

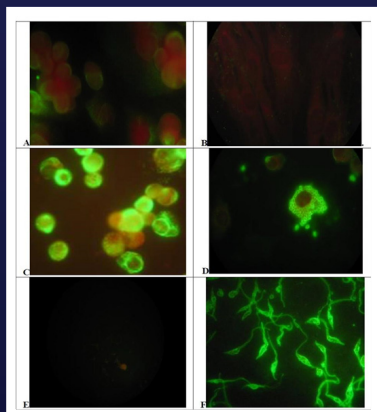


Figura 1 – Distribuição do antígeno de Vimentina ou *Trypanosoma cruzi* em células de controle ou infectadas e parasitas. A e B) células LLC MK2 não infectadas reagiram a anti-vimentina abs (A) ou anti-*T. cruzi* abs (B). C e D) Células MK2 infectadas. Células LLC MK2 infectadas com *T. cruzi* reagiram a anti-vimentina abs (C) ou anti-*T. cruzi* abs (D). E e F) Formas de cultura in vitro de promastigotas *T. cruzi* reagiram a anti-vimentina abs (E) ou anti-*T. cruzi* abs (F). As células, células infectadas ou formas parasitas foram reagidas com mAb anti-vimentina ou soro de Chagas cronicamente infectado e reveladas com um conjugado adequado (x1000) (ver Métodos). Pág. 350

Editorial

Ablação de Fibrilação Atrial por Cateter em Pacientes com Insuficiência Cardíaca

Artigos Originais

Frequência Cardíaca e sua Variabilidade por Meio da Análise Espectral em Idosos com Hipotensão Ortostática: Estudo de Caso-Control

Resultados em Médio Prazo do Tratamento da Fibrilação Atrial na Doença Valvular Cardíaca Avaliados por Ecocardiografia com *Speckle Tracking*

Resultados Clínicos de Curto e Médio Prazo após Revascularização Coronariana Híbrida vs. Revascularização Miocárdica sem Circulação Extracorpórea: Uma Metanálise

Minirevisão

Melhor Tecnologia, Mais Gastos Piores Resultados

Artigos Originais

Associação da Contagem de Monócitos na Internação com a Carga Trombótica Angiográfica em Pacientes com Infarto com Supradesnívelamento do Segmento ST Submetidos à Intervenção Coronária Percutânea Primária

O Produto de Acumulação Lipídica está Associado a um Perfil Aterogênico de Lipoproteínas em Indivíduos Brasileiros?

Vimentina e Anticorpos Anti-Vimentina na Doença de Chagas

Aplicabilidade do Strain Longitudinal do Ventrículo Esquerdo na Angina Instável

Minirevisão

Ecocardiografia na Síndrome Coronariana Aguda. Pronta para Uso?

Artigos Originais

Infecção em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Descompensada: Mortalidade Hospitalar e Evolução

Minirevisão

Infecções na Insuficiência Cardíaca - Seu Impacto na Mortalidade

Artigos Originais

Repercussão do Treinamento de Alta Intensidade sobre a Função Ventricular de Ratos após Infarto Agudo do Miocárdio

Minirevisão

Treinamento Intervalado de Alta Intensidade Pós-Infarto Agudo do Miocárdio Recente: O Rato Parece Apto, mas e o Ser Humano?

Comunicação Breve

Influência do Treinamento Aeróbico na Mecânica de Contração Ventricular após Infarto Agudo do Miocárdio: Estudo Piloto

Correlação Anatomoclínica

Caso 2/2018 - Homem de 73 Anos com Miocardiopatia Isquêmica, Caquexia e Choque

Relato de Caso

Fibrilação Ventricular Primária em Paciente com Discreta Hipercalcemia

Imagem

Fístulas Coronárias Duais Simultâneas

Carta ao Editor

Incidência de Episódios de Alta Frequência Atrial em Pacientes com Doença de Chagas



73° CONGRESSO
BRASILEIRO DE
CARDIOLOGIA

Save The Date

**14 a 16 de
setembro de 2018**



PROGRAME-SE • cardio2018.com.br



Zetia®

ezetimiba

**Inibir a absorção
do colesterol
no intestino e no
fígado abre novos
horizontes.**¹⁻⁹



**VEJA AGORA AS
NOVIDADES DA MOLÉCULA
DE ZETIA NA DIRETRIZ 2017.**

ZETIA® (ezetimiba). APRESENTAÇÕES — Embalagens com 30 e 60 comprimidos revestidos de 10mg. **USO ADULTO.** **INDICAÇÕES** — ZETIA® é indicado como terapia adjuntiva à dieta para a redução do colesterol total elevado (administrado em associação com uma estatina ou isoladamente), colesterol de lipoproteína de baixa densidade, apolipoproteína B, triglicérides e para aumentar o colesterol de lipoproteína de alta densidade em pacientes com hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar). **CONTRAINDICAÇÕES** — Hipersensibilidade a qualquer componente desta medicação. **CUIDADOS E ADVERTÊNCIAS** — **Gravidez e Lactação:** este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. **Categoria C. Fibratos:** a coadministração da ezetimiba com fibratos não foi estudada. Portanto, a coadministração de ZETIA® e fibratos (exceto o fenofibrato) não é recomendada. **Ciclosporina:** deve-se ter cautela ao prescrever ezetimiba para pacientes que utilizam ciclosporina; a concentração de ciclosporina deve ser monitorada nesses pacientes. **REAÇÕES ADVERSAS** — ZETIA® administrado isoladamente: cefaleia, dor abdominal e diarreia. ZETIA® coadministrado com uma estatina: cefaleia, fadiga, dor abdominal. Dirigir e operar máquinas: certas reações adversas relatadas para ZETIA® podem afetar essa capacidade em alguns pacientes. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS** — Em estudos pré-clínicos, demonstrou-se que a ezetimiba não induz enzimas de metabolização do citocromo P-450. Não foram observadas interações farmacocinéticas clinicamente relevantes entre a ezetimiba e os medicamentos reconhecidamente metabolizados pelos citocromos P-450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 e 3A4 ou pela N-acetiltransferase. **Anticídios:** a administração concomitante reduziu a taxa de absorção da ezetimiba, embora não tenha exercido efeito sobre a sua biodisponibilidade. **Fenofibratos:** em um estudo farmacocinético, a administração concomitante aumentou as concentrações de ezetimiba total em aproximadamente 1,5 vezes. **POSOLOGIA** — O paciente deve estar sob dieta redutora de lipídios adequada e deve continuá-la durante o tratamento com ZETIA®. A dose recomendada de ZETIA® é de 10mg, uma vez ao dia, isoladamente ou em associação com uma estatina. ZETIA® pode ser administrado em qualquer horário do dia, independentemente dos alimentos. **Uso em idosos:** não é necessário ajuste posológico para pacientes idosos. **Uso em pacientes pediátricos — crianças e adolescentes ≥ 10 anos de idade:** não é necessário ajuste posológico. **Crianças < 10 anos de idade:** não há dados clínicos disponíveis e, portanto, o tratamento com ZETIA® não é recomendado. Registrado por: Schering-Plough Indústria Farmacêutica Ltda. Rua João Alfredo, 353 – São Paulo/SP. CNPJ 03.560.974/0001-18 – Indústria Brasileira. Farm. Resp.: Marcos C. Borgheti - CRF-SP nº 15.615. Comercializado por: Supera RX Medicamentos Ltda. Rua Guarã, Qd 04/05/06 – Galpão 08 – Aparecida de Goiânia – GO. REGISTRO MS – 1.0171.0190. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. ANTES DE PRESCREVER, RECOMENDAMOS A LEITURA DA BULA COMPLETA PARA INFORMAÇÕES DETALHADAS SOBRE O PRODUTO. MATERIAL TÉCNICO-CIENTÍFICO DESTINADO EXCLUSIVAMENTE À CLASSE MÉDICA.** Versão: 02-Bula:21/06/2017

Referências Bibliográficas: 1) NUTESCU, Edith A.; SHAPIRO, Nancy L. Ezetimibe: a selective cholesterol absorption inhibitor. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, v. 23, n. 11, p. 1463-1474, 2003. 2) CHENG, A. Y.; LEITER, L. A. Clinical use of ezetimibe. *The Canadian journal of clinical pharmacology* = *Journal canadien de pharmacologie clinique*, v. 10, p. 21A-5A, 2002. 3) ALLA, Venkata M. et al. A reappraisal of the risks and benefits of treating to target with cholesterol lowering drugs. *Drugs*, v. 73, n. 10, p. 1025-1054, 2013. 4) BAYS, Harold E. et al. Safety and efficacy of ezetimibe added on to rosuvastatin 5 or 10 mg versus up-titration of rosuvastatin in patients with hypercholesterolemia (the ACTE Study). *The American journal of cardiology*, v. 108, n. 4, p. 523-530, 2011. 5) LEITER, Lawrence A. et al. Efficacy and safety of ezetimibe added on to atorvastatin (40 mg) compared with up-titration of atorvastatin (to 80 mg) in hypercholesterolemic patients at high risk of coronary heart disease. *The American journal of cardiology*, v. 102, n. 11, p. 1495-1501, 2008. 6) Bula de Zetia. 7) YONEDA, Masato et al. Efficacy of ezetimibe for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: An open-label, pilot study. *Hepatology Research*, v. 40, n. 6, p. 566-573, 2010. 8) ALTMANN, Scott W. et al. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science*, v. 303, n. 5661, p. 1201-1204, 2004. 9) TEMEL, Ryan E. et al. Hepatic Niemann-Pick C1-like 1 regulates biliary cholesterol concentration and is a target of ezetimibe. *The Journal of clinical investigation*, v. 117, n. 7, p. 1968-1978, 2007.

CONTRAINDICAÇÃO: Hipersensibilidade a qualquer componente desta medicação. **INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA:** Em estudos pré-clínicos, demonstrou-se que a ezetimiba não induz enzimas de metabolização do citocromo P-450.

ZETIA® é um medicamento. Durante seu uso, não dirija veículos ou opere máquinas, pois sua agilidade e atenção podem estar prejudicadas.



**MARCAS
SUPERA**



SUPERA

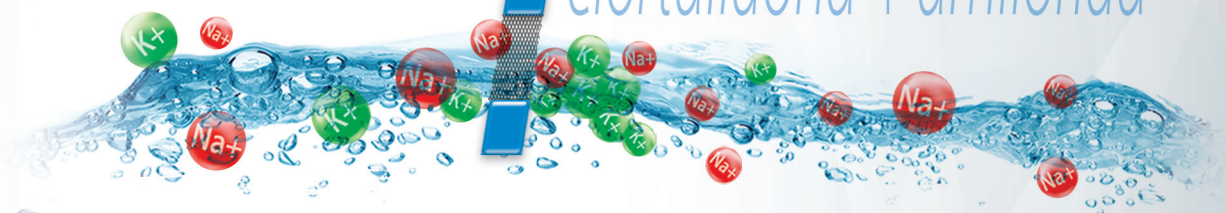
SAC 0800 708 18 18
www.supera.com.br

O diurético de sua confiança

Disponível para sua prescrição.¹

Diupress®

clortalidona + amilorida



Trate a hipertensão
prevenindo a depleção de potássio.²

◆ **Não tem GENÉRICO, nem SIMILAR.**³

DIUPRESS® (dortalidona+cloridrato de amilorida). APRESENTAÇÃO: embalagem com 20 comprimidos, contendo 25mg de dortalidona e 5mg de cloridrato de amilorida. **USO ADULTO.** **INDICAÇÕES:** é indicado nos casos de hipertensão arterial de qualquer etiologia. **CONTRAINDICAÇÕES:** anúria. Também não deve ser indicado em portadores de taxas altas de potássio no soro, assim como em portadores de nefropatia grave ou de insuficiência renal aguda e em indivíduos com reconhecida sensibilidade a amilorida ou a dortalidona. **CUIDADOS E ADVERTÊNCIAS:** a dortalidona provoca aumento das taxas de ácido úrico e das taxas glicêmicas, devendo ser administrada, com cuidados especiais, a pacientes com gota ou diabetes. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica, ou do cirurgião-dentista, categoria D de risco na gravidez. **REAÇÕES ADVERSAS:** podem ocorrer algumas reações, tais como: erupção cutânea, sede intensa ou intensa fadiga. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** em pacientes sob tratamento com lítio, a administração de diuréticos deve ser feita com cuidado, porque pode reduzir a excreção de lítio, aumentando seus níveis séricos. O uso de analgésicos opiáceos e álcool podem aumentar os efeitos adversos dos diuréticos tiazídicos. **POSOLOGIA:** 1 comprimido diariamente, podendo, em casos mais graves, utilizar-se 2 comprimidos ao dia. Esta posologia pode ser modificada de acordo com o critério médico. Registrado por: Eurofarma Laboratórios S.A, Av. Ver José Diniz, 3.465 – São Paulo – SP, CNPJ: 61.190.096/0001-92 – Indústria Brasileira. Farm. Resp. Dra. Maria Benedita Pereira – CRF-SP n.º: 30.378. Comercializado por: Supera RX Medicamentos Ltda. Rua Guarã, Qd 04/05/06 – Galpão 08 – Aparecida de Goiânia – GO. Registro MS: 1.0043.0981. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. ANTES DE PRESCREVER, RECOMENDAMOS A LEITURA DA BULA COMPLETA PARA INFORMAÇÕES DETALHADAS SOBRE O PRODUTO. MATERIAL INFORMATIVO, DESTINADO EXCLUSIVAMENTE À CLASSE MÉDICA.** Versão: 00-Bula: 06/11/2015
Referência bibliográficas: 1) Dados internos Supera. 2) Bula do produto. 3) Dados de auditoria Close-up MAT dez/2017 (medicamentos associados com dortalidona + amilorida).

CONTRAINDICAÇÃO: anúria. **INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA:** em pacientes sob tratamento com lítio a administração de diuréticos deve ser feita com cuidado.



**MARCAS
SUPERA**



SUPERA

SAC 0800 708 18 18
www.superarx.com.br

Sumário - Contents

Editorial

Ablação de Fibrilação Atrial por Cateter em Pacientes com Insuficiência Cardíaca

Catheter Ablation for Atrial Fibrillation in Patients with Heart Failure

Mauricio Scanavacca e Edimar Alcides Bocchi

.....página 300

Artigos Originais - Original Articles

Cardiogeriatría

Frequência Cardíaca e sua Variabilidade por Meio da Análise Espectral em Idosos com Hipotensão Ortostática: Estudo de Caso-Control

Heart Rate and its Variability Assessed by Spectral Analysis in Elderly Subjects with Orthostatic Hypotension: A Case-Control Study

Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva, Carlos Eduardo de Souza Miranda, Maira Tonidandel Barbosa, Maria Aparecida Camargos Bicalho

.....página 303

Cirurgia Cardíaca – Adultos

Resultados em Médio Prazo do Tratamento da Fibrilação Atrial na Doença Valvular Cardíaca Avaliados por Ecocardiografia com Speckle Tracking

Mid-Term Results of Surgical Treatment of Atrial Fibrillation in Valvular Heart Disease Assesed by Speckle Tracking Echocardiography

Natalia Lorenzo, Irene Mendez, Mikel Taibo, Gianfranco Martinis, Sara Badia, Guillermo Reyes, Rio Aguilar

.....página 312

Resultados Clínicos de Curto e Médio Prazo após Revascularização Coronariana Híbrida vs. Revascularização Miocárdica sem Circulação Extracorpórea: Uma Metanálise

Short-Term and Mid-Term Clinical Outcomes Following Hybrid Coronary Revascularization vs. Off-Pump Coronary Artery Bypass: A Meta-Analysis

Li Dong, Yi-kun Kang, Xiang-guang An

.....página 321

Minieditorial - Short Editorial

Melhor Tecnologia, Mais Gastos Piores Resultados

Better Technology, More Spending, Worse Outcomes

Whady Hueb

.....página 331

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

Association of Monocyte Count on Admission with the Angiographic Thrombus Burden in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention

Zuoyan Wang, Na Liu, Lihui Ren, Licheng Lei, Huiming Ye, Jianjun Peng

.....página 333

Dislipidemias

O Produto de Acumulação Lipídica está Associado a um Perfil Aterogênico de Lipoproteínas em Indivíduos Brasileiros?

Is Lipid Accumulation Product Associated with an Atherogenic Lipoprotein Profile in Brazilian Subjects?

Flavia De Conti Cartolano, Caroline Pappiani, Maria Camila Prupper de Freitas, Antonio M. Figueiredo Neto, Antônio Augusto Ferreira Carioca, Nágila Raquel Teixeira Damasceno

.....página 339

Doença de Chagas

Vimentina e Anticorpos Anti-Vimentina na Doença de Chagas

Vimentin and Anti Vimentin Antibodies in Chagas' Disease

Marilda Savoia Nascimento, Anna Maria Simonsen Stolf, Heitor Franco de Andrade Junior, Ramendra Pati Pandey, Eufrosina Setsu Umezawa

.....página 348

Ecocardiografia - Adultos

Aplicabilidade do *Strain* Longitudinal do Ventrículo Esquerdo na Angina Instável

Applicability of Longitudinal Strain of Left Ventricle in Unstable Angina

Natasha Soares Simões dos Santos, Andrea de Andrade Vilela, Rodrigo Bellio de Mattos Barretto, Marcela Paganelli do Vale, Mariana Oliveira Rezende, Murilo Castro Ferreira, Alexandre José Aguiar Andrade, Nelson Henrique Goes Scorsioni, Olívia Ximenes de Queiroga, David Le Bihan

.....página 354

Minieditorial - Short Editorial

***Speckle Tracking* Ecocardiografia na Síndrome Coronariana Aguda. Pronta para Uso?**

Speckle-Tracking Echocardiography - Ready for Use in Acute Coronary Syndrome?

Brivaldo Markman Filho

.....página 362

Insuficiência Cardíaca

Infecção em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Descompensada: Mortalidade Hospitalar e Evolução

Infection in Patients with Decompensated Heart Failure: In-Hospital Mortality and Outcome

Juliano Novaes Cardoso, Carlos Henrique Del Carlo, Mucio Tavares de Oliveira Junior, Marcelo Eidi Ochiai, Roberto Kalil Filho, Antônio Carlos Pereira Barretto

.....página 364

Minieditorial - Short Editorial

Infecções na Insuficiência Cardíaca - Seu Impacto na Mortalidade

Infections in Heart Failure – Impact on Mortality

Evandro Tinoco Mesquita

.....página 371

Isquemia / Infarto do Miocárdio

Repercussão do Treinamento de Alta Intensidade sobre a Função Ventricular de Ratos após Infarto Agudo do Miocárdio

Impact of a High-Intensity Training on Ventricular Function in Rats After Acute Myocardial Infarction

Simone de Campos Neitzke Winter, Rafael Michel de Macedo, Júlio Cesar Francisco, Paula Costa Santos, Ana Paula Sarraff Lopes, Leanderson Franco de Meira, Katherine A. Teixeira de Carvalho, José Rocha Faria Neto, Ana Carolina Brandt de Macedo, Luiz César Guarita-Souza

.....página 373

Minieditorial - Short Editorial

Treinamento Intervalado de Alta Intensidade Pós-Infarto Agudo do Miocárdio Recente: O Rato Parece Apto, mas e o Ser Humano?

High-Intensity Interval Training for Early Post-Acute Myocardial Infarction – A Promising Approach for Rats, but what about Human Beings?

Ricardo Stein

.....página 381

Comunicação Breve - Brief Communication

Influência do Treinamento Aeróbico na Mecânica de Contração Ventricular após Infarto Agudo do Miocárdio: Estudo Piloto

Influence of Aerobic Training on The Mechanics of Ventricular Contraction After Acute Myocardial Infarction: A Pilot Study

Giovani Luiz De Santi, Henrique Turin Moreira, Eduardo Elias Vieira de Carvalho, Júlio César Crescêncio, André Schmidt, José Antônio Marin-Neto, Lourenço Gallo-Júnior

.....página 383

Correlação Anatomoclínica - Anatomopathological Correlation

Caso 2/2018 - Homem de 73 Anos com Miocardiopatia Isquêmica, Caquexia e Choque

Case 2/2018 - 73-Year-Old Male with Ischemic Cardiomyopathy, Cachexia and Shock

Rafael Amorim Belo Nunes, Jussara de Almeida Bruno, Hilda Sara Monteiro Ramirez, Léa Maria Macruz Ferreira Demarchi

.....página 388

Relato de Caso - Case Report

Fibrilação Ventricular Primária em Paciente com Discreta Hipercalcemia

Primary Ventricular Fibrillation in a Patient with Mild Hypercalcemia

Rita Marinho, Leonor Parreira, Pedro Amador, Francisco Sardinha, Sara Gonçalves, Sónia Serra

.....página 393

Imagem - Image

Fístulas Coronárias Duais Simultâneas

Simultaneous Dual Coronary Fistulas

Ioannis Ntalas, John B. Chambers, Júlia Karády, Ronak Rajani

.....página 397

Carta ao Editor - Letter to the Editor

Incidência de Episódios de Alta Frequência Atrial em Pacientes com Doença de Chagas

Incidence of Atrial High-Rate Episodes in Chagas Disease Patients

Emanoela Lima Freitas, Elieusa e Silva Sampaio, Roque Aras

.....página 399

Diretor Científico

Dalton Bertolim Prêcoma

Editor-Chefe

Carlos Eduardo Rochitte

Coeditor Internacional

João Lima

Editores Associados

Cardiologia Clínica

Gláucia Maria Moraes
de Oliveira

Cardiologia Cirúrgica

Tirone David

Cardiologia Intervencionista

Pedro A. Lemos

Cardiologia Pediátrica/

Congênitas

Ieda Biscegli Jatene

Arritmias/Marca-passo

Maurício Scanavacca

Métodos Diagnósticos Não-Invasivos

João Luiz Cavalcante

Pesquisa Básica ou Experimental

Marina Politi Okoshi

Epidemiologia/Estatística

Marcio Sommer Bittencourt

Hipertensão Arterial

Paulo Cesar B. V. Jardim

Ergometria, Exercício e Reabilitação Cardíaca

Ricardo Stein

Primeiro Editor (1948-1953)

† Jairo Ramos

Conselho Editorial

Brasil

Aguinaldo Figueiredo de Freitas Junior – Universidade Federal de Goiás (UFG),
Goiânia GO – Brasil

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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 4, Abril 2018

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



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

Tel.: (21) 3478-2700

E-mail: arquivos@cardiol.br

www.arquivosonline.com.br

SciELO: www.scielo.br

Departamento Comercial

Telefone: (11) 3411-5500

e-mail: comercialsp@cardiol.br

Produção Editorial

SBC – Tecnologia da Informação e

Comunicação

Núcleo Interno de Publicações

Produção Gráfica e Diagramação

SBC – Tecnologia da Informação e
Comunicação

Núcleo Interno de Design

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

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

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



Filiada à Associação
Médica Brasileira

APOIO



Ministério da
Educação

Ministério da
Ciência e Tecnologia



Ablação de Fibrilação Atrial por Cateter em Pacientes com Insuficiência Cardíaca

Catheter Ablation for Atrial Fibrillation in Patients with Heart Failure

Mauricio Scanavacca e Edimar Alcides Bocchi

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

Nos últimos anos, a fibrilação atrial (FA) e a insuficiência cardíaca (IC) têm sido as duas principais síndromes epidêmicas em cardiologia, e frequentemente coexistem.¹ A IC aumenta valores médios da pressão atrial direita e esquerda, promovendo sua dilatação progressiva. Esse remodelamento eletroanatômico predispõe à fibrose atrial e à heterogeneidade elétrica, e aumenta o desenvolvimento de ritmo ectópico, induzindo FA.²

Um novo episódio de FA, por sua vez, induz a perda de contração atrial, provoca um aumento na frequência cardíaca e causa uma importante irregularidade nas contrações ventriculares, diminuindo a capacidade de bombeamento do coração. Portanto, 50% dos pacientes com IC congestiva de início recente apresentam FA, e até um terço dos pacientes com FA de início recente apresentam IC congestiva.²

O estudo Framingham mostrou um aumento significativo da mortalidade no pacientes com FA que desenvolveram IC, assim como naqueles com IC que desenvolveram um novo episódio de FA.³ Portanto, existe um fundamento biológico para a prevenção e tratamento da FA associada à IC. Os alvos seriam o controle ventricular, em especial o controle do ritmo cardíaco.

Estudos farmacológicos falharam em demonstrar benefícios clínicos na manutenção de ritmo sinusal comparado ao controle da frequência cardíaca em pacientes com função ventricular normal e anormal.⁴