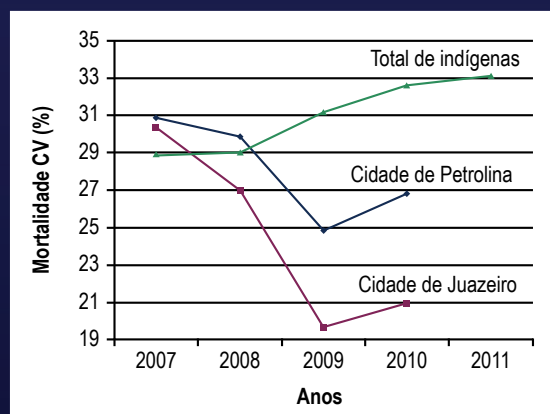




**Figura 2** – Mortalidade cardiovascular nas populações indígena e urbana no Vale do São Francisco com idade  $\geq 30$  anos. Total de indígenas refere-se ao total de mortes nas populações indígenas no Vale do São Francisco. Pág. 243

## Editorial

Febre Amarela e Doença Cardiovascular: Uma Interseção de Epidemias

## Artigo Original

Associação entre Gravidade das Lesões Coronarianas e Densidade Mineral Óssea em Mulheres Pós-Menopausa

## Minirevisão

A Interface entre Osteoporose e Aterosclerose em Mulheres Pós-Menopausa

## Artigo Original

Cardiotoxicidade Subclínica Induzida por Antraciclina no Seguimento a Longo Prazo de Sobreviventes de Linfoma: Uma Análise *Speckle Tracking Multi-Layer*

## Minirevisão

Qual o Papel da Ecocardiografia Bidimensional com *Speckle Tracking* no Diagnóstico e Manejo da Cardiotoxicidade Induzida por Antraciclina?

## Artigos Originais

Avaliação Ecocardiográfica da Função Ventricular em Pacientes Jovens com Asma

Urbanização Associa-se com Tendência a Maior Mortalidade Cardiovascular em Populações Indígenas: o Estudo PAI

## Minirevisão

Doenças Cardiovasculares nas Populações Indígenas: Um Indicador de Iniquidade

## Artigos Originais

Práticas Esportivas e Risco Cardiovascular em Adolescentes

Treinamento Aeróbico Contínuo de Intensidade Moderada Melhora a Contratilidade do Cardiomiócito em Camundongos com Nocaute para o Receptor  $B_1$ -Adrenérgico

Treinamento Físico Atenua a Atividade Simpática e Melhora a Morfometria das Arteríolas Esplênicas em Ratos Espontaneamente Hipertensos

Peptídeo Natriurético e Avaliação Clínica no Diagnóstico do Perfil Hemodinâmico da Insuficiência Cardíaca: Comparação com Ecodopplercardiograma Tecidual

## Artigo de Revisão

Implicações Práticas da Pesquisa de Viabilidade Miocárdica

## Correlação Clínico-radiográfica

Caso 2 / 2018 – Fístula Coronário-Cavitária da Artéria Coronária Direita no Ventrículo Direito, em Evolução Há 5 Anos após Oclusão por Cateterismo Intervencionista

## Relato de Caso

Intoxicação por Propafenona: desde Choque Cardiogênico a Padrão de Brugada

## Imagem

Deiscência Parcial de Prótese Mitral: Encerramento Percutâneo Transapical

## Carta ao Editor

Ocorrência de Acidente Vascular Cerebral e Fração de Ejeção Reduzida em Pacientes com Doença de Chagas

# 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

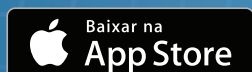
Jornal SBC

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](http://cardiol.br/sbc-clube)**





73° CONGRESSO  
BRASILEIRO DE  
CARDIOLOGIA

**Save The Date**

**14 a 16 de  
setembro de 2018**



PROGRAME-SE • [cardio2018.com.br](http://cardio2018.com.br)



## Sumário - Contents

### Editorial

#### Febre Amarela e Doença Cardiovascular: Uma Interseção de Epidemias

*Yellow Fever and Cardiovascular Disease: An Intersection of Epidemics*

Gláucia Maria Moraes de Oliveira e Roberto Muniz Ferreira

.....página 207

### Artigo Original - Original Article

#### Cardiogeriatría

#### Associação entre Gravidade das Lesões Coronarianas e Densidade Mineral Óssea em Mulheres Pós-Menopausa

*Association of Severity of Coronary Lesions with Bone Mineral Density in Postmenopausal Women*

Rui Xu, Xin-Chun Cheng, Yuan Zhang, Hong-Mei Lai, Hong-Ni Yang

.....página 211

### Minieditorial - Short Editorial

#### A Interface entre Osteoporose e Aterosclerose em Mulheres Pós-Menopausa

*The Interface between Osteoporosis and Atherosclerosis in Postmenopausal Women*

Neuza H. M. Lopes

.....página 217

### Artigo Original - Original Article

#### Ecocardiografia Adultos

#### Cardiotoxicidade Subclínica Induzida por Antraciclina no Seguimento a Longo Prazo de Sobreviventes de Linfoma: Uma Análise Speckle Tracking Multi-Layer

*Subclinical Anthracycline-Induced Cardiotoxicity in the Long-Term Follow-Up of Lymphoma Survivors: A Multi-Layer Speckle Tracking Analysis*

Yu Kang, Fei Xiao, Haiyan Chen, Wei Wang, Lijing Shen, Hang Zhao, Xuedong Shen, Fangyuan Chen, Ben He

.....página 219

### Minieditorial - Short Editorial

#### Qual o Papel da Ecocardiografia Bidimensional com Speckle Tracking no Diagnóstico e Manejo da Cardiotoxicidade Induzida por Antraciclina?

*What is the Role of Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography in the Diagnosis and Management of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity?*

Isabela Bispo Santos da Silva Costa<sup>1</sup> e Ludhmila Abrahão Hajjar<sup>1,2</sup>

.....página 229

## Artigos Originais - Original Articles

### Ecocardiografia Pediátrica

#### **Avaliação Ecocardiográfica da Função Ventricular em Pacientes Jovens com Asma**

*Echocardiographic Assessment of Ventricular Function in Young Patients with Asthma*

Camilla Rayane de Paula, Giselle Santos Magalhães, Nulma Souto Jentzsch, Camila Figueredo Botelho, Cleonice de Carvalho Coelho Mota, Tatiane Moisés Murça, Lidiana Fatima Correa Ramalho, Timothy C. Tan, Carolina Andrade Braganca Capuruco, Maria da Gloria Rodrigues-Machado

.....página 231

### Epidemiologia

#### **Urbanização Associa-se com Tendência a Maior Mortalidade Cardiovascular em Populações Indígenas: o Estudo PAI**

*Urbanization is Associated with Increased Trends in Cardiovascular Mortality Among Indigenous Populations: the PAI Study*

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

.....página 240

### Minieditorial - Short Editorial

#### **Doenças Cardiovasculares nas Populações Indígenas: Um Indicador de Iniquidade**

*Cardiovascular Diseases in Indigenous Populations: An Indicator Of Inequality*

Airton Tetelbom Stein

.....página 246

## Artigos Originais - Original Articles

### Exercício

#### **Práticas Esportivas e Risco Cardiovascular em Adolescentes**

*Sports Practices and Cardiovascular Risk in Teenagers*

Carlos Scherr, Leonardo Corrêa Castro Fabiano, Renata Leborato Guerra, Luciano Herman Juacaba Belém, Ana Carolina Gurgel Câmara, Adriana Campos

.....página 248

#### **Treinamento Aeróbico Contínuo de Intensidade Moderada Melhora a Contratilidade do Cardiomiócito em Camundongos com Nocaute para o Receptor B<sub>1</sub>-Adrenérgico**

*Moderate Continuous Aerobic Exercise Training Improves Cardiomyocyte Contractility in B<sub>1</sub> Adrenergic Receptor Knockout Mice*

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

.....página 256

### Hipertensão Arterial

#### **Treinamento Físico Atenua a Atividade Simpática e Melhora a Morfometria das Arteríolas Esplênicas em Ratos Espontaneamente Hipertensos**

*Exercise Training Attenuates Sympathetic Activity and Improves Morphometry of Splenic Arterioles in Spontaneously Hypertensive Rats*

Marina de Paiva Lemos, Gustavo Ribeiro da Mota, Moacir Marocolo, Carla Cristina de Sordi, Rosângela Soares Chriguer, Octávio Barbosa Neto

.....página 263

## Insuficiência Cardíaca

### **Péptido Natriurético e Avaliação Clínica no Diagnóstico do Perfil Hemodinâmico da Insuficiência Cardíaca: Comparação com Ecodopplercardiograma Tecidual**

*Natriuretic Peptide and Clinical Evaluation in the Diagnosis of Heart Failure Hemodynamic Profile: Comparison with Tissue Doppler Echocardiography*

Gustavo Luiz Gouvêa de Almeida Junior, Nadine Clausell, Marcelo Iorio Garcia, Roberto Esporcatte, Fernando Oswaldo Dias Rangel, Ricardo Mourilhe Rocha, Luis Beck-da-Silva, Fabricio Braga da Silva, Paula de Castro Carvalho Gorgulho, Sergio Salles Xavier

.....página 270

## Artigo de Revisão - Review Article

### **Implicações Práticas da Pesquisa de Viabilidade Miocárdica**

*Practical Implications of Myocardial Viability Studies*

Wilter dos Santos Ker, Thais Helena Peixoto Nunes, Marcelo Souto Nacif, Claudio Tinoco Mesquita

.....página 278

## Correlação Clínico-radiográfica - Clinoradiological Session

### **Caso 2 / 2018 – Fístula Coronário-Cavitária da Artéria Coronária Direita no Ventrículo Direito, em Evolução Há 5 Anos após Oclusão por Cateterismo Intervencionista**

*Case 2 / 2018 – Coronary-Cavitary Fistula of Right Ventricular Coronary Artery 5 Years after its Occlusion by Interventional Catheterization*

Edmar Atik, Fidel Leal, Raul Arrieta

.....página 289

## Relato de Caso - Case Report

### **Intoxicação por Propafenona: desde Choque Cardiogénico a Padrão de Brugada**

*Propafenone Overdose: From Cardiogenic Shock to Brugada Pattern*

Julio Gil, Bruno Marmelo, Luís Abreu, Hugo Antunes, Luís Ferreira dos Santos, José Costa Cabral

.....página 292

## Imagem - Image

### **Deiscência Parcial de Prótese Mitral: Encerramento Percutâneo Transapical**

*Partial Prosthetic Mitral Valve Dehiscence: Transapical Percutaneous Closure*

Catarina Ruivo, José Ribeiro, Alberto Rodrigues, Luís Vouga, Vasco Gama

.....página 295

## Carta ao Editor - Letter to the Editor

### **Ocorrência de Acidente Vascular Cerebral e Fração de Ejeção Reduzida em Pacientes com Doença de Chagas**

*Occurrence of Stroke and Reduced Ejection Fraction in Patients with Chagas Disease*

Elieusa e Silva Sampaio, Márcia Maria Carneiro Oliveira, Roque Aras

.....página 297

## Diretor Científico

Dalton Bertolim Précoma

## 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

Aguiinaldo 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 Précoma – 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

Gilson 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 Sergio 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 3, Março 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](mailto:arquivos@cardiol.br)

[www.arquivosonline.com.br](http://www.arquivosonline.com.br)

SciELO: [www.scielo.br](http://www.scielo.br)

## Departamento Comercial

Telefone: (11) 3411-5500

e-mail: [comercialsp@cardiol.br](mailto: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](http://www.arquivosonline.com.br)



Filiada à Associação  
Médica Brasileira

APOIO



Ministério da  
Educação

Ministério da  
Ciência e Tecnologia



# Febre Amarela e Doença Cardiovascular: Uma Interseção de Epidemias

*Yellow Fever and Cardiovascular Disease: An Intersection of Epidemics*

Gláucia Maria Moraes de Oliveira<sup>1</sup> e Roberto Muniz Ferreira<sup>1,2</sup>

Programa de Pós-Graduação em Medicina (Cardiologia) do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina e do Instituto do Coração Édson Saad da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ – Brasil<sup>1</sup>  
Hospital Samaritano, Rio de Janeiro, RJ – Brasil<sup>2</sup>

As arboviroses constituem um importante problema de saúde pública especialmente em países de regiões tropical e subtropical, como o Brasil. Nesses locais, predominam os vírus das famílias *Flaviviridae*, responsáveis pela Dengue, Zika e Febre Amarela (FA), e *Togaviridae*, causador da Chikungunya. Nos anos mais recentes, o número de casos aumentou devido a diversos fatores, dentre os quais destacam-se as modificações ocorridas no meio ambiente, tais como desmatamento e mudanças climáticas, ocupação desordenada das cidades com baixas condições higiênico-sanitárias, além do aumento da mobilidade de viajantes internacionais. Essas ocorrências possibilitaram a colonização de novas áreas pelos vetores, especialmente o *Aedes aegypti*, que pode ser encontrado em cerca de 80% do território brasileiro.<sup>1,2</sup>

Os vírus da Dengue, que apresentam quatro sorotipos distintos, foram responsáveis por epidemias isoladamente ou em co-infecção em 1984–1985, 1997–1999, 2004–2007. O vírus da Chikungunya, originário do território africano, sucedeu a Dengue no Brasil em 2014, com apresentação clínica e laboratorial semelhante, dificultando o diagnóstico diferencial. Em 2015, os primeiros casos de Zika foram relatados no Brasil. As manifestações clínicas dessas arboviroses estão sumarizadas na Tabela 1.<sup>2-4</sup>

Segundo a Organização Mundial da Saúde, a FA é endêmica no Brasil desde os anos de 1900, com ciclos silvestre e urbano, amplificados pela presença do *Aedes aegypti* nas cidades. Nas últimas décadas, houve importante redução do número de casos pelo aumento da cobertura vacinal. Por outro lado, a expansão da doença de áreas endêmicas para as vizinhanças com características ecológicas semelhantes permitiu o aparecimento da epidemia recente nos estados de Minas Gerais, Rio de Janeiro e São Paulo.<sup>5</sup> Os sinais e sintomas da FA podem ser vistos na Tabela 2, ressaltando-se as falências hepática e renal, assim como as hemorragias que ocorrem nas apresentações mais graves.

A maioria dos macacos na África apresenta resistência ao vírus da FA, diferentemente das espécies neotropicais das Américas, que são mais susceptíveis às infecções fatais, especialmente o *Alouatta* spp, que serve como

sentinela para o vírus da FA. A FA nesses modelos animais é caracterizada por virose hemorrágica com falências orgânicas múltiplas e choque cardiovascular, semelhante ao que ocorre em humanos. Em macacos *Rhesus*, foi descrita linfopenia acentuada precedendo os danos esplênicos, hepáticas, renais e dos tecidos linfóides. Esses achados são provavelmente decorrentes da replicação viral, liberação de citocinas, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-12/23p40, IL-15, IL-17, G-CSF, GM-CSF, sCD40, RANTES, MCP-1 e INF $\gamma$ , e expressão gênica associadas com a resposta imune, o metabolismo iônico e a apoptose.<sup>6,7</sup>

O acometimento cardiovascular nas arboviroses foi descrito em 1822 na FA, com comprometimento miocárdico caracterizado por bradicardia. Posteriormente Lloyd<sup>8</sup> relatou prolongamento da condução atrioventricular e alterações da repolarização ventricular. Em 1965, foram referidas também bradicardia e hipotensão na Chikungunya, e, em 1973, observou-se miocardite, pericardite e fibrilação atrial na Dengue.<sup>9,10</sup> Revisão sistemática recente reportou que as manifestações cardiovasculares são comuns na Chikungunya, especialmente hipotensão, choque, arritmias, miocardite, cardiomiopatia dilatada e insuficiência cardíaca congestiva com elevação de troponina.<sup>11</sup> A avaliação histopatológica de tecido cardíaco de um caso fatal de miocardite e choque cardiogênico por Dengue no Brasil demonstrou necrose muscular e edema intersticial com partículas virais nos cardiomiócitos e no espaço intersticial, sugerindo a ação direta do vírus no miocárdio.<sup>12</sup> Foram relatados casos de miocardite, insuficiência cardíaca, arritmia, fibrilação atrial e taquicardia ventricular e supraventricular na Zika.<sup>13</sup>

A variabilidade de apresentação clínica da FA desde formas assintomáticas até quadros graves afeta diretamente a estratégia de abordagem terapêutica da doença. As manifestações malignas estão associadas a taxas de letalidade de até 50%, requerendo, por isso, atenção e cuidados diferenciados.<sup>14</sup> Embora a doença não apresente um tratamento específico que seja comprovadamente eficaz, os suportes respiratório, hemodinâmico, metabólico e hemostático, além do controle adequado de eventuais comorbidades, são fundamentais para estabelecer um meio propício no qual o paciente possa se recuperar. Nesse contexto, os critérios estabelecidos pelo Ministério da Saúde para acompanhamento ambulatorial ou internação hospitalar também devem ser aplicados a pacientes cardiopatas (Tabela 2).<sup>14</sup> Entretanto, algumas particularidades do manejo clínico devem ser lembradas nesse grupo de pacientes.

Não existem trabalhos na literatura que tenham descrito a forma mais segura de manejar pacientes portadores de doença arterial coronariana (DAC) durante um quadro de FA. A experiência na abordagem de epidemias relacionadas a outras arboviroses no Brasil, porém, poderia servir como

## Palavras-chave

Febre Amarela; Ecossistema Tropical; Infecções por Arbovirus; Aedes; Falência Hepática; Falência Renal Crônica; Hemorragia; Bradicardia; Stents Farmacológicos / efeitos adversos.

**Correspondência:** Gláucia Maria Moraes de Oliveira •

Universidade Federal do Rio de Janeiro – R. Prof. Rodolpho P. Rocco, 255 – Prédio do HU 8º andar – sala 6, UFRJ. CEP 21941-913, Cidade Universitária, RJ – Brasil  
E-mail: glauciam@cardiol.br, glauciamoraesoliveira@gmail.com

DOI: 10.5935/abc.20180041

Tabela 1 – Espectro clínico da Dengue, Chikungunya e Zika

| Arbovirose  | Apresentação Clínica                                                                                      |                                                                                                                           |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|             | Formas brandas                                                                                            | Formas severas                                                                                                            |
| Dengue      | Febre alta, mialgia, artralgia, náuseas, vômitos, rash cutâneo, manifestações hemorrágicas, plaquetopenia | Falências orgânicas (respiratória, cardíaca, hepática, hematológicas, sistema nervoso central), choque refratário e óbito |
| Chikungunya | As anteriores mais artralgia simétrica em pequenas e grandes articulações, exceto síndrome hemorrágica    | Nefrite, meningoencefalite, síndrome de Guillain-Barré e paralisia flácida                                                |
| Zika        | Manifestações clínicas anteriores menos proeminentes, conjuntivite                                        | Complicações neurológicas, como microcefalia (recém-natos), síndrome de Guillain-Barré, hipoacusia                        |

Tabela 2 – Espectro clínico da febre amarela e respectivo ambiente mais adequado de tratamento<sup>14</sup>

| Forma           | Sinais e sintomas                                                                         | Alterações laboratoriais                                                                          | Local de tratamento                         |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Leve / Moderada | Febre, cefaleia, mialgia, náuseas, icterícia ausente ou leve                              | Plaquetopenia, elevação moderada de transaminases, bilirrubinas normais ou discretamente elevadas | Ambulatorial / Hospitalar (enfermaria)      |
| Grave           | Todos os anteriores, icterícia, intensas hemorragias, oligúria, diminuição de consciência | Plaquetopenia intensa, aumento de creatinina, elevação importante de transaminases                | Hospitalar (enfermaria / terapia intensiva) |
| Maligna         | Todos os sintomas clássicos da forma grave intensificados                                 | Todos os anteriores, coagulação intravascular disseminada                                         | Hospitalar (terapia intensiva)              |

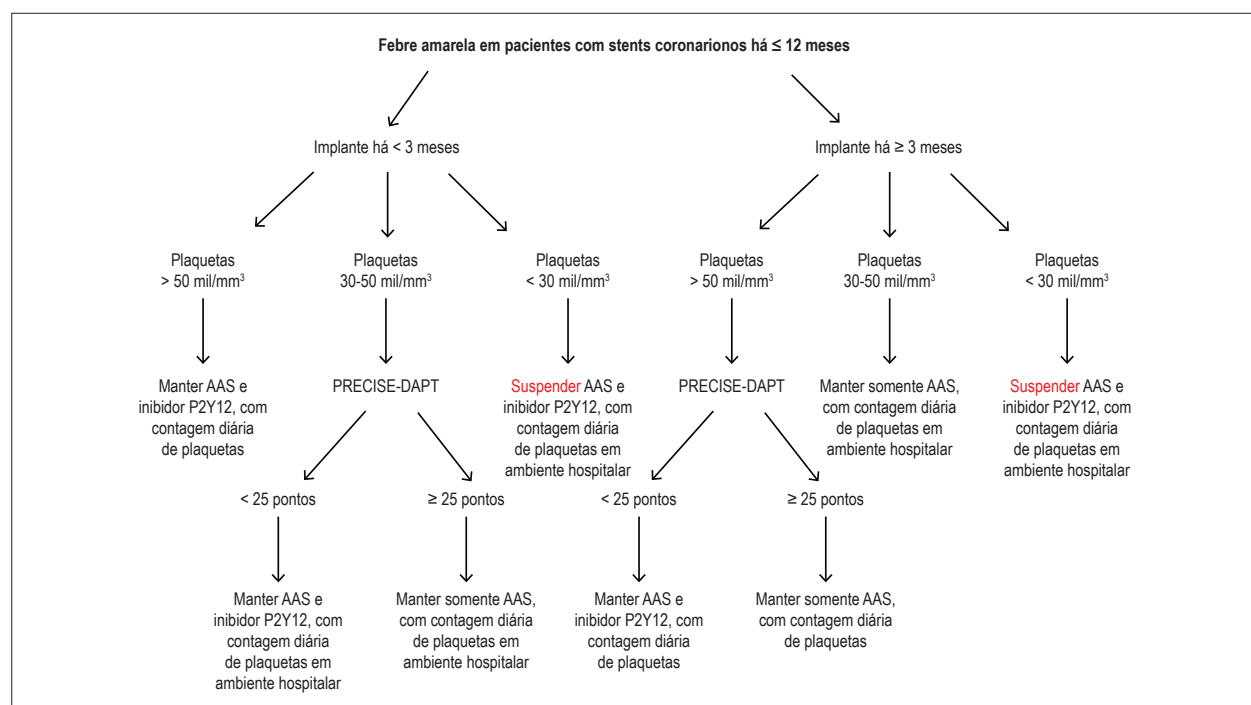
uma referência nessa situação. Em 2013, o Instituto Nacional de Cardiologia elaborou recomendações para o uso de antiplaquetários em pacientes com DAC e Dengue, que foram incorporadas ao manual de diagnóstico e manejo clínico do Ministério da Saúde relacionado à doença.<sup>15</sup> Nesse documento, as recomendações para a suspensão dos antiplaquetários valorizavam níveis diferentes de plaquetometria essencialmente em pacientes com *stents* convencionais ou farmacológicos de primeira geração, que demandavam no mínimo 6 meses de dupla antiagregação plaquetária para minimizar o risco de trombose.<sup>15</sup> Desde então, o uso mais frequente de *stents* farmacológicos de segunda geração compostos por everolimus ou zotarolimus permitiu períodos mais curtos de terapia antiplaquetária dupla com o mesmo grau de segurança. Considerando que a plaquetopenia é uma das características mais marcantes de todas as doenças conhecidas como febres hemorrágicas virais, essas diretrizes também poderiam servir como um modelo a partir do qual novas recomendações seriam incorporadas para casos de FA.<sup>16</sup>

Dessa forma, a consideração de ferramentas validadas na avaliação dos riscos hemorrágico e trombótico após o implante de *stents* coronarianos é uma estratégia promissora. Um exemplo é o escore PRECISE-DAPT, que utiliza hemoglobina, leucometria, idade, *clearance* de creatinina e história de sangramento como variáveis para tal estimativa. Pontuações < 25 são preditoras de um baixo risco de sangramento e poderiam identificar pacientes que se beneficiariam de períodos mais prolongados de dupla antiagregação (6-12 meses). Por outro lado, valores ≥ 25 estão associados a elevadas taxas de hemorragia, direcionando para um menor tempo de terapia dupla (3-6 meses).<sup>17</sup>

A diretriz da Sociedade Europeia de Cardiologia de 2017 considera esse escore em algumas de suas

recomendações, e ainda levanta a possibilidade de apenas 1 mês de dupla antiagregação em pacientes com alto risco de sangramento (PRECISE-DAPT ≥ 25), que poderiam não tolerar 3 meses de utilização. Essas recomendações e a aplicação do escore independem do tipo de *stent* implantado.<sup>17</sup> Embora a incorporação dessa estratégia no manejo de pacientes com FA nunca tenha sido estudada ou validada, ela permitiria um refinamento adicional à plaquetometria isolada para estimar o risco trombótico e hemorrágico após intervenções coronarianas percutâneas. Tal avaliação seria fundamental para a definição da conduta nesse contexto, principalmente porque as variáveis modificáveis utilizadas no escore PRECISE-DAPT são potencialmente afetadas pela FA. A Figura 1 demonstra um algoritmo sugerido para o manejo de antiplaquetários em pacientes portadores de *stents* coronarianos implantados há menos de 12 meses e FA.

Vale ressaltar que, na presença de sangramento ativo ou discrasia sanguínea significativa secundária à insuficiência hepática (INR > 1,5 ou tempo de coagulação > 20 minutos), a terapia antiplaquetária deverá ser suspensa independentemente de qualquer outro critério. Da mesma forma, a suspensão dos antiplaquetários em pacientes com DAC sem *stents*, ou com intervenções percutâneas coronarianas há mais de 12 meses, também é recomendada, mesmo em casos moderados e sem plaquetopenia significativa, uma vez que o risco trombótico desses pacientes a curto prazo é menor. Anticoagulantes orais também devem ser evitados já em casos de moderada gravidade, podendo ser considerada a anticoagulação parenteral em ambiente hospitalar de pacientes com próteses valvares mecânicas sem sangramento ativo, evidências de disfunção hepática ou outros critérios de maior gravidade.



**Figura 1** – Algoritmo sugerido para o manejo de antiplaquetários em pacientes com implante de stents coronarianos há menos de 12 meses e febre amarela sem sinais de sangramento ativo ou discrasia. AAS: ácido acetilsalicílico.

Pacientes com insuficiência cardíaca constituem outro grupo cuja abordagem poderá necessitar de condutas diferenciadas no contexto da FA. A terapia de suporte em pacientes com quadros moderados a graves depende em grande parte da manutenção de um estado hemodinâmico adequado através de hidratação oral ou venosa, eventuais transfusões de hemoderivados e até mesmo o uso de aminas vasoativas. Nesse cenário, o equilíbrio hemodinâmico deverá ser constantemente reavaliado e ajustado de forma criteriosa, com eventual monitorização invasiva em quadros mais extremos, pois são pacientes com grande sensibilidade a pequenas variações de volemia.

Além disso, a manutenção de medicamentos frequentemente utilizados no tratamento crônico da insuficiência cardíaca, como diuréticos, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) e betabloqueadores, também poderá dificultar o manejo clínico. Assim, em quadros de moderada gravidade, sem hemorragias, comprometimento hemodinâmico, renal ou respiratório, sugerimos a manutenção apenas dos betabloqueadores, preferencialmente na mesma dose habitual. Esses deverão ser evitados inteiramente nos quadros definidos como graves, onde a possibilidade de deterioração clínica é maior. Essa recomendação baseia-se na demonstração prévia de que a suspensão ou redução desses medicamentos na insuficiência cardíaca mostrou-se deletéria

em outras situações de agudização clínica.<sup>18</sup> Assim como os diuréticos e inibidores da ECA, as estatinas também deverão ser evitadas mesmo em quadros moderados, principalmente devido ao seu potencial efeito hepatotóxico.

Por último, a vacinação para FA não deve ser contraindicada isoladamente pela presença de uma cardiopatia de base, mesmo em pacientes com infarto prévio e/ou insuficiência cardíaca. Os critérios nesse grupo de pacientes seguem os mesmos padrões já recomendados pelo Ministério da Saúde, indicando-se a vacinação preferencialmente quando há uma alta probabilidade de exposição ao vírus e um baixo risco de efeitos adversos.<sup>14</sup> No contexto de doenças cardíacas, apenas pacientes já submetidos a transplante não devem ser vacinados, por utilizarem cronicamente medicações imunossupressoras.

Existe uma necessidade crescente de estudos mais detalhados que avaliem como as arboviroses e doenças cardiovasculares interagem tanto do ponto de vista individual quanto epidemiológico. Ainda assim, o controle ineficaz dessas epidemias está claramente relacionado a deficiências socioeconômicas e carências no processo de planejamento ambiental e urbano, sobretudo em países em desenvolvimento. Talvez a combinação desses fatores constitua o ponto de interseção para onde os investimentos e as pesquisas devam ser priorizados.

## Referências

1. Braack L, Gouveia de Almeida AP, Cornel AJ, Swanepoel R, de Jager C. Mosquito-borne arboviruses of African origin: review of key viruses and vectors. *Parasit Vectors*. 2018;11(1):29.
2. Mota MT, Terzian AC, Silva ML, Estófolete C, Nogueira ML. Mosquito-transmitted viruses – the great Brazilian challenge. *Braz J Microbiol*. 2016;47 Suppl 1:38-50.
3. Colon-Gonzalez FJ, Peres CA, Steiner São Bernardo C, Hunter PR, Lake IR. After the epidemic: Zika virus projections for Latin America and the Caribbean. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(11):e0006007.
4. Azevedo Rdo S, Oliveira CS, Vasconcelos PF. Chikungunya risk for Brazil. *Rev Saude Publica*. 2015;49:58.
5. Hamrick PN, Aldighieri S, Machado G, Leonel DC, Vilca LM, Uriona S, et al. Geographic patterns and environmental factors associated with human yellow fever presence in the Americas. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(9):e0005897.
6. Engelmann F, Josset L, Girke T, Park B, Barron A, Dewane J, et al. Pathophysiologic and transcriptomic analyses of viscerotropic yellow fever in a rhesus macaque model. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(11):e3295.
7. Cong Y, McArthur MA, Cohen M, Jahrling PB, Janosko KB, Josleyn N, et al. Characterization of yellow fever virus infection of human and non-human primate antigen presenting cells and their interaction with CD4+ T cells. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(5):e0004709.
8. Lloyd W. The myocardium in yellow fever. *Science*. 1930;72(1853):18.
9. Thiruvengadam K, Kalyanasunderam V, Rajgopal J. Clinical and pathological studies on chikungunya fever in Madras City. *Indian J Med Res*. 1965;53(8):729-44.
10. Nagaratnam N, Siripala K, de Silva N. Arbovirus (dengue type) as a cause of acute myocarditis and pericarditis. *Br Heart J*. 1973;35(2):204-6.
11. Alvarez MF, Bolívar-Mejía A, Rodriguez-Morales AJ, Ramirez-Vallejo E. Cardiovascular involvement and manifestations of systemic Chikungunya virus infection: a systematic review. Version 2. F1000Res. 2017 Mar 29 [revised 2017 May 2];6:390.
12. Miranda CH, Borges Mde C, Schmidt A, Pazin-Filho A, Rossi MA, Ramos SC, et al. A case presentation of a fatal dengue myocarditis showing evidence for dengue virus-induced lesion. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2013;2(2):127-30.
13. Minhas AM, Nayab A, Iyer S, Narmeen M, Fatima K, Muhammad MS, et al. Association of Zika virus with myocarditis, heart failure, and arrhythmias: a literature review. *Cureus*. 2017;9(6):e1399.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Febre amarela : guia para profissionais de saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Brasília; 2017. 67 p.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Dengue: Secretaria de Vigilância em Saúde, Diretoria Técnica de Gestão. 4ª. ed. Brasília; 2013. 80 p.
16. Zapata JC, Cox D, Salvato MS. The role of platelets in the pathogenesis of viral hemorrhagic fevers. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(6):e2858.
17. Valgimigli M, Bueno H, Byrne R, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, et al; ESC Scientific Document Group ; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) ; ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018;39(3):213-60.
18. Jondeau G, Milleron O. Beta-blockers in acute heart failure: do they cause harm? *JACC Heart Fail*. 2015;3(8):654-6.



# Associação entre Gravidade das Lesões Coronarianas e Densidade Mineral Óssea em Mulheres Pós-Menopausa

*Association of Severity of Coronary Lesions with Bone Mineral Density in Postmenopausal Women*

Rui Xu,<sup>\*1</sup> Xin-Chun Cheng,<sup>\*1,2</sup> Yuan Zhang,<sup>1</sup> Hong-Mei Lai,<sup>3</sup> Hong-Ni Yang<sup>1</sup>

Gerontology Center - People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, China<sup>1</sup>

Department of Pacing and Electrophysiological - The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, China<sup>2</sup>

Department of Cardiology - People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, Xinjiang, China<sup>3</sup>

\* Contribuíram igualmente para o trabalho

## Resumo

**Fundamento:** A doença arterial coronariana (DAC) e a osteoporose são doenças comuns em mulheres pós-menopausa. Tanto em estudos transversais como em estudos epidemiológicos longitudinais, a massa óssea diminuída foi relacionada à frequência aumentada de DAC. No entanto, dados disponíveis sobre a relação entre densidade mineral óssea (DMO) e gravidade das lesões coronarianas são limitados.

**Objetivo:** Investigar a associação entre DMO e gravidade das lesões coronarianas avaliadas pelo escore de Gensini em mulheres pós-menopausa.

**Métodos:** Este estudo incluiu 122 mulheres pós-menopausa diagnosticadas com DAC. As pacientes foram divididas em dois grupos de acordo com a gravidade das lesões coronarianas avaliada pelo escore de Gensini – pacientes com lesões coronarianas leves (escore de Gensini < 25) e pacientes com lesões coronarianas graves (escore de Gensini ≥ 25). A densidade mineral do colo femoral foi medida por absorção de raios-X de dupla energia (DXA).

**Resultados:** O estudo incluiu mulheres pós-menopausa com idade de  $64,31 \pm 4,71$  anos, 85 delas (69,7%) com lesões coronarianas graves. Pacientes com lesões coronarianas graves apresentaram um escore T mais elevado que aquelas com lesões coronarianas leves no colo femoral ( $p < 0,05$ ). O escore T médio foi  $-0,84 \pm 1,01$  no grupo com lesões leves, e  $-1,42 \pm 1,39$  no grupo com lesões graves ( $p < 0,05$ ). A análise de regressão logística multivariada mostrou que a osteopenia-osteoporose no colo femoral (odds ratio 2,73; intervalo de confiança de 95% 1,06 – 6,13) esteve associada com um risco aumentado de se desenvolver lesões coronarianas graves. O modelo de regressão múltipla mostrou que os escores T ( $\beta = -0,407$ ;  $EP = 0,151$ ;  $p = 0,007$ ) foram preditores independentes do escore de Gensini.

**Conclusão:** Encontrou-se uma relação significativa entre a gravidade das lesões coronarianas e a DMO em mulheres pós-menopausa. DMO, uma técnica de baixo custo que envolve mínima exposição à radiação, e amplamente utilizada no rastreamento de osteoporose, é um marcador promissor da gravidade de lesões coronarianas graves. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(3):211-216)

**Palavras-chave:** Doença da Artéria Coronariana; Osteoporose Pós Menopausa; Densidade Óssea; Acidente Vascular Cerebral; Morbidade; Doenças Ósseas Metabólicas.

## Abstract

**Background:** Coronary artery disease (CAD) and osteoporosis (OP) are common diseases in postmenopausal women. In both cross-sectional and longitudinal epidemiologic studies, low bone mass has been related to increased frequency of CAD. However, available data on the relationship between bone mineral density (BMD) and severity of coronary lesions is limited.

**Objective:** To investigate association between the BMD and severity of coronary lesions assessed by Gensini score in postmenopausal women.

**Methods:** This study included 122 postmenopausal women who were diagnosed with CAD. These patients were divided into two groups according to the severity of coronary lesions assessed by the Gensini score – patients with mild coronary lesions (Gensini score < 25) and patients with severe coronary lesions (Gensini score ≥ 25). Femoral neck mineral density was measured with dual energy X-ray absorptiometry (DXA).

**Results:** The study included postmenopausal women aged  $64.31 \pm 4.71$  years, 85 of whom (69.7%) exhibited severe coronary lesions. Participants with severe coronary lesions had a significantly higher T score than did those with mild coronary lesions at the femoral neck ( $p < 0.05$ ). The mean T-score was  $-0.84 \pm 1.01$  in mild coronary lesions group,  $-1.42 \pm 1.39$  in severe coronary lesions group ( $p < 0.05$ ). Multivariable logistic regression analysis showed that osteopenia-osteoporosis at the Femoral neck (odds ratio 2.73; 95% confidence interval 1.06 to 6.13) was associated with an increased risk of developing severe coronary lesions. The multiple regression model showed that T-scores ( $\beta = -0.407$ ,  $SE = 0.151$ ,  $p = 0.007$ ) were the independent predictors of Gensini score.

**Conclusion:** The relationship between severity of coronary lesions and BMD was significant in postmenopausal women. BMD, a low-cost technique involving minimal radiation exposure, widely used for osteoporosis screening, is a promising marker of severity of coronary lesions. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(3):211-216)

**Keywords:** Coronary Artery Disease; Osteoporosis, Postmenopausal; Bone Density; Stroke; Morbidity; Bone Diseases, Metabolic.

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

Correspondência: Hong-Ni Yang •

Nº.91 Tianshan Road, Tianshan District, Urumqi, Xinjiang, China. 830001, Tianshan District, Urumqi, Xinjiang – China

E-mail: xjddddd@126.com

Artigo recebido em 02/04/2017, revisado em 13/06/2017, aceito em 23/08/2017

DOI: 10.5935/abc.20180035

## Introdução

A aterosclerose (AS) é uma das doenças mais frequentes em idosos, principalmente em mulheres no período pós-menopausa. Complicações da AS, incluindo doença arterial coronariana (DAC) e doenças cerebrovasculares, levam à redução na qualidade de vida e aumento da morbidade.<sup>1</sup> Estudos epidemiológicos demonstraram que as taxas de morbidade e de mortalidade da DAC são significativamente maiores em mulheres no período pós-menopausa em comparação a mulheres no período pré-menopausa.<sup>2</sup> Diferentemente de mulheres mais jovens, o risco de DAC em mulheres mais velhas é maior quando ocorre uma redução na produção de estrógeno, marcando o final do efeito protetor de estrógenos endógenos contra a DAC.<sup>3-5</sup> Portanto, identificar os fatores de risco associados com DAC em mulheres no período pós-menopausa é fundamental para melhorar a taxa de sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes.

Recentemente, evidências crescentes reforçam a existência de uma correlação entre uma baixa densidade mineral óssea (DMO) e AS.<sup>6-8</sup> A AS e a osteopenia / osteoporose apresentam alguns fatores de risco similares, tais como hormônio da paratireoide, falta de estrógeno, homocisteína, processo inflamatório, vitaminas D e K, produtos da oxidação lipídica, vias moleculares envolvidas na mineralização óssea e vascular, e mecanismos de calcificação aparentemente similares nas estruturas vascular e óssea.<sup>9,10</sup>

Em um estudo prévio, demonstramos que os escores de cálcio coronário (ECCs), um sinal precoce de AS da artéria coronária, eram significativamente maiores nos grupos com osteopenia/osteoporose em comparação aos grupos com DMO normal, e que esses valores estavam negativamente associados com escore T. Esses dados indicam que DMO reduzida pode aumentar o risco de DAC.<sup>11</sup> Contudo, pouco se sabe sobre a associação entre DMO diminuída e a gravidade das lesões coronarianas em mulheres no período pós-menopausa.

Portanto, o objetivo deste estudo transversal foi avaliar associações entre DMO e lesões coronarianas avaliadas pelo escore de Gensini em mulheres pós-menopausa atendidas em nosso laboratório, cuja DMO foi medida e agrupada por gravidade de DAC.

## Métodos

### População do estudo

Foram incluídas no estudo 122 pacientes do sexo feminino, admitidas na clínica de cardiologia apresentando dor no peito, entre janeiro de 2014 e agosto de 2016. Os critérios de inclusão foram mulheres pós-menopausa com idade igual ou maior que 50 anos, diagnosticada com síndrome coronária aguda ou DAC crônica. O diagnóstico foi realizado por história de *angina pectoris* ou infarto do miocárdio, achados eletrocardiográficos, enzimas cardíacas, e resultados de angiografia coronariana. Essas pacientes submeteram-se a uma densitometria óssea de rotina nos 12 meses antecedentes ao estudo, e não estavam tomando nenhuma medicação com efeito conhecido no *turnover* ósseo. Os critérios de exclusão foram: pacientes com

angiografia coronariana normal, pacientes com doença valvar moderada ou grave, pacientes com insuficiência cardíaca descompensada, doença renal ou hepática grave, doença maligna, doenças hematológicas ou doença autoimune.

### Características clínicas e exame laboratorial

Foram aferidos peso e altura de cada paciente elegível. O Índice de Massa Corporal (IMC) foi calculado pela fórmula peso/altura<sup>2</sup> (kg/m<sup>2</sup>). Informações sobre história de doenças (diabetes, hipertensão e hiperlipidemia) foram coletadas utilizando-se um questionário padrão.

Hipertensão foi definida como história de hipertensão e/ou pressão arterial sistólica (PAS) média  $\geq 140$  mmHg e/ou pressão arterial diastólica (PAD) média  $\geq 90$  mmHg em pelo menos duas ocasiões diferentes. Diabetes foi definido como história ou presença de diabetes e/ou glicemia de jejum  $>126$  mg/dL em duas ocasiões diferentes, ou uma ou mais medidas de glicemia aleatória  $>200$  mg/dL. Hipercolesterolemia foi definida como nível de colesterol total  $> 240$  mg/dL. Níveis séricos elevados de triglicerídeos (TG) e colesterol LDL (c-LDL) foram definidos como TG  $> 200$  mg/dL e c-LDL  $> 160$  mg/dL, respectivamente.

### Medida da DMO

As participantes haviam se submetido à medida da DMO do colo do fêmur por absorção de raios-X de dupla energia (DXA) utilizando-se o aparelho QDR 4500A com tecnologia *fan beam* (feixe em leque) (Bedford, MA, EUA) no período de 12 meses anterior ao estudo. Os resultados da DMO foram expressos em escore T, o qual foi categorizado em três grupos segundo critérios da Organização Mundial da Saúde para o diagnóstico de osteoporose: DMO normal (escore T  $\geq -1$  DP); osteopenia (T  $< -1$  DP e  $> -2,5$  DP); e osteoporose (T-score  $\leq -2,5$  SD).<sup>11</sup>

### Escore de Gensini

A angiografia coronariana foi realizada em todas as participantes. Escore de Gensini: 1 ponto para estenose de 0 a 25% da artéria na angiografia; 2 pontos para estenose de 25% a 50%; 4 pontos para estenose de 50% a 75%; 8 pontos para estenose de 75% a 90%; 16 pontos para estenose de 90% a 99%; 32 pontos para oclusão total. Um fator multiplicador foi atribuído a cada segmento vascular com base na importância funcional da área do miocárdio suprida por esse segmento: 5 para a artéria coronária esquerda; 2,5 para o segmento proximal da artéria coronária descendente anterior esquerda (DAE) e segmento proximal da artéria circunflexa; 1,5 para o segmento medial da DAE; 1,0 para a artéria coronária direita, segmento distal da DAE, região medial-distal da artéria circunflexa, artéria posterior lateral, e artéria marginal obtusa; e 0,5 para outros segmentos.<sup>12</sup> As avaliações angiográficas foram revisadas por consenso de dois observadores com mais de dois anos de experiência. Com base no escore Gensini, as pacientes foram divididas em dois grupos – 37 pacientes no grupo com lesões coronárias leves (escore de Gensini  $< 25$ ) e 85 pacientes no grupo com lesões coronárias graves (escore de Gensini  $\geq 25$ ); essa classificação estava compatível com a literatura.<sup>13</sup>

## Artigo Original

### Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa SPSS versão 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). As variáveis contínuas com distribuição normal foram apresentadas em média  $\pm$  desvio padrão (DP), e aquelas com distribuição não normal em mediana e intervalo interquartil. A normalidade da distribuição dos diferentes parâmetros foi verificada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. As diferenças entre os grupos foram avaliadas pelo teste t não pareado ou o teste de Mann-Whitney. As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste do qui-quadrado ou pelo teste exato de Fisher (o teste exato de Fisher foi usado para frequências de osteoporose na Tabela 2). A associação entre DMO e risco para lesões coronarianas graves foi avaliada por análise de regressão logística múltipla. A análise de regressão linear múltipla foi utilizada para avaliar se a DMO foi um fator independente para gravidade das lesões coronárias (avaliada pelo escore de Gensini) em mulheres pós-menopausa. A significância estatística foi estabelecida em  $p < 0,05$  (bicaudal).

### Resultados

Um total de 122 mulheres pós-menopausa (idade média  $64,31 \pm 4,71$ ) foram incluídas no estudo, das quais 69,7 apresentaram lesões coronarianas graves. As características clínicas basais de todas as participantes estão resumidas na Tabela 1. De todas as pacientes, 19,6% apresentavam osteoporose no colo do fêmur, e 41,8% osteopenia; 39,3% das mulheres apresentavam pressão arterial elevada, 38,5% diabetes, e 31,1% hiperlipidemia.

A Tabela 2 apresenta a comparação entre o grupo de pacientes com lesões coronarianas leves e o grupo com lesões graves quanto a alguns parâmetros clínicos. Pacientes com lesões coronarianas graves eram mais velhas e apresentaram maior prevalência de diabetes e osteoporose/osteopenia em comparação a pacientes com lesões coronarianas leves ( $p < 0,05$ ). Não houve diferenças entre os grupos quanto ao IMC, e à proporção de pacientes hipertensas e dislipidêmicas.

Análise de regressão logística univariada mostrou que a osteoporose/osteopenia era fator de risco para lesões coronarianas graves (OR = 2,51; IC95%, 1,153-5,657;  $P = 0,003$ ). Ainda, análise de regressão logística multivariada foi usada para detectarmos associação entre osteoporose/osteopenia e risco de lesões coronarianas graves. Após o ajuste para fatores de confusão, incluindo idade, hipertensão, diabetes e hiperlipidemia, a osteoporose/osteopenia manteve-se como fator de risco para lesões coronarianas graves (OR = 2,73; IC95%, 1,06-6,13;  $p = 0,007$ ; Tabela 3).

Quando o escore de Gensini foi considerado como variável dependente no modelo de regressão linear, o escore T ( $\beta = -0,407$ ;  $EP = 0,151$ ;  $p = 0,007$ ) e a idade ( $\beta = 0,295$ ;  $EP = 0,132$ ;  $p = 0,023$ ) foram considerados preditores independentes do escore, o que não foi observado para diabetes, hipertensão, IMC, e hiperlipidemia.

Em uma análise de regressão linear com o escore de Gensini como variável dependente, e idade, escore T, diabetes, hipertensão, IMC e hiperlipidemia como variáveis independentes (Tabela 4), somente o escore T ( $\beta = -0,407$ ;  $EP = 0,151$ ;  $p = 0,007$ ) e a idade ( $\beta = 0,295$ ,  $EP = 0,132$ ,  $p = 0,023$ ) correlacionaram-se com o escore de Gensini.

**Tabela 1 – Características da população do estudo (n = 122)**

|                                               |                  |
|-----------------------------------------------|------------------|
| Idade (anos)                                  | 64,31 $\pm$ 4,71 |
| Índice de massa corporal (kg/m <sup>2</sup> ) | 26,19 $\pm$ 2,49 |
| Hipertensão, n (%)                            | 48 (39,3%)       |
| Diabetes, n (%)                               | 47 (38,5%)       |
| Hiperlipidemia, n (%)                         | 38 (31,1%)       |
| Escore T                                      | -1,24 $\pm$ 1,27 |
| Escore de Gensini                             | 43,46 (17,5; 73) |
| Osteoporose, n (%)                            | 24 (19,6%)       |
| Osteopenia, n (%)                             | 51 (41,8%)       |
| Osteoporose ou osteopenia, n (%)              | 75 (61,5%)       |

*Variáveis contínuas com distribuição normal são apresentadas em média  $\pm$  DP, e variáveis com distribuição não normal em mediana e intervalo interquartil (percentis 25 e 75). Dados categóricos são expressos em números absolutos (e porcentagens).*

### Discussão

Em nosso estudo, mulheres pós-menopausa com lesões coronarianas graves estão mais propensas a apresentarem osteopenia/osteoporose em comparação àquelas com lesões coronarianas leves, independentemente de outros fatores de risco. Esses achados sugerem que mulheres no período pós-menopausa com osteopenia/osteoporose podem apresentar um risco maior de desenvolverem lesões coronarianas graves. Esses achados estão de acordo com os de estudos prévios que demonstraram a relação entre DMO e DAC e concluíram que a DMO é um marcador em potencial da gravidade da DAC.

A osteopenia e a AS são problemas sérios de saúde pública que podem ameaçar a saúde e a qualidade de vida das pessoas.<sup>14,15</sup> Estudos prévios demonstraram uma clara relação entre AS e DMO. Em um estudo retrospectivo incluindo 1335 pacientes idosos, a incidência de DAC aumentou em pacientes com baixa DMO, em comparação com pacientes com DMO normal. Análise de regressão logística múltipla confirmou associação entre uma baixa DMO e DAC após ajuste para diabetes mellitus, hipertensão, tabagismo, e idade.<sup>16</sup> Outro estudo com 252 mulheres pós-menopausa mostrou que osteopenia/osteoporose na coluna lombar ou no colo do fêmur associou-se com AS coronariana avaliada por tomografia computadorizada *multislice* com 64 canais.<sup>17</sup> Nosso estudo prévio mostrou que outra medida da AS, a calcificação da artéria coronariana, esteve associada com DMO da coluna lombar em mulheres sadias no período pós-menopausa. O risco de calcificação da artéria coronária em mulheres com osteoporose foi três vezes maior que em mulheres com DMO normal.<sup>11</sup>

O escore de Gensini é um sistema de pontuação importante na angiografia, usado para avaliar a extensão, a gravidade, e a complexidade da DAC. Pacientes com DAC e alto escore de Gensini estão mais propensos a relatarem eventos cardíacos adversos importantes. Assim, identificar os pacientes com DAC e altos escores de Gensini é fundamental para reduzir deficiências

**Tabela 2 – Comparação de parâmetros clínicos entre os grupos de pacientes com lesões coronarianas leves e pacientes com lesões coronarianas graves**

| Parâmetro                                     | Lesões coronarianas leves | Lesões coronarianas graves | Valor de p |
|-----------------------------------------------|---------------------------|----------------------------|------------|
|                                               | Escore de Gensini < 25    | Escore de Gensini ≥ 25     |            |
|                                               | n = 37                    | n = 85                     |            |
| Idade (anos)                                  | 62,33 ± 5,65              | 65,17 ± 4,43               | 0,003      |
| Índice de massa corporal (kg/m <sup>2</sup> ) | 26,23 ± 2,53              | 26,17 ± 2,47               | 0,872      |
| Hipertensão, n (%)                            | 13(35,1%)                 | 35(41,2%)                  | 0,530      |
| Diabetes, n (%)                               | 9(24,3%)                  | 38(44,7%)                  | 0,034      |
| Hiperlipidemia, n (%)                         | 11(29,7%)                 | 27(31,8%)                  | 0,824      |
| Escore T                                      | -0,84 ± 1,01              | -1,42 ± 1,39               | 0,024      |
| Osteoporose, n (%)                            | 3(8,1%)                   | 21(24,7%)                  | 0,034      |
| Osteopenia, n (%)                             | 10(27,0%)                 | 41(48,2%)                  | 0,029      |
| Osteoporose ou osteopenia, n (%)              | 13(35,1%)                 | 62(72,9%)                  | 0,000      |

Variáveis contínuas com distribuição normal (exceto aquelas expressas em mediana) foram comparadas por testes t. Para valores expressos em mediana (percentis 25 e 75), os valores de p foram determinados pelo teste de Mann-Whitney. As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste do qui-quadrado, exceto para osteoporose, que foram comparadas pelo teste exato de Fisher (frequências esperadas ≤ 5).

**Tabela 3 – Odds ratio ajustado dos fatores de risco para lesões coronarianas graves**

| Variável independente     | Odds ratio (IC95%) | Valor de p |
|---------------------------|--------------------|------------|
| Osteopenia ou osteoporose | 2,73 (1,06–6,13)   | 0,007      |
| Idade                     | 1,24 (1,19–2,65)   | < 0,001    |
| Índice de massa corporal  | 1,37 (0,73–3,57)   | 0,706      |
| Hipertensão               | 2,31 (0,83–5,31)   | 0,313      |
| Diabetes                  | 3,13 (0,96–7,37)   | 0,082      |
| Hiperlipidemia            | 1,39 (0,57–3,62)   | 0,431      |

IC95%: intervalo de confiança de 95%

**Tabela 4 – Análise de regressão múltipla do escore de Gensini (variável dependente) versus idade, diabetes, hipertensão, índice de massa corporal, hiperlipidemia, e escore T (variáveis independentes)**

| Variável independente    | β     | EP    | Valor de p |
|--------------------------|-------|-------|------------|
| Escore T                 | 0,407 | 0,151 | 0,007      |
| Idade                    | 0,295 | 0,132 | 0,023      |
| Índice de massa corporal | 0,183 | 0,203 | 0,136      |
| Hipertensão              | 0,147 | 0,134 | 0,254      |
| Diabetes                 | 0,113 | 0,179 | 0,572      |
| Hiperlipidemia           | 0,053 | 0,121 | 0,697      |
| R <sup>2</sup>           |       | 0,31  |            |

β: coeficiente beta padronizado; EP: erro padrão do β. R<sup>2</sup>: variância total explicada pelo modelo.

e morte relacionadas à doença.<sup>18,19</sup> Existem alguns estudos sobre a relação entre DMO e gravidade das lesões coronárias. Em um estudo retrospectivo conduzido com 55 pacientes do sexo masculino com DAC, confirmada por angiografia

coronariana, uma DMO diminuída estava associada com lesões coronarianas graves avaliadas pelo escore de Gensini, independentemente de outros fatores de risco cardiovascular.<sup>13</sup> Similarmente, um estudo envolvendo 74 homens com DAC

revelou que a incidência de osteopenia/osteoporose em lesões graves da artéria coronária determinadas pelo escore SYNTAX foi significativamente maior que em lesões leves.<sup>20</sup> Contudo, a maioria desses estudos basearam-se em pacientes com DAC do sexo masculino, e poucos incluíram mulheres com DAC no período pós-menopausa. Em nosso estudo, 186 mulheres pós-menopausa com DAC identificada por angiografia coronária foram divididas em dois grupos segundo o escore de Gensini: pacientes com lesões coronarianas leves (escore de Gensini < 25) e pacientes com lesões coronarianas graves (escore de Gensini > 25). Observamos um aumento na taxa de osteoporose/osteopenia no grupo com lesões coronarianas graves. Análise de regressão logística multivariada mostrou que osteopenia/osteoporose no colo do fêmur associou-se com um risco aumentado de se desenvolver lesões coronarianas graves. O modelo de regressão múltipla mostrou que os escores T foram preditores independentes do escore de Gensini. A maioria dos estudos prévios, se não todos, incluindo os nossos resultados, indicam que uma DMO baixa estava não somente associada com risco aumentado de DAC, como também foi um preditor independente de gravidade das lesões coronarianas em mulheres pós-menopausa.

Apesar de muitas hipóteses terem sido propostas para explicar a correlação entre osteoporose e DAC, essa relação ainda não foi totalmente compreendida.<sup>16,21,22</sup> Apesar de fatores de risco comuns do metabolismo ósseo e risco cardiovascular – inflamação, dislipidemia, menopausa, hipertensão, tabagismo e diabetes mellitus – existe também a possibilidade da influência genética e ocorrência de calcificação vascular.<sup>23,24</sup> A hidroxiapatita, uma parte importante da fase mineral do osso, também é encontrada na placa calcificada da artéria. Ainda, proteínas da matriz óssea tais como proteína gla, proteína óssea morfogenética 2, osteocalcina e colágeno, foram encontradas nas placas calcificadas. Estudos sugeriram que algumas mutações genéticas importantes podem levar ao desenvolvimento precoce de AS e osteoporose, o que indica evidência de uma base genética comum.<sup>25,26</sup> Vale mencionar que evidências atuais correlacionando a osteoporose com a DAC estão longe de serem conclusivas. Por isso, mais estudos são necessários para avaliar a relação entre essas duas doenças comuns.

### Limitações

A principal limitação de nosso estudo é o tamanho relativamente pequeno da amostra. Outros estudos,

envolvendo um maior número de mulheres na menopausa, são necessários para estabelecer e confirmar a relação entre a gravidade de lesões coronarianas e osteopenia/osteoporose. Além disso, informações sobre déficit de vitamina K, e sobre citocinas inflamatórias, proteína gla e osteocalcina, que podem estar associadas com lesões coronarianas e osteoporose, não estavam disponíveis para este estudo. Ainda, outra limitação de nosso estudo foi o fato de os exames de DMO não terem sido realizados em um mesmo serviço.

### Conclusão

No presente estudo, investigamos a associação entre DMO e gravidade de lesões coronarianas em mulheres pós-menopausa. Nossos resultados sugeriram que mulheres pós-menopausa com uma baixa DMO estão em alto risco de desenvolverem lesões coronarianas graves. Estudos futuros devem investigar vias fisiopatológicas comuns entre a osteoporose e a gravidade de lesões coronarianas.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Xu R, Xin-Chun C, Hong-Ni Y; Obtenção de dados e Análise e interpretação dos dados: Xu R, Zhang Y, Hong-Mei L; Análise estatística: Xu R; Redação do manuscrito: Xin-Chun C; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Xu R, Hong-Ni Y.

### 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 Hospital of Xinjiang Uyghur Autonomous Region sob o número de protocolo 678999009. 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

- Upoor RB, Rajesh A, Srinivasan MP, Unnikrishnan B, Holla R. Oxidative stress in obese postmenopausal women: an additive burden for atherosclerosis. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(12):OC03-5. doi: 10.7860/JCDR/2015/16467.6868.
- Dou KF, Xu B, Yang YJ, Lu R, Qiu H, Yang WX, et al. Clinical and angiographic characteristics of premenopausal women with coronary artery disease. *Chin Med J (Engl).* 2008;121(23):2392-6. PMID: 19102955.
- Calvo RY, Araneta MR, Kritiz-Silverstein D, Laughlin GA, Barrett-Connor E. Relation of serum uric acid to severity and progression of coronary artery calcium in postmenopausal White and Filipino women (from the Rancho Bernardo study). *Am J Cardiol.* 2014;113(7):1153-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.12.022.
- Kocic R, Spirovski D, Ciric V, Velija-Asimi Z. Impact of diet, physical activity, lipid status and glycoregulation in estimation of score (systematic coronary risk evaluation) for ten years in postmenopausal women. *Bosn J Basic Med Sci.* 2007;7(3):197-204. PMID: 17848142.
- Barton M, Meyer MR, Haas E. Hormone replacement therapy and atherosclerosis in postmenopausal women: does aging limit therapeutic benefits? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27(8):1669-72. doi: 10.1161/ATVBAHA.106.130260.
- Liang DK, Bai XJ, Wu B, Han LL, Wang XN, Yang J, et al. Associations between bone mineral density and subclinical atherosclerosis: a cross-sectional study of a Chinese population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(2):469-77. doi: 10.1210/jc.2013-2572.
- Hajsadeghi S, Khamseh ME, Larijani B, Abedin B, Vakili-Zarch A, Meysamie AP, et al. Bone mineral density and coronary atherosclerosis. *Saudi Heart Assoc.* 2011;23(3):143-6. doi: 10.1016/j.jsha.2011.03.001.
- Hmamouchi I, Allali F, Khazzani H, Bennani L, El Mansouri L, Ichchou L, et al. Low bone mineral density is related to atherosclerosis in postmenopausal Moroccan women. *BMC Public Health.* 2009 Oct 14;9:388. doi: 10.1186/1471-2458-9-388.
- Barbarash OL, Lebedeva NB, Kokov AN, Novitskaya AA, Hryachkova ON, Voronkina AV, et al. Decreased cathepsin K plasma level may reflect an association of osteopenia/osteoporosis with coronary atherosclerosis and coronary artery calcification in male patients with stable angina. *Heart Lung Circ.* 2016;25(7):691-7. doi: 10.1016/j.hlc.2016.02.002.
- van Ballegooijen AJ, Robinson-Cohen C, Katz R, Criqui M, Budoff M, Li D, et al. Vitamin D metabolites and bone mineral density: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Bone.* 2015 Sep;78:186-93. doi: 10.1016/j.bone.2015.05.008.
- Xu R, Yang HN, Li YQ, Wang QF, Guo AH, Ayiti A, et al. Association of coronary artery calcium with bone mineral density in postmenopausal women. *Coron Artery Dis.* 2016;27(7):586-91. doi: 10.1097/MCA.0000000000000402.
- Luo JY, Xu R, Li XM, Zhou Y, Zhao Q, Liu F, et al. MIF Gene polymorphism rs755622 is associated with coronary artery disease and severity of coronary lesions in a Chinese Kazakh Population: a case-control study. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(4):e2617. doi: 10.1097/MD.00000000000002617.
- Alan B, Akpolat V, Aktan A, Alan S. Relationship between osteopenic syndrome and severity of coronary artery disease detected with coronary angiography and Gensini score in men. *Clin Interv Aging.* 2016 Mar 24;11:377-82. doi: 10.2147/CIA.S104036.
- Rodrigues IG, Barros MB. Osteoporosis self-reported in the elderly: a population-based survey in the city of Campinas, Sao Paulo, Brazil. *Rev Bras Epidemiol.* 2016;19(2):294-306. doi: 10.1590/1980-5497201600020007.
- Whayne TF Jr. Atherosclerosis: current status of prevention and treatment. *Int J Angiol.* 2011;20(4):213-22. doi: 10.1055/s-0031-1295520.
- Yesil Y, Ulger Z, Halil M, Halacli B, Yavuz BB, Yesil NK, et al. Coexistence of osteoporosis (OP) and coronary artery disease (CAD) in the elderly: it is not just a by chance event. *Arch Gerontol Geriatr.* 2012;54(3):473-6. doi: 10.1016/j.archger.2011.06.007.
- Seo SK, Yun BH, Noe EB, Suh JW, Choi YS, Lee BS. Decreased bone mineral density is associated with coronary atherosclerosis in healthy postmenopausal women. *Obstet Gynecol Sci.* 2015;58(2):144-9. doi: 10.5468/ogs.2015.58.2.144.
- Sinning C, Lillpopp L, Appelbaum S, Ojeda F, Zeller T, Schnabel R, et al. Angiographic score assessment improves cardiovascular risk prediction: the clinical value of SYNTAX and Gensini application. *Clin Res Cardiol.* 2013;102(7):495-503. doi: 10.1007/s00392-013-0555-4.
- Pan HC, Sheu WH, Lee WJ, Lee WL, Liao YC, Wang KY, et al. Coronary severity score and C-reactive protein predict major adverse cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease (from the Taichung CAD study). *Clin Chim Acta.* 2015;445:93-100. doi: 10.1016/j.cca.2015.03.029.
- Kokov AN, Maliuta EB, Masenko VL, Sigareva AA, Fanaskov VB, Tarasov RS, et al. [Evaluation of coronary artery lesion in men with osteopenic syndrome and coronary artery disease]. *Ter Arkh.* 2014;86(3):65-70. PMID: 24779073.
- Lee SN, Cho JY, Eun YM, Song SW, Moon KW. Associations between osteoporosis and coronary artery disease in postmenopausal women. *Climacteric.* 2016;19(5):458-62. doi: 10.1080/13697137.2016.1200550.
- Celczynska Bajew L, Horst Sikorska W, Bychowiec B, Wykretowicz A, Wesoly J, Michalak M. The effects of osteoprotegerin (OPG) gene polymorphism in patients with ischaemic heart disease on the morphology of coronary arteries and bone mineral density. *Kardiologia Pol.* 2011;69(6):573-8. PMID: 21678294.
- Cecelja M, Jiang B, Bevan L, Frost ML, Spector TD, Chowienzyk PJ. Arterial stiffening relates to arterial calcification but not to noncalcified atheroma in women: a twin study. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(13):1480-6. doi: 10.1016/j.jacc.2010.09.079.
- Yahagi K, Kolodgie FD, Lutter C, Mori H, Romero ME, Finn AV, et al. Pathology of Human Coronary and Carotid Artery Atherosclerosis and Vascular Calcification in Diabetes Mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37(2):191-204. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.306256.
- Bostrom K, Watson KE, Horn S, Wortham C, Herman IM, Demer LL. Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest.* 1993;91(4):1800-9. doi: 10.1172/JCI116391.
- Dhore CR, Cleutjens JP, Lutgens E, Cleutjens KB, Geusens PP, Kitslaar PJ, et al. Differential expression of bone matrix regulatory proteins in human atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21(12):1998-2003. doi: https://doi.org/10.1161/hq1201.100229.



