencionado na literatura foi o IQ significativamente mais elevado em instituições que possuem equipe multiprofissional completa,

desde a equipe médica até a equipe assistencial composta por físicos, enfermeiros, farmacêuticos e biomédicos (pelo menos um de cada especialidade). Dessa forma, o SMN que conta com profissionais de diversas áreas tem uma melhoria do cuidado do paciente através da soma em múltiplos domínios do conhecimento.

O presente estudo possui algumas limitações, onde a mais evidente é que o questionário foi autoadministrado, o que atribui ao respondente o grau de confiabilidade do levantamento. Apesar de ser uma amostragem aleatória, a maior parte dos respondentes estava situada nas regiões sul e sudeste do país.

Conclusão

Nosso estudo avaliou a adoção de boas práticas nos exames de medicina nuclear cardiológica em SMN no Brasil. Apesar de a taxa de resposta ao questionário ter sido de apenas 16% do total de SMN em atividade e não representar uma amostragem probabilística, é a maior coleta de dados sobre as práticas da medicina nuclear em cardiologia no Brasil até o momento. Encontramos que a taxa de adoção de boas práticas, mensurada através do IQ, é heterogênea e revela oportunidades de melhoria. Cerca de um quinto dos participantes já atingiu a excelência, sendo essa mais frequente em SNM acadêmicos e naqueles com equipe multidisciplinar completa.

Demonstramos que a adoção das boas práticas dos exames de medicina nuclear em cardiologia pelos SMN avaliados no Brasil é equivalente à dos demais países da América Latina, Ásia e também da América do Norte, sendo, porém, inferior às taxas observadas no restante dos continentes.

Há uma oportunidade de melhorias sem aumento de custos. Para tanto, intervenções educacionais incentivadoras devem ser adotadas para fortalecimento da especialidade em nosso país.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Rodrigues CVB, Oliveira A, Wiefels CC, Leão MS, Mesquita CT; Obtenção de dados: Rodrigues CVB; Rodrigues CVB, Oliveira A, Wiefels CC, Leão MS, Mesquita CT; Análise estatística: Rodrigues CVB, Oliveira A, Mesquita CT; Obtenção de financiamento: Rodrigues CVB; Redação do manuscrito: Rodrigues CVB, Mesquita CT.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo CAPES.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Carlos Vitor Braga Rodrigues pela Universidade Federal Fluminense.

Aprovação Ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense sob o número de protocolo 36682714.5.0000.5243. Todos os

procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

- Underwood SR, Anagnostopoulos C, Cerqueira M, Ell PJ, Flint EJ, Harbinson M, et al; British Cardiac Society; British Nuclear Cardiology Society; British Nuclear Medicine Society; Royal College of Physicians of London; Royal College of Radiologists. Myocardial perfusion scintigraphy: the evidence. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;31(2):261-91. doi: 10.1007/s00259-003-1344-5.
- Kolh P, Windecker S, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al; Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery; European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;46(4):517-92. doi: 10.1093/ejcts/ezu366.
- Cerci JJ, Trindade E, Preto D, Cerci RJ, Lemos PA, Cesar LA, et al. Investigation route of the coronary patient in the public health system in Curitiba, Sao Paulo and in Incor - IMPACT study. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(3):192-200. <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20140107>.
- Pozzo L, Coura Filho G, Osso Jr JA, Squair PL. O SUS na medicina nuclear do Brasil : avaliação e comparação dos dados fornecidos pelo Datasus e CNEN. *Radiol Bras*. 2014;47(3):1418. doi: <http://doi.org/10.1590/0100.3984.2013.1906>.
- Dos Santos MA, Santos MS, Tura BR, Félix R, Brito AS, De Lorenzo A. Budget impact of applying appropriateness criteria for myocardial perfusion scintigraphy: the perspective of a developing country. *J Nucl Cardiol*. 2016;23(5):1160-5. doi: 10.1007/s12350-016-0505-4.
- Oliveira A, Rezende MF, Corrêa R, Mousinho R, Azevedo JC, Miranda SM, et al. Applicability of the appropriate use criteria for myocardial perfusion scintigraphy. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(5):375-81. doi: <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20140140>.
- Einstein AJ, Pascual TB, Mercuri M, Karthikeyan G, Vitola JV, Mahmarian JJ, et al; INCAPS Investigators Group. Current worldwide nuclear cardiology practices and radiation exposure: results from the 65 country IAEA nuclear cardiology protocols cross-sectional study (INCAPS). *Eur Heart J*. 2015;36(26):1689-96. doi: 10.1093/eurheartj/ehv117.
- International Atomic Energy Agency. (IAEA). Quality management audits in nuclear medicine practices. 2nd ed. Viena (Austria); 2015. (IAEA Human Health Series, nº33). ISBN: 978-92-0-101715-4.
- International Atomic Energy Agency. (IAEA). IAEA NUMBAD: taking the pulse of nuclear medicine worldwide. *J Nucl Med*. 2009;50(5):16N. PMID: 19403871.
- Amorim BJ, Nesquita CT, Araujo EB, Kubo T, Nogueira S, Rivera M. Guideline for rest and stress myocardial perfusion scintigraphy. *Int J Cardiovasc Sci*. 2016;29(3):243-7. doi: 10.5935/2359-4802.20160035.
- Henzlova MJ, Duvall WL. Return of dual-isotope SPECT myocardial perfusion imaging? Not so fast.... *J Nucl Cardiol*. 2015;22(3):523-5. doi: 10.1007/s12350-014-0034-y.
- Ferreira MJ, Cunha MJ, Albuquerque A, Moreira AP, Ramos D, Costa G, et al. Prognosis of normal stress-only gated-SPECT myocardial perfusion imaging: a single center study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2013;29(7):1639-44. doi: 10.1007/s10554-013-0245-3.
- Chang SM, Nabi F, Xu J, Raza U, Mahmarian JJ. Normal stress-only versus standard stress/rest myocardial perfusion imaging. similar patient mortality with reduced radiation exposure. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(3):221-30. doi: 10.1016/j.jacc.2009.09.022.
- Gowd BM, Heller GV, Parker MW. Stress-only SPECT myocardial perfusion imaging: a review. *J Nucl Cardiol*. 2014;21(6):1200-12. doi: 10.1007/s12350-014-9944-y.
- Oliveira AR, Azevedo JC, Oliveira A, Mesquita CT. Cintilografia de perfusão miocárdica de estresse-isolado: por que, como e em quem? *Rev Bras Cardiol*. 2014;27(6):430-3.
- DePuey EG, Mahmarian JJ, Miller TD, Einstein AJ, Hansen CL, Holly TA, et al. Patient-centered imaging. *J Nucl Cardiol*. 2012;19(2):185-215. doi: 10.1007/s12350-012-9523-z. Erratum in: *J Nucl Cardiol*. 2012;19(3):633.
- DePuey EG, Ata P, Wray R, Friedman M. Very low-activity stress/high-activity rest, single-day myocardial perfusion SPECT with a conventional sodium iodide camera and wide beam reconstruction processing. *J Nucl Cardiol*. 2012;19(5):931-44. doi: 10.1007/s12350-012-9596-8.
- Brasil. Ministério da Ciência e Tecnologia. Comissão Nacional de Energia Nuclear. Requisitos de segurança e proteção radiológica para serviços de radiografia industrial. Resolução CNEN nº 145, de 20 de Março de 2013. Brasília: Diário Oficial da União, 2013 março 25.
- van Dijk JD, Jager PL, Ottervanger JP, Slump CH, Knollemans S, van Dalen JA. Patient-specific tracer activity in MPI SPECT: A hands-on approach. *J Nucl Cardiol*. 2016;23(1):145-8. doi: 10.1007/s12350-015-0286-1.
- Duvall WL, Croft LB, Ginsberg ES, Einstein AJ, Guma KA, George T, et al. Reduced isotope dose and imaging time with a high-efficiency CZT SPECT camera. *J Nucl Cardiol*. 2011;18(5):847-57. doi: 10.1007/s12350-011-9379-7.
- Lima R, Peclat T, Soares T, Ferreira C, Souza AC, Camargo G. Comparison of the prognostic value of myocardial perfusion imaging using a CZT-SPECT camera with a conventional angler camera. *J Nucl Cardiol*. 2017;24(1):245-251. doi: 10.1007/s12350-016-0618-9.
- Kashyap R, Dondi M, Paez D, Mariani G. Hybrid imaging worldwide - Challenges and opportunities for the developing world: a report of a technical meeting organized by IAEA. *Semin Nucl Med*. 2013;43(3):208-23. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2013.02.001.
- Stathaki M, Koukouraki S, Papadaki E, Tsaroucha A, Karkavitsas N. The benefits of prone SPECT myocardial perfusion imaging in reducing both artifact defects and patient radiation exposure. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(4):345-52. doi: <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20150122>.
- Gutstein A, Bental T, Solodky A, Mats I, Zafrir N. Prognosis of stress-only SPECT myocardial perfusion imaging with prone imaging. *J Nucl Cardiol*. 2016 Sep 26. [Epub ahead of print]. doi: 10.1007/s12350-016-0617-x.
- Gibbons RJ, Askew JW, Hodge D, Miller TD. Temporal trends in compliance with appropriateness criteria for stress single-photon emission computed tomography sestamibi studies in an academic medical center. *Am Heart J*. 2010;159(3):484-9. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2009.12.004>.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Transplante Cardíaco por Cardiomiopatia Periparto: Uma Experiência de Centro Único

Heart Transplantation for Peripartum Cardiomyopathy: A Single-Center Experience

Nadia Bouabdallaoui,¹ Pierre Demondion,¹ Sylvestre Maréchaux,² Shaida Varnous,¹ Guillaume Lebreton,¹ Frédéric Mouquet,³ Pascal Leprince¹

Department of Cardiac Surgery, La Pitié Salpêtrière, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris; Université Pierre et Marie Curie-Paris 6;¹ GCS-Groupement des Hôpitaux de l'Institut Catholique de Lille, Cardiology Department and Heart Valve Center, Faculté Libre de Médecine/Université Catholique de Lille;² Service de Cardiologie, Pôle Cardio-vasculaire et Pulmonaire, Hôpital Cardiologique,³ CHRU Lille, Lille Cedex, France

Resumo

Fundamento: A cardiomiopatia periparto é uma doença idiopática definida pela ocorrência de insuficiência cardíaca aguda durante a gravidez tardia ou pós-parto na ausência de qualquer outra causa definível. Seu curso clínico é variável e casos graves podem exigir transplante cardíaco.

Objetivo: Pesquisar os resultados a longo prazo após transplante cardíaco (TC) por cardiomiopatia periparto (CMPP).

Métodos: De uma única série central de 1938 TC, 14 TC foram realizados por CMPP. Foram avaliadas características clínicas, complicações relacionadas ao transplante e resultados a longo prazo, em comparação com 28 controles pareados por gênero. O principal critério de avaliação foi a morte por qualquer causa; os critérios secundários foram complicações relacionadas ao transplante (rejeição, infecção, vasculopatia do aloenxerto cardíaco). Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados: As pacientes com CMPP e controles pareados foram comparáveis para a maioria das variáveis (todos os valores de $p > 0,05$), exceto para um maior uso de inotrópicos no momento do TC no grupo CMPP ($p = 0,03$). Durante um seguimento médio de 7,7 anos, 16 pacientes morreram, 3 (21,5%) no grupo CMPP e 13 (46,5%) no grupo controle. A mortalidade foi significativamente menor no grupo CMPP ($p = 0,03$). Não foram encontradas diferenças significativas em termos de complicações relacionadas ao transplante ($p > 0,05$).

Conclusões: Os resultados a longo prazo após TC para CMPP são favoráveis. O transplante cardíaco é uma opção valiosa para pacientes com CMPP que não se recuperaram significativamente sob tratamento médico. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(2):181-187)

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca; Cardiomiopatias / mortalidade; Período Periparto; Transplante de Coração; Rejeição de Enxerto / mortalidade.

Abstract

Background: Peripartum cardiomyopathy is an idiopathic disorder defined by the occurrence of acute heart failure during late pregnancy or post-partum period in the absence of any other definable cause. Its clinical course is variable and severe cases might require heart transplantation.

Objective: To investigate long-term outcomes after heart transplantation (HT) for peripartum cardiomyopathy (PPCM).

Methods: Out of a single-center series of 1938 HT, 14 HT were performed for PPCM. We evaluated clinical characteristics, transplant-related complications, and long-term outcomes, in comparison with 28 sex-matched controls. Primary endpoint was death from any cause; secondary endpoints were transplant-related complications (rejection, infection, cardiac allograft vasculopathy). A value of $p < 0.05$ was considered of statistical significance.

Results: PPCM patients and matched controls were comparable for most variables (all p values > 0.05), except for a higher use of inotropes at the time of HT in PPCM group ($p = 0.03$). During a median follow-up of 7.7 years, 16 patients died, 3 (21.5%) in PPCM group and 13 (46.5%) in control group. Mortality was significantly lower in PPCM group ($p = 0.03$). No significant difference was found in terms of transplant-related complications ($p > 0.05$).

Conclusions: Long-term outcomes following HT for PPCM are favorable. Heart transplantation is a valuable option for PPCM patients who did not recover significantly under medical treatment. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(2):181-187)

Keywords: Heart Failure; Cardiomyopathies / mortality; Peripartum Period; Heart Transplantation; Graft Rejection. / mortality.

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

Correspondência: Nadia Bouabdallaoui •

47-83 Boulevard de l'Hôpital. 75013. Paris

E-mail: nadia.bouabdallaoui@gmail.com

Artigo recebido em 12/03/2017, revisado em 02/08/2017, aceito em 29/08/2017

DOI: 10.5935/abc.20180014

Introdução

A cardiomiopatia periparto (CMPP) é definida pela ocorrência de insuficiência cardíaca aguda (IC) durante a gravidez tardia ou pós-parto na ausência de qualquer outra causa definível ou doença cardíaca prévia. Os critérios diagnósticos foram recentemente revisados pelo Grupo de Trabalho ESC sobre CMPP.¹ A incidência da doença mostra variações étnicas, com maior prevalência entre as mulheres africanas.² Uma combinação deletéria de "excesso de sinalização antiangiogênica" e "eixo estresse oxidativo-prolactina" perto do fim da gravidez é sugerido como elemento chave na fisiopatologia da doença.³ Além do tratamento convencional do TC,⁴ estão sendo investigadas terapias direcionadas, incluindo o bloqueio farmacológico da prolactina.⁵ Embora a metade das pacientes recuperem completamente a função sistólica do ventrículo esquerdo, o curso clínico da CMPP é muito variável.^{6,7} Dados das Pesquisas das Cardiomiopatias Associadas à Gravidez (IPAC) avaliaram recentemente uma taxa de mortalidade de 6%, transplante cardíaco e implantação do dispositivo de assistência do ventrículo esquerdo (DAVE) em um 1 ano em pacientes com CMPP e mais de 20% de disfunção persistente do ventrículo esquerdo (VE).⁶ FEVE inicial < 30%, diâmetro diastólico final VE inicial (DDFVE) > 60 mm, etnia negra e diagnóstico pós-parto foram correlacionados com um prognóstico ruim.⁶ Até 10% das pacientes com CMPP precisarão de transplante cardíaco de acordo com os dados da literatura.^{6,8-10} O prognóstico pós-transplante para pacientes com CMPP é ainda contraditório atualmente.¹¹⁻¹⁴ Uma maior incidência de rejeição foi relatada, particularmente durante o primeiro ano após o transplante, juntamente com uma menor sobrevivência do enxerto.^{13,14} O transplante cardíaco (TC) é, no entanto, considerado como uma opção valiosa para pacientes com CMPP que apresentam IC que não responde ao máximo tratamento convencional. O objetivo deste estudo é comparar a mortalidade por todas as causas e as complicações relacionadas ao transplante após TC para CMPP.

Métodos

Este é um estudo retrospectivo de um único centro não intervencionista. O desfecho primário foi a mortalidade por todas as causas após transplante cardíaco (TC). O desfecho secundário foi o resultado após TC, incluindo complicações relacionadas ao transplante (rejeição, infecção, vasculopatia de aloenxerto cardíaco). Todas as pacientes pertenciam a um único centro e tiveram uma abordagem consistente em ambos níveis, cirúrgico e médico.

População de pacientes

Um total de 1938 pacientes, dos quais 368 mulheres foram transplantadas por IC grave em nossa instituição. Quatorze pacientes preencheram os critérios de diagnóstico de CMPP. Todos os nossos casos de CMPP foram determinados com a definição mais recente da doença.¹ Um extenso trabalho foi realizado retrospectivamente para cada paciente para excluir outras causas de insuficiência cardíaca. Vinte e oito pacientes do sexo feminino com idade avançada que realizaram TC durante o mesmo período por outras causas serviram como controles. Cada paciente

CMPP foi pareado com duas pacientes do sexo feminino dependendo da idade no momento do transplante (± 5 anos) e da época do transplante (± 6 meses). A sobrevivência foi avaliada até o último acompanhamento. Os dados demográficos, pré e pós-transplante foram recolhidos retrospectivamente nos prontuários médicos informatizados da nossa instituição. As informações sobre o seguimento foram obtidas retrospectivamente por entrevista direta ao paciente para aqueles que ainda estavam vivos no momento da coleta de dados. Como este era um estudo observacional, nosso conselho de ética institucional não estava envolvido.

Curso pós-transplante

Todos os pacientes apresentaram um protocolo similar de seguimento pós-transplante. As biópsias endomiocárdiais foram rotineiramente realizadas durante os dois primeiros anos após o TC, depois menos frequentemente (a cada 6 meses para os anos 2 a 5, depois todos os anos após o 5º ano), a menos que tiver indicação clínica. A angiografia coronária foi realizada pela primeira vez no pós transplante de um ano, em seguida, a cada dois anos, se for normal. Consideramos arbitrariamente a rejeição do enxerto como presente ou não presente, independentemente do seu tipo (rejeição mediada por anticorpos ou mediada por células) e gravidade. O diagnóstico de rejeição mediada por células se baseou no sistema de classificação Stanford até 1990,¹⁵ depois, na Nomenclatura da Sociedade Internacional de Transplante de Coração e Pulmão (ISHLT;¹⁶). As diretrizes ISHLT sobre rejeição mediada por anticorpos (RMA) foram usadas para a definição de rejeições de RMA.^{17,18} Consideramos a rejeição como "caracterizada" nas seguintes situações: Todas as rejeições mediadas por células de grau > ou = a 1A / 1R; todas as rejeições mediadas por anticorpos comprovadas, independentemente do grau; todas as rejeições sintomáticas, p.e. com compromisso hemodinâmico ou disfunção do VE.¹⁹ Todas as rejeições caracterizadas desencadearam intervenções terapêuticas. A vasculopatia de aloenxerto cardíaco (VAC) foi considerada no cenário de qualquer evidência angiográfica de estenose da artéria coronária independentemente da necessidade de tratamento específico.²⁰ Infecções foram definidas como qualquer episódio que requeresse hospitalização ou tratamento intravenoso, incluindo infecções por citomegalovírus (CMV).

A terapia imunossupressora e os tratamentos de rejeição variaram ao longo do tempo. A terapia de indução incluiu metilprednisolona intravenosa e globulina anti-timócito de coelho de 1986 a 2000; e globulina antitimocítica ou Basiliximab desde 2000. A terapia imunossupressora profilática a longo prazo, foi baseada em inibidores da calcineurina (principalmente ciclosporina), azatioprina e corticosteroides orais de longo prazo de 1986 a 2000; e inibidores da calcineurina (ciclosporina ou tacrolimus), micofenolato de mofetil e corticosteroides orais desde 2000. O Everolimus não foi rotineiramente utilizado na população estudada. Devemos destacar que nenhum dos pacientes do grupo CMPP recebeu Bromocriptina.

Considerações estatísticas e análise

Os dados são apresentados como média $\pm$ desvio padrão, a menos que seja especificado de outra forma.

As comparações entre grupos para variáveis contínuas foram realizadas utilizando o teste t de Student ou o teste U de Mann Whitney conforme apropriado. O teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher foram usados para variáveis categóricas conforme apropriado. A duração do seguimento foi calculada usando o método Kaplan Meier. A sobrevivência foi definida como estando viva na data-limite para o nosso estudo sem a necessidade de um retransplante. As curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier foram construídas para os dois grupos e comparadas usando o teste de log rank. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado de significância estatística. Todas as análises foram realizadas com o uso do software SPSS 18.0 (Chicago, Illinois).

Resultados

Características pré-transplante

As características pré-transplante estão resumidas nas Tabelas 1 e 2. Pacientes no grupo controle foram transplantados por: dilatados idiopáticos ($n = 10$, 36%), isquêmicos ($n = 8$, 28,5%), congênitos ($n = 1$, 3,5%), ($n = 2$, 7,1%), valvulares ($n = 2$, 7,1%) e cardiomiopatias ($n = 3$, 10,7%) ou miocardite ($n = 2$, 7,1%) induzidas por antraciclina. Houve significativamente mais pacientes que necessitaram de inotrópicos no grupo CMPP ($n = 9$, 64% em pacientes com CMPP versus $n = 8$, 28% nos controles, $p = 0,03$). As pacientes que necessitaram de suporte hemodinâmico foram indiscriminadamente aquelas recentemente diagnosticados com CMPP e prontamente apresentando choque cardiogênico ($n = 4/9$), mas também aquelas com CMPP conhecida há muito tempo e gradualmente avançando para a insuficiência cardíaca em estágio final ($n = 5/9$). Por outro lado, no grupo de

controle, as pacientes que necessitaram de suporte inotrópico eram mais frequentemente aquelas que foram recentemente (< 1 ano) diagnosticadas com IC.

Não encontramos nenhuma diferença significativa a considerar a descendência africana; o tempo passado na lista de espera do transplante; disfunção ventricular direita; e gravidade da IC no momento do diagnóstico. Não houve diferença significativa no tratamento da IC, particularmente em termos de inibidores de ECA ou administração de beta-bloqueadores e taxas de implantação de desfibrilador cardioversor interno (DCI) da terapia de resincronização cardíaca (TRC) / desfibrilador interno (DI).

Em relação à indicação de suporte circulatório mecânico (SCM), não foi observada diferença significativa. No grupo CMPP, um paciente teve a instalação de balão intra-aórtico de contrapulsção (BIA), dois tiveram oxigenação periférica extracorpórea por membrana (ECMO), um teve um dispositivo de assistência ventricular de longo prazo e um teve implantação cardíaca artificial total CardioWest. No grupo de controle, dois pacientes foram submetidos a BIA, sete tiveram ECMO periféricas ou centrais e dois DAVs de longo prazo.

Características do enxerto e tratamentos imunossupressores

As características do enxerto foram semelhantes nos dois grupos. A duração média da isquemia foi de 159 ± 12 minutos no grupo CMPP versus 178 ± 13 minutos no grupo controle. A média de idade do doador foi de 45 anos para receptores de CMPP e 46 anos para controles. Não observamos diferença significativa em termos de incompatibilidade de gênero. Quando as pacientes foram pareadas por período de transplante, não houve diferença na terapia imunossupressora.

Tabela 1 – Características gerais dos pacientes CMPP

Pacientes CMPP	Tempo desde o diagnóstico até o TC	Tempo na lista de espera	Idade no TC (anos)	FEVE (%)	Inotrópicos	BIA	ECMO (P + C)	VAD	Pareados
1	19 anos	1 mês	49	30	S	N	N	N	N
2	2 anos	18 meses	30	15	N	N	N	N	N
3	8 anos	< 1 mês	36	25	S	N	N	N	N
4	10 meses	1 mês	39	25	N	N	N	N	N
5	5 meses	< 1 mês	35	10	S	N	N	S	N
6	3 meses	< 1 mês	35	23	N	N	N	N	N
7	13 anos	< 1 mês	44	20	S	N	N	N	N
8	1 mês	< 1 mês	33	14	S	N	N	N	NA
9	4 meses	1 mês	29	15	S	S	S	N	N
10	4 anos	9 meses	34	32	S	N	S	S	N
11	15 anos	2 meses	47	25	N	N	N	N	N
12	1 ano	< 1 mês	27	10	N	N	N	N	NA
13	9 meses	< 1 mês	37	25	S	N	N	N	NA
14	1 ano	2 meses	39	35	S	N	N	N	N

FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; BIA: balão intra-aórtico contrapulsção; ECMO (P + C): Oxigenação extracorpórea por membrana (periférica + central); VAD: Dispositivo de assistência ventricular; S: Sim; N: Não; NA: Não aplicável; ano: ano; m: mês.

Tabela 2 – Características pré-transplante no grupo CMPP e indivíduos controle

Variável	Grupo CMPP (n = 14)	Grupo Controle grupo (n = 28)	p
Idade no transplante, anos	36,7 ± 6,5	38,4 ± 8,5	p = 0,4
Gravidez anterior	100% (n = 14)	50% (n = 14)	p = 0,3
Fumante	21% (n = 3)	42,8% (n = 12)	p = 0,1
Hipertensão	7% (n = 1)	7% (n = 2)	p = 0,7
Betabloqueadores	50% (n = 7)	42,8% (n = 12)	p = 0,5
Inibidores de ECA	50% (n = 7)	75% (n = 21)	p = 0,6
Tempo na lista de espera, meses	2,4 ± 5	3,8 ± 5	p = 0,1
FEVE (%)	22 ± 8	24 ± 14	p = 0,9
Inotrópicos	64% (n = 9)	28,57% (n = 8)	p = 0,03
BIA	7% (n = 1)	7% (n = 2)	p = 0,7
ECMO	14% (n = 2)	25% (n = 7)	p = 0,5
VAD	14% (n = 2)	7% (n = 2)	p = 0,4

CMPP: cardiomiopatia periparto; FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito; BIA: balão intra-aórtico de contrapulsção; ECMO (P + C): oxigenação extracorpórea por membrana (periférica + central); VAD: dispositivo de assistência ventricular. (Comparações entre grupos para variáveis contínuas foram realizadas utilizando o teste t de Student ou o teste U de Mann Whitney conforme apropriado).

Resultado dos pacientes

Durante um acompanhamento médio de 7,7 anos, 16 pacientes morreram, 3 (21,5%) no grupo CMPP e 13 (46,5%) no grupo controle. A mortalidade foi significativamente menor no grupo CMPP ($p = 0,03$, Figura 1). As causas da morte são mostradas na Tabela 3. As principais causas de mortalidade de um ano após TC foram rejeição, complicações hemorrágicas e infecções; principais causas de mortalidade a longo prazo (> 1 ano) após TC foram rejeição, VAC e infecções. As taxas de rejeição precoce e tardia foram semelhantes nos dois grupos ($p = 0,5$ e $0,6$, respectivamente). As pacientes com CMPP apresentaram incidência semelhante de infecções, incluindo infecções por citomegalovírus (CMV) em comparação com a população de controle ($p = 0,07$). Duas pacientes do grupo controle morreram no primeiro ano após transplante por choque séptico e nenhum no grupo CMPP. Mais uma paciente no grupo de controle morreu por choque séptico além do transplante após 1 ano e nenhum no grupo CMPP. As pacientes com CMPP tiveram um risco semelhante de VAC em comparação com o grupo controle ($p = 0,4$). O estudo patológico de corações explantados não revelou nenhuma lesão específica.

Discussão

Neste estudo retrospectivo de centro único, avaliamos os resultados pós-transplante em uma população de pacientes transplantados por insuficiência cardíaca grave no cenário de cardiomiopatia periparto. O acompanhamento médio foi de 7,7 anos. Demonstramos em nossa população que a mortalidade pós-transplante é significativamente menor em pacientes transplantadas por CMPP. As pacientes transplantadas por CMPP não mostraram uma taxa significativamente maior de complicações relacionadas ao transplante em comparação com os indivíduos de controle correspondentes para idade e período de transplante.

Características pré-transplante

Na configuração pré-transplante, utilizamos significativamente mais inotrópicos no momento da TC em pacientes com CMPP em comparação com os indivíduos controle. A necessidade frequente de suporte cardiovascular médico intensivo em pacientes com CMPP que aguardam transplante cardíaco também foi demonstrada por outros.¹³ É importante destacar que alterações celulares potencialmente deletérias relacionadas à Dobutamina foram recentemente apontadas em pacientes com CMPP;²¹ e orientações recentes recomendam um uso cauteloso de inotrópicos para pacientes CMPP criticamente doentes.²² Os dados relacionados à SCM no tratamento de pacientes com CMPP são escassos.^{23,24} Parece, no entanto, que a SCM é uma opção para pacientes que se deterioram apesar da terapia máxima, em uma estratégia de ponte para transplante ou para recuperação.^{6,22-25} Não há dúvida de que uma grande preocupação no estabelecimento de SCM de longo prazo em pacientes com CMPP se relaciona com um risco possivelmente maior de complicações trombóticas em uma condição protrombótica, como o período periparto.²⁶

O tratamento médico da IC pode ser considerado não ótimo em nossa população, particularmente entre pacientes com CMPP, pois apenas metade recebeu betabloqueadores e inibidores da ECA. Para destacar, as pacientes subtratadas eram, em ambos os grupos, aquelas que necessitavam de suporte circulatório inotrópico e mecânico.

Sete por cento (7%) das pacientes tinham implantação de TRC/DCI. Dados recentes sugerem que TRC é crucial no tratamento de pacientes com CMPP com disfunção sistólica persistente. De fato, foi demonstrada uma recuperação rápida e significativa do VE sob TRC em pacientes com CMPP com disfunção sistólica severa apesar da terapia médica ideal.²⁷

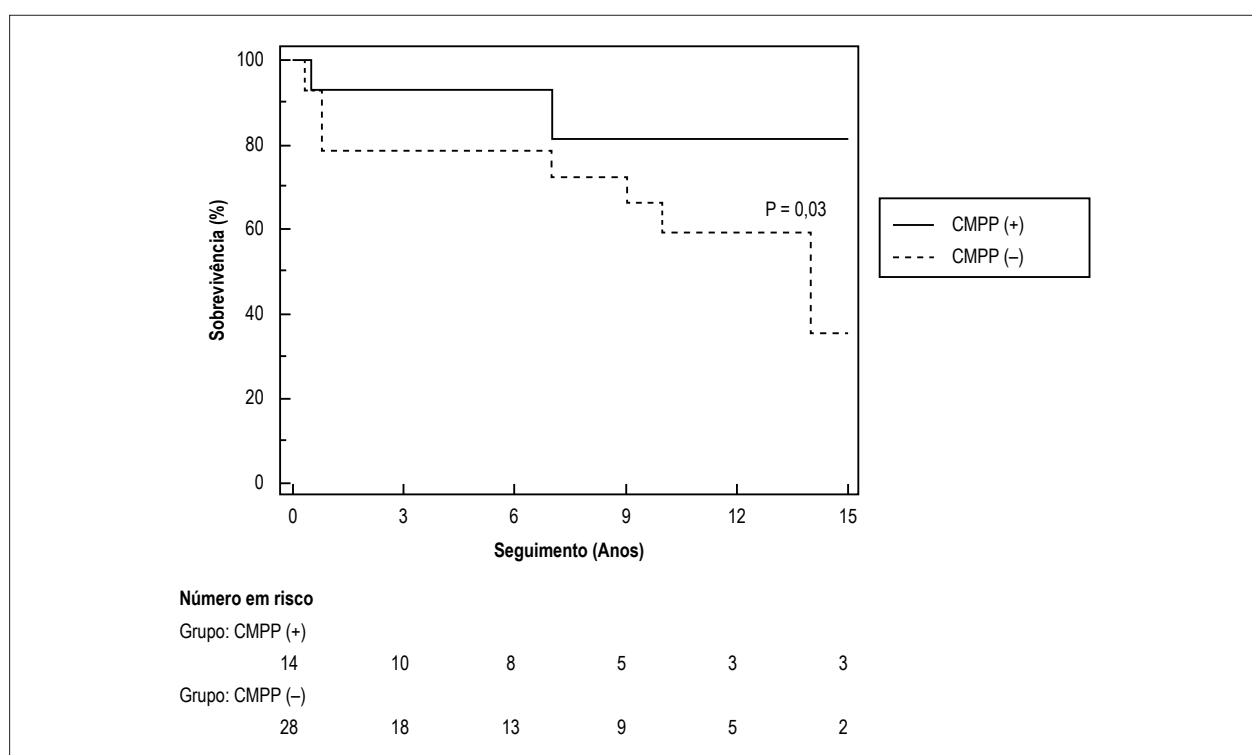


Figura 1 – sobrevivência a longo prazo após transplante cardíaco, grupo CMPP (CMPP (+)) e pacientes controle (CMPP (-)). CMPP: cardiomiopatia periparto.

Tabela 3 – Complicações relacionadas ao transplante e causas da morte

Complicações relacionadas ao transplante	Grupo CMPP (n=14)	Grupo Controle (n=28)	p
Rejeição:			
Rejeições tratadas < 1 ano pós transplante	50% (n = 7)	50% (n = 14)	p = 0,5
Rejeições tratadas > transplante pós-1 ano	71% (n = 10)	50% (n = 14)	p = 0,6
Taxa de infecção	35,7% (n = 5)	64,3% (n = 18)	p = 0,07
VAC	50% (n = 7)	35,7% (n = 10)	p = 0,4
Morte: mortalidade precoce por todas as causas (< 1 ano)	7% (n = 1)	21,4% (n = 6)	
Rejeição	n = 0	n = 1	
Infecção	n = 0	n = 2	p = 0,06
VAC	n = 0	n = 0	
Complicações hemorrágicas	n = 1	n = 2	
Complicações tromboembólicas	n = 0	n = 1	
Morte: mortalidade tardia por todas as causas (> 1 ano)	21,4% (n = 3)	46,4% (n = 13)	
Rejeição	n = 1	n = 2	
Infecção	n = 0	n = 3	
VAC	n = 1	n = 4	p = 0,07
Complicações hemorrágicas	n = 1	n = 2	
Complicações tromboembólicas	n = 0	n = 1	
Neoplasia	n = 0	n = 1	
Desconhecidas	n = 1	n = 0	

VAC: vasculopatia de aloenxerto cardíaco (as comparações entre grupos para variáveis contínuas foram realizadas usando o teste t de Student ou o teste U de Mann Whitney conforme apropriado).

Resultados dos pacientes após transplante cardíaco

Avaliamos os resultados pós-transplante em pacientes transplantadas por CMPP. Mais uma vez, demonstramos uma mortalidade por todas as causas pós-transplante significativamente menor em pacientes transplantadas por CMPP, com uma taxa similar de complicações relacionadas ao transplante em comparação com indivíduos controle. Os dados sobre os resultados a longo prazo após TC para CMPP são contraditórios, relatando resultados favoráveis,¹¹ ou maiores taxas de rejeição e resultados mais pobres.¹²⁻¹⁴ A prática atual é, no entanto, favorável ao TC para CMPP. Como nós fizemos, uma pesquisa de longo prazo sobre uma pequena coorte de pacientes transplantadas por CMPP mostrou resultados favoráveis.²³

Limitações

A principal limitação do nosso estudo é o pequeno número de pacientes, que não permite conclusões definitivas. Nós arbitrariamente julgamos a rejeição de maneira binária (presente: sim ou não), o que pode ser considerado como simplista e de valor limitado.

Conclusão

Avaliamos os resultados pós-transplante a longo prazo na presença da CMPP. Na população estudada, demonstramos uma mortalidade pós-transplante de longo prazo significativamente menor em pacientes transplantadas por CMPP, com uma taxa similar de complicações relacionadas ao transplante em comparação com indivíduos controle. Mostramos que o

transplante de coração para pacientes com CMPP que não recuperaram significativamente sob tratamento médico máximo permanece apropriado. O impacto global do transplante de coração para CMPP ainda não foi determinado em uma escala maior em uma população bem caracterizada.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Bouabdallaoui N; Obtenção de dados: Bouabdallaoui N, Demondion P; Análise e interpretação dos dados: Marechaux S; Análise estatística: Marechaux S; Redação do manuscrito: Bouabdallaoui N; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Varnous S, Lebreton G, Mouquet F; Supervisão: Leprince P.

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.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, Mebazaa A, Pieske B, Buchmann E, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on Peripartum Cardiomyopathy. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(8):767-78. doi: 10.1093/eurjhf/hfq120.
2. Fett JD, Christie LG, Caraway RD, Murphy JG. Five-year prospective study of the incidence and prognosis of peripartum cardiomyopathy at a single institution. *Mayo Clin Proc*. 2005;80(12):1602-6. doi: 10.4065/80.12.1602.
3. Hilfiker-Kleiner D, Sliwa K. Pathophysiology and epidemiology of peripartum cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11(6):364-70. doi: 10.1038/nrcardio.2014.37.
4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al; Authors/Task Force Members. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(8):891-975. doi: 10.1002/ehf.592.
5. Sliwa K, Blauwet L, Tibazarwa K, Libhaber E, Smedema JP, Becker A, et al. Evaluation of bromocriptine in the treatment of acute severe peripartum cardiomyopathy: a proof-of-concept pilot study. *Circulation*. 2010;121(13):1465-73. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901496.
6. McNamara DM, Elkayam U, Alharethi R, Damp J, Hsieh E, Ewald G, et al; IPAC Investigators. Clinical outcomes for peripartum cardiomyopathy in North America: results of the IPAC Study (Investigations of Pregnancy-Associated Cardiomyopathy). *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(8):905-14. doi: 10.1016/j.jacc.2015.06.1309.
7. Goland S, Bitar F, Modi K, Safirstein J, Ro A, Mirocha J, et al. Evaluation of the clinical relevance of baseline left ventricular ejection fraction as a predictor of recovery or persistence of severe dysfunction in women in the United States with peripartum cardiomyopathy. *J Card Fail*. 2011;17(5):426-30. doi: 10.1016/j.cardfail.2011.01.007.
8. Mielniczuk LM, Williams K, Davis DR, Tang AS, Lemery R, Green MS, et al. Frequency of peripartum cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2006;97(12):1765-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.01.039.
9. Duran N, Günes H, Duran I, Biteker M, Ozkan M. Predictors of prognosis in patients with peripartum cardiomyopathy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2008;101(2):137-40. doi: 10.1016/j.ijgo.2007.11.007.
10. Amos AM, Jaber WA, Russell SD. Improved outcomes in peripartum cardiomyopathy with contemporary. *Am Heart J*. 2006;152(3):509-13. doi: 10.1016/j.ahj.2006.02.008.
11. Rickenbacher PR, Rizeq MN, Hunt SA, Billingham ME, Fowler MB. Long-term outcome after heart transplantation for peripartum cardiomyopathy. *Am Heart J*. 1994;127(5):1318-23. PMID: 8172060.
12. Keogh A, Macdonald P, Spratt P, Marshman D, Larbalestier R, Kaan A. Outcome in peripartum cardiomyopathy after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 1994;13(2):202-7. PMID: 8031800.

13. Rasmusson K, Brunisholz K, Budge D, Horne BD, Alharethi R, Folsom J, et al. Peripartum cardiomyopathy: post-transplant outcomes from the United Network for Organ Sharing Database. *J Heart Lung Transplant.* 2012;31(2):180-6. doi: 10.1016/j.healun.2011.11.018.
14. Rasmusson KD, Stehlik J, Brown RN, Renlund DG, Wagoner LE, Torre-Amione G, et al; Cardiac Transplant Research Database Group. Long-term outcomes of cardiac transplantation for peri-partum cardiomyopathy: a multiinstitutional analysis. *J Heart Lung Transplant.* 2007;26(11):1097-104. doi: 10.1016/j.healun.2007.08.002.
15. Billingham ME. Dilemma of variety of histopathologic grading systems for acute cardiac allograft rejection by endomyocardial biopsy. *J Heart Transplant.* 1990;9(3 Pt 2):272-6. PMID: 2355282.
16. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, Tazelaar HD, Kobashigawa J, Abrams J, et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24(11):1710-20. doi: 10.1016/j.healun.2005.03.019.
17. Kobashigawa J, Crespo-Leiro MG, Ensminger SM, Reichenspurner H, Angelini A, Berry G, et al; Consensus Conference Participants. Consensus Conference Participants. Report from a consensus conference on antibody-mediated rejection in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2011;30(3):252-69. doi: 10.1016/j.healun.2010.11.003.
18. Berry GJ, Burke MM, Andersen C, Bruneval P, Fedrigo M, Fishbein MC, et al. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Working Formulation for the standardization of nomenclature in the pathologic diagnosis of antibody-mediated rejection in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2013;32(12):1147-62. doi: 10.1016/j.healun.2013.08.011.
19. Stobierska-Dzierzek B, Awad H, Michler RE. The evolving management of acute right-sided heart failure in cardiac transplant recipients. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(4):923-31. PMID: 11583860.
20. Mehra MR, Crespo-Leiro MG, Dipchand A, Ensminger SM, Hiemann NE, Kobashigawa JA, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation working formulation of a standardized nomenclature for cardiac allograft vasculopathy-2010. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29(7):717-27. doi: 10.1016/j.healun.2010.05.017. Erratum in: *J Heart Lung Transplant.* 2011;30(3):360.
21. Stapel B, Kohlhaas M, Ricke-Hoch M, Haghikia A, Erschow S, Knuuti J, et al. Low STAT3 expression sensitizes to toxic effects of β -adrenergic receptor stimulation in peripartum cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2017;38(5):349-361. doi: 10.1093/eurheartj/ehw086.
22. Bauersachs J, Arrigo M, Hilfiker-Kleiner D, Veltmann C, Coats AJ, Crespo-Leiro MG, et al. Current management of patients with severe acute peripartum cardiomyopathy: practical guidance from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(9):1096-105. doi: 10.1002/ehf.586.
23. Gevaert S, Van Belleghem Y, Bouchez S, Herck I, De Somer F, De Block Y, et al. Acute and critically ill peripartum cardiomyopathy and 'bridge to' therapeutic options: a single center experience with intra-aortic balloon pump, extracorporeal membrane oxygenation and continuous-flow left ventricular assist devices. *Crit Care.* 2011;15(2):R93. doi: 10.1186/cc10098.
24. Lueck S, Sindermann J, Martens S, Scherer M. Mechanical circulatory support for patients with peripartum cardiomyopathy. *J Artif Organs.* 2016;19(3):305-9. doi: 10.1007/s10047-016-0891-z.
25. Simon MA, Kormos RL, Murali S, Nair P, Heffernan M, Gorcsan J, et al. Myocardial recovery using ventricular assist devices: prevalence, clinical characteristics, and outcomes. *Circulation.* 2005;112(9 Suppl):I32-6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.524124.
26. Potapov EV, Loforte A, Weng Y, Jurmann M, Pasic M, Drews T, et al. Experience with over 1000 implanted ventricular assist devices. *J Card Surg.* 2008;23(3):185-94. doi: 10.1111/j.1540-8191.2008.00606.x.
27. Mouquet F, Mostefa Kara M, Lamblin N, Coulon C, Langlois S, Marquie C, et al. Unexpected and rapid recovery of left ventricular function in patients with peripartum cardiomyopathy: impact of cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(5):526-9. doi: 10.1093/eurjhf/hfs031.



Treinamento Intervalado de Alta Intensidade em Transplantados de Coração: Uma Revisão Sistemática com Meta-Análise

High-Intensity Interval Training in Heart Transplant Recipients: A Systematic Review with Meta-Analysis

Raphael José Perrier-Melo,¹ Fernando Augusto Marinho dos Santos Figueira,² Guilherme Veiga Guimarães,³ Manoel da Cunha Costa⁴

Universidade de Pernambuco (UPE);¹ Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira,² Recife, PE; Universidade de São Paulo,³ São Paulo, SP; Universidade de Pernambuco (UPE),⁴ Recife, PE – Brasil

Resumo

O transplante de coração é considerado procedimento eficiente e padrão ouro para pacientes com quadro de insuficiência cardíaca terminal. Verifica-se que após o procedimento cirúrgico os pacientes apresentam menor valor de potência aeróbia (VO_2 máx) e respostas hemodinâmicas descompensadas. O objetivo do presente estudo foi de verificar por meio de uma revisão sistemática com meta-análise se o treinamento intervalado de alta intensidade é capaz de proporcionar benefícios a tais capacidades. Trata-se de uma revisão sistemática com meta-análise, que realizou buscas em pares nas bases e portais de dados PubMed, Web of Science, Scopus, Science Direct e Wiley até dezembro de 2016. Para busca dos artigos utilizaram-se os termos e descritores: “heart recipient” OR “heart transplant recipient” OR “heart transplant” OR “cardiac transplant” OR “heart graft”. Os descritores pelo DeCS e Mesh foram: “heart transplantation” OR “cardiac transplantation”. As palavras utilizadas em combinação (AND) foram “exercise training” OR “interval training” OR “high intensity interval training” OR “high intensity training” OR “anaerobic training” OR “intermittent training” OR “sprint training”. A busca inicial identificou 1064 estudos. Em seguida, apenas os estudos que analisaram a influência do treinamento intervalado de alta intensidade no período pós transplante foram adicionados, sendo, assim, três estudos analisados. O nível adotado nas análises estatísticas para determinar significância foi de 0,05. Verificou-se que, entre 8 e 12 semanas de intervenção, os pacientes transplantados de coração apresentaram melhoras significativas em VO_2 pico, frequência cardíaca e pressão arterial pico.

Introdução

O transplante de coração (TC) é considerado o tratamento padrão ouro para pacientes com insuficiência cardíaca refratária à terapêutica clínica e/ou procedimento intervencionista.^{1,2}

Palavras-chave

Exercício; Insuficiência Cardíaca/fisiopatologia; Estilo de Vida; Reabilitação Cardíaca; Transplante de Coração; Metanálise como Assunto.

Correspondência: Raphael José Perrier-Melo •

Escola Superior de Educação Física

Rua Arnóbio Marques, 310, Recife, PE – Brasil

E-mail: perrierprof@gmail.com, rperrier2@gmail.com

Artigo recebido em 29/05/2017, revisado em 11/08/2017, aceito em 14/09/2017

DOI: 10.5935/abc.20180017

Atualmente a técnica em utilização nos centros de cirurgia é a bicaval, que consiste na denervação do coração por meio da dissecação completa da aurícula direita e do septo interauricular, mantendo pequena porção da aurícula esquerda contendo as veias pulmonares.³ A principal vantagem dessa técnica em comparação às outras é a preservação da geometria atrial, menor gradiente transpulmonar e menor incidência de insuficiência tricúspide no momento pós-cirúrgico.⁴

A denervação cardíaca faz com que o controle cardiorrespiratório (consumo máximo de oxigênio - VO_2 máx) e hemodinâmico (frequência cardíaca - FC, débito cardíaco - DC e pressão arterial – PA) seja dependente inicialmente do mecanismo Frank-Starling (lei da pré-carga dependente do retorno venoso) e posteriormente das concentrações de catecolaminas circulantes e da fração de ejeção, devido à ausência da estimulação simpática e parassimpática e pelo barorreflexo.⁵⁻⁷ Com isso, os pacientes transplantados apresentam menor valor de VO_2 máx (cerca de 70-80% do valor previsto para idade em relação a seus pares saudáveis),⁸ elevados níveis de FC, PA e resistência vascular em repouso. Já em situações de exercício físico verifica-se aumento deprimido da FC e PA, acompanhado com aumento da resistência vascular.⁹ Tal comportamento mantém-se semelhante em condições de esforços submáximos e próximos ao pico, causando uma FC pico (FCpico) e PA pico (PApico) menor, apresentando baixa reprodutibilidade com o VO_2 pico. Além disso, há uma recuperação lenta pós-exercício quando comparados com indivíduos da mesma idade saudáveis.^{10,11}

As alterações fisiológicas citadas anteriormente e a terapia imunossupressora geram prejuízos cardiorrespiratórios e hemodinâmicos ao longo do tempo, e frequentemente os receptores desenvolvem doenças como: hipertensão arterial sistêmica (95%), hiperlipidemia (81%), vasculopatia (50%), insuficiência renal (33%) e diabetes mellitus tipo 2 (32%).^{12,13} Nesse sentido, os programas de reabilitação cardíaca são recomendados desde as primeiras diretrizes desenvolvidas pelo American Heart Association e American College of Sports Medicine. O principal objetivo desses programas é restaurar as atividades diárias e mudar o estilo de vida dos pacientes, a partir do somatório de atividades capazes de melhorar a condição física, psicológica e social. Tais atividades devem ser realizadas de maneira estruturada e contínua, focando o desenvolvimento das principais variáveis deficitárias no paciente.¹⁴ A atual diretriz recomenda que parte da reabilitação cardíaca deve ser composta pelo treinamento físico, incorporando de três a cinco sessões semanais de exercícios com característica contínua (caminhada, trote, pedalada), atingindo nível de intensidade leve a moderada,

por pelo menos 30 minutos diários.^{15,16} As sessões devem iniciar e finalizar com curtos períodos (5-10 minutos) de aquecimento e volta à calma em baixa intensidade, respectivamente. O exercício físico pós TC é considerado seguro e eficaz para proporcionar melhoras significativas sobre as variáveis cardiorrespiratórias, metabólicas, hemodinâmicas, endoteliais e morfológicas.^{14,15}

Por outro lado, em contraste com o treinamento contínuo de moderada intensidade (TCMI), estudos de revisão sistemática com meta-análise realizados em pacientes com doença arterial coronariana,^{16,17} diabetes mellitus tipo 2¹⁸ e síndrome metabólica¹⁹ demonstram que o treinamento intervalado de alta intensidade (TIAI) possibilita que os pacientes alcancem benefícios semelhantes e/ou superiores em torno das variáveis descompensadas com tais doenças.²⁰ O TIAI é caracterizado por envolver séries de curtos ou longos esforços (30s – 4min) em alta intensidade (> 85% VO₂máx), seguidos de breves ou longos períodos de recuperação (30s – 4 min).²¹

Apesar de estudos apresentarem evoluções de maior magnitude com a prática do TIAI quando comparado ao TCMI, ainda há uma certa precaução em prescrevê-lo para públicos que apresentam diagnóstico de doenças cardiovasculares, metabólicas ou que passaram por algum transplante de órgão. Além disso, pouco se sabe da relação dose-resposta sobre o curso de melhora na capacidade cardiorrespiratória, endotelial e hemodinâmica causada pelo TIAI na população transplantada de coração. Nesse sentido, o objetivo do estudo é verificar por meio de uma revisão sistemática com meta-análise se o TIAI é capaz de proporcionar benefícios em torno de tais capacidades.

Métodos

Realizou-se uma revisão sistemática seguindo as recomendações e critérios determinados pelo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis guideline*).

Estratégia de busca

A busca dos artigos foi realizada na língua inglesa por meio das bases e portais de dados *PubMed*, *Web of Science*, *Scopus*, *Science Direct* e *Wiley* até dezembro de 2016. A seleção dos termos e descritores utilizados no processo de busca foi realizada a partir de palavras-chave disponíveis em estudos anteriores e por meio do DeCS e *Mesh*, respectivamente (Tabela 1). Os termos identificados pela literatura foram: “heart recipient” OR “heart transplant recipient” OR “heart transplant” OR “cardiac transplant” OR

“heart graft”. Já os descritores pelo DeCS e *Mesh* foram: “heart transplantation” OR “cardiac transplantation”. As palavras utilizadas em combinação (AND) foram “exercise training” OR “interval training” OR “high intensity interval training” OR “high intensity training” OR “anaerobic training” OR “intermittent training” OR “sprint training”. A extração dos dados e todos os processos de busca, seleção e avaliação dos artigos foram realizados em pares.

Crítérios de seleção

Os critérios de inclusão estabelecidos foram: a) estudos randomizados que avaliaram o VO₂pico (a partir de um teste incremental máximo) e/ou FCpico como desfecho primário; b) com amostra constituída exclusivamente por pacientes que realizaram transplante de coração; c) estudos que analisaram o efeito do TIAI; e d) estudos com período de intervenção superior a quatro semanas. Foram excluídos: a) estudos sem grupo controle; b) estudos com análise aguda; e c) estudos de caso.

Identificação e seleção dos estudos

Inicialmente as referências foram revisadas, a partir do título e resumo. Em seguida, os artigos que apresentavam relevância de acordo com os critérios de seleção foram lidos na íntegra e avaliados quanto à qualidade metodológica por meio da escala *Testex*.²²

Análise dos dados

As variáveis analisadas (VO₂pico e FCpico) foram classificadas de forma contínua e os dados foram apresentados através da média e desvio-padrão. Os dados foram combinados para obter o tamanho do efeito geral, intervalo de confiança (IC) de 95% e nível de significância, utilizando o *software Review Manager (RevMan) versão 5.3 Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre*. A comparação do grupo TIAI com o grupo controle (pós-entrada) foi realizada a partir da diferença de média ponderada (WMD). Para cada resultado, a heterogeneidade (I²) foi calculada, adotando o modelo de efeito fixo. A significância foi definida em p < 0,05.

Resultados

A Figura 1 apresenta o fluxograma contendo as etapas do processo de busca e seleção dos artigos incluídos na presente revisão.

Na busca eletrônica inicial foram identificados 1064 estudos potencialmente relevantes. A partir da leitura dos títulos, 994 manuscritos foram descartados por não apresentarem desfecho primário relacionado ao objetivo da presente revisão.

Tabela 1 – Estratégia de pesquisa bibliográfica nas bases e portais de dados

#1 “heart recipient”[tiab], OR “heart transplant recipient”[tiab], OR “heart transplant”[tiab], OR “cardiac transplant”[tiab], OR “heart graft”[tiab], OR “heart transplantation”[Mesh], OR “cardiac transplantation”[Mesh]	#2 “exercise training”[tiab], OR “interval training”[tiab], OR “high intensity interval training”[tiab], OR “high intensity training”[tiab], OR “anaerobic training”[tiab], OR “intermittent training”[tiab], OR “sprint training”[tiab]
#1 AND #2	

Mesh: Medical Subject Headings.

Artigo de Revisão

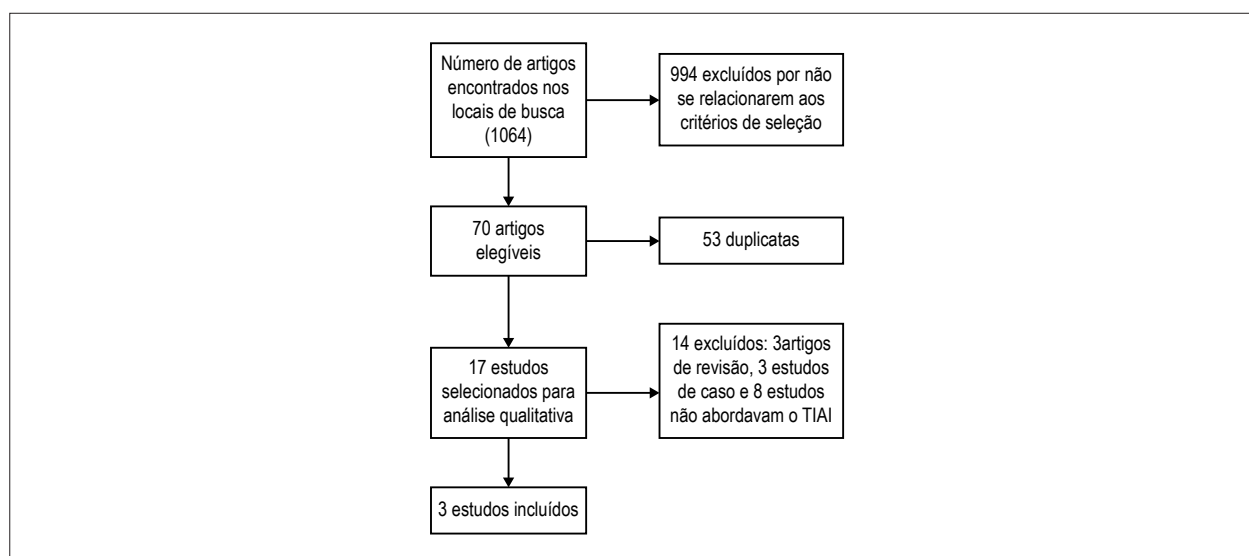


Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos artigos incluídos na revisão sistemática.

Posteriormente, a partir da leitura dos resumos dos estudos, 14 foram excluídos por não se adequarem aos critérios de seleção do estudo. Assim, três artigos foram incluídos para análise final, os quais apresentaram média dos escores referentes a qualidade metodológica de 10 pontos, de acordo com a escala *Testex*.

As principais informações referentes às características da amostra, os procedimentos metodológicos, a análise qualitativa e os principais resultados encontrados nos estudos realizados com pacientes pós TC estão detalhadas em ordem cronológica crescente nas tabelas 2 e 3. Um total de 118 pacientes (90 homens e 28 mulheres), transplantados há $5,3 \pm 3,7$ anos foram incluídos na análise da revisão sistemática, 60 pertencentes ao grupo TIAI ($49,3 \pm 12,7$ anos) e 58 ao grupo controle ($53 \pm 14,3$ anos), os quais mantiveram suas atividades habituais. As sessões de TIAI foram feitas em cicloergômetros^{23,24} e esteiras,²⁵ atingindo intensidade que variaram entre 80-100% VO_{2pico} ou 85-95% $FC_{máx}$. Tais estímulos foram realizados de três a cinco vezes (sessões) semanais ao longo de 8 e 12 semanas de treinamento.

Todos os estudos incluídos tiveram a variável VO_{2pico} como desfecho principal de análise. Nesse sentido, a Figura 2 apresenta o efeito sumário aumentado [IC 95%: 4,45 (2,15 – 6,75), $p = 0,0001$, $N = 118$] da contribuição do TIAI ($24,3 \pm 6,5 - 28,0 \pm 6,7$ ml/kg.min; 15%) em relação ao grupo controle ($23,8 \pm 6,0 - 23,2 \pm 5,9$ ml/kg.min; -2%) sobre o VO_{2pico} . Já para a variável FC_{pico} , a partir da análise comparativa entre os grupos foi possível identificar em dois estudos incluídos na revisão efeito favorável [IC 95%: 0,74 (0,31 – 1,16) $p = 0,0007$, $N = 46$] ao grupo TIAI, conforme a Figura 3.

Outros resultados reportados pelos estudos que não foram analisados estatisticamente (*forest plot*) demonstraram que o grupo TIAI apresentou efeito positivo sobre a PA (sistólica e diastólica) de repouso e pico, velocidade de fluxo braquial, força muscular máxima (1 RM), manutenção da massa magra e biomarcadores inflamatórios. Alguns desses resultados estão

apresentados na Tabela 3. Além disso, nenhum dos estudos relatou a ocorrência de evento e/ou mortalidade cardiovascular associado ao treinamento, mostrando que é uma prática segura a ser incluída nos programas de reabilitação cardíaca.

Discussão

A presente revisão sistemática com meta-análise é a primeira a analisar o efeito do TIAI sobre alguns parâmetros relacionados à saúde dos pacientes pós TC. De acordo com os três estudos incluídos, foi possível verificar que o TIAI proporcionou melhora de 15% sobre o VO_{2pico} . Tal aumento é superior ao encontrado em duas revisões sistemáticas com meta-análise que avaliaram o efeito de diferentes formas de exercício²⁶ e do TCMI²⁷ sobre o VO_{2pico} desses pacientes.

Apesar de o TIAI proporcionar benefícios em torno do VO_{2pico} , muitas vezes o mesmo não é indicado para o público pós TC pelo fato de esses pacientes apresentarem insuficiência cronotrópica desenvolvida a partir da denervação cardíaca.²⁸ Essa incompetência causa prejuízo na FC de repouso (aumento) e durante (diminuição) a realização de exercícios próximos à intensidade pico (FC_{pico}), diminuindo os valores da reserva cronotrópica. Nesse sentido, de acordo com os estudos analisados na presente revisão, pode-se notar que 8 a 12 semanas de intervenção com TIAI podem causar diminuições nos valores de FC repouso e aumentos na FC_{pico} . Provavelmente os estímulos em alta intensidade ($> 80\%VO_{2pico}$ ou $> 85\%FC_{máx}$) causaram melhora na função cardiocirculatória, estimulando mais rapidamente o nó sinusal, o que de fato facilita respostas mais rápidas e melhores sobre a FC de repouso e pico.²⁹

Mesmo que a literatura apresente um número insuficiente de pesquisas relacionadas ao TIAI e pacientes pós TC, é possível verificar que esse tipo de treinamento possibilita benefícios centrais e periféricos importantes para melhorar o quadro clínico após o procedimento cirúrgico.³⁰ Além disso, recentes

Tabela 2 – Características da amostra, qualidade metodológica e principais resultados dos estudos que analisaram o efeito do treinamento intervalado de alta intensidade (TIAI) em pacientes pós transplante cardíaco (TC)

Estudo	GRUPOS		Protocolo TIAI	Duração (semanas)	Principais resultados	Testes											
	TIAI	CONTROLE				1	2	3	4	5	6	6	6	7	8	8	9
Haykowsky et al., ²³ 2009	N = 22 17H/5M 57 ± 10 Tempo pós TC = 5,4±4,9 anos	N = 21 18H/3M 59 ± 11 Tempo pós TC = 4,4±3,3 anos	Ciclo ergômetro e esteira 1-8 semanas 5x/semana 30-45 min: 60-80%VO ₂ pico 9-12 semanas 3x/semana 30-45 min: 60-80%VO ₂ pico 2x/semana 20-25x (30s 90-100% VO ₂ pico/1 min)	5x/semana 12 semanas	12 semanas de treinamento foram eficientes para incrementar de forma significativa o VO ₂ pico (21,2 ± 7,3 – 24,7 ± 8,8 ml/kg/min, p = 0,003) dos pacientes transplantados	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Hermann et al., ²⁴ 2011	N = 14 12H/2M 53 ± 11 Tempo pós TC = 6,8 ± 4,0 anos	N = 13 10H/3M 47 ± 18 Tempo pós TC = 7,0 ± 5,5 anos	Ciclo ergômetro e corrida em escada 4 min: 80% VO ₂ pico / ½ min 2 min: 85% VO ₂ pico / ½ min 30 s: 90% VO ₂ pico / ½ min	3x/semana 8 semanas	O programa de treinamento (8 semanas) TIAI foi eficiente em diminuir significativamente a PAS (p = 0,02), além de aumentar significativamente o VO ₂ pico (p < 0,001) e a ação endotelial	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Nyctroen et al., ²⁵ 2012	N = 24 16H/8M 48 ± 17 Tempo pós TC = 4,3 ± 2,4 anos	N = 24 17H/7M 53 ± 14 Tempo pós TC = 3,8 ± 2,1 anos	Esteira 4 min (85-95% FCmax) / 3 min (11-13 PSE BORG)	3x/semana 8 semanas	O TIAI apresentou benefícios significativamente superiores quanto ao VO ₂ pico (p < 0,001) após 8 semanas de treinamento	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

N: amostra; H: homens; M: mulheres; FCmax: frequência cardíaca máxima; PSE: percepção subjetiva de esforço; TC: transplante.

Artigo de Revisão

Tabela 3 – Principais resultados encontrados nos estudos em torno das variáveis hemodinâmica e cardiorrespiratória

VARIÁVEIS	TIAI		CON		Estudos
	Pré	Pós	Pré	Pós	
FC repouso	-	-	-	-	Haykowsky et al., 2009
	76 ± 11	76 ± 7 (NS)	78 ± 7	78 ± 11 (NS)	Hermann et al., 2011
	85 ± 11	83 ± 11 (NS)	79 ± 11	81 ± 13 (NS)	Nytroen et al., 2012
	147 ± 18	154 ± 15 (0,06)	139,6 ± 19	139 ± 20 (NS)	Haykowsky et al., 2009
FC pico	-	-	-	-	Hermann et al., 2011
	159 ± 14	163 ± 13 (< 0,05)	154 ± 15	153 ± 17 (NS)	Nytroen et al., 2012
	21,2 ± 7,3	24,7 ± 8,8 (0,03)	18,2 ± 5,9	18,2 ± 5,3 (NS)	Haykowsky et al., 2009
	23,9 ± 6,7	28,3 ± 6,1 (< 0,001)	24,6 ± 5	23,4 ± 5,7 (NS)	Hermann et al., 2011
VO ₂ pico	27,7 ± 5,5	30,9 ± 5,3 (< 0,001)	28,5 ± 7	28 ± 6,7 (NS)	Nytroen et al., 2012
	4 ± 6,8	5,3 ± 4,9 (NS)	3,2 ± 4	3,9 ± 5,2 (NS)	Haykowsky et al., 2009
	8,3 ± 1,3	11,4 ± 1,2 (0,01)	5,6 ± 1	5,3 ± 1,7 (NS)	Hermann et al., 2011
	-	-	-	-	Nytroen et al., 2012
PAS	-	-	-	-	Haykowsky et al., 2009
	142 ± 17	127 ± 13 (0,02)	141 ± 15	142 ± 23 (NS)	Hermann et al., 2011
	130 ± 17	136 ± 16 (NS)	131 ± 20	129 ± 14 (NS)	Nytroen et al., 2012
	-	-	-	-	Haykowsky et al., 2009
PAD	85 ± 7	82 ± 9 (NS)	82 ± 9	84 ± 14 (NS)	Hermann et al., 2011
	80 ± 10	82 ± 9 (NS)	81 ± 15	82 ± 17 (NS)	Nytroen et al., 2012
	175 ± 26	177 ± 21 (NS)	172 ± 29	180 ± 27 (NS)	Haykowsky et al., 2009
	-	-	-	-	Hermann et al., 2011
PASpico	181 ± 33	211 ± 66 (< 0,05)	197 ± 22	191 ± 32 (NS)	Nytroen et al., 2012
	81 ± 9	79 ± 9 (NS)	81 ± 8	80 ± 9 (NS)	Haykowsky et al., 2009
	-	-	-	-	Hermann et al., 2011
	71 ± 15	80 ± 14 (< 0,05)	83 ± 14	91 ± 35 (NS)	Nytroen et al., 2012

TIAI: treinamento intervalado de alta intensidade; FC: frequência cardíaca; FMD: dilatação da artéria braquial mediada pelo fluxo; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; NS: não significativo.

estudos que compararam a contribuição do TIAI e TCMI sobre as variáveis deficitárias dos transplantados de coração demonstraram efeito superior do TIAI.^{31,32} Tais resultados podem indicar uma possível mudança de paradigma no que tange às recomendações da prescrição de exercício para pacientes transplantados. Assim, torna-se necessário a realização de pesquisas futuras com o intuito de identificar qual protocolo de treinamento possibilita melhoras de maior magnitude sobre as variáveis deficitárias desses pacientes.

Conclusão

Nossos resultados demonstraram que 8 a 12 semanas de reabilitação cardíaca com TIAI foram suficientes para provocar aumentos significativos na FCpico e potência aeróbia de pacientes (homens e mulheres) transplantados de coração.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Análise e interpretação dos dados: Perrier-Melo RJ, Costa MC; Obtenção de dados,

Análise estatística e Obtenção de financiamento: Perrier-Melo RJ; Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Perrier-Melo RJ, Figueira FAMS, Guimarães GV, Costa MC.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo faz parte da tese de doutorado de Raphael José Perrier-Melo da Universidade de Pernambuco.

Aprovação Ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

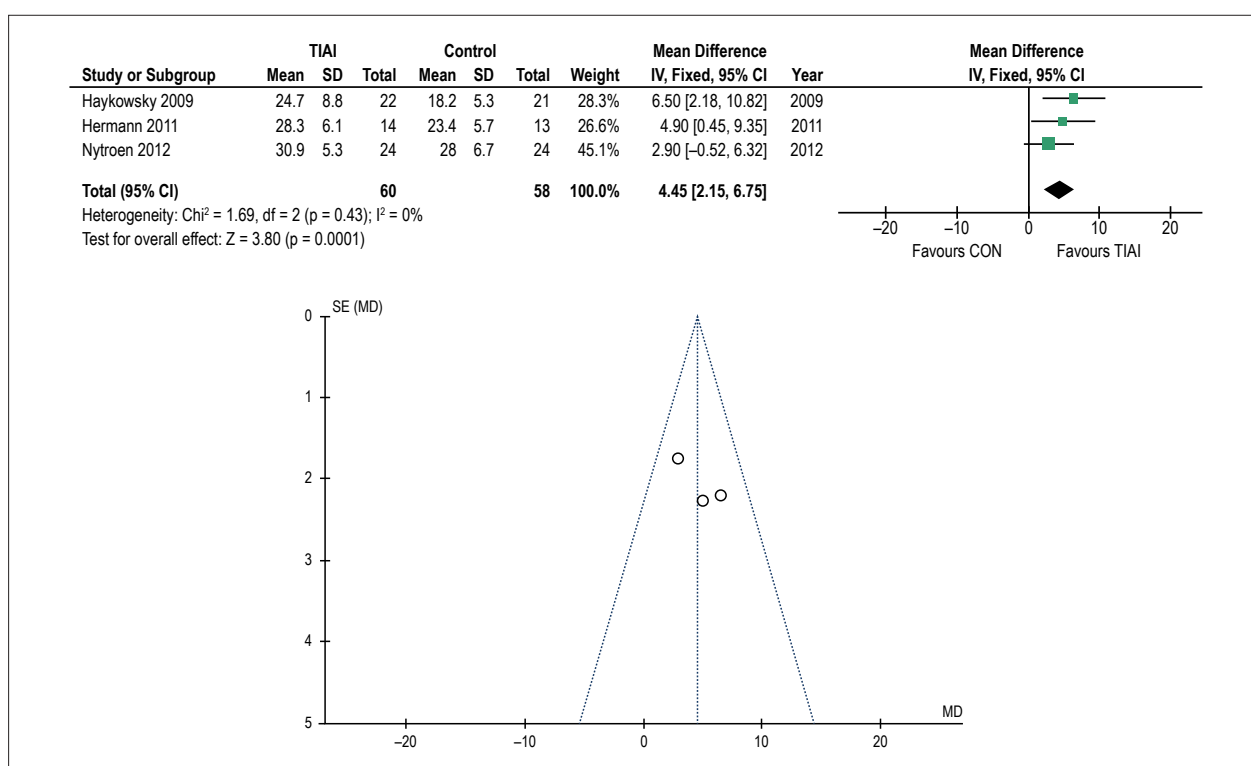


Figura 2 – Forest plot (A) e funnel plot (B) apresentando informações relacionadas ao treinamento intervalado de alta intensidade (TIAI) sobre o $VO_{2\text{pico}}$.

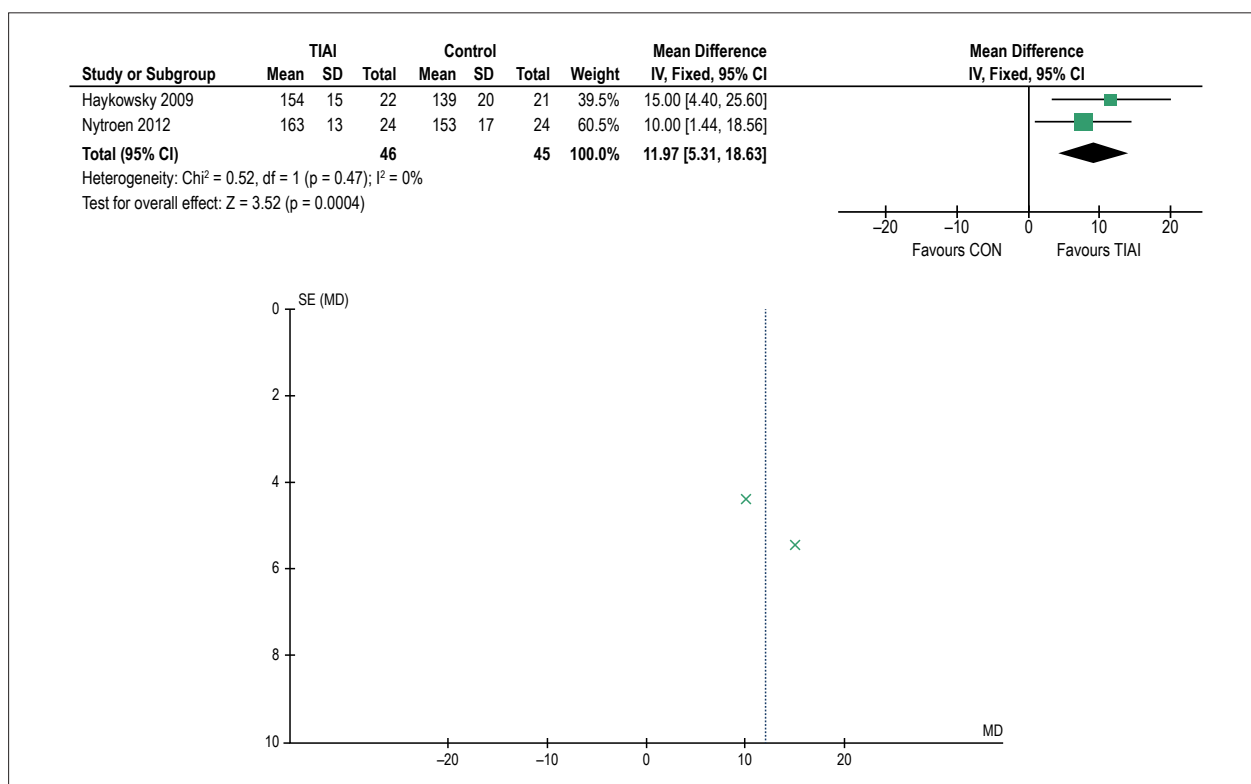


Figura 3 – Forest plot (A) e funnel plot (B) apresentando informações relacionadas ao treinamento intervalado de alta intensidade (TIAI) sobre a frequência cardíaca pico.

Referências

- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm 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. *Eur Heart J*. 2012;14(8):803-69. doi: 10.1093/eurjhf/hfs105. No abstract available. Erratum in: *Eur J Heart Fail*. 2013;15(3):361-2.
- Wilhelm MJ. Long-term outcome following heart transplantation: Current perspective. *J Thorac Dis*. 2015;7(3):549-51. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.01.46.
- Grande AM, Rinaldi M, D'Armini AM, Campana C, Traversi E, Pederzoli C, et al. Orthotopic heart transplantation: standard versus bicaval technique. *Am J Cardiol*. 2000;85(11):1329-33. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149(00)00765-7.
- Schnoor M, Schafer T, Luhmann D, Sievers HH. Bicaval versus standard technique in orthotopic heart transplantation: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;134(5):1322-31. doi: 10.1016/j.jtcvs.2007.05.037.
- Grupper A, Gewirtz H, Kushwaha S. Reinnervation post-Heart transplantation. *Eur Heart J*. 2017 Jan 12. pii: ehw604. doi: 10.1093/eurheartj/ehw604. [Epub ahead of print].
- Quigg RJ, Rocco MB, Gauthier DF, Creager MA, Howard Hartley L, Colucci WS. Mechanism of the attenuated peak heart rate response to exercise after orthotopic cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 1989;14(2):338-44. doi: https://doi.org/10.1016/0735-1097(89)90183-6.
- Kao AC, Van Trigt P 3rd, Shaeffer-McCall GS, Shaw JP, Kuzil BB, Page RD, et al. Central and peripheral limitations to upright exercise in untrained cardiac transplant recipients. *Circulation*. 1994;89(6):2605-15. doi: https://doi.org/10.1161/01.CIR.89.6.2605.
- Oliveira Carvalho V, Guimaraes GV, Vieira ML, Catai AM, Oliveira-Carvalho V, Ayub-Ferreira SM, et al. Determinants of peak VO₂ in heart transplant recipients. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2015;30(1):9-15. doi: 10.5935/1678-9741.20140055.
- Heinz G, Radoszics S, Kratochwill C, Kreiner G, Buxbaum P, Grimm M, et al. Exercise chronotropy in patients with normal and impaired sinus node function after cardiac transplantation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1993;16(9):1793-9. doi: 10.1111/j.1540-8159.1993.tb01813.x.
- Scott CD, Dark JH, McComb JM. Evolution of the chronotropic response to exercise after cardiac transplantation. *Am J Cardiol*. 1995;76(17):1292-6. Doi: https://doi.org/10.1016/S0002-9149(99)80358-0
- Squires RW, Leung T, Cyr NS, Allison TG, Johnson BD, Ballman KV, et al. Partial normalization of the heart rate response to exercise after cardiac transplantation: frequency and relationship to exercise capacity. *Mayo Clin Proc*. 2002;77(12):1295-300. doi: 10.4065/77.12.1295.
- Lindenfeld J, Page RL, Zolty R, Shakar SF, Levi M, Lowes B, et al. Drug therapy in the heart transplant recipient - Part III: Common medical problems. *Circulation*. 2005;111(1):113-7. doi: 10.1161/01.CIR.0000151609.60618.3C.
- Alba AC, Bain E, Ng N, Stein M, Brien KO, Ross H. Complications after Heart Transplantation : Hope for the Best , but Prepare for the Worst. *Int J Transplant Res Med*. 2016;2(2):2-22.
- Nytrøen K, Gullestad L. Exercise after heart transplantation: an overview. *World J Transplant*. 2013;3(4):78-90. doi: 10.5500/wjt.v3.i4.78.
- Guimarães GV, D'Ávila VM, Chizzola PR, Bacal F, Stolf N. Physical rehabilitation in heart transplantation. *Rev Bras Med Esporte*. 2004;10(5):412-5. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S1517-86922004000500008.
- JCS Joint Working Group. Guidelines for rehabilitation in patients with cardiovascular disease (JCS 2012). *Circ J*. 2014;78(8):2022-93. doi: https://doi.org/10.1253/circj.CJ-66-0094.
- Elliott AD, Rajopadhyaya K, Bentley DJ, Beltrame JF, Aromataris EC. Interval training versus continuous exercise in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Heart Lung Circ*. 2015;24(2):149-57. doi: 10.1016/j.hlc.2014.09.001.
- Jelleyman C, Yates T, O'Donovan G, Gray LJ, King JA, Khunti K, et al. The effects of high-intensity interval training on glucose regulation and insulin resistance: a meta-analysis. *Obes Rev*. 2015;16(11):942-61. doi: 10.1111/obr.12317.
- Tjønnå AE, Lee SJ, Rognmo Ø, Stølen TO, Bye A, Haram PM, et al. Aerobic interval training versus continuous moderate exercise as a treatment for the metabolic syndrome: a pilot study. *Circulation*. 2008;118(4):346-54. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.772822.
- Batacan RB, Duncan MJ, Dalbo VJ, Tucker PS, Fenning AS. Effects of high-intensity interval training on cardiometabolic health: a systematic review and meta-analysis of intervention studies. *Br J Sports Med*. 2017;51(6):494-503. doi: 10.1136/bjsports-2015-095841.
- Buchheit M, Laursen PB. High-intensity interval training, solutions to the programming puzzle. *Sport Med*. 2013;43(10):927-54. doi: 10.1007/s40279-013-0066-5.
- Smart NA, Waldron M, Ismail H, Giallauria F, Vigorito C, Cornelissen V, et al. Validation of a new tool for the assessment of study quality and reporting in exercise training studies : TESTEX. *Int J Evid Based Healthc*. 2015;13(1):9-18. doi: 10.1097/XEB.0000000000000020.
- Haykowsky M, Taylor D, Kim D, Tymchak W. Exercise training improves aerobic capacity and skeletal muscle function in heart transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9(4):734-9. doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02531.x.
- Hermann TS, Dall CH, Christensen SB, Goetze JP, Prescott E, Gustafsson F. Effect of high intensity exercise on peak oxygen uptake and endothelial function in long-term heart transplant recipients. *Am J Transplant*. 2011;11(3):536-41. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03403.x.
- Nytrøen K, Rustad LA, Aukrust P, Ueland T, Hallén J, Holm I, et al. High-intensity interval training improves peak oxygen uptake and muscular exercise capacity in heart transplant recipients. *Am J Transplant*. 2012;12(11):3134-42. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04221.x.
- Hsieh PL, Wu YT, Chao WJ. Effects of exercise training in heart transplant recipients: a meta-analysis. *Cardiology*. 2011;120(1):27-35. doi: 10.1159/000332998
- Didsbury M, McGee RG, Tong A, Craig JC, Chapman JR, Chadban S, et al. Exercise training in solid organ transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation*. 2013;95(5):679-87. doi: 10.1097/TP.0b013e31827a3d3e.
- Nytrøen K, Myers J, Chan KN, Geiran OR, Gullestad L. Chronotropic responses to exercise in heart transplant recipients: 1-yr follow-up. *Am J Phys Med Rehabil*. 2011;90(7):579-88. doi: 10.1097/PHM.0b013e31821f711d.
- Wilson RF, Johnson TH, Haidet GC, Kubo SH, Mianuelli M. Sympathetic reinnervation of the sinus node and exercise hemodynamics after cardiac transplantation. *Circulation*. 2000;101(23):2727-33. doi: https://doi.org/10.1161/01.CIR.101.23.2727.
- Nytrøen K, Rustad LA, Gude E, Hallén J, Fiane AE, Rolid K, et al. Muscular exercise capacity and body fat predict VO_{2peak} in heart transplant recipients. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21(1):21-9. doi: 10.1177/2047487312450540.
- Christensen SB, Dall CH, Prescott E, Pedersen SS, Gustafsson F. A high-intensity exercise program improves exercise capacity, self-perceived health, anxiety and depression in heart transplant recipients: a randomized, controlled trial. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31(1):106-7. doi: 10.1016/j.healun.2011.10.014.
- Dall CH, Snoer M, Christensen S, Monk-Hansen T, Frederiksen M, Gustafsson F, et al. Effect of high-intensity training versus moderate training on peak oxygen uptake and chronotropic response in heart transplant recipients: a randomized crossover trial. *Am J Transplant*. 2014;14(10):2391-9. doi: 10.1111/ajt.12873.



Caso 1/2018 - Homem Jovem com Cardiopatia que se Expressou Principalmente por Arritmias Ventriculares, Disfunção de Ventrículo Direito e Síncope

Case 1/2018 - Young Male with Heart Disease Expressed Mainly as Ventricular Arrhythmia, Right Ventricular Dysfunction and Syncope

Desiderio Favarato e Luiz Alberto Benvenuti

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

Trata-se de paciente do sexo masculino de 36 anos, com história de síncope desde os 20 anos de idade e dispneia desde os 30 anos de idade. Apresentou piora acentuada nos seis meses que antecederam a última internação.

O início dos sintomas foi com episódios de síncope aos 20 anos de idade. Na investigação foi descartada causa neurológica e detectada cardiopatia com dilatação cardíaca e disfunção sistólica do ventrículo esquerdo. Negava dispneia nessa época.

O ECG (2001) revelou complexos de baixa voltagem no plano frontal e atraso final de condução.

Os exames laboratoriais (abril 2001) revelaram: hemoglobina, 14,6 g/dl; hematócrito, 42%; leucócitos, 4900/mm³ (31% neutrófilos, 14% eosinófilos, 1% basófilos, 37% linfócitos e 17% monócitos); plaquetas, 170000/mm³; potássio, 4 mEq/l; sódio, 134 mEq/l; creatinina, 1 mg/dl; ureia, 39 mg/dl; TAP (INR), 1,0; TTPA (rel tempos), 1,16.

A angiorressonância (12 abr 2001) de artérias carótidas internas, cerebrais anterior, média e posteriores, e vertebrais foi normal.

O ecocardiograma (5 jun 2001) revelou: diâmetros de aorta e átrio esquerdo de 32 mm, de ventrículo esquerdo (diastólico/sistólico) de 65/52 mm; fração de ejeção de 40% (Simpson); espessura de septo e parede posterior de 10 mm; ventrículo direito, 23 mm; sinais indiretos de hipertensão pulmonar, que foi estimada em 40 mmHg. O ventrículo esquerdo apresentava hipocinesia difusa. Havia calcificação acentuada dos folhetos da valva mitral.

O teste ergométrico (2 jul 2001) até 70% da frequência máxima prevista não revelou alterações sugestivas de isquemia. Houve curva deprimida da pressão arterial e foram

observadas frequentes extrassístoles ventriculares isoladas, em pares e taquicardias ventriculares não sustentadas de curta duração. O teste foi interrompido devido ao cansaço físico.

A conduta foi tratamento da insuficiência cardíaca e implante de cardiodesfibrilador, sendo o quadro cardiológico atribuído a sequelas de miocardite. Foram receitados: losartana 50 mg, amiodarona 400 mg, espironolactona 25 mg e succinato de metoprolol 75 mg diários.

Os exames laboratoriais de dez 2002 revelaram: colesterol, 167 mg/dl; TSH, 6,8 µg/ml; T4 livre, 1,6 ng/ml; triglicérides, 43 mg/dl; glicemia, 90 mg/dl; ácido úrico, 4,3 mg/dl.

Novo ecocardiograma (março 2004) revelou: diâmetros de aorta de 31 mm, de átrio esquerdo de 34 mm, de ventrículo esquerdo (diastólico/sistólico) 60/50 mm, fração de ejeção de 42%, espessura de septo e parede posterior de 7 mm. O ventrículo esquerdo mostrava-se dilatado e com hipocinesia difusa. O ventrículo direito tinha 31 mm de espessura e era dilatado e hipocinético. O átrio direito era dilatado. Havia eletrodos de marca-passo em câmaras direitas. Não havia alterações nas valvas atrioventriculares ou ventrículo-arteriais.

O paciente evoluiu com dispneia aos grandes esforços e não teve mais síncope. Houve apenas um episódio de choque inapropriado do desfibrilador em 2005 por problemas no eletrodo ventricular, que foi substituído. Assim permaneceu até 2012.

O exame ergoespirométrico revelou variação de frequência de 57 bpm até 122 bpm, e de pressão arterial de 120/80 mmHg para 185/70 mmHg, com consumo máximo de oxigênio de 28,4 ml/kg/min.

A evolução ecocardiográfica nesse período revelou fração de ejeção variando de 44% (2001) a 39% em 2006 e 28% em 2011, enquanto o diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo manteve-se constante (65 mm em 2001, 66 mm em 2006 e 2011).

Foi encaminhado para avaliação de tratamento cirúrgico da insuficiência cardíaca, contudo, por estar oligossintomático e apresentar boa capacidade física, foi mantido em tratamento clínico-medicamentoso (2012).

A angiotomografia de artérias coronárias (5 fev 2014) não revelou calcificações nem lesões obstrutivas.

Em fevereiro de 2014, recebeu choque do desfibrilador implantado por taquicardia ventricular e foi submetido a terapia de ablação por radiofrequência da arritmia.

No estudo eletrofisiológico (3 fev 2014), ocorreu fibrilação atrial durante estimulação atrial, que se organizava em *flutter* e utilizava o istmo cavo-tricúspideo, sendo realizada linha de

Palavras-chave

Arritmias Cardíacas; Disfunção do Ventrículo Direito; Síncope; Diagnóstico por Imagem; Desfibriladores Implantáveis; Ablação por Cateter; Transplante de Coração.

Editor da Seção: Alfredo José Mansur (ajmansur@incor.usp.br)

Editores Associados: Desiderio Favarato (dclfavarato@incor.usp.br)

Vera Dermarchi Aiello (anpvera@incor.usp.br)

Correspondência: Vera Dermarchi 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.20180031

Correlação Anatomoclínica

bloqueio no istmo. Na realização do mapeamento elétrico do ventrículo direito, foram observadas regiões de cicatrizes e potenciais tardios de baixa voltagem em paredes posterior e lateral basais e foram aplicados pulsos de radiofrequência que os eliminaram.

Durante o mapeamento epicárdico do ventrículo esquerdo, observou-se também região de cicatriz não densa na porção basal da parede póstero-lateral e presença de potenciais tardios. Não houve aplicação de pulsos de radiofrequência nesses locais.

Durante o estudo, observou-se taquicardia ventricular sustentada de origem epicárdica, mal tolerada, revertida por cardioversão elétrica. O procedimento foi considerado bem-sucedido.

Em março de 2014, o paciente deu entrada na emergência com quadro de três episódios de disparos de cardiodesfibrilador implantável pela manhã enquanto caminhava pela praia, sendo o primeiro precedido por palpitações taquicárdicas. Apresentou bradicardia de 40 bpm enquanto recebia amiodarona endovenosa. Permaneceu assintomático na internação (de 3 a 14 março 2014). Recebeu alta com prescrição de 50 mg de losartana, 200 mg de amiodarona, 25 mg de espironolactona e 75 mg de succinato de metoprolol, além de programação do cardiodesfibrilador implantável para marca-passo em frequência de espera mínima de 40 bpm.

O cateterismo (29 set 2015) revelou: pressão média de átrio direito, 14 mmHg; pressões de ventrículo direito (sistólica/diastólica inicial/diastólica final), 28/06/14 mmHg; pressões de artéria pulmonar (sistólica/diastólica/média), 28/18/21 mmHg; pressão de oclusão pulmonar, 18 mmHg; pressões de aorta (sistólica/diastólica/média), 93/60/71 mmHg; débito cardíaco, 3,78 ml/min; resistência vascular pulmonar, 0,79 woods; saturação arterial de O₂, 99,1% e venosa de O₂, 70,4%.

Foi realizado novo estudo eletrofisiológico (29 set 2015). No início do procedimento, o paciente estava em ritmo sinusal, com períodos de bloqueio atrioventricular 2:1 e bloqueio atrioventricular total durante o procedimento, sendo o resincronizador (cardiodesfibrilador CRT) programado em VVI 40. Realizado mapeamento eletrofisiológico e mapa de voltagem de ventrículo direito (endocárdico), com evidência de cicatriz em região lateral da via de saída do ventrículo direito, estendendo-se até a região do anel tricuspídeo. Os extra-estímulos induziram taquicardia ventricular tipo I (TV1) com complexos positivos em derivações I, aVL, com eixo superior e negativo em V₁, sem transição. No mapeamento de ativação durante a taquicardia, evidenciou-se potencial mesodiastólico em área de cicatriz na região lateral da via de saída do ventrículo direito. Após a aplicação de radiofrequência nesse local houve interrupção da TV1. Também foi realizada homogeneização da cicatriz com extensão da lesão até anel tricuspídeo. Novos testes com extra-estímulos não induziram arritmias.

Não mais houve intercorrências por arritmia e o paciente continuou oligossintomático para dispneia.

Em consulta médica (janeiro de 2016), revelou piora dos sintomas com dispneia ao tomar banho ou caminhar menos de duas quadras. Apesar do apetite mantido, estava perdendo peso. Estava em uso de amiodarona 400 mg, espironolactona 25 mg,

succinato de metoprolol 50 mg, losartana 50 mg, levotiroxina 75 mcg, magnésio 400 mg e furosemida 20 mg diários.

O exame físico revelou pressão arterial de 100/80 mmHg, frequência cardíaca de 60 bpm, sem sinais de hipervolemia ou congestão pulmonar, com perfusão regular. Aumentou-se o losartana para 75 mg diários.

Na evolução, o paciente continuou muito limitado para suas atividades diárias e foi colocado em fila de transplante cardíaco, que foi realizado em 12 de abril de 2016.

Aspectos clínicos

O paciente apresentou síncope desde a idade de 20 anos, insuficiência cardíaca desde a idade de 30 anos e foi transplantado aos 36 anos.

Desde o início dos sintomas, foi detectada cardiopatia com dilatação acentuada e disfunção moderada de ventrículo esquerdo. O teste de esforço revelou arritmia ventricular frequente. As síncope foram atribuídas às arritmias ventriculares malignas e foi implantado desfibrilador.

Evoluiu estável e sem síncope por 11 anos, quando foi detectada queda acentuada da fração de ejeção ventricular.

Aos 34 anos de idade, houve choque adequado do desfibrilador em episódio de taquicardia ventricular e o paciente foi submetido a estudo eletrofisiológico, que desencadeou fibrilação atrial e foi realizado bloqueio istmo-caval. Durante o mesmo estudo, foram observadas regiões compatíveis com cicatrizes e potenciais tardios de baixa voltagem nas paredes basal posterior e basal lateral do ventrículo direito, que sofreram ablação com desaparecimento de tais potenciais. Contudo, durante o procedimento, o paciente apresentou taquicardia de origem epicárdica, mal tolerada, sendo submetido a cardioversão.

Um ano depois, o paciente voltou a apresentar taquicardia e cardioversão adequada pelo desfibrilador, sendo novamente submetido a estudo eletrofisiológico, que demonstrou cicatriz na via de saída do ventrículo direito, que se estendia até o anel tricuspídeo. Os extra-estímulos desencadearam TV1 de origem no ventrículo direito e após ablação com aplicação de radiofrequência, não sendo mais desencadeada.

Após alguns meses, o paciente foi internado por insuficiência cardíaca classe funcional III da NYHA e foi colocado em fila de transplante cardíaco.

Assim, estamos frente a um caso de cardiopatia que se apresentou como síncope por arritmias ventriculares e pouca disfunção ventricular esquerda, apesar da dilatação desse último.

Entre as cardiopatias que evoluem principalmente com arritmias ventriculares, temos a cardiopatia da doença de Chagas, a sarcoidose, a cardiomiopatia hipertrófica e a cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito.

Quanto à doença de Chagas, sabe-se que frequentemente causa arritmias, insuficiência cardíaca e morte súbita, mas o paciente não apresentava ECG e ecocardiograma típicos dessa doença. Não havia no ECG bloqueio de ramo direito, nem bloqueio da divisão ântero-superior do ramo esquerdo, e o ecocardiograma não revelou hipocinesia difusa acentuada ou aneurisma de ponta. Além disso, aparentemente, não havia epidemiologia positiva para tal doença, nem a predominância de sinais de insuficiência cardíaca direita.^{1,2}

O acometimento cardíaco da sarcoidose tem como principais manifestações os bloqueios atrioventriculares, as arritmias malignas e a morte súbita, todos causados pela infiltração do sistema de condução e miocárdio por granulomas não caseosos. Alguns estudos revelaram que, em pacientes com sarcoidose pulmonar ou sistêmica, há acometimento cardíaco em 5% dos casos e em até 25% dos estudos de necropsia. Contudo, exames de imagem demonstram acometimento em até 50% dos pacientes. Indivíduos com sarcoidose extracardíaca comprovada por biópsia devem ser interpelados para os sintomas de síncope, pré-síncope ou palpitações. O ECG é exame obrigatório em todos os pacientes com sarcoidose e, se alguma anormalidade for encontrada, o ecocardiograma e outros exames de imagem, como a ressonância magnética e o PET com glicose marcada com flúor-14, podem ser úteis.³

O presente caso poderia se encaixar perfeitamente no diagnóstico de sarcoidose, contudo, não houve comprovação de sarcoidose extracardíaca, principalmente o acometimento pulmonar, que é o mais comum.

A cardiomiopatia hipertrófica pode ser causa de síncope e morte súbita, contudo, no presente caso, não havia hipertrofia cardíaca com pelo menos uma parede com espessura maior ou igual a 15 mm.⁴

A cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo é doença genética por mutações dos genes codificadores da desmosina, caracterizando-se pela substituição fibrogordurosa do miocárdio do ventrículo direito. As alterações podem se iniciar em três regiões do ventrículo direito: trato de entrada, trato de saída ou ponta.

Os critérios diagnósticos dessa doença foram revisados por uma força-tarefa em 2010. Incluem critérios eletrocardiográficos, de imagens ao ecocardiograma, ressonância magnética e ventriculografia direita, história familiar e alterações tissulares na biópsia endomiocárdica.

No ECG de repouso, os critérios maiores são: presença de ondas T invertidas de V_1 a V_3 em indivíduos acima de 14 anos, na ausência de bloqueio de ramo direito (QRS ≥ 120 ms), presença de ondas epsilon no final do QRS em V_1 a V_2 . Os critérios menores são: inversão de onda T em V_1 e V_2 , na ausência de bloqueio de ramo direito, ou V_4 a V_6 ; ou ainda onda T invertida em V_1 a V_4 na mesma faixa etária com bloqueio de ramo direito, ECG de alta resolução com duração ≥ 114 ms e presença de potenciais de baixa voltagem tardios ($< 40 \mu V$), isto é, nos últimos momentos do complexo QRS, > 38 ms.

Quanto à presença de arritmias, é critério maior a presença de taquicardia ventricular sustentada ou não com morfologia de bloqueio de ramo esquerdo com eixo superior. Os critérios menores são: taquicardia ventricular com morfologia de QRS de bloqueio de ramo esquerdo com eixo para baixo ou extrassístoles ventriculares frequentes $> 500/24$ horas.

Na ecocardiografia bidimensional, são considerados critérios maiores acinesia, discinesia ou aneurisma regionais de ventrículo direito acompanhados de uma das seguintes alterações: dilatação do trato de saída do ventrículo (≥ 32 mm) ou seu índice corrigido para superfície corpórea ≥ 19 mm/m² no eixo longo; ≥ 26 mm ou seu índice corrigido pela superfície corporal ≥ 21 mm/m² no seu eixo curto; ou fração de ejeção

$\leq 33\%$. E critérios menores: acinesia ou discinesia regionais do ventrículo direito e uma das seguintes alterações: dilatação de via de saída ≥ 29 e < 32 mm ou seu índice corrigido ≥ 16 e < 19 mm/m² no eixo longo; ou no eixo curto entre ≥ 32 e < 36 mm ou com correção para superfície corpórea ≥ 18 e < 21 mm/m²; ou fração de ejeção entre $> 33\%$ e $\leq 40\%$.

Na ressonância magnética, são considerados critérios maiores, além de acinesia ou discinesia, a contração assíncrona do ventrículo além de uma das seguintes alterações: índice diastólico final de ventrículo direito ≥ 110 ml/m² em homens e ≥ 100 ml/m² em mulheres; ou fração de ejeção $\leq 40\%$. Os critérios menores são as alterações de motilidade já descritas para os critérios maiores acompanhadas por índice diastólico final de ventrículo direito ≥ 100 e < 110 ml/m² em homens e ≥ 90 e < 100 ml/m² em mulheres, ou fração de ejeção $> 40\%$ e $\leq 45\%$.

A história familiar tem força de critério maior quando a cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito foi diagnóstica em parentes de 1º grau tanto por preencherem os critérios acima descritos quanto por biópsia ou autópsia positiva ou, ainda, se houver comprovação da presença das mutações relacionadas ao desenvolvimento da cardiomiopatia. Os critérios menores são: suspeita não passível de comprovação da doença em parentes do 1º grau; morte súbita em parentes em 1º grau antes dos 35 anos devido a provável presença dessa cardiomiopatia ou, ainda, diagnóstico comprovado em parente de 2º grau.

Quanto às características tissulares, temos como critério maior a presença de menos de 60% de miócitos em análise morfométrica ou $< 50\%$ por estimativa com reposição por tecido fibroso da parede livre do ventrículo direito em pelo menos duas amostras endocárdicas associada ou não à substituição gordurosa. No critério menor estão presentes as mesmas alterações acima e taxa de miócitos residual entre 60% e 75% na morfometria e entre 50% e 65% por estimativa.⁵

No caso atual, infelizmente, não tivemos acesso ao traçado original do ECG e, assim, não pudemos usá-lo como método diagnóstico.

Contudo, no estudo eletrofisiológico, desencadeou-se taquicardia ventricular com morfologia de bloqueio de ramo esquerdo com eixo para cima, um critério maior para o diagnóstico dessa doença.

O ecocardiograma não revelou detalhes que confirmassem o diagnóstico, mas evidenciou ventrículo direito dilatado e hipocinético.

A ressonância magnética não foi realizada pela presença do desfibrilador, implantado logo no início do quadro clínico, pois se atribuiu a causa da síncope à arritmia, que, como a disfunção de ventrículo esquerdo, seriam sequelas de episódio pregresso de miocardite.

Embora a ressonância tenha sido considerada o padrão-ouro no diagnóstico não invasivo dessa doença, a taxa de falsos positivos tem sido muito alta.⁶

Em tempo, a terapêutica de eleição dos portadores de cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito é o implante de desfibrilador, pois o uso de antiarrítmicos ou a ablação em estudo eletrofisiológico não se revelaram alternativas confiáveis para redução da morte súbita.⁷ (Dr. Desiderio Favarato)

Correlação Anatomoclínica

Hipótese diagnóstica: Cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito. (Dr. Desiderio Favarato)

Exame anatomopatológico

O coração explantado pesou 576 g, encontrando-se sem grande parte do átrio esquerdo. Apresentava volume muito aumentado e forma globosa, e abundante gordura subepicárdica. Havia área de abaulamento de limites imprecisos na via de saída do ventrículo direito, configurando aneurisma (Figura 1). O ventrículo direito apresentava dilatação proeminente, com presença de cabo metálico (cabo do cardiodesfibrilador) impactado no seu ápice, focalmente aderido à borda livre da valva tricúspide. Havia substituição gordurosa extensa, difusa, da porção compacta da parede livre do ventrículo direito na via de entrada, ápice e via de saída (Figura 2). O ventrículo esquerdo apresentava dilatação moderada e hipertrofia da parede, com focos isolados de substituição fibrogordurosa subepicárdica (Figura 3). O exame histológico confirmou o aspecto macroscópico de substituição gordurosa do miocárdio, havendo também fibrose (Figura 4). As áreas mais preservadas do miocárdio exibiam hipertrofia dos cardiomiócitos, focos de fibrose e discreto infiltrado inflamatório linfo-histiocitário intersticial. O endocárdio estava espessado e esbranquiçado na área do aneurisma da via de saída do ventrículo direito. As valvas cardíacas e as coronárias epicárdicas não apresentavam particularidades. Não havia trombos cavitários. (Dr. Luiz Alberto Benvenuti)

Diagnóstico anatomopatológico: Cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito. (Dr. Luiz Alberto Benvenuti)

Comentários

Caso de homem jovem, de 36 anos de idade, com cardiopatia caracterizada por episódios de síncope desde

os 20 anos de idade, cardiomegalia e disfunção ventricular, tendo sido implantado cardiodesfibrilador em 2001. O estudo eletrofisiológico evidenciou cicatrizes e potenciais tardios em diversas regiões do ventrículo direito, com indução de taquicardia ventricular em exame de 2015. Devido à progressão da disfunção ventricular e insuficiência cardíaca foi submetido a transplante cardíaco em 2016. O exame anatomopatológico do coração explantado revelou tratar-se de cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito, com acentuada substituição adiposa da porção compacta de todo esse ventrículo, com formação de aneurisma na via de saída. Havia também acometimento do ventrículo esquerdo, que exibia focos de infiltração fibroadiposa subepicárdica. A cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito, também chamada de displasia arritmogênica, é cardiomiopatia primária de base genética, tendo mais comumente herança autossômica dominante. Já foram identificadas várias mutações relacionadas à doença, geralmente em genes relacionados à codificação de proteínas do desmossomo, sendo os mais conhecidos os genes da desmoplacina e da placoglobina. Pode estar associada à síndrome de Carvajal ou à doença de Naxos (queratose palmo-plantar/cabelos lanosos). A cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito é causa frequente de morte súbita em jovens, sendo considerada a principal causa de morte súbita associada à atividade esportiva na Itália.⁸ A doença pode se restringir ao ventrículo direito, com arritmias muitas vezes severas, mas, nas formas com insuficiência cardíaca progressiva, como no presente caso, é comum o acometimento também do ventrículo esquerdo. Como pode haver acometimento biventricular, muitos advogam o uso do termo cardiomiopatia arritmogênica. O diagnóstico da doença é complexo e multifatorial, devendo-se considerar



Figura 1 – Vista externa da face anterior do coração explantado. A gordura epicárdica é abundante, notando-se formação aneurismática colapsada na via de saída do ventrículo direito (asteriscos).



Figura 2 – Via de entrada do ventrículo direito. A cavidade está acentuadamente dilatada, sendo evidente a substituição gordurosa da porção compacta da parede, restando apenas a musculatura trabecular. Presença de cabo metálico (cabo do cardiodesfibrilador) impactado no ápice ventricular.

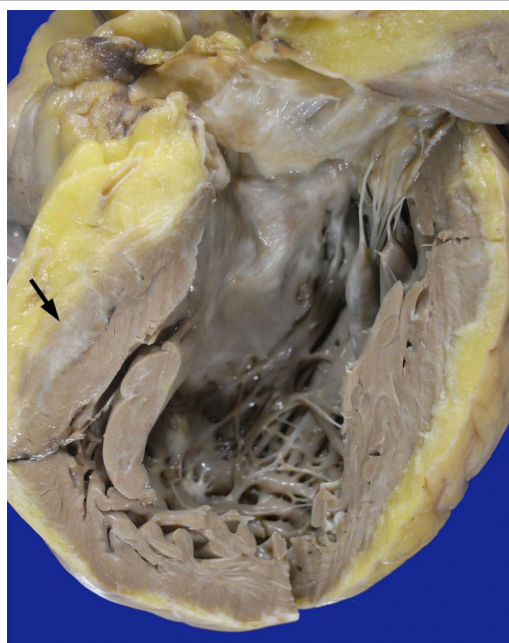


Figura 3 – Via de saída do ventrículo esquerdo. Note a moderada dilatação da cavidade, hipertrofia da parede e área macroscópica de fibrose subepicárdica (seta).

vários elementos como alterações eletrocardiográficas, presença e tipo de arritmias, alterações ecocardiográficas e da ressonância nuclear magnética, história familiar e até mesmo alterações da constituição histológica da parede ventricular. Desde 1994 e depois modificado em 2010, existe consenso sobre os critérios diagnósticos, sendo alguns considerados como maiores e outros menores.⁹ Apesar de

invasiva, em casos selecionados está indicada a realização de biópsia endomiocárdica para avaliação da constituição histológica do miocárdio, sendo valorizada a substituição fibrogordurosa do miocárdio, considerada como um critério maior quando o miocárdio residual compreende menos de 60% e critério menor quando compreende de 60% a 75% da amostra.¹⁰ (Dr. Luiz Alberto Benvenuti)

Correlação Anatomoclínica

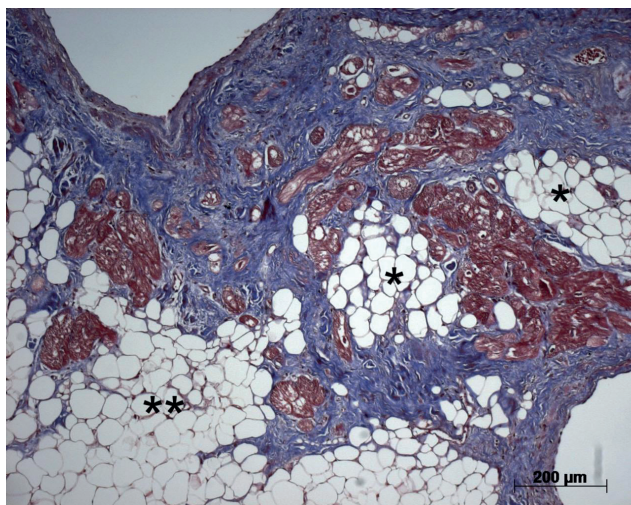


Figura 4 – Representação histológica da parede da via de entrada do ventrículo direito. Há substituição do miocárdio por células adiposas (asteriscos), com deposição de colágeno (corado em azul) em meio aos cardiomiócitos (corados em vermelho). Coloração pelo tricrômico de Masson.

Referências

1. Acquatella H. Echocardiography in Chagas heart disease. *Circulation*. 2007;115(9):1124-31.
2. Bern C. Chagas' Disease. *N Engl J Med*. 2015;373(5):456-66.
3. Birnie DH, Sauer WH, Bogun F, Cooper JM, Culver DA, Duvernoy CS, et al. HRS expert consensus statement on the diagnosis and management of arrhythmias associated with cardiac sarcoidosis. *Heart Rhythm*. 2014;11(7):1305-23.
4. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Col Cardiol*. 2011;58(25):2703-38.
5. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. Proposed modification of the Task Force Criteria. *Circulation*. 2010;121(13):1533-41.
6. te Riele AS, Tandri H, Bluemke DA. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy (ARVC): cardiovascular magnetic resonance uptodate. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2014 Jul 20;16:50.
7. Rigato I, Corrado D, Basso C, Zorzi A, Pilichou K, Bauce B, et al. Pharmacotherapy and other therapeutic modalities for managing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2015;29(2):171-7.
8. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al; American Heart Association; Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; Council on Epidemiology and Prevention. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006;113(14):1807-16.
9. Quarta G, Elliott PM. Diagnostic criteria for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012;65(7):599-605.
10. Leone O, Veinot JP, Angelini A, Baandrup UT, Basso C, Berry G, et al. 2011 Consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. *Cardiovasc Pathol*. 2012;21(4):245-74.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Um Caso de Displasia Arritmogênica do Ventrículo Direito Pré-natal

A Prenatal Case of Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia

Lilian Maria Lopes,¹ Juliana Torres Pacheco,¹ Regina Schultz,² Rossana Pulcineli Vieira Francisco,¹ Marcelo Zugaib¹

Clinica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP);¹ Departamento de Patologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,² São Paulo, SP – Brasil

Introdução

A displasia arritmogênica do ventrículo direito (DAVD) é um distúrbio do músculo cardíaco que se caracteriza patologicamente pela substituição fibrótica do miocárdio ventricular direito (e às vezes esquerdo).¹ Em 30-90% dos casos, é uma condição hereditária com uma forma de transmissão autossômica dominante.² E com expressão variável. Nesse artigo, discutimos um caso raro de DAVD fetal e seu difícil diagnóstico pré-natal, apenas confirmado na autópsia pós-natal.

Relato de caso

Uma mulher saudável de 33 anos (gravida 4, para 2) foi encaminhada ao nosso centro terciário com 27 semanas de gestação após ecocardiograma fetal prévio mostrando uma progressão inexplicada de insuficiência cardíaca congestiva mesmo após controle da taquiarritmia com digoxina associada à amiodarona. A mãe tinha sido atendida em outra clínica particular desde 18 semanas de gestação, quando foi feito o diagnóstico de um coração fetal estruturalmente normal, contrações atriais prematuras e taquicardia supraventricular com frequência cardíaca de 180bpm, tratada inicialmente com digoxina.

A paciente foi então encaminhada à nossa unidade, e o ecocardiograma fetal realizado com 27 semanas de gestação mostrou ritmo sinusal com contrações ventriculares prematuras, evidência de dilatação global de todas as câmaras com fração de encurtamento do ventrículo esquerdo no limite inferior (28%, normal >28%) e um ventrículo direito funcionalmente acinético (8%, normal > 28%). A presença de baixa velocidade de regurgitação tricúspide de 0,80 m/s e um fluxo reverso ao nível do ducto arterioso com insuficiência pulmonar sugeriu uma pressão sistólica ventricular direita um pouco menor (Figura 1). Identificamos hidropsia fetal com ascite, derrame pleural, derrame pericárdico e edema cutâneo. Os índices de Doppler umbilical e o padrão de fluxo do ducto venoso estavam dentro dos limites normais, mas houve pulsações venosas

umbilicais anormais. A pontuação no score cardiovascular foi seis.³ A insuficiência cardíaca se agravou nos dias subsequentes e, com 28 semanas de gestação, a paciente foi hospitalizada para investigar outras possíveis causas de insuficiência cardíaca fetal, como infecções, síndromes e transtornos genéticos.

O histórico clínico familiar da paciente era normal, e não havia sinais clínicos ou sorológicos de infecção. Essa paciente havia apresentado, em sua primeira gravidez, morte fetal com 20 semanas de gestação, e em sua segunda gravidez ocorreu um aborto espontâneo. No mesmo ano, sua terceira gravidez evoluiu para disfunção biventricular, hidropsia fetal e taquiarritmia intermitente, novamente interpretada por outra equipe como supraventricular. Foi tentado digoxina transplacentária na 25ª semana de gestação, a qual não evitou a progressão da insuficiência cardíaca. Com 29 semanas de gestação, o feto nasceu através de cesariana e viveu por 14 horas. A autópsia fetal não foi realizada

Considerando as perdas fetais anteriores, as semelhanças do histórico clínico da atual gravidez com a terceira gravidez em relação às arritmias e o achado importante de acinesia ventricular direita no ecocardiograma fetal atual, suspeitou-se de uma condição hereditária e o diagnóstico de displasia arritmogênica do ventrículo direito foi considerado. Com 29 semanas de gestação, observou-se diminuição do movimento fetal no exame ultrassonográfico e uma cesariana foi indicada. O parto de um feto masculino natimorto de 1790 g foi realizado e o exame histológico revelou ascite moderada e derrame pleural. As câmaras cardíacas estavam muito dilatadas, as paredes do ventrículo direito eram muito pálidas e finas, o ventrículo esquerdo tinha um aneurisma no ápice e o ventrículo direito apresentava tecido fibroso e aglomerados de adipócitos intercalados com fibras miocárdicas.

Discussão

Marcus et al.,⁴ descreveram uma entidade denominada displasia arritmogênica do ventrículo direito, baseada em Fontaine (1979), caracterizada por deficiência localizada ou substituição de tecido fibroadiposo do miocárdio ventricular direito, no chamado "triângulo da displasia" (fluxo de entrada, saída e regiões apicais do ventrículo direito), resultando em alterações funcionais e morfológicas que proporcionam um substrato para arritmias e insuficiência cardíaca,⁴ diferente da doença de Uhl, caracterizada por uma parede do ventrículo direito tão fina quanto papel e quase desprovida de fibras musculares, embora nos últimos anos tenha havido confusão entre os dois termos. Além disso, a arritmia é mais frequente na DAVD, que normalmente tem uma origem ventricular direita, variando de frequentes contrações ventriculares prematuras (CVPs) à taquicardia ventricular⁵ (TV). Embora nossa paciente

Palavras-chave

Displasia Arritmogênica Ventricular Direita; Feto / ecocardiografia; Cuidado Pré-Natal; Gravidez.

Correspondência: Juliana Torres Pacheco •

Rua Capitão Macedo, 314/44. CEP 04021-020, Vila Mariana, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: ju.pacheco@yahoo.com.br

Artigo recebido em 05/07/2016, revisado em 13/12/2016, aceito em 11/01/2017

DOI: 10.5935/abc.20180022

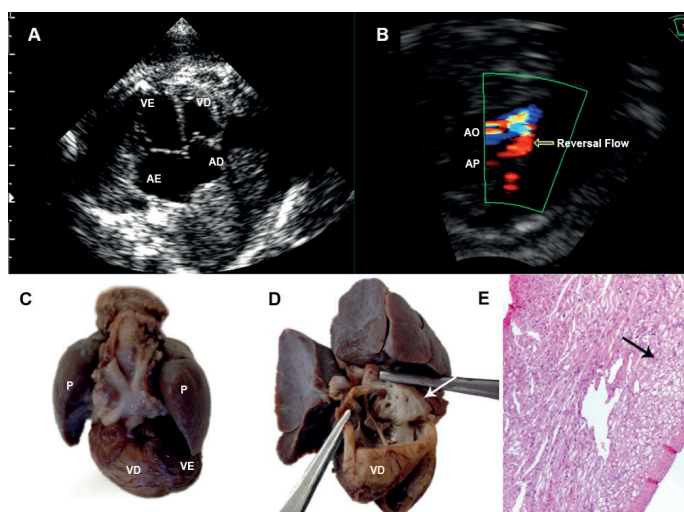


Figura 1 – Ecocardiografia fetal e características anatômicas observadas na autópsia. (A) Imagem de quatro câmaras com 36 semanas de gestação mostrando aumento cardíaco e dilatação do átrio esquerdo. (B) Imagem triarterial mostrando fluxo reverso (reversal flow) ao nível do canal arterial (seta). (C) Coração e pulmões com ventrículo direito pálido e aumentado. (D) Parede ventricular direita fina e quase desprovida de fibras musculares. (E) Coloração de hematoxilina-eosina demonstrando ausência de fibras miocárdicas e substituição por tecido fibroadiposo da parede livre anterior do ventrículo direito. AD: átrio direito; VD: ventrículo direito; AE: átrio esquerdo; VE: ventrículo esquerdo; P: pulmões.

tivesse algumas das características cardinais de DAVD⁶ (dilatação/disfunção do VD e arritmia), o diagnóstico só foi confirmado após os achados histológicos, uma vez que a apresentação fetal dessa doença é rara e a literatura que compreende esse escopo é escassa.²

Dado que as arritmias ventriculares são muito mais frequentes na DAVD, o diagnóstico de taquicardia supraventricular na terceira e atual gravidez antes do encaminhamento para a nossa unidade foi provavelmente errôneo, com consequente tratamento medicamentoso (digoxina) não ideal. Apesar da droga escolhida, parece que nesse caso a evolução para insuficiência cardíaca e morte não poderia ser evitada, mas devemos ter muito cuidado na análise do ritmo fetal, porque um diagnóstico pré-natal correto é crucial para a seleção de medicamentos corretos para fetos que necessitem de tratamento antiarrítmico, melhorando as chances de sobrevivência. Esse artigo não apenas nos ensina a importância da avaliação da função ventricular ecocardiográfica, especialmente no caso de arritmia ventricular, mas também enfatiza a DAVD como um possível diagnóstico no feto no início da gestação.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Análise e interpretação dos dados: Lopes LM; Obtenção de dados: Lopes LM, Pacheco JT, Schultz R; Redação do manuscrito: Lopes LM, Pacheco JT; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Lopes LM, Schultz R, Francisco RPV, Zugaib M.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Referências

1. Basso C, Corrado D, Marcus FI, Nava A, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Lancet*. 2009;373(9671):1289-300.
2. Rustico MA, Benettoni A, Fontaliran F, Fontaine F. Prenatal echocardiographic appearance of arrhythmogenic right ventricle dysplasia: a case report. *Fetal Diagn Ther*. 2001;16(6):433-6.
3. Falkensammer CB, Paul J, Huhta JC. Fetal congestive heart failure: correlation of Tei-index and cardiovascular score. *J Perinat Med*. 2001;29(5):390-8.
4. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Circulation*. 2010;121(13):1533-41.
5. Lindström L, Wilkenshoff UM, Larsson H, Wranne B. Echocardiographic assessment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart*. 2001;86(1):31-8.
6. McKenna WJ, Thiene G, Nava A, Fontaliran F, Blomstrom-Lundquist G, Fontaine G, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. *Br Heart J*. 1994;71(3):215-8.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Linfoma Cardíaco: Uma Causa Rara de Insuficiência Cardíaca Aguda com Fisiologia Restritiva

Cardiac Lymphoma: A Rare Cause of Acute Heart Failure with Restrictive Physiology

Fernando Garagoli, Ezequiel Guzzetti, Ezequiel Lillo, Luciano Lucas, César Belziti

Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires – Argentina

Uma mulher de 74 anos com história de glomerulonefrite membranosa e diagnóstico recente de adenopatia mediastinal foi admitida no departamento de emergência com insuficiência cardíaca aguda. Ela se queixou de dispnéia progressiva e fraqueza na última semana. O exame físico revelou hipotensão arterial, taquipneia, distensão da veia jugular e dessaturação. Os achados laboratoriais mais relevantes foram: anemia, linfocitopenia, acidose láctica e aumento da lactato desidrogenase. Um eletrocardiograma mostrou fibrilação atrial rápida e complexos QRS de baixa voltagem. Um ecocardiograma revelou derrame pericárdico grave e espessamento difuso e heterogêneo das paredes ventriculares e atriais. A paciente necessitou de ventilação mecânica e suporte inotrópico. Foi realizada pericardiocentese terapêutica sem melhora clínica. A ressonância magnética cardiovascular (RMC) mostrou movimento septal anormal (compatível com fisiologia restritiva) e uma massa heterogênea e isointensa ao redor das paredes ventriculares e atriais com realce miocárdico tardio pelo gadolínio e realce discreto do tumor (Figura 1), compatível com linfoma cardíaco primário. O diagnóstico de

linfoma de grandes células B foi confirmado por citometria de fluxo do líquido pericárdico. A paciente foi a óbito antes de iniciar tratamento quimioterápico.

O envolvimento secundário do miocárdio em pacientes com linfoma sistêmico é relativamente frequente (cerca de 30% em linfoma não Hodgkin disseminado), enquanto o linfoma cardíaco primário é raro (1-2%). Apresentamos um caso de insuficiência cardíaca aguda com fisiologia restritiva secundária a linfoma cardíaco. Em nossa experiência, a RMC foi fundamental para o diagnóstico final.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Garagoli F, Guzzetti E, Lillo E, Lucas L, Belziti C; Obtenção de dados: Garagoli F, Guzzetti E, Lillo E; Análise e interpretação dos dados: Garagoli F, Guzzetti E, Lucas L; Análise estatística: Garagoli F, Guzzetti E, Belziti C; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Lucas L, Belziti C.

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

Doenças Cardiovasculares; Linfoma; Insuficiência Cardíaca / fisiopatologia; Imagem por Ressonância Magnética.

Correspondência: Fernando Garagoli •

Peron 4190, C1183AEG, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Buenos Aires – Argentina

E-mail: fernando.garagoli@hospitalitaliano.org.ar

Artigo recebido em 13/03/2017, revisado em 12/04/2017, aceito em 12/04/2017

DOI: 10.5935/abc.20180015

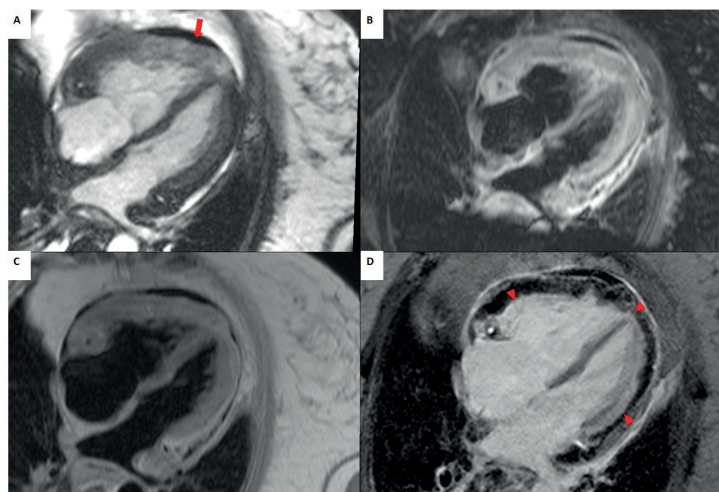


Figura 1 – A) Cine imagens obtidas por precessão livre no estado estacionário (steady-state free precession, SSFP) mostrando uma massa miocárdica mal definida e heterogênea envolvendo todas as câmaras cardíacas, especialmente a parede do ventrículo direito e sulco atrioventricular direito, bem como derrame pericárdico moderado (seta sólida). B) ressonância magnética ponderada em T2 mostrando realce da massa, compatível com edema. C) sequência ponderada em T1 mostrando isointensidade da massa heterogênea. D) inversão-recuperação ponderada em T1 mostrando realce miocárdico tardio pelo gadolínio (compatível com fibrose miocárdica) e realce discreto da massa, marcando o limite entre o miocárdio e tumor (pontas de setas).

Calendário

45º Congresso da SBCCV

19 a 21 de abril de 2018

Goiânia (GO)

<http://sbccv.org.br/45congresso/>

30º Congresso de Cardiologia do Estado da Bahia

De 9 a 12 de Maio de 2018

Bahia Othon Palace Hotel (BA)

<http://sociedades.cardiol.br/ba/congresso2018/default.asp>

Congresso Brasileiro de Insuficiência Cardíaca - DEIC 2018

28 a 30 de junho de 2018

Goiânia (GO)

<http://www.deic2018.com.br/>

XXXVIII CONGRESSO NORTE-NORDESTE DE CARDIOLOGIA / XXIII CONGRESSO PARAIBANO DE CARDIOLOGIA

De 2 a 4 de Agosto de 2018

Centro de Convenções do Hotel Tambaú (PB)

<http://sociedades.cardiol.br/nn/congresso.html>

8º CONGRESSO BRASILEIRO DE IMAGEM CARDIOVASCULAR

De 9 a 11 de Agosto de 2018

CENTRO DE CONVENÇÕES CENTRO SUL

XV Congresso Brasileiro de Cardiogeriatrics - DECAGE 2018

12 a 13 de outubro de 2018

Florianópolis (SC)

<http://departamentos.cardiol.br/decage2014/>

XV Congresso do Departamento de Hipertensão Arterial da SBC

01 a 02 de novembro de 2018

Salvador (BA)

<http://departamentos.cardiol.br/sbc-dha/>

XXV Congresso Brasileiro de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular Pediátrica

1 a 3 de novembro de 2018

Maceió (AL)

<https://pebmed.com.br/event/xxv-congresso-brasileiro-de-cardiologia-e-cirurgia-cardiovascular-pediatria/>

Vol. 110, Nº 3, Março 2018

Epidemiologia

Urbanização Associa-se com Tendência a Maior Mortalidade Cardiovascular em Populações Indígenas: o Estudo PAI

Anderson da Costa Armstrong, Ana Marice Teixeira Ladeia, Juracy Marques, Dinani Matoso Fialho de Oliveira Armstrong, Antonio Marconi Leandro da Silva, Jeová Cordeiro de Moraes Junior, Aldina Barral, Luis Claudio Lemos Correia, Manoel Barral-Netto, João A. C. Lima

Exercício

Práticas Esportivas e Risco Cardiovascular em Adolescentes

Carlos Scherr, Leonardo Corrêa Castro Fabiano, Renata Leborato Guerra, Luciano Herman Juacaba Belém, Ana Carolina Gurgel Câmara, Adriana Campos

Treinamento Aeróbico Contínuo de Intensidade Moderada Melhora a Contratilidade do Cardiomiócito em Camundongos com Nocaute para o Receptor β_1 -Adrenérgico

Aurora Corrêa Rodrigues, Antônio José Natali, Daise Nunes Queiroz da Cunha, Alexandre Jayme Lopes Dantas Costa, Anselmo Gomes de Moura, Miguel Araújo Carneiro-Júnior, Leonardo Bonato Félix, Patrícia Chakur Brum, Thales Nicolau Prímola Gomes

Hipertensão Arterial

Correlação entre a Variabilidade da Pressão Arterial de Muito Curto Prazo e Curto Prazo em Indivíduos Diabéticos-Hipertensos e Saudáveis

Karina R. Casali, Beatriz Schaan, Nicola Montano, Daniela Massierer, Flávio M.F. Neto, Gabriela Teló, Priscila S. Ledur, Marília Reinheimer, Graciele Sbruzzi, Miguel Gus