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

## A Interface entre Osteoporose e Aterosclerose em Mulheres Pós-Menopausa

*The Interface between Osteoporosis and Atherosclerosis in Postmenopausal Women*

Neuza H. M. Lopes

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

A associação entre osteoporose e doença cardiovascular aterosclerótica, independente da idade, tem sido descrita nos últimos anos e enfatiza semelhanças epidemiológicas e fisiopatológicas entre a calcificação da parede arterial e osteogênese.<sup>1,2</sup> Estudos transversais e prospectivos têm ressaltado associação negativa e significativa entre baixos valores das medidas de massa óssea, fratura por osteoporose, calcificação vascular, extensão de lesão coronariana e de aorta abdominal e mortalidade cardiovascular.<sup>3-5</sup> Acredita-se que a ocorrência concomitante das duas doenças seja decorrente dos fatores de risco e mecanismos fisiopatológicos e moleculares comuns. No entanto, ainda é controverso se a baixa massa óssea resulta de maior calcificação arterial ou vice-versa, ou ainda, se compartilham apenas o mesmo mecanismo fisiopatológico.

Os fatores de risco para osteoporose e doença aterosclerótica incluem a falta de estrogênio, hormônio da paratireoide, homocisteína e vitamina K, produtos de oxidação lipídica, processo inflamatório, excesso de vitaminas D, vias moleculares similares envolvidos na mineralização óssea e vascular e mecanismos de calcificação que parecem ser semelhantes na estrutura vascular e no osso.<sup>6</sup> A calcificação arterial é um achado presente em mais de 90% das lesões por aterosclerose. O processo inicia-se com a formação de vesículas na matriz endotelial, seguida por proliferação da camada médio-intimal da artéria e posterior mineralização, semelhante à ocorrida no tecido ósseo. Vários reguladores da remodelação óssea, como a osteocalcina, cristais de hidroxapatita, osteopontina, proteína morfogenética óssea 2 (BMP-2), osteoprotegerina, esclerostina,

proteína dkkopf (DKK), leptina, lipídios oxidados e o fator relacionado ao sensor de cálcio, já foram descritos em lesões ateroscleróticas calcificadas.<sup>7</sup>

A doença vascular aterosclerótica é mais comum em mulheres com osteoporose e osteopenia quando comparadas com mulheres sem osteoporose e osteopenia.<sup>5,6</sup> Foi relatado aumento nas taxas de mortalidade relacionadas com doença cardiovascular em idades avançadas para mulheres pós-menopausa com baixo conteúdo mineral ósseo. Apesar de um aumento não significativo do infarto do miocárdio com uma taxa de 22% em mulheres com baixa densidade mineral óssea (DMO), há aumento significativo em homens com DMO baixa, com uma taxa de 39%.<sup>2</sup>

O artigo de Cheng et al.,<sup>8</sup> nesta edição traz mais uma contribuição a esse cenário. Os autores demonstraram uma associação inversa entre DMO e extensão de doença arterial coronariana em mulheres na pós-menopausa. Eles estudaram 122 mulheres na pós-menopausa com diagnóstico de doença arterial coronariana (síndrome coronariana aguda ou angina estável) com densitometria óssea prévia de rotina com até 1 ano antes da avaliação da carga aterosclerótica definida pelo escore de Gensini pela angiografia invasiva. A densidade mineral do colo femoral foi medida por absorção de raios-X de dupla energia (DXA). A presença de osteopenia/osteoporose no colo do fêmur associou-se com um risco aumentado de apresentar lesões coronarianas graves. O modelo de regressão múltipla mostrou que os escores T foram preditores independentes de maior gravidade de escore de Gensini. Este estudo soma-se a outros trabalhos, indicando uma associação entre a DMO e gravidade de doença aterosclerótica coronariana, sugerindo que a DMO possa ser um marcador independente de gravidade da doença.

Estudos prospectivos com um maior número de pacientes e com exames seriados de DMO se faz necessário para estabelecer o real papel preditor de risco dos escores T para desenvolvimento de CAD grave em mulheres e homens. Na prática clínica, sugere-se que pacientes com osteoporose deveriam também ser avaliados para o risco de doença arterial coronária mais grave.

### Palavras-chave

Aterosclerose / fisiopatologia; Osteoporose / fisiopatologia; Doenças Ósseas Metabólicas; Mulheres, Pós-Menopausa.

**Correspondência:** Neuza H. M. Lopes •

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 - Unidade de Coronária Crônica.

CEP 05403-000, São Paulo, SP - Brasil

E-mail: neuзалopes1@gmail.com

**DOI:** 10.5935/abc.20180050

## Referências

1. Sinnott B, Syed I, Sevrukov A, Barengolts E. Coronary calcification and osteoporosis in men and postmenopausal women are independent processes associated with aging. *Calcif Tissue Int*. 2006;78(4):195-202.
2. Bakhireva LN, Barrett-Connor EL, Laughlin GA, Kritz-Silverstein D. Differences in association of bone mineral density with coronary artery calcification in men and women: the Rancho Bernardo Study. *Menopause*. 2005;12(6):691-8.
3. Liang DK, Bai XJ, Wu B, Han LL, Wang XN, Yang J, et al. Associations between bone mineral density and subclinical atherosclerosis: a cross-sectional study of a Chinese population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(2):469-77.
4. Alan B, Akpolat V, Aktan A, Alan S. Relationship between osteopenic syndrome and severity of coronary artery disease detected with coronary angiography and Gensini score in men. *Clin Interv Aging*. 2016 Mar 24;11:377-82.
5. Hajsadeghi S, Khamseh ME, Larijani B, Abedin B, Vakili-Zarch A, Meysamie AP, et al. Bone mineral density and coronary atherosclerosis. *J Saudi Heart Assoc*. 2011;23(3):143-6.
6. Hmamouchi I, Allali F, Khazzani H, Bennani L, El Mansouri L, Ichchou L, et al. Low bone mineral density is related to atherosclerosis in postmenopausal Moroccan women. *BMC Public Health*. 2009 Oct 14;9:388.
7. Xu R, Yang HN, Li YQ, Wang QF, Guo AH, Ayiti A, et al. Association of coronary artery calcium with bone mineral density in postmenopausal women. *Coron Artery Dis*. 2016;27(7):586-91.
8. Cheng XC, Zhang Y, Lai HM, Yang HN. Association of Severity of Coronary Lesions with Bone Mineral Density in Postmenopausal Women. *Arq Bras Cardiol*. 2018; 110(3):211-216.



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

# Cardiotoxicidade Subclínica Induzida por Antraciclina no Seguimento a Longo Prazo de Sobreviventes de Linfoma: Uma Análise Speckle Tracking Multi-Layer

*Subclinical Anthracycline-Induced Cardiotoxicity in the Long-Term Follow-Up of Lymphoma Survivors: A Multi-Layer Speckle Tracking Analysis*

Yu Kang,<sup>1\*</sup> Fei Xiao,<sup>2\*</sup> Haiyan Chen,<sup>3\*</sup> Wei Wang,<sup>1</sup> Lijing Shen,<sup>2</sup> Hang Zhao,<sup>1</sup> Xuedong Shen,<sup>1</sup> Fangyuan Chen,<sup>2</sup> Ben He<sup>1</sup>

Department of Cardiology - Renji Hospital - School of Medicine - Shanghai Jiaotong University, Shanghai - China<sup>1</sup>

Department of Hematology - Renji Hospital - School of Medicine - Shanghai Jiaotong University, Shanghai - China<sup>2</sup>

Department of Echocardiography - Zhongshan Hospital of Fudan University, Shanghai - China<sup>3</sup>

\* Yu Kang, Fei Xiao e Haiyan Chen contribuíram igualmente para o estudo

## Resumo

**Fundamentos:** A antraciclina gera uma disfunção ventricular esquerda progressiva associada a um prognóstico ruim.

**Objetivos:** O propósito deste estudo foi avaliar se a análise layer específico de strain poderia avaliar disfunção ventricular esquerda subclínica após exposição a antraciclina.

**Métodos:** Foram inscritos quarenta e dois sobreviventes tratados com antraciclina por linfoma não Hodgkin de células B grandes, de  $55,83 \pm 17,92$  anos (grupo de quimioterapia) e 27 voluntários saudáveis, de  $51,39 \pm 13,40$  anos (grupo controle). A dose cumulativa de epirrubina no grupo de quimioterapia foi de  $319,67 \pm 71,71$  mg/m<sup>2</sup>. O tempo desde a última dose de epirrubina até o exame ecocardiográfico foi de  $52,92 \pm 22,32$  meses. Analisaram-se o strain longitudinal global (GLS), o circunferencial (GCS) e o strain radial (GRS), os valores das camadas subendocárdica, média e subepicárdica so strain longitudinal (LS-ENDO, LS-MID, LS-EPI) e do strain circunferencial (CS-ENDO, CS-MID, CS-EPI). O gradiente de strain transmural foi calculado como a diferença no strain sistólico pico entre as camadas subendocárdicas e subepicárdicas. Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado significativo.

**Resultados:** Os parâmetros convencionais da função sistólica e diastólica não mostraram diferenças significativas entre dois grupos. Comparados aos controles, os pacientes apresentaram GCS e GLS significativamente menores. A análise de speckle tracking multi-layer mostrou uma redução significativa no strain circunferencial da camada subendocárdica, o gradiente transmural CS e o strain longitudinal das três camadas. Em contraste, os dois grupos não diferiram no gradiente de strain longitudinal transmural e de strain radiais.

**Conclusões:** Provou-se a deterioração preferencial do strain subendocárdico em sobreviventes de longa duração após exposição à antraciclina. O ecocardiograma de speckle tracking multi-layer pode facilitar o acompanhamento longitudinal dessa coorte de pacientes em risco. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(3):219-228)

**Palavras-chave:** Cardiotoxicidade; Antraciclina; Linfoma Não Hodgkin; Neoplasias Hematológicas/quimioterapia; Ecocardiografia.

## Abstract

**Background:** Anthracycline generates progressive left ventricular dysfunction associated with a poor prognosis.

**Objectives:** The purpose of this study was to evaluate whether layer-specific strain analysis could assess the subclinical left ventricular dysfunction after exposure to anthracycline.

**Methods:** Forty-two anthracycline-treated survivors of large B-cell non-Hodgkin lymphoma, aged  $55.83 \pm 17.92$  years (chemotherapy group) and 27 healthy volunteers, aged  $51.39 \pm 13.40$  years (control group) were enrolled. The cumulative dose of epirubicin in chemotherapy group was  $319.67 \pm 71.71$  mg/m<sup>2</sup>. The time from last dose of epirubicin to the echocardiographic examination was  $52.92 \pm 22.32$  months. Global longitudinal (GLS), circumferential (GCS) and radial strain (GRS), subendocardial, mid and subepicardial layer of longitudinal (LS-ENDO, LS-MID, LS-EPI) and circumferential strain (CS-ENDO, CS-MID, CS-EPI) values were analyzed. Transmural strain gradient was calculated as differences in peak systolic strain between the subendocardial and subepicardial layers. A value of  $p < 0.05$  was considered significant.

**Results:** Conventional parameters of systolic and diastolic function showed no significant difference between two groups. Compared with controls, patients had significantly lower GCS and GLS. Multi-layer speckle tracking analysis showed significant reduction of circumferential strain of subendocardial layer, transmural CS gradient and longitudinal strain of all three layers. In contrast, the two groups did not differ in transmural longitudinal strain gradient and radial strains.

**Conclusions:** It proved the preferential impairment of subendocardial deformation in long-term survivors after exposure to anthracycline. Multi-layer speckle tracking echocardiography might facilitate the longitudinal follow-up of this at-risk patient cohort. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(3):219-228)

**Keywords:** Cardiotoxicity; Anthracyclines; Lymphoma, Non-Hodgkin; Hematologic Neoplasias/drug therapy; Echocardiography

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

Correspondência: Fangyuan Chen e Ben He •

Department of Hematology - Renji Hospital - School of Medicine - Shanghai Jiaotong University. No. 1630 Dongfang Rd, 200126, Shanghai - China

E-mail: chenfangyuan1027@163.com

Artigo recebido em 11/07/2017, revisado em 05/09/2017, aceito em 06/10/2017

DOI: 10.5935/abc.20180042

## Introdução

A antraciclina, um agente quimioterapêutico de uso comum no tratamento de um amplo espectro de neoplasias hematológicas e tumores sólidos, é prejudicada por uma potencial cardiotoxicidade eventualmente fatal.<sup>1,2</sup> A disfunção ventricular esquerda induzida por antraciclina é considerada refratária à terapia farmacológica convencional e associada a um mau prognóstico. Portanto, a detecção de disfunção miocárdica subclínica é de vital importância para o equilíbrio entre o risco cardíaco e o potencial tratamento do câncer.

O ecocardiograma bidimensional de speckle tracking, baseado em detalhes de imagens do tracking local quadro a quadro ao longo do ciclo cardíaco,<sup>3-6</sup> permitiu medidas mais precisas do desempenho sistólico regional do miocárdio. Demonstrou-se que os pacientes tratados com quimioterapia à base de epirrubina apresentaram uma diminuição significativa nos valores de strain, enquanto que a FEVE permaneceu estável e dentro dos limites normais.<sup>7,8</sup> Com base na tecnologia de speckle tracking 2D, uma nova ferramenta off-line foi recentemente introduzida que tem o potencial de medir strains em camadas subendocárdicas e subepicárdicas comparativamente.

Portanto, os objetivos deste estudo foram avaliar se a análise layer específico de strain sistólico poderia diferenciar alterações subclínicas da função ventricular esquerda em pacientes após exposição a quimioterapia à base de antraciclina.

## Métodos

### Estudo da população

Um total de 45 sobreviventes tratados com antraciclina por grande linfoma não-Hodgkin de células B confirmado histopatologicamente e que não foram tratados há pelo menos um ano foram incluídos neste estudo entre março de 2014 e dezembro de 2015 (grupo de quimioterapia). Os critérios de exclusão foram hipertensão não controlada, doença valvular severa, doença congênita, complexo QRS alargado em ECG de superfície, arritmia, antecedentes de insuficiência cardíaca e/ou doença arterial coronariana. Um total de 28 pacientes pareados por idade e gênero encaminhados ao hospital por dor no peito não específica ou palpitações, mas sem história de doença cardiovascular e com eletrocardiogramas, ecocardiogramas, exercício de esforço na esteira, e eletrocardiogramas ambulatoriais contínuo de 24 horas foram selecionados como controles (grupo controle). Todos os assuntos deram consentimento informado, e o comitê de ética em pesquisa do hospital Renji aprovou o protocolo.

### Imagem ecocardiográfica

As imagens foram obtidas na posição de decúbito lateral esquerdo com sistemas de ultra-som Vivid E9 (GE Healthcare, Horton, Noruega). As imagens bidimensionais padrão foram adquiridas de acordo às recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia.<sup>9</sup> A profundidade foi minimizada para otimizar a taxa de velocidade. Pelo menos três batidas foram armazenadas digitalmente para análise off-line. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi calculada usando o

método de biplano Simpson modificado. O índice de massa de ventrículo esquerdo, a espessura relativa da parede (ERP), as velocidades de enchimento diastólico precoce (E) e o pico tardio (A) também foram medidas. O ecocardiograma Doppler tecidual foi realizado com o volume da amostra posicionado na parede livre basal do VE e o septo na junção anular mitral para obter a velocidade sistólica anular mitral lateral (S') e a velocidade tecidual miocárdica diastólica precoce (E').

### Ecocardiografia de multi-layer speckle tracking

Imagens de escala de cinza para análises speckle tracking offline foram adquiridas a taxa de quadros de 53 a 84 MHz. Foi utilizado Echopac versão 11.1 (GE Healthcare, Horton, Noruega) para a análise multi-layer do strain. A análise de tracking automático foi realizada na vista apical de 4 câmaras, de 2 câmaras e de eixo longo para o strain longitudinal e na vista parasternal do eixo curto no nível basal, médio-papilar e apical para o strain circunferencial e radial de acordo com as instruções do vendedor.

A borda endocárdica foi traçada manualmente no final da diástole. A ROI (região de interesse) para análise de strain foi ajustada manualmente. A localização dos pontos de tracking foi ajustada quando necessário para que a região de interesse se estendesse das bordas endocárdicas às epicárdicas para aproximar o miocárdio, o qual foi dividido em camadas de miocárdio subendocárdico, médio e subepicárdico de igual espessura.

As medidas de strain circunferencial pico (CS) e de strain radial (RS) foram obtidas a partir dos segmentos basal, médio do septal, lateral, inferior, anterior, anteroseptal, paredes posteriores, segmentos apicais de paredes laterais anterior, inferior, septal, em total 18 segmentos. As medidas de strain longitudinal pico (LS) foram obtidas a partir dos segmentos basal, médio e apical das paredes inferiores anterior, inferior, anteroseptal, anterolateral, inferoseptal e inferolateral, em total 16 segmentos. Em cada segmento, os LS e CS subendocárdicos, médios e subepicárdicos foram calculados automaticamente. Os valores do strain regional foram calculados para determinar o strain global longitudinal/circunferencial/radial (GLS, GCS, GRS), LS y CS globais, subendocárdicos, médios e subepicárdicos (LS-ENDO, LS-MID, LS-EPI), (CS-ENDO, CS-MID, CS-EPI). O gradiente de strain transmural foi calculado como diferenças do strain sistólica pico entre as camadas subendocárdicas e subepicárdicas. Os valores de strain de cada nível foram calculados.

### Reprodutibilidade

A reprodutibilidade intra e inter-observador foi avaliada calculando a diferença entre os valores de 10 pacientes selecionados aleatoriamente, medidos por um observador duas vezes e por um segundo observador.

### Análise estatística

As variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas como média  $\pm$  desvio padrão. As variáveis contínuas com distribuição não normal foram expressas como intervalo mediano e interquartil. As diferenças entre os dois grupos foram determinadas por meio do teste *t* de amostras independentes

para as variáveis contínuas com distribuição normal e o teste de Kruskal Wallis para a distribuição não normal. O teste K-S de uma amostra foi utilizado para determinar a normalidade dos dados. O teste de ANOVA de uma via foi utilizado para comparar as diferenças entre os valores de strain de diferentes camadas e diferentes níveis dentro de cada grupo. As relações entre os valores do strain e a dose cumulativa de antraciclina foram determinadas pela análise de correlação de Pearson. A reprodutibilidade interobservador e intraobservador de valores de strain foi avaliada utilizando coeficientes de correlação intraclasse (ICCs) e a análise de Bland-Altman. Os dados foram analisados pela SPSS versão 16.0 (SPSS, Inc, Chicago, IL, EUA).

Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado significativo.

## Resultados

Três pacientes e um voluntário saudável foram excluídos da análise devido à má qualidade da imagem (definida como  $> 2$  segmentos não visualizados). Um total de 42 pacientes, 18 do sexo masculino, com idade entre 22 e 77 anos (idade média  $55,83 \pm 17,92$  anos) e 27 voluntários saudáveis, 14 homens, com idade entre 32 e 77 anos (idade média  $51,39 \pm 13,40$  anos), foram finalmente incluídos na análise estatística. A Tabela 1 mostra as características clínicas dos dois grupos. Em todos os pacientes, a dose cumulativa de epirrubicina foi de  $319,67 \pm 71,71$  mg/m<sup>2</sup> (variando de 150,94 mg/m<sup>2</sup> a 440,00 mg/m<sup>2</sup>). Os pacientes não receberam radioterapia ou outros agentes cardiotoxícos. Nenhum paciente se queixou de sintomas cardiovasculares relacionados. O EKG permaneceu normal em todos os pacientes. O tempo desde a última dose de epirrubicina até o exame ecocardiográfico foi de  $52,92 \pm 22,32$  meses (variando de 24 meses a 104 meses).

## Parâmetros ecocardiográficos convencionais

A Tabela 2 resume os achados ecocardiográficos nos dois grupos. Os parâmetros convencionais da função sistólica e diastólica, incluindo o volume diastólico do ventrículo esquerdo indexado para a área da superfície corporal (VDF/BSA), o volume sistólico do ventrículo esquerdo indexado para a área de superfície corporal (VSF/BSA), fração de ejeção do ventrículo esquerdo, velocidade E, velocidade A, razão E/A, tempo de desaceleração, velocidade S', E/E', o tempo de relaxamento isovolumétrico não mostrou nenhuma diferença significativa entre dois grupos.

## Ecocardiografia multi-layer speckle tracking

Em ambos os grupos, os strains longitudinal e circunferencial foram maiores na região apical e diminuíram significativamente do nível apical para o nível basal (Tabela 3 e 4). A Tabela 5, Figura 1 mostra os strains longitudinal e circunferencial do ventrículo esquerdo de diferentes camadas miocárdicas em pacientes e controles. Os gradientes de strain transmural LS e CS foram demonstrados em pacientes e controles, com valores de strain que diminuem das camadas subendocárdicas para subepicárdicas. O GCS diminuiu significativamente no grupo de quimioterapia em relação ao grupo de controle ( $-27,73 \pm 3,37\%$   $-24,94\%$  vs  $\pm 4,14\%$ ,  $p = 0,004$ ). A redução do GCS foi atribuída ao CS-ENDO significativamente reduzido, mas preservou o strain CS-EPI em pacientes em comparação com os controles. Os valores de strain longitudinal do ventrículo esquerdo global e as três camadas diminuíram significativamente no grupo de quimioterapia. No entanto, os dois grupos não diferiram no gradiente de strain transmural longitudinal. Pelo contrário, não houve diferença estatística nos strains radiais entre os dois grupos.

Tabela 1 – Características clínicas dos dois grupos

|                           | Normal            | Quimioterapia     | Valor de p |
|---------------------------|-------------------|-------------------|------------|
| Número                    | 27                | 42                |            |
| Masculino (n/%)           | 12 (44,44)        | 18 (42,86)        | 0,84       |
| Idade (a)                 | $50,39 \pm 13,40$ | $55,83 \pm 17,92$ | 0,16       |
| Hipertensão (n/%)         | 0(0)              | 4(9,52)           |            |
| IECA (n/%)                | 0(0)              | 1(2,38)           |            |
| BRA (n/%)                 | 0 (0)             | 1(2,38)           |            |
| BCC (n/%)                 | 0(0)              | 0(0)              |            |
| $\beta$ -bloqueador (n/%) | 0(0)              | 1(2,38)           |            |
| Fumante (n/%)             | 5(17,24)          | 9(21,42)          | 0,470      |
| DM (n/%)                  | 0(0)              | 1(2,38)           |            |
| PAS (mmHg)                | $124,8 \pm 12,6$  | $121,6 \pm 12,5$  | 0,627      |
| PAD (mmHg)                | $70,7 \pm 9,3$    | $69,5 \pm 7,9$    | 0,233      |
| FC (bpm)                  | $78,0 \pm 11,3$   | $81,0 \pm 14,5$   | 0,099      |

IECA: inibidores da enzima conversora da angiotensina; BRA: bloqueadores dos receptores da angiotensina; BCC: bloqueador de canais de cálcio; PAD: pressão arterial diastólica; DM: diabetes mellitus; FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; os valores de p foram avaliados por teste t de amostras independentes.

Tabela 2 – Parâmetros ecocardiográficos convencionais entre dois grupos

|                          | Normal         | Quimioterapia  | Valor de p |
|--------------------------|----------------|----------------|------------|
| VDFVE/ASC (ml)           | 47,22 ± 13,97  | 46,99 ± 13,99  | 0,95       |
| VSFVE/ASC (ml)           | 16,31 ± 6,24   | 16,30 ± 6,47   | 0,99       |
| IMVE (g/m <sup>2</sup> ) | 79,32 ± 16,66  | 71,87 ± 13,68  | 0,13       |
| ERP                      | 0,36 ± 0,05    | 0,36 ± 0,05    | 0,93       |
| FEVE (%)                 | 66,46 ± 5,55   | 66,04 ± 6,52   | 0,78       |
| Velocidade E (m/s)       | 80,38 ± 24,11  | 72,45 ± 16,99  | 0,11       |
| Velocidade A (m/s)       | 76,62 ± 17,76  | 76,61 ± 19,07  | 0,95       |
| Razão E/A                | 1,11 ± 0,44    | 1,01 ± 3,53    | 0,32       |
| Velocidade S' (m/s)      | 9,50 ± 2,19    | 9,24 ± 2,08    | 0,60       |
| Razão E/E'               | 6,95 ± 3,21    | 6,71 ± 2,31    | 0,71       |
| TD (ms)                  | 145,88 ± 27,81 | 149,95 ± 34,28 | 0,61       |
| TRIV (ms)                | 85,36 ± 20,14  | 88,13 ± 24,77  | 0,62       |

ASC: área de superfície corporal; TD: tempo de desaceleração; RF: redução de fração; VDFVE: volume diastólico final do ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VSFVE: volume sistólico final do ventrículo esquerdo; IMVE: índice de massa do ventrículo esquerdo; TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico; ERP: espessura relativa da parede; os valores de p foram avaliados por teste t de amostras independentes.

Tabela 3 – Valores de strain circunferencial de três camadas entre dois grupos estratificados por níveis

|              | CS-Endo(%)    |               |            | CS-Mid(%)     |               |            | CS-Epi(%)     |               |            |
|--------------|---------------|---------------|------------|---------------|---------------|------------|---------------|---------------|------------|
|              | Controle      | Quimioterapia | Valor de p | Controle      | Quimioterapia | Valor de p | Controle      | Quimioterapia | Valor de p |
| Nível basal  | -33,48 ± 5,10 | -26,26 ± 4,34 | 0,000      | -23,95 ± 4,26 | -22,37 ± 4,28 | 0,149      | -17,58 ± 4,03 | -16,85 ± 3,93 | 0,453      |
| Nível médio  | -34,29 ± 4,21 | -31,25 ± 5,39 | 0,014      | -24,45 ± 3,46 | -22,57 ± 3,67 | 0,053      | -17,54 ± 3,21 | -16,85 ± 3,94 | 0,063      |
| Nível apical | -44,31 ± 6,14 | -41,13 ± 9,47 | 0,038      | -30,32 ± 4,46 | -28,91 ± 6,34 | 0,316      | -21,77 ± 3,95 | -19,81 ± 5,39 | 0,105      |
| Valor P      | 0,000         | 0,000         |            | 0,000         | 0,000         |            | 0,000         | 0,000         |            |

CS-ENDO: strain circunferencial subendocárdico; CS-EPI: strain circunferencial subepicárdica; CS-MID: strain circunferencial do meio. Os valores de P foram analisados por teste ANOVA de via única.

Tabela 4 – Valores de strain longitudinal de três camadas entre os dois grupos estratificados por níveis

|              | LS-Endo(%)    |               |            | LS-Mid(%)     |               |            | LS-Epi(%)     |               |            |
|--------------|---------------|---------------|------------|---------------|---------------|------------|---------------|---------------|------------|
|              | Controle      | Quimioterapia | Valor de p | Controle      | Quimioterapia | Valor de p | Controle      | Quimioterapia | Valor de p |
| Nível basal  | -18,51 ± 2,55 | -16,82 ± 2,36 | 0,006      | -17,74 ± 2,50 | -16,49 ± 2,11 | 0,027      | -17,07 ± 2,50 | -15,63 ± 2,00 | 0,009      |
| Nível médio  | -22,76 ± 2,72 | -21,04 ± 2,87 | 0,014      | -20,82 ± 2,39 | -19,45 ± 2,49 | 0,028      | -19,23 ± 2,56 | -16,87 ± 2,26 | 0,000      |
| Nível apical | -34,36 ± 3,23 | -32,29 ± 5,69 | 0,101      | -26,20 ± 3,06 | -25,08 ± 4,23 | 0,623      | -20,8 ± 2,55  | -19,53 ± 5,12 | 0,538      |
| Valor P      | 0,000         | 0,000         |            | 0,000         | 0,000         |            | 0,000         | 0,000         |            |

LS-ENDO: strain longitudinal subendocárdico; LS-EPI: strain longitudinal subepicárdico; LS-MID: strain longitudinal do meio. Os valores de P foram analisados por teste ANOVA de via única.

Não houve correlação entre a dose de antraciclina e os valores layer específico do strain.

#### Varição inter e intraobservador

A medição inter-observador mostrou CCI = 0,91 para CS-endo, 0,83 para CS-MID, 0,91 para CS-EPI, 0,95 para GCS, 0,61 para RS, 0,87 para LS-ENDO, 0,85 para LS-MID,

0,90 para LS-EPI, 0,91 para GLS. Do mesmo modo, a medição intra-observador mostrou CCI = 0,96 para CS-endo, 0,89 para CS-MID, 0,97 para CS-EPI, 0,97 para GCS, 0,73 para RS, 0,86 para LS-ENDO, 0,85 para LS-MID, 0,82 para LS-EPI, 0,94 para GLS, indicando uma reprodutibilidade satisfatória através de análise derivada speckle-tracking multilayer dos valores de strain longitudinal e circunferencial. As curvas de strain de Bland-Altman são mostradas na Figura 2.

Tabela 5 – Valores de strain entre os dois grupos.

|                  | Controle      | Quimioterapia | Valor de p |
|------------------|---------------|---------------|------------|
| GLS (%)          | -21,86 ± 2,38 | -20,36 ± 2,58 | 0,016*     |
| GCS (%)          | -27,73 ± 3,37 | -24,94 ± 4,14 | 0,004*     |
| GRS (%)          | 31,44 ± 12,98 | 26,89 ± 9,75  | 0,118      |
| LS-ENDO(%)       | -25,21 ± 2,72 | -23,38 ± 3,11 | 0,014*     |
| LS-MID(%)        | -21,53 ± 2,36 | -20,35 ± 2,58 | 0,029*     |
| LS-EPI(%)        | -18,83 ± 2,19 | -17,35 ± 2,48 | 0,013*     |
| Gradiente LS (%) | -6,38 ± 1,28  | -6,03 ± 2,07  | 0,439      |
| CS-ENDO(%)       | -37,37 ± 3,79 | -32,88 ± 5,23 | 0,000*     |
| CS-MID(%)        | -26,24 ± 2,98 | -24,62 ± 4,13 | 0,073      |
| CS-EPI(%)        | -19,56 ± 4,45 | -17,32 ± 4,13 | 0,066      |
| Gradiente CS (%) | -17,80 ± 3,69 | -15,55 ± 4,59 | 0,0*       |

CS-ENDO: strain circunferencial subendocárdico; CS-EPI: strain circunferencial subepicárdico; CS-MID: strain circunferencial do meio; GCS: strain circunferencial global; GLS: strain longitudinal global; GRS: strain radial global; LS-ENDO: strain longitudinal subendocárdico; LS-EPI: strain longitudinal subepicárdica; LS-MID: strain longitudinal do meio. \*:  $p < 0,05$ . Os valores de p foram avaliados por teste t de amostras independentes.

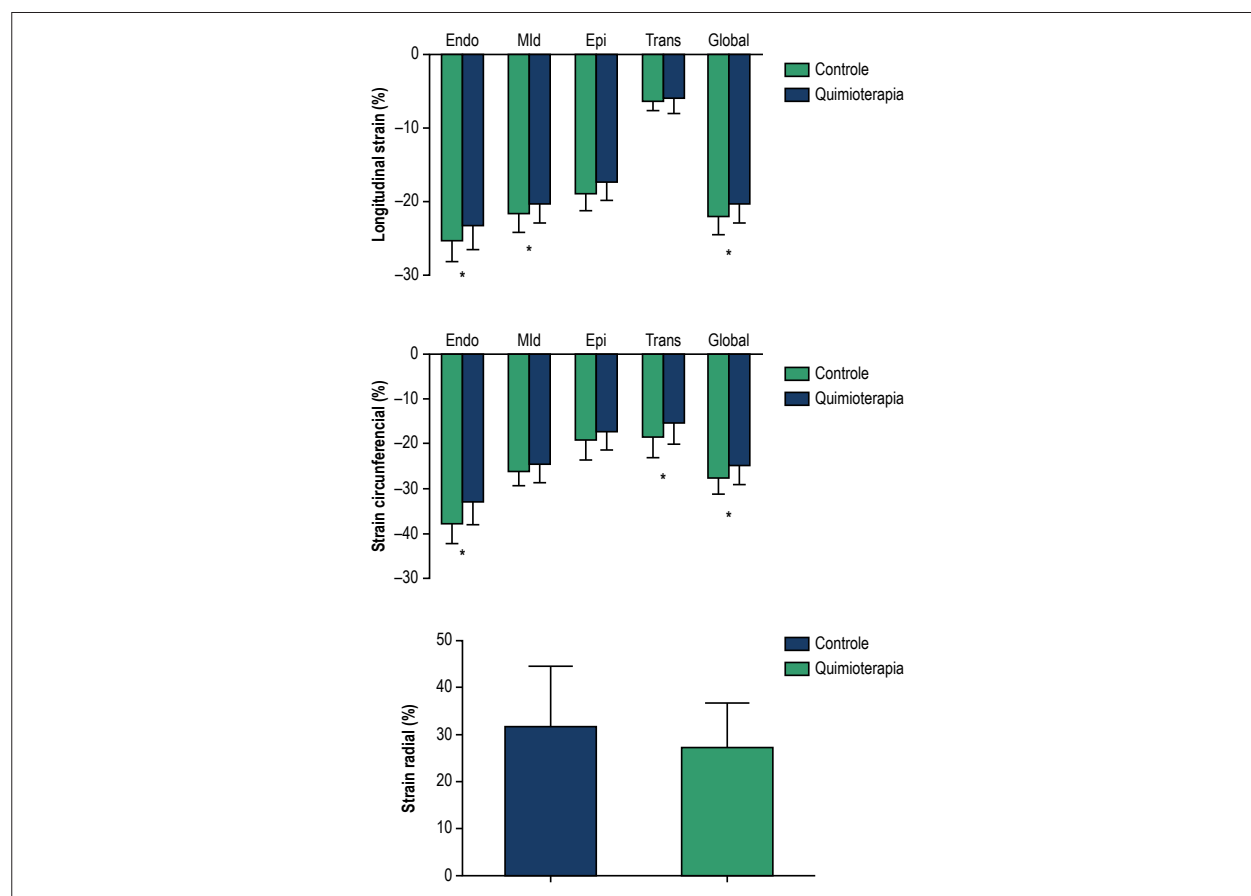


Figura 1 – Valores de strain entre os dois grupos. \*:  $p < 0,05$ .

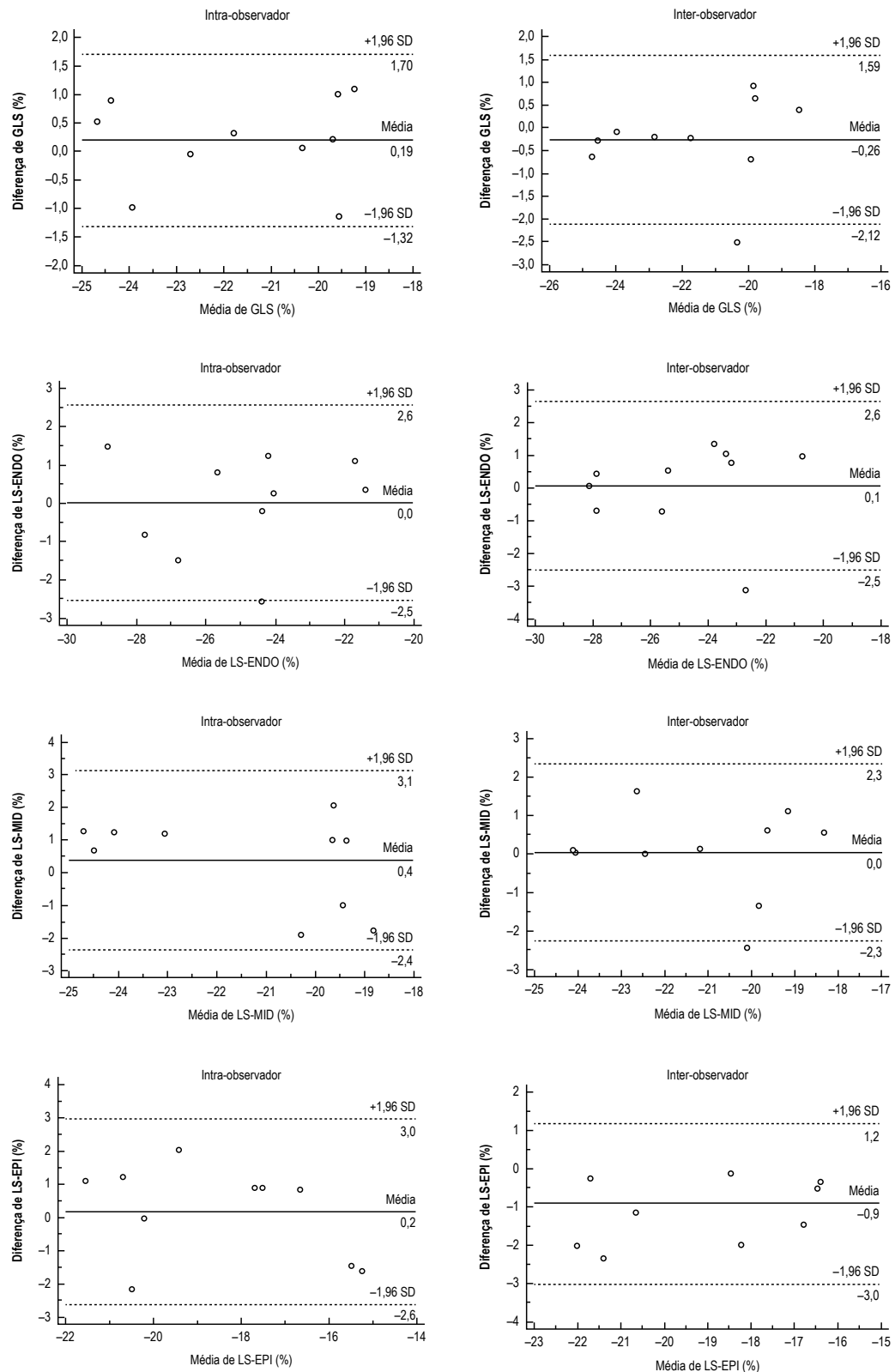


Figura 2 – Análise de Bland-Altman da reprodutibilidade inter-intra-observação.

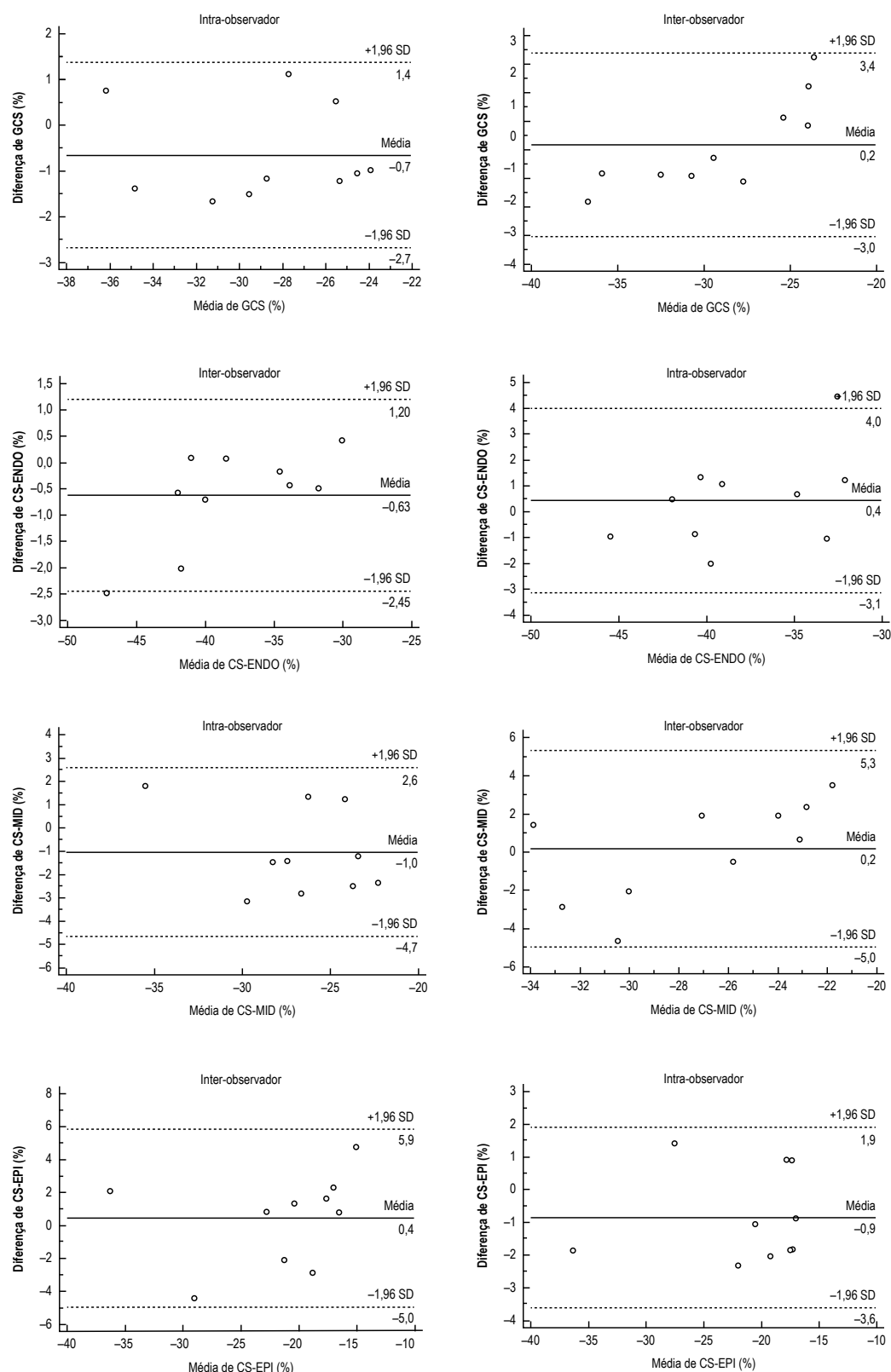


Figura 2 – Análise de Bland-Altman da reprodutibilidade inter-intra-observação.

## Discussão

Globalmente, o câncer é diagnosticado em 12,7 milhões de pessoas por ano, com uma incidência projetada para aumentar em 40% em países de alta renda de 2008 para 2030.<sup>10</sup>

As antraciclinas são poderosos agentes citotóxicos, disponíveis para tratar um amplo espectro de neoplasias hematológicas e tumores sólidos. No entanto, as sequelas cardíacas das antraciclinas continuam a ser um problema, com uma gama de 5 a 23% dos pacientes que desenvolvem insuficiência cardíaca de início tardio secundária à cardiotoxicidade induzida por antraciclina.<sup>11</sup>

Métodos confiáveis, sensíveis e não invasivos na detecção da função cardíaca são de vital importância nestes pacientes. O presente estudo demonstrou que a cardiotoxicidade subclínica existia em sobreviventes longos após ter recebido tratamento com antraciclina, embora fossem achados ecocardiográficos convencionais normais, implicando a natureza mais sensível desses parâmetros no monitoramento de cardiotoxicidade por antraciclina.

Recentemente, a ressonância magnética proporcionou uma análise quantitativa detalhada das diferenças transmuralis do ventrículo esquerdo na deformação miocárdica.<sup>12</sup> Análise de ecocardiografia de speckle-tracking do strain, o qual é independente do ângulo, fornece um meio não invasivo para avaliar a mecânica do ventrículo esquerdo, traduzindo aspectos clinicamente relevantes do desempenho cardíaco do "laboratório ao paciente". Além disso, os gradientes transmuralis derivados da ecocardiografia de speckle-tracking foram recentemente validados contra o cristal de sonomicrometria em um modelo de ovelha.<sup>13</sup> Conforme demonstrado em estudos prévios,<sup>14-16</sup> as nossas observações mostraram alta concordância inter e intra-observador, sugerindo uma reprodutibilidade razoável dos parâmetros do strain derivados do speckle tracking multi-layer.

O presente estudo confirmou a presença de gradiente transmural e transnível em strains miocárdicos longitudinais e circunferenciais, com valores mais elevados na camada miocárdica subendocárdica e no nível apical tanto nos indivíduos normais quanto nos pacientes expostos à antraciclina, como é melhorado por Shi et al.<sup>16</sup> A diferença no grau de contração do miocárdio entre as regiões subendocárdicas e subepicárdicas estava relacionada com o padrão de orientação das fibras do miocárdio no coração. Foi descrito que no coração normal, a contração é maior na camada de miocárdio subendocárdico do que na camada miocárdica subepicárdica.<sup>17</sup> No entanto, com maior contração e maiores necessidades energéticas, a camada subendocárdica foi mais suscetível a lesões, o que pode ser detectado por análise de strain multi-layer speckle tracking speckle tracking. Beck et al.,<sup>18</sup> demonstraram que uma análise multi-layer do strain miocárdico é altamente precisa na diferenciação entre os diferentes graus de transmuralidade da cicatriz avaliada pela MRI. Em particular, a análise de strain multi-layer proporcionou uma maior precisão para discriminar infarto não-transmural versus não infarto ou infarto transmural versus não-transmural em comparação com a strain global. Altiok et al.,<sup>19</sup> descobriu também que a análise do strain circunferencial endocárdico permitiu uma distinção clara entre os segmentos com infarto

não transmural vs aqueles sem infarto e entre segmentos com infarto transmural vs não transmural como é definido por posterior ressonância magnética cardiovascular com realce de gadolínio. No presente estudo, nós adotamos uma abordagem multi-layer do strain para analisar a deformação ventricular layer específica e observar os valores decrescentes de strain circunferencial e de gradiente transmural circunferencial subendocárdico em sobreviventes a longo prazo expostos a antraciclina. Foi demonstrado em modelos animais de cardiotoxicidade de antraciclina que a miocitólise severa afeta principalmente o subendocárdio do ventrículo.<sup>20</sup> Além disso, Perel et al.,<sup>21</sup> observaram um padrão regional e difuso de aprimoramento subendocárdico usando ressonância magnética cardíaca em pacientes com cardiomiopatia induzida por antraciclina. Portanto, os achados em nosso estudo da redução dos valores de strain circunferencial subendocárdico e do gradiente circunferencial transmural, mas strain circunferencial subepicárdico preservado, foram consistentes com a mesma hipótese de lesão subendocárdica induzida por antraciclina. Além disso, verificou-se<sup>22</sup> que, em pacientes com cardiomiopatia isquêmica crônica, o strain circunferencial subendocárdico era um poderoso preditor de eventos cardíacos e parecia ser um parâmetro melhor do que a FEVE e outras variáveis de strain analisadas por ecocardiografia. Portanto, acreditamos que talvez seja necessário dar mais importância às mudanças dos strains circunferenciais subendocárdicos. Observamos que após a exposição à antraciclina, os strains longitudinais de todas as três camadas diminuíram significativamente. No entanto, o gradiente de strain longitudinal transmural não apresentou diferença em relação ao grupo normal. É relatado que o subendocárdio é predominantemente composto de fibra miocárdica longitudinal. A deformação subendocárdica é maior na direção longitudinal e verifica o gradiente endo-epicárdico em ventrículos esquerdos normais na imagem por ressonância magnética.<sup>23,24</sup> Assim, a mecânica ventricular esquerda longitudinal é predominantemente governada pela região subendocárdica do miocárdio, o que provavelmente explica os achados da redução de todas as três camadas de valores de strain longitudinal e a ausência de diferença no gradiente transmural longitudinal.

A falta de diferença no strain radial entre dois grupos em nosso estudo talvez não seja surpreendente, o que foi concordante com alguns estudos anteriores.<sup>25,26</sup> Foi recentemente publicado que o strain radial pico diferiu amplamente em diferentes softwares e algoritmos, e pequenas mudanças de largura podem alterar grandes diferenças de RS.<sup>27</sup> No presente estudo, a variação interobservador não mostrou reprodutibilidade satisfatória da medida de RS. Por isso, pode sugerir que os índices de deformação radial não são tão sensíveis quanto os strains circunferenciais e longitudinais na detecção de disfunção ventricular esquerda subclínica.

A ausência de associação entre os parâmetros de strain e a antraciclina acumulada apontou a falta de uma dose segura que não tenha cardiotoxicidade. Verificou-se que mesmo as crianças que receberam uma dose cumulativa de doxorubicina tão baixa quanto 45mg/m<sup>2</sup> tiveram redução da massa ventricular esquerda<sup>28</sup> e o dano da antraciclina em todas as estruturas cardíacas pode começar com a primeira dose da mesma.<sup>29</sup>

## Limitações

Várias limitações a este estudo merecem ser comentadas. Este foi um estudo transversal de uma coorte de pacientes relativamente pequena, que não forneceu informações sobre o valor dos parâmetros de deformação miocárdica no prognóstico. Serão necessários mais estudos avançados com metas clínicas profundas para determinar o significado clínico de nossos achados. Em segundo lugar, embora a ecocardiografia de speckle tracking permita a interrogação do strain global, esses parâmetros não são totalmente dependentes da carga e precisam ser interpretados com cautela quando se antecipa uma alteração do estado cardíaco com mudanças agudas na carga.

## Conclusão

Apesar da fração normal de ejeção do ventrículo esquerdo, anormalidades sutis na função sistólica do miocárdio estavam presentes em sobreviventes de longa duração após a exposição à antraciclina. Isso forneceu a evidência de comprometimento preferencial da deformação subendocárdica em sobreviventes de longa duração após exposição a antraciclina. A ecocardiografia multi-layer speckle tracking, uma ferramenta potencial não invasiva para a detecção de anormalidades miocárdicas induzidas por antraciclina subclínica, pode facilitar o seguimento longitudinal dessa coorte de pacientes em risco.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Kang Y, Shen X; Obtenção de dados: Kang Y, Xiao F, Chen H, Wang W,

Zhao H; Análise e interpretação dos dados: Kang Y, Xiao F, Chen H, Wang W; Análise estatística: Kang Y, Xiao F, Chen H, Shen L, Zhao H; Obtenção de financiamento: Chen F, He B; Redação do manuscrito: Kang Y, Xiao F, Chen H, Shen L; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Chen F, He B.

## Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo National Nature Science Foundation of China (81401411) e Nature Science Foundation of Shanghai (14ZR1425200, 16ZR1420600).

## 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 Renji Hospital sob o número de protocolo 2014(N012). 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. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, Dalton VM, Mone SM, Gelber RD, et al. Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. . 2005;23(12):2629-36. doi: 10.1200/JCO.2005.12.121.
2. Van Dalen EC, van den Brug M, Caron HN, Kremer LC. Anthracycline-induced cardiotoxicity: comparison of recommendations for monitoring cardiac function during therapy in paediatric oncology trials. . 2006;42(18):3199-205. doi: 10.1016/j.ejca.2006.08.002.
3. Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E, et al. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. . 2006;47(4):789-93. doi: 10.1016/j.jacc.2005.10.040.
4. Cho GY, Chan J, Leano R, Strudwick M, Marwick TH. Comparison of two-dimensional speckle and tissue velocity based strain and validation with harmonic phase magnetic resonance imaging. Am J Cardiol. 2006;97(11):1661-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.12.063.
5. Helle-Valle T, Crosby J, Edvardsen T, Lyseggen E, Amundsen BH, Smith HJ, et al. New noninvasive method for assessment of left ventricular rotation: speckle tracking echocardiography. . 2005;112(20):3149-56. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.531558.
6. Reisner SA, Lysyansky P, Agmon Y, Mutlak D, Lessick J, Friedman Z. Global longitudinal strain: a novel index of left ventricular systolic function. . 2004;17(6):630-3. doi: 10.1016/j.echo.2004.02.011
7. Kang Y, Xu X, Cheng L, Li L, Sun M, Chen H, et al. Two-dimensional speckle tracking echocardiography combined with high sensitive cardiac troponin T in early detection and prediction of cardiotoxicity during epirubicin-based chemotherapy. Eur J Heart Fail. 2014;16(3):300-8. doi: 10.1002/ehf.8.
8. Kang Y, Cheng L, Li L, Chen H, Sun M, Wei Z, et al. Early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity using two-dimensional speckle tracking echocardiography. Cardiol J. 2013;20(6):592-9. doi: 10.5603/CJ.2013.0158.
9. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2015;16(3):233-70. doi: 10.1093/ehjci/jev014
10. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomi G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. 2010;55(3):213-20. doi: 10.1016/j.jacc.2009.03.095
11. Delfino JC, Fornwalt BK, Eisner RL, Leon AR, Oshinski JN. Determination of transmural, endocardial, and epicardial radial strain and strain rate from phase contrast MR velocity data. J Magn Reson Imaging. 2008;27(3):522-8. doi: 10.1002/jmri.21211.
12. Ishizu T, Seo Y, Enomoto Y, Sugimori H, Yamamoto M, Machino T, Kawamura R, et al. Experimental validation of left ventricular transmural strain gradient with echocardiographic two-dimensional speckle tracking imaging. Eur J Echocardiogr. 2010;11(4):377-85. doi: 10.1093/ejehocardiography/jep221
13. Zhang Q, Fang F, Liang YJ, Xie JM, Wen YY, Yip GW, et al. A novel multi-layer approach of measuring myocardial strain and torsion by 2D speckle tracking imaging in normal subjects and patients with heart disease. Int J Cardiol. 2011;147(1):32-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2009.07.041

14. Ozawa K, Funabashi N, Takaoka H, Kamata T, Kanaeda A, Saito M, et al. Characteristic myocardial strain identified in hypertrophic cardiomyopathy subjects with preserved left ventricular ejection fraction using a novel multi-layer transthoracic echocardiography technique. *Int J Cardiol*. 2015 Apr 1;184:237-43. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.01.070
15. Götte MJ, Germans T, Rüssel IK, Zwanenburg JJ, Marcus JT, van Rossum AC, et al. Myocardial strain and torsion quantified by cardiovascular magnetic resonance tissue tagging: studies in normal and impaired left ventricular function. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(10):2002-11. doi: 10.1016/j.jacc.2006.07.048
16. Shi J, Pan C, Kong D, Cheng L, Shu X. Left Ventricular longitudinal and circumferential layer-specific myocardial strains and their determinants in healthy subjects. *Echocardiography*. 2016;33(4):510-8. doi: 10.1111/echo.13132.
17. Tsutsui H, Uematsu M, Yamagishi M, Haruta S, Shimakura T, Miyatake K. Usefulness of the subendocardial myocardial velocity gradient in low-dose dobutamine stress echocardiography. *Heart Vessels*. 2000;15(1):11-7. PMID: 11001480.
18. Becker M, Ocklenburg C, Altiok E, Fütting A, Balzer J, Krombach G, et al. Impact of infarct transmural on layer specific impairment of myocardial function. *Eur Heart J*. 2009;30(12):1467-76. doi: 10.1093/eurheartj/ehp112
19. Altiok E, Neizel M, Tiemann S, Krass V, Becker M, Zwicker C, et al. Layer-specific analysis of myocardial deformation for assessment of infarct transmural: comparison of strain encoded cardiovascular magnetic resonance with 2D speckle tracking echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(6):570-8. doi: 10.1093/ehjci/jes229.
20. Milei J, Boveris A, Llesuy S, Molina HA, Storino R, Ortega D, et al. Amelioration of adriamycin-induced cardiotoxicity in rabbits by prenylamine and vitamins A and E. *Am Heart J*. 1986;111(1):95-102. Doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-8703\(86\)90559-4](http://dx.doi.org/10.1016/0002-8703(86)90559-4)
21. Perel RD, Slaughter RE, Strugnell WE. Subendocardial late gadolinium enhancement in two patients with anthracycline cardiotoxicity following treatment for Edwig's sarcoma. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2006;8(6):789-91. doi: 10.1080/10976640600737664.
22. Hamada S, Schroeder J, Hoffmann R, Altiok E, Keszei A, Almalla M, et al. Prediction of outcomes in patients with chronic ischemic cardiomyopathy by layer-specific strain echocardiography: a proof of concept. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(5):412-20. doi: 10.1016/j.echo.2016.02.001.
23. Hashimoto I, Li X, Hejmadi Bhat A, Jones M, Zetts AD, Sahn DJ. Myocardial strain rate is a superior method for evaluation of left ventricular subendocardial function compared with tissue Doppler imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(9):1574-83. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.05.002>
24. Moore CC, Lugo-Olivieri CH, McVeigh ER, Zerhouni EA. Three-dimensional systolic strain patterns in the normal human left ventricle: characterization with tagging MR imaging. *Radiology*. 2000;214(2):453-66. doi: 10.1148/radiology.214.2.r00fe17453
25. Cheung YF, Hong WJ, Chan GC, Wong SJ, Ha SY. Left ventricular myocardial deformation and mechanical dyssynchrony in children with normal ventricular shortening fraction after anthracycline therapy. *Heart*. 2010;96(14):1137-41. doi: 10.1136/hrt.2010.194118.
26. Tassan-Mangina S, Codorean D, Metivier M, Costa B, Himberlin C, Jouannaud C, et al. Tissue Doppler imaging and conventional echocardiography after anthracycline treatment in adults: early and late alterations of left ventricular function during a prospective study. *Eur J Echocardiogr*. 2006;7(2):141-6. doi: 10.1016/j.euje.2005.04.009.
27. Biaggi P, Carasso S, Garceau P, Greutmann M, Gruner C, Tsang W, et al. Comparison of two different speckle tracking software systems: does the method matter? *Echocardiography*. 2011;28(5):539-47. doi: 10.1111/j.1540-8175.2011.01386.x.
28. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, Dalton VM, Mone SM, Gelber RD, et al. Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2005;23(12):2629-36. doi: 10.1200/JCO.2005.12.121.
29. Lipshultz SE, Rifai N, Sallan SE, Lipsitz SR, Dalton V, Sacks DB, et al. Predictive value of cardiac troponin T in pediatric patients at risk for myocardial injury. *Circulation*. 1997;96(8):2641-8. Doi: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.96.8.2641>



## Qual o Papel da Ecocardiografia Bidimensional com *Speckle Tracking* no Diagnóstico e Manejo da Cardiotoxicidade Induzida por Antraciclinas?

*What is the Role of Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography in the Diagnosis and Management of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity?*

Isabela Bispo Santos da Silva Costa<sup>1</sup> e Ludhmila Abrahão Hajjar<sup>1,2</sup>

Instituto do Câncer do Estado de São Paulo - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICESP-HC-FMUSP), São Paulo, SP - Brasil<sup>1</sup>

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (INCOR - HC-FMUSP) São Paulo, SP - Brasil<sup>2</sup>

O crescente número de pacientes com neoplasias e de sobreviventes<sup>1,2</sup> tem despertado na comunidade científica o interesse em diagnosticar e tratar precocemente os efeitos que as neoplasias e/ou seus tratamentos trazem aos pacientes. Nesse cenário, a injúria causada ao sistema cardiovascular é espectral, podendo acometer todas as estruturas do sistema cardiovascular, com variabilidade clínica desde formas assintomáticas até morte cardiovascular. A disfunção ventricular é o foco da maioria dos estudos de cardiotoxicidade pela gravidade de sua apresentação e por representar a principal causa de mortalidade tardia não oncológica nos sobreviventes de neoplasias.<sup>3</sup>

As antraciclinas são as drogas mais comumente relacionadas à disfunção ventricular em pacientes oncológicos.<sup>4</sup> Estudos recentes relataram que o dano relacionado a essas drogas ocorre de modo contínuo a partir da lesão celular e evolui para a disfunção ventricular quando não identificado e tratado de modo precoce. Na última década, vários estudos foram publicados demonstrando que a detecção subclínica de cardiotoxicidade, por meio da liberação de biomarcadores como a troponina e o BNP, pode representar uma oportunidade de prevenção da injúria cardiovascular propriamente dita, propiciando tratamento precoce e seguimento individualizado mais adequado.<sup>5-8</sup>

Outro desafio atual na cardiotoxicidade é o entendimento da história natural dos sobreviventes das neoplasias. Pouco se conhece sobre a prevalência de doença cardiovascular nesse

grupo, não estando definidas, portanto, as estratégias de seguimento a longo prazo desses pacientes.

Nessa edição, Kang et al.,<sup>9</sup> apresentam contribuição relevante ao diagnóstico da cardiotoxicidade induzida por antraciclina. Em uma coorte de sobreviventes de linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B tratados com antraciclinas, aqueles autores mostram que, quando comparados a controles saudáveis, esses pacientes têm menores valores de *strain* circunferencial e longitudinal mensurados pelo ecocardiograma em uma população de pacientes com fração de ejeção normal. Esses achados foram evidenciados primordialmente por alterações nos segmentos subendocárdicos. De modo semelhante a estudos anteriores,<sup>10</sup> eles reforçam que a medida do *strain* radial tem pouca importância nessa população. A análise inter- e intraobservador reforça que os dados obtidos são reprodutíveis de modo seguro.

Kang et al.,<sup>9</sup> não observaram relação direta entre a dose de antraciclina e os valores do *strain*, suscitando a ideia de que o dano ao miocárdio, refletido pela alteração da deformação miocárdica, pode ocorrer mesmo em doses consideradas não cardiotoxícas (menores que 240 mg/m<sup>2</sup>), uma vez que a população estudada fez uso de doses que variavam de 150,94 mg/m<sup>2</sup> a 440,00 mg/m<sup>2</sup>.

Trata-se de um estudo observacional com pequeno número de pacientes, porém o achado tem relevância clínica a ser explorada à luz do conhecimento da cardiotoxicidade. Persiste a ser definido se tal achado é apenas um marcador de resposta quimioterápica ou se representa o início da fisiopatologia da lesão cardiovascular clinicamente manifesta. Outro fato a ser esclarecido com novos estudos é se a própria neoplasia, por suas alterações endoteliais, poderia estar relacionada a alterações no *strain*.

Mesmo sem respostas definitivas, o estudo de Kang et al.,<sup>9</sup> adiciona à literatura mais dados para reforçar a importância de se aliar à prática clínica um método não invasivo com boa sensibilidade para auxiliar no manejo do paciente oncológico, durante e após o tratamento quimioterápico.<sup>10,11</sup>

### Palavras-chave

Neoplasias; Cardiotoxicidade; Antraciclinas / toxicidade; Disfunção Ventricular; Troponina; Peptídeos Natriuréticos; Ecocardiografia; *Speckle-Tracking*.

**Correspondência:** Ludhmila Abrahão Hajjar •

Endereço: Av. Dr. Arnaldo, 251 10 andar. CEP 01246-000, Cerqueira César, São Paulo, SP - Brasil  
E-mail: ludhmila@usp.br

**DOI:** 10.5935/abc.20180047

## Referências

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro; 2017.
2. Siegel R, DeSantis C, Virgo K, Stein K, Mariotto A, Smith T, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2012;62(4):220-41. Erratum in: *CA Cancer J Clin*. 2012;62(5):348.
3. Reulen RC, Winter DL, Frobisher C, Lancashire ER, Stiller CA, Jenney ME, et al; British Childhood Cancer Survivor Study Steering Group. Long-term cause-specific mortality among survivors of childhood cancer. *JAMA*. 2010;304(2):172-9.
4. Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ, Levitt G, Verrill M, Canney P, et al. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cancer*. 2010 Jun 29;10:337.
5. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Fabrizio V, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*. 2015;131(22):1981-8.
6. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation*. 2006;114(23):2474-81.
7. Bosch X, Rovira M, Sitges M, Domènech A, Ortiz-Pérez JT, de Caralt TM, et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (prevention of left Ventricular dysfunction with Enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive Chemotherapy for the treatment of Malignant hemopathies). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(23):2355-62.
8. Gulati G, Heck SL, Ree AH, Hoffmann P, Schulz-Menger J, Fagerland MW, et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 × 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J*. 2016;37(21):1671-80.
9. Kang Y, Xiao F, Chen H, Wang W, Shen L, Zhao H, et al. Subclinical Anthracycline-Induced Cardiotoxicity in the Long-Term Follow-Up of Lymphoma Survivors: A Multi-Layer Speckle Tracking Analysis. *Arq Bras Cardiol*. 2018; 110(3):219-228.
10. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Tan TC, et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5(5):596-603.
11. Yu W, Li SN, Chan GC, Ha SY, Wong SJ, Cheung YF. Transmural strain and rotation gradient in survivors of childhood cancers. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14(2):175-82.



# Avaliação Ecocardiográfica da Função Ventricular em Pacientes Jovens com Asma

*Echocardiographic Assessment of Ventricular Function in Young Patients with Asthma*

Camilla Rayane De-Paula,<sup>1</sup> Giselle Santos Magalhães,<sup>1,2</sup> Nulma Souto Jentzsch,<sup>1</sup> Camila Figueredo Botelho,<sup>1</sup> Cleonice de Carvalho Coelho Mota,<sup>2</sup> Tatiane Moisés Murça,<sup>3</sup> Lidiana Fatima Correa Ramalho,<sup>4</sup> Timothy C. Tan,<sup>6,7,8</sup> Carolina Andrade Bragança Capurço,<sup>2,5</sup> Maria da Gloria Rodrigues-Machado<sup>1</sup>

Faculdade Ciências Médicas - Minas Gerais (FCM-MG), Belo Horizonte, MG - Brasil;<sup>1</sup>

Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG - Brasil;<sup>2</sup>

Universidade Salgado de Oliveira, Belo Horizonte, MG - Brasil;<sup>3</sup>

Prefeitura de Belo Horizonte - Unidade de Referência Secundária Saudade, Belo Horizonte, MG - Brasil;<sup>4</sup>

Clínica Conrad, Belo Horizonte, MG - Brasil;<sup>5</sup>

Westmead Hospital - Faculty of Medicine - University of Sydney, Sydney - Austrália;<sup>6</sup>

Blacktown Hospital - Faculty of Medicine - University of Western Sydney, Sydney - Austrália;<sup>7</sup>

School of Medical Sciences - Faculty of Medicine - University of New South Wales, Sydney - Austrália<sup>8</sup>

## Resumo

**Fundamento:** Apesar de avanços significativos no entendimento da fisiopatologia e manejo da asma, alguns efeitos sistêmicos da asma ainda não são bem definidos.

**Objetivos:** Comparar a função cardíaca, o nível de atividade física basal, e a capacidade funcional de pacientes jovens com asma leve a moderada com controles saudáveis.

**Métodos:** Dezoito voluntários saudáveis ( $12,67 \pm 0,39$  anos) e 20 pacientes asmáticos ( $12,0 \pm 0,38$  anos) foram incluídos no estudo. Os parâmetros de ecocardiografia foram avaliados pelo exame de ecocardiografia com Doppler convencional e tecidual (EDT).

**Resultados:** Apesar de o tempo de aceleração pulmonar (TAP) e da pressão arterial sistólica pulmonar (PASP) encontrarem-se dentro da faixa de normalidade, esses parâmetros foram significativamente diferentes entre o grupo controle e o grupo asmático. O TAP foi menor ( $p < 0,0001$ ) e a PASP maior ( $p < 0,0002$ ) no grupo de indivíduos asmáticos ( $114,3 \pm 3,70$  ms e  $25,40 \pm 0,54$  mmHg) que o grupo controle ( $135,30 \pm 2,28$  ms e  $22,22 \pm 0,40$  mmHg). O grupo asmático apresentou velocidade diastólica inicial do miocárdio ( $E'$ ,  $p = 0,0047$ ) e relação entre  $E'$  e velocidade tardia mais baixas ( $E'/A'$ ,  $p = 0,0017$ ) ( $13,75 \pm 0,53$  cm/s e  $1,70 \pm 0,09$ , respectivamente) em comparação ao grupo controle ( $15,71 \pm 0,34$  cm/s e  $2,12 \pm 0,08$ , respectivamente) na valva tricúspide. No exame Doppler tecidual do anel mitral lateral, o grupo asmático apresentou menor  $E'$  em comparação ao grupo controle ( $p = 0,0466$ ;  $13,27 \pm 0,43$  cm/s e  $14,32 \pm 0,25$  cm/s, respectivamente), mas não houve diferença estatística na razão  $E'/A'$  ( $p = 0,1161$ ). O tempo de relaxamento isovolumétrico foi maior no grupo de pacientes asmáticos ( $57,15 \pm 0,97$  ms) que no grupo controle ( $52,28 \pm 0,87$  ms) ( $p = 0,0007$ ), refletindo uma disfunção global do miocárdio. O índice de performance miocárdica direito e esquerdo foi significativamente maior no grupo asmático ( $0,43 \pm 0,01$  e  $0,37 \pm 0,01$ , respectivamente) que no grupo controle ( $0,40 \pm 0,01$  e  $0,34 \pm 0,01$ , respectivamente) ( $p = 0,0383$  e  $p = 0,0059$  respectivamente). O nível de atividade física e a distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos foram similares entre os grupos.

**Conclusão:** Mudanças nos parâmetros ecocardiográficos, avaliados pela ecocardiografia convencional e pela EDT foram observadas em pacientes com asma moderada a grave com capacidade funcional e nível de atividade física basal normais. Nossos resultados sugerem que o ecocardiograma pode ser útil para a detecção precoce e a evolução de alterações cardíacas induzidas pela asma. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(3):231-239)

**Palavras-chave:** Dispneia de esforço / fisiopatologia; Ecocardiografia Doppler; Asma / fisiopatologia; Remodelação Vascular; Disfunção Ventricular.

Correspondência: Maria da Gloria Rodrigues Machado •

Alameda Ezequiel Dias, 275. CEP 30130-110, Centro, Belo Horizonte. MG – Brasil

E-mail: maria.machado@cienciasmedicasmg.edu.br

Artigo recebido em 30/12/2016, revisado em 04/07/2017, aceito em 16/11/2017

DOI: 10.5935/abc.20180052

## Abstract

**Background:** Despite significant advances in understanding the pathophysiology and management of asthma, some of systemic effects of asthma are still not well defined.

**Objectives:** To compare heart function, baseline physical activity level, and functional exercise capacity in young patients with mild-to-moderate asthma and healthy controls.

**Methods:** Eighteen healthy ( $12.67 \pm 0.39$  years) and 20 asthmatics ( $12.0 \pm 0.38$  years) patients were enrolled in the study. Echocardiography parameters were evaluated using conventional and tissue Doppler imaging (TDI).

**Results:** Although pulmonary acceleration time (PAT) and pulmonary artery systolic pressure (PASP) were within normal limits, these parameters differed significantly between the control and asthmatic groups. PAT was lower ( $p < 0.0001$ ) and PASP ( $p < 0.0002$ ) was higher in the asthma group ( $114.3 \pm 3.70$  ms and  $25.40 \pm 0.54$  mmHg) than the control group ( $135.30 \pm 2.28$  ms and  $22.22 \pm 0.40$  mmHg). The asthmatic group had significantly lower early diastolic myocardial velocity ( $E'$ ,  $p = 0.0047$ ) and lower  $E'$  to late ( $E'/A'$ ,  $p = 0.0017$ ) ( $13.75 \pm 0.53$  cm/s and  $1.70 \pm 0.09$ , respectively) compared with control group ( $15.71 \pm 0.34$  cm/s and  $2.12 \pm 0.08$ , respectively) at tricuspid valve. In the lateral mitral valve tissue Doppler, the asthmatic group had lower  $E'$  compared with control group ( $p = 0.0466$ ;  $13.27 \pm 0.43$  cm/s and  $14.32 \pm 0.25$  cm/s, respectively), but there was no statistic difference in the  $E'/A'$  ratio ( $p = 0.1161$ ). Right isovolumetric relaxation time was higher ( $p = 0.0007$ ) in asthmatic ( $57.15 \pm 0.97$  ms) than the control group ( $52.28 \pm 0.87$  ms), reflecting global myocardial dysfunction. The right and left myocardial performance indexes were significantly higher in the asthmatic ( $0.43 \pm 0.01$  and  $0.37 \pm 0.01$ , respectively) compared with control group ( $0.40 \pm 0.01$  and  $0.34 \pm 0.01$ , respectively) ( $p = 0.0383$  and  $p = 0.0059$ , respectively). Physical activity level, and distance travelled on the six-minute walk test were similar in both groups.

**Conclusion:** Changes in echocardiographic parameters, evaluated by conventional and TDI, were observed in mild-to-moderate asthma patients even with normal functional exercise capacity and baseline physical activity level. Our results suggest that the echocardiogram may be useful for the early detection and evolution of asthma-induced cardiac changes. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(3):231-239)

**Keywords:** Exertional Dyspnea / physiopathology; Echocardiography; Doppler; Asthma / physiopathology; Vascular Remodeling, Ventricular Dysfunction.

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

## Introdução

A asma é caracterizada por inflamação crônica e remodelamento das vias aéreas.<sup>1</sup> Esse remodelamento leva a mudanças estruturais nas paredes das vias aéreas induzidas por danos e reparos repetidos que podem resultar em perda irreversível da função pulmonar.<sup>2</sup> Além disso, a asma pode causar um aumento na angiogênese nos brônquios<sup>3</sup> e remodelamento dos vasos pulmonares, culminando em mudanças tanto na circulação brônquica como pulmonar.<sup>4</sup>

A interação entre doenças respiratórias e a função cardiovascular é complexa. Mudanças na estrutura e na função do ventrículo direito estão associadas com hipertensão pulmonar.<sup>5</sup> Hipoxemia e hipercapnia recorrentes, associadas a diferentes mediadores e citocinas relacionados à inflamação crônica das vias aéreas nos pacientes com asma causam vasoconstrição pulmonar e desenvolvimento de hipertensão pulmonar, com consequente hipertrofia/dilatação do ventrículo direito.<sup>6</sup> A disfunção diastólica do ventrículo direito é a alteração hemodinâmica mais precoce nos pacientes com asma, devido ao aumento na pós-carga imposta ao ventrículo.<sup>7</sup> A doença pulmonar afeta o tamanho, o formato e a função do ventrículo direito, embora a função respiratória alterada também possa afetar o ventrículo esquerdo.<sup>5</sup>

A ecocardiografia é um método acessível, não invasivo, relativamente seguro e de baixo custo para avaliação do ventrículo direito. A ecocardiografia com Doppler tecidual (EDT) fornece uma medida quantitativa das velocidades regionais no miocárdio bem como de intervalos sistólicos e diastólicos.<sup>8</sup> A EDT consegue detectar anormalidades subclínicas do ventrículo direito quando os achados do ecocardiograma convencional encontram-se na faixa de normalidade,<sup>8</sup> permitindo, assim, a detecção da disfunção do ventrículo direito em estágios iniciais de uma doença.<sup>9-11</sup>

Estudos recentes com adultos jovens asmáticos, em que a EDT foi utilizada, encontraram disfunção diastólica subclínica

diretamente relacionada à gravidade da doença, sugerindo que essa técnica de imagem possui maior valor preditivo que o exame convencional para a avaliação da função do ventrículo direito.<sup>9</sup> Resultados similares foram relatados para crianças e adolescentes em fase estável da asma. Shedeed<sup>11</sup> avaliou crianças e adolescentes com idade entre 5 e 15 anos, com diagnóstico de asma moderada a grave, e os resultados da EDT apontaram disfunção ventricular direita positivamente correlacionada com a gravidade da doença, apesar de resultados aparentemente normais na ecocardiografia convencional. Ozdemir et al.<sup>10</sup> relataram uma correlação negativa entre a disfunção ventricular direita e o fluxo expiratório máximo em crianças com asma, sugerindo que a EDT tem importante valor diagnóstico na detecção precoce e monitoramento das repercussões cardíacas em crianças com asma.

O fenótipo clínico da asma pode afetar o desempenho miocárdico de maneiras diferentes. Crianças com asma e predominância de respiração superficial, como manifestação da doença, apresentam disfunção mais grave do miocárdio que aquelas com predominância de sibilo.<sup>12</sup> O objetivo do presente estudo foi comparar a função cardíaca, a qualidade de vida, o nível de atividade física, a capacidade funcional e a força/endurance muscular inspiratória em pacientes jovens com asma leve a moderada, e em controles saudáveis para determinar o impacto dessa doença sobre variáveis ecocardiográficas.

## Métodos

### População do estudo

Crianças e adolescentes do sexo masculino e feminino, com idade entre 10 e 16 anos, com asma leve a moderada foram incluídos no estudo. A gravidade da asma foi estabelecida com base nas diretrizes da Estratégia Global para o Manejo e Prevenção da Asma (*Global Strategy for Asthma Management*

## Artigo Original

and Prevention).<sup>13</sup> O grupo controle foi composto de crianças e adolescentes considerados saudáveis. Os grupos foram pareados quanto ao sexo e a idade.

### Critérios de inclusão

O grupo com asma consistiu em crianças e adolescentes com diagnóstico clínico e espirométrico de asma, há mais de 30 dias sem história de infecção aguda das vias aéreas superiores ou inferiores, ou agravamento dessa condição. Os participantes do grupo controle apresentavam história clínica e função pulmonar normais.

### Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo crianças e adolescentes com doença pulmonar aguda ou crônica, deformidade torácica importante, doenças neuromuscular, cardiovascular, digestiva, reumática, osteoarticular ou genitourinária, síndrome genética ou qualquer condição adversa à saúde que comprometesse a segurança dos participantes na realização dos testes propostos no protocolo.

### Protocolo de avaliação

Altura (m) e peso (Kg) foram medidos utilizando-se uma balança antropométrica (Filizola<sup>TM</sup>, São Paulo, SP, Brasil). Os testes foram realizados em duas etapas: Etapa 1 – análise espirométrica para confirmar o diagnóstico e a classificação da asma. Em seguida, foram administrados os questionários de qualidade de vida e atividade física basal. A força e a *endurance* dos músculos inspiratórios foram então medidas. A capacidade funcional foi avaliada pelo teste de caminhada de seis minutos (TC6M) 30 minutos após a avaliação dos músculos inspiratórios. Etapa 2 – Exame de ecocardiografia. A ordem das duas etapas foi determinada aleatoriamente com um intervalo máximo de 15 dias entre elas.

### Teste de função pulmonar

As variáveis espirométricas analisadas foram a capacidade vital forçada (CVF), o volume expiratório forçado no primeiro segundo de CVF (VEF<sub>1</sub>) e o índice de Tiffeneau (VEF<sub>1</sub>/CVF). O grupo com asma também foi submetido à prova broncodilatadora, 20 minutos após inalação de salbutamol (400 µg/dose, distribuído em quatro inalações de 100 µg, com um minuto de intervalo entre as inalações). Os valores previstos foram analisados e descritos pelas equações propostas por Polgar e Promadhat.<sup>14</sup> Um aumento no VEF<sub>1</sub> igual ou maior que 12% do predito, após a administração de salbutamol, confirmavam a limitação variável ao fluxo de ar.

### Avaliação da pressão inspiratória máxima

A pressão inspiratória máxima (P<sub>Imax</sub>) foi avaliada utilizando-se um manovacuômetro analógico (MDI® modelo MVD300, Porto Alegre, Brasil), iniciando-se a partir do volume residual. Foram realizadas no mínimo cinco medidas reprodutíveis, e as manobras foram repetidas até as duas maiores medidas não se diferirem mais que 5% entre si.<sup>15</sup> O maior valor medido foi usado para se estabelecer a carga para a avaliação da *endurance* muscular inspiratória.

### Avaliação da *endurance* muscular inspiratória

A *endurance* muscular inspiratória foi avaliada após a determinação da P<sub>Imax</sub>, utilizando-se uma versão modificada do protocolo proposto por Sette et al.,<sup>16</sup> A *endurance* muscular inspiratória foi definida como o tempo máximo tolerado em respiração espontânea com carga correspondente a 30% da P<sub>Imax</sub> até exaustão, que foi definida como incapacidade de superar a carga inspiratória em duas tentativas consecutivas. Os critérios para interrupção do teste foram cansaço extremo, tontura, desconforto, dor nas bochechas ou saturação periférica de oxigênio (SpO<sub>2</sub>) menor que 85%.

### Avaliação da capacidade funcional pelo TC6M

O TC6M foi realizado com base nas diretrizes da Sociedade Torácica Americana (*American Thoracic Society*). O participante era orientado a caminhar o mais rápido possível ao longo de um corredor plano de 30 metros, marcado a cada 3 metros, recebendo incentivo verbal de um mesmo avaliador a cada 30 segundos. Um segundo avaliador permanecia em uma das extremidades do percurso para auxiliar na coleta de dados no início e no final do teste. Pressão arterial (PA), frequência respiratória (FR), frequência cardíaca (FC), SpO<sub>2</sub>, e escore de dispneia de Borg em repouso e durante o esforço físico foram medidos no início e no final do teste. O TC6M foi realizado duas vezes, com um intervalo de 30 minutos entre eles. O teste em que o participante percorreu a maior distância foi considerado para análise estatística. Os critérios para interrupção do teste foram cansaço extremo, SpO<sub>2</sub> menor que 85% ou qualquer outro desconforto. A dispneia em repouso e durante o exercício foi avaliada pela escala modificada de Borg,<sup>17</sup> a qual é pontuada de 0 a 10 pontos com base nas respostas verbais correspondendo a nenhuma ou máxima falta de ar, respectivamente.

### Avaliação da qualidade de vida

A qualidade de vida foi avaliada pelo instrumento *Pediatric Quality of Life Inventory*<sup>TM</sup>, versão 4.0 (PedsQL 4.0).<sup>18,19</sup> Auto-avaliações estavam disponíveis para os seguintes grupos etários: 5 a 7, 8 a 12 e 13 a 18 anos. Os itens em cada formulário eram similares para cada grupo, diferindo-se apenas na adequação da linguagem em relação ao grau de desenvolvimento. A qualidade de vida do grupo dos participantes com asma também foi avaliada pelo questionário *Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire* (PAQLQ),<sup>20</sup> traduzido e culturalmente adaptado para o português do Brasil para crianças e adolescentes com idade entre 7 e 17 anos.<sup>21</sup>

### Avaliação da atividade física basal

A atividade física foi avaliada pelo questionário *Physical Activity Questionnaire – Child* (PAQ-C),<sup>22</sup> que investiga a prática de atividade física em crianças e adolescentes nos sete dias anteriores ao preenchimento do mesmo.

### Avaliação da variável ecocardiográfica

Um único cardiologista pediátrico, cego para o *status* respiratório dos participantes, realizou o exame de ecocardiografia. O exame foi realizado com o participante posicionado em decúbito lateral esquerdo e decúbito dorsal,

utilizando-se um aparelho da marca Toshiba, com transdutores de frequência variável (2 a 7 MHz). Foram obtidos no mínimo cinco batimentos consecutivos da janela paraesternal para determinar os diâmetros internos dos ventrículos. Os exames foram gravados e analisados *offline* por dois especialistas em ecocardiografia pediátrica.

As funções dos ventrículos esquerdo e direito foram avaliadas por ecocardiografia bidimensional: modo-M, Doppler pulsátil, com mapeamento de fluxo em cores e tecidual, segundo diretrizes da Sociedade Americana de Ecocardiografia (*American Society of Echocardiography*). As seguintes medidas foram coletadas para análise estatística: diâmetros da aorta, átrio esquerdo, parede anterior do ventrículo direito, diâmetro diastólico final do ventrículo direito, septo interventricular, dimensão diastólica final do ventrículo esquerdo, dimensão sistólica do ventrículo esquerdo, e parede posterior do ventrículo esquerdo, obtidos nos planos paraesternal eixo curto e paraesternal eixo longo, utilizando-se o modo-M. Nenhum paciente apresentava doença cardíaca congênita e todos apresentavam função sistólica do ventrículo esquerdo simétrica.

O corte apical de quatro câmaras permite o estudo do fluxo de sangue pelas valvas atrioventriculares. A velocidade diastólica inicial (E) e a velocidade tardia (A) das valvas mitral e tricúspide, bem como a razão E/A foram usadas para avaliar a função de enchimento biventricular. A EDT foi usada para avaliar a carga cardíaca e determinar o índice de performance miocárdica (IPM). A EDT ventricular esquerda foi obtida por meio do anel mitral, e a EDT do ventrículo esquerdo por meio do anel lateral da valva tricúspide. Os picos das velocidades diastólicas inicial (E') e tardia (A'), a relação E'/A', a velocidade sistólica anular (S'), o tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) o de contração isovolumétrica

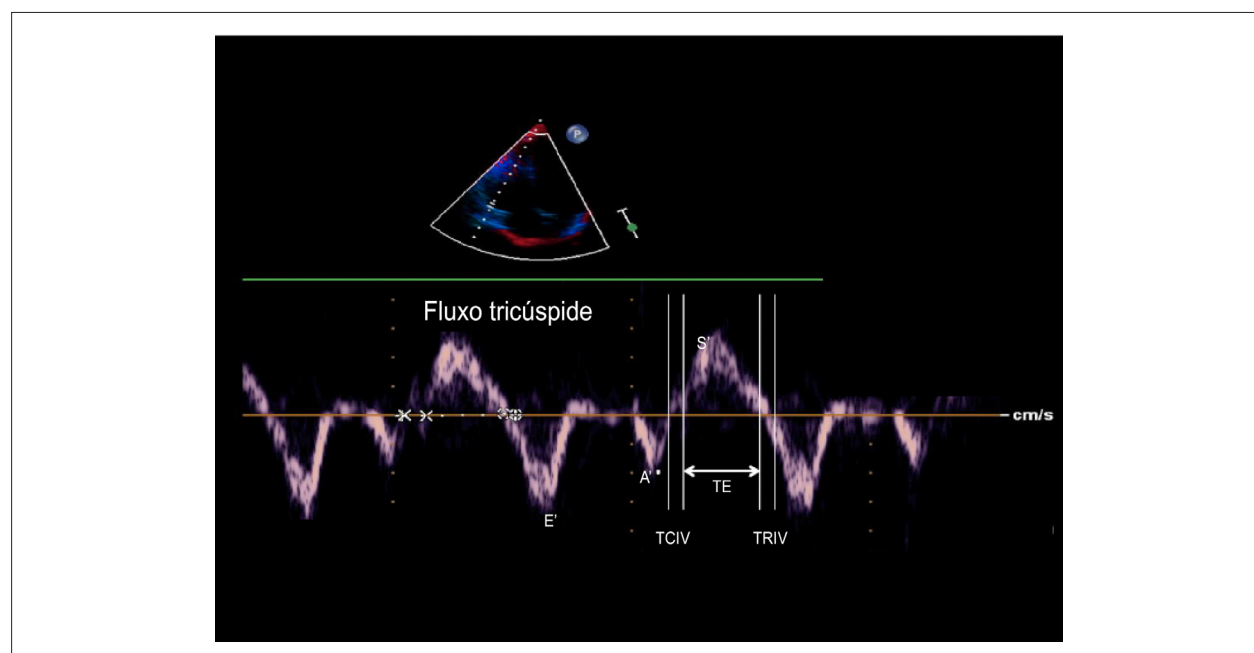
(TCIV) foram obtidos no corte apical de quatro câmaras. O IPM foi definido como o TCIV e TRIV divididos pelo tempo de ejeção (TE) (Figura 1).

A função sistólica do ventrículo direito foi avaliada pela mudança da área do ventrículo (*fractional area change*, FAC), derivada da velocidade da onda sistólica do anel lateral tricúspide (S') e excursão sistólica do plano anular tricúspide (TAPSE).

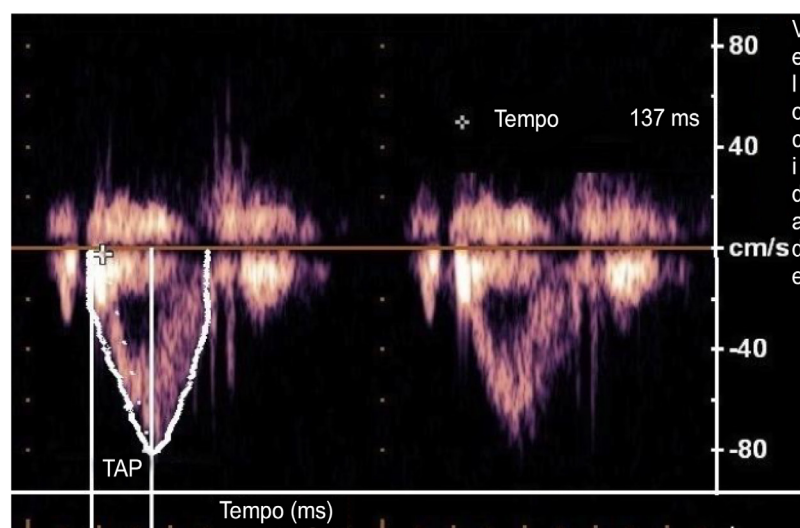
A pressão arterial sistólica pulmonar (PASP) também foi avaliada por dois métodos. O Doppler pulsátil foi realizado usando o tempo de aceleração pulmonar (TAP) pelo corte parasternal esquerdo eixo curto (Figura 2). O perfil normal é simétrico quanto à forma. Quando a pressão pulmonar e a resistência vascular pulmonar são elevadas, o pico ocorre mais precocemente. Outro método utilizado foi a medida da velocidade máxima de regurgitação tricúspide, aplicando-se a equação modificada de Bernoulli para converter esse valor em valores pressóricos, adicionando-se a pressão atrial direita (PAD) estimada. A PAD considerada normal foi de 5 mmHg.  $PASP = \text{gradiente de regurgitação tricúspide} + PAD$ .  $PASP = (V_{\text{max}}^2 \times 4) + PAD$ . PA sistólica normal é de até 30 mmHg em repouso e até 40 mmHg durante o exercício.

#### Tamanho da amostra

Para o cálculo do tamanho da amostra, consideramos como objetivo testar a igualdade das médias da velocidade da onda E mitral entre os grupos de pacientes asmáticos e controles.<sup>23</sup> Para detectar uma diferença mínima de 4,7 cm/s entre as médias, com significância de 5%, poder de pelo menos 80%, e variância baseada em um estudo prévio,<sup>9</sup> foi necessária uma razão de 0,9 entre controles/asmáticos, correspondendo a 20 crianças asmáticas e 18 controles.



**Figura 1** – Doppler tecidual do anel tricúspide em corte apical de quatro câmaras (E' – pico da velocidade diastólica precoce do anel tricúspide; A': pico da velocidade diastólica tardia do anel tricúspide; S': velocidade sistólica anular; TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico; TCIV: tempo de contração isovolumétrica; TE: tempo de ejeção).



**Figura 2** – Doppler de onda pulsada da artéria pulmonar (TAP: tempo de aceleração pulmonar = intervalo entre o início do fluxo pulmonar e o pico de velocidade; tempo mais curto de aceleração = maior pressão arterial pulmonar).

### Análise estatística

O teste de Kolmogorov-Smirnov foi usado para verificar a normalidade dos dados. As variáveis foram expressas em tendência central (média e mediana) e variabilidade (erro padrão da média ou intervalo interquartil-IIQ). Quando apropriado, o teste t não pareado ou o teste de Mann-Whitney foi usado para comparação das diferentes variáveis. O coeficiente de correlação de Pearson ou de Spearman foi calculado para avaliar associações entre variáveis independentes e variável resposta. Todas as análises foram realizadas com o programa GraphPad Prism (versão 5.0, GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, EUA). Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado como indicativo de significância estatística.

## Resultados

### Antropometria e teste de função pulmonar

O grupo controle e o grupo de indivíduos asmáticos foram similares quanto à idade, peso, altura, e índice de massa corporal (IMC). O  $VEF_1$  e o índice de Tiffeneau ( $VEF_1/CVF$ ) foram significativamente menores no grupo com asma que no grupo controle (Tabela 1). Todos os pacientes asmáticos eram clinicamente estáveis. Dos 20 pacientes, 86,95% apresentaram asma leve, 8,70% asma moderada e 4,35% asma muito grave.

### Características ecocardiográficas

No presente estudo, foram avaliados parâmetros de ecocardiografia convencional e tecidual em crianças e adolescentes saudáveis e asmáticos, sem qualquer sintoma cardiovascular.

TAPSE, FAC (%) e  $S'$  foram similares entre os grupos controle e com asma. O IPM foi mais elevado no grupo de indivíduos asmáticos. A EDT da função diastólica direita revelou que  $E'$ ,

$A'$  a razão  $E'/A'$ , avaliados no anel tricúspide, bem como a velocidade diastólica do anel tricúspide E e A e a razão E/A não foram significativamente diferentes entre os grupos (Tabela 2). Além disso, o TRIV foi significativamente maior ( $p = 0,0007$ ) no grupo de asmáticos ( $57,15 \pm 0,97$  ms) em comparação ao grupo controle ( $52,28 \pm 0,87$  ms).

Apesar de o TAP e a PASP estarem dentro da faixa de normalidade ( $> 130$  ms e  $< 35$  mmHg, respectivamente), esses parâmetros foram significativamente diferentes entre os grupos controle e asmático. O TAP foi mais baixo ( $p < 0,0001$ ) e a PASP foi maior ( $p < 0,0002$ ) no grupo de pessoas asmáticas ( $114,3 \pm 3,70$  ms e  $25,40 \pm 0,54$  mmHg) que no grupo controle ( $135,30 \pm 2,28$  ms e  $22,22 \pm 0,40$  mmHg).

A Tabela 3 mostra que  $S'$  foi menor e o IPM maior no grupo com asma. O IPC da função diastólica esquerda revelou que  $E'$  e  $A'$  foram significativamente diferentes entre os grupos.

Os picos de velocidade diastólica anular mitral E e A e de E/A foram significativamente diferentes entre os grupos.

Entre as crianças e os adolescentes saudáveis submetidos ao exame de ecocardiografia ( $n = 18$ ), 9 foram submetidos à avaliação da resistência muscular inspiratória e da capacidade funcional, e à administração dos questionários de qualidade de vida e atividade física. O grupo com asma foi submetido a todos os testes utilizados neste estudo.

### Endurance muscular inspiratória

Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos controle e com asma quanto à  $PI_{max}$  ( $109,4 \pm 14,19$  cmH<sub>2</sub>O e  $92,14 \pm 5,62$  cmH<sub>2</sub>O,  $p = 0,178$ ) ou dispneia basal ( $0,14 \pm 0,09$  e  $0,18 \pm 0,10$ ,  $p = 0,871$ ). Apesar do tempo de endurance muscular inspiratória mais curto no grupo com asma ( $128,9 \pm 14,08$  s), a diferença não alcançou significância estatística em relação ao controle.

**Tabela 1 – Dados antropométricos e do teste de função pulmonar no grupo controle e no grupo de indivíduos asmáticos**

| Variável                     | Controle (n = 18) | Asma (n = 20) | p                  |
|------------------------------|-------------------|---------------|--------------------|
| Idade (anos)                 | 12,67 ± 0,39      | 12,0 ± 0,38   | 0,143 <sup>M</sup> |
| Sexo masculino               | 44, 44%           | 50%           | -                  |
| Peso (Kg)                    | 52,5 ± 5,0        | 50,3 ± 3,2    | 0,21 <sup>T</sup>  |
| Altura (m)                   | 1,57 ± 0,34       | 1,53 ± 0,22   | 0,44 <sup>T</sup>  |
| IMC                          | 21,1 ± 1,4        | 21,0 ± 1,0    | 0,93 <sup>T</sup>  |
| Peso normal                  | 44,45%            | 47,6%         | -                  |
| Sobrepeso                    | 33,33%            | 23,8%         | -                  |
| Obeso                        | 22,22%            | 28,6%         | -                  |
| <b>Função pulmonar</b>       |                   |               |                    |
| CVF (% predito)              | 108,7% ± 4,7      | 95,8% ± 3,1   | 0,814 <sup>T</sup> |
| VEF <sub>1</sub> (% predito) | 102,2% ± 4,9      | 84,4% ± 3,5   | 0,011 <sup>T</sup> |
| VEF <sub>1</sub> /CVF (%)    | 95,7% ± 1,6       | 86,4% ± 2,9   | 0,027 <sup>T</sup> |

Dados expressos em média ± erro padrão da média; IMC: índice de massa corporal; CVF: capacidade vital forçada; VEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado no primeiro segundo de CVF; VEF<sub>1</sub>/CVF: índice de Tiffeneau. Comparação entre os dois grupos foi feita pelo teste t de Student ou o teste não paramétrico de Mann-Whitney. <sup>T</sup>t de Student e <sup>M</sup>Mann-Whitney.

**Tabela 2 – Parâmetros de ecocardiografia Doppler das funções sistólica e diastólica do ventrículo direito nos grupos controle e asmático**

| Variável (valor normal)         | Função sistólica  |               | p                     |
|---------------------------------|-------------------|---------------|-----------------------|
|                                 | Controle (n = 18) | Asma (n = 20) |                       |
| TAPSE cm (> 1,6)                | 1,9 ± 0,19        | 1,8 ± 0,11    | 0,184 <sup>M</sup>    |
| FAC % (> 35)                    | 40 ± 3,21         | 38 ± 2,89     | 0,212 <sup>M</sup>    |
| S' cm/s (> 9,5)                 | 12,29 ± 0,26      | 11,67 ± 0,34  | 0,3342 <sup>M</sup>   |
| IPM (< 0,55)                    | 0,40 ± 0,01       | 0,43 ± 0,01   | 0,0383 <sup>M</sup>   |
| <b>Função Diastólica</b>        |                   |               |                       |
| Razão E'/A' tricúspide (> 0,52) | 2,12 ± 0,08       | 1,70 ± 0,09   | 0,0017 <sup>T</sup>   |
| E' tricúspide (cm/s) (> 7,8)    | 15,71 ± 0,34      | 13,75 ± 0,53  | 0,0047 <sup>T</sup>   |
| Razão E/A tricúspide (> 0,8)    | 2,34 ± 0,09       | 1,71 ± 0,06   | < 0,0001 <sup>T</sup> |

Dados expressos em média ± erro padrão da média. TAPSE: excursão sistólica do plano anular tricúspide; FAC %: mudança da área do ventrículo (fractional area change); S': velocidade sistólica do miocárdio; IPM: índice de performance miocárdica; E': velocidade diastólica precoce do miocárdio; A': velocidade diastólica tardia do miocárdio; E: pico da velocidade diastólica precoce do anel tricúspide; A: pico da velocidade diastólica tardia do anel tricúspide (contração atrial). Comparação entre os dois grupos foi feita pelo teste t de Student ou o teste não paramétrico de Mann-Whitney. O valor do IDM na válvula tricúspide é de 0,39 (0,6) e 0,43 (0,6) para grupo controle e grupo de indivíduos asmáticos

(154,9 ± 46,69 s). Os escores finais da escala Borg foram significativamente maiores em comparação à avaliação basal em ambos os grupos. Ainda, o grupo com asma (6,1 ± 0,39) apresentou escores finais da escala de Borg significativamente mais altos (p = 0,0129) que o grupo controle (3,67 ± 0,41).

#### Atividade física basal e capacidade funcional no exercício

A atividade física basal, avaliada pelo PAQ-C, foi similar entre os grupos controle (2,2) e asmático (2,04). O número médio de horas gastas em frente à televisão por dia foi de cinco horas no grupo controle e de 5,71 horas no grupo com asma.

A capacidade funcional foi avaliada pelo TC6M. Todos os participantes completaram o teste sem interrupção. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos quanto

às variáveis cardiopulmonares (PA, FC, SpO<sub>2</sub> e dispneia). A distância percorrida não foi diferente (p = 0,239) entre os grupos controle (327,3 ± 15,73 m) e de asmáticos (328,8 ± 8,62 m).

#### Avaliação da qualidade de vida

A qualidade de vida nos grupos controle e asmático foi medida utilizando-se o PedsQL 4.0. Não houve diferença entre os grupos quanto ao escore PedsQL 4.0 médio total (p = 0,418) ou quando os escores foram avaliados separadamente nos domínios emocional (p = 0,698), social (p = 0,730), e de desempenho escolar (que inclui frequência escolar, desempenho acadêmico, e relacionamento social) (p = 0,626). O escore do domínio físico, porém,

Tabela 3 – Parâmetros de ecocardiografia Doppler das funções sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo nos grupos controle e asmático

| Variável (valor normal)             | Função sistólica  |               | p                     |
|-------------------------------------|-------------------|---------------|-----------------------|
|                                     | Controle (n = 18) | Asma (n = 20) |                       |
| Fração de ejeção % (> 35)           | 69,0 ± 0,47       | 69,0 ± 0,80   | 0,4677 <sup>†</sup>   |
| S' mitral lateral (cm/s) (> 6,7)    | 8,01 ± 0,20       | 7,30 ± 0,21   | 0,0170 <sup>M</sup>   |
| IPM (< 0,55)                        | 0,34 ± 0,01       | 0,37 ± 0,01   | 0,0059 <sup>†</sup>   |
| Função Diastólica                   |                   |               |                       |
| Razão E'/A' mitral lateral (> 0,82) | 2,89 ± 0,09       | 2,52 ± 0,20   | 0,1161 <sup>†</sup>   |
| Lateral mitral E' cm/s (> 10,0)     | 14,32 ± 0,25      | 13,27 ± 0,43  | 0,0466 <sup>†</sup>   |
| Razão E/A mitral (> 0,8)            | 3,42 ± 0,17       | 2,25 ± 0,14   | < 0,0001 <sup>†</sup> |

Dados expressos em média ± erro padrão da média. S': velocidade sistólica do miocárdio; IPM: índice de performance miocárdica; E': velocidade diastólica inicial do miocárdio; A': velocidade diastólica tardia do miocárdio; E: pico da velocidade diastólica inicial do anel tricúspide; A: pico da velocidade diastólica tardia do anel tricúspide (contração atrial). Comparação entre os dois grupos foi feita pelo teste t de Student ou o teste não paramétrico de Mann-Whitney. <sup>†</sup>t de Student e <sup>M</sup>Mann-Whitney. O valor de S' na válvula mitral foi de 7,93 (1,07) e 7,12 (1,08) para grupo controle e grupo de indivíduos asmáticos.

foi significativamente menor ( $p = 0,005$ ) no grupo com asma ( $74,06 \pm 2,54$ ) em comparação ao grupo controle ( $92,86 \pm 3,71$ ). Em relação ao PAQLQ, não foram observadas diferenças entre os sexos em nenhum desses domínios. O domínio “sintomas” teve o maior impacto negativo ( $5,22 \pm 0,23$ ).

## Discussão

Os presentes achados demonstram, pela primeira vez, que o TAP foi significativamente menor e a PSAP foi significativamente maior no grupo com asma em comparação ao grupo controle. A EDT é usada para avaliar medidas quantitativas das velocidades regionais do miocárdio e dos intervalos sistólico e diastólico.<sup>8</sup> A EDT possibilita a detecção de disfunção ventricular direita em estágios iniciais da doença respiratória.<sup>9</sup> No presente estudo, foram encontradas diferenças significativas em E' e A' avaliadas nos anéis mitral e tricúspide. Além disso, o IPM dos ventrículos direito e esquerdo foi significativamente maior no grupo com asma. Interessante notar que a *endurance* muscular inspiratória, o nível de atividade física basal e a capacidade funcional foram similares entre os grupos. De modo geral, esses resultados sugerem que os parâmetros ecocardiográficos, especialmente os de IPM, podem ser úteis como avaliação complementar de pacientes com asma, permitindo a detecção precoce das repercussões cardíacas.

A interação entre doenças respiratórias e a função cardiovascular é complexa. Mudanças na estrutura e na função do ventrículo direito estão associadas com hipertensão pulmonar.<sup>5</sup> No presente estudo, apesar de o ecocardiograma convencional não haver demonstrado nenhuma evidência de mudanças na estrutura do ventrículo direito, o grupo com asma mostrou uma redução no TAP e um aumento na PASP em comparação ao grupo controle. Um estudo recente demonstrou que o TAP correlaciona-se inversamente com hemodinâmica pulmonar medida por cateterismo de coração direito, e diretamente com complacência arterial pulmonar em crianças.<sup>24</sup> Diferentemente dos resultados descritos por Shedeed,<sup>11</sup> Ozdemir et al.,<sup>10</sup> e Zedan et al.,<sup>12</sup> não observamos

hipertrofia do ventrículo direito no grupo com asma. Ainda, no presente estudo, a ecocardiografia Doppler convencional mostrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto a velocidade de enchimento inicial da tricúspide e velocidade de fluxo tricúspide decorrente da contração atrial (E, A e E/A) avaliadas nos anéis das valvas mitral e tricúspide. Por outro lado, Shedeed<sup>11</sup> não encontrou diferenças significativas nessas variáveis entre os grupos controle e com asma ou entre os diferentes graus de gravidade da asma.

Muitos estudos demonstraram que pacientes com asma apresentam disfunção diastólica.<sup>9,11,12</sup> De fato, no presente estudo, foram detectadas diferenças significativas entre controles e asmáticos quanto às velocidades diastólicas E' e A' do miocárdio bem como à razão E'/A' avaliada no anel tricúspide. Resultados similares foram encontradas no anel mitral, com redução na velocidade miocárdica durante diástole inicial e um aumento na velocidade miocárdica durante a contração atrial. Além disso, um aumento significativo no TRIV foi encontrado no grupo com asma, contribuindo para um aumento significativo no IPM. O aumento no IPM no ventrículo esquerdo, contudo, ocorreu à custa de uma redução na velocidade sistólica no ventrículo.

O fenótipo clínico da asma pode afetar diferentemente a performance miocárdica. Zedan et al.<sup>12</sup> compararam o IPM de crianças com asma de acordo com o fenótipo (predominância de respiração superficial ou sibilo como manifestação clínica) e encontraram que aqueles com respiração superficial apresentam maior IPM. Neste estudo, as crianças e adolescentes asmáticos foram avaliados em um único grupo, com base somente do diagnóstico clínico e espirométrico da asma.

No presente estudo, a P<sub>Imax</sub> foi similar entre os grupos, apesar de reduções significativas no VEF<sub>1</sub> e no índice de Tiffeneau no grupo asmático. Os resultados do estudo envolvendo a força muscular inspiratória em crianças e adolescentes asmáticos são conflitantes. Alguns estudos mostram que não existe diferença,<sup>25,26</sup> e outros estudos mostram que a força dos músculos inspiratórios de crianças e adolescentes asmáticos é reduzida em relação a outros de mesma idade.<sup>27</sup> Resultados similares foram observados na *endurance* muscular

inspiratória. O teste de *endurance* foi similar nos grupos controle e asmático. No entanto, a dispnéia de esforço avaliada no fim do teste de *endurance* foi significativamente mais intensa no grupo com asma, sugerindo que essa variável pode ter um valor discriminatório entre indivíduos saudáveis e aqueles com asma quando submetidos ao mesmo nível de sobrecarga muscular inspiratória. Existe um número de fatores determinantes da *endurance* muscular inspiratória, tais como força e duração da contração, velocidade de encurtamento, relação entre pressão inspiratória basal (PI) e PImax (PI/PImax) e o padrão de fluxo inspiratório adotado pelos pacientes durante a avaliação.<sup>28</sup> Mais estudos são necessários para esclarecer o maior escore de dispnéia no grupo com asma.

O TC6M é considerado um método seguro, e de fácil administração para avaliação da capacidade submáxima no exercício em crianças e adolescentes saudáveis,<sup>29</sup> e naquelas com doenças respiratórias.<sup>30-32</sup> Similar aos resultados de Basso et al.,<sup>31</sup> e Soares et al.,<sup>27</sup> no presente estudo, não houve diferença entre os grupos na distância percorrida ou nas variáveis cardiovasculares analisadas antes e após o TC6M. Do mesmo modo, os estudos utilizando outros métodos de avaliação da capacidade funcional, tais como, o *shuttle walking test*<sup>33</sup> e o teste de exercício cardiopulmonar<sup>34</sup> também não descreveram diferença entre crianças e adolescentes asmáticas e o grupo controle.

A qualidade de vida é um dos desfechos mais importantes na avaliação de pacientes com doença crônica. Em nosso estudo, esse aspecto foi avaliado utilizando-se um questionário genérico e um questionário específico para crianças e adolescentes com asma. Em relação ao instrumento genérico, a qualidade de vida foi similar entre os grupos quanto à maioria dos domínios, exceto o escore do domínio físico, o qual foi significativamente menor no grupo com asma. Em concordância com os dados descritos por Basaran et al.<sup>35</sup> e Andrade et al.,<sup>30</sup> a média de escore do questionário específico para asma foi de  $5,67 \pm 0,23$ , indicando uma boa qualidade de vida entre as crianças e adolescentes estudados no presente estudo.

#### Limitações do estudo

O pequeno tamanho da amostra poderia ser considerado uma limitação deste estudo. No entanto, mesmo com um pequeno número de participantes, foi possível demonstrar mudanças em variáveis avaliadas por meio da ecocardiografia convencional e tecidual entre crianças e adolescentes com asma em comparação ao grupo controle. Outra limitação refere-se à avaliação da capacidade funcional. O TC6M é considerado um teste de exercício submáximo para medida da capacidade física funcional. É possível que as variáveis analisadas em um teste de estresse cardiopulmonar máximo seriam mais sensíveis em detectar diferenças na capacidade funcional entre indivíduos considerados saudáveis e aqueles com asma. Uma terceira limitação foi a falha em avaliar o padrão de respiração adotado durante o teste de *endurance* muscular inspiratória. O registro do fluxo inspiratório permite a avaliação do tempo inspiratório, tempo expiratório, ciclo total e razão entre tempo inspiratório/ciclo total, uma vez que o desempenho no teste de *endurance* pode variar dependendo do padrão de respiração adotado. O mecanismo exato para

esclarecer a diferença na dispnéia de esforço entre indivíduos saudáveis e aqueles com asma durante o teste de *endurance* muscular inspiratória precisa ser determinado.

#### Conclusão

Pacientes com asma apresentaram mudanças significativas nas velocidades diastólicas do miocárdio e o IPM de ambos os ventrículos, mas sem repercussões quanto à capacidade de exercício avaliada pelo TC6M. Outros estudos são necessários para confirmar esses achados e avaliar as implicações clínicas dessas anormalidades.

#### Agradecimentos

Este estudo teve apoio da Fundação Lucas Machado (FELUMA), Faculdade Ciências Médicas-Minas Gerais, Pós-Graduação em Ciências da Saúde e da Clínica Conrad. Camilla R de Paula, aluna de graduação, recebeu apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG.), Brasil. Agradecemos à Isabel Cristina Gomes pela assistência na análise estatística.

#### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Rodrigues-Machado MG; Obtenção de dados: De-Paula CR, Magalhães GS, Jentsch NS, Botelho CF, Murça TM, Ramalho LFC, Bragança Capuruço CA; Análise e interpretação dos dados: De-Paula CR, Magalhães GS, Jentsch NS, Botelho CF, Mota CCC, Murça TM, Ramalho LFC, Tan TC, Bragança Capuruço CA, Rodrigues-Machado MG; Análise estatística: De-Paula CR, Magalhães GS, Jentsch NS, Murça TM, Ramalho LFC, Bragança Capuruço CA, Rodrigues-Machado MG; Redação do manuscrito: De-Paula CR, Magalhães GS, Botelho CF, Mota CCC, Tan TC, Bragança Capuruço CA, Rodrigues-Machado MG; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Mota CCC, Tan TC, Bragança Capuruço CA, Rodrigues-Machado MG.

#### 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 estudo não está associado a nenhum trabalho de tese ou dissertação.

#### Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade Ciências Médicas - Minas Gerais sob o número de protocolo 14710413.0.0000.5134. 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. Berair R, Hollins F, Brightling C. Airway smooth muscle hypercontractility in asthma. *J Allergy (Cairo)*. 2013;2013:185971. doi: 10.1155/2013/185971.
2. Hirota N, Martin JG. Mechanisms of airway remodeling. *Chest*. 2013;144(3):1026-32. doi: 10.1378/chest.12-3073.
3. Rodrigues-Machado MG, Magalhaes GS, Cardoso JA, Kangussu LM, Murari A, Caliri MV, et al. AVE 0991, a non-peptide mimic of angiotensin-(1-7) effects, attenuates pulmonary remodelling in a model of chronic asthma. *Br J Pharmacol*. 2013;170(4):835-46. doi: 10.1111/bph.12318.
4. Harkness LM, Kanabar V, Sharma HS, Westergren-Thorsson G, Larsson-Callertfelt AK. Pulmonary vascular changes in asthma and COPD. *Pulm Pharmacol Ther*. 2014;29(2):144-55. doi: 10.1016/j.pupt.2014.09.003.
5. Forfia PR, Vaidya A, Wiegers SE. Pulmonary heart disease: the heart-lung interaction and its impact on patient phenotypes. *Pulm Circ*. 2013;3(1):5-19. doi: 10.4103/2045-8932.109910.
6. Davenport PW, Cruz M, Stecenko AA, Kifle Y. Respiratory-related evoked potentials in children with life-threatening asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(6):1830-5. doi: 10.1164/ajrccm.161.6.9903077.
7. Yu CM, Sanderson JE, Chan S, Yeung L, Hung YT, Woo KS. Right ventricular diastolic dysfunction in heart failure. *Circulation*. 1996;93(8):1509-14. doi: https://doi.org/10.1161/01.CIR.93.8.1509.
8. Nikitin NP, Witte KK. Application of tissue Doppler imaging in cardiology. *Cardiology*. 2004;101(4):170-84. doi: https://doi.org/10.1159/000076694.
9. Zeybek C, Yalcin Y, Erdem A, Polat TB, Aktuglu-Zeybek AC, Bayoglu V, et al. Tissue Doppler echocardiographic assessment of cardiac function in children with bronchial asthma. *Pediatr Int*. 2007 Dec;49(6):911-7. doi: 10.1111/j.1442-200X.2007.02486.x.
10. Ozdemir O, Ceylan Y, Razi CH, Ceylan O, Andiran N. Assessment of ventricular functions by tissue Doppler echocardiography in children with asthma. *Pediatr Cardiol*. 2013;34(3):553-9. doi: 10.1007/s00246-012-0493-3.
11. Shedeed SA. Right ventricular function in children with bronchial asthma: a tissue Doppler echocardiographic study. *Pediatr Cardiol*. 2010;31(7):1008-15. doi: 10.1007/s00246-010-9753-2.
12. Zedan M, Alsawah GA, El-Assmy MM, Hasaneen B, Zedan MM, Nasef NA. Clinical asthma phenotypes: is there an impact on myocardial performance? *Echocardiography*. 2012;29(5):528-34. doi: 10.1111/j.1540-8175.2011.01635.x.
13. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J*. 2008;31(1):143-78. doi: 10.1183/09031936.00138707.
14. Polgar G, Promadhat V. (editors). *Pulmonary function testing in children: techniques and standards*. Philadelphia: Saunders; 1971.
15. Drumond SC, Fontes MJ, Assis I, Duarte MA, Lamounier JA, Lopes Orlando LC, et al. Comparison of three sets of reference equations for spirometry in children and adolescents with distinct body mass indices. *J Bras Pneumol*. 2009;35(5):415-22. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132009000500005.
16. Sette L, Ganassini A, Boner AL, Rossi A. Maximal inspiratory pressure and inspiratory muscle endurance time in asthmatic children: reproducibility and relationship with pulmonary function tests. *Pediatr Pulmonol*. 1997;24(6):385-90. PMID: 9448229.
17. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982;14(5):377-81. PMID: 7154893.
18. Varni JW, Burwinkle TM, Seid M, Skarr D. The PedsQL 4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability, and validity. *Ambul Pediatr*. 2003;3(6):329-41. doi: http://dx.doi.org/10.1367/1539-4409(2003)003<0329:TPAAP>2.0.CO;2
19. Klatchoian DA, Len CA, Terreri MT, Silva M, Itamoto C, Ciconelli RM, et al. Quality of life of children and adolescents from Sao Paulo: reliability and validity of the Brazilian version of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 Generic Core Scales. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84(4):308-15. doi: 10.2223/JPED.1788.
20. Juniper EF, Guyatt GH, Feeny DH, Ferrie PJ, Griffith LE, Townsend M. Measuring quality of life in children with asthma. *Qual Life Res*. 1996;5(1):35-46. PMID: 8901365.
21. La Scala CS, Naspitz CK, Sole D. [Adaptation and validation of the Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ) in Brazilian asthmatic children and adolescents]. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81(1):54-60. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S0021-75572005000100011.
22. Crocker PR, Bailey DA, Faulkner RA, Kowalski KC, McGrath R. Measuring general levels of physical activity: preliminary evidence for the Physical Activity Questionnaire for Older Children. *Med Sci Sports Exerc*. 1997;29(10):1344-9. PMID: 9346166.
23. Chow S, Shao J, Wang H. *Sample size calculations in clinical research*. 2nd ed. New York: Chapman & Hall/CRC; 2008. ISBN: 9781584889823.
24. Levy PT, Patel MD, Groh G, Choudhry S, Murphy J, Holland MR, et al. Pulmonary artery acceleration time provides a reliable estimate of invasive pulmonary hemodynamics in children. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(11):1056-65. doi: 10.1016/j.echo.2016.08.013.
25. Marcelino AM, da Cunha DA, da Cunha RA, da Silva HJ. Respiratory muscle strength in asthmatic children. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2012;16(4):492-6. doi: 10.7162/S1809-97772012000400010.
26. Heinzmann-Filho JP, Vendrusculo FM, Woszezenki CT, Piva TC, Santos AN, Barcellos AB, et al. Inspiratory muscle function in asthmatic and healthy subjects: influence of age, nutrition and physical activity. *J Asthma*. 2016;53(9):893-9. doi: 10.3109/02770903.2016.1165698.
27. Soares AA, Barros CM, Santos CG, Dos Santos MR, Silva JR, Silva Junior WM, et al. Respiratory muscle strength and pulmonary function in children with rhinitis and asthma after a six-minute walk test. *J Asthma*. 2017 May 10;1-7. doi: 10.1080/02770903.2017.1326133.
28. Rochester DF. Tests of respiratory muscle function. *Clin Chest Med*. 1988;9(2):249-61. PMID: 3292126.
29. Geiger R, Strasak A, Tremel B, Gasser K, Kleinsasser A, Fischer V, et al. Six-minute walk test in children and adolescents. *J Pediatr*. 2007;150(4):395-9, 399.e1-2. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2006.12.052.
30. Andrade LB, Silva DA, Salgado TL, Figueroa JN, Lucena-Silva N, Brito MC. Comparison of six-minute walk test in children with moderate/severe asthma with reference values for healthy children. *J Pediatr (Rio J)*. 2014;90(3):250-7. doi: 10.1016/j.jped.2013.08.006.
31. Basso RP, Jamami M, Pessoa BV, Labadessa IG, Regueiro EM, Di Lorenzo VA. Assessment of exercise capacity among asthmatic and healthy adolescents. *Revista brasileira de fisioterapia*. 2010;14(3):252-8. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S1413-35552010000300005.
32. Mattiello R, Sarria EE, Stein R, Fischer GB, Mocelin HT, Barreto SS, et al. Functional capacity assessment in children and adolescents with post-infectious bronchiolitis obliterans. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84(4):337-43. doi: 10.2223/JPED.1807.
33. Augusto LS, Silva GC, Pinho JF, Aires RD, Lemos VS, Ramalho LF, et al. Vascular function in asthmatic children and adolescents. *Respir Res*. 2017;18(1):17. doi: 10.1186/s12931-016-0488-3.
34. Moore LE, Bhutani M, Petersen SR, McMurtry MS, Byers BW, Tedjasaputra V, et al. Physical activity, fitness, and vascular health in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(3):809-11.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2015.02.033.
35. Basaran S, Guler-Uysal F, Ergen N, Seydaoglu G, Bingol-Karakoc G, Ufuk Altintas D. Effects of physical exercise on quality of life, exercise capacity and pulmonary function in children with asthma. *J Rehabil Med*. 2006;38(2):130-5. doi: 10.1080/16501970500476142.



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

# Urbanização Associa-se com Tendência a Maior Mortalidade Cardiovascular em Populações Indígenas: o Estudo PAI

*Urbanization is Associated with Increased Trends in Cardiovascular Mortality Among Indigenous Populations: the PAI Study*

Anderson da Costa Armstrong,<sup>1,3</sup> Ana Marice Teixeira Ladeia,<sup>2</sup> Juracy Marques,<sup>3</sup> Dinani Matoso Fialho de Oliveira Armstrong,<sup>1</sup> Antonio Marconi Leandro da Silva,<sup>1</sup> Jeová Cordeiro de Moraes Junior,<sup>1</sup> Aldina Barral,<sup>4</sup> Luis Claudio Lemos Correia,<sup>2</sup> Manoel Barral-Netto,<sup>4</sup> João A. C. Lima<sup>5</sup>

Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF), Petrolina, PE - Brasil<sup>1</sup>

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, BA - Brasil<sup>2</sup>

Universidade do Estado da Bahia (UNEB), Salvador, BA - Brasil<sup>3</sup>

Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Salvador, BA - Brasil<sup>4</sup>

Johns Hopkins University, Baltimore - USA<sup>5</sup>

## Resumo

**Fundamento:** O risco cardiovascular das diversas comunidades indígenas não está bem estabelecido e pode ser influenciado pelo processo de urbanização a que se submetem esses povos.

**Objetivos:** Investigar o perfil da mortalidade cardiovascular (CV) das populações indígenas durante o rápido processo de urbanização altamente influenciado por intervenções governamentais de infraestrutura no Nordeste do Brasil.

**Métodos:** Avaliamos a mortalidade de populações indígenas ( $\geq 30$  anos) do Vale do São Francisco (Bahia e Pernambuco) no período de 2007-2011. Considerou-se mortalidade CV se a causa de morte constasse no grupo de doenças CV do CID-10 ou se tivesse sido registrada como morte súbita. As populações indígenas foram divididas em dois grupos conforme o grau de urbanização baseado em critérios antropológicos: Grupo 1 - menos urbanizadas (Funi-ô, Pankararu, Kiriri e Pankararé); e Grupo 2 - mais urbanizadas (Tuxá, Truká e Tumbalalá). Taxas de mortalidade de cidades altamente urbanizadas (Petrolina e Juazeiro) nas proximidades das áreas indígenas foram também avaliadas. A análise explorou tendências na porcentagem de mortalidade CV para cada população estudada. Adotou-se o valor de  $p < 0,05$  como significância estatística.

**Resultados:** Houve 1.333 mortes indígenas nas tribos da Bahia e de Pernambuco (2007-2011): 281 no Grupo 1 (1,8% da população de 2012) e 73 no Grupo 2 (3,7% da população de 2012), mortalidade CV de 24% e 37%, respectivamente ( $p = 0,02$ ). Entre 2007 e 2009, houve 133 mortes no Grupo 1 e 44 no Grupo 2, mortalidade CV de 23% e 34%, respectivamente. Entre 2009 e 2010, houve 148 mortes no Grupo 1 e 29 no Grupo 2, mortalidade CV de 25% e 41%, respectivamente.

**Conclusões:** A urbanização parece influenciar os aumentos de mortalidade CV dos povos indígenas vivendo de modo tradicional. Mudanças no estilo de vida e ambientais devidas à urbanização somadas à subótima atenção à saúde podem estar implicadas no aumento do risco CV nos povos indígenas. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(3):240-245)

**Palavras-chave:** População Indígena; Doenças Cardiovasculares / mortalidade; Urbanização / tendências; Mudança Social.

## Abstract

**Background:** The cardiovascular risk burden among diverse indigenous populations is not totally known and may be influenced by lifestyle changes related to the urbanization process.

**Objectives:** To investigate the cardiovascular (CV) mortality profile of indigenous populations during a rapid urbanization process largely influenced by governmental infrastructure interventions in Northeast Brazil.

**Methods:** We assessed the mortality of indigenous populations ( $\geq 30$  y/o) from 2007 to 2011 in Northeast Brazil (Bahia and Pernambuco states). Cardiovascular mortality was considered if the cause of death was in the ICD-10 CV disease group or if registered as sudden death. The indigenous populations were then divided into two groups according to the degree of urbanization based on anthropological criteria:<sup>9, 10</sup> Group 1 - less urbanized tribes (Funi-ô, Pankararu, Kiriri, and Pankararé); and Group 2 - more urbanized tribes (Tuxá, Truká, and Tumbalalá). Mortality rates of highly urbanized cities (Petrolina and Juazeiro) in the proximity of indigenous areas were also evaluated. The analysis explored trends in the percentage of CV mortality for each studied population. Statistical significance was established for  $p$  value  $< 0.05$ .

**Results:** There were 1,333 indigenous deaths in tribes of Bahia and Pernambuco (2007-2011): 281 in Group 1 (1.8% of the 2012 group population) and 73 in Group 2 (3.7% of the 2012 group population), CV mortality of 24% and 37%, respectively ( $p = 0.02$ ). In 2007-2009, there were 133 deaths in Group 1 and 44 in Group 2, CV mortality of 23% and 34%, respectively. In 2009-2010, there were 148 deaths in Group 1 and 29 in Group 2, CV mortality of 25% and 41%, respectively.

**Conclusions:** Urbanization appears to influence increases in CV mortality of indigenous peoples living in traditional tribes. Lifestyle and environmental changes due to urbanization added to suboptimal health care may increase CV risk in this population. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(3):240-245)

**Keywords:** Indigenous Population; Cardiovascular Diseases / mortality; Urbanization / trends; Social Change.

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

Correspondência: Anderson da Costa Armstrong •

Avenida José de Sá Maniçoba, s/n. COREME/Hospital Universitário da UNIVASF. Petrolina, PE - Brasil

E-mail: [armstrong\\_ac@cardiol.br](mailto:armstrong_ac@cardiol.br)

Artigo recebido em 11/05/2017, revisado em 31/07/2017, aceito em 22/09/2017

### Introdução

O processo de urbanização é uma preocupação em países em desenvolvimento, pois influencia a prevalência de fatores de risco cardiovascular (CV) e doença coronariana.<sup>1</sup> Na verdade, um processo precoce de mudanças no estilo de vida parece levar ao aumento do risco CV quando os migrantes rurais se estabelecem em áreas metropolitanas.<sup>2</sup> Além disso, populações indígenas tradicionais apresentam maior risco para complicações CV.<sup>3</sup>

Diversas doenças infecciosas causaram graves problemas de saúde quando os europeus inicialmente entraram em contato com populações indígenas americanas nativas. Ao longo dos anos, observou-se um desvio das taxas de mortalidade indígena na direção das doenças crônicas afetadas por mudanças no estilo de vida, que varia muito nas diferentes populações nativas.<sup>4-6</sup> Recentemente, alguns indígenas isolados no Brasil ainda apresentavam pressão arterial baixa, o que parece estar relacionado ao seu estilo de vida tradicional.<sup>7,8</sup>

Projetos infraestruturais maiores podem rapidamente influenciar populações nas áreas vizinhas, com frequência afetando comunidades indígenas. Mais recentemente, o Vale do São Francisco no Nordeste do Brasil vem experienciando grandes mudanças de infraestrutura, em particular no que concerne à construção de grandes represas e canais, que parecem afetar o tradicional estilo de vida indígena na área.<sup>9,10</sup> Não está claro, entretanto, como o processo de urbanização vem interferindo na mortalidade CV nas comunidades indígenas nativas ao longo dos anos.

O Projeto de Aterosclerose Nas Populações Indígenas (PAI) foi criado para investigar o impacto da urbanização sobre as doenças CV nas comunidades indígenas no Vale do São Francisco. Neste estudo, analisamos o perfil da mortalidade CV das populações indígenas durante o rápido processo de urbanização altamente influenciado por intervenções governamentais de infraestrutura no Vale do São Francisco. Para tal, avaliamos dados longitudinais sobre taxas de mortalidade de populações indígenas e não indígenas com diferentes graus de urbanização.

### Métodos

#### População do estudo

Coletamos dados de mortalidade indígena no Vale do São Francisco, dos estados da Bahia e de Pernambuco, entre 2007 e 2011, excluindo as mortes abaixo de 30 anos de idade. Obtivemos ainda, a partir de dados fornecidos pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, a população total do Vale do São Francisco.

As populações indígenas foram divididas em dois grupos conforme o grau de urbanização baseado em avaliações antropológicas prévias:<sup>9,10</sup> Grupo 1 - tribos menos urbanizadas (Funi-ô, Pankararu, Kiriri e Pankararé); e Grupo 2 - tribos mais urbanizadas (Tuxá, Truká e Tumbalalá).

Obtivemos ainda a mortalidade da população total de duas cidades importantes e altamente urbanizadas do Vale do São Francisco: Juazeiro e Petrolina. O comitê de ética da Universidade do Vale do São Francisco aprovou este estudo.

### Dados sobre mortalidade

O Subsistema Brasileiro de Atenção à Saúde Indígena atualmente é responsabilidade da Secretaria Especial de Saúde Indígena, uma seção do Ministério da Saúde, que, desde 2007, implementou um programa de vigilância de mortalidade.<sup>11,12</sup> Avaliou-se a mortalidade indígena a partir dos registros oficiais da Secretaria Especial de Saúde Indígena. Para a mortalidade nas cidades maiores do Vale do São Francisco, usou-se o registro do Ministério da Saúde Brasileiro (DATASUS/TABNET: <http://datasus.saude.gov.br/>). Classificou-se mortalidade de acordo com os grupos da CID-10. Considerou-se mortalidade CV quando a causa constava no grupo de doenças CV do CID-10 ou se tivesse sido registrada como morte súbita.

### Análise estatística

Realizou-se análise exploratória para mostrar as tendências da mortalidade CV nas diversas populações indígenas ao longo do tempo. Tais tendências da mortalidade CV em adultos ( $\geq 30$  anos de idade) foram apresentadas como porcentagem do total de mortes na mesma faixa etária para todas as comunidades indígenas no Vale do São Francisco e conforme o grupo de urbanização (tribos menos urbanizadas no Grupo 1, tribos mais urbanizadas no Grupo 2 e cidades altamente urbanizadas). O teste de igualdade de proporções avaliou diferenças nas taxas de mortalidade CV entre as populações indígenas. Adotou-se o valor de  $p < 0,05$  como significância estatística. STATA 10 foi usado para os cálculos estatísticos.

### Resultados

Nos Distritos Sanitários Especiais Indígenas da Bahia e de Pernambuco, 75.635 indivíduos estavam registrados como indígenas. Desses, 25.560 estavam morando nas tribos do Vale do São Francisco avaliadas neste estudo, a maioria nas menos urbanizadas do Grupo 1 (Tabela 1).

Houve tendência para mortalidade em idade mais precoce no período 2010-2011 quando comparado ao período 2007-2009 (Figura 1).

Registrou-se um total de 1.333 mortes entre os adultos indígenas do Vale do São Francisco, a saber: 281 mortes (1,8% da população em 2012) no Grupo 1; e 73 mortes (3,7% da população em 2012) no Grupo 2. Entre 2007 e 2009, houve 133 mortes no Grupo 1 e 44 mortes no Grupo 2. Entre 2009 e 2010, houve 148 mortes no Grupo 1 e 29 mortes no Grupo 2. A Tabela 1 mostra o número absoluto de mortes de indígenas no Vale do São Francisco de acordo com os grupos do estudo.

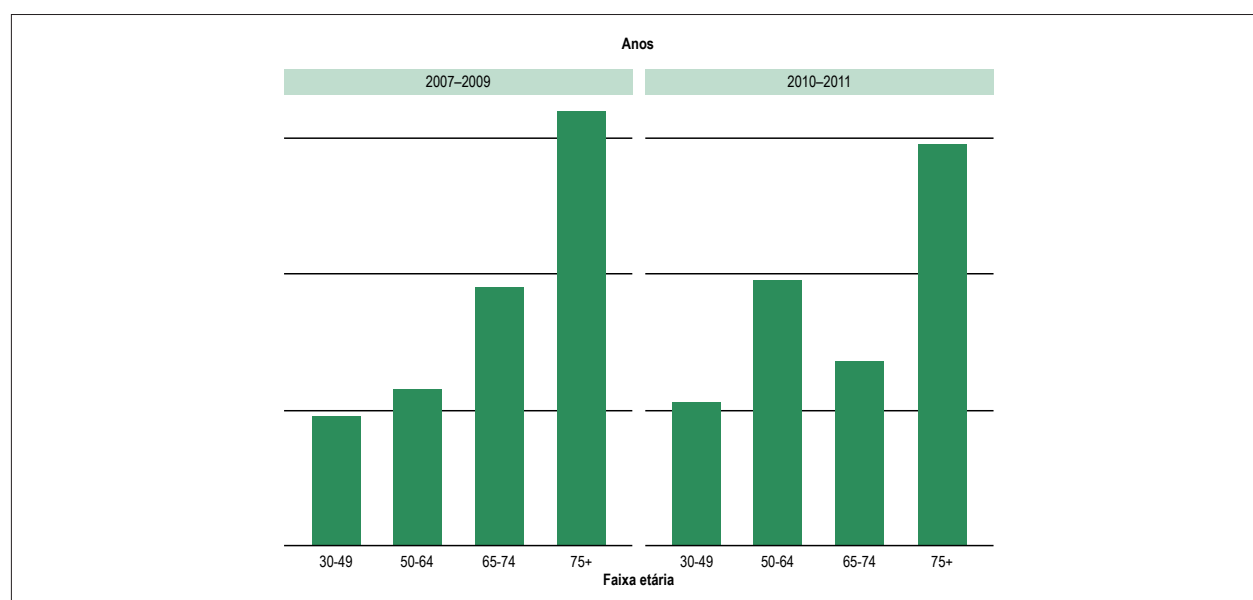
A mortalidade CV apresentou aumentos consistentes ao longo do tempo nas populações indígenas avaliadas. Por outro lado, a mortalidade CV mostrou reduções consistentes nas maiores cidades do Vale do São Francisco (Figura 2).

Quando se considerou o grau de urbanização para todo o período de observação, as taxas de mortalidade CV foram 24% e 37% no Grupo 1 e Grupo 2, respectivamente ( $p = 0,02$ ). Observou-se ainda uma tendência a aumento mais acentuado da mortalidade CV no Grupo 2 ao longo do tempo, enquanto o Grupo 1 apresentou taxas quase estáveis de morte CV (Figura 3).

**Tabela 1** – Descrição das populações indígenas da Bacia do Rio São Francisco de acordo com os grupos do estudo

| Grupos  | Etnia     | População* | Povoados | Total de mortes* |
|---------|-----------|------------|----------|------------------|
| Grupo 1 | Funi-ô    | 4.564      | 7        | 58               |
|         | Pankararu | 7.650      | 27       | 161              |
|         | Kiriri    | 2.185      | 15       | 36               |
|         | Pankararé | 1.535      | 11       | 26               |
|         | TOTAL     | 15.934     |          | 281              |
| Grupo 2 | Tuxá      | 1.665      | 11       | 26               |
|         | Truká     | 6.741      | 36       | 39               |
|         | Tumbalalá | 1.220      | 8        | 8                |
|         | TOTAL     | 9.626      |          | 73               |

\*Como registrado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística para 2012; \*Mortes de indígenas ≥ 30 anos, entre 2007 e 2011.



**Figura 1** – Distribuição da mortalidade nas comunidades indígenas do Vale do São Francisco de acordo com a faixa etária.

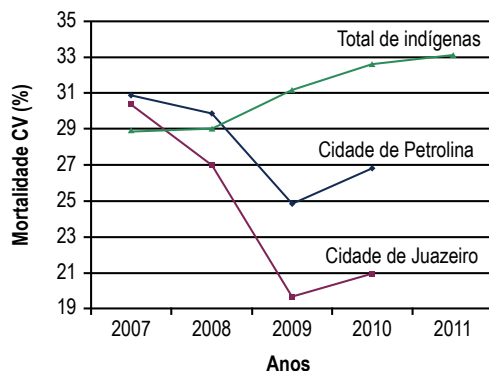
## Discussão

Pela primeira vez na literatura, mostramos que a mortalidade indígena no Vale do São Francisco tendeu a ocorrer em uma idade mais precoce no período estudado, com aumento crescente de mortes CV. A elevação nas taxas de mortalidade CV no povo indígena que vive em uma área de rápido desenvolvimento infraestrutural pode indicar que tal população acha-se ameaçada devido a mudanças relacionadas ao processo de urbanização. Conhecer o risco e a mortalidade CV pode auxiliar no planejamento de políticas de saúde para populações indígenas tradicionais ameaçadas.

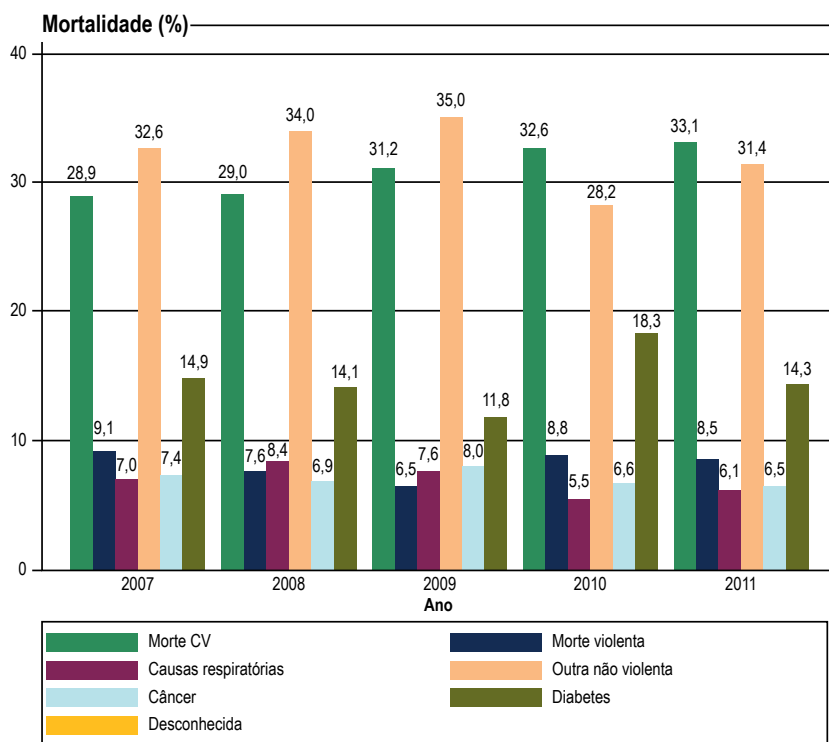
Analizamos as taxas de mortalidade disponíveis, que, em geral, são uma fonte confiável de informação, para explorar a carga CV indígena no Vale do São Francisco no Nordeste do Brasil. Tal área tem experimentado um acelerado desenvolvimento infraestrutural, como a construção de

grandes canais e represas. Recentemente, usinas hidroelétricas foram erguidas ao longo do rio São Francisco, que agora tem a maior concentração dessas usinas no Brasil.<sup>9</sup> Nossos achados indicam que as populações indígenas tradicionais afetadas pelo rápido processo de urbanização apresentam maior risco de mortalidade CV.

A relação entre urbanização e risco CV pode ir além da etnia. Nesse aspecto, afro-americanos apresentaram maiores taxas de mortalidade por doença coronariana do que os brancos, mas parece haver disparidades adicionais conforme o grau de urbanização da população. As taxas de mortalidade por doença coronariana ao longo dos anos mostraram maior declínio nas grandes metrópoles do que nas áreas rurais.<sup>13</sup> Achados semelhantes foram relatados em vários países.<sup>14-16</sup> Há escassez de relatos sobre a saúde indígena no Brasil, mas pesquisas sugerem que o perfil de risco CV do povo indígena seja menos favorável do que o



**Figura 2** – Mortalidade cardiovascular nas populações indígena e urbana no Vale do São Francisco com idade  $\geq 30$  anos. Total de indígenas refere-se ao total de mortes nas populações indígenas no Vale do São Francisco.



**Figura 3** – Mortalidade nas populações indígenas no Vale do São Francisco com idade  $\geq 30$  anos, de acordo com o grau de urbanização. Grupo 1: tribos menos urbanizadas, e Grupo 2: tribos mais urbanizadas, de acordo com critérios antropológicos.

da população geral.<sup>17,18</sup> É importante notar que diferenças no estilo de vida concernentes a risco CV são observadas em comunidades tradicionais intimamente relacionadas.<sup>19</sup> Na verdade, mudanças rápidas no estilo de vida afetam populações indígenas de maneira diferente das populações de áreas urbanas.<sup>20</sup>

Parece que não só os fatores de risco estão aumentando entre os indígenas; as complicações relacionadas à qualidade da atenção à saúde são alarmantes. Há evidência de que a

urbanização afeta diretamente a qualidade da atenção à saúde de certa área.<sup>21</sup> Além disso, desvantagens socioeconômicas parecem não explicar completamente a crescente tendência de risco CV nas populações indígenas. Regiões povoadas principalmente por indígenas mostraram aumento do risco CV para além dos efeitos das desvantagens socioeconômicas.<sup>3,22</sup> Isso pode estar relacionado às dificuldades das populações indígenas de interagirem com outras etnias no que se refere à medicina tradicional.<sup>23</sup>

A dinâmica clássica esperada da epidemiologia para povos indígenas no Brasil baseou-se em duas etapas iniciais mais intimamente relacionadas às doenças infecciosas, e em uma terceira de transição epidemiológica e perdas culturais. Esse terceiro período seria caracterizado por aumento das condições crônicas, como doença CV, e emergência de um perfil epidemiológico similar àquele das comunidades não indígenas.<sup>24</sup> Nossos achados sugerem que a quarta etapa epidemiológica possa estar a caminho, na qual a ocorrência de doenças CV nos povos indígenas não seja similar àquela na população geral, mas maior. Tais achados podem ser explicados pelas rápidas mudanças no estilo de vida e ambientais, além de uma pior qualidade da atenção à saúde.

Nosso estudo tem várias limitações e deve ser interpretado no contexto de uma investigação exploratória. Além disso, esteve limitado à avaliação dos aumentos dos fatores de risco CV, pois analisamos dados secundários de mortalidade. Portanto, preocupação quanto a potencial viés de classificação certamente se aplica. Embora grandes mudanças infraestruturais tenham historicamente afetado o estilo de vida indígena, a magnitude do impacto deletério da urbanização no perfil dos fatores de risco CV desses grupos não foi totalmente esclarecida. Aumentos de pressão arterial, obesidade e anormalidades glicêmicas são exemplos de fatores de risco CV conhecidos que podem levar a alterações cardíacas subclínicas antes que um evento CV se estabeleça.<sup>25-27</sup> Estudos adicionais no contexto do projeto PAI estão planejados para abordar anormalidades subclínicas precoces nessas populações.

## Conclusões

Concluindo, mostramos tendência crescente da mortalidade CV ao longo do tempo nas populações indígenas do Vale do São Francisco, que parecem ser negativamente afetadas por um mais alto grau de urbanização. Mudanças no estilo de vida e ambientais devidas à urbanização somadas

à subótima atenção à saúde podem estar implicadas no aumento do risco CV nos povos indígenas.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Armstrong AC, Ladeia AMT, Marques J, Armstrong DMFO, Silva AML, Morais Junior JC, Barral A, Correia LCL, Barral-Netto M, Lima JAC; Obtenção de dados: Armstrong AC, Marques J, Armstrong DMFO, Silva AML, Morais Junior JC, Barral A, Correia LCL, Barral-Netto M, Lima JAC; Análise estatística: Armstrong AC, Correia LCL, Barral-Netto M, Lima JAC; Obtenção de financiamento: Armstrong AC, Ladeia AMT, Armstrong DMFO, Barral-Netto M, Lima JAC; Redação do manuscrito: Armstrong AC, Ladeia AMT, Marques J, Armstrong DMFO, Silva AML, Morais Junior JC.

## Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado pelo CNPq.

## 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 UNIVASF e CONEP sob o número de protocolo 48235615.9.0000.5196. 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. Alsheikh-Ali AA, Omar MI, Raal FJ, Rashed W, Hamoui O, Kane A, et al. Cardiovascular risk factor burden in Africa and the Middle East: the Africa Middle East Cardiovascular Epidemiological (ACE) study. *PLoS One*. 2014;9(8):e102830. doi: 10.1371/journal.pone.0102830.
2. Zhao J, Seubsman SA, Sleight A, Thai Cohort Study Team T. Timing of urbanisation and cardiovascular risks in Thailand: evidence from 51 936 members of the thai cohort study, 2005-2009. *J Epidemiol*. 2014;24(6):484-93. PMID: 25048513.
3. Beard JR, Earnest A, Morgan G, Chan H, Summerhayes R, Dunn TM, et al. Socioeconomic disadvantage and acute coronary events: a spatiotemporal analysis. *Epidemiology*. 2008;19(3):485-92. doi: 10.1097/EDE.0b013e3181656d7f.
4. Arbour L, Asuri S, Whittome B, Polanco F, Hegele RA. The Genetics of Cardiovascular Disease in Canadian and International Aboriginal Populations. *Can J Cardiol*. 2015;31(9):1094-115. doi: 10.1016/j.cjca.2015.07.005.
5. Tobias M, Blakely T, Matheson D, Rasanathan K, Atkinson J. Changing trends in indigenous inequalities in mortality: lessons from New Zealand. *Int J Epidemiol*. 2009;38(6):1711-22. doi: 10.1093/ije/dyp156.
6. Dillon MP, Fortington LV, Akram M, Erbas B, Kohler F. Geographic variation of the incidence rate of lower limb amputation in Australia from 2007-12. *PLoS One*. 2017;12(1):e0170705. doi: 10.1371/journal.pone.0170705.
7. Mancilha-Carvalho JJ, Sousa e Silva NA, Carvalho JV, Lima JA. [Blood pressure in 6 Yanomami villages]. *Arq Bras Cardiol*. 1991;56(6):477-82. PMID: 1823749.
8. Mancilha-Carvalho Jde J, Souza e Silva NA. The Yanomami Indians in the INTERSALT Study. *Arq Bras Cardiol*. 2003;80(3):289-300. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2003000300005.
9. Marques J. Cultura material e etnicidade dos povos indígenas do vale do São Francisco afetados por barragens: um estudo de caso dos Tuxá de Rodelas, Bahia, Brasil. [Tese]. Salvador: Universidade Federal da Bahia; 2008.
10. Tomás A, Chaves CE, Teixeira E, Barros J, Marques J, Schillaci M, et al. (orgs). Relatório de denúncia: povos indígenas do nordeste impactados com a transposição do Rio São Francisco. Salvador: APOINME – Articulação dos Povos e Organizações Indígenas do Nordeste. Minas Gerais e Espírito Santo; AATR – Associação de Advogados dos Trabalhadores Rurais no Estado da Bahia; NECTAS/UNEB – Núcleo de Estudos em Comunidades e Povos Tradicionais e Ações Socioambientais; CPP – Conselho Pastoral I dos Pescadores/NE; CIMI – Conselho Indigenista Missionário; 2012.

11. Athias R, Machado M. [Indigenous peoples' health and the implementation of Health Districts in Brazil: critical issues and proposals for a transdisciplinary dialogue]. *Cad Saude Publica*. 2001;17(2):425-31. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2001000200017>.
12. Sousa Mda C, Scatena JH, Santos RV. [The Health Information System for Indigenous Peoples in Brazil (SIASI): design, structure, and functioning]. *Cad Saude Publica*. 2007;23(4):853-61. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2007000400013>.
13. Kulshreshtha A, Goyal A, Dabhadkar K, Veledar E, Vaccarino V. Urban-rural differences in coronary heart disease mortality in the United States: 1999-2009. *Public health reports*. 2014;129(1):19-29. doi: 10.1177/003335491412900105.
14. Okayama A, Ueshima H, Marmot M, Elliott P, Choudhury SR, Kita Y. Generational and regional differences in trends of mortality from ischemic heart disease in Japan from 1969 to 1992. *Am J Epidemiol*. 2001;153(12):1191-8. PMID: 11415954.
15. Kruger O, Aase A, Westin S. Ischaemic heart disease mortality among men in Norway: reversal of urban-rural difference between 1966 and 1989. *J Epidemiol Community Health*. 1995;49(3):271-6. PMID: 7629462.
16. Levin KA, Leyland AH. Urban-rural inequalities in ischemic heart disease in Scotland, 1981-1999. *Am J Public Health*. 2006;96(1):145-51. doi: 10.2105/AJPH.2004.051193.
17. Ferreira ME, Matsuo T, Souza RK. [Demographic characteristics and mortality among indigenous peoples in Mato Grosso do Sul State, Brazil]. *Cad Saude Publica*. 2011;27(12):2327-39. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2011001200005>.
18. Pithan OA, Confalonieri UE, Morgado AF. [The health status of Yanomami Indians: diagnosis from the Casa do Indio, Boa Vista, Roraima, 1987 - 1989]. *Cad Saude Publica*. 1991;7(4):563-80. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X1991000400007>.
19. Feio CM, Fonseca FA, Rego SS, Feio MN, Elias MC, Costa EA, et al. Lipid profile and cardiovascular risk in two Amazonian populations. *Arq Bras Cardiol*. 2003;81(6):596-9, 592-5. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2003001400006>.
20. Anderson YC, Wynter LE, Butler MS, Grant CC, Stewart JM, Cave TL, et al. Dietary intake and eating behaviours of obese New Zealand children and adolescents enrolled in a community-based intervention programme. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166996. doi: 10.1371/journal.pone.0166996.
21. Ro YS, Shin SD, Song KJ, Lee EJ, Kim JY, Ahn KO, et al. A trend in epidemiology and outcomes of out-of-hospital cardiac arrest by urbanization level: a nationwide observational study from 2006 to 2010 in South Korea. *Resuscitation*. 2013;84(5):547-57. doi: 10.1016/j.resuscitation.2012.12.020.
22. Castro F, Zuniga J, Higuera G, Carrion Donderis M, Gomez B, Motta J. Indigenous ethnicity and low maternal education are associated with delayed diagnosis and mortality in infants with congenital heart defects in Panama. *PLoS One*. 2016;11(9):e0163168. doi: 10.1371/journal.pone.0163168.
23. Kujawska M, Hilgert NI, Keller HA, Gil G. Medicinal plant diversity and inter-cultural interactions between Indigenous Guarani, Criollos and Polish Migrants in the Subtropics of Argentina. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169373. doi: 10.1371/journal.pone.0169373.
24. Confalonieri UE. O Sistema Único de Saúde e as Populações Indígenas: por uma integração diferenciada. *Cad Saude Publica*. 1989;5(4):441-50. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X1989000400008>.
25. Armstrong AC, Gidding SS, Colangelo LA, Kishi S, Liu K, Sidney S, et al. Association of early adult modifiable cardiovascular risk factors with left atrial size over a 20-year follow-up period: the CARDIA study. *BMJ Open*. 2014;4(1):e004001. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004001.
26. Kishi S, Gidding SS, Reis JP, Colangelo LA, Venkatesh BA, Armstrong AC, et al. Association of Insulin Resistance and Glycemic Metabolic Abnormalities With LV Structure and Function in Middle Age: The CARDIA Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(2):105-114. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.02.033.
27. Kishi S, Armstrong AC, Gidding SS, Colangelo LA, Venkatesh BA, Jacobs DR, Jr., et al. Association of obesity in early adulthood and middle age with incipient left ventricular dysfunction and structural remodeling: the CARDIA study (Coronary Artery Risk Development in Young Adults). *JACC Heart Fail*. 2014;2(5):500-8. doi: 10.1016/j.jchf.2014.03.001.



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

# Doenças Cardiovasculares nas Populações Indígenas: Um Indicador de Iniquidade

## *Cardiovascular Diseases in Indigenous Populations: An Indicator Of Inequality*

Airton Tetelbom Stein

Departamento de Saúde Coletiva da Universidade Federal de Ciências de Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, RS - Brasil  
Grupo Hospitalar Conceição, Porto Alegre, RS - Brasil

O número de artigos que abordam doença cardiovascular na população indígena é insuficiente para se desenvolver uma política de saúde. As condições mais frequentemente identificadas entre os indígenas são doenças infectocontagiosas como malária, tuberculose, infecções respiratórias, hepatite, doenças sexualmente transmissíveis, entre outras. No entanto, as doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs) estão cada vez mais frequentes nessa população, decorrentes do processo de urbanização e estilo de vida. Ainda, existem dificuldades logísticas no manejo dessas doenças, uma vez que requerem atendimento médico continuado e ações de promoção de saúde em regiões de difícil acesso.

O estudo original e bem conduzido de Armstrong e colegas auxilia a preencher essa lacuna de conhecimento, pois enfatiza o impacto de um investimento governamental, que por um lado busca o desenvolvimento no país, e por outro mostra a exposição e os efeitos adversos da mudança no estilo de vida do indígena. O artigo apresenta uma associação entre mortalidade por doença cardiovascular com o rápido processo de urbanização, mesmo sendo um artigo com algumas limitações metodológicas.<sup>1</sup>

Este processo não acontece apenas no Brasil, e em estudo conduzido em população indígena no sudoeste da Ásia mostrou a influência da urbanização sobre a transição epidemiológica e o aumento de DCNTs.<sup>2</sup>

A expectativa de vida e as taxas de doenças diferem muito dependendo das características demográficas e geográficas de onde as pessoas vivem.<sup>3</sup> O sistema de saúde tem um papel importante de reduzir a iniquidade, e é essencial a implementação de intervenções intersetoriais no nível de comunidade, especialmente em função do contingenciamento de recursos e necessidade de indicar intervenções efetivas.

O médico de família e comunidade em conjunto com a equipe de saúde deve buscar estimular a manutenção da cultura indígena tradicional e integrar a população indígena

na sociedade, quando ocorrer urbanização no seu habitat. A atenção básica deve procurar identificar e desenvolver estratégias em relação aos determinantes sociais, que são relevantes tanto para doenças transmissíveis quanto para as DCNTs.<sup>4</sup>

O contexto que os profissionais de saúde constatarem ao se depararem com situações como a descrita é que a população tem uma alta prevalência de fatores de risco de DCNTs como sobrepeso, tabagismo, alcoolismo e dieta não saudável. Essa situação, decorrente da transição epidemiológica, ainda tem um agravante em populações indígenas, as quais apresentam concomitantemente doenças infectocontagiosas.

O estudo clássico de Geoffrey Rose,<sup>5</sup> ainda é muito atual, em que aponta a necessidade de examinar a causa das causas, especialmente quando ocorre uma rápida urbanização, sem um planejamento abrangente, e que leva a uma piora da qualidade de vida em função do estresse decorrente dos novos desafios, e da exposição de fatores de risco de doenças cardiovasculares.

Portanto, o presente estudo mostra que a população indígena se caracteriza como vulnerável e apresenta condições de saúde que requerem um planejamento pelos gestores. Esses devem considerar a dificuldade dessa população de se integrarem na sociedade e de terem acesso ao serviço de saúde, que deve estar preparado para atender suas especificidades.

O sistema de saúde no atendimento à população indígena deve estar preparado para as altas taxas de comportamento não saudável e condições sociais adversas decorrentes de ambientes não saudáveis – características que levam à iniquidade, como o que ocorre no Vale de São Francisco no nordeste do Brasil.

Um número crescente de intervenções sobre DCNTs com o objetivo de alcançar as Metas de Desenvolvimento Sustentável são descritas e a publicação de seus resultados na literatura acadêmica deve ser altamente encorajado para promover uma melhor prática.<sup>6</sup>

O papel de revistas como o Arquivos Brasileiros de Cardiologia é informar a frequência de doenças cardiovasculares, bem como seu enfoque etiológico, diagnóstico, prognóstico e quais intervenções são efetivas e que devem ser incentivadas pelos gestores. Esta informação é especialmente relevante na população indígena, a qual tem uma tendência de aumento da incidência de doenças cardiovasculares influenciadas pela urbanização. As ações desenvolvimentistas do governo, particularmente onde moram populações indígenas, devem incluir ações intersetoriais para mitigar os problemas de saúde e a iniquidade nessa população.

## Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares / mortalidade; População Indígena; Urbanização / tendências; Atenção à Saúde; Mudança Social; Fatores de Risco.

**Correspondência:** Airton Tetelbom Stein •

Av. Neusa Goulart Brizola, 600/1001. CEP 90460-230, Porto Alegre, RS - Brasil  
E-mail: airton.stein@gmail.com

**DOI:** 10.5935/abc.20180045

### Referências

1. Armstrong AD, Ladeia AM, Marques J, Armstrong DM, Silva AM, Morais Junior JC, et al. Urbanization is associated with increased trends in cardiovascular mortality among indigenous populations: the PAI study. *Arq Bras Cardiol.* 2018; 110(3):240-245.
2. Phipps ME, Chan KK, Naidu R, Mohamad NW, Hoh BP, Quek KF, et al. Cardio-metabolic health risks in indigenous populations of Southeast Asia and the influence of urbanization. *BMC Public Health.* 2015 Jan 31;15:47.
3. Woolf SH. Progress in achieving health equity requires attention to root causes. *Health Aff (Millwood).* 2017;36(6):984-91.
4. Marmot. Social determinants of health inequalities. *Lancet.* 2005;365(9464):1099-104.
5. Rose G, Khaw KT, Marmot M. Rose's strategy of preventive medicine. New York: Oxford University Press; 1992.
6. Pullar J, Allen L, Townsend N, Williams J, Foster C, Roberts N, et al. The impact of poverty reduction and development interventions on non-communicable diseases and their behavioural risk factors in low and lower-middle income countries: a systematic review. *PLoS One.* 2018;13(2):e0193378.



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

## Práticas Esportivas e Risco Cardiovascular em Adolescentes

### *Sports Practices and Cardiovascular Risk in Teenagers*

Carlos Scherr, Leonardo Corrêa Castro Fabiano, Renata Leborato Guerra, Luciano Herman Juacaba Belém, Ana Carolina Gurgel Câmara, Adriana Campos

Fundação Pró Coração - Instituto Nacional de Cardiologia, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

### Resumo

**Fundamento:** As doenças cardiovasculares são a maior causa de mortes no mundo e muitos eventos poderiam ser evitados por meio de hábitos saudáveis de vida.

**Objetivos:** Comparar a ocorrência de fatores de risco cardiovascular em adolescentes de escolas públicas do município do Rio de Janeiro, sendo uma delas, modelo em práticas esportivas.

**Métodos:** Estudo transversal; amostra de conveniência de 422 escolares do Ginásio Experimental Olímpico (GEO) e da Escola Municipal Figueiredo Pimentel (FP). Foi realizada análise descritiva dos dados utilizando média e desvio-padrão (DP) ou mediana e intervalo interquartil para variáveis contínuas (testes t de Student e qui-quadrado para comparação, respectivamente). As modalidades esportivas foram classificadas de acordo com o equivalente metabólico (MET), se abaixo ou acima de 5.

**Resultados:** duzentos e setenta e quatro alunos eram do GEO e 148 da FP. A média de idade era semelhante –  $12,5 \pm 1,6$  na EMFP e  $12,6 \pm 0,9$  no GEO; 65,5% dos alunos eram do sexo feminino na FP e 43,8% no GEO ( $p < 0,01$ ). Da amostra geral, 40% apresentaram sobrepeso ou obesidade. Observaram-se diferenças entre a prevalência de hipertensão (20% vs. 6,3%;  $p < 0,01$  nos alunos da FP e do GEO, respectivamente) e de níveis de colesterol total considerados limítrofes (27,7% vs. 17,3%;  $p = 0,01$  na FP e no GEO, respectivamente).

**Conclusão:** Hipertensão, sobrepeso/obesidade e lipidograma capilar alterado foram muito prevalentes nos adolescentes. Um programa de treinamento esportivo regular com menos interferência alimentar extraescola parece contribuir para um melhor perfil metabólico e menor risco cardiovascular entre estudantes. Ainda, medidas efetivas de saúde pública são necessárias. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(3):248-255)

**Palavras-chave:** Doenças Cardiovasculares / mortalidade; Fatores de Risco; Adolescente; Obesidade; Hipertensão; Exercício; Serviços Preventivos de Saúde.

### Abstract

**Background:** Cardiovascular diseases are the leading cause of deaths in the world, and many events could be prevented by healthy life habits.

**Objectives:** To compare the occurrence of cardiovascular risk factors in adolescents enrolled at public schools in the city of Rio de Janeiro, including a renowned school for sports practices.

**Methods:** Cross-sectional study, convenience sampling of 422 students enrolled at the Experimental Olympic Gymnasium (EOG) and at Figueiredo Pimentel School (FP). Using descriptive analyses, continuous variables were expressed as mean and standard deviation or median and interquartile ranges, and the Student's t-test or the chi-square test, respectively, was used for comparisons. The sports were classified according to the metabolic equivalent of task (MET) (below or above 5).

**Results:** We included 274 students enrolled at the EOG and 148 at FP. Mean age was similar between schools –  $12.5 \pm 1.6$  years at FP and  $12.6 \pm 0.9$  at the EOG; 65.5% of the students at FP and 43.8% of the students at the EOG were female ( $p < 0.01$ ). Significant differences in the prevalence of hypertension (20% vs. 6.3%,  $p < 0.01$ ) and borderline cholesterol levels (27.7% vs. 17.3%,  $p = 0.01$ ) were found between FP and EOG students, respectively.

**Conclusion:** High prevalence of hypertension, overweight/obesity and altered blood lipid profile was found in this group of adolescents. Regular sports training program combined with little influence of their eating habits outside school may contribute to a better metabolic profile and reduction in cardiovascular risk factors in students. Public health measures are also need. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(3):248-255)

**Keywords:** Cardiovascular Diseases / mortality; Risk Factors; Adolescent; Obesity; Hypertension; Exercise; Preventive Health Services.

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

Correspondência: Carlos Scherr •

Rua Visconde de Pirajá, 595 Sl. 1204. CEP 22410-003, Ipanema, RJ – Brasil

E-mail: cscherr@cardiol.br, scherr@all.com.br

Artigo recebido em 25/04/2017, revisado em 21/09/2017, aceito em 06/10/2017

DOI: 10.5935/abc.20180024

## Introdução

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte no mundo.<sup>1</sup> Estima-se que 17,5 milhões de pessoas morreram por esse motivo em 2012, o que representa 31% de todas as mortes globais, sendo mais de três quartos em países de baixa e média renda. Considerando as doenças não transmissíveis, 37% das mortes em menores de 70 anos são causadas por doenças cardiovasculares, sendo 3,2 milhões delas atribuídas ao sedentarismo.<sup>1</sup> A maioria das doenças cardiovasculares pode ser prevenida por estratégias de controle de fatores de risco comportamentais, como tabagismo, dieta pouco saudável, obesidade, sedentarismo e uso abusivo do álcool.<sup>1</sup>

Os hábitos alimentares e a prática de exercícios físicos adotados na infância e adolescência podem refletir-se na idade adulta, já que há evidências que a aterosclerose inicia-se nos primeiros anos de vida, progredindo lentamente até a vida adulta.<sup>2</sup> Em estudo de autópsia em 100 jovens que morreram de causa não relacionada ao sistema cardiovascular, foi observada proliferação da camada íntima das artérias coronárias em 95,3% daquelas entre um a cinco anos de idade.<sup>3</sup> Além disso, a aterosclerose na aorta e lesões de órgãos-alvo podem ser encontrados em crianças hipertensas.<sup>4</sup>

Estudos envolvendo crianças e adolescentes revelam que distúrbios da pressão arterial e outros indicadores morfológicos de risco, como a distribuição da gordura corporal, podem ter origem na adolescência.<sup>5</sup> Os hábitos alimentares e a rotina de exercícios que se formam enquanto o adolescente alcança progressivamente a sua independência podem potencializar ou prejudicar os estilos de vida e a saúde na idade adulta.<sup>6</sup> É importante ressaltar que a infância é a fase ideal para que a prática de atividades físicas regulares seja estimulada, já que aumenta a probabilidade de que a mesma permaneça na vida adulta. Sendo assim, a adoção de medidas que visam o controle precoce de fatores de risco cardiovasculares pode permitir a prevenção primária de cardiopatias.<sup>7</sup>

Em 2012, a rede pública municipal do Rio de Janeiro iniciou um projeto de integração entre formação acadêmica e esportiva, o Ginásio Experimental Olímpico (GEO), escola em tempo integral com vocação para o esporte. Alunos do sexto ao nono ano do ensino fundamental praticavam esportes 5 vezes por semana durante 2 horas ao dia. O programa seguia um modelo de treinamento adequado para cada faixa etária, de acordo com o conceito de desenvolvimento esportivo de longo prazo,<sup>8</sup> o que pode contribuir na prevenção de doenças cardiovasculares futuras.

O objetivo deste estudo foi avaliar e comparar os fatores de risco cardiovasculares entre adolescentes estudantes de uma unidade do GEO e estudantes de uma escola municipal sem o programa de treinamento esportivo.

## Métodos

Estudo observacional transversal realizado com alunos de duas escolas públicas do município do Rio de Janeiro. No GEO, localizado no bairro de Santa Teresa, alunos selecionados pelo seu potencial esportivo participaram de um programa especial de treinamento em diferentes modalidades

esportivas com carga de 10 horas semanais, e recebiam 5 refeições diárias. O programa foi iniciado um ano antes da realização do estudo. Na Escola Fernando Pimentel (FP), localizado no bairro Turiaçu, os alunos participaram de uma programação usual de educação física, com carga horária de uma hora semanal e receberam uma refeição diária na escola.

Para o estudo, alunos do sexto ao nono período do ensino fundamental de ambas as escolas foram recrutados. Foram incluídos aqueles que assinaram o termo de assentimento após consentimento informado dos seus responsáveis e que atenderam ao jejum de 12 horas antes da realização dos exames de sangue capilar. Uma visita de estudo por profissionais treinados foi realizada nas escolas para entrevista, exame físico e coleta de amostras de sangue capilar dos alunos incluídos, além de entrevista com os respectivos responsáveis. Pressão arterial foi aferida no braço direito na posição sentada, em ambiente agradável, com tensiômetro aneróide (Welch Allyn Tycos, modelo DS 58-MC), devidamente calibrado em milímetros de mercúrio. A medida da circunferência da cintura foi realizada com fita métrica no espaço entre a crista ilíaca e a última costela. O kit Accutrend Plus System (Roche Diagnostics) foi utilizado para realização dos seguintes exames: glicose, colesterol total (CT) e triglicerídeos (TG) no sangue capilar. O ecocardiograma foi realizado com aparelho portátil Vscan modelo 1.0 da marca GE Healthcare (número de série VH01688751) por profissional treinado e todos os laudos foram assinados por um médico habilitado. O resultado dos exames era registrado no formulário de coleta de dados do estudo imediatamente após a sua realização.

As modalidades esportivas foram analisadas individualmente e classificadas em duas categorias de acordo com o respectivo equivalente metabólico (2011 *Compendium of Physical Activities*) – MET < 5,0/baixo (tênis de mesa e xadrez) e MET ≥ 5,0/alto (natação, futebol, judô, atletismo, handball e vôlei).<sup>9</sup> Alunos realizando mais de uma atividade, sendo uma delas com MET ≥ 5,0 foram incluídos no segundo grupo. As medidas de pressão arterial (PA) foram categorizadas de acordo com os valores de percentil da PA sistólica e/ou diastólica em normal (percentil < 90), pré-hipertensão (percentil 90-95) e hipertensão (percentil ≥ 95).<sup>10</sup> A classificação dos resultados de glicemia capilar, CT e TG em categorias foi realizada utilizando como referência as diretrizes publicadas.<sup>7,11</sup>

## Análise estatística

Foi utilizado o software Stata v.12 para análise estatística. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi realizado para determinar o tipo de distribuição das variáveis contínuas. Como todas as variáveis contínuas apresentavam distribuição normal, a análise descritiva dos dados foi realizada utilizando média e desvio-padrão (DP) e o teste t de Student não pareado foi utilizado para comparação de médias. Para as variáveis categóricas, a análise descritiva dos dados foi realizada utilizando proporções e o teste qui-quadrado foi utilizado para comparação. Regressão logística foi realizada para avaliar a associação entre desfechos alterados e variáveis de exposição, com controle de possíveis fatores de confusão. Nível de significância (p) menor que 0,05 foi considerado.

## Resultados

Um total de 148 alunos da escola FP e 274 alunos do GEO foram incluídos no estudo. A média de idade foi semelhante nas duas escolas, sendo 12,5 anos no FP e 12,6 no GEO, 65,5% dos alunos eram do sexo feminino no FP e 43,8% no GEO ( $p < 0,01$ ). As modalidades esportivas praticadas no GEO encontram-se descritas na tabela 1. Aproximadamente 20% dos alunos participavam apenas de modalidade esportiva com MET  $< 5,0$  (tênis de mesa ou xadrez). Na escola FP, 73,4% dos alunos não tinha atividade física regular fora da escola.

As médias de peso e índice de massa corporal (IMC) no FP e no GEO foram 52,3 kg e 52,4 kg ( $p = 0,98$ ), e 21,2 kg/m<sup>2</sup> e 20,7 kg/m<sup>2</sup> ( $p = 0,28$ ) respectivamente. A média de CT foi 164,3 mg/dL na escola FP e 158,3 mg/dL no GEO ( $p < 0,01$ ), enquanto a mediana de TG foi 89 mg/dL nas duas escolas (IIQ 73-121 mg/dL na escola FP e IIQ 65-144 mg/dL no GEO). A média da PA na escola FP foi de 110 x 66 mmHg e de 101 x 65 mmHg no GEO. Na tabela 2, as características metabólicas dos alunos são demonstradas. Diferenças significativas foram encontradas entre os alunos da escola FP e do GEO em relação à proporção de casos de HAS (20% vs. 6,3%;  $p < 0,01$ ) e de CT limítrofe (27,7% vs. 17,3%,  $p = 0,01$ ). A chance de apresentar HAS foi 4,3 vezes maior (razão de probabilidade 4,3; IC95% 2,1 a 8,6;  $p < 0,01$ ) e CT limítrofe 1,7 vezes (razão de probabilidade 1,7; IC95% 1,05 a 2,8;  $p = 0,03$ ) maior em alunos da escola FP do que do GEO quando idade e sexo foram considerados. Glicemia capilar foi desejável ( $< 101$  mg/dL) em todos os alunos em ambas as escolas, enquanto aproximadamente 40% apresentavam sobrepeso ou eram obesos. Além disso, cerca de 50% dos alunos evidenciaram TG acima do desejável. Não houve

diferença entre os grupos para estado nutricional e alteração de TG (Tabela 2). Considerando as categorias de MET das modalidades esportivas praticadas pelos alunos do GEO, os grupos foram semelhantes em relação à idade e ao sexo. A média de peso no grupo MET baixo e no grupo MET alto foram, respectivamente, 48,5  $\pm$  13 kg e 53,3  $\pm$  13,1 kg ( $p = 0,02$ ); essa diferença poderia estar relacionada à maior massa magra no segundo grupo. Não houve diferença entre os grupos quanto ao IMC e ao CT, e a mediana de TG foi 89,5 mg/dL nos dois grupos (IIQ 65-134 mg/dL no MET baixo e IIQ 65-151 mg/dL no MET alto). A taxa de CT limítrofe foi maior entre os alunos com MET baixo (26,8% vs. 14,9%;  $p = 0,04$ ), conforme demonstrado na tabela 3. Considerando idade e sexo, o grupo MET baixo apresentou chance duas vezes maior de CT limítrofe (IC95% 0,98 a 4,1;  $p = 0,056$ ).

Os exames ecocardiográficos não mostraram diferenças entre os alunos das escolas analisadas. As alterações encontradas GEO foram: cardiopatia hipertensiva, comunicação interventricular e dois casos de prolapso de válvula mitral. Por sua vez, na escola FP foram detectados dois casos de comunicação interventricular. As características dos responsáveis dos alunos que responderam o questionário encontram-se na tabela 4. A média de idade e o sexo foram semelhantes entre as duas escolas, sendo aproximadamente de 40 anos e 85% do sexo feminino. Atividade física regular foi referida com maior frequência entre os responsáveis do GEO (48% vs. 16,5%;  $p < 0,01$ ), o que pode ter influenciado na dedicação desses adolescentes à prática esportiva. Dentre as comorbidades e os fatores de risco cardiovascular, 11,2% de casos a mais de HAS foram descritos pelos responsáveis da escola FP (30,6% vs 19,4%;  $p = 0,03$ ).

**Tabela 1 – Características gerais dos alunos das escolas Fernando Pimentel (FP) e Ginásio Experimental Olímpico (GEO)**

|                       |              | FP (N=148) |     | GEO (N=274) |      | Valor de p** |
|-----------------------|--------------|------------|-----|-------------|------|--------------|
|                       |              | Média      | DP  | Média       | DP   |              |
| Idade                 |              | 12,5       | 0,9 | 12,6        | 1,6  | 0,591        |
|                       |              | N          | %   | N           | %    |              |
| Sexo                  | Masculino    | 51         |     | 154         | 56,2 | < 0,01       |
|                       | Feminino     | 97         |     | 120         | 43,8 |              |
| MET baixo (< 5,0)     |              |            |     |             |      |              |
| Tênis de mesa         |              | -          | -   | 32          | 11,4 |              |
| Xadrez                |              | -          | -   | 25          | 8,9  |              |
| MET alto (> 5,0)      |              |            |     |             |      |              |
| Modalidade esportiva* | Vôlei        | -          | -   | 44          | 15,7 | na           |
|                       | Futebol      | -          | -   | 41          | 14,6 |              |
|                       | Handball     | -          | -   | 39          | 13,9 |              |
|                       | Natação      | -          | -   | 36          | 12,9 |              |
|                       | Atletismo    | -          | -   | 33          | 11,8 |              |
|                       | Judô         | -          | -   | 29          | 10,4 |              |
|                       | Desconhecido | -          | -   | 1           | 0,4  |              |

DP: desvio-padrão; MET: equivalente metabólico. \*Cada atividade foi considerada como uma unidade (269 alunos com 1 atividade, 4 com 2 atividades e 1 com 3 atividades) na: não se aplica. \*\*Valor de p obtido por teste qui-quadrado (na variável categórica sexo) ou t de Student (na variável contínua idade).

Tabela 2 – Características clínicas e metabólicas dos alunos das escolas Fernando Pimentel (FP) e Ginásio Experimental Olímpico (GEO)

|                          |                           | FP (N = 148) |      | GEO (N = 274) |      | Valor de p* |
|--------------------------|---------------------------|--------------|------|---------------|------|-------------|
|                          |                           | N            | %    | N             | %    |             |
| Estado nutricional (IMC) | Magreza                   | -            | -    | 2             | 0,8  | 0,531       |
|                          | Eutrófico                 | 77           | 59,2 | 165           | 62,0 |             |
|                          | Sobrepeso                 | 33           | 25,4 | 64            | 24,1 | 0,567       |
|                          | Obesidade                 | 20           | 15,4 | 35            | 13,2 |             |
|                          | Desconhecido              | 18           | 12,2 | 8             | 2,9  |             |
| Pressão arterial         | Normotensão               | 93           | 71,5 | 235           | 87,0 | 0,691       |
|                          | Pré-hipertensão           | 10           | 7,7  | 18            | 6,7  |             |
|                          | Hipertensão               | 26           | 20,0 | 17            | 6,3  | < 0,01      |
|                          | Desconhecido              | 19           | 12,8 | 4             | 1,5  |             |
|                          | Desejável (< 101 mg/dL)   | 147          | 100  | 260           | 99,6 |             |
| Glicemia capilar         | Limítrofe (101-116 mg/dL) | -            | -    | 1             | 0,4  | 1,000       |
|                          | Elevado (≥ 117 mg/dL)     | -            | -    | -             | -    |             |
|                          | Desconhecido              | 1            | 0,7  | 13            | 4,7  | 0,021       |
|                          | Desejável (< 170 mg/dL)   | 102          | 68,9 | 215           | 79,0 |             |
|                          | Limítrofe (170-199 mg/dL) | 41           | 27,7 | 47            | 17,3 |             |
| Colesterol total         | Elevado (≥ 200 mg/dL)     | 5            | 3,4  | 10            | 3,7  | 0,875       |
|                          | Desconhecido              | -            | -    | 2             | 0,7  |             |
|                          | Desejável (< 90 mg/dL)    | 76           | 51,4 | 89            | 50,3 | 0,848       |
|                          | Limítrofe (90-129 mg/dL)  | 42           | 28,4 | 37            | 20,9 |             |
|                          | Elevado (≥ 130 mg/dL)     | 30           | 20,3 | 51            | 28,8 | 0,076       |
| Triglicerídeos           | Desconhecido              | -            | -    | 97            | 35,4 |             |

Dados apresentados como valor absoluto (percentual). IMC: índice de massa corporal. \*Valor de p obtido por teste qui-quadrado.

## Discussão

Uma elevada prevalência de fatores de risco cardiovasculares foi demonstrada entre os adolescentes avaliados no nosso estudo, especialmente no que diz respeito aos valores de lipidograma capilar, taxas de sobrepeso/obesidade e hipertensão arterial. Na amostra total, aproximadamente 50% dos adolescentes apresentaram TG acima dos níveis desejáveis (limítrofe/elevado), 25% CT acima dos níveis desejáveis (limítrofe/elevado), 40% sobrepeso/obesidade e 17% pré-hipertensão/hipertensão. Esses dados corroboram as evidências atuais de que, no Brasil, embora a desnutrição seja importante, a obesidade e o sobrepeso vêm aumentando significativamente. Estudos prévios demonstraram que cerca de 23% das crianças entre 6 e 12 anos e 21 % entre 12 e 17 anos são obesas, sendo esse aumento na prevalência de obesidade atribuído a fatores ambientais e socioculturais.<sup>12</sup> Um estudo transversal com 154 estudantes entre 10 e 17 anos de idade realizado em escolas do estado do Paraná utilizou análise de dados antropométricos, medida da circunferência abdominal e pressão arterial e concluiu haver associação de obesidade abdominal com aumento da pressão arterial neste grupo.<sup>13</sup>

Scherr et al.,<sup>14</sup> evidenciaram a grande diferença dos valores do CT quando comparadas crianças de escolas particulares com públicas ou filantrópicas na faixa etária média de 9 anos

de idade. Neste estudo, 23% dos meninos e meninas das escolas privadas e somente 4% nas públicas/filantrópicas apresentavam CT acima de 190 mg/dL. Uma das possíveis explicações para tal diferença seria a intensidade de atividade física e a presença de supervisão nutricional nas últimas.<sup>14</sup>

O controle de fatores de risco cardiovasculares desde a infância e adolescência tem sido preconizado mundialmente, uma vez que estudos sugerem fortemente que a presença de fatores de risco desde a infância irá influenciar a saúde cardiovascular na vida adulta.<sup>15</sup> Dados do Bogalusa Heart Study mostram que a presença de excesso de tecido adiposo e HAS na infância e adolescência estão relacionados com mais hipertrofia miocárdica e, por consequência, maior risco cardiovascular.<sup>16</sup> Além disso, o baixo nível de atividade física na adolescência pode estar associado a um maior risco de acidente vascular cerebral no futuro, enquanto que a participação em atividade física nessa fase está relacionada a menor risco futuro de doença cardiovascular, câncer e mortalidade geral.<sup>17,18</sup>

Estes resultados estão de acordo com os encontrados por Crump et al.,<sup>19</sup> em um grupo de militares no final da adolescência acompanhados por 43 anos. Quando comparados os tercis extremos verificou-se que aqueles com maior IMC e menor capacidade aeróbica estavam associados com risco maior de desenvolver hipertensão na fase adulta.<sup>19</sup> Por sua vez, no estudo

Tabela 3 – Características dos alunos do Ginásio Experimental Olímpico (GEO) de acordo com a categoria de modalidade esportiva praticada

|                        |                           | MET baixo (N = 56) |      | MET alto (N = 217) |      | Valor de p* |
|------------------------|---------------------------|--------------------|------|--------------------|------|-------------|
|                        |                           | Média              | DP   | Média              | DP   |             |
| Peso (kg)              |                           | 48,5               | 13,0 | 53,3               | 13,1 | 0,02        |
| IMC                    |                           | 20,0               | 4,8  | 20,9               | 4,4  | 0,20        |
|                        |                           | N                  | %    | N                  | %    |             |
| Estado nutricional/IMC | Magreza                   | -                  | -    | 2                  | 0,9  |             |
|                        | Eutrófico                 | 37                 | 68,5 | 127                | 60,2 | 0,44        |
|                        | Sobrepeso                 | 9                  | 16,7 | 55                 | 26,1 | 0,15        |
|                        | Obesidade                 | 8                  | 14,8 | 27                 | 12,8 | 0,72        |
|                        | Desconhecido              | 2                  | 3,6  | 6                  | 2,8  |             |
| Pressão arterial       | Normotensão               | 48                 | 85,7 | 186                | 87,3 | 0,28        |
|                        | Pré-hipertensão           | 6                  | 10,7 | 12                 | 5,6  | 0,22        |
|                        | Hipertensão               | 2                  | 3,6  | 15                 | 7,0  | 0,54        |
|                        | Desconhecido              | -                  | -    | 4                  | 1,8  |             |
| Glicemia capilar       | Desejável (< 101 mg/dL)   | 54                 | 98,2 | 205                | 100  | 0,21        |
|                        | Limítrofe (101-116 mg/dL) | 1                  | 1,2  | -                  | -    |             |
|                        | Elevado (≥ 117 mg/dL)     | -                  | -    | -                  | -    |             |
|                        | Desconhecido              | 1                  | 1,8  | 12                 | 5,5  |             |
| Colesterol total       | Desejável (< 170 mg/dL)   | 39                 | 69,6 | 175                | 81,4 | 0,11        |
|                        | Limítrofe (170-199 mg/dL) | 15                 | 26,8 | 32                 | 14,9 | 0,04        |
|                        | Elevado (≥ 200 mg/dL)     | 2                  | 3,6  | 8                  | 3,7  |             |
|                        | Desconhecido              | -                  | -    | 2                  | 0,9  |             |
| Triglicerídeos         | Desejável (< 90 mg/dL)    | 20                 | 50,0 | 68                 | 50,0 | 0,98        |
|                        | Limítrofe (90-129 mg/dL)  | 8                  | 20,0 | 29                 | 21,3 |             |
|                        | Elevado (≥ 130 mg/dL)     | 12                 | 30,0 | 39                 | 28,7 |             |
|                        | Desconhecido              | 16                 | 28,6 | 81                 | 37,3 |             |

DP: desvio-padrão; MET: equivalente metabólico; IMC: índice de massa corporal. \*Valor de p obtido por teste qui-quadrado (para variáveis categóricas) ou t de Student (para variáveis contínuas).

HELENA, níveis mais elevados de aptidão cardiorrespiratória foram associados a um maior número de componentes ideais de saúde cardiovascular em ambos os sexos, principalmente em meninos. Estes achados em adolescentes europeus indicam que o condicionamento cardiorrespiratório, como recomendado pela Associação Americana de Cardiologia (*American Heart Association, AHA*), está associado positivamente ao índice ideal de saúde cardiovascular. Além disso, identificou-se um limite hipotético dessa aptidão física associado a um perfil de saúde cardiovascular mais favorável, o qual parece ser mais característico para os meninos do que para as meninas. Assim sendo, uma modificação no estilo de vida focada em aumentar a atividade física e melhorar o condicionamento físico pode contribuir para uma melhor saúde cardiovascular.<sup>20</sup>

É importante frisar que estudos de intervenção também demonstraram associação entre dieta, exercícios físicos e controle de fatores de risco, com consequente melhor prognóstico cardiovascular. O estudo STRIP (*Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project*) acompanhou cerca de 530 indivíduos desde os sete meses de idade até o início da

vida adulta. O grupo intervenção foi submetido a um programa de aconselhamento nutricional regular baseado em uma dieta com baixo teor de colesterol e de gordura saturada e o grupo controle seguiu uma dieta convencional. No grupo intervenção, houve um impacto favorável significativo nos parâmetros de avaliação da função endotelial e na redução dos níveis séricos de colesterol.<sup>21</sup> Outro estudo com adolescentes diabéticos submetidos a um programa de exercício físico revelou um melhor controle da glicemia e redução dos lipídios séricos naqueles com a doença do tipo I.<sup>22</sup> Já no estudo de Höglström et al.,<sup>23</sup> meninos suecos saudáveis com idade de 18 anos foram acompanhados por um período mediano de 34 anos; após esse período, menor incidência de infarto do miocárdio foi observado naqueles com melhor capacidade aeróbica em comparação aos quintis de menor capacidade física.<sup>23</sup>

De forma interessante, os responsáveis pelos alunos do GEO entrevistados no nosso estudo mencionaram maior taxa de prática de atividade física regular e menor taxa de HAS diagnosticada previamente. É possível que a atitude dos responsáveis possa ter influenciado as crianças para a afinidade

**Tabela 4 – Características dos responsáveis dos alunos das escolas Fernando Pimentel (FP) e Ginásio Experimental Olímpico (GEO) que responderam ao questionário**

|                  |              | FP (N = 148) |      | GEO (N = 274) |      | Valor de p* |  |
|------------------|--------------|--------------|------|---------------|------|-------------|--|
|                  |              | Média        | DP   | Média         | DP   |             |  |
| Idade            |              | 39,3         | 8,8  | 41,3          | 9,2  | 0,07        |  |
|                  |              | N            | %    | N             | %    |             |  |
| Sexo             | Masculino    | 13           | 13,1 | 40            | 15,9 | 0,519       |  |
|                  | Feminino     | 86           | 86,9 | 212           | 84,1 |             |  |
|                  | Desconhecido | 49           | 33,1 | 22            | 8,0  |             |  |
| Atividade física | Não          | 71           | 83,5 | 131           | 52,0 | <0,01       |  |
|                  | Sim          | 14           | 16,5 | 121           | 48,0 |             |  |
|                  | Desconhecido | 63           | 42,6 | 22            | 8,0  |             |  |
| Tabagismo        | Não          | 66           | 77,6 | 208           | 82,9 | 0,26        |  |
|                  | Sim          | 19           | 22,4 | 40            | 15,9 |             |  |
|                  | Ex-tabagista | -            | -    | 3             | 1,2  |             |  |
| HAS              | Desconhecido | 63           | 42,6 | 23            | 8,4  |             |  |
|                  | Não          | 59           | 69,4 | 200           | 80,6 | 0,03        |  |
|                  | Sim          | 26           | 30,6 | 48            | 19,4 |             |  |
| Diabetes         | Desconhecido | 63           | 42,6 | 26            | 9,5  |             |  |
|                  | Não          | 79           | 92,9 | 240           | 95,6 | 0,39        |  |
|                  | Sim          | 6            | 7,1  | 11            | 4,4  |             |  |
| IAM prévio       | Desconhecido | 63           | 42,6 | 23            | 8,4  |             |  |
|                  | Não          | 83           | 96,5 | 247           | 98,4 | 0,38        |  |
|                  | Sim          | 3            | 3,5  | 4             | 1,6  |             |  |
| AVC prévio       | Desconhecido | 62           | 41,9 | 23            | 8,4  |             |  |
|                  | Não          | 86           | 100  | 250           | 99,6 | 1,00        |  |
|                  | Sim          | -            | -    | 1             | 0,4  |             |  |
| Colesterol alto  | Desconhecido | 62           | 41,9 | 23            | 8,4  |             |  |
|                  | Não          | 71           | 86,6 | 228           | 91,6 | 0,19        |  |
|                  | Sim          | 11           | 13,4 | 21            | 8,4  |             |  |
|                  |              | Desconhecido | 66   | 44,6          | 25   | 9,1         |  |

DP: desvio-padrão; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IAM: infarto agudo do miocárdio; AVC: acidente vascular cerebral. \*Valor de p obtido por teste qui-quadrado (para variáveis categóricas) ou t de Student (para a variável contínua "idade").

por esportes de competição, sendo fundamental o apoio e incentivo dos responsáveis para a prática regular de atividade física. Em estudo prévio, um comportamento saudável das crianças em relação à alimentação e atividade física foi demonstrado ser de fato influenciado pelo comportamento dos pais ao apontar maior atividade física entre os responsáveis dos adolescentes atletas em relação aos sedentários.<sup>24</sup>

### Limitações

As limitações deste estudo foram a ausência de informação sobre aspectos nutricionais destes adolescentes fora do período escolar e a duração exata da prática de atividade de competição dos alunos no GEO (no mínimo um ano). É possível que o tempo

limitado de atividade física competitiva não tenha permitido uma maior diferenciação entre os dois grupos, assim como a elevada taxa de resultados ausentes de TG no grupo GEO. Além disso, a avaliação do estado nutricional somente pelo IMC pode não ser conclusivo. No entanto, ainda não parece haver um consenso atual quanto à melhor classificação de obesidade segundo o IMC para diagnóstico de obesidade e sobrepeso em adolescentes.<sup>25</sup> Finalmente, em relação à amostra, os alunos do GEO vêm de todas as partes da cidade compondo um grupo bastante representativo e aderente; já no FP, os alunos são de uma localização mais restrita e resultou da conveniência, o que pode ser um limitante, pois a aderência por parte dos alunos do turno da tarde da FP foi mais baixa.

## Conclusões

Alteração dos níveis de pressão arterial, IMC e lipidograma capilar foram frequentes nos adolescentes destas escolas públicas da cidade. Um programa de treinamento esportivo regular com menos interferência alimentar extraescolar parece contribuir para um melhor perfil metabólico e possível redução em alguns fatores de risco cardiovascular entre estudantes, ainda que medidas mais efetivas de saúde pública sejam necessárias.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise estatística, Obtenção de financiamento, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Scherr C; Obtenção de dados: Scherr C, Fabiano LCC, Guerra RL, Câmara ACG, Campos A; Análise e interpretação dos dados: Scherr C, Fabiano LCC, Guerra RL, Belém LHJ, Câmara ACG, Campos A.

## Referências

1. World Health Organization (WHO). Global status report on noncommunicable diseases - 2014. [Cited in 2016 May 8]. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/1/9789241564854\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/1/9789241564854_eng.pdf?ua=1)
2. World Health Organization (WHO). Prevention of cardiovascular disease. Pocket guidelines for assessment and management of cardiovascular risk. Geneva; 2007
3. Angelini A, Thiene G, Frescura C, Baroldi G. Coronary arterial wall and atherosclerosis in youth (1-20 years): a histologic study in a northern Italian population. *Int J Cardiol.* 1990;28(3):361-70. doi: [https://doi.org/10.1016/0167-5273\(90\)90320-5](https://doi.org/10.1016/0167-5273(90)90320-5).
4. Raj M, Krishnakumar R. Hypertension in children and adolescents: epidemiology and pathogenesis. *Indian J Pediatr.* 2013 Mar;80 Suppl 1:S71-6. doi: [10.1007/s12098-012-0851-4](https://doi.org/10.1007/s12098-012-0851-4).
5. Aguiar AF. Aterosclerose na adolescência. *Adolescência & Saúde.* 2009;6(1):44-7.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes nacionais para a atenção integral a saúde de adolescentes e jovens na promoção, proteção e recuperação da saúde. Brasília; 2010.
7. Santos RD, Gagliardi AC, Xavier HT, Casella Filho A, Araújo DB, Cesena FY, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. [First Brazilian Guidelines for Familial Hypercholesterolemia]. *Arq Bras Cardiol.* 2012;99(2 Suppl 2):1-28. doi: <https://dx.doi.org/10.5935/abc.20120202>.
8. Brasil. Ministério do Esporte. Rede Nacional do Esporte. Ginásio Experimental Olímpico (GEO). [Internet]. [Citado em 2016 out 10]. Disponível em: <http://www.ginasioexperimentalolimpico.net/sobre.html>
9. Compendium of Physical Activities. 2011. [Internet]. [Cited in 2016 Dec 20]. Available from: <https://sites.google.com/site/compendiumofphysicalactivities/home>
10. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics.* 2004;114(2 Suppl 4<sup>th</sup> Report):555-76.
11. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al; Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD - summary. *Diab Vasc Dis Res.* 2014;11(3):133-73. doi: [10.1177/1479164114525548](https://doi.org/10.1177/1479164114525548).
12. Brandão AA, Magalhães ME, Freitas EV, Pozzan R, Brandão AP. Prevenção da doença cardiovascular: a aterosclerose se inicia na infância? *Rev SOCERJ.* 2004;17(1):37-44. ID lil-40069.
13. Domingos E, Domingues V, Pires Jr J, Caldeira AS, Christofaro DG, et al. Associação entre estado nutricional antropométrico, circunferência de cintura e pressão arterial em adolescentes. *Rev Bras Cardiol.* 2013;26(2):94-9.
14. Scherr C, Magalhães CK, Malheiros W. Lipid profile analysis in school children. *Arq Bras Cardiol.* 2007;89(2):73-8. doi: <https://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2007001400001>.
15. Shrestha R, Copenhaver M. Long-term effects of childhood risk factors on cardiovascular health during adulthood. *Clin Med Rev Vasc Health.* 2015 Aug 12;7:1-5. doi: [10.4137/CMRVH.S29964](https://doi.org/10.4137/CMRVH.S29964).
16. Lai CC, Sun D, Cen R, Wang J, Li S, Fernandez-Alonso C, et al. Impact of long-term burden of excessive adiposity and elevated blood pressure from childhood on adult left ventricular remodeling patterns: the Bogalusa Heart Study. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(15):1580-7. doi: [10.1016/j.jacc.2014.05.072](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.05.072).
17. Åberg ND, Kuhn HG, Nyberg J, Waern M, Friberg P, Svensson J, et al. Influence of cardiovascular fitness and muscle strength in early adulthood on long-term risk of stroke in Swedish men. *Stroke.* 2015;46(7):1769-76. doi: [10.1161/STROKEAHA.115.009008](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.009008).
18. Nechuta SJ, Shu XO, Yang G, Cai H, Gao YT, Li HL, et al. Adolescent exercise in association with mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer among middle-aged and older Chinese women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015;24(8):1270-6. doi: [10.1158/1055-9965.EPI-15-0253](https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-15-0253).
19. Crump C, Sundquist J, Winkleby MA, Sundquist K. Interactive effects of physical fitness and body mass index on the risk of hypertension. *JAMA Intern Med.* 2016;176(2):210-6. doi: [10.1001/jamainternmed.2015.7444](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.7444).
20. Ruiz JR, Huybrechts I, Cuenca-García M, Artero EG, Labayen I, Meirhaeghe A, et al; HELENA study group. Cardiorespiratory fitness and ideal cardiovascular health in European adolescents. *Heart.* 2015;101(10):766-73. doi: [10.1136/heartjnl-2014-306750](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-306750).

21. Simell O, Niinikoski H, Rönnemaa T, Raitakari OT, Lagström H, Laurinen M, et al: STRIP Study Group. Cohort profile: the STRIP Study (Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project), an infancy onset dietary and life-style intervention trial. *Int J Epidemiol*. 2009;38(3):650-5. doi: 10.1093/ije/dyn072.
22. Faulkner MS. Cardiovascular fitness and quality of life in adolescents with type 1 or type 2 diabetes. *J Spec Pediatr Nurs*. 2010;15(4):307-16. doi: 10.1111/j.1744-6155.2010.00254.x.
23. Höglström G, Nordström A, Nordström P. High aerobic fitness in late adolescence is associated with a reduced risk of myocardial infarction later in life: a nationwide cohort study in men. *Eur Heart J*. 2014;35(44):3133-40. doi: 10.1093/eurheartj/eh527.
24. Norton DE, Froelicher ES, Waters CM, Carrieri-Kohlman V. Parental influence on models of primary prevention of cardiovascular disease in children *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2003;2(4):311-22. doi: 10.1016/S1474-5151(03)00072-0.
25. Gonzalez-Casanova I, Sarmiento OL, Gazmararian JA, Cunningham SA, Martorell R, Pratt M, et al. Comparing three body mass index classification systems to assess overweight and obesity in children and adolescents. *Rev Panam Salud Publica*. 2013;33(5):349-55. PMID: 23764666.



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

# Treinamento Aeróbico Contínuo de Intensidade Moderada Melhora a Contratilidade do Cardiomiócito em Camundongos com Nocaute para o Receptor $\beta_1$ -Adrenérgico

*Moderate Continuous Aerobic Exercise Training Improves Cardiomyocyte Contractility in  $\beta_1$  Adrenergic Receptor Knockout Mice*

Aurora Corrêa Rodrigues,<sup>1</sup> Antônio José Natali,<sup>1</sup> Daise Nunes Queiroz da Cunha,<sup>1</sup> Alexandre Jayme Lopes Dantas Costa,<sup>1</sup> Anselmo Gomes de Moura,<sup>1</sup> Miguel Araújo Carneiro-Júnior,<sup>1</sup> Leonardo Bonato Félix,<sup>1</sup> Patrícia Chakur Brum,<sup>2</sup> Thales Nicolau Primola-Gomes<sup>1</sup>

Universidade Federal de Viçosa (UFV), Viçosa, MG – Brasil<sup>1</sup>

Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP – Brasil<sup>2</sup>

## Resumo

**Fundamento:** A falta de receptores  $\beta_1$ -adrenérgicos ( $\beta_1$ -AR) cardíacos afeta negativamente a regulação de inotropismo e lusitropismo cardíacos, levando, no longo prazo, a insuficiência cardíaca (IC). Recomenda-se exercício aeróbico contínuo de intensidade moderada (EACM) como adjuvante no tratamento de pacientes com IC.

**Objetivo:** Testar os efeitos do EACM nas propriedades contráteis de miócitos do ventrículo esquerdo (VE) de camundongos com nocaute para o receptor  $\beta_1$ -adrenérgico ( $\beta_1$ ARKO).

**Método:** Camundongos machos com 4 a 5 meses de idade, *wild-type* (WT) e  $\beta_1$ ARKO foram divididos em grupos: WT controle (WTc) e treinado (WTt); e  $\beta_1$ ARKO controle ( $\beta_1$ ARKOc) e treinado ( $\beta_1$ ARKOt). Os grupos treinados foram submetidos a regime de EACM (60 min/dia; 60% da velocidade máxima, 5 dias/semana) em esteira rolante, por 8 semanas. Adotou-se  $P \leq 0,05$  como nível de significância em todas as comparações.

**Resultados:** Os animais  $\beta_1$ ARKO ( $\beta_1$ ARKOc +  $\beta_1$ ARKOt) correram uma distância maior do que os animais WT (WTc + WTt) ( $p < 0,05$ ). Os camundongos  $\beta_1$ ARKO apresentaram maiores pesos corporal (PC), do coração (PCo) e do ventrículo esquerdo (PVE), assim como PCo/PC e PVE/PC do que os camundongos WT. Entretanto, o EACM não afetou tais parâmetros. Os miócitos do VE de camundongos  $\beta_1$ ARKO apresentaram maiores ( $p < 0,05$ ) amplitude e velocidades de contração e relaxamento do que os dos camundongos WT. Além disso, o EACM aumentou ( $p < 0,05$ ) a amplitude e as velocidades de contração e relaxamento nos camundongos  $\beta_1$ ARKO.

**Conclusão:** O EACM melhora a contratilidade do miócito do VE de camundongos  $\beta_1$ ARKO. Tal achado confirma o valor terapêutico desse tipo de treinamento físico para o tratamento de doenças cardíacas envolvendo dessensibilização ou redução de  $\beta_1$ -AR. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(3):256-262)

**Palavras-chave:** Insuficiência Cardíaca; Exercício; Contração Miocárdica; Miócitos Cardíacos; Antagonistas de Receptores Adrenérgicos beta 1; Camundongos.

## Abstract

**Background:** The lack of cardiac  $\beta_1$ -adrenergic receptors ( $\beta_1$ -AR) negatively affects the regulation of both cardiac inotropy and lusitropy, leading, in the long term, to heart failure (HF). Moderate-intensity aerobic exercise (MCAE) is recommended as an adjunctive therapy for patients with HF.

**Objective:** We tested the effects of MCAE on the contractile properties of left ventricular (LV) myocytes from  $\beta_1$  adrenergic receptor knockout ( $\beta_1$ ARKO) mice.

**Methods:** Four- to five-month-old male wild type (WT) and  $\beta_1$ ARKO mice were divided into groups: WT control (WTc) and trained (WTt); and  $\beta_1$ ARKO control ( $\beta_1$ ARKOc) and trained ( $\beta_1$ ARKOt). Animals from trained groups were submitted to a MCAE regimen (60 min/day; 60% of maximal speed, 5 days/week) on a treadmill, for 8 weeks.  $P \leq 0.05$  was considered significant in all comparisons.

**Results:** The  $\beta_1$ ARKO and exercised mice exhibited a higher ( $p < 0.05$ ) running capacity than WT and sedentary ones, respectively. The  $\beta_1$ ARKO mice showed higher body (BW), heart (HW) and left ventricle (LVW) weights, as well as the HW/BW and LVW/BW than WT mice. However, the MCAE did not affect these parameters. Left ventricular myocytes from  $\beta_1$ ARKO mice showed increased ( $p < 0.05$ ) amplitude and velocities of contraction and relaxation than those from WT. In addition, MCAE increased ( $p < 0.05$ ) amplitude and velocities of contraction and relaxation in  $\beta_1$ ARKO mice.

**Conclusion:** MCAE improves myocyte contractility in the left ventricle of  $\beta_1$ ARKO mice. This is evidence to support the therapeutic value of this type of exercise training in the treatment of heart diseases involving  $\beta_1$ -AR desensitization or reduction. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(3):256-262)

**Keywords:** Heart Failure; Exercise; Myocardial Contraction; Myocytes, Cardiac; Adrenergic beta 1 Receptor Antagonists; Mice.

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

**Correspondência:** Thales Nicolau Primola Gomes •

Universidade Federal de Viçosa - Departamento de Educação Física - Av. Ph. Rolfs, s/n. CEP 36570-000, Campus Universitário, Viçosa, MG – Brasil

E-mail: thales.gomes@ufv.br, thalesprimola@gmail.com

Artigo recebido em 14/05/2017, revisado em 15/09/2017, aceito em 22/09/2017

DOI: 10.5935/abc.20180025

## Introdução

Hiperatividade simpática crônica resultante de alteração do equilíbrio do sistema nervoso autônomo é comum em muitas doenças cardiovasculares, levando a insuficiência cardíaca (IC) e estando relacionada a maior incidência de morbimortalidade.<sup>1,2</sup> Tal hiperatividade acompanha-se de diminuição da densidade dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos ( $\beta$ -AR) e dessensibilização dos  $\beta$ -AR restantes, levando a redução da resposta cardíaca contrátil à ativação dos  $\beta$ -AR.<sup>3</sup> Nesse contexto, o  $\beta_1$ -AR, predominante no coração, é seletivamente reduzido, resultando em uma modificação da relação entre os subtipos  $\beta_1$  e  $\beta_2$ ,<sup>4</sup> estando o  $\beta_2$ -AR acentuadamente acoplado à proteína G inibitória.<sup>5</sup> Como consequência, como o  $\beta_1$ -AR fosforila várias proteínas reguladoras do  $\text{Ca}^{2+}$  envolvidas na excitação-contracção do cardiomiócito,<sup>5-7</sup> o cronotropismo, o inotropismo e o lusitropismo cardíacos acham-se comprometidos na estimulação adrenérgica.<sup>8</sup>

Treinamento físico na reabilitação cardíaca é muito importante em várias doenças cardiovasculares, incluindo IC crônica.<sup>9</sup> Exercício aeróbico contínuo de intensidade moderada (EACM) é, atualmente, a melhor forma de exercício para aquela população, devido à sua eficácia e segurança.<sup>10</sup> Por exemplo, o treinamento aeróbico recupera o equilíbrio autonômico de repouso em pacientes com IC ao reduzir a atividade nervosa simpática de repouso,<sup>11</sup> restaurando o tônus parassimpático ao coração.<sup>12,13</sup> No miocárdio, o treinamento aeróbico aumenta o volume de ejeção, e, portanto, o débito cardíaco em pacientes com IC<sup>14,15</sup> e modelos animais de IC,<sup>8</sup> embora alguns estudos não tenham conseguido confirmar tais benefícios.<sup>11,12</sup> No nível celular, estudos em modelos animais de hiperatividade simpática demonstraram que o treinamento aeróbico melhora o saldo das proteínas envolvidas na mobilização do  $\text{Ca}^{2+}$  cardíaco isoladamente<sup>8,16</sup> ou em combinação com betabloqueadores.<sup>17</sup> Entretanto, se o treinamento com EACM afeta as propriedades mecânicas de miócitos isolados em um coração desprovido de  $\beta_1$ -AR precisa ser elucidado.

Este estudo visou a testar os efeitos de um programa de EACM nas propriedades mecânicas de miócitos do ventrículo esquerdo (VE) isolados em camundongos com nocaute para o receptor  $\beta_1$ -adrenérgico ( $\beta_1$ ARKO). Levantamos a hipótese de que o treinamento com EACM afeta positivamente as propriedades mecânicas dos miócitos do VE de camundongos  $\beta_1$ ARKO.

## Métodos

### Animais experimentais

Estudou-se uma coorte de camundongos machos com 4 a 5 meses de idade, *wild-type* (WT) e  $\beta_1$ ARKO congênicos no marcador genético C57Bl6/J. Os camundongos foram mantidos em gaiolas com ciclos de claro/escuro de 12 horas, em ambiente com temperatura controlada (22°C) e livre acesso a água e dieta padrão para roedores. Os camundongos  $\beta_1$ ARKO e WT foram aleatoriamente designados para um dos seguintes grupos usando-se amostragem aleatória simples: WT controle (WTc), WT treinado (WTt),  $\beta_1$ ARKO controle ( $\beta_1$ ARKOc) e  $\beta_1$ ARKO treinado ( $\beta_1$ ARKOt). O tamanho da

amostra foi definido por conveniência. Em todos os grupos, iniciou-se o período experimental com oito animais, mas, durante o procedimento de isolamento do cardiomiócito, alguns animais/corações foram perdidos. Assim, o número final de animais em cada grupo acha-se especificado nas figuras e tabela. O peso corporal (PC) foi medido toda semana. Os protocolos experimentais foram aprovados pelo Comitê de Ética para Uso de Animais da Universidade Federal de Viçosa (protocolo #59/2012) conforme o Manual de Cuidado e Uso de Animais de Laboratório/2011.

### Protocolo de treinamento físico e teste de esforço em esteira rolante

O EACM foi realizado em esteira rolante motorizada (Insight Equipamentos Científicos, Brasil), 5 dias/semana (segunda a sexta-feira), 60 min/dia, por 8 semanas. Ao longo da primeira semana, a duração e a velocidade do exercício foram progressivamente aumentadas de 10 minutos e 10% da velocidade máxima até 60 minutos e 60% da velocidade máxima obtida durante teste de esforço em esteira rolante. Ao final da quarta semana de treinamento aeróbico, repetiu-se o teste de esforço em esteira rolante para reajuste da velocidade da corrida. Essa intensidade foi mantida durante o resto do período de treinamento. Os animais dos grupos não treinados foram manipulados diariamente e submetidos a curto período de exercício leve (5 min, inclinação de 0%, 5 m/min, 3 dias/semana) durante o período de treinamento. A capacidade de exercício estimada pela distância total corrida foi avaliada usando-se um protocolo de exercício em esteira rolante para camundongos (Panlab/Harvard Apparatus, Espanha), como já descrito.<sup>18</sup> Resumidamente, após adaptação em esteira rolante por uma semana (10 min/dia, inclinação de 0%, 0,3 km/h), os camundongos foram colocados na faixa de exercício para aclimação por pelo menos 30 minutos. O teste de esforço em esteira rolante começou com 6 m/min e nenhuma inclinação, aumentando 3 m/min a cada 3 minutos até a fadiga, que foi definida como a interrupção do teste porque os animais não conseguiam mais acompanhar a velocidade da esteira rolante. O teste de esforço em esteira rolante foi realizado nos grupos WTc, WTt,  $\beta_1$ ARKOc e  $\beta_1$ ARKOt antes e depois do período de treinamento físico.

### Isolamento do cardiomiócito

Após 48 horas da última sessão de treinamento físico, os camundongos foram pesados e sacrificados por decapitação, sendo seus corações removidos rapidamente. Os miócitos do VE foram enzimaticamente isolados como descrito.<sup>19</sup> Resumidamente, os corações foram montados em um sistema Langendorff e perfundidos com solução HEPES-Tyrodé sem cálcio por 6 minutos com a seguinte composição (em mM): 130 NaCl, 1,43  $\text{MgCl}_2$ , 5,4 KCl, 0,4  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , 0,75  $\text{CaCl}_2$ , 25 HEPES, 22 glicose, 0,01  $\mu\text{g/ml}$  insulina, 0,1 EGTA, pH 7,4, a 37°C. Em seguida, os corações foram perfundidos por 7-10 minutos com uma solução contendo 1 mg/ml de colagenase tipo II (Worthington, EUA) e  $\text{CaCl}_2$  (0,8  $\mu\text{M}$ ). O coração digerido foi então removido do aparelho de perfusão, sendo o coração e o VE cuidadosamente pesados. O VE foi cortado em pequenos pedaços e colocado em

frascos cônicos com solução contendo collagenase. As células foram dispersadas ao se agitarem os frascos por períodos de 3 minutos a 37°C. As células isoladas foram separadas do tecido não dispersado por filtração. A suspensão de células resultante foi centrifugada e novamente suspensa em solução HEPES-Tyrode contendo  $\text{CaCl}_2$  (2,5 e 5  $\mu\text{M}$ , subsequentemente). As células isoladas foram armazenadas em solução HEPES-Tyrode contendo 10  $\mu\text{M}$   $\text{CaCl}_2$  em temperatura ambiente até o uso. Estudaram-se apenas os cardiomiócitos tolerantes ao cálcio, quiescentes, em forma de bastão e com estriações transversais nítidas. Os cardiomiócitos isolados foram usados em até 2-3 horas de isolamento.

### Medida da contratilidade celular

A contratilidade celular foi avaliada como já descrito.<sup>20</sup> Resumidamente, as células isoladas foram colocadas em uma câmara com uma base de lamínula de vidro montada em uma platina de microscópio invertido (Nikon Eclipse, TS100). A câmara foi perfundida com solução HEPES-Tyrode contendo 10  $\mu\text{M}$   $\text{CaCl}_2$  a 37°C. Contrações de 1 Hz estáveis foram provocadas com eletrodos de platina em banho (Myopacer, Field Stimulator, IonOptix) com pulsos de voltagem de 5ms e intensidade de 40 V. As células foram visualizadas em um monitor de computador com câmara NTSC (MyoCam, IonOptix) em modo de *scanning* parcial. A imagem foi usada para medir o encurtamento celular (nosso índice de contratilidade) em resposta à estimulação elétrica usando um detector de borda de movimento com vídeo (IonWizard, IonOptix). A imagem da célula foi obtida a 240 Hz. Calculou-se o encurtamento celular a partir do *output* do detector de borda usando um conversor A/D (IonOptix, Milton, MA). O encurtamento celular, expresso como porcentagem do comprimento celular em repouso, e as velocidades de encurtamento e relaxamento foram calculados.

### Estatística

Os dados foram submetidos aos testes de normalidade de Shapiro-Wilk ou Kolmogorov-Smirnov, quando apropriado. Usou-se o teste *t* pareado para comparar o PC inicial e final em cada grupo. As comparações entre os grupos dos valores de PC, de peso do coração (PCo), de peso do VE (PVE) e das razões entre esses pesos, assim como da contração celular, foram feitas usando ANOVA de duas vias seguida de teste

de Tukey com o programa SigmaPlot®, versão 12.5 (Systat Software, San Jose, CA). Os dados são apresentados como média  $\pm$  desvio-padrão. Adotou-se o nível de significância estatística de 5%. Os números de camundongos, corações e miócitos usados são apresentados nas figuras e tabela.

## Resultados

A Tabela 1 mostra o PC e o PVE. O PC inicial dos animais  $\beta_1$ ARKO foi mais alto do que os dos respectivos animais WT controle. Como esperado, o PC final de cada grupo foi mais alto do que os respectivos PC iniciais. O PC final foi mais alto ( $p < 0,05$ ) nos camundongos  $\beta_1$ ARKO ( $\beta_1$ ARKOc +  $\beta_1$ ARKOt) em comparação ao dos WT (WTc + WTt). Entretanto, o PC final não foi afetado ( $p > 0,05$ ) pelo EACM. Da mesma forma, o PCo foi mais alto nos camundongos  $\beta_1$ ARKO do que nos WT, mas não se observou nenhum efeito do EACM ( $p > 0,05$ ). Com relação ao PVE, camundongos  $\beta_1$ ARKO apresentaram valores mais altos do que os WT; entretanto, não se observou qualquer efeito do EACM ( $p > 0,05$ ). Quanto às razões, camundongos  $\beta_1$ ARKO exibiram uma razão entre PCo e PC mais alta do que camundongos WT. Entretanto, isso não foi afetado pelo EACM ( $p > 0,05$ ). A razão entre PVE e PC foi mais alta em camundongos  $\beta_1$ ARKO do que em camundongos WT, mas sem efeito do EACM.

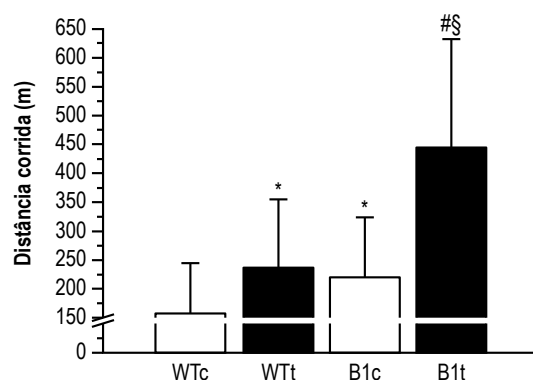
A Figura 1 mostra a capacidade física. Os animais  $\beta_1$ ARKO ( $\beta_1$ ARKOc +  $\beta_1$ ARKOt) correram uma distância maior do que os animais WT (WTc + WTt). Além disso, os animais treinados correram uma distância maior do que seus respectivos controles.

As propriedades contráteis de um único miócito de VE são mostradas na Figura 2. Os miócitos de camundongos  $\beta_1$ ARKO ( $\beta_1$ ARKOc +  $\beta_1$ ARKOt) apresentaram maior amplitude de encurtamento do que os dos WT (WTc + WTt). A amplitude de encurtamento dos miócitos de camundongos  $\beta_1$ ARKOt foi maior do que a dos  $\beta_1$ ARKOc e WTt, e a amplitude de encurtamento dos miócitos de camundongos WTc foi maior do que a dos WTt (Figura 2A). Com relação ao tempo de contração, os miócitos de camundongos  $\beta_1$ ARKOc exibiram maior velocidade de encurtamento do que os de camundongos WTc. Além disso, os miócitos de camundongos  $\beta_1$ ARKOt apresentaram maior velocidade de encurtamento do que os de camundongos  $\beta_1$ ARKOc e WTt (Figura 2B). Quanto à velocidade de relaxamento, os miócitos

**Tabela 1 – Pesos corporal e do ventrículo esquerdo em camundongos WT e  $\beta_1$ ARKO**

|               | WTc (n = 7)        | WTt (n = 6)        | $\beta_1$ ARKOc (n = 7) | $\beta_1$ ARKOt (n = 6) |
|---------------|--------------------|--------------------|-------------------------|-------------------------|
| PC inicial, g | 27,43 $\pm$ 2,46   | 26,50 $\pm$ 2,45   | 33,86 $\pm$ 2,46        | 32,67 $\pm$ 2,23        |
| PC final, g   | 29,86 $\pm$ 2,64*  | 28,67 $\pm$ 2,64*  | 37,14 $\pm$ 2,64*       | 34,33 $\pm$ 2,55*       |
| PCo, mg       | 231,00 $\pm$ 37,57 | 226,00 $\pm$ 37,48 | 302,00 $\pm$ 37,57      | 317,00 $\pm$ 37,48      |
| PVE, mg       | 146,00 $\pm$ 20,82 | 141,00 $\pm$ 20,82 | 184,00 $\pm$ 20,82      | 194,00 $\pm$ 20,82      |
| PCo/PC, mg/g  | 7,73 $\pm$ 0,85    | 7,86 $\pm$ 0,86    | 8,12 $\pm$ 0,85         | 9,22 $\pm$ 0,86         |
| PVE/PC, mg/g  | 4,89 $\pm$ 0,48    | 4,94 $\pm$ 0,49    | 4,96 $\pm$ 0,48         | 5,66 $\pm$ 0,49         |

Valores expressos como médias  $\pm$  DP; WTc: wild-type controle; WTt: wild-type treinado;  $\beta_1$ ARKOc: nocaute para  $\beta_1$ -AR controle;  $\beta_1$ ARKOt: nocaute para  $\beta_1$ -AR treinado; PC: peso corporal; PCo: peso do coração; PVE: peso do ventrículo esquerdo; N: número de animais; \* $p < 0,05$  vs. PC inicial dentro do mesmo grupo. Diferenças estatísticas foram determinadas por teste *t* pareado.



**Figura 1** – Distância total corrida. Valores expressos em médias  $\pm$  desvio-padrão de oito camundongos em cada grupo. \* $p < 0,05$  vs. grupo WTc; \$ $p < 0,05$  vs. grupo WTt; # $p < 0,05$  vs. grupo  $\beta_1$ ARKOc.

de camundongos  $\beta_1$ ARKOc mostraram valores maiores do que os de WTc. Além disso, os miócitos de camundongos  $\beta_1$ ARKOt apresentaram maior velocidade de relaxamento do que os de camundongos  $\beta_1$ ARKOc e WTt (Figura 2C).

## Discussão

Este estudo testou os efeitos do EACM nas propriedades mecânicas dos miócitos do VE de camundongos  $\beta_1$ ARKO. O principal achado foi que o EACM aumentou a amplitude de encurtamento e as velocidades de encurtamento e relaxamento nos miócitos de camundongos  $\beta_1$ ARKO.

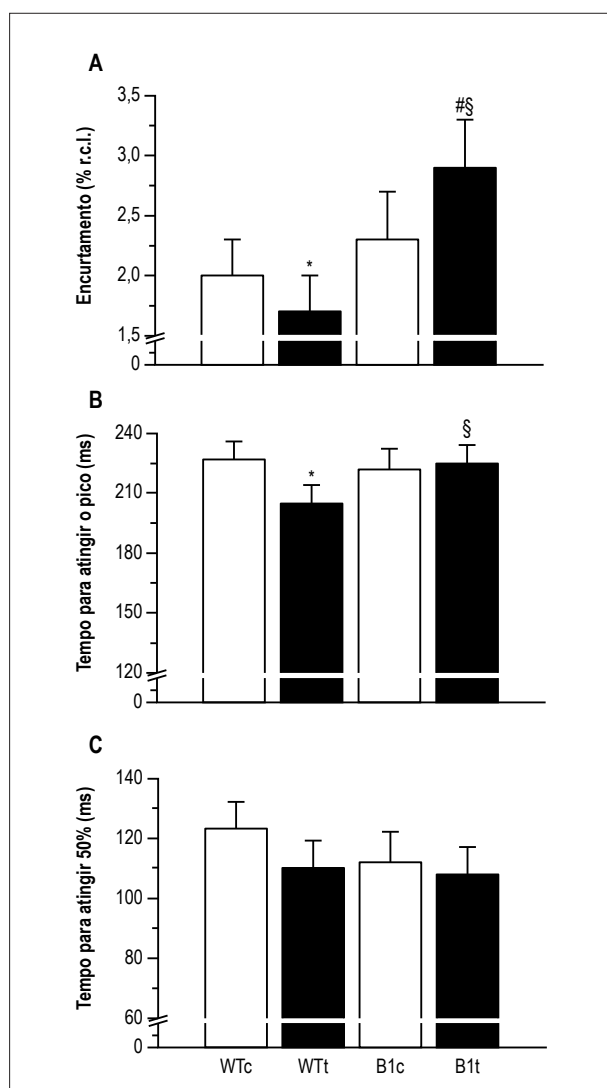
Os PCs inicial e final foram mais altos em camundongos  $\beta_1$ ARKO do que nos WT. Resultados semelhantes foram relatados.<sup>21</sup> A ativação de  $\beta$ -AR no tecido adiposo leva à produção de adenosina monofosfato cíclico (AMPC), que ativa a proteína quinase A (PKA) e estimula a lipólise. Embora o  $\beta_3$ -AR seja o receptor predominante no tecido adiposo de roedores, os camundongos com superexpressão de  $\beta_1$ -AR exibem aumento da atividade lipolítica de adipócitos.<sup>22</sup> Portanto, camundongos  $\beta_1$ ARKO podem apresentar diminuição da lipólise, que influenciaria a quantidade de gordura corporal e, consequentemente, o PC.<sup>23</sup> Entretanto, no nosso estudo, o EACM não afetou o PC final. Quanto ao PCo, camundongos  $\beta_1$ ARKO apresentaram corações e VEs mais pesados do que os camundongos WT, assim como razões entre PCo e PC e entre PVE e PC mais altas. Entretanto, no nosso estudo, o EACM não modificou esses parâmetros cardíacos. Hipertrofia cardíaca induzida por exercício em camundongos WT já foi demonstrada;<sup>24-26</sup> entretanto, em camundongos  $\beta_1$ ARKO, até onde sabemos, não há relato.

Observamos que os camundongos treinados (WTt e  $\beta_1$ ARKOt) correram uma maior distância total do que seus respectivos controles (WTc e  $\beta_1$ ARKOc). Esse aumento induzido por EACM pode estar associado a adaptações cardiovasculares, que são características conhecidas do treinamento aeróbico.<sup>27</sup> Estudos prévios usando o mesmo protocolo de treinamento aeróbico relataram maior capacidade de exercício em animais treinados.<sup>8,17</sup>

Especificamente, os grupos  $\beta_1$ ARKO correram uma distância total maior do que os grupos WT. Sabe-se que a ativação simpática durante exercício aeróbico promove glicogenólise pela via dos  $\beta$ -AR.<sup>28,29</sup> Provavelmente, os camundongos  $\beta_1$ ARKO têm mecanismos compensatórios no músculo esquelético, como vias de sinalização adrenérgica  $\beta_2$  e  $\alpha_1$  modificadas, que poderiam melhorar glicogenólise, gliconeogênese, captação de glicose independente de insulina e lipólise no músculo esquelético.<sup>30</sup> Tais mecanismos compensatórios podem ter levado à melhora no desempenho do exercício nos camundongos  $\beta_1$ ARKO. Entretanto, ainda que esse não seja o foco deste estudo, investigações adicionais são necessárias para testar a hipótese de que camundongos  $\beta_1$ ARKO melhoram seu desempenho do exercício quando se alteram as vias de sinalização adrenérgica  $\beta_2$  e  $\alpha_1$ .

Embora os miócitos dos camundongos  $\beta_1$ ARKO tivessem maior amplitude de encurtamento do que os dos camundongos WT, um efeito de fator independente, os miócitos do VE dos grupos  $\beta_1$ ARKOc e WTc apresentaram propriedades contráteis similares. Embora o  $\beta_1$ -AR seja o subtipo predominante de receptor adrenérgico expresso no coração em termos de densidade e modulação da contração cardíaca,<sup>31,32</sup> sua deleção teve pouco impacto na função cardíaca de repouso, mas apresentou efeitos significativos na função cardíaca após estimulação  $\beta$ -agonista.<sup>33</sup> Outros estudos não observaram alterações na contratilidade do cardiomiócito quando da perda de  $\beta_1$ -AR<sup>34</sup> ou  $\beta_{1/2}$ -AR em condições basais.<sup>35</sup> Portanto, a semelhança entre os grupos  $\beta_1$ ARKOc e WTc sugere que os  $\beta_1$ -AR tenham pouco impacto nas propriedades contráteis de cardiomiócitos em condições basais.

É importante notar que o programa de EACM aumentou a amplitude de encurtamento dos miócitos do VE de camundongos  $\beta_1$ ARKO. O EACM pode ter desencadeado dois mecanismos compensatórios no coração dos camundongos  $\beta_1$ ARKO. Primeiro, um aumento na sinalização  $\alpha_1$ -AR é comum em situações de dessensibilização  $\beta_1$ -AR quando a redução da sinalização  $\beta_1$ -adrenérgica é compensada por uma elevação na via de sinalização  $\alpha_1$ -adrenérgica,



**Figura 2** – Contratilidade celular. A) Encurtamento. B) Velocidade de relaxamento. C) Velocidade de encurtamento. WTc, wild-type controle ( $n = 7$ ;  $N = 14$ -39 células de cada camundongo); WTt, wild-type treinado ( $n = 6$ ;  $N = 8$ -27 células de cada camundongo);  $\beta_1$ ARKOc, nocaute para  $\beta_1$ -AR controle ( $n = 7$ ;  $N = 24$ -31 células de cada camundongo);  $\beta_1$ ARKOt, nocaute para  $\beta_1$ -AR treinado ( $n = 6$ ;  $N = 17$ -29 células de cada camundongo). Valores expressos como média  $\pm$  desvio-padrão. \* $p < 0,05$  vs. grupo WTc; § $p < 0,05$  vs. grupo WTt; # $p < 0,05$  vs. grupo  $\beta_1$ ARKOc.

que poderia ajudar a preservar a função cardíaca.<sup>36</sup> Ainda que não avaliado aqui, um aumento da responsividade inotrópica dos cardiomiócitos de ratos através de estimulação  $\alpha_1$ -AR foi descoberto como uma adaptação ao treinamento aeróbico.<sup>37,38</sup> Além disso, o potencial papel terapêutico de  $\alpha_1$ -AR para manter a função cardíaca normal, especialmente em termos de comprometimento da via de sinalização  $\beta_1$ -adrenérgica, foi proposto em estudos prévios.<sup>37-40</sup> Segundo, o EACM pode ter reduzido a responsividade dos  $\beta_2$ -AR nos miócitos de camundongos  $\beta_1$ ARKO. Quando há redução da ligação de  $\beta_2$ -AR com a proteína  $G_i$ , o efeito inibitório do receptor para a ativação da adenilato ciclase também é reduzido,<sup>5</sup> aumentando a produção de AMPc e a fosforilação das proteínas envolvidas na excitação-contracção do cardiomiócito.<sup>6</sup>

Os tempos de contração e relaxamento do miócito do VE de camundongos  $\beta_1$ ARKO foram também melhorados pelo EACM, indicando melhores funções sistólica e diastólica. As proteínas reguladoras do  $Ca^{2+}$  modulam as propriedades mecânicas do cardiomiócito. Enquanto a contração mais rápida do miócito está associada com maior densidade ou atividade dos canais de  $Ca^{2+}$  tipo L e  $RyR_2$ , relaxamento mais rápido depende do aumento de atividade e/ou densidade de SERCA2a, PLB e NCX.<sup>6</sup> Ainda que não medido no presente estudo, o EACM pode ter melhorado o saldo das proteínas envolvidas na mobilização do  $Ca^{2+}$  cardíaco em camundongos  $\beta_1$ ARKO. Tais adaptações foram demonstradas anteriormente em um modelo diferente para hiperatividade simpática.<sup>8,16</sup> Além disso, treinamento físico de resistência pode ter reduzido a razão  $\beta/\alpha$ -MHC,<sup>20</sup> que ajudaria a explicar o aumento das velocidades de contração e relaxamento dos miócitos do VE.

Recentemente, o treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT) surgiu como um método que traz significativos benefícios para a função cardíaca. Por exemplo, camundongos submetidos ao HIIT apresentaram maior função contrátil do cardiomiócito ao aumentar a expressão e a atividade das proteínas reguladoras do ciclo do cálcio, em comparação àqueles submetidos ao EACM.<sup>41-43</sup> É, portanto, possível que cardiomiócitos de camundongos  $\beta_1$ ARKO sejam mais responsivos ao HIIT. No presente estudo, entretanto, escolhemos o EACM, pois seus efeitos sobre a contratilidade de cardiomiócito isolado em camundongos  $\beta_1$ ARKO não são conhecidos. Acreditamos que estudos futuros usando HIIT obterão achados interessantes nesse modelo animal.

Este estudo tem limitações. Primeiro, usamos camundongos com nocaute global e podem ter ocorrido alterações sistêmicas que confundam os efeitos do exercício; tais resultados, portanto, têm que ser interpretados com cautela. Segundo, embora os animais WTt tenham melhorado sua capacidade de exercício, inesperadamente seus miócitos do VE apresentaram menor encurtamento do que os dos camundongos WTc. Tal achado é intrigante, e, infelizmente, não podemos explicá-lo.

## Conclusão

O treinamento com EACM melhora a contratilidade do miócito do VE de camundongos  $\beta_1$ ARKO. Tal achado tem potenciais implicações clínicas e confirma o valor terapêutico desse tipo de treinamento físico para o tratamento de doenças cardíacas envolvendo dessensibilização ou redução de  $\beta_1$ -AR.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Rodrigues AC, Natali AJ, Brum PC, Prímola-Gomes TN; Obtenção de dados: Rodrigues AC, Cunha DNQ, Costa AJLD, Moura AG; Análise e interpretação dos dados: Rodrigues AC, Natali AJ, Carneiro-Júnior MA, Prímola-Gomes TN; Análise estatística: Rodrigues AC, Félix LB; Redação do manuscrito: Rodrigues AC, Natali AJ, Prímola-Gomes TN; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Natali AJ, Prímola-Gomes TN.

## Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Artigo Original

### Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo CNPq, Fapemig, Capes e Fapesp.

### Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Aurora Corrêa Rodrigues pela Universidade Federal de Viçosa.

### Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Experimentação Animal da Universidade Federal de Viçosa sob o número de protocolo #59/2012.

## Referências

- Barretto AC, Santos AC, Munhoz R, Rondon MU, Franco FG, Trombetta IC, et al. Increased muscle sympathetic nerve activity predicts mortality in heart failure patients. *Int J Cardiol*. 2009;135(3):302-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2008.03.056.
- Braunwald E. Heart failure. *JACC Heart Fail*. 2013 Feb;1(1):1-20. doi: 10.1016/j.jchf.2012.10.002.
- Bristow MR, Ginsburg R, Minobe W, Cubicciotti RS, Sageman WS, Lurie K, et al. Decreased catecholamine sensitivity and beta-adrenergic-receptor density in failing human hearts. *N Engl J Med*. 1982;307(4):205-11. doi: 10.1056/NEJM198207223070401.
- Wallukat G. The beta-adrenergic receptors. *Herz*. 2002;27(7):683-90. doi: 10.1007/s00059-002-2434-z.
- Xiang Y, Kobilka BK. Myocyte adrenoceptor signaling pathways. *Science*. 2003;300(5625):1530-2. doi: 10.1126/science.1079206.
- Bers DM. Cardiac excitation-contraction coupling. *Nature*. 2002;415(6868):198-205. doi: 10.1038/415198a.
- Kubalova Z, Terentyev D, Viatchenko-Karpinski S, Nishijima Y, Gyorke I, Terentyeva R, et al. Abnormal intrastore calcium signaling in chronic heart failure. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(39):14104-9. doi: 10.1073/pnas.0504298102.
- Rolim NP, Medeiros A, Rosa KT, Mattos KC, Irigoyen MC, Krieger EM, et al. Exercise training improves the net balance of cardiac  $Ca^{2+}$  handling protein expression in heart failure. *Physiol Genomics*. 2007;29(3):246-52. doi: 10.1152/physiolgenomics.00188.2006.
- Gielen S, Laughlin MH, O'Connor C, Duncker DJ. Exercise training in patients with heart disease: review of beneficial effects and clinical recommendations. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015;57(4):347-55. doi: 10.1016/j.pcad.2014.10.001.
- O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301(14):1439-50. doi: 10.1001/jama.2009.454.
- Roveda F, Middlekauff HR, Rondon MU, Reis SF, Souza M, Nastari L, et al. The effects of exercise training on sympathetic neural activation in advanced heart failure: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(5):854-60. PMID: 12957432.
- Ichige MH, Santos CR, Jordao CP, Ceroni A, Negrao CE, Michelini LC. Exercise training preserves vagal preganglionic neurones and restores parasympathetic tonus in heart failure. *J Physiol*. 2016;594(21):6241-54. doi: 10.1113/jp272730.
- Negrao CE, Middlekauff HR, Gomes-Santos IL, Antunes-Correa LM. Effects of exercise training on neurovascular control and skeletal myopathy in systolic heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;308(8):H792-802. doi: 10.1152/ajpheart.00830.2014
- Erbs S, Linke A, Gielen S, Fiehn E, Walther C, Yu J, et al. Exercise training in patients with severe chronic heart failure: impact on left ventricular performance and cardiac size. A retrospective analysis of the Leipzig Heart Failure Training Trial. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2003 Oct;10(5):336-44. doi: 10.1097/01.hjr.0000099031.38268.27.
- Freemark D, Adler Y, Feinberg MS, Regev T, Rotstein Z, Eldar M, et al. Impact of left ventricular filling properties on the benefit of exercise training in patients with advanced chronic heart failure secondary to ischemic or nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2005;95(1):136-40. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.08.081.
- Medeiros A, Rolim NP, Oliveira RS, Rosa KT, Mattos KC, Casarini DE, et al. Exercise training delays cardiac dysfunction and prevents calcium handling abnormalities in sympathetic hyperactivity-induced heart failure mice. *J Appl Physiol* (1985). 2008 Jan;104(1):103-9. doi: 10.1152/japplphysiol.00493.2007.
- Vanzelli AS, Medeiros A, Rolim N, Bartholomeu JB, Cunha TF, Bechara LR, et al. Integrative effect of carvedilol and aerobic exercise training therapies on improving cardiac contractility and remodeling in heart failure mice. *PLoS One*. 2013;8(5):e62452. doi: 10.1371/journal.pone.0062452.
- Ferreira JC, Rolim NP, Bartholomeu JB, Gobatto CA, Kokubun E, Brum PC. Maximal lactate steady state in running mice: effect of exercise training. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007;34(8):760-5. doi: 10.1111/j.1440-1681.2007.04635.x.
- Natali AJ, Turner DL, Harrison SM, White E. Regional effects of voluntary exercise on cell size and contraction-frequency responses in rat cardiac myocytes. *J Exp Biol*. 2001;204(Pt 6):1191-9. PMID: 11222134.
- Carneiro-Junior MA, Quintao-Junior JF, Drummond LR, Lavorato VN, Drummond FR, da Cunha DN, et al. The benefits of endurance training in cardiomyocyte function in hypertensive rats are reversed within four weeks of detraining. *J Mol Cell Cardiol*. 2013 Apr;57:119-28. doi: 10.1016/j.yjmcc.2013.01.013.
- Ueta CB, Fernandes GW, Capelo LP, Fonseca TL, Maculan FD, Gouveia CH, et al. beta(1) Adrenergic receptor is key to cold- and diet-induced thermogenesis in mice. *J Endocrinol*. 2012;214(3):359-65. doi: 10.1530/JOE-12-0155.
- Soloveva V, Graves RA, Rasenick MM, Spiegelman BM, Ross SR. Transgenic mice overexpressing the beta 1-adrenergic receptor in adipose tissue are resistant to obesity. *Mol Endocrinol*. 1997;11(1):27-38. doi: 10.1210/mend.11.1.9870.
- Lafontan M, Berlan M. Fat cell adrenergic receptors and the control of white and brown fat cell function. *J Lipid Res*. 1993;34(7):1057-91. PMID: 8371057.
- Allen DL, Harrison BC, Maass A, Bell ML, Byrnes WC, Leinwand LA. Cardiac and skeletal muscle adaptations to voluntary wheel running in the mouse. *J Appl Physiol* (1985). 2001;90(5):1900-8. PMID: 11299284.
- Kaplan ML, Cheslow Y, Vikstrom K, Malhotra A, Geenen DL, Nakouzi A, et al. Cardiac adaptations to chronic exercise in mice. *Am J Physiol*. 1994;267(3 Pt 2):H1167-73. PMID: 8092282.

26. Kemi OJ, Loennechen JP, Wisloff U, Ellingsen O. Intensity-controlled treadmill running in mice: cardiac and skeletal muscle hypertrophy. *J Appl Physiol* (1985). 2002;93(4):1301-9. doi: 10.1152/japplphysiol.00231.2002.
27. Moore RL, Korzick DH. Cellular adaptations of the myocardium to chronic exercise. *Prog Cardiovasc Dis*. 1995;37(6):371-96. PMID: 7777668.
28. Chruscinski AJ, Rohrer DK, Schauble E, Desai KH, Bernstein D, Kobilka BK. Targeted disruption of the beta2 adrenergic receptor gene. *J Biol Chem*. 1999;274(24):16694-700. PMID: 10358008.
29. Rohrer DK, Chruscinski A, Schauble EH, Bernstein D, Kobilka BK. Cardiovascular and metabolic alterations in mice lacking both beta1- and beta2-adrenergic receptors. *J Biol Chem*. 1999;274(24):16701-8. PMID: 10358009.
30. Boyda HN, Procyshyn RM, Pang CC, Barr AM. Peripheral adrenoceptors: the impetus behind glucose dysregulation and insulin resistance. *J Neuroendocrinol*. 2013;25(3):217-28. doi: 10.1111/jne.12002.
31. Bristow MR, Ginsburg R, Umans V, Fowler M, Minobe W, Rasmussen R, et al. Beta 1- and beta 2-adrenergic-receptor subpopulations in nonfailing and failing human ventricular myocardium: coupling of both receptor subtypes to muscle contraction and selective beta 1-receptor down-regulation in heart failure. *Circ Res*. 1986;59(3):297-309. PMID: 2876788.
32. Zhu WZ, Zheng M, Koch WJ, Lefkowitz RJ, Kobilka BK, Xiao RP. Dual modulation of cell survival and cell death by beta(2)-adrenergic signaling in adult mouse cardiac myocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(4):1607-12. doi: 10.1073/pnas.98.4.1607.
33. Rohrer DK, Desai KH, Jasper JR, Stevens ME, Regula DP Jr, Barsh GS, et al. Targeted disruption of the mouse beta1-adrenergic receptor gene: developmental and cardiovascular effects. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93(14):7375-80. PMID: 8693001.
34. Zhu WZ, Chakir K, Zhang S, Yang D, Lavoie C, Bouvier M, et al. Heterodimerization of beta1- and beta2-adrenergic receptor subtypes optimizes beta-adrenergic modulation of cardiac contractility. *Circ Res*. 2005;97(3):244-51. doi: 10.1161/01.RES.0000176764.38934.86
35. Zhou YY, Yang D, Zhu WZ, Zhang SJ, Wang DJ, Rohrer DK, et al. Spontaneous activation of beta(2)- but not beta(1)-adrenoceptors expressed in cardiac myocytes from beta(1)beta(2) double knockout mice. *Mol Pharmacol*. 2000;58(5):887-94. PMID: 11040034.
36. O'Connell TD, Jensen BC, Baker AJ, Simpson PC. Cardiac alpha1-adrenergic receptors: novel aspects of expression, signaling mechanisms, physiologic function, and clinical importance. *Pharmacol Rev*. 2014;66(1):308-33. doi: 10.1124/pr.112.007203.
37. Korzick DH, Hunter JC, McDowell MK, Delp MD, Tickerhoof MM, Carson LD. Chronic exercise improves myocardial inotropic reserve capacity through alpha1-adrenergic and protein kinase C-dependent effects in Senescent rats. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004;59(11):1089-98. PMID: 15602054.
38. Korzick DH, Moore RL. Chronic exercise enhances cardiac alpha 1-adrenergic inotropic responsiveness in rats with mild hypertension. *Am J Physiol*. 1996;271(6 Pt 2):H2599-608. PMID: 8997321.
39. Beaulieu M, Brakier-Gingras L, Bouvier M. Upregulation of alpha1A- and alpha1B-adrenergic receptor mRNAs in the heart of cardiomyopathic hamsters. *J Mol Cell Cardiol*. 1997;29(1):111-9. doi: 10.1006/jmcc.1996.0256.
40. Milligan G, Svoboda P, Brown CM. Why are there so many adrenoceptor subtypes? *Biochem Pharmacol*. 1994;48(6):1059-71. PMID: 7945399.
41. Kemi OJ, Haram PM, Loennechen JP, Osnes JB, Skomedal T, Wisloff U, et al. Moderate vs. high exercise intensity: differential effects on aerobic fitness, cardiomyocyte contractility, and endothelial function. *Cardiovasc Res*. 2005;67(1):161-72. doi: 10.1016/j.cardiores.2005.03.010.
42. Kemi OJ, Ellingsen O, Ceci M, Grimaldi S, Smith GL, Condorelli G, et al. Aerobic interval training enhances cardiomyocyte contractility and Ca2+ cycling by phosphorylation of CaMKII and Thr-17 of phospholamban. *J Mol Cell Cardiol*. 2007 Sep;43(3):354-61. doi: 10.1016/j.yjmcc.2007.06.013.
43. Kemi OJ, Ceci M, Condorelli G, Smith GL, Wisloff U. Myocardial sarcoplasmic reticulum Ca2+ ATPase function is increased by aerobic interval training. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2008 Apr;15(2):145-8. doi: 10.1097/HJR.0b013e3282efd4e0.



## Treinamento Físico Atenua a Atividade Simpática e Melhora a Morfometria das Arteríolas Esplênicas em Ratos Espontaneamente Hipertensos

*Exercise Training Attenuates Sympathetic Activity and Improves Morphometry of Splenic Arterioles in Spontaneously Hypertensive Rats*

Marina de Paiva Lemos,<sup>1</sup> Gustavo Ribeiro da Mota,<sup>1</sup> Moacir Marocolo,<sup>2</sup> Carla Cristina de Sordi,<sup>1</sup> Rosângela Soares Chriguer,<sup>3</sup> Octávio Barbosa Neto<sup>1</sup>

Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), Uberaba, MG - Brasil<sup>1</sup>

Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, MG - Brasil<sup>2</sup>

Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP - Brasil<sup>3</sup>

### Resumo

**Fundamento:** Alterações na estrutura dos vasos de resistência contribuem para elevar a resistência vascular sistêmica na hipertensão, estando ligadas à hiperatividade simpática e lesões em órgãos-alvo.

**Objetivo:** Avaliar os efeitos do treinamento físico nos parâmetros hemodinâmicos e autônomos, assim como as lesões arteriolares esplênica em ratos machos Wistar Kyoto (WKY) e espontaneamente hipertensos (SHR).

**Métodos:** Ratos normotensos sedentários (WKY<sub>s</sub>) e treinados (WKY<sub>t</sub>), e ratos hipertensos sedentários (SHR<sub>s</sub>) e treinados (SHR<sub>t</sub>) foram incluídos neste estudo. Após nove semanas de aplicação do protocolo experimental (treinamento de natação ou controle sedentário), registraram-se a pressão arterial (PA) e a frequência cardíaca (FC) dos ratos em movimento livre. Avaliamos o controle autônomo do coração através de bloqueio autônomo simpático e vagal. Análises morfométricas das arteríolas esplênicas foram realizadas. Adotou-se o nível de significado estatístico de  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Observou-se bradicardia de repouso nos dois grupos treinados (WKY<sub>t</sub>:  $328,0 \pm 7,3$  bpm; SHR<sub>t</sub>:  $337,0 \pm 5,2$  bpm) em comparação aos seus respectivos grupos sedentários (WKY<sub>s</sub>:  $353,2 \pm 8,5$  bpm; SHR<sub>s</sub>:  $412,1 \pm 10,4$  bpm;  $p < 0,001$ ). O treinamento físico atenuou a PA média apenas no grupo SHR<sub>t</sub> ( $125,9 \pm 6,2$  mmHg vs.  $182,5 \pm 4,2$  mmHg no SHR<sub>s</sub>;  $p < 0,001$ ). O grupo WKY<sub>t</sub> mostrou maior efeito vagal ( $\Delta FC$ :  $79,0 \pm 2,3$  bpm) em comparação ao grupo WKY<sub>s</sub> ( $\Delta FC$ :  $67,4 \pm 1,7$  bpm;  $p < 0,05$ ). Exercício crônico diminuiu os efeitos simpáticos em SHR<sub>t</sub> ( $\Delta FC$ :  $-62,8 \pm 2,8$  bpm) em comparação a SHR<sub>s</sub> ( $\Delta FC$ :  $-99,8 \pm 9,2$  bpm;  $p = 0,005$ ). A espessura da parede das arteríolas esplênicas nos SHR foi reduzida pelo treinamento ( $332,1 \pm 16,0 \mu m^2$  nos SHR<sub>t</sub> vs.  $502,7 \pm 36,3 \mu m^2$  nos SHR<sub>s</sub>;  $p < 0,05$ ).

**Conclusões:** O treinamento físico atenua a atividade simpática e a PA em SHR, o que pode contribuir para melhorar a morfologia das arteríolas esplênicas. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(3):263-269)

**Palavras-chave:** Exercício; Esforço Físico; Hipertensão; Resistência Vascular; Arteríolas; Ratos.

### Abstract

**Background:** Alterations in the structure of resistance vessels contribute to elevated systemic vascular resistance in hypertension and are linked to sympathetic hyperactivity and related lesions in target organs.

**Objective:** To assess the effects of exercise training on hemodynamic and autonomic parameters, as well as splenic arteriolar damages in male Wistar Kyoto (WKY) and Spontaneously Hypertensive Rats (SHR).

**Methods:** Normotensive sedentary (WKY<sub>s</sub>) and trained (WKY<sub>t</sub>) rats, and hypertensive sedentary (SHR<sub>s</sub>) and trained (SHR<sub>t</sub>) rats were included in this study. After 9 weeks of experimental protocol (swimming training or sedentary control), arterial pressure (AP) and heart rate (HR) were recorded in freely moving rats. We assessed the autonomic control of the heart by sympathetic and vagal autonomic blockade. Morphometric analyses of arterioles were performed in spleen tissues. The statistical significance level was set at  $p < 0.05$ .

**Results:** Resting bradycardia was observed in both trained groups (WKY<sub>t</sub>:  $328.0 \pm 7.3$  bpm; SHR<sub>t</sub>:  $337.0 \pm 5.2$  bpm) compared with their respective sedentary groups (WKY<sub>s</sub>:  $353.2 \pm 8.5$  bpm; SHR<sub>s</sub>:  $412.1 \pm 10.4$  bpm;  $p < 0.001$ ). Exercise training attenuated mean AP only in SHR<sub>t</sub> ( $125.9 \pm 6.2$  mmHg) vs. SHR<sub>s</sub> ( $182.5 \pm 4.2$  mmHg,  $p < 0.001$ ). The WKY<sub>t</sub> showed a higher vagal effect ( $\Delta HR$ :  $79.0 \pm 2.3$  bpm) compared with WKY<sub>s</sub> ( $\Delta HR$ :  $67.4 \pm 1.7$  bpm;  $p < 0.05$ ). Chronic exercise decreased sympathetic effects on SHR<sub>t</sub> ( $\Delta HR$ :  $-62.8 \pm 2.8$  bpm) in comparison with SHR<sub>s</sub> ( $\Delta HR$ :  $-99.8 \pm 9.2$  bpm;  $p = 0.005$ ). The wall thickness of splenic arterioles in SHR was reduced by training ( $332.1 \pm 16.0 \mu m^2$  in SHR<sub>t</sub> vs.  $502.7 \pm 36.3 \mu m^2$  in SHR<sub>s</sub>;  $p < 0.05$ ).

**Conclusions:** Exercise training attenuates sympathetic activity and AP in SHR, which may be contributing to the morphological improvement of the splenic arterioles. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(3):263-269)

**Keywords:** Exercise; Physical Exertion; Hypertension; Vascular Resistance; Arterioles; Rats.

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

Correspondência: Marina de Paiva Lemos •

Rua dos Inconfidentes, 242 apt. 102. CEP 38025-410, Nossa Senhora da Abadia, Uberaba, MG – Brasil

E-mail: marina\_plemos@hotmail.com

Artigo recebido em 23/06/2017, revisado em 06/10/2017, aceito em 06/10/2017

DOI: 10.5935/abc.20180053

## Introdução

A hipertensão essencial está intimamente relacionada aos vasos sanguíneos, sendo caracterizada por elevação crônica da resistência vascular periférica, resultando principalmente de alterações funcionais e estruturais da microcirculação. Tais lesões podem ser tanto a causa quanto a consequência da elevação da pressão arterial (PA).<sup>1</sup> As principais vias que interagem para desenvolver mudanças morfológicas nas arteríolas na hipertensão podem comprometer os vasos esplênicos (hialinose arteriolar, necrose fibrinoide), além do espaço intersticial, causando fibrose.<sup>2-5</sup> A hialinose arteriolar ocorre pela filtração das proteínas plasmáticas através do endotélio. Isso não é exclusividade de nenhuma doença, sendo observada em arteríolas no envelhecimento normal, especialmente nas do baço. Entretanto, ocorre de maneira mais precoce e intensa na hipertensão arterial.<sup>6</sup>

O sistema nervoso autônomo desempenha papel-chave na estabilização do controle da PA para manter a homeostase. Quanto a isso, a literatura mostra que o sistema nervoso simpático (SNS) pode contribuir de maneira incisiva no desenvolvimento de algumas formas de hipertensão. Há larga evidência da participação desse sistema no controle das funções cardiovascular e metabólica normais, e ainda do seu papel na gênese e manutenção de várias doenças. A importância da compreensão de como funciona o SNS e os sistemas a ele relacionados é essencial não apenas para elucidar a fisiologia de algumas doenças, mas para entender como os fármacos que atuam no sistema adrenérgico interferem com a evolução das patologias, alterando de maneira significativa o prognóstico dos pacientes.<sup>7</sup>

Há evidência experimental de que o exercício crônico produza benefícios para o sistema cardiovascular através de alterações no controle neural da circulação. Tais efeitos incluem reduções na PA, atividade simpática<sup>8</sup> e resistência vascular<sup>9</sup> concomitantemente com a atenuação da lesão em órgãos-alvo.<sup>10</sup> Se existe relação entre treinamento físico e diminuição da resistência vascular, os mecanismos pelos quais o exercício crônico melhora a morfometria arteriolar esplênica não estão bem estabelecidos. Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos do treinamento físico na atividade simpática e nas lesões arteriolas no baço de ratos espontaneamente hipertensos (SHR).

## Métodos

### Modelo animal e protocolo de treinamento físico

Este estudo avaliou 40 ratos machos [SHR e Wistar Kyoto (WKY)], com idade de 45-50 semanas, que foram aleatoriamente designados para quatro grupos experimentais de 10 ratos cada: SHR<sub>T</sub> e WKY<sub>T</sub> (ratos submetidos ao protocolo de treinamento com natação); e SHR<sub>S</sub> e WKY<sub>S</sub> (ratos mantidos sedentários pelo mesmo período de tempo). O tamanho da amostra (n) foi determinado com base em estudos que avaliaram os efeitos do treinamento físico na hipertensão. Tais estudos serviram de base para a presente pesquisa para investigar os efeitos cardiovasculares do exercício acumulado.<sup>11,12</sup> Todos os animais foram mantidos em gaiolas (n = 3) em temperatura ambiente, em torno de 23°C, umidade

de 40-70% e ciclo claro/escuro de 12 horas. Procurou-se evitar desconforto desnecessário aos animais, em conformidade com o Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal. Todos os protocolos foram aprovados pelo Comitê de Uso de Animais de Experimentação (#271/2013) local, sendo realizados de acordo com as Diretrizes para Cuidado e Utilização de Animais de Experimentação dos *National Institutes of Health*.

O protocolo de natação foi realizado em um tanque de vidro com água à temperatura ambiente mantida em 30° ± 1°C. Os animais treinados foram submetidos a um período de adaptação de 20 minutos no primeiro dia, com acréscimo de 10 minutos a cada dia até se alcançar 1 hora no quinto dia.<sup>13</sup> Após esse período, os ratos treinaram 5 dias/semana com uma gradual progressão até sessões de 2 horas de duração por 9 semanas. Esse protocolo é definido como treinamento de resistência aeróbica de baixa intensidade, pois os animais nadaram sem carga adicional, correspondendo a intensidade abaixo do limiar anaeróbico de ratos.<sup>14</sup> Os animais sedentários foram colocados no tanque de natação por 10 minutos, duas vezes por semana para imitar o estresse associado com a água no protocolo experimental.

### Procedimentos cirúrgicos e registro dos parâmetros hemodinâmicos

Após 24 horas da última sessão de treinamento físico, todos os animais foram anestesiados com pentobarbital sódico (40 mg/kg ip) e cânulas de polietileno (PE-10) foram implantadas na artéria femoral, para registro cardiovascular, e na veia femoral, para infusão de fármaco. Em seguida, as cânulas de polietileno foram exteriorizadas na região posterior do pescoço do animal. Os ratos receberam alimento e água *ad libitum*, sendo estudados um dia após a inserção das cânulas. Realizou-se tratamento profilático com antibióticos e anti-inflamatórios para prevenir infecções e inflamação após a cirurgia, respectivamente.<sup>15</sup> Após 48 horas da recuperação da anestesia e cirurgia, a cânula arterial foi conectada ao transdutor de PA e ao amplificador de sinal (Modelo 8805A, Hewlett-Packard, EUA), com conversão para a placa de sinal analógico-digital (frequência de amostragem - 1000 Hz) por um sistema computadorizado de aquisição de dados (Aqdados, Tec Lynx. Eletron. SA, São Paulo, Brasil) e armazenamento no computador. Os animais foram mantidos em ambiente calmo por 15 minutos, com posterior registro contínuo de PA pulsátil adaptativa basal por 30 minutos. Durante o procedimento experimental, os seguintes parâmetros foram derivados da PA pulsátil: PA sistólica (PAS), PA diastólica (PAD), PA média (PAM) e frequência cardíaca (FC).

### Tônus cardíaco autônomo

Para avaliar a influência do treinamento físico no controle autônomo do coração, realizamos bloqueio autônomo simpático e vagal após injeções endovenosas de propranolol (5mg/kg) e atropina (4mg/kg), respectivamente, para calcular os efeitos simpático e vagal, assim como a FC intrínseca (FCi) e o índice simpatovagal.<sup>14</sup> Os bloqueadores autônomos foram administrados em sequência aleatória a intervalos de 15 minutos. Após o duplo bloqueio, os registros cardiovasculares

## Artigo Original

duraram 15 minutos. O efeito simpático foi considerado como a diferença entre a FC após bloqueio simpático e a FC de repouso. O efeito vagal foi calculado como a diferença entre a FC após bloqueio vagal e a FC de repouso. O índice simpatovagal foi obtido como a razão entre a FC de repouso e a FCi, considerando ser a FCi aquela obtida após duplo bloqueio autônomo.<sup>16</sup>

### Análise da morfometria arteriolar esplênica

Todos os animais foram anestesiados com pentobarbital sódico e sacrificados com uma dose letal de cloreto de potássio. Seus baços foram então removidos e imersos em solução salina (0,9%) para retirar o excesso de sangue. Logo depois, foram pesados em uma balança semi-analítica Gehaka BG2000®, clivados e o material colocado em um recipiente de vidro esterilizado com solução de formaldeído a 10% e posteriormente desidratado em etanol a 80%, 90% e 95% e submetido a diafanização com xilol. A seguir, o material foi colocado em recipientes contendo parafina líquida a 60°C e incluído em blocos. Cortes histológicos de 2  $\mu$ m foram realizados com um micrótomo, sendo o material montado em lâminas de vidro e corado com tricrômico de Masson. As áreas das camadas interna e externa de cada arteríola foram quantificadas usando-se o microscópio ótico comum para capturar as imagens e o programa imageJ para checar a área de cada camada. Ao final da quantificação da área de cada camada, obteve-se a espessura de cada arteríola.

### Análise estatística

Os testes de Shapiro-Wilks e Levene foram usados para avaliar a normalidade e a homogeneidade da amostra. Os resultados foram expressos como média  $\pm$  desvio-padrão (para variáveis de distribuição normal) ou mediana com os quartis superior e inferior (para variáveis de distribuição não normal). Para os dados paramétricos, usou-se ANOVA de duas vias (etiologia vs. intervenção), e ainda o teste de Tukey para uma análise *post-hoc*. Os dados não paramétricos foram analisados com o teste de Mann-Whitney. Utilizou-se o coeficiente de Pearson para testar a correlação entre o efeito simpático e a área da espessura da camada externa da parede e a área da espessura total. Valores de  $P < 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos. As análises foram realizadas usando-se o programa SigmaStat®, v. 2.03 (SPSS, Chicago, IL, EUA).

## Resultados

Os SHR<sub>s</sub> apresentaram maior FC de repouso em comparação aos WKY<sub>s</sub> ( $p < 0,001$ ). Como esperado, os dois grupos treinados apresentaram maior bradicardia de repouso do que os seus respectivos grupos sedentários ( $p < 0,001$ ; Figura 1A).

O treinamento físico também reduziu a PAS basal ( $p < 0,001$ ; Figura 1B), a PAM ( $p < 0,001$ ; Figura 1C) e a PAD ( $p < 0,001$ ; Figura 1D) nos animais hipertensos em comparação ao seu respectivo grupo sedentário. Os SHR<sub>s</sub> apresentaram níveis pressóricos mais elevados do que os WKY<sub>s</sub> ( $p < 0,001$ ) e os WKY<sub>T</sub> ( $p < 0,001$ ). Após o treinamento de nove semanas, a PA foi similar nos WKY<sub>T</sub> e WKY<sub>s</sub>.

Para avaliar a influência do exercício crônico no controle autônomo do coração, realizamos bloqueio autônomo

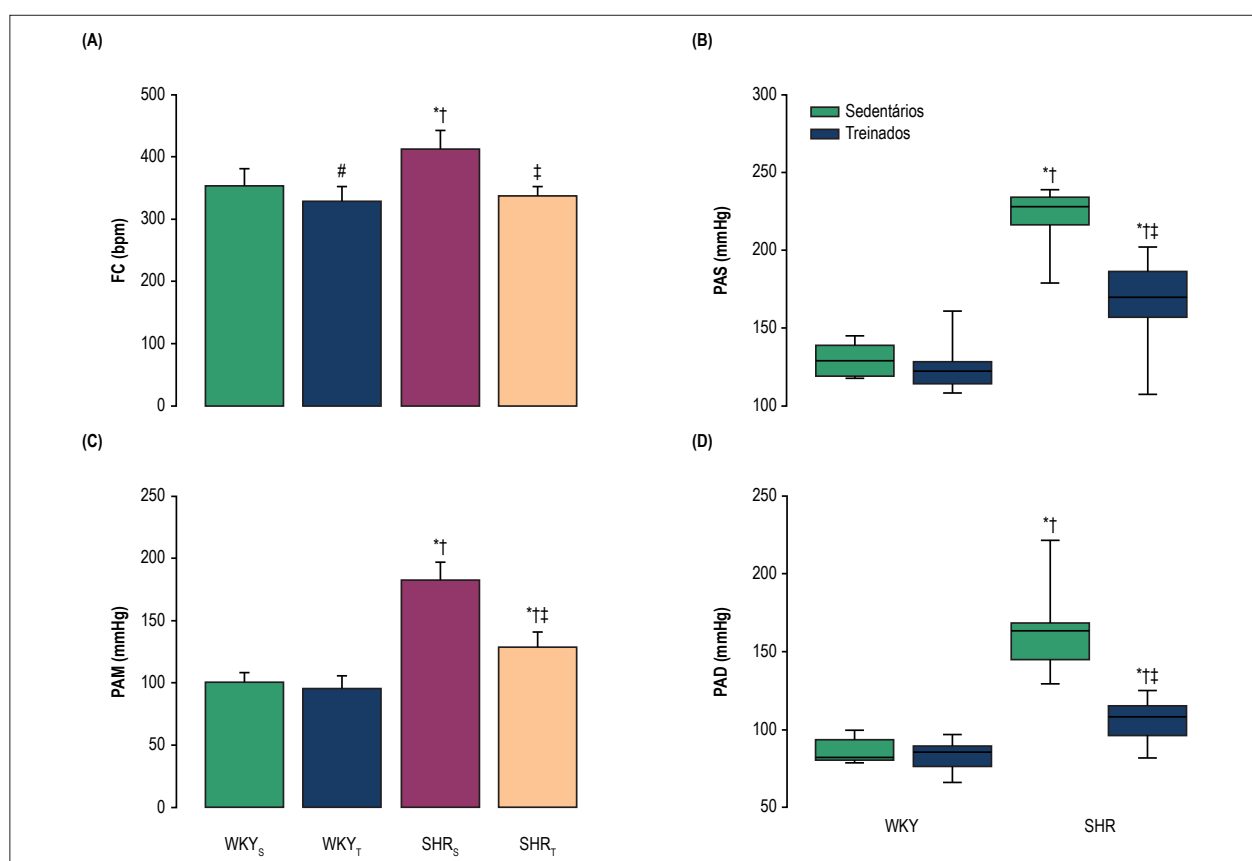
vagal e simpático com injeções de atropina e propranolol, respectivamente, para calcular os efeitos vagal (Figura 2A) e simpático (Figura 2B), assim como o índice simpatovagal (Figura 2C) e FCi (Figura 2D). Não houve diferença no efeito vagal entre os grupos hipertensos. No entanto, o grupo WKY<sub>T</sub> evidenciou um maior efeito vagal do que o grupo WKY<sub>s</sub> ( $p < 0,05$ ). Os dois grupos hipertensos apresentaram menor efeito vagal em comparação com seus respectivos grupos normotensos ( $p < 0,001$ ). Além disso, não houve diferença no efeito simpático entre os grupos normotensos ( $p = 0,563$ ). Por outro lado, o grupo SHR<sub>T</sub> mostrou menor efeito simpático do que o grupo SHR<sub>s</sub> ( $p = 0,005$ ). Os dois grupos normotensos apresentaram menor efeito simpático em comparação aos seus respectivos grupos hipertensos ( $p < 0,001$ ). O índice simpatovagal foi mais baixo no grupo SHR<sub>T</sub> do que no SHR<sub>s</sub> ( $p < 0,05$ ). Não se observou diferença entre os grupos quanto à FCi.

A análise morfométrica após o processamento histológico revelou profundas mudanças no perfil microcirculatório do baço induzidas pelo treinamento nos animais hipertensos (Tabela 1). Como esperado, as arteríolas esplênicas dos hipertensos apresentaram parede mais espessa do que as arteríolas dos normotensos ( $p < 0,001$ ). A despeito disso, nos baços analisados dos SHR, o treinamento físico mostrou-se efetivo para normalizar a relação parede/lúmen da arteríola de SHR<sub>T</sub> em comparação com a de SHR<sub>s</sub> ( $p < 0,001$ ). O grupo SHR<sub>s</sub> também apresentou maior espessura da camada externa da parede em comparação aos grupos WKY<sub>s</sub> e WKY<sub>T</sub> ( $p < 0,001$ ). Após o protocolo de treinamento físico, o grupo SHR<sub>T</sub> mostrou redução da espessura da camada externa da parede em comparação ao grupo SHR<sub>s</sub> ( $p < 0,001$ ). Resultados similares foram observados na espessura total. O grupo SHR<sub>s</sub> teve maior espessura total das arteríolas esplênicas do que os grupos normotensos ( $p < 0,005$ ). Além disso, o grupo SHR<sub>T</sub> evidenciou uma atenuação na espessura total das arteríolas esplênicas em comparação ao grupo SHR<sub>s</sub> ( $p < 0,005$ ).

Análise adicional mostrou uma significativa associação entre efeito simpático e espessura da camada externa da parede ( $r = 0,67$ ;  $p < 0,005$ ; Figura 3A), efeito simpático e espessura total ( $r = 0,52$ ;  $p < 0,05$ ; Figura 3B), índice simpatovagal e espessura da camada externa da parede ( $r = 0,72$ ;  $p < 0,001$ ; Figura 3C) e índice simpatovagal e espessura total ( $r = 0,64$ ;  $p < 0,005$ ; Figura 3D).

## Discussão

Nossos principais achados confirmam a eficácia do treinamento físico para atenuar a hiperatividade simpática e para reduzir a PA em animais hipertensos, mostrando, além disso, que o efeito de redução simpática induzido pelo treinamento se associou com normalização do diâmetro da artéria esplênica anormal, diminuindo o grau de lesão vascular no baço. A análise morfométrica dos pequenos vasos empregada no presente estudo revelou que os ajustes vasculares esplênicos são específicos para o grupo SHR<sub>T</sub>. Está bem documentado que o exercício físico crônico atenua a hiperatividade simpática<sup>10</sup> e a lesão arteriolar na hipertensão.<sup>17</sup> Até onde sabemos, entretanto, este é um dos primeiros relatos a evidenciar a associação entre a redução da lesão na arteríola esplênica e a atividade simpática.

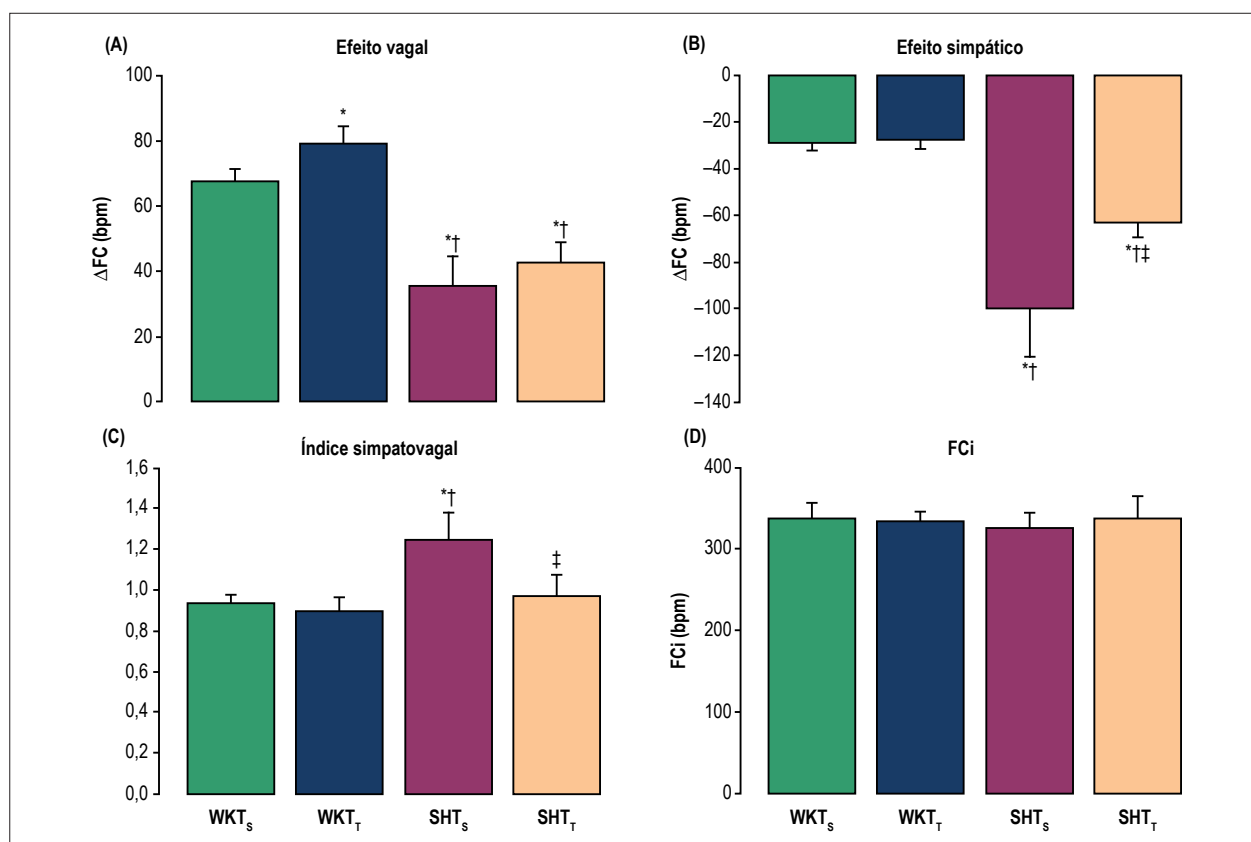


**Figura 1** – Registro basal da frequência cardíaca (1A), pressão arterial sistólica (1B), pressão arterial média (1C) e pressão arterial diastólica (1D) em ratos que se movem livremente. WKY<sub>s</sub> (ratos normotensos sedentários); WKY<sub>t</sub> (ratos normotensos treinados); SHR<sub>s</sub> (ratos hipertensos sedentários); SHR<sub>t</sub> (ratos hipertensos treinados). As barras nas figuras 1A e 1C representam média ± desvio-padrão. Os resultados nas figuras 1B e 1D são expressos como mediana (intervalo interquartil). \* $p < 0,05$  vs. WKY<sub>s</sub>; # $p < 0,001$  vs. WKY<sub>s</sub>; † $p < 0,001$  vs. WKY<sub>t</sub>; ‡ $p < 0,001$  vs. WKY<sub>t</sub>; e †† $p < 0,001$  vs. SHR<sub>s</sub>. FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média.

A relação de causa-efeito entre hipertensão e lesão arteriolar (hipertrofia) está bem estabelecida.<sup>18-20</sup> A literatura mostra que um efetivo tratamento anti-hipertensivo deve visar não apenas a reduzir a PA, mas também a corrigir as lesões associadas com a hipertensão, como a alteração da estrutura vascular. Um estudo prévio mostrou a eficácia do treinamento físico para normalizar a relação parede/lúmen da arteríola, evidenciando que tanto a resposta arteriolar quanto a redução da resistência vascular após treinamento físico correlacionaram-se significativamente com a redução da PA.<sup>21</sup> Estudo experimental mostrou que as relações parede/lúmen da arteríola foram reduzidas pelo maior diâmetro interno e/ou externo, que é um padrão característico para remodelamento vascular.<sup>21</sup> Importante notar a demonstração de que o treinamento físico, ao reverter a invasão do lúmen, normaliza a aumentada relação parede/lúmen das arteríolas em ratos hipertensos. Esses dados estão de acordo com os resultados do nosso estudo.

Estudos com modelos animais indicam que a elevação sustentada do tônus simpático estimula a hipertrofia das células musculares lisas, sugerindo que a hiperatividade simpática possa contribuir para mudanças na espessura da parede arterial.<sup>22</sup> Assim, um achado interessante do

nosso estudo foi a significativa correlação positiva entre hiperatividade simpática e espessura da parede de arteríolas esplênicas em ratos hipertensos, corroborando resultados de outros investigadores que demonstraram que a hipertensão está associada com hiperatividade simpática que altera o controle vasomotor, resultando em várias anormalidades na microcirculação, como o aumento da relação parede/lúmen arteriolar e a redução da densidade vascular, que contribuem para manter uma elevada resistência periférica total.<sup>23-28</sup> Outro importante achado do nosso estudo foi a capacidade de o treinamento físico atenuar a atividade simpática em SHR e que tal efeito associou-se com uma redução na espessura da parede da arteríola esplênica. O treinamento físico produz efeitos benéficos no sistema cardiovascular em indivíduos normais e doentes através de alterações (ou modificações) no controle neural da circulação.<sup>29,30</sup> Tais efeitos incluem reduções na PA, na descarga simpática em seres humanos,<sup>31,32</sup> assim como em modelos animais,<sup>33,34</sup> e na resistência vascular.<sup>35,36</sup> Além disso, há evidência de que o treinamento físico melhora as condições dos pequenos vasos em SHR submetidos ao protocolo de natação.<sup>37</sup> Embora este estudo não tenha contemplado os mecanismos responsáveis pelos efeitos induzidos pelo treinamento físico, pode-se especular



**Figura 2** – Efeitos do treinamento físico no controle autônomo da frequência cardíaca (FC) de ratos não anestesiados. Obtiveram-se efeitos (2A) vagal e (2B) simpático, respectivamente, pela diferença entre a FC de bloqueio vagal (com atropina) ou de bloqueio simpático (com propranolol) e a FC de repouso. (2C) Equilíbrio simpátovagal foi expresso pelo índice simpátovagal, que é a razão entre a FC de repouso e a FC intrínseca (FCi). (2D) A FCi (bpm) foi obtida após duplo bloqueio autônomo farmacológico. As barras representam média ± desvio-padrão. \* $p < 0,05$  vs. WKY<sub>s</sub>; † $p < 0,05$  vs. WKY<sub>T</sub>; e ‡ $p < 0,05$  vs. SHR<sub>s</sub>.

**Tabela 1** – Valores relacionados à análise morfológica da área da espessura da parede das arteríolas esplênicas

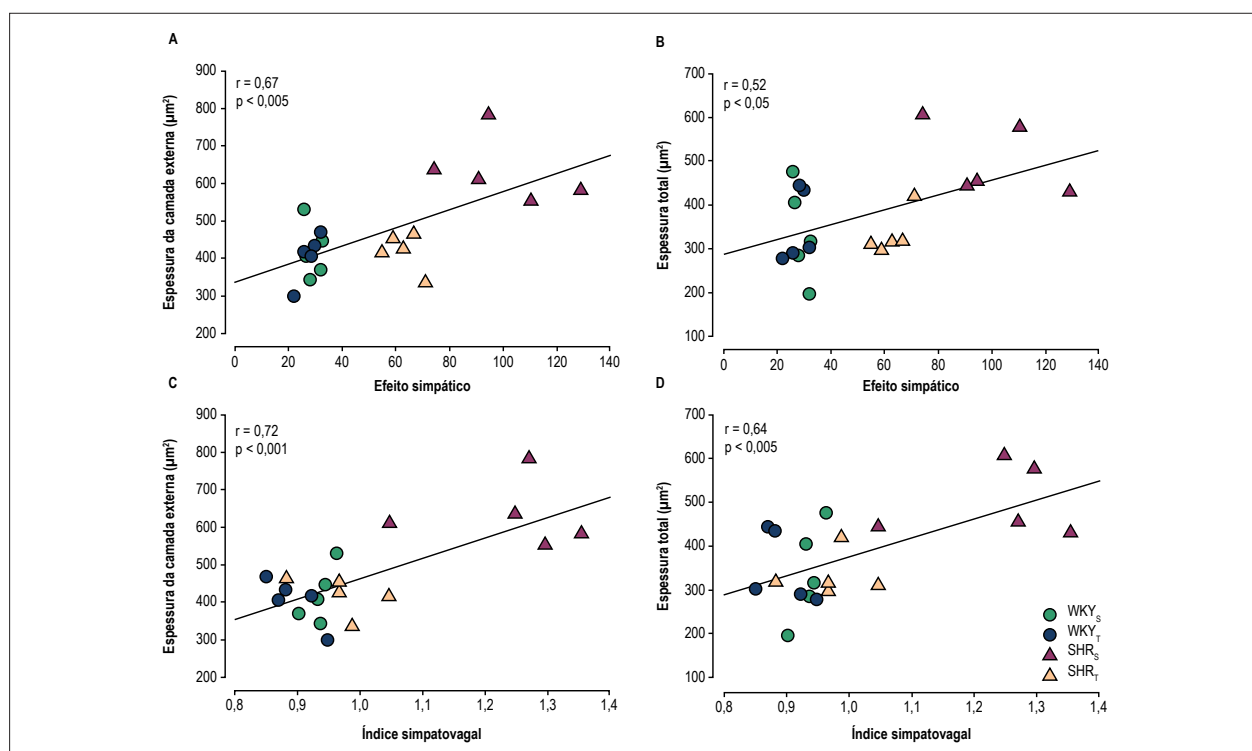
| Área da espessura                 | WKY <sub>s</sub> (n = 10) | WKY <sub>T</sub> (n = 10) | SHR <sub>s</sub> (n = 10) | SHR <sub>T</sub> (n = 10) |
|-----------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Camada interna (μm <sup>2</sup> ) | 60,5 ± 3,4                | 58,8 ± 2,3                | 87,3 ± 3,3*†              | 58,0 ± 2,6‡               |
| Camada externa (μm <sup>2</sup> ) | 419,8 ± 29,3              | 405,6 ± 21,7              | 632,4 ± 29,1*†            | 418,8 ± 16,4‡             |
| Total (μm <sup>2</sup> )          | 335,6 ± 44,7              | 349,7 ± 35,8              | 502,7 ± 36,3*†            | 332,1 ± 16,0‡             |

Dados expressos como média ± desvio-padrão. Abreviaturas: WKY<sub>s</sub>, ratos normotensos sedentários; WKY<sub>T</sub>, ratos normotensos treinados; SHR<sub>s</sub>, ratos hipertensos sedentários; SHR<sub>T</sub>, ratos hipertensos treinados. Dados expressos como média ± EPM. \* $p < 0,05$  vs. WKY<sub>s</sub>; † $p < 0,05$  vs. WKY<sub>T</sub>; e ‡ $p < 0,05$  vs. SHR<sub>s</sub>.

que os ajustes da arteríola são específicos do grupo (ratos hipertensos) e provavelmente não dependentes de fatores parácrinos, autócrinos, metabólicos e/ou miogênicos, pois alterações similares foram observadas em estudo prévio.<sup>17</sup>

Já foi bem estabelecido que a atividade física regular reduz a PA em indivíduos hipertensos, sem significativas mudanças pressóricas em indivíduos normotensos.<sup>38-40</sup> Na verdade, vários estudos sugeriram que a intensidade do treinamento físico influencia o efeito hipotensor, com maiores reduções sendo observadas com intensidades mais baixas de

exercício.<sup>40</sup> Não analisamos o efeito da intensidade do treinamento, mas nossos resultados mostraram claramente que o protocolo de exercício usado causou uma importante diminuição da PA apenas no grupo SHR. A redução da PA foi acompanhada por bradicardia de repouso e ajuste induzido por treinamento específico das arteríolas esplênicas de hipertensos. A bradicardia de repouso é considerada um excelente marcador da adaptação ao treinamento físico em humanos e ratos.<sup>39-40</sup> Portanto, a bradicardia encontrada nos ratos treinados demonstra claramente a efetividade do protocolo de exercício usado neste estudo.



**Figura 3** – Coeficiente de correlação entre efeito simpático e espessura da camada externa da parede (A), efeito simpático e espessura total (B), índice simpátovagal e espessura da camada externa da parede (C), índice simpátovagal e espessura total (D).

## Conclusão

Considerando-se nossos achados, podemos concluir que o treinamento físico foi eficaz para reduzir a PA e melhorar a morfometria arteriolar esplênica em ratos hipertensos. Tais dados sugerem fortemente que tal melhoria esteja associada com diminuição da atividade nervosa simpática. Além disso, a regressão da hipertrofia da arteríola esplênica é a resposta anatômica ao treinamento físico específico para o grupo SHR. Tais ajustes compensatórios, ao reduzirem a resistência local e aumentarem a capacidade física, contribuem para o efeito hipotensor induzido pelo treinamento observado em hipertensos.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Barbosa Neto O; Obtenção de dados: Lemos MP, Sordi CC; Análise e interpretação dos dados: Lemos MP, Mota GR, Marocolo Júnior M, Sordi CC, Chriguer RS, Barbosa Neto O; Análise estatística: Lemos MP, Barbosa Neto O; Redação do manuscrito: Lemos MP; Revisão crítica do manuscrito quanto ao

conteúdo intelectual importante: Mota GR, Marocolo Júnior M, Sordi CC, Chriguer RS, Barbosa Neto O.

## Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado pela Capes, CNPq e Fapemig.

## Vinculação acadêmica

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

## Aprovação Ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Experimentação Animal da Universidade Federal do Triângulo Mineiro sob o número de protocolo #271/2013.

## Referências

1. Silvestre JS, Levy BI. [Hypertension: microvascular complications]. Arch Mal Coeur Vaiss. 2000;93(11 Suppl):1387-92. PMID: 11190285.
2. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE. Blood pressure and end-stage renal disease in men. N Engl J Med. 1996;334(1):13-18. doi: 10.1056/NEJM199601043340103.
3. Preston RA, Singer I, Epstein M. Renal parenchymal hypertension: current concepts of pathogenesis and management. Arch Intern Med. 1996;156(6):602-11. doi: 10.1001/archinte.1996.00440060016002.
4. Kincaid-Smith P. Clinical diagnosis of hypertensive nephrosclerosis. Nephrol Dial Transplant. 1999;14(9):2255-6. PMID: 10489246.

5. Cuspidi C, Sala C, Zanchetti A. Metabolic syndrome and target organ damage: role of blood pressure. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2008;6(5):731-43. doi: 10.1586/14779072.6.5.731.
6. Kristensen BO. Aspects of immunology and immunogenetics in human essential hypertension with special reference to vascular events. *J Hypertens.* 1984;2(5):571-9. PMID: 6396331.
7. Acampa M, Franchi M, Guidieri F, Lamberti I, Bruni F, Pastorelli M, et al. Cardiac dysautonomia and arterial distensibility in essential hypertensives. *Auton Neurosci.* 2009;146(1-2):102-5. doi: 10.1016/j.autneu.2008.11.009.
8. Kramer JM, Beatty JA, Plowey ED, Waldrop TG. Exercise and hypertension: a model for central neural plasticity. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2002;29(1-2):122-6. doi: 10.1046/j.1440-1681.2002.03610X.
9. Gando Y, Yamamoto K, Murakami H, Ohmori Y, Kawakami R, Sanada K, et al. Longer time spent in light physical activity is associated with reduced arterial stiffness in older adults. *Hypertension.* 2010;56(3):540-6. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.156331.
10. Barbosa Neto O, Abate DT, Marocolo Júnior M, Mota GR, Orsatti FL, Rossi e Silva RC, et al. Exercise training improves cardiovascular autonomic activity and attenuates renal damage in spontaneously hypertensive rats. *J Sports Sci Med.* 2013;12(1):52-9. PMID: 24149725.
11. Higa-Taniguchi KT, Silva FC, Silva HM, Michelini LC, Stern JE. Exercise training-induced remodeling of paraventricular nucleus (nor)adrenergic innervation in normotensive and hypertensive rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007;292(4):R1717-27. doi: 10.1152/ajpregu.00613.2006.
12. Gutkowska J, Aliou Y, Lavoie JL, Gaab K, Jankowski M, Broderick TL. Oxytocin decreases diurnal and nocturnal arterial blood pressure in the conscious unrestrained spontaneously hypertensive rat. *Pathophysiology.* 2016;(2):111-21. doi: 10.1016/j.pathophys.2016.03.003.
13. Seo TB, Han LS, Yoon JH, Hong KE, Yoon SJ, Namgung UK. Involvement of Cdc2 in axonal regeneration enhanced by exercise training in rats. *Med Sci Sports Exerc.* 2006;38(7):1267-76. doi: 10.1249/01.mss.0000227311.00976.68.
14. Gobatto CA, de Mello MA, Sibuya CY, de Azevedo JR, dos Santos LA, Kokubun E. Maximal lactate steady state in rats submitted to swimming exercise. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 2001;130(1):21-7. PMID: 11672680.
15. Silva FC, Guidine PA, Ribeiro MF, Fernandes LG, Xavier CH, de Menezes RC, et al. Malnutrition alters the cardiovascular responses induced by central injection of tityustoxin in Fischer rats. *Toxicol.* 2013 Dec 15;76:343-9. doi: 10.1016/j.toxicol.2013.09.015.
16. Goldberger JJ. Sympathovagal balance: how should we measure it? *Am J Physiol.* 1999;276(4 pt 2):H1273-80. PMID: 10199852.
17. Melo RM, Martinho E Jr, Michelini LC. Training-induced, pressure-lowering effect in SHR wide effects on circulatory profile of exercised and nonexercised muscles. *Hypertension.* 2003;42(4):851-7. doi: 10.1161/01.HYP.0000086201.27420.33.
18. Folkow B. Physiological aspects of primary hypertension. *Physiol Rev.* 1982;62(2):347-504. PMID: 6461865.
19. Levy BI, Ambrosio G, Pries AR, Struijker-Boudier HA. Microcirculation in hypertension: a new target for treatment? *Circulation.* 2001;104(6):735-40. doi: https://doi.org/10.1161/hc3101.091158.
20. Mulvany MJ. Small artery remodeling and significance in the development of hypertension. *News Physiol Sci.* 2002 Jun;17:105-9. doi: 10.1152/nips.01366.2001.
21. Amaral SL, Zorn TM, Michelini LC. Exercise training normalizes wall-to-lumen ratio of the gracilis muscle arterioles and reduces pressure in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens.* 2000;18(11):1563-72. PMID: 11081768.
22. Pauletto P, Scannapieco G, Pessina AC. Sympathetic drive and vascular damage in hypertension and atherosclerosis. *Hypertension.* 1991;17(4 Suppl):III75-81. PMID: 2013498.
23. Intengan HD, Schiffrin EL. Structure and mechanical properties of resistance arteries in hypertension: role of adhesion molecules and extracellular matrix determinants. *Hypertension.* 2000;36(3):312-8. PMID: 10988257.
24. Laurent S, Boutouyrie P, Lacolley P. Structural and genetic bases of arterial stiffness. *Hypertension.* 2005;45(6):1050-5. doi: 10.1161/01.HYP.0000164580.39991.3d.
25. Laurent S, Briet M, Boutouyrie P. Large and small artery cross-talk and recent morbidity-mortality trials in hypertension. *Hypertension.* 2009;54(2):388-92. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.133116.
26. Yasmin, O'Shaughnessy KM. Genetics of arterial structure and function: towards new biomarkers for aortic stiffness? *Clin Sci (Lond).* 2008;114(11):661-77. doi: 10.1042/CS20070369.
27. Martinez-Lemus LA, Hill MA, Meininger GA. The plastic nature of the vascular wall: a continuum of remodeling events contributing to control of arteriolar diameter and structure. *Physiology (Bethesda).* 2009 Feb;24:45-57. doi: 10.1152/physiol.00029.2008.
28. Cheng C, Daskalakis C, Falkner B. Alterations in capillary morphology are found in mild blood pressure elevation. *J Hypertens.* 2010;28(11):2258-66. doi: 10.1097/HJH.0b013e32833e113b.
29. Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. *Hypertension.* 2005;46(4):667-75. doi: 10.1161/01.HYP.0000184225.05629.51.
30. Zucker IH, Patel KP, Schultz HD, Li YF, Wang W, Pliquet RU. Exercise training and sympathetic regulation in experimental heart failure. *Exerc Sport Sci Rev.* 2004;32(3):107-11. PMID: 15243206. Erratum in: *Exerc Sport Sci Rev.* 2004;32(4):191.
31. Iwasaki KI, Zhang R, Zuckerman JH, Levine BD. Dose-response relationship of the cardiovascular adaptation to endurance training in healthy adults: How much training for what benefit? *J Appl Physiol* (1985). 2003;95(4):1575-83. doi: 10.1152/japplphysiol.00482.2003.
32. Roveda F, Middlekauff HR, Rondon MU, Reis SF, Souza M, Nastari L, et al. The effects of exercise training on sympathetic neural activation in advanced heart failure: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(5):854-60. doi: https://doi.org/10.1016/S0735-1097(03)00831-3.
33. Collins HL, Rodenbaugh DW, DiCarlo SE. Daily exercise attenuates the development of arterial blood pressure related cardiovascular risk factors in hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens.* 2000;22(2):193-202. PMID: 10744359.
34. Kramer JM, Beatty JA, Plowey ED, Waldrop TG. Exercise and hypertension: a model for central neural plasticity. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2002;29(1-2):122-6. doi: 10.1046/j.1440-1681.2002.03610X.
35. Gando Y, Yamamoto K, Murakami H, Ohmori Y, Kawakami R, Sanada K, et al. Longer time spent in light physical activity is associated with reduced arterial stiffness in older adults. *Hypertension.* 2010;56(3):540-6. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.156331.
36. Thijssen DH, Maiorana AJ, O'Driscoll G, Cable NT, Hopman MT, Green DJ. Impact of inactivity and exercise on the vasculature in humans. *Eur J Appl Physiol.* 2010;108(5):845-75. doi: 10.1007/s00421-009-1260-x.
37. Abate DT, Barbosa Neto O, Rossi e Silva RC, Faleiros AC, Correa RR, da Silva VJ, et al. Exercise-training reduced blood pressure and improve placental vascularization in pregnant spontaneously hypertensive rats – pilot study. *Fetal Pediatr Pathol.* 2012;31(6):423-31. doi: 10.3109/15513815.2012.659535.
38. Meredith IT, Jennings GL, Esler MD, Dewar EM, Bruce AM, Fazio VA. Time-course of the antihypertensive and autonomic effects of regular endurance exercise in human subjects. *J Hypertens.* 1990;8(9):859-66. PMID: 2172376.
39. Negrão CE, Irigoyen MC, Moreira ED, Brum PC, Freire PM, Krieger EM. Effect of exercise training on RSNA, baroreflex control and blood pressure responsiveness. *Am J Physiol.* 1993;265(2 Pt 2):R365-70. PMID: 8368390.
40. Gava NS, Vêras-Silva AS, Negrão CE, Krieger EM. Low-intensity exercise training attenuates cardiac beta-adrenergic tone during exercise in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension.* 1995;26(6 Pt 2):1129-33. doi: https://doi.org/10.1161/01.HYP.26.6.1129.



# Peptídeo Natriurético e Avaliação Clínica no Diagnóstico do Perfil Hemodinâmico da Insuficiência Cardíaca: Comparação com Ecodopplercardiograma Tecidual

*Natriuretic Peptide and Clinical Evaluation in the Diagnosis of Heart Failure Hemodynamic Profile: Comparison with Tissue Doppler Echocardiography*

Gustavo Luiz Gouvêa de Almeida Junior,<sup>1</sup> Nadine Clausell,<sup>4</sup> Marcelo Iorio Garcia,<sup>2</sup> Roberto Esporcatte,<sup>2</sup> Fernando Oswaldo Dias Rangel,<sup>2</sup> Ricardo Mourilhe Rocha,<sup>2</sup> Luis Beck-da-Silva,<sup>4</sup> Fabricio Braga da Silva,<sup>1</sup> Paula de Castro Carvalho Gorgulho,<sup>1</sup> Sergio Salles Xavier<sup>3</sup>

Casa de Saúde São José, Rio de Janeiro, RJ – Brasil<sup>1</sup>

Hospital Pro-Cardíaco, Rio de Janeiro, RJ – Brasil<sup>2</sup>

Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ – Brasil<sup>3</sup>

Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS – Brasil<sup>4</sup>

## Resumo

**Fundamento:** Exame físico e peptídeo natriurético do tipo B (BNP) foram usados para estimar a hemodinâmica e adequar a terapia de pacientes com insuficiência cardíaca aguda descompensada (ICAD). Entretanto, correlação entre esses parâmetros e a pressão de enchimento do ventrículo esquerdo é controversa.

**Objetivo:** Avaliar a acurácia diagnóstica do exame físico, da radiografia de tórax (RT) e do BNP para estimar a pressão atrial esquerda (PAE) avaliada pelo ecodopplercardiograma tecidual.

**Métodos:** Pacientes admitidos com ICAD foram avaliados prospectivamente. As características diagnósticas dos sinais físicos de insuficiência cardíaca, RT e BNP para prever elevação da PAE ( $> 15$  mmHg), isolados ou combinados, foram calculadas. Teste de Spearman foi usado para analisar a correlação entre variáveis de distribuição não normal. O nível de significância foi 5%.

**Resultados:** Este estudo incluiu 43 pacientes com idade média de  $69,9 \pm 11,1$  anos, fração de ejeção ventricular esquerda de  $25 \pm 8,0\%$ , e BNP de  $1057 \pm 1024,21$  pg/mL. Individualmente, todos os parâmetros clínicos, RT e BNP apresentaram fraco desempenho para prever  $PAE \geq 15$  mmHg. O escore clínico de congestão teve o pior desempenho [área sob a curva *receiver operating characteristic* (AUC) 0,53], seguindo-se escore clínico + RT (AUC 0,60), escore clínico + RT + BNP  $> 400$  pg/mL (AUC 0,62) e escore clínico + RT + BNP  $> 1000$  pg/mL (AUC 0,66).

**Conclusão:** Exame físico, RT e BNP tiveram desempenho fraco para prever  $PAE \geq 15$  mmHg. O uso desses parâmetros isoladamente ou em combinação pode levar a estimativa imprecisa do perfil hemodinâmico. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(3):270-277)

**Palavras-chave:** Insuficiência Cardíaca; Peptídeo Natriurético Encefálico; Hemodinâmica; Função Ventricular Esquerda; Ecocardiografia Doppler.

## Abstract

**Background:** Physical examination and B-type natriuretic peptide (BNP) have been used to estimate hemodynamics and tailor therapy of acute decompensated heart failure (ADHF) patients. However, correlation between these parameters and left ventricular filling pressures is controversial.

**Objective:** This study was designed to evaluate the diagnostic accuracy of physical examination, chest radiography (CR) and BNP in estimating left atrial pressure (LAP) as assessed by tissue Doppler echocardiogram.

**Methods:** Patients admitted with ADHF were prospectively assessed. Diagnostic characteristics of physical signs of heart failure, CR and BNP in predicting elevation ( $> 15$  mm Hg) of LAP, alone or combined, were calculated. Spearman test was used to analyze the correlation between non-normal distribution variables. The level of significance was 5%.

**Results:** Forty-three patients were included, with mean age of  $69.9 \pm 11.1$  years, left ventricular ejection fraction of  $25 \pm 8.0\%$ , and BNP of  $1057 \pm 1024.21$  pg/mL. Individually, all clinical, CR or BNP parameters had a poor performance in predicting  $LAP \geq 15$  mm Hg. A clinical score of congestion had the poorest performance [area under the receiver operating characteristic curve (AUC) 0.53], followed by clinical score + CR (AUC 0.60), clinical score + CR + BNP  $> 400$  pg/mL (AUC 0.62), and clinical score + CR + BNP  $> 1000$  pg/mL (AUC 0.66).

**Conclusion:** Physical examination, CR and BNP had a poor performance in predicting a  $LAP \geq 15$  mm Hg. Using these parameters alone or in combination may lead to inaccurate estimation of hemodynamics. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(3):270-277)

**Keywords:** Heart Failure; Natriuretic Peptide, Brain; Hemodynamics; Ventricular Function, Left; Echocardiography, Doppler.

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

Correspondência: Gustavo Luiz Gouvea de Almeida Junior •

Rua Macedo Sobrinho, 21. Unidade Coronariana. CEP 22271-080, Botafogo, RJ – Brasil

E-mail: [gustavogouvea@cardiol.br](mailto:gustavogouvea@cardiol.br), [gustavogouvea@globol.com](mailto:gustavogouvea@globol.com)

Artigo recebido em 07/08/2017, revisado em 09/10/2017, aceito em 18/10/2017

DOI: 10.5935/abc.20180046

### Introdução

A avaliação clínica de pacientes com insuficiência cardíaca aguda descompensada (ICAD) baseada apenas no exame físico mostrou-se inadequada tanto para avaliar a função do ventrículo esquerdo (VE) (disfunção sistólica *versus* diastólica)<sup>1,2</sup> quanto para estimar o *status* hemodinâmico de pacientes.<sup>3</sup> A precisa determinação das pressões de enchimento do VE é crítica para o tratamento adequado de pacientes com ICAD, pois a congestão é o principal determinante dos sintomas, da hospitalização e do prognóstico.<sup>4-7</sup> Avaliação adicional usando ferramentas invasivas<sup>8</sup> e não invasivas pode ser útil, pois fornece importante informação que pode contribuir para o tratamento adequado.

A ecocardiografia mostrou-se útil na avaliação do *status* hemodinâmico de pacientes com ICAD, especialmente após o aparecimento de novas técnicas, como a ecodopplercardiografia tecidual.<sup>9</sup> O "ecocardiograma hemodinâmico" pode auxiliar os médicos a detectar congestão.<sup>10</sup> Vários estudos mostraram que os parâmetros hemodinâmicos obtidos por ecocardiografia correlacionam-se significativamente com aqueles obtidos no cateterismo do lado direito do coração.<sup>11</sup>

Níveis altos do peptídeo natriurético do tipo B (BNP) refletem elevação da pressão de enchimento do VE, secundária ao estiramento do miócito, devido à sobrecarga de volume ou pressão.<sup>12,13</sup> Entretanto, não está claro se a associação dos níveis de BNP acrescenta acurácia diagnóstica à avaliação clínica padrão para estimar o *status* hemodinâmico dos pacientes. Neste estudo, testamos a hipótese de que os níveis de BNP acrescentam acurácia diagnóstica ao exame físico para a detecção de congestão em pacientes com ICAD, usando-se a avaliação hemodinâmica obtida por ecocardiograma como método de referência para comparação.

### Métodos

#### Amostra do estudo

Estudou-se uma amostra prospectiva de conveniência de pacientes admitidos no setor de emergência ou na unidade coronariana de três hospitais (um universitário e dois terciários) devido a ICAD. O estudo foi conduzido de acordo com os padrões da Declaração de Helsinque para pesquisa humana. Os conselhos de revisão institucionais aprovaram o protocolo de pesquisa, tendo todos os participantes assinado o termo de consentimento livre e informado antes do arrolamento.

#### Critérios de inclusão

Pacientes com ICAD devido a disfunção sistólica do VE, fração de ejeção do VE (FEVE) < 40% pelo método de Simpson, classe funcional III ou IV de *New York Heart Association* (NYHA) na admissão e ritmo sinusal foram incluídos nas primeiras 24 horas de cuidados de emergência.

#### Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão foram: ICAD por síndrome coronariana aguda; janela ecocardiográfica impedindo a análise adequada dos parâmetros hemodinâmicos; valvopatia primária; prótese valvar mecânica; padrão de fluxo mitral único; e presença de marca-passo cardíaco.

### Exame físico

Os seguintes achados físicos foram avaliados: turgência jugular; refluxo hepatojugular; hepatomegalia; ascite; edema de membros inferiores; terceira bulha (S3); estertores pulmonares; pressão arterial; e pressão de pulso proporcional. Os pacientes foram examinados em uma sala tranquila da emergência ou da unidade coronariana. Avaliou-se turgência jugular com o paciente sentado, considerando-se presente quando a veia jugular interna estava visível acima da clavícula. O refluxo hepatojugular foi testado em pacientes sem veia jugular visível, aplicando-se firme pressão abdominal à direita. O fígado foi examinado com o paciente na posição recumbente. Considerou-se hepatomegalia quando o fígado tinha mais de 10cm de comprimento, iniciando-se a percussão no terceiro espaço intercostal, ao longo da linha hemiclavicular. Palpação hepática foi o método escolhido para avaliar a margem inferior do fígado se palpável no abdome.

Pacientes com qualquer sinal de congestão na radiografia de tórax eram considerados congestos. Realizou-se avaliação radiológica com radiografia de tórax nas posições pósterio-anterior e lateral esquerda. Caso não fosse possível realizar a radiografia de tórax nessas posições, optava-se pela posição ântero-posterior com o paciente sentado no leito. A radiografia de tórax foi obtida imediatamente antes da ecocardiografia.

#### Ensaio do peptídeo natriurético do tipo B

Simultaneamente à ecocardiografia, colheu-se sangue para dosagem do BNP. As amostras foram colhidas em tubos com EDTA, sendo o BNP medido no sangue total por imunofluorescência, usando-se *kit* comercial (Triidade® BNP test of Biosite Inc., San Diego, CA, EUA). Todas as medidas foram realizadas em até 30 minutos após a coleta de sangue. Pacientes com níveis de BNP > 400 pg/mL foram considerados congestos,<sup>14</sup> sendo aqueles com níveis de BNP < 200 pg/mL considerados "secos".<sup>15</sup>

#### Avaliação do ecocardiograma

Todos os pacientes foram submetidos a ecocardiografia transtorácica com Doppler tecidual (GE Vivid 7, Wauwatosa, WI, EUA) em no máximo 30 minutos após completar o exame físico. Em cada centro, apenas um examinador (o mais experiente) realizou todas as avaliações ecocardiográficas. As medidas ecocardiográficas foram tomadas de modo cego: o examinador não conhecia os achados físicos. As imagens foram obtidas dos pacientes nas posições lateral esquerda e recumbente, tendo as medidas seguido as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia.<sup>16</sup> Todos os perfis do Doppler foram registrados no corte apical de quatro câmaras.

A pressão atrial esquerda (PAE) foi estimada como se segue: cálculo da razão E/E' medindo-se a velocidade de fluxo intramiocárdico com Doppler tecidual. A velocidade diastólica inicial no anel mitral (E') foi obtida com Doppler tecidual na parede lateral do VE e, em caso de impossibilidade técnica, como no comprometimento isquêmico, foi medida no septo interventricular. Pelo menos três ciclos cardíacos consecutivos foram avaliados, usando-se a média deles como resultado final. Essa medida, quando combinada com o fluxo trans-mitral obtido com Doppler pulsado no início da

diástole (E), resultou na razão E/E'. A PAE foi estimada pela fórmula:  $PAE: 1,24 \times (E/E') + 1,9$ . O aumento da pressão de enchimento do VE foi definido como  $PAE \geq 15$  mmHg. Ainda que pacientes com níveis inferiores a 15 mmHg possam ter congestão, níveis  $\geq 15$  mmHg têm maior especificidade para pressão de enchimento do VE aumentada. Avaliou-se a FEVE pelo método de Simpson.

### Análise estatística

A estatística descritiva foi expressa como frequência (%) para as variáveis categóricas. As variáveis contínuas de distribuição normal foram apresentadas como média  $\pm$  desvio-padrão, enquanto as variáveis contínuas de distribuição não normal foram apresentadas como mediana e intervalo interquartil (IIQ). As medidas de desempenho diagnóstico (sensibilidade, especificidade, acurácia, valores preditivos positivo e negativo) foram usadas para avaliar a utilidade diagnóstica dos sinais de exame físico de insuficiência cardíaca e/ou BNP para prever  $PAE \geq 15$  mmHg (definida como indicação de elevação da pressão de enchimento do VE).

Usou-se o teste de Spearman para analisar a correlação entre variáveis de distribuição não normal. Adotou-se o nível de significância de 5%.

Para determinar o melhor ponto de corte para o BNP para estimar a elevação na PAE, construiu-se uma curva *receiver operating characteristic* (ROC). Elaborou-se o escore clínico (EC) atribuindo-se 1 ponto a cada sinal positivo de insuficiência cardíaca descompensada (elevada turgência jugular, refluxo hepatojugular, hepatomegalia, estertores pulmonares ou edema). Considerou-se positivo o  $EC \geq 2$  pontos, de acordo com a análise da curva ROC. Para avaliar a capacidade do exame físico e dos testes diagnósticos não invasivos para prever PAE elevada ( $\geq 15$  mmHg), modelos separados foram construídos usando combinação de EC, EC + radiografia de tórax, EC + radiografia de tórax + BNP > 400 pg/mL, e finalmente EC + radiografia de tórax + BNP > 1000 pg/mL (com base no ponto de corte ótimo do BNP). Cada um desses testes diagnósticos foi dicotomizado e comparado para determinar o valor preditivo incremental. As análises estatísticas foram realizadas usando o programa SPSS® (SPSS Inc, Chicago, IL, EUA).

## Resultados

### Características dos pacientes

Este estudo incluiu 43 pacientes, a maioria do sexo masculino (75%), idosa ( $69,9 \pm 11,1$  anos) e com ICAD de etiologia isquêmica (65%). Os níveis médios de creatinina sérica e de BNP eram  $1,3 \pm 0,4$  mg/dL e  $1057 \pm 1024$  pg/mL, respectivamente. A Tabela 1 mostra as características clínicas e demográficas dos pacientes, que, em sua totalidade, apresentavam classe funcional NYHA III (10,7%) ou IV (89,3%), e média de FEVE de  $25 \pm 8,0\%$ .

Nove pacientes tinham  $PAE < 15$  mmHg na avaliação ecocardiográfica. O sinal mais frequente de descompensação foi a presença de estertores (27 pacientes), seguindo-se S3 (19 pacientes), edema, hepatomegalia e refluxo hepatojugular (12 pacientes cada). A Tabela 2 mostra a prevalência de todos os sinais clínicos.

Tabela 1 – Características clínicas e demográficas dos pacientes

| Características                               |                       |
|-----------------------------------------------|-----------------------|
| n                                             | 43                    |
| Idade (anos)                                  | $69,9 \pm 11,1$       |
| Sexo (masculino %)                            | 76                    |
| Peso                                          | $75,3 \pm 17,1$       |
| Índice de massa corporal (kg/m <sup>2</sup> ) | $26,5 \pm 5,2$        |
| Etiologia                                     |                       |
| Isquêmica                                     | 28 (65,1)             |
| Idiopática                                    | 7 (16,2)              |
| Hipertensiva                                  | 3 (6,9)               |
| Valvular                                      | 4 (9,3)               |
| Outras                                        | 1 (2,3)               |
| Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (%)   | $25,6 \pm 8,0$        |
| Peptídeo natriurético do tipo B (pg/mL)       | $1057,39 \pm 1024,21$ |
| Ureia (mg/dL)                                 | $60,7 \pm 23,4$       |
| Creatinina (mg/dL)                            | $1,3 \pm 0,4$         |
| Sódio (mEq/L)                                 | $135,9 \pm 5,4$       |
| Potássio (mEq/L)                              | $4,1 \pm 0,5$         |
| Hemoglobina (g/dL)                            | $11,8 \pm 1,9$        |

Tabela 2 – Frequência dos sinais físicos de descompensação da insuficiência cardíaca

| Sinal físico  | Frequência (n) |
|---------------|----------------|
| S3            | 19             |
| TJP           | 8              |
| RHJ           | 12             |
| Estertores    | 27             |
| Edema         | 12             |
| Ascite        | 1              |
| Hepatomegalia | 12             |

S3: terceira bulha; TJP: turgência jugular patológica; RHJ: refluxo hepatojugular.

### Acurácia dos sinais clínicos para prever aumento da pressão de enchimento do VE

Elevação da pressão venosa jugular foi o sinal clínico mais específico (88%) para prever  $PAE \geq 15$  mmHg, sendo a presença de estertores o sinal clínico menos específico (33%). A Tabela 3 mostra a acurácia de cada sinal para prever  $PAE \geq 15$  mmHg. A combinação de quaisquer dois sinais de congestão tem a melhor acurácia para prever elevação da PAE, de acordo com a curva ROC.

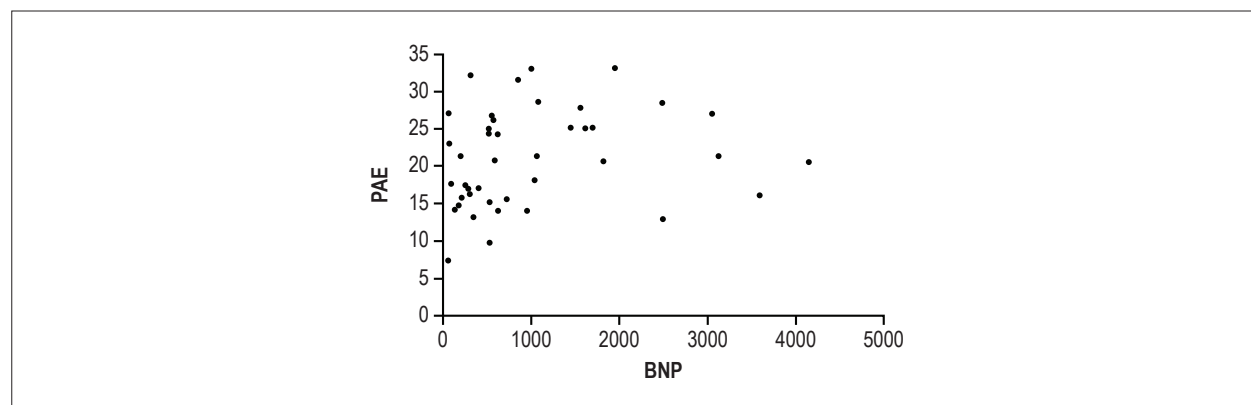
### Acurácia da radiografia de tórax e do BNP para prever elevação da pressão de enchimento do VE

Níveis de BNP > 400 pg/mL apresentaram capacidade diagnóstica subótima para estimar congestão. A Figura 1 ilustra a fraca correlação entre BNP e PAE avaliada na ecocardiografia.

**Tabela 3 – Características diagnósticas dos sinais clínicos para prever pressão atrial esquerda  $\geq 15$  mmHg**

|               | Sensibilidade | Especificidade | VPP | VPN | Acurácia |
|---------------|---------------|----------------|-----|-----|----------|
| S3            | 44            | 55             | 79  | 20  | 46       |
| TJP           | 20            | 88             | 87  | 22  | 34       |
| RHJ           | 29            | 77             | 83  | 22  | 39       |
| Edema         | 29            | 77             | 83  | 22  | 39       |
| Hepatomegalia | 29            | 77             | 83  | 22  | 39       |
| Estertores    | 61            | 33             | 77  | 18  | 55       |

VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; S3: terceira bulha; TJP: turgência jugular patológica; RHJ: refluxo hepatojugular.



**Figura 1 – Correlação entre pressão atrial esquerda (PAE) e peptídeo natriurético do tipo B (BNP).  $r = 0,3$  ( $p = 0,046$ ).**

A radiografia de tórax mostrou acurácia discretamente melhor do que os níveis de BNP para prever congestão. A Tabela 4 mostra o desempenho dessas variáveis para prever  $PAE \geq 15$  mmHg. Construímos a curva ROC para estimar o melhor ponto de corte do BNP para prever elevação da pressão de enchimento do átrio esquerdo. Níveis de BNP  $> 1000$  pg/mL apresentaram especificidade de 88% e valor preditivo positivo de 93% para prever congestão, mas esse ponto de corte perde sensibilidade (44% vs 73%) e acurácia (53% vs 67%) quando comparado a um valor  $> 400$  pg/mL (Tabela 4).

#### Combinações de sinais clínicos, radiografia de tórax e BNP para prever elevação da pressão de enchimento do VE

A Tabela 5 apresenta as características diagnósticas do EC isolado, EC + radiografia de tórax e esses dois + BNP  $> 400$  pg/mL para prever  $PAE \geq 15$  mmHg. Observou-se acurácia incremental com a progressiva combinação desses parâmetros. A combinação dos três parâmetros alcançou sensibilidade de 91% e valor preditivo positivo de 81% para detectar  $PAE \geq 15$  mmHg.

#### Desempenhos diagnósticos das ferramentas clínicas combinadas

A Figura 2 ilustra a acurácia do EC e suas combinações com radiografia de tórax e BNP com pontos de corte de 400 pg/mL ou 1000 pg/mL. A combinação do EC com radiografia de tórax [área sob a curva (AUC) 0,60] e BNP  $> 400$  pg/mL (AUC 0,62)

não melhorou a capacidade de discriminar entre PAE alta e baixa. A combinação com BNP  $> 1000$  pg/mL melhorou apenas discretamente (AUC 0,66).

## Discussão

Neste estudo, avaliamos a acurácia diagnóstica dos sinais clínicos de insuficiência cardíaca para prever elevação das pressões cardíacas de enchimento a partir de parâmetros ecocardiográficos. Além disso, combinamos informação dos sinais clínicos e da radiografia de tórax referentes a congestão, tendo, por fim, acrescentado o valor do BNP para aumentar a acurácia diagnóstica na avaliação de congestão. Tal estratégia reflete a prática do “mundo real” para a avaliação clínica da hemodinâmica de pacientes com ICAD. Comparamos essa abordagem clínica com as medidas hemodinâmicas objetivas obtidas no ecodopplercardiograma tecidual. Demonstramos que um EC de congestão, radiografia de tórax e BNP, isoladamente ou combinados, não predizem com acurácia a elevação da PAE.

#### Achados clínicos na ICAD

##### Pressão venosa jugular

A pressão venosa jugular é o mais importante e provavelmente o único sinal do exame físico que apresenta relativa acurácia para estimar as pressões de enchimento

**Tabela 4 – Características diagnósticas do peptídeo natriurético do tipo B (BNP) e da radiografia de tórax para prever pressão arterial esquerda  $\geq 15$  mmHg**

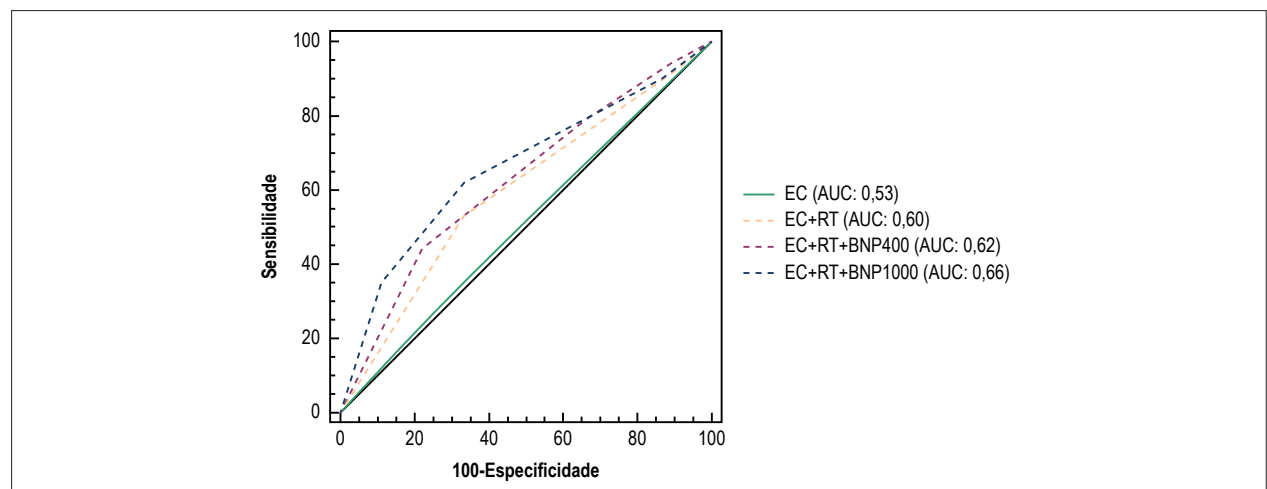
|                      | Sensibilidade | Especificidade | VPP | VPN | Acurácia |
|----------------------|---------------|----------------|-----|-----|----------|
| BNP > 400            | 73            | 44             | 83  | 30  | 67       |
| BNP > 1000           | 44            | 88             | 93  | 29  | 53       |
| Radiografia de tórax | 79            | 44             | 84  | 36  | 72       |

VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo.

**Tabela 5 – Características diagnósticas do escore clínico (EC), da radiografia de tórax (RT), do peptídeo natriurético do tipo B (BNP) e dos três combinados para prever pressão arterial esquerda  $\geq 15$  mmHg**

|                    | Sensibilidade | Especificidade | VPP | VPN | Acurácia |
|--------------------|---------------|----------------|-----|-----|----------|
| ECP                | 64            | 33             | 78  | 20  | 58       |
| ECP + RT           | 82            | 33             | 82  | 33  | 72       |
| ECP + RT + BNP>400 | 91            | 22             | 81  | 40  | 76       |

ECP: escore clínico positivo; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo.



**Figura 2 – Curvas receiver operating characteristics para estimar a pressão arterial esquerda  $\geq 15$  mmHg. A estimativas foram baseadas nas variáveis dicotômicas. EC: escore clínico; RT: radiografia de tórax; BNP: peptídeo natriurético do tipo B.**

ventricular.<sup>17</sup> Em estudo com 35 pacientes em uma unidade de terapia intensiva, a pressão venosa jugular apresentou acurácia para estimar pressão de enchimento baixa ou alta.<sup>18</sup> Em outro estudo, avaliando mil pacientes encaminhados para transplante cardíaco, os autores observaram que uma pressão arterial direita estimada abaixo ou acima de 10 mmHg acompanhava-se de uma pressão capilar pulmonar em cunha (PCPC) abaixo ou acima de 22 mmHg em 79% dos pacientes.<sup>19</sup> Outros estudos relataram dados prognósticos sobre a elevação da pressão venosa jugular em pacientes com insuficiência cardíaca. Sua presença foi associada a desfecho adverso, como progressão da insuficiência cardíaca, mesmo após ajuste para outros fatores prognósticos.<sup>20</sup> Entretanto, vários fatores limitam seu poder de prever pressão de enchimento. Não existe um método universal

para estimar a pressão venosa jugular. Há controvérsia quanto à posição (sentada ou semirrecumbente de 30-45°), à veia jugular usada (interna x externa) e à técnica de medida (verticalmente acima da clavícula, ângulo de Louis ou posição estimada do átrio direito).<sup>21,22</sup> Em pacientes com insuficiência cardíaca e função sistólica preservada, a pressão venosa jugular é muito menos estudada.<sup>23,24</sup> Concordando com essas observações, descobrimos que uma pressão venosa jugular elevada apresentou a melhor especificidade (88%) entre todos os achados físicos para PAE elevada. Além disso, em pacientes sem pressão venosa jugular elevada, mas com refluxo hepatojugular positivo, pudemos identificar PAE elevada em 10 de cada 12 pacientes. Entretanto, como esperado, a ausência de pressão venosa jugular elevada não conseguiu excluir PAE elevada.

### Terceira bulha

Collins et al.,<sup>25</sup> estudaram pacientes com dispneia no setor de emergência e descobriram que a presença da S3 não melhorava a acurácia diagnóstica para ICAD, com uma sensibilidade de apenas 14,6%. Além disso, naquele estudo, observou-se uma baixa acurácia diagnóstica (58%) para ICAD ao se usarem todos os sinais juntos. No nosso estudo, a S3 esteve presente em menos da metade dos pacientes e, quando presente, apresentou valor preditivo positivo de 79% para PAE >15 mmHg. Sua ausência não permitiu descartar uma elevação na pressão de enchimento. Além disso, a S3 não acrescentou nenhuma informação quanto ao status hemodinâmico. Isso está de acordo com outros estudos.<sup>3,26</sup> Vale notar que, no nosso estudo, todos os exames físicos foram realizados por especialista em insuficiência cardíaca. Em um contexto profissional de menor experiência, a acurácia do exame físico (em particular, S3) pode ser inferior, pois há estudos que sugerem baixa concordância entre internos de medicina ou residentes e achados fonocardiográficos.<sup>27</sup> Por outro lado, observou-se concordância razoável quanto à detecção de S3 entre profissionais de clínicas de insuficiência cardíaca.<sup>28</sup>

### Níveis de BNP

A mais forte evidência para o uso clínico do BNP encontra-se na discriminação da causa de dispneia em pacientes admitidos no setor de emergência<sup>29</sup> e na avaliação de prognóstico.<sup>30,31</sup> Quanto aos outros propósitos de uso do BNP, os dados são menos claros. No Estudo Escape,<sup>32</sup> a curva ROC do BNP para estimar uma elevação na PCPC > 22 mmHg mostrou um desempenho fraco (AUC = 0,55). Outro estudo com 40 pacientes críticos e usando monitoramento hemodinâmico invasivo mostrou correlação fraca entre BNP e PCPC ( $r = 0,58$ ).<sup>33</sup> Nossos achados foram consistentes com os desses estudos, mostrando fraca correlação entre BNP e PAE ( $r = 0,29$ ). Testou-se ainda o BNP quanto à orientação do tratamento, pois, teoricamente, a redução do BNP é uma consequência da diminuição das pressões de enchimento,<sup>34</sup> mas essa estratégia não conseguiu mostrar benefício clínico.<sup>35</sup> Por outro lado, no recente Estudo PROTECT,<sup>36</sup> uma estratégia similar para orientar o tratamento de acordo com os níveis de Pro-BNP *versus* o cuidado padrão resultou em diminuição de eventos, melhora na qualidade de vida e no remodelamento cardíaco. Entretanto, aquele estudo foi conduzido em ambiente ambulatorial, envolvendo poucos pacientes em classes funcionais mais avançadas de insuficiência cardíaca.

No presente estudo, usamos o ponto de corte de 400 pg/mL para o BNP como marcador de congestão, pois esse valor foi empregado em estudos prévios.<sup>14,35</sup> Observamos que níveis de BNP > 400 pg/mL tinham um desempenho preditivo pobre para identificar elevação na PAE, similar ao de outros achados físicos ou da radiografia de tórax quando considerados individualmente. Não se observou informação valiosa quanto às pressões de enchimento para níveis de BNP abaixo de 400 pg/mL. Usando a AUC, descobrimos que níveis de BNP de 1000 pg/mL tinham melhor especificidade para prever PAE  $\geq 15$  mmHg. Logo, usamos esse ponto de corte na nossa análise combinada subsequente. Pacientes com

comprometimento renal moderado ou grave apresentaram níveis de BNP mais altos; no nosso estudo, os níveis médios de ureia e creatinina estavam apenas levemente elevados e não devem ter influenciado os resultados.

Embora haja uma diferença temporal entre a alteração nas pressões de enchimento ventricular e a correspondente mudança nos níveis de BNP, tal diferença parece não ter significado clínico. A vida-média do BNP é curta, cerca de 20 minutos, e a redução na pressão capilar pulmonar induzida pelo tratamento leva a rápida redução nos níveis de BNP (30 a 50 pg/ml/hora).

### Combinação de ferramentas para estimar congestão

Em pacientes com níveis intermediários de BNP (100-500 pg/mL), acrescentar informação sobre a presença de S3 aumenta o valor preditivo positivo de 54% para 80%.<sup>37</sup> Um estudo recente com 50 pacientes usou estratégia muito similar à do nosso estudo, comparando um EC, BNP e um ultrassom portátil para estimar a elevação nas pressões de enchimento ventricular, mas o padrão ouro naquele estudo foi o cateterismo do lado direito do coração.<sup>14</sup> Como no nosso, aquele estudo usou um ponto de corte para BNP > 400 pg/mL e para PCPC  $\geq 15$  mmHg como parâmetros de referência. O EC de sintomas apresentou pouca utilidade preditiva para uma PCPC elevada. A combinação das informações de pressão venosa jugular, BNP e ultrassom proporcionou as melhores características diagnósticas para a predição de pressão de enchimento do VE elevada (AUC 0,98). No nosso estudo, a combinação dos achados de exame físico com radiografia de tórax e BNP aumentou progressivamente a sensibilidade (64%, 82% e 91%, respectivamente) para detectar PAE elevada, alcançando um valor preditivo positivo de 81%, embora com baixa especificidade. Ainda, a combinação dessas ferramentas mostrou modesto poder preditivo para altas pressões de enchimento (AUC: 0,62). Portanto, nosso estudo e o de Goonewardena et al.,<sup>14</sup> mostraram que o exame clínico e o BNP não podem detectar com precisão a elevação das pressões de enchimento, podendo a avaliação ecocardiográfica hemodinâmica ser seguramente incorporada na prática clínica de ICAD, evitando o tradicional e invasivo cateterismo do lado direito do coração. A crescente utilização do ultrassom portátil pode ser de grande valor nessa área.

### Limitações do estudo

Usamos o ecocardiograma como método padrão ouro para definir as pressões de enchimento em lugar do cateterismo do lado direito do coração. Os parâmetros hemodinâmicos derivados do ecocardiograma são bem validados na literatura médica quando correlacionados com medidas invasivas.<sup>38-40</sup>

Usamos primeiro o anel lateral para medir a razão E/e'. Embora as recomendações mais recentes sugiram o uso dos níveis médios dos anéis lateral e septal, isso foi validado em indivíduos normais. A mais recente diretriz de 2016 da Sociedade Americana de Ecocardiografia e da Associação Europeia de Imagem Cardiovascular reconhece que às vezes apenas a velocidade lateral e' ou septal e' está disponível, e isso é clinicamente válido.

Além disso, não acompanhamos os pacientes durante a hospitalização nem após a alta para observar se o perfil hemodinâmico inicial foi compatível com o curso clínico.

## Conclusões

Neste estudo, mostramos que, em pacientes com ICAD, a avaliação clínica isolada ou associada com radiografia de tórax e BNP pode levar a uma estimativa imprecisa do perfil hemodinâmico derivado do ecocardiograma.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Análise e interpretação dos dados: Almeida Junior GLC, Clausell N, Garcia MI, Esporcatte R, Rangel FOD, Rocha RM, Silva Neto LB, Silva FB, Gorgulho PCC, Xavier SS; Obtenção de dados: Almeida Junior GLC, Garcia MI; Análise estatística: Almeida Junior GLC, Clausell N, Silva FB, Xavier SS; Obtenção de financiamento: Almeida Junior GLC; Redação do manuscrito: Almeida Junior GLC, Clausell N, Garcia MI, Xavier SS; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Almeida Junior GLC, Clausell N, Garcia MI, Rangel FOD, Xavier SS.

## Referências

1. Thomas JT, Kelly RF, Thomas SJ, Stamos TD, Albasha K, Parrilo JE, et al. Utility of history, physical examination, electrocardiogram, and chest radiograph for differentiating normal from decreased systolic function in patients with heart failure. *Am J Med.* 2002; 112(6):437-45. doi: [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(02\)01048-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(02)01048-3).
2. Vinch CS, Aurigemma GP, Hill JC, Gaasch WH, Volturo G, Tighe DA, et al. Usefulness of clinical variables, echocardiography, and levels of brain natriuretic peptide and norepinephrine to distinguish systolic and diastolic causes of acute heart failure. *Am J Cardiol.* 2003;91(9):1140-3. doi: [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(03\)00170-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(03)00170-X).
3. Stevenson LW, Perloff JK. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA.* 1989;261(6):884-8. doi: [10.1001/jama.1989.03420060100040](https://doi.org/10.1001/jama.1989.03420060100040).
4. Goldsmith SR, Brandimarte F, Gheorghiadu M. Congestion as a therapeutic target in acute heart failure syndromes. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010;52(5):383-92. doi: [10.1016/j.pcad.2009.11.005](https://doi.org/10.1016/j.pcad.2009.11.005).
5. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al; Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347(3):161-7. doi: [10.1056/NEJMoa020233](https://doi.org/10.1056/NEJMoa020233).
6. Logeart D, Thabut G, Jourdain P, Chavelas C, Beyne P, Beauvais F, et al. Predischarge B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(4):635-41. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.09.044>.
7. Rohde LE, Beck da Silva L, Goldraich L, Graziotin TC, Palombini DV, Polanczyk CA, et al. Reliability and prognostic value of traditional signs and symptoms in outpatients with congestive heart failure. *Can J Cardiol.* 2004;20(7):697-702. PMID: 15197422.
8. Almeida Júnior GL, Esporcatte R, Rangel FO, Rocha RM, Gouvêa e Silva Gde M, Tura BR, et al. [Therapy of advanced heart failure adapted to hemodynamic objectives acquired by invasive hemodynamic monitoring]. *Arq Bras Cardiol.* 2005;85(4):247-53. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2005001700004>.
9. Nagueh SF, Sun H, Kopelen HA, Middleton KJ, Khoury DS. Hemodynamic determinants of the mitral annulus diastolic velocities by tissue Doppler. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(1):278-85. doi: [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)01056-1](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(00)01056-1).
10. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures. A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation.* 2000;102(15):1788-94. doi: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.15.1788>.
11. Dini FL, Traversi E, Franchini M, Micheli G, Cobelli F, Pozzoli M. Contrast-enhanced Doppler hemodynamics for noninvasive assessment of patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2003;16(2):124-31. doi: [10.1067/mje.2003.8](https://doi.org/10.1067/mje.2003.8).
12. Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Harrison A, Amirnovin R, Lenert L, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(2):379-85. doi: [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)01156-6](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(00)01156-6).
13. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Hisanaga T, Kinoshita M. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J.* 1998;135(5 Pt 1):825-32. PMID: 9588412.
14. Goonewardena SN, Blair JE, Manuchehry A, Brennan JM, Keller M, Reeves R, et al. Use of hand carried ultrasound, B-type natriuretic peptide, and clinical assessment in identifying abnormal left ventricular filling pressures in patients referred for right heart catheterization. *J Card Fail.* 2010;16(1):69-75. doi: [10.1016/j.cardfail.2009.08.004](https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2009.08.004).
15. Villacorta H, Duarte A, Duarte NM, Carrano A, Mesquita ET, Dohmann HJ, et al. The role of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in patients presenting to an emergency department with dyspnea. *Arq Bras Cardiol.* 2002;79(6):564-8. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2002001500002>.

## 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 Gustavo Luiz Gouvêa de Almeida Junior pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

## Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Pró-Cardíaco sob o número de protocolo 021/10 (CAAE:0021.1.346.001-10). 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.

## Artigo Original

16. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(12):1440-63. doi: <https://doi.org/10.1016/j.echo.2005.10.005>
17. Butman SM, Ewy GA, Standen JR, Kern KB, Hahn E. Bedside cardiovascular examination in patients with severe chronic heart failure: importance of rest or inducible jugular venous distension. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22(4):968-74. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(93\)90405-P](https://doi.org/10.1016/0735-1097(93)90405-P)
18. Vinayak AG, Levitt J, Gehlbach B, Pohlman AS, Hall JB, Kress JP. Usefulness of the External Jugular Vein Examination in Detecting Abnormal Central Venous Pressure in Critically Ill Patients. *Arch Intern Med*. 2006;166(19):2132-37. doi: [10.1001/archinte.166.19.2132](https://doi.org/10.1001/archinte.166.19.2132)
19. Drazner MH, Hamilton MA, Fonarow G, Creaser J, Flavell C, Stevenson LW. Relationship between right and left-sided filling pressures in 1000 patients with advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 1999;18(11):1126-32. doi: [https://doi.org/10.1016/S1053-2498\(99\)00070-4](https://doi.org/10.1016/S1053-2498(99)00070-4)
20. Drazner MH, Rame JE, Stevenson LW, Dries DL. Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and a third heart sound in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345(8):574-81. doi: [10.1056/NEJMoa010641](https://doi.org/10.1056/NEJMoa010641)
21. Leier CV, Chatterjee K. The physical examination in heart failure - part I. *Congest Heart Fail*. 2007;13(1):41-7. doi: [10.1111/j.1527-5299.2007.06409.x](https://doi.org/10.1111/j.1527-5299.2007.06409.x)
22. Leier CV, Young JB, Levine TB, Pina I, Armstrong PW, Fowler MB, et al. Nuggets, pearls, and vignettes of master heart failure clinicians. Part 2-the physical examination. *Congest Heart Fail*. 2001;7(6):297-308. doi: [10.1111/j.1527-5299.2001.01167.x](https://doi.org/10.1111/j.1527-5299.2001.01167.x)
23. Drazner MH, Prasad A, Ayers C, Markham DW, Hastings J, Bhella PS, et al. The relationship of right- and left-sided filling pressures in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2010;3(2):202-6. doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.876649](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.876649). Erratum in: *Circ Heart Fail*. 2012;5(1):e17.
24. Leier CV. Examining the jugular vein is never in vain. *Circ Heart Fail*. 2010;3(2):175-7. doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.944116](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.944116)
25. Collins SP, Peacock WF, Lindsell CJ, Clopton P, Diercks DB, Hiestand B, et al. S3 detection as a diagnostic and prognostic aid in emergency department patients with acute dyspnea. *Ann Emerg Med*. 2009;53(6):748-57. doi: [10.1016/j.annemergmed.2008.12.029](https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2008.12.029)
26. Marcus GM, Gerber IL, McKeown BH, Vessey JC, Jordan MV, Huddleston M, et al. Association between phonocardiographic third and fourth heart sounds and objective measures of left ventricular function. *JAMA*. 2005;293(18):2238-44. doi: [10.1001/jama.293.18.2238](https://doi.org/10.1001/jama.293.18.2238)
27. Marcus G, Vessey J, Jordan MV, Huddleston M, McCleown B, Gerber IL, et al. Relationship between accurate auscultation of a clinically useful third heart sound and level of experience. *Arch Intern Med*. 2006;166(6):617-22. doi: [10.1001/archinte.166.6.617](https://doi.org/10.1001/archinte.166.6.617)
28. Sauer J, Rabelo ER, Castro RA, Goldraich L, Rohde LE, Clausell N, et al. Nurse's performance in classifying heart failure patients based on physical exam: comparison with cardiologist's physical exam and levels of n-terminal pro-B-type natriuretic peptide. *J Clin Nurs*. 2010;19(23-24):3381-9. doi: [10.1111/j.1365-2702.2010.03403.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2010.03403.x)
29. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al; Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347(3):161-7. doi: [10.1056/NEJMoa020233](https://doi.org/10.1056/NEJMoa020233)
30. Fonarow GC, Peacock WF, Phillips CO, Givertz MM, Lopatin M; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Admission B-type natriuretic peptide levels and in-hospital mortality in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(19):1943-50. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.02.037>
31. Maisel A, Hollander JE, Guss D, McCullough P, Nowak R, Green G, et al; Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial investigators. Primary results of the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT). A multicenter study of B-type natriuretic peptide levels, emergency department decision making, and outcomes in patients presenting with shortness of breath. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(6):1328-33. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.06.015>
32. Drazner MH, Hellkamp AS, Leier CV, Shah MR, Miller LW, Russell SD, et al. Value of clinical assessment of hemodynamics in advanced heart failure: the ESCAPE Trial. *Circ Heart Fail*. 2008;1(3):170-7. doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.769778](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.769778)
33. Forfia PR, Watkins SP, Rame E, Stewart KJ, Shapiro EP. Relationship between B-type natriuretic peptides and pulmonary capillary wedge pressure in the intensive care unit. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(10):1667-71. doi: [10.1016/j.jacc.2005.01.046](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.01.046)
34. Kazanegra R, Cheng V, Garcia A, Krishnaswamy P, Gardetto N, Clopton P, et al. A rapid test for B-type natriuretic peptide correlates with falling wedge pressures in patients treated for decompensated heart failure: a pilot study. *J Card Fail*. 2001;7(1):21-9. doi: [10.1054/jcaf.2001.23355](https://doi.org/10.1054/jcaf.2001.23355)
35. Pfisterer M, Buser P, Rickli H, Gutmann M, Erne P, Rickenbacher P, et al; TIME-CHF Investigators. BNP-guided VS symptom guided heart failure therapy: the Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure (TIME-CHF) randomized trial. *JAMA*. 2009;301(4):383-92. doi: [10.1001/jama.2009.2](https://doi.org/10.1001/jama.2009.2)
36. Januzzi Jr JL, Rehman SU, Mohammed AA, Bhardwaj A, Barajas L, Barajas J, et al. Use of amino-terminal Pro-B-Type natriuretic peptide to guide outpatient therapy of patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(18):1881-9. doi: [10.1016/j.jacc.2011.03.072](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.03.072)
37. Collins SP, Lindsell CJ, Peacock WF, Hedger VD, Askew J, Eckert DC, et al. The combined utility of an S3 heart sound and B-type natriuretic peptide levels in emergency department patients with dyspnea. *J Card Fail*. 2006;12(4):286-92. doi: [10.1016/j.cardfail.2006.01.012](https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2006.01.012)
38. Temporelli PL, Scapellato F, Eleuteri E, Imparato A, Giannuzzi P. Doppler echocardiography in advanced systolic heart failure, a noninvasive alternative to Swan-Ganz catheter. *Circ Heart Fail*. 2010;3(3):387-94. doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.809590](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.809590)
39. Nagueh SF, Bhatt R, Vivo RP, Krim SR, Sarvari SI, Russell K, et al. Echocardiographic evaluation of hemodynamics in patients with decompensated systolic heart failure. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011;4(3):220-7. doi: [10.1161/CIRCIMAGING.111.963496](https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.111.963496)
40. Stein JH, Neumann A, Preston LM, Constanzo MR, Parrillo JE, Johnson MR, et al. Echocardiographic for hemodynamic assessment of patients with advanced heart failure and potential heart transplant recipients. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(7):1765-72. doi: [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(97\)00384-7](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(97)00384-7)



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

## Implicações Práticas da Pesquisa de Viabilidade Miocárdica

### *Practical Implications of Myocardial Viability Studies*

Wilter dos Santos Ker,<sup>1</sup> Thais Helena Peixoto Nunes,<sup>1</sup> Marcelo Souto Nacif,<sup>2</sup> Claudio Tinoco Mesquita<sup>1</sup>

Setor de Medicina Nuclear - Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP) - Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ - Brasil<sup>1</sup>

Serviço de Radiologia - Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP) - Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ - Brasil<sup>2</sup>

### Resumo

Diversos métodos não invasivos, como novos exames de imagem, vem sendo aprimorados, a fim de somar esforços com os atuais em estimar o prognóstico de pacientes pós-injúria miocárdica. Este prognóstico é proporcional à viabilidade miocárdica, a qual tem sua avaliação reservada para pacientes portadores de doença arterial coronariana e insuficiência ventricular esquerda. Enquanto a viabilidade miocárdica se mostra como a capacidade de recuperação funcional do músculo com disfunção por redução de oxigênio fornecido por artérias coronárias obstruídas, a hibernação consiste na própria recuperação funcional após intervenções.

Este artigo propõe uma revisão sobre as bases fisiopatológicas do processo de viabilidade, métodos diagnósticos disponíveis, prognóstico e perspectivas para o futuro acerca dessa condição. Realizou-se pesquisa de busca bibliográfica informatizada em bases eletrônicas de dados, como PubMed, Lilacs, Cochrane e Scielo, onde foram selecionados os estudos de acordo com critérios pré-determinados.

Os estudos demonstram a capacidade de várias técnicas de imagem de identificar tecido viável em regiões disfuncionais do ventrículo esquerdo em decorrência de lesões em artérias coronárias. Estas técnicas podem identificar pacientes com potencial benefício da revascularização miocárdica e orientar o tratamento mais adequado.

### Introdução

A avaliação de viabilidade miocárdica por métodos não invasivos de imagem, fomenta atualmente diversas pesquisas, na busca pelos padrões de exames mais promissores e detentores de alta sensibilidade. Os resultados revelam a importância de uma avaliação correta dessa condição, indispensável para estratificação de risco e seleção de pacientes aptos à revascularização miocárdica. Por conta de a função cardíaca não ser uma variável dicotômica, alguns de seus aspectos medidos por meio de uma imagem podem não ser mensuráveis por

outro método de avaliação. Quando observados isoladamente, parâmetros como fração de ejeção, tamanho de cicatriz, da isquemia e da remodelação, além da duração da disfunção são úteis na orientação da estratégia terapêutica.<sup>1,2</sup>

Um estudo piloto,<sup>3</sup> porém, trabalhou uma abordagem multimodal de viabilidade, o que demonstrou maior valor dessas variáveis quando analisadas em combinação, pois permitem caracterização mais fidedigna da função do miocárdio. Por falta de maiores estudos, exames de imagem baseados em avaliação multimodal ainda não são recomendados. Cabe ressaltar que, mesmo a presença de miocárdio viável em grande área cardíaca sendo fator importante na decisão da revascularização, essa deve ser baseada na clínica apresentada pelo paciente, na evidência de isquemia, anatomia coronária e na função global e regional do ventrículo esquerdo (VE).<sup>4</sup>

A detecção da viabilidade miocárdica é um desafio frequente e de expressiva importância clínica, pois pode ser necessária em pacientes com o uso de terapia trombolítica pós-infarto, além de auxiliar certos cirurgiões e cardiologistas no estabelecimento de melhor conduta terapêutica entre estratégia intervencionista, angioplastia ou uso de revascularização miocárdica.<sup>5</sup> Esta avaliação vem a ser especialmente importante nos casos em que a revascularização miocárdica é considerada, haja vista as elevadas taxas de mortalidade e morbidade perioperatórias desses pacientes.<sup>6</sup>

Técnicas com base na Medicina Nuclear possuem grande sensibilidade na investigação de viabilidade, enquanto as técnicas responsáveis por avaliar reserva contrátil apresentam maior especificidade na avaliação. Alguns métodos de imagem, como tomografia computadorizada (TC), tomografia por emissão de pósitrons (PET), cintilografia miocárdica, ecocardiograma com dobutamina e ressonância magnética cardíaca (RMC) têm seus resultados exaustivamente pesquisados, na tentativa de reconhecimento do melhor método para investigação miocárdica.<sup>7</sup>

### Fisiopatologia

A viabilidade miocárdica refere-se aos cardiomiócitos vivos após injúria miocárdica, de acordo com função microscópica celular, metabólica e contrátil. O miocárdio é dito viável quando apresenta disfunção ventricular sem necrose tecidual, o que garante sua capacidade de recuperação funcional após a normalização do suprimento vascular. Dentro desse contexto, “miocárdio atordoado” e o “miocárdio hibernante” são subdivisões que, apesar de apresentarem características diferentes, a hibernação pode ser uma adaptação aos repetitivos episódios do chamado “miocárdio atordoado”, segundo Chareonthaitawee et al.<sup>8</sup> (Figura 1).

### Palavras-chave

Sobrevivência de Tecidos; Diagnóstico por Imagem; Revascularização Miocárdica / cirurgia; Miocárdio Atordoado / fisiopatologia.

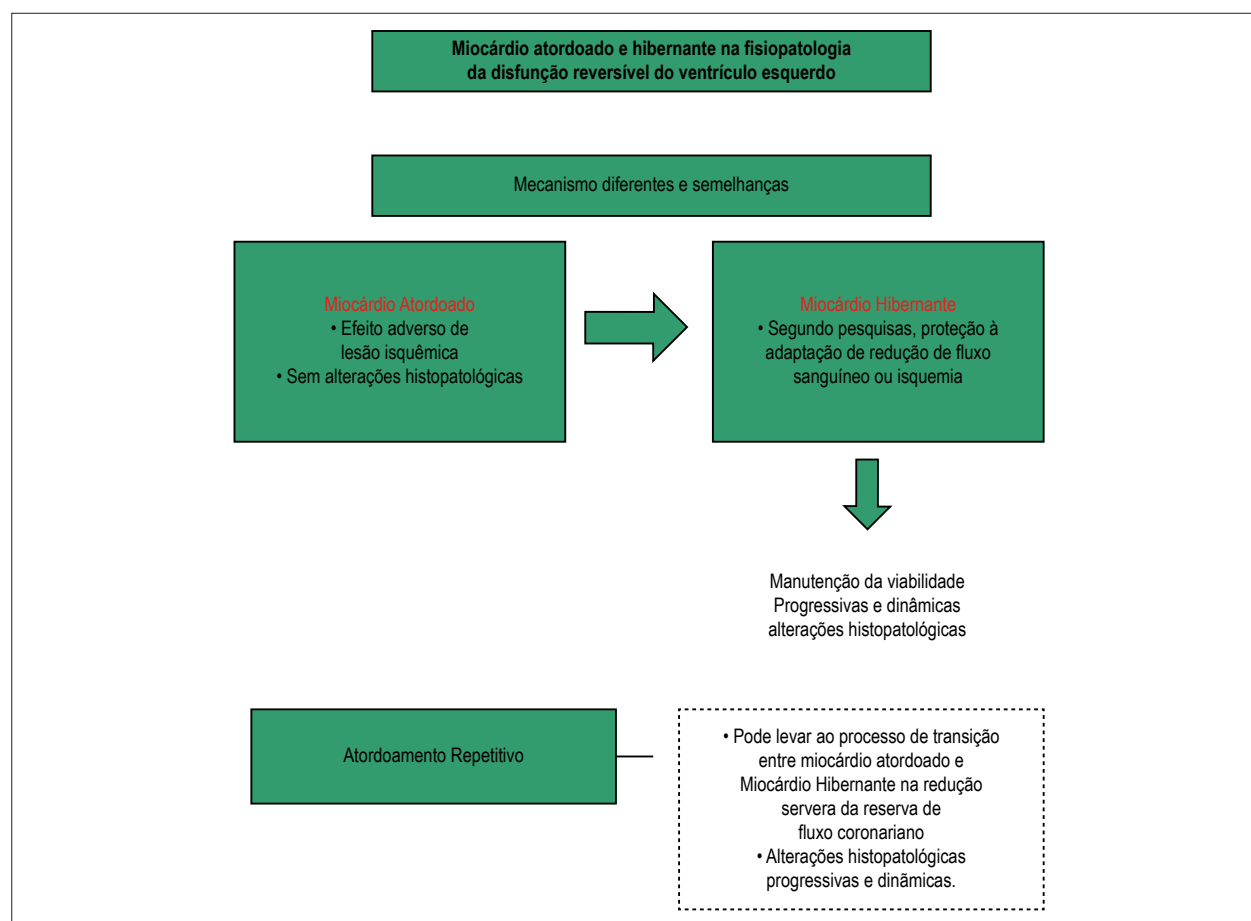
**Correspondência:** Wilter dos Santos Ker •

Rua Aroazes, 180, Apt 903. CEP 22775-060, Jacarepaguá, Rio de Janeiro, RJ - Brasil

E-mail: wiltersker@hotmail.com

Artigo recebido em 22/08/2017, revisado em 16/11/2017, aceito em 12/12/2017

DOI: 10.5935/abc.20180051



**Figura 1** – Características principais da fisiopatologia do miocárdio atordado e hibernante [baseado em Chareonthaitawee et al.<sup>8]</sup>

O “miocárdio atordado” recebe esta denominação, pois resulta de rápido episódio de oclusão coronária grave, com posterior restauração do fluxo sanguíneo coronário. A abrupta diminuição do fluxo causa disfunção contrátil, que persiste, mesmo após este ser restaurado. Há, geralmente, mínima necrose, mas a função ventricular pode permanecer prejudicada por tempo prolongado, o que pode variar de horas a semanas. Um grupo de pesquisadores,<sup>9</sup> avaliando a função ventricular em pacientes com coronariopatia, demonstraram que episódios repetitivos de isquemia podem levar a um atordoamento cumulativo, que contribui para o desenvolvimento da disfunção ventricular esquerda crônica pós-isquêmica. Um fator relevante é que graus semelhantes de disfunção ventricular esquerda em pacientes distintos podem estar associados a diferenças significativas da proporção de viabilidade miocárdica. Além disso, a viabilidade não está relacionada com a espessura de parede miocárdica, haja vista que afinamento de parede ventricular não significa ausência de viabilidade miocárdica.<sup>10</sup>

“Miocárdio hibernante” tem sido definido como regiões com grave disfunção sistólica com evidência de hipoperfusão em repouso;<sup>3</sup> representa um miocárdio com celularidade preservada, porém com fluxo sanguíneo reduzido, o que leva à função ventricular deprimida,

mesmo em repouso.<sup>11</sup> O postulado inicial sobre miocárdio hibernante caracterizava-o como adaptação à hipoperfusão crônica, porém não tão significativo a ponto de provocar infarto do miocárdio<sup>12</sup> e foi apoiado por estudos de áreas miocárdicas disfuncionais e com reduzido fluxo sanguíneo, que foram analisadas por RMC e técnicas de imagem PET.<sup>13,14</sup> A patogênese do miocárdio hibernante, contudo, ainda não foi elucidada e é motivo de estudos; acredita-se, entretanto, estar condicionada a uma possível redução da regulação funcional por comprometimento mitocondrial, a fim de proteger a célula muscular cardíaca do fenômeno isquêmico.<sup>11,15</sup> Sabe-se, porém, que a hibernação carrega consigo alterações celulares e extracelulares, que podem estar ligadas ao tempo de reversibilidade do processo,<sup>12</sup> que pode variar de dias até 14 meses.<sup>16,17</sup>

## Implicações clínicas

A avaliação de viabilidade pode contribuir de modo significativo na identificação dos pacientes nos quais o procedimento de revascularização pode levar à benefício, em especial melhora da função ventricular e da sobrevida. Para demonstrar a utilidade clínica da demonstração de viabilidade, uma metanálise foi feita com 24 estudos que avaliavam diferentes técnicas de detecção de viabilidade nos

portadores de doença arterial coronariana (DAC) crônica e disfunção miocárdica. A taxa de mortalidade anual no grupo com viabilidade miocárdica e em tratamento medicamentoso foi de 16%, contrastando com a taxa de mortalidade anual de 3,2% do grupo submetido à revascularização.<sup>18,19</sup>

Nos pacientes portadores de DAC, a disfunção ventricular esquerda pode ser causada por uma combinação de áreas de miocárdio viáveis e áreas de fibrose. A avaliação do músculo cardíaco com métodos de imagem oferece a possibilidade de identificar a localização, a quantidade de viabilidade presente no miocárdio disfuncional e a exequibilidade de revascularização anatômica, o que é essencial no planejamento terapêutico desses pacientes.<sup>11</sup>

Esta revisão propõe-se a abordar as bases fisiopatológicas do processo de viabilidade, métodos diagnósticos disponíveis, prognóstico e perspectivas de desenvolvimento dessa condição. Realizou-se pesquisa de busca bibliográfica informatizada nas bases eletrônicas de dados: PubMed, Lilacs, Cochrane e Scielo, em que foram selecionados os estudos de acordo com critérios pré-determinados.

## Métodos

Para satisfazer o objetivo do estudo e atingir o resultado proposto, foi realizada uma revisão descritiva da literatura científica com os estudos que avaliaram a acurácia diagnóstica dos mais diversos exames de imagem para mensuração de viabilidade miocárdica. Foram incluídos tanto demonstrando superioridade singular de determinado método de visualização por alguns, quanto comparando efetividade de métodos de imagem entre si, a partir da análise de outros autores.

### Critérios de inclusão

Tipos de estudo: Foram incluídos como artigos de revisão, os estudos que objetivaram mostrar a efetividade de exames de imagem em mensurar a viabilidade miocárdica pós-isquemia miocárdica.

População: os estudos selecionados envolvem pacientes cardiopatas, com história de infarto do miocárdio.

### Critérios de exclusão:

Foram excluídos estudos sem a descrição clara dos protocolos empregados para realização dos métodos diagnósticos avaliados, estudos sem a descrição da análise estatística empregada e estudos que não obedeciam aos critérios supracitados.

### Busca na base de dados:

Foram utilizadas as seguintes bases de dados eletrônicas para busca da literatura:

- PubMed/MEDLINE: Base de dados norte-americana que representa uma das maiores na área de saúde, com referências às revistas científicas sem limitação de data.

Foram utilizados os seguintes descritores para a busca no portal Pubmed: Myocardial viability; PET; CT; SPECT; Resonance Magnetic myocardial; Echocardiography.

- LILACS: Base de dados que integra o Sistema BIREME e envolve diversas revistas científicas, teses e livros.

Para a busca na base LILACS, foram utilizados os termos: Viabilidade do Miocárdio E estudos de viabilidade.

- COCHRANE: Base de dados com foco principal em revisões sistemáticas.

Na base COCHRANE, foram utilizados os termos "Myocardial viability".

## Métodos diagnósticos

### Avaliação de Viabilidade Miocárdica com Ecocardiograma com Dobutamina

A utilização da ecocardiografia de estresse com Dobutamina para a detecção de viabilidade miocárdica é um método eficaz nas fases aguda e crônica da DAC,<sup>20</sup> e seguro, com baixa incidência de eventos significativos<sup>21</sup> (em torno de 0,5%).<sup>21,22</sup> Este método apresenta valores favoráveis de sensibilidade (entre 77% e 89%) e de especificidade (entre 68% e 93%) não só na fase pós-infarto do miocárdio,<sup>23,24</sup> como também na fase crônica da DAC, 82% e 92%, respectivamente, conforme demonstrado por Marzullo e cols.<sup>25</sup>

### Avaliação da Viabilidade Miocárdica com a cintilografia com Sestamibi-<sup>99m</sup>Tc e potencialização com nitratos

Na avaliação da viabilidade miocárdica de rotina, uma técnica amplamente disponível é a cintilografia com Sestamibi-<sup>99m</sup>Tc utilizando nitratos para potencialização da perfusão. Os nitratos permitem melhorar o padrão do fluxo nos vasos estenosados e colaterais, responsáveis pela irrigação de áreas hipoperfundidas, o que aumenta o potencial de detecção de tecido viável, em especial com o Sestamibi-<sup>99m</sup>Tc.<sup>11</sup> Esse potencial de detecção é garantido graças ao fato de absorção e retenção de sestamibi serem dependentes de perfusão, integridade de membrana celular e potencial de membrana (função mitocondrial), sendo esses, portanto, os marcadores de tecido viável.<sup>25-27</sup> Schinkel AF et al.,<sup>28</sup> constataram que, após o uso de nitratos, a imagem com Sestamibi-<sup>99m</sup>Tc tem uma sensibilidade de 81% e especificidade de 69% para presença de viabilidade, resultado que se mostra inferior à avaliação pelo PET-FDG-<sup>18</sup>F.<sup>28</sup> Na Figura 1, ilustramos um caso onde o defeito perfusional em repouso, atribuído inicialmente à área de infarto, apresentou normalização após a abertura da oclusão coronária na artéria descendente anterior, demonstrando miocárdio viável. Estes achados demonstram a limitação prática da interpretação das imagens com Sestamibi-<sup>99m</sup>Tc para detecção de fibrose miocárdica e viabilidade.

Na maioria dos estudos sobre Sestamibi-<sup>99m</sup>Tc adicionado à nitrato, são obtidos dois padrões de imagens: imagem de repouso e imagem nitrato-aumentada. A reversibilidade da lesão (por preenchimento) é considerada como indicativo de viabilidade. Sciagra et al.,<sup>29</sup> estudaram 105 pacientes com DAC crônica e disfunção ventricular esquerda submetidos à imagem por sestamibi com nitrato, demonstrando que o preditor mais importante de prognóstico foi o número de áreas disfuncionais não revascularizadas com miocárdio viável, obtidas por imagens usando Sestamibi-<sup>99m</sup>Tc.<sup>28,29</sup> (Figura 2).

### Avaliação da viabilidade miocárdica com Tálío<sup>201</sup>

O Tálío<sup>201</sup>, tem algumas limitações para o seu uso de rotina, pois tem maior meia-vida física, possui relativa baixa energia dos fótons e baixo fluxo de fótons, gerando imagens de menor taxa de contagens, o que pode acarretar mais artefatos de atenuação e, consequentemente, imagens de qualidade sub-ótima.<sup>4</sup>

Entretanto, o Tálío<sup>201</sup> tem a vantagem de apresentar um transporte ativo para interior da célula miocárdica, o que aumenta a sua acurácia para detecção do miocárdio viável. Para tanto, dois protocolos são mais frequentemente empregados: estresse-redistribuição-reinjeção e o repouso-redistribuição. Enquanto o primeiro foca em dados sobre isquemia induzida pelo esforço e viabilidade, o segundo se restringe a informações restritas à viabilidade<sup>26</sup> (Figura 3).

A cintilografia de perfusão por Tálío<sup>201</sup> pode mostrar diferentes defeitos de perfusão, que variam numa faixa de totalmente reversíveis à irreversíveis. Essa classificação varia de acordo com o grau de melhora na atividade das imagens tardias.<sup>7</sup>

Os critérios de especificidade e sensibilidade do método foram analisados por Schinkel et al.,<sup>28</sup> a partir de metanálise que apresentou sensibilidade de 87% e especificidade de 54% na predição de recuperação pós-revascularização. Alguns estudos sugerem que a melhora da função sistólica não é obrigatória para acarretar benefício clínico, sendo observado melhor prognóstico, apesar de não se encontrar melhora da fração de ejeção de alguns pacientes.<sup>4,11,26,28</sup>

### Avaliação da Viabilidade Miocárdica com FDG-<sup>18</sup>F PET

O FDG-<sup>18</sup>F PET é considerado o padrão-ouro dentre as diversas modalidades de imagem disponíveis.<sup>30,31</sup> A fluordesoxiglicose (FDG) é utilizada para avaliar o metabolismo de glicose cardíaco, por ser um análogo deste carboidrato. Dessa forma, a captação do marcador nos miócitos é similar à utilização de glicose.<sup>4</sup>

Em estados de jejum alimentar, o miocárdio utiliza de modo preferencial ácidos graxos livres como fonte de energia, enquanto no período pós-prandial, recorre à glicose (com níveis maiores de insulina circulantes).<sup>5</sup> Como o metabolismo

dos ácidos graxos livres é dependente de oxigênio, na vigência de isquemia miocárdica, há preferência por consumo de glicose (via glicolítica), sendo este consumo a marca do miocárdio viável.<sup>5,32-35</sup>

O PET com FDG-<sup>18</sup>F tem sensibilidade e especificidade médias de 92% e 63%, respectivamente, quando avaliam a probabilidade de melhoria funcional do músculo pós-revascularização. Grande parte dos estudos utilizam dados comparativos de perfusão e da captação de FDG-<sup>18</sup>F, sendo as áreas hipoperfundidas que apresentam metabolismo de glicose preservado as áreas de miocárdio viável.<sup>26,28,32-34</sup> (Figura 4).

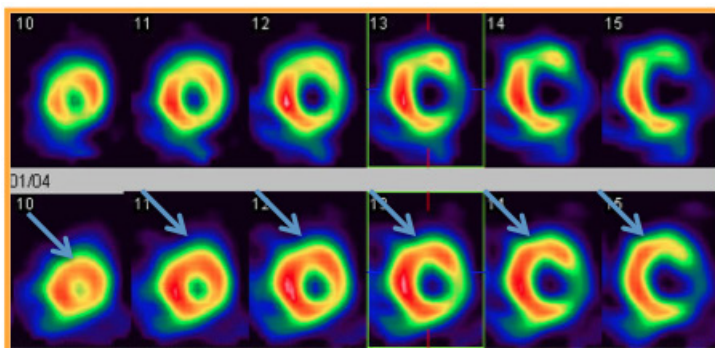
A melhora global do VE também pode ser verificada pelo FDG-<sup>18</sup>F. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) tem uma melhora média de 37% para 47% em pacientes com viabilidade miocárdica detectada pelo PET com FDG-<sup>18</sup>F após revascularização. Naqueles que não possuíam essa condição, a FEVE permaneceu praticamente inalterada (39% x 40%).<sup>31,34-39</sup>

### Avaliação da Viabilidade Miocárdica com tomografia computadorizada (TC)

A TC é a técnica mais recente e amplamente utilizada para realização de angiografia coronariana. Atualmente, há três técnicas diferentes de TC cardíaca: angiografia coronariana, com contraste iodado e a não contrastada. Todas apresentam capacidade de fornecer informações sobre viabilidade miocárdica.<sup>40-42</sup>

A angiografia coronariana por TC apresenta elevado valor preditivo negativo (>95%) na exclusão de DAC epicárdica, desenvolvendo papel crescente na avaliação de pacientes com dor torácica. Pode ainda fornecer informações importantes na avaliação de pacientes com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, na suspeita de cardiopatia congênita ou de anomalia coronariana.<sup>42</sup>

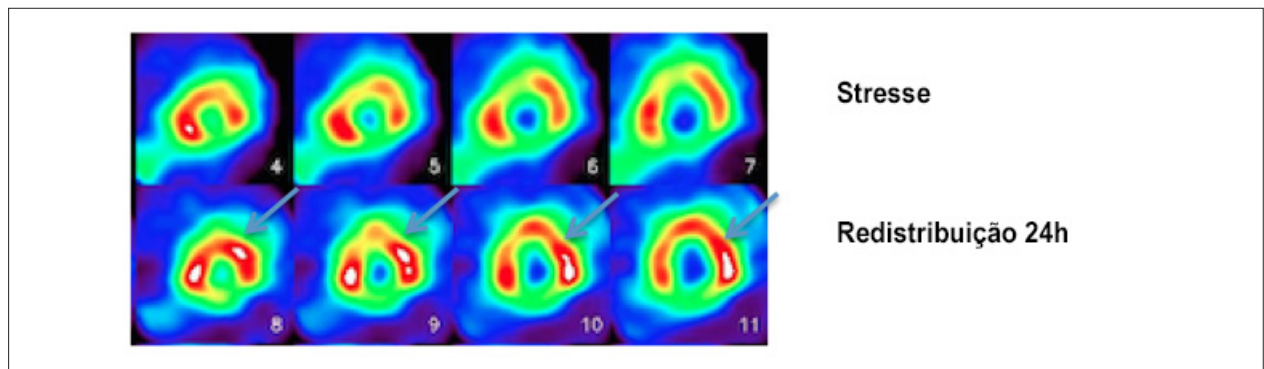
A TC com realce tardio utiliza princípio similar à ressonância magnética (RM) com gadolínio para estudo de imagem de cicatriz miocárdica. O contraste iodado da TC acaba por aumentar as unidades de Hounsfield nos tecidos que apresentem contraste, graças à atenuação dos raios X



Repouso

Repouso com Nitrato

**Figura 2** – Cintilografia de Perfusão Miocárdica com Sestamibi-<sup>99m</sup>Tc etapa repouso nas imagens da linha superior e Sestamibi-<sup>99m</sup>Tc etapa repouso com nitrato nas imagens da linha inferior, mostrando melhora do padrão perfusional nos segmentos anterior (apical, médio e basal) e ântero-lateral (médio e basal)



**Figura 3** – Cintilografia de Perfusão Miocárdica para pesquisa de Viabilidade do Miocárdio com  $T\acute{a}lio^{201}$ , etapa stresse na linha superior e etapa de redistribuição 24 horas após a injeção do radiotraçador  $T\acute{a}lio^{201}$  nas imagens da linha inferior, revelando melhora da perfusão nos segmentos anterior (apical, médio e basal) e ântero-lateral (médio e basal), infero-lateral (médio e basal).

desse método de imagem. Assim, o músculo cardíaco pode ser visualizado na fase arterial precoce sugerindo obstrução de natureza macro ou microvascular. Ao ser observado com 5 a 10 minutos após injeção de contraste iodado com aumento do realce, a obstrução é sugestiva de infarto, pelo acúmulo de contraste extracelular.<sup>41,42</sup>

Por último, a TC não contrastada pode revelar aneurismas calcificados do ventrículo esquerdo, por obter imagens semelhantes às obtidas durante as varreduras de correção de atenuação ou escore de cálcio.<sup>41,42</sup>

Algumas vantagens que a TC cardíaca traz são a possibilidade de realização em conjunto com a TC coronariana, necessitando somente de acréscimo de alguns minutos ao protocolo da angiografia; alta resolução espacial, sendo de grande valor na avaliação de pequenos infartos; resolução praticamente isotrópica e reconstrução 3D fidedigna de dados, pela pequena espessura de cortes; possibilidade de realização do exame em pacientes portadores de marca-passos e outros dispositivos metálicos. Como desvantagens, entretanto, pode-se citar a necessidade de maior carga radioativa para aquisição de imagens adicionais após imagem coronariana, e capacidade de localização do infarto e transmuralidade pior quando comparada à RMC.<sup>43</sup>

#### Avaliação da viabilidade miocárdica com RM

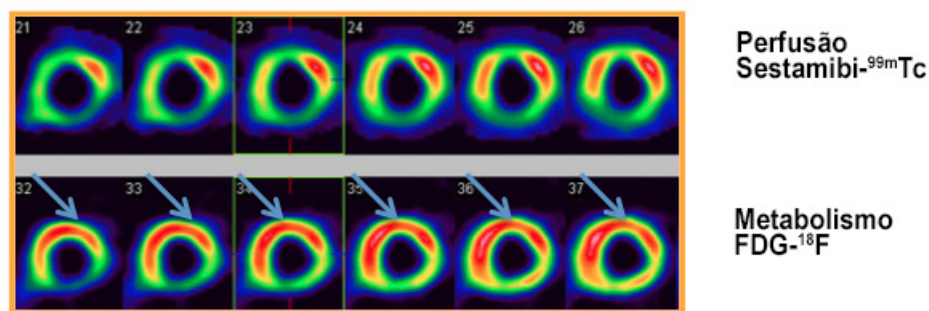
A RM é um método de grande eficiência para pesquisa de viabilidade miocárdica<sup>26</sup> e vem desempenhando importante papel na prática clínica, sendo considerado por muitos também como padrão-ouro da avaliação da função ventricular esquerda. A RM permite avaliar a disfunção ventricular esquerda por doença isquêmica crônica, por meio da avaliação de reserva contrátil com dobutamina de baixa dose e, mais importantemente, a presença de fibrose pela avaliação do realce tardio por gadolínio. Em sua meta-análise, Romero et al.,<sup>44</sup> concluem que RM com dobutamina em baixa dose apresenta elevada sensibilidade e especificidade (81% e 91%, respectivamente), enquanto RM com realce tardio por gadolínio possui 95% de sensibilidade e 51% de especificidade, e alta precisão na determinação

de parâmetros, como fração de ejeção, volume e massa do VE, movimento da parede regional e espessamento do miocárdio.<sup>45,46</sup> A espessura da parede do VE ao final da diástole é importante para o afastamento de viabilidade.

A mais notável característica da RM é a alta resolução espacial. Por isso, ganha destaque no diagnóstico de áreas isquêmicas que não conseguem ser detectadas por outros métodos, graças à qualidade de imagem superior. A RM também pode ser particularmente útil na avaliação de fluxo sanguíneo do miocárdio em repouso nas regiões hibernantes de uma coronária estenosada e na melhoria da contratilidade miocárdica local após revascularização coronariana.<sup>13,47</sup>

O uso do gadolínio como meio de contraste na RM possibilita a detecção de efeitos de perfusão, obstrução microvascular e a diferenciação entre necrose transmural e necrose subendocárdica.<sup>48</sup> O gadolínio tem baixo risco de nefrotoxicidade, exceto nos portadores de insuficiência renal terminal, em que pode haver o risco de toxicidade sistêmica. Os agentes gadolínio-quelados distribuem-se no espaço extracelular, não penetram em células com membranas intactas, porém podem se acumular nos miócitos com ruptura de membrana (por infarto agudo do miocárdio, por exemplo) e em áreas de fibrose<sup>10</sup> (Figura 5).

A probabilidade de recuperação da função após a revascularização é proporcional à natureza transmural do infarto agudo do miocárdio. Um indicador muito importante sobre melhora da função miocárdica é a quantidade de realce tardio observado na RM, pois há redução progressiva da melhora na função à medida que ocorre o aumento da origem transmural do tecido cicatricial. Kim et al.,<sup>46</sup> avaliaram a capacidade do realce tardio miocárdico avaliado pela RM prever a recuperação funcional após revascularização miocárdica. Cerca de 80% dos segmentos com < 25% de fibrose transmural apresentaram recuperação funcional após revascularização, enquanto que somente 10% dos segmentos com transmuralidade > 50% recuperaram após revascularização. Selvanayagam et al.,<sup>47</sup> mostram a RM por realce tardio como um poderoso preditor de viabilidade pós revascularização, sugerindo importância para este método diagnóstico na avaliação clínica de viabilidade.



**Figura 4** – Cintilografia de perfusão do miocárdio com Sestamibi-<sup>99m</sup>Tc na linha superior e PET FDG-<sup>18</sup>F para pesquisa de viabilidade miocárdica na linha inferior, revelando melhora da perfusão/metabolismo nos segmentos anterior (apical, médio e basal), septo-apical, ântero-spetal (médio e basal) e infero-septal (médio e basal), padrão “mismatch”.

A espessura da parede do VE pode trazer informações importantes sobre a presença de viabilidade. Estudo de Schinkel et al.,<sup>26</sup> apontou que espessura menor que 5 mm ao final da diástole está associada a uma menor probabilidade de não recuperação da função após revascularização.

Como consequência destas análises, pode-se prever que segmentos com espessura de parede inferior a 5,5 mm na fase final da diástole nunca mostram recuperação funcional após cirurgia. Além disso, os segmentos com 5,5 mm de espessura nem sempre mostram melhora na sua função após a revascularização, ficando dependentes da possível relação com a presença de infarto de característica não transmural. Esses segmentos contêm tecido cicatricial em camada subendocárdica, com viabilidade residual no epicárdio. Dessa forma, um afinamento significativo da parede indica tecido cicatricial, com pouca probabilidade de recuperação pós revascularização; entretanto, evidências sugerem que a recuperação pode ocorrer, mas deve ser excluído tecido cicatricial na RM.<sup>10</sup>

Gerber et al.,<sup>49</sup> demonstraram que a RM cardíaca foi de grande importância na diferenciação entre o grupo com miocardiopatia isquêmica e disfunção grave de VE que se beneficiaria da revascularização miocárdica. A RM cardíaca pode, definitivamente, ser realizada em toda miocardiopatia isquêmica com disfunção do VE para caracterização de viabilidade miocárdica.<sup>50</sup> As grandes limitações dessa técnica, entretanto, são o elevado custo, a dificuldade em realizar o exame em pacientes com dispositivos implantados e a disponibilidade limitada.<sup>10</sup>

## PET-RM

Uma nova técnica – PET-RM começa a ser estudada, porém ainda com disponibilidade limitada. O método tem a vantagem de reunir a elevada resolução espacial da RM com a sensibilidade do PET, sem excesso de radiação ionizante. Ao contrário de PET-CT, entretanto, o sinergismo da combinação de PET e MR ainda precisa ser avaliado.

Comparando-se espessura de parede do VE no final da diástole na RM com o uso da glicose pelo FDG-<sup>18</sup>F PET, demonstrou-se que as regiões com espessura de parede inferior a 5,5 mm no final da diástole sofreram redução da utilização da glicose, enquanto as regiões com espessura de 5,5 mm não

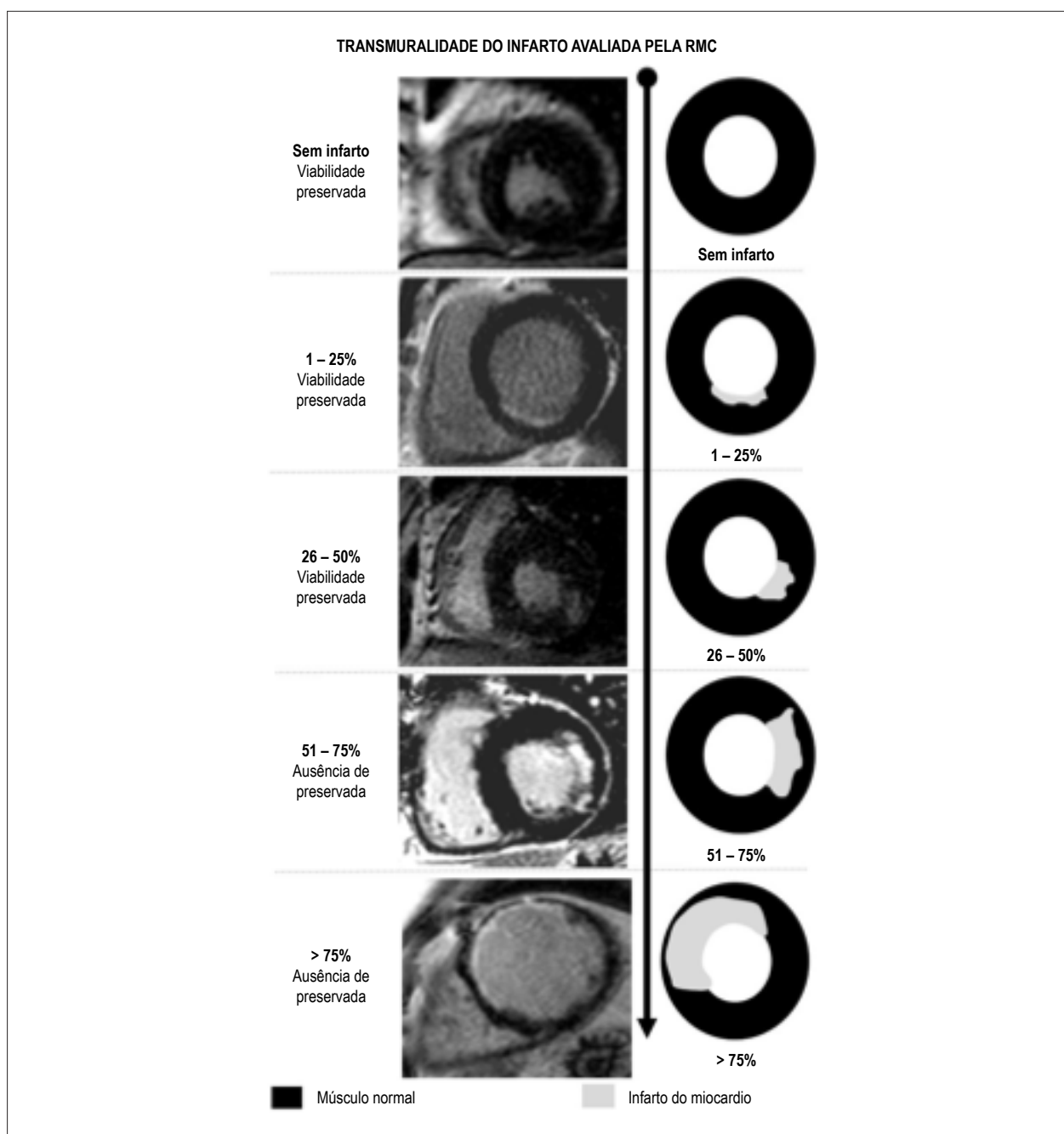
consumiram o carboidrato.<sup>51</sup> Apesar de ainda serem temas de estudo, as aplicações cardíacas do PET-RM incluem a localização específica das lesões, e podem orientar a intervenção terapêutica.<sup>52</sup> Dados preliminares apontam para a possibilidade do PET-RM de mensuração da resposta inflamatória após infarto do miocárdio e da neoangiogênese.<sup>52,53</sup> A RM pode auxiliar na avaliação da extensão da cicatriz, enquanto o PET caracteriza o subepicárdio e estima a probabilidade de recuperação funcional das áreas que não são portadoras de cicatrizes.<sup>51</sup>

## Comparação entre as diversas técnicas:

Para fins práticos, as técnicas de pesquisa de viabilidade mais adequadas são aquelas em que o clínico ou a instituição tem maior experiência. A ecocardiografia com dobutamina apresenta, de modo geral, elevado valor preditivo positivo, mostrando-se, portanto, mais específica, enquanto as técnicas de Medicina Nuclear são mais sensíveis ao diagnóstico, com um significativo valor preditivo negativo, como pode ser visto no estudo de Panza et al.,<sup>54</sup> que avaliou, comparativamente, a ecocardiografia com cintilografia miocárdica por Tálzio<sup>201</sup>. Sadehian et al.,<sup>55</sup> avaliaram segmentos acinéticos viáveis por Sestamibi-<sup>99m</sup>Tc, em repouso, e viram que estes são mais frequentes do que o número de segmentos com resposta contrátil à dobutamina. Dessa forma, tem sido proposto que a ecocardiografia, pela sua maior disponibilidade, poderia ser o primeiro exame na pesquisa de viabilidade e, como segunda linha de investigação, poderia-se optar por método nuclear, a fim de rastrear pacientes com viabilidade adicional.<sup>56</sup>

O uso de Sestamibi-<sup>99m</sup>Tc tem sido utilizado com alternativa ao Tálzio<sup>201</sup>, pela melhor qualidade de imagem associada e menor exposição à radiação com o primeiro. Em casos em que as imagens com Sestamibi-<sup>99m</sup>Tc não sejam conclusivas, ou em que haja possibilidade clínica de maior extensão de viabilidade, o uso do Tálzio<sup>201</sup> é indicado por sua maior taxa de detecção, em especial em regiões de grave hipoperfusão.<sup>25</sup>

Um excelente método de avaliação de miocárdio hibernante é o FDG-<sup>18</sup>F PET, pela sensibilidade superior na detecção do miocárdio disfuncional, mas viável. Uma meta-análise<sup>35</sup> demonstrou uma sensibilidade de 93% para essa técnica,<sup>35</sup> Apresenta, entretanto, menor especificidade de 58%.<sup>57-59</sup>



**Figura 5** – Padrões da transmurabilidade do infarto na presença e na ausência de viabilidade revelados pela ressonância magnética cardíaca (RMC).

Em relação à RM e técnicas de medicina nuclear, a comparação da RM com contraste, ecocardiograma com dobutamina e Tálzio<sup>201</sup> repouso-redistribuição, obteve concordância de 83% e 75%, respectivamente.<sup>60</sup> Klein et al.,<sup>51</sup> comparando RM com contraste e o FDG-<sup>18</sup>F PET, demonstraram boa concordância entre as duas técnicas, de modo que, nos pacientes com DAC e FEVE muito reduzida, a técnica de RM pode identificar áreas de fibrose com resultados muito próximos aos obtidos por PET, a partir da comparação de fluxo e metabolismo de glicose. A RM oferece, ainda, outros

parâmetros de viabilidade tecidual, como espessura da parede, reserva contrátil e realce tardio.<sup>59-62</sup>

Comparativamente com a TC, a RM apresenta ainda, maior resolução de contraste para tecidos moles, sem a necessidade de exposição à radiação. Os pacientes que não podem ser abordados por RM por conta de marca-passos, cardioversores implantáveis ou válvulas cardíacas mecânicas podem encontrar na TC uma opção. Nesses casos, o PET também é uma boa alternativa.<sup>41</sup> A Tabela 1 resume o comparativo sobre os métodos de avaliação de viabilidade miocárdica.

## Artigo de Revisão

**Tabela 1 – Comparação entre os métodos na avaliação da viabilidade**

|                                    | Dose de radiação | Redistribuição do contraste/traçador | Tempo de protocolo                             | Fases de contraste* | Sensibilidade | Especificidade |
|------------------------------------|------------------|--------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------|---------------|----------------|
| Ecocardiograma com Dobutamina      | n/a              | n/a                                  | 30 min                                         | n/a                 | 77-89%        | 68-93%         |
| Sestamibi- <sup>99m</sup> Tc SPECT | Moderada         | Não ocorre                           | 90 a 120 min                                   | Duas injeções       | 81%           | 69%            |
| Tálio <sup>201</sup> SPECT         | Alta             | Ocorre                               | 3h com imagens adicionais em 24h se necessário | Uma injeção         | 87%           | 54%            |
| FDG- <sup>18</sup> F PET           | Moderada         | Não ocorre                           | 1h                                             | Uma injeção         | 92%           | 63%            |
| AngioTC coronária / realce tardio  | Moderada         | Não ocorre                           | 25 minutos                                     | Duas injeções       | n/a           | n/a            |
| Ressonância Magnética Cardíaca     | n/a              | Não ocorre                           | 35 minutos                                     | Duas injeções       | 92-95%        | 51-89%         |

*n/a: não aplicado; ED: estresse induzido por Dobutamina; Gad - Realce Tardio por Gadolínio. \*As fases de contraste estão relacionadas à melhor avaliação quando se faz o protocolo com injeção de contraste apenas na fase de estresse ou nas duas fases, estresse e repouso. SPECT: tomografia computadorizada por emissão de fóton único; FDG-<sup>18</sup>F: fluorodesoxiglucose; PET: tomografia por emissão de pósitrons*

### Prognóstico:

Os estudos observacionais sugerem que a presença de miocárdio viável está diretamente relacionada à evolução favorável da função ventricular esquerda e a um bom prognóstico após revascularização. Os pacientes que parecem se beneficiarem mais da revascularização cirúrgica são aqueles portadores de sintomas isquêmicos e disfunção ventricular esquerda grave. Dessa forma, deve ser levado em consideração um significativo risco perioperatório contra uma melhora na mortalidade tardia.<sup>62-66</sup>

### Comparação com estudos randomizados de viabilidade miocárdica

Atualmente, há poucas evidências sobre estudos randomizados abordando o tema, com resultados conflitantes.

#### Estudo stich

Estudo multicêntrico, randomizado, no qual 1212 pacientes foram incluídos, sendo que 601 foram submetidos à avaliação de viabilidade miocárdica. Os exames de imagem adotados foram ecocardiografia com dobutamina (130 pacientes) ou SPECT (321 pacientes), ou ainda, ambos os métodos (150 pacientes).<sup>67</sup> No estudo de viabilidade miocárdica do STICH, 298 participantes foram aleatoriamente escolhidos para receber tratamento conservador e revascularização cirúrgica e 303 pacientes receberam tratamento farmacológico isoladamente. A mediana do tempo de acompanhamento foi de 56 meses (mínimo 12 meses-máximo 100 meses).<sup>67</sup> Como resultado, não foi encontrado benefício estatisticamente significativo sobre mortalidade com a intervenção cirúrgica, nem a avaliação de viabilidade miocárdica mostrou benefício importante em relação à intervenção cirúrgica, o que leva a crer que a avaliação de miocárdio viável não diferencia os pacientes que se beneficiariam da revascularização, comparando com os adeptos à terapia médica isolada.<sup>67</sup>

O estudo STICH, mesmo com suas limitações e vieses, representa, até então, a maior análise sobre a influência

da viabilidade miocárdica sobre os desfechos clínicos dos pacientes portadores de cardiomiopatia isquêmica, além de ser pioneiro na avaliação do resultado diferencial entre revascularização e terapia médica farmacológica.<sup>67</sup>

#### Estudo PARR-2

Estudo desenhado para avaliar a eficácia do FDG-<sup>18</sup>F PET em relação à pacientes com disfunção de VE, a partir da estratificação de risco e da identificação daqueles que mais se beneficiariam com a revascularização miocárdica. Foram incluídos 430 pacientes com FEVE < 35% e DAC, separados em dois grupos: tratamento padrão (n = 212) e tratamento assistido por PET-FDG (n = 218).<sup>68</sup>

No primeiro ano, o estudo PAAR-2 não demonstrou diferença significativa entre os grupos quanto aos desfechos primários, como morte por causa cardíaca, infarto agudo do miocárdio ou hospitalização por causa cardíaca (30% vs. 36% p = 0.15). No grupo em que se utilizou o PET, no entanto, houve posteriormente redução significativa no desfecho primário, ao longo do período de acompanhamento (Razão de Risco 0,62, IC 95% 0,42 a 0,93; p = 0,019).<sup>68</sup>

#### Perspectivas

A viabilidade miocárdica ainda é um tema de importância clínica e motivos de estudos clínicos e de ciência translacional. A base fisiopatológica da disfunção isquêmica do VE parece estar correlacionada com os eventos de atordoamento miocárdico, hibernação ou necrose miocárdica. Os métodos de imagem para avaliação de tecido muscular cardíaco viável tem características operacionais próprias e que devem ser adequadas ao paciente e suas características individuais. A detecção de viabilidade miocárdica pode ser um importante preditor da resposta à revascularização, da determinação de prognóstico em longo prazo e auxiliar, desta forma, a tomada de decisão sobre a conduta médica.

FDG-<sup>18</sup>F PET e RMC são as modalidades consideradas de eleição para a detecção de viabilidade em virtude de

suas elevadas taxas de sensibilidade e especificidade, sendo a ecocardiografia e a cintilografia miocárdica métodos aceitáveis pela sua ampla disponibilidade e acessibilidade. Com relação ao impacto na conduta médica, não existem estudos definitivos que demonstrem benefício da pesquisa de viabilidade miocárdica na mudança do prognóstico dos pacientes, o que ressalta a necessidade e a oportunidade de maiores pesquisas na área, pois o tema é de grande relevância.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Ker WS, Nunes THP, Nacif MS, Mesquita CT; Obtenção de financiamento: Ker WS, Nacif MS, Mesquita CT

## Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

## Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Wilter dos Santos Ker pela Universidade Federal Fluminense.

## Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

## Referências

- Anavekar NS, Chareonthaitawee P, Narula J, Gersh BJ. Revascularization in patients with severe left ventricular dysfunction: is the assessment of viability still viable? *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(24):2874-87.
- Ling LF, Marwick TH, Flores DR, Jaber WA, Brunken RC, Cerqueira MD, et al. Identification of therapeutic benefit from revascularization in patients with left ventricular systolic dysfunction: Inducible ischemia versus hibernating myocardium. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6(3):363-72.
- Narula J, Dawson MS, Singh BK, Amanullah A, Acio ER, Chaudhry FA, et al. Noninvasive characterization of stunned, hibernating, remodeled and nonviable myocardium in ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(6):1913-9.
- Zaret BL, Beller GA. Clinical Nuclear Cardiology: state of the heart and future directions. 4th ed. Amsterdam: Elsevier; 2006 p. 31-4, 495-555.
- Ragosta M, Beller GA. The noninvasive assessment of myocardial viability. *Clin Cardiol*. 1993;16(7):531-8.
- Solar M, Zizka J, Klzo L, Tintera J, Vizda J, Ceral J. Contrast-enhanced magnetic resonance and thallium scintigraphy in the detection of myocardial viability: a prospective comparative study. *Int Heart J*. 2006;47(4):521-32.
- Fernandes H, Sousa A, Campos J, Patrício J, Oliveira A, Vieira T, et al. [Myocardial viability assessment]. *Acta Med Port*. 2011 Dec;24 Suppl 4:989-94.
- Chareonthaitawee P, Gersh BJ, Araoz PA, Gibbons RJ. Revascularization in severe left ventricular dysfunction: the role of viability testing. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(4):567-74.
- Barnes E, Dutka DP, Khan M, Camici PG, Hall RJ. Effect of repeated episodes of reversible myocardial ischemia on myocardial blood flow and function in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002;282(5):H1603-8.
- Camici PG, Prasad SK, Rimoldi OE. Stunning, hibernation, and assessment of myocardial viability. *Circulation*. 2008;117(1):103-14.
- Demirkol MO. Myocardial viability testing in patients with severe left ventricular dysfunction by SPECT and PET. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2008 Nov;8 Suppl 2:60-70.
- Lim SP, Mc Ardle BA, Beanlands RS, Hessian RC. Myocardial viability: it is still alive. *Semin Nucl Med*. 2014;44(5):358-74.
- Selvanayagam JB, Jerosch-Herold M, Porto I, Sheridan D, Cheng AS, Petersen SE, et al. Resting myocardial blood flow is impaired in hibernating myocardium: a magnetic resonance study of quantitative perfusion assessment. *Circulation*. 2005;112(21):3289-96.
- Conversano A, Walsh JF, Geltman EM, Perez JE, Bergmann SR, Gropler RJ. Delineation of myocardial stunning and hibernation by positron emission tomography in advanced coronary artery disease. *Am Heart J*. 1996;131(3):440-50.
- Canty JM Jr, Fallavollita JA. Hibernating myocardium. *J Nucl Med*. 2005;12(1):104-19.
- Vanoverschelde JL, Wijns W, Borgers M, Heyndrickx G, Depré C, Flameng W, et al. Chronic myocardial hibernation in humans: from bedside to bench. *Circulation*. 1997;95(7):1961-71.
- Bax JJ, Visser FC, Poldermans D, Elhendy A, Cornel JH, Boersma E, et al. Time course of functional recovery of stunned and hibernating segments after surgical revascularization. *Circulation*. 2001;104(12 Suppl 1):I314-8.
- Arai AE. Myocardial infarction and viability with an emphasis on imaging delayed enhancement. In: Kwong RY. (ed.). Cardiovascular magnetic resonance imaging. Totowa (NJ): Humana Press Inc; 2008. p. 351-75.
- Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Nucl Cardiol*. 2002;39(7):1151-8.
- Pierard LA, De Landsheere CM, Berthe C, Rigo P, Kulbertus HE. Identification of viable myocardium by echocardiography during dobutamine infusion in patients with myocardial infarction after thrombolytic therapy: comparison with positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15(5):1021-3.
- Picano E, Mathias W Jr, Pingitore A, Bigi R, Previtali M. Safety and tolerability of dobutamine-atropine stress echocardiography: a prospective, multicenter study. *Lancet*. 1994;344(8931):1190-2.
- Cortigiani L, Bigi R, Cigli G, Coletta C, Mariotti E, Dodi C, et al. Prognostic implications of intraventricular conduction defects in patients undergoing stress echocardiography for suspected coronary artery disease. *Am J Med*. 2003;115(1):12-8.
- Salustri A, Elhendy A, Garyfallidis P, Ciavatti M, Cornel JH, ten Cate FJ, et al. Prediction of improvement of ventricular function after acute myocardial infarction using low-dose dobutamine stress echocardiography. *Am J Cardiol*. 1994;74(9):853-6.
- Elhendy A, Trocino G, Salustri A, Cornel JH, Roelandt JR, Boersma E, et al. Low-dose dobutamine echocardiography and rest-redistribution thallium-201 tomography in the assessment of spontaneous recovery of left ventricular function after recent myocardial infarction. *Am Heart J*. 1996;131(6):1088-96.

## Artigo de Revisão

25. Marzullo P, Parodi O, Reichenhofer B, Sambuceti G, Picano E, Distant A, et al. Value of rest – thallium-201/technetium-99 sestamibi and dobutamine echocardiography for detecting myocardial viability. *Am J Cardiol.* 1993;71(2):166-72.
26. Schinkel AF, Poldermans D, Elhendy A, Bax JJ. Assessment of myocardial viability in patients with heart failure. *J Nucl Med.* 2007;48(7):1135-46.
27. Giogetti A, Marzullo P, Sambuceti G, Di Quirico S, Kusch A, Landi P, et al; Baseline/postnitrate Tc-99m tetrofosmin mismatch for the assessment of myocardial viability in patients with severe left ventricular dysfunction: comparison with baseline Tc-99m tetrofosmin scintigraphy/FDG PET imaging. *J Nucl Cardiol.* 2004;11(12):142-51.
28. Schinkel AF, Bax JJ, Poldermans D, Elhendy A, Ferrari R, Rahimtoola SH. Hibernating myocardium: diagnosis and patient outcomes. *Curr Probl Cardiol.* 2007;32(7):375-410.
29. Sciagra R, Pellegri M, Pupi A, Bolognese L, Bisi G, Carnovale V, et al. Prognostic implications of Tc-99m sestamibi viability imaging and subsequent therapeutic strategy in patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(3):739-45.
30. Tillisch J, Brunken R, Marshall R, Schwaiger M, Mandelkern M, Phelps M, et al. Reversibility of cardiac wall-motion abnormalities predicted by positron tomography. *N Engl J Med.* 1986;314(14):884-8.
31. Maddahi J, Schelbert H, Brunken R, Di Carli M. Role of thallium-201 and PET imaging in evaluation of myocardial viability and management of patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Nucl Med.* 1994;35(4):707-15.
32. Marshall RC, Tillisch JH, Phelps ME, Huang SC, Carson R, Henze E, et al. Identification and differentiation of resting myocardial ischemia in man with positron computed tomography, 18F-labeled fluorodeoxyglucose, and N-13 ammonia. *Circulation.* 1983;67(4):766-78.
33. Goldstein R, Mullani N, Wong W, Hartz RK, Hicks CH, Fuentes F, et al. Positron imaging of myocardial infarction with rubidium-82. *J Nucl Med.* 1986;27(12):1824-9.
34. Gould K, Goldstein R, Mullani N, Kirkeeide RL, Wong WH, Tewson TJ, et al. Noninvasive assessment of coronary stenoses by myocardial perfusion imaging during pharmacologic coronary vasodilation. VIII. Clinical feasibility of positron cardiac imaging without a cyclotron using generator-produced rubidium-82. *J Am Cardiol.* 1986;7(4):775-89.
35. Goldstein RA. Rubidium-82 kinetics after coronary occlusion: temporal relation net myocardial accumulation and viability in open-chested dogs. *J Nucl Med.* 1986;27(9):1456-61.
36. Stankewicz MA, Mansour CS, Eisner RL, Churchwell KB, Williams BR, Sigman SR, et al. Myocardial viability assessment by PET: 82Rb defect washout does not predict the results of metabolic-perfusion mismatch. *J Nucl Med.* 2005;46(10):1602-9.
37. Sampson UK, Dorbala S, Limaye A, Di Carli MF. Diagnostic accuracy of rubidium-82 myocardial perfusion imaging with hybrid positron emission tomography/computed tomography in the detection of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(10):1052-8.
38. Knesaurek K, Machac J, Krynecki BR, Almeida OD. Comparison of 2-dimensional and 3-dimensional 82Rb myocardial perfusion PET imaging. *J Nucl Med.* 2003;44(8):1350-6.
39. Krivokapich J, Smith GT, Huang SC, Hoffman EJ, Ratib O, Phelps ME, et al. 13N ammonia myocardial imaging at rest and with exercise in normal volunteers: quantification of absolute myocardial perfusion with dynamic positron emission tomography. *Circulation.* 1989;80(5):1328-37.
40. Van den Hoff J, Burchert W, Borner AR, Fricke H, Kuhnel G, Meyer GJ, et al. [1-(11)C] acetate as a quantitative perfusion tracer in myocardial PET. *J Nucl Med.* 2001;42(8):1174-82.
41. Partington SL, Kwong RY, Dorbala S. Multimodality imaging in the assessment of myocardial viability. *Heart Fail Rev.* 2011;16(4):381-95.
42. Achenbach S. Cardiac CT: state of the art for the detection of coronary arterial stenosis. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2007;1(1):3-20.
43. Brodoefel H, Klumpp B, Reimann A, Fenchel M, Heuschmid M, Miller S, et al. Sixty-four-MSCT in the characterization of porcine acute and subacute myocardial infarction: determination of transmural extent in comparison to magnetic resonance imaging and histopathology. *Eur J Radiol.* 2007;62(2):235-46.
44. Romero J, Xue X, Gonzalez W, Garcia MJ. CMR imaging assessing viability in patients with chronic ventricular dysfunction due to coronary artery disease: a meta-analysis of prospective trials. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012;5(5):494-508.
45. Hammermeister KE, DeRouen TA, Dodge HT. Variables predictive of survival in patients with coronary disease: selection by univariate and multivariate analyses from the clinical, electrocardiographic, exercise, arteriographic, and quantitative angiographic evaluations. *Circulation.* 1979;59(3):421-30.
46. 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.
47. Selvanayagam JB, Kardos A, Francis JM, Wiesmann F, Petersen SE, Taggart DP, et al. Value of delayed-enhancement cardiovascular magnetic resonance imaging in predicting myocardial viability after surgical revascularization. *Circulation.* 2004;110(12):1535-41.
48. Simonetti OP, Kim RJ, Fieno DS, Hillenbrand HB, Wu E, Bundy JM, et al. An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction. *Radiology.* 2001;218(1):215-23.
49. Gerber BL, Rousseau MF, Ahn SA, le Polain de Waroux JB, Pouleur AC, Philips T, et al. Prognostic value of myocardial viability by delayed-enhanced magnetic resonance in patients with coronary artery disease and low ejection fraction: impact of revascularization therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(9):825-35.
50. Sara L, Szarf G, Tachibana A, Shiozaki AA, Villa AV, de Oliveira AC, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia, Colegio Brasileiro de Radiologia. [II Guidelines on Cardiovascular Magnetic Resonance and Computed Tomography of the Brazilian Society of Cardiology and the Brazilian College of Radiology]. *Arq Bras Cardiol.* 2014;103(6 Suppl 3):1-86.
51. Klein C, Nekolla SC, 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.
52. Pohle K, Notni J, Bussemer J, Kessler H, Schwaiger M, Beer AJ. 68Ga-NODAGA-RGD is a suitable substitute for 18F-Galacto-RGD and can be produced with high specific activity in a cGMP/GRP compliant automated process. *Nucl Med Biol.* 2012;39(6):777-84.
53. Higuchi T, Nekolla SC, Jankauskas A, Weber AW, Huisman MC, Reder S, et al. Characterization of normal and infarcted rat myocardium using a combination of small-animal PET and clinical MRI. *J Nucl Med.* 2007;48(2):288-94.
54. Panza JA, Dilsizian V, Laurienzo JM, Curiel RV, Katsiyannis PT. Relation between thallium uptake and contractile response to dobutamine: implications regarding myocardial viability in patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *Circulation.* 1995;91(4):990-8.
55. Sadeghian H, Majd-Ardakani J, Lotfi-Tokaldany M, Jahangiri C, Fathollahi MS. Comparison between dobutamine stress echocardiography and myocardial perfusion scan to detect viable myocardium in patients with coronary artery disease and low ejection fraction. *Hellenic J Cardiol.* 2009;50(1):45-51.
56. Pagano D, Bonser RS, Townend JN, Ordoubadi F, Lorenzoni R, Camici PG. Predictive value of dobutamine echocardiography and positron emission tomography in identifying hibernating myocardium in patients with postischemic heart failure. *Heart.* 1998;79(3):281-8.
57. Barrington SF, Chambers J, Hallett WA, O'Doherty MJ, Roxburgh JC, Nunan TO. Comparison of sestamibi, thallium, echocardiography and PET for the detection of hibernating myocardium. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004;31(3):355-61.
58. Rahimtoola SH. Concept and evaluation of hibernating myocardium. *Annu Rev Med.* 1999;50:75-86.

59. Beller GA, Ragosta M. Extent of myocardial viability in regions of left ventricular dysfunction by rest-redistribution thallium-201 imaging: a powerful predictor of outcome.; *J Nucl Cardiol*. 1998;5(4):445-8.
60. Ramani K, Judd RM, Holly TA, Parrish TB, Rigolin VH, Parker MA, et al. Contrast magnetic resonance imaging in the assessment of myocardial viability in patients with stable coronary artery disease and left ventricular dysfunction.; *Circulation*. 1998;98(24):2687-94.
61. Lee VS, Resnick D, Tiu SS, Sanger JJ, Nazzaro CA, Israel GM, et al. MR imaging evaluation of myocardial viability in the set of equivocal SPECT results with 99m Tc-sestamibi. *Radiology*. 2004;230(1):191-7.
62. Alderman EL, Fisher LD, Litwin P, Kaiser GC, Myers WO, Maynard C, et al. Results of coronary artery surgery in patients with poor left ventricular function (CASS). *Circulation*. 1983;68(4):785-95.
63. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, Al-Khalidi HR, Hill JA, Panza JA, et al; STICHES Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy.; *N Engl J Med*. 2016;374(16):1511-20.
64. Shah B.N.; Khattar R.S.; Senior R.; The hibernating myocardium: current concepts, diagnostic dilemmas, and clinical challenges in the post-STICH era.; *Eur Heart J* 2013;34:1323–36
65. Desideri A.; Cortigiani L.; Christen A.L.; et al.; The extent of perfusion–F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography mismatch determines mortality in medically treated patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction.; *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1264–9.
66. Van Loon, R.B.; Veen G.; Baur L. HB; Kamp O.; Bronzwaer J. GF; Twisk J. W. R.; Verheugt F. WA; Van Rossum, A. C.; Improved clinical outcome after invasive management of patients with recent myocardial infarction and proven myocardial viability: primary results of a randomized controlled trial (VIAMI-trial); *Trials* 2012, 13:1
67. Peter Carson P.; Wertheimer J.; Alan Miller A.; O'Connor C. M.; Ileana L. Pina I. L.; Selzman C.; Sueta C.; She L.; Greene D.; Lee K. L.; Jones R. H.; Velazquez E. J.; for the STICH Investigators; The STICH Trial (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure); *JACC: Heart Failure*, Vol.1, No. 5, 2013.
68. Beanlands R.S.B.; Nichol G.; Huszti E.; et al.; PARR-2 Investigators. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction and suspected coronary disease: a randomized, controlled trial (PARR-2).; *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2002–12.



## Caso 2 / 2018 – Fístula Coronário-Cavitária da Artéria Coronária Direita no Ventrículo Direito, em Evolução Há 5 Anos após Oclusão por Cateterismo Intervencionista

*Case 2 / 2018 – Coronary-Cavitary Fistula of Right Ventricular Coronary Artery 5 Years after its Occlusion by Interventional Catheterization*

Edmar Atik, Fidel Leal, Raul Arrieta

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

**Dados clínicos:** Sopro cardíaco havia sido auscultado de rotina com 8 anos de idade, sem outros comemorativos. Paciente recebeu diagnóstico de fístula coronário-cavitária entre a artéria coronária direita e o ventrículo direito por suposição clínica, confirmada por ecocardiograma. Na ocasião, a fístula foi ocluída por cateterismo intervencionista, tendo evoluído assintomática, em plena atividade física e mental, até 13 anos de idade. Nunca recebeu qualquer medicação.

Exame físico: bom estado geral, eupneica, acianótica, pulsos normais nos 4 membros. Peso: 36,95 Kg, Alt.: 154 cm, pressão arterial no membro superior direito: 100 x 60 mm Hg, FC: 76 bpm, Sat O<sub>2</sub>: 97%.

Precórdio: *ictus cordis* não palpado, sem impulsões sistólicas. Bulhas cardíacas normofonéticas, sem sopros. Fígado não palpado.

Antes do fechamento da fístula, o *ictus cordis* era localizado no 5º espaço intercostal esquerdo e havia impulsões sistólicas discretas na borda esternal esquerda (BEE), além de sopro contínuo na BEE média e baixa, sem irradiações, com intensidade de ++/4 e bulhas discretamente hiperfonéticas.

### Exames Complementares

**Eletrocardiograma:** Ritmo sinusal, com distúrbio de condução pelo ramo direito, em período prévio ao fechamento da fístula. Essa alteração desapareceu no período tardio e não havia sobrecargas de cavidades.

**Radiografia de tórax:** Área cardíaca se mostrava ligeiramente aumentada com índice cardiotorácico de 0,47, previamente ao fechamento da fístula coronário-cavitária. Ela nitidamente diminuiu na evolução, 5 anos após, quando o índice cardiotorácico era de 0,41 (Figura 1).

**Ecocardiograma:** mostrou no período prévio ao fechamento, que o óstio e o tronco da artéria coronária esquerda eram dilatados (8 mm), assim como a artéria circunflexa (4 mm), sendo normal a artéria descendente

anterior (2 mm). A artéria coronária direita emergia da artéria circunflexa, sendo também dilatada, com aneurisma terminal de 15 mm, antes da desembocadura na cavidade de ventrículo direito, entre a via de entrada e de saída, com orifício de 4 mm. Este ventrículo era discretamente dilatado, assim como o átrio direito e as artérias pulmonares. VD = 20, VE = 35, septo e parede posterior = 6, AE = 23, Ao = 20, PSVD = 20 mmHg, APs = 12 mm. Na evolução, cinco anos após o fechamento da fístula, observa-se que as cavidades cardíacas são normais, mas as artérias coronárias continuavam dilatadas, embora com diâmetros menores, sendo o tronco da coronária esquerda de 6 mm e a coronária direita de 4 mm. Havia uma imagem hiperrefringente de 10 mm no terço distal da artéria coronária direita, correspondente ao *plug* arterial, sem fluxo através da fístula fechada.

**Angiotomografia de coronárias:** As artérias coronárias eram dilatadas, sendo o tronco esquerdo de 7 mm de diâmetro, a circunflexa de 6 mm, a qual se continuava pela coronária direita também com 6 mm, que desembocava no ventrículo direito.

**Diagnóstico Clínico:** Fístula coronário-cavitária da artéria coronária direita no ventrículo direito, com discreta repercussão clínica, mas com dilatação acentuada da circulação coronária afetada. A dilatação coronária persistiu, mesmo após a oclusão da fístula.

**Raciocínio Clínico:** Havia elementos clínicos de orientação diagnóstica da fístula coronário-cavitária, relacionados à presença de sopro contínuo na borda esternal esquerda, média e baixa. Dada a essa condição, era presumível que a suposta fístula sistêmica ocorria em uma das cavidades direitas, no átrio ou no ventrículo direito. A repercussão clínica era discreta em vista do pequeno aumento das cavidades cardíacas direitas, evidenciado pela ecocardiografia. O diagnóstico foi bem estabelecido também pela angiotomografia das artérias coronárias.

**Diagnóstico diferencial:** Em paciente assintomático com sopro contínuo na borda esternal esquerda baixa, obrigatoriamente faz-se diagnóstico diferencial com outras comunicações entre o lado sistêmico e o pulmonar, como na janela aortopulmonar comunicando a aorta ascendente e o tronco pulmonar, além de fístulas entre os seios de Valsalva aórticos e as cavidades cardíacas direitas. Quando essas mesmas comunicações se fazem no ventrículo esquerdo, o sopro passa a ser diastólico e persiste contínuo quando há anastomose com o átrio esquerdo, mas audível em outras localizações, na ponta do coração e na região axilar.

### Palavras-chave

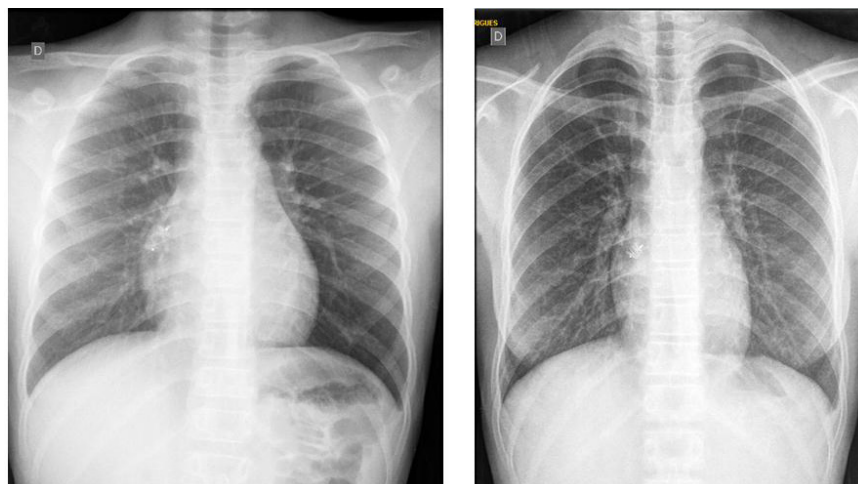
Fístula/congênito; Vasos Coronários; Intervenção Coronária Percutânea.

**Correspondência:** Edmar Atik •

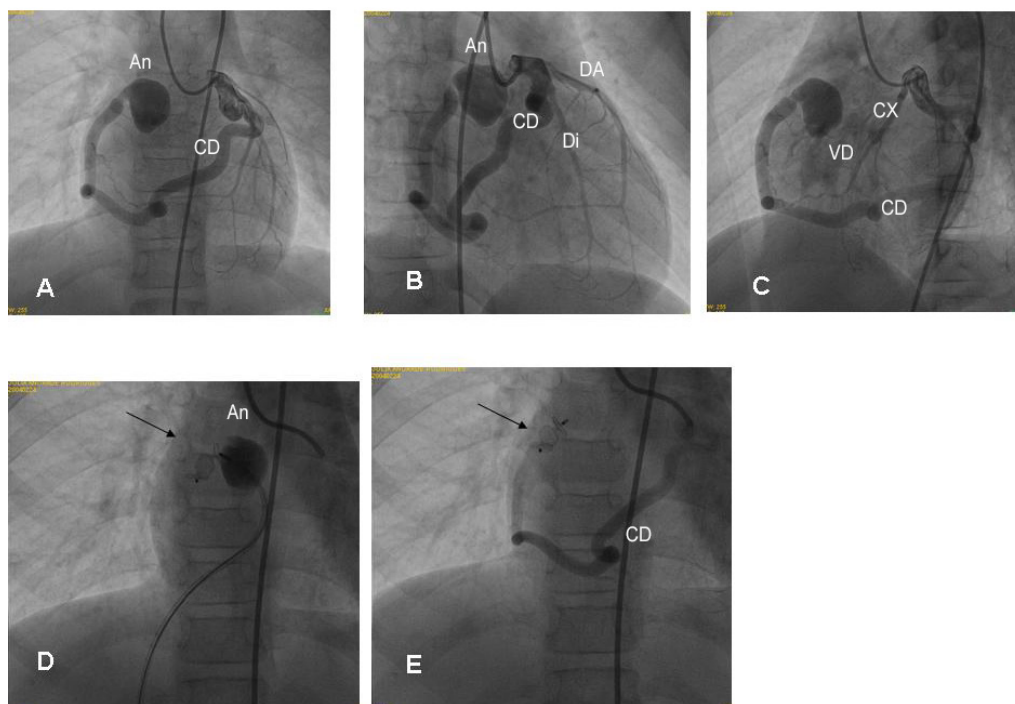
Consultório privado. Rua Dona Adma Jafet, 74, conj.73, Bela Vista.  
CEP 01308-050, São Paulo, SP – Brasil  
E-mail: conatik@incor.usp.br

**DOI:** 10.5935/abc.20180048

## Correlação Clínico-radiográfica



**Figura 1** – Radiografias de tórax antes (à esquerda) e 5 anos após (à direita) o fechamento da fístula coronário-cavitária, salientando nitidamente a diminuição da área cardíaca, discretamente aumentada previamente.



**Figura 2** – Cinecoronariografia mostra a artéria coronária direita (CD) muito dilatada, originando-se da artéria circunflexa, e terminando em compartimento aneurismático em A e B. Em C, a drenagem a partir do aneurisma terminal da CD fazia-se discretamente no ventrículo direito (VD). Nota-se a inserção, a partir do VD, na CD prévia ao aneurisma coronário, de plug-vascular Amplatzer II (seta), em D, e em E a interrupção da drenagem da referida fístula (seta). Cx: circunflexa; Di: diagonal; DA: artéria descendente anterior.

**Conduta:** Em face da presença de fístula coronário-cavitária e já com dilatação das artérias coronárias, idealizou-se sua eliminação por meio de cateterismo intervencionista. Verificou-se que a artéria coronária direita tinha 6 mm de diâmetro e um aneurisma no seu final com cerca de 15 mm, e comunicação de 4 mm com o ventrículo direito. Conseguiu-se seu fechamento por um *plug-vascular Amplatzer II*, com resolução imediata da fístula (Figura 2).

**Comentários:** As raras fístulas congênicas das artérias coronárias são conexões anormais com as cavidades cardíacas ou com a árvore arterial pulmonar. A drenagem mais comum se faz com as cavidades direitas, e ocasionalmente com o seio coronário e com as cavidades esquerdas. Elas são simples ou múltiplas e causam sobrecarga de volume proporcional, com quadros que simulam a comunicação interatrial, comunicação interventricular ou persistência do canal arterial,

## Correlação Clínico-radiográfica

na dependência do local da drenagem. Ademais, causam isquemia miocárdica, arritmias, ruptura vascular e endocardite. Importa, por isso, a eliminação das fístulas, por cirurgia ou ainda, desde 1983, por cateterismo intervencionista.<sup>1</sup> Os bons resultados de ambos superam as complicações como infarto, embolização da prótese, dissecação da fístula e arritmias.

Cresce a indicação pela intervenção percutânea em face de recuperação mais rápida, menor morbidade e menor custo. É de interesse notar que a dilatação das artérias coronárias não diminui, mesmo após a eliminação das fístulas, o que expressa a concomitante lesão das fibras elásticas do vaso, ultrapassando seu limite de distensibilidade.

## Referência

1. Reddy G, Davies JE, Holmes DR, Schaff HV, Singh SP, Alli OO. Coronary artery fistulae. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015;8(11):e003062.



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

# Intoxicação por Propafenona: desde Choque Cardiogénico a Padrão de Brugada

*Propafenone Overdose: From Cardiogenic Shock to Brugada Pattern*

Julio Gil, Bruno Marmelo, Luís Abreu, Hugo Antunes, Luís Ferreira dos Santos, José Costa Cabral

Serviço de Cardiologia, Centro Hospitalar Tondela, Viseu - Portugal

## Introdução

Propafenona é uma droga antiarrítmica classe IC, utilizada no tratamento de arritmias ventriculares e supraventriculares.<sup>1-7</sup> É principalmente um bloqueador de canal de sódio potente, mas também exibe atividades betabloqueadoras e bloqueadoras de canal de cálcio.<sup>4,6,7</sup> A propafenona é capaz de induzir importantes mudanças de ECG, como o prolongamento do intervalo de PR, bloqueio atrioventricular do primeiro grau, aumento do QRS e intervalo QT, assim como taquicardia ventricular ou bradicardia.<sup>3,4</sup> Pode estar associada a efeitos pro-arritmogênicos significativos, mesmo em doses terapêuticas.<sup>2</sup> Uma overdose fatal de propafenona costuma estar associada a anormalidades de condução, levando a assistolia ou dissociação eletromecânica. Os autores descrevem dois casos clínicos de intoxicação por propafenona com mudanças de ECG potencialmente fatais, mas com um resultado final favorável.

## Relatório do Caso

### Caso 1

Paciente do sexo feminino, 44 anos, sem histórico médico relevante. A paciente foi levada ao pronto-socorro após ingestão voluntária de 4500mg de propafenona. Ao ser trazida ao pronto-socorro, a paciente teve uma convulsão de curta duração, subsequentemente recobrando a consciência. Mediante sua chegada ao pronto-socorro, a doente desenvolveu uma Escala de Coma de Glasgow de 10 (GCS) (Olhos-3, Motor-5, Verbal-2), associado a bradicardia (55 bpm) e hipotensão (pressão sanguínea [PS] 85/30 mmHg). Sem outras alterações relevantes ao exame objetivo. Uma lavagem gástrica foi feita, com a remoção do que parecia ser resíduos de pílulas. As análises sanguíneas mostraram acidose metabólica. O ECG de entrada mostrou arritmia sinusal, com desvio do eixo para a direita, bloqueio incompleto de ramo direito (RBBB) e alterações inespecíficas da repolarização em DIII, V1 e V2. Após aproximadamente uma hora após o início do tratamento, a paciente sofreu uma convulsão tônico-clônica, devido a bradicardia extrema e alargamento do QRS. Infelizmente, devido

à urgência da situação e ao estado clínico da paciente, essas mudanças elétricas não puderam ser registradas através de um ECG de 12 derivações padrão. Ela foi medicada com atropina e benzodiazepina. Isso resultou em um estado comatoso (escala de Glasgow 3), piora da acidose metabólica e falha respiratória. A paciente foi entubada, colocada em ventilação mecânica contínua e levada para a Unidade de Tratamento Intensivo (UTI).

Mediante sua entrada na UTI, o monitoramento das tiras de ritmo revelou uma fibrilação atrial com atividade sinusal ocasional, em conjunto com um alargamento do intervalo de QRS (200 milissegundos). Três horas depois, o ritmo sinusal foi restaurado, e o intervalo QRS voltou aos valores normais, com um quase que completo desaparecimento do padrão RBBB. Nas primeiras 6 horas após a internação, houve uma estabilização progressiva hemodinâmica e clínica, permitindo um retiro gradual do suporte aminérgico e ventilatório. No segundo dia, a paciente estava consciente e hemodinamicamente estável. Ela recebeu alta após uma consulta psiquiátrica.

### Caso 2

Paciente do sexo feminino, 56 anos, com histórico de fibrilação atrial e depressão severa, medicada com propafenona 150mg duas vezes ao dia, e duloxetine 60 mg uma vez ao dia. A paciente foi primeiro observada em um pequeno hospital comunitário, após ingerir voluntariamente 3000 mg de propafenona. Na referida instituição, mediante sua chegada, a paciente estava completamente acordada, e uma lavagem gástrica foi iniciada. Contudo, logo depois, ela desenvolveu uma convulsão clônica, seguida por dois episódios de parada cardíaca, devido a bradicardia extrema. A ressuscitação foi conseguida após menos de 2 minutos de suporte avançado de vida e administração de atropina. Após assegurar estabilidade hemodinâmica e elétrica, a paciente foi transportada para um hospital centralizado. Por ocasião da internação, ela estava bradicárdica (50 bpm), normotensiva (BP 139/89 mmHg), e com uma escala de Glasgow de 14 (Olhos 4, Motor 6, Verbal 4). Um ECG revelou um ritmo juncional, com um padrão de Brugada tipo 1 nas derivações V1 a V3 (Figura 2). A paciente foi internada na UTI para monitoramento. Após 24 horas de estabilidade clínica, hemodinâmica e elétrica, um novo ECG foi realizado, revelando ritmo sinusal e o desaparecimento do padrão de Brugada.

## Palavras-chave

Antiarrítmicos; Propafenona; Arritmias Cardíacas; Bloqueadores dos Canais de Cálcio.

Correspondência: Julio Gil •

Av. Rei D. Duarte, lote 12, 3º Dto. CEP: 3500-643, Viseu - Portugal

E-mail: juliogilpereira@gmail.com; juliogilpereira@gmail.com

Artigo recebido em 16/09/2016; revisado em 30/09/2016; aceito em 03/11/2016.

DOI: 10.5935/abc.20180033

## Discussão

A propafenona é um agente antiarrítmico Vaughan Williams de Classe IC e, deste modo, um bloqueador de canal de sódio

## Relato de Caso

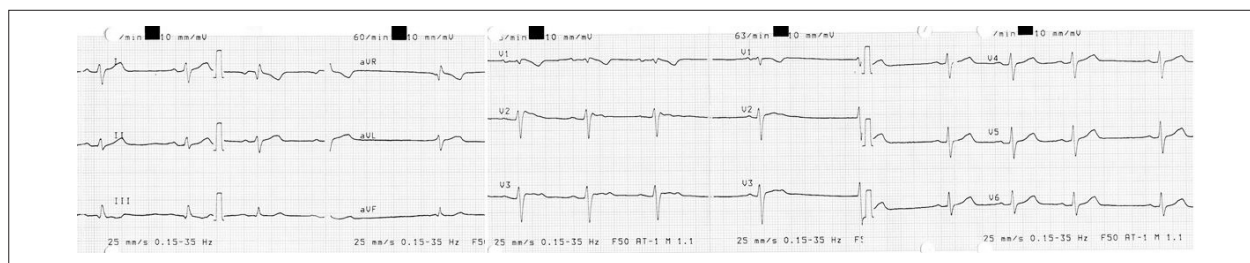


Figura 1 – ECG por ocasião da internação, no caso 1.

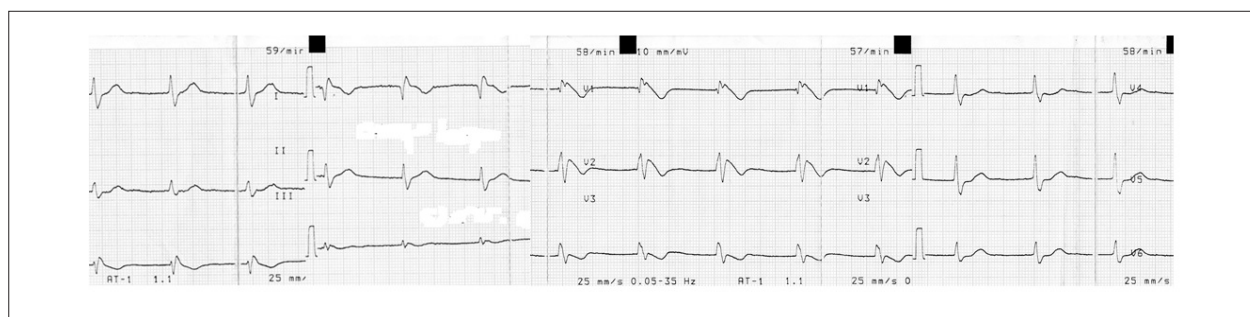


Figura 2 – ECG do segundo caso clínico, relevando um padrão de Brugada do tipo 1.

potente.<sup>1,3,4,6,7</sup> Também exibe atividades betabloqueadoras e bloqueadoras de canal de sódio.<sup>4,6,7</sup> Quase 100% da propafenona é absorvida. Contudo, por causa de um efeito de eliminação hepática por primeira passagem, sua biodisponibilidade é imprevisível.<sup>1,4</sup> Propafenona é metabolizada em dois principais metabolitos: 5-hidroxiopropafenona e norpropafenona, em um processo geneticamente determinado pelo sistema de enzima CYP2D6.<sup>1,4</sup> O tempo médio para eliminação da propafenona varia dependendo se o paciente é um metabolizador lento ou rápido.<sup>2</sup> Diversos sinais e sintomas clínicos têm sido associados com intoxicação por propafenona, que vão desde náusea e vômito até convulsões, comas, depressão respiratória e colapso cardiovascular (Tabela 1).<sup>4</sup> A propafenona pode ser responsável por diversas mudanças em ECG, incluindo bradicardia sinusal, parada sinusal, fibrilação atrial, prolongamento do intervalo PR, anormalidades na condução intraventricular (alargamento de QRS e QT e bloqueio atrioventricular do primeiro grau), padrão de Brugada,<sup>8-11</sup> taquicardia ventricular, flutter ou fibrilação ventricular e parada cardíaca.<sup>1,4</sup>

Os autores descrevem dois casos de ingestão voluntária de propafenona, ambos com resultados bem-sucedidos. Não há tratamento específico. Uma lavagem gástrica tempestiva foi tentada em ambos os casos. Quando realizada imediatamente, a lavagem gástrica é o único modo eficaz de se eliminar doses excessivas de propafenona.<sup>1,3</sup>

Em ambos os casos, convulsões tônico-clônicas foram observadas. É uma importante manifestação neurológica de intoxicação por propafenona.<sup>3,4</sup> O motivo da ocorrência das convulsões é incerto. Saz et al.<sup>3</sup> e Clarot et al.<sup>4</sup> sugerem que pode ser atribuído a um efeito tóxico direto da propafenona ou a uma hipoperfusão cerebral causada por arritmia ou perturbações na condução.

No primeiro caso, todos os principais sinais de alarme clínico foram observados.<sup>4</sup> Houve uma piora progressiva da situação neurológica e respiratória. A paciente eventualmente entrou em coma, exigindo ventilação mecânica. Insuficiência cardíaca também foi observada, resultando em hipotensão arterial, e exigindo suporte catecolaminérgico, com drogas inotrópicas e vasoconstritoras positivas. Após a eliminação progressiva da droga, e retirada gradual das medidas de suporte foi bastante simples. Outro aspecto importante são as dinâmicas mudanças em ECG. A paciente sofreu mudanças de ritmo (de arritmia sinusal para fibrilação atrial, e finalmente voltando ao ritmo sinusal normal) e desordens na condução intraventricular (com um alargamento do intervalo QRS e um aumento do padrão RBBB). Essas mudanças ocorreram somente nas primeiras 3 horas após a internação, correspondendo ao pico da concentração do soro.<sup>4</sup> Isso ressalta a importância de um monitoramento de perto e tratamento imediato, nas primeiras horas após a overdose por propafenona.

No segundo caso, a ingestão de níveis supratêrapios de propafenona revelou um padrão de Brugada do tipo 1 no ECG superficial. Formas ocultas ou intermitentes de Síndrome de Brugada foram descritas em alguns subconjuntos de pacientes, principalmente após hiperventilação, bloqueio beta-adrenérgico e estimulação alfa-adrenérgica, estimulação dos receptores muscarínicos e bloqueio de canais de sódio, induzindo ou aumentando a elevação de ST.<sup>10,11</sup> Neste caso específico, a propafenona é capaz de desmascarar o fenômeno de Brugada oculto, devido a suas atividades bloqueadoras de canais de sódio e beta-adrenérgicas.<sup>10</sup> O aparecimento do padrão de Brugada em resposta a drogas antiarrítmicas do tipo IC não parece estar associado a um grande risco de arritmias polimórficas; contudo,

**Tabela 1 – Sinais e Sintomas Clínicos de Intoxicação por Propafenona, adaptados de Clarot et al.<sup>4</sup>**

|                             |                                          |                        |                        |                                                                                                 |
|-----------------------------|------------------------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Náusea                      | Vômito                                   | Acidose Metabólica     |                        |                                                                                                 |
| Visão embaçada e sonolência | Hipotonia                                | Convulsões             | Depressão Respiratória | Coma                                                                                            |
| Bradicardia Sinusal         | Parada Sinusal                           | Fibrilação Atrial      | Bloqueio AV            | Desordens de Condução Intraventricular (alargamento de QRS, padrão de bloqueio de ramo direito) |
| Hipotensão                  | Pressão aguda sobre o ventrículo direito | Insuficiência Cardíaca | Colapso Cardiovascular | Parada Cardíaca                                                                                 |

uma investigação mais aprofundada é necessária.<sup>11</sup> Neste caso, o padrão de Brugada desapareceu após a eliminação da droga.

Ambas as pacientes foram monitoradas de perto, de 36 a 48 horas. O tempo médio de eliminação da propafenona varia de  $17 \pm 8$  horas, para metabolizadores lentos, a  $5 \pm 2$ , para metabolizadores rápidos. O pico da concentração de soro ocorre entre 2 e 3 horas após a ingestão,<sup>4</sup> durante qual período as mudanças de ECG mais potencialmente fatais podem ocorrer.

Ambos os casos são paradigmáticos devido a quão imprevisível uma overdose de propafenona pode ser. Pode variar de um conjunto de sintomas quase benignos, até uma apresentação catastrófica, resultando em morte. O primeiro caso apresentou os sinais clínicos mais importantes, quais sejam, insuficiência cardíaca, perturbação de condução e convulsões. Contudo, graças a um tratamento imediato, a paciente sobreviveu. O segundo caso também foi crítico, considerando as convulsões e bradicardia extrema, que exigiu suporte à vida avançado; contudo, após a apresentação catastrófica inicial, estabilidade clínica foi mantida ao longo das próximas horas. Outro aspecto interessante foi o fato de que um padrão de Brugada do tipo 1 foi revelado. Em ambos os casos, nenhum tratamento direto para intoxicação por

propafenona estava disponível. Monitoramento de perto e medidas de suporte imediatas são cruciais para garantir um resultado positivo.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Redação do manuscrito: Gil J; Obtenção de dados e Análise e interpretação dos dados: Gil J, Marmelo B, Abreu L Antunes H; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Santos LF, Cabral JC.

### 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. Wozakowska-Kaplon B, Stepień-Walek A. Propafenone overdose: cardiac arrest and full recovery. *Cardiol J*. 2010; 17(6):619-22.
2. Stancak B, Markovic P, Rajnic A, Petrikova V. Acute toxicity of propafenone in a case of suicidal attempt. *Bratisl Lek Listy*. 2004;105(1):14-7.
3. Saz EU, Ucar SK, Ulger Z, Ersel M, Cevik C, Karapinar B. Successful treatment of suicidal mega dose of propafenone intoxication - a case report. *Kardiol Pol*. 2010;68(11):1284-5.
4. Clarot F, Goulle JP, Horst M, Vaz E, Lacroix C, Proust B. Fatal propafenone overdoses: case reports and a review of the literature. *J Anal Toxicol*. 2003;27(8):595-9.
5. Ardiç I, Gunebakmaz O, Yarlioglu M, Kaya MG. Acute intoxication with propafenone and trimethoprim-sulfamethoxazole in a case of suicide attempt. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2009;37(6):410-3.
6. Connolly SJ, Kates RE, Lebsack CS, Harrison DC, Winkle RA. Clinical pharmacology of propafenone. *Circulation*. 1983;68(3):589-96.
7. Siddoway LA, Roden DM, Woosley RL. Clinical pharmacology of propafenone: pharmacokinetics, metabolism and concentration-response relations. *Am J Cardiol*. 1984;54(9):9D-12D.
8. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, et al. Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation*. 2005;111(5):659-70. Erratum in: *Circulation*. 2005;112(4):e74.
9. Yiginer O, Kilicaslan F, Tokatli A, Işılak Z. [Concealed Brugada syndrome that became apparent incidentally during atrial fibrillation therapy]. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2011;39(2):159-62.
10. Matana A, Goldner V, Stanic K, Mavrić Z, Zaputović L, Matana Z. Unmasking effect of propafenone on the concealed form of the Brugada phenomenon. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000;23(3):416-8.
11. Beldner S, Lin D, Marchlinski FE. Flecainide and propafenone induced ST-segment elevation in patients with atrial fibrillation: due to specificity of Brugada-type electrocardiographic changes. *Am J Cardiol*. 2004;94(9):1184-5.



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

# Deiscência Parcial de Prótese Mitral: Encerramento Percutâneo Transapical

*Partial Prosthetic Mitral Valve Dehiscence: Transapical Percutaneous Closure*

Catarina Ruivo,<sup>1</sup> José Ribeiro,<sup>2</sup> Alberto Rodrigues,<sup>2</sup> Luís Vouga,<sup>2</sup> Vasco Gama<sup>2</sup>

Centro Hospitalar de Leiria, Leiria – Portugal<sup>1</sup>

Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia, Espinho – Portugal<sup>2</sup>

Mulher com 80 anos de idade, com história de troca de prótese mitral e aórtica por próteses biológicas, em decorrência de endocardite, apresentou agravamento da dispneia. Um ecocardiograma transtorácico demonstrou uma regurgitação paravalvular entre o ventrículo esquerdo e o apêndice atrial esquerdo. Dado o seu alto risco cirúrgico (EuroSCORE-II: 38%), foi realizada uma abordagem percutânea para o fechamento definitivo.

A ecocardiografia transesofágica (ETE) peri-procedimento permitiu a visualização de uma deiscência parcial da prótese mitral (Painel A, Figura 1). Através das imagens 3D, observou-se um defeito tunelizado, com dissecção de parede, medindo 12,5 mm de diâmetro máximo (Painel B, Figura 1). Utilizando uma via transapical e colhendo imagens tridimensionais (3D) em tempo real, uma prótese Amplatzer septal de 12 mm foi posicionada, ocluindo todo o defeito. A imagem de ETE 3D demonstrou poupança das estruturas adjacentes e ausência de derrame pericárdico durante o fechamento. A angiografia coronária demonstrou o não comprometimento arterial. Foi detetado um fluxo residual ligeiro após a implantação do dispositivo (Painéis C-F Figura 1).

A regurgitação paravalvular pode resultar de uma deiscência de sutura da prótese mitral. Os sintomas de insuficiência cardíaca representam uma indicação para o fechamento. Uma abordagem transapical permite acesso direto ao defeito, proporcionando bom suporte técnico. A imagem de ETE 3D é essencial para guiar o fio-guia através do defeito, confirmar a posição correta do dispositivo e relacioná-lo com estruturas críticas. A anatomia do defeito e as estruturas circundantes tornam este caso um desafio, tanto pela aquisição de imagem, como na técnica percutânea.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Redação do manuscrito: Ruivo C; Obtenção de dados: Ruivo C, Ribeiro J; Análise e interpretação dos dados: Ruivo C, Ribeiro J, Rodrigues A; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Ribeiro J, Rodrigues A, Vouga L, Gama V.

## 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

Endocardite; Insuficiência da Valva Mitral; Insuficiência da Valva Aórtica; Ecocardiografia Transesofágica.

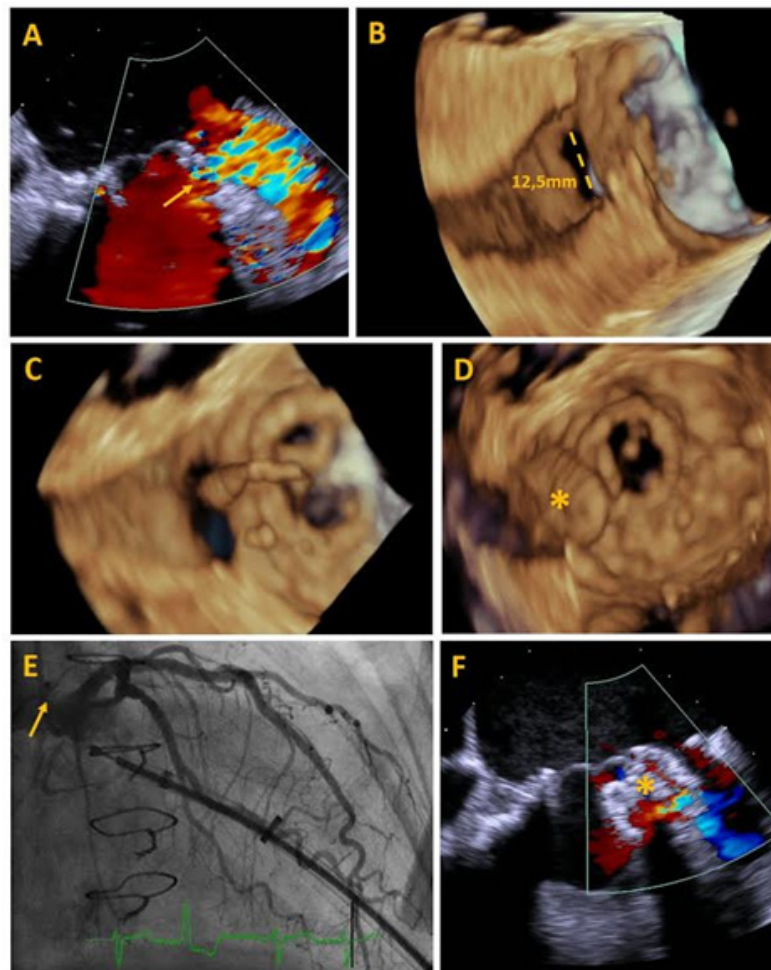
### Correspondência: Catarina Ruivo •

Rua das Olhalvas 2410, Pousos, Leiria

E-mail: catarina.ruivo.cardio@gmail.com, catarinaruivo10@gmail.com

Artigo recebido em 30/03/2017, revisado em 28/04/2017, aceito em 28/04/2017

DOI: 10.5935/abc.20180028



**Figura 1** – Painel A: Ecocardiografia transesofágica 2D peri-processual (ETE) mostra regurgitação paravalvular (seta amarela), entre o ventrículo esquerdo e o apêndice atrial esquerdo; Painel B: 3D ETE do defeito com medida de diâmetro; Painel C: 3D TEE guiando o fio-guia através do defeito; Painel D: 3D ETE mostrando o dispositivo (asterisco) através do defeito; Painel E: angiografia coronariana esquerda sem comprometimento vascular após implante de oclisor (seta amarela); Painel F: Fluxo residual ligeiro detetado após a implantação do dispositivo (asterisco).

## Ocorrência de Acidente Vascular Cerebral e Fração de Ejeção Reduzida em Pacientes com Doença de Chagas

*Occurrence of Stroke and Reduced Ejection Fraction in Patients with Chagas Disease*

*Elieusa e Silva Sampaio, Márcia Maria Carneiro Oliveira, Roque Aras*

*Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA – Brasil*

### Ao Editor

A Doença de Chagas (DC) é um fator de risco bem definido para Acidente Vascular Cerebral (AVC).<sup>1</sup> Mas o significado prognóstico da prevalência de AVC na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) reduzida em comparação com a FEVE preservada em pacientes com insuficiência cardíaca e com DC, ainda é pouco conhecido.<sup>2</sup>

Há estudos que demonstram associação do AVC com DC e com FEVE reduzida<sup>3</sup> e há os que refutam esta associação.<sup>4</sup> Em um estudo transversal, envolvendo 85 pacientes chagásicos com média de idade de  $61,8 \pm 9,3$  anos, sendo 71,8% com insuficiência cardíaca e 96,5% da raça negra, os pacientes foram

comparados com a FEVE  $\leq 40\%$  e FEVE  $> 40\%$ , para avaliar a ocorrência de AVC em pacientes com DC e FEVE reduzida. Evidenciou-se que a FEVE  $\leq 40\%$  (OR 4,37; 1,65-11,63;  $p = 0,003$ ) foi um preditor independente para AVC em comparação com pacientes com FEVE preservada. Observou-se ainda uma alta prevalência (50%) de AVC a qual obtida pela tomografia de crânio, número próximo a uma coorte de chagásicos de 41,6% na mesma localidade.<sup>5</sup> Não houve AVCs hemorrágicos e também não houve relação significativa entre fibrilação atrial e AVC, este dado pode ser explicado pelo uso de anticoagulantes orais nestes pacientes. Além disso, foram detectados 54,8% de acidentes vasculares silenciosos em pacientes que não tinham história de AVC. A alta prevalência de AVC neste estudo com pacientes chagásicos, pode ter acontecido porque todos os pacientes foram avaliados com tomografia de crânio, ao contrário de outros estudos, que geralmente utilizam como critérios de diagnóstico de AVC os achados clínicos e/ou radiológicos<sup>1,4</sup> e comumente não avaliam o infarto cerebral silencioso.<sup>4</sup> Os dados sugerem que a FEVE reduzida está associada ao AVC, confirmado por meio de tomografia de crânio e pode ser um preditor independente de eventos embólicos nesta população.

### Palavras-chave

Doença de Chagas; Cardiomiopatia Chagásica; Acidente Vascular Cerebral; Volume Sistólico.

### Correspondência: Elieusa e Silva Sampaio •

Rua General Bráulio Guimarães, 224. Edif. Ocean Ville. Aptº 301.

CEP 41750-000, Jardim Armação, Salvador, BA – Brasil

E-mail: elieusasampaio@uol.com.br, eesampaio@ufba.br

Artigo recebido em 29/09/2017, revisado em 18/10/2017, aceito em 18/10/2017

DOI: 10.5935/abc.20180029

### Referências

1. Carod-Artal FJ, Vargas AP, Horan TA, Nunes LG. Chagasic cardiomyopathy is independently associated with ischemic stroke in Chagas disease. *Stroke*. 2005;36(5):965-70. doi: 10.1161/01.STR.0000163104.92943.50.
2. Cardoso RN, Macedo FY, Garcia MN, Garcia DC, Benjo AM, Aguilar D, et al. Chagas cardiomyopathy is associated with higher incidence of stroke: a meta-analysis of observational studies. *J Card Fail*. 2014;20(12):931-8. doi: 10.1016/j.cardfail.2014.09.003.
3. Nunes MC, Barbosa MM, Ribeiro AL, Barbosa FB, Rocha MO. Ischemic cerebrovascular events in patients with Chagas cardiomyopathy: a prospective follow-up study. *J Neurol Sci*. 2009;278(1-2):96-101. doi: 10.1016/j.jns.2008.12.015.
4. Nunes MC, Kreuser LJ, Ribeiro AL, Sousa GR, Costa HS, Botoni FA, et al. Prevalence and risk factors of embolic cerebrovascular events associated with Chagas heart disease. *Glob Heart*. 2015;10(3):151-7. doi: 10.1016/j.heart.2015.07.006.
5. da Matta JA, Aras R Jr, de Macedo CR, da Cruz CG, Netto EM. Stroke correlates in Chagasic and non-Chagasic cardiomyopathies. *PLoS One*. 2012;7(4):e35116. doi: 10.1371/journal.pone.0035116.



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

---

## 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://pubmed.com.br/event/xxv-congresso-brasileiro-de-cardiologia-e-cirurgia-cardiovascular-pediatrica/>

Vol. 110, Nº 4, Abril 2018

## Cardiogeriatría

### **Frequência Cardíaca e sua Variabilidade por Meio da Análise Espectral em Idosos com Hipotensão Ortostática: Estudo de Caso-Controle**

Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva, Carlos Eduardo de Souza Miranda, Maira Tonidandel Barbosa, Maria Aparecida Camargos Bicalho

## Cirurgia Cardíaca - Adultos

### **Resultados Clínicos de Curto e Médio Prazo após Revascularização Coronariana Híbrida versus Revascularização Miocárdica sem Circulação Extracorpórea: Uma Meta-Análise**

Li Dong, Yi-kun Kang, Xiang-guang Na

## Coronariopatia Aguda

### **Associação da Contagem de Monócitos na Internação com a Carga Trombótica Angiográfica em Pacientes com Infarto com Supradesnivelamento do Segmento ST Submetidos à Intervenção Coronária Percutânea Primária**

Zuoyan Wang, Na Liu, Lihui Ren, Licheng Lei, Huiming Ye, Jianjun Peng

## Doença de Chagas

### **Vimentina e Anticorpos Anti-Vimentina na Doença de Chagas**

Marilda Savoia Nascimento, Anna Maria Simonsen Stolf, Heitor Franco de Andrade Junior, Ramendra Pati Pandey, Eufrosina Setsu Umezawa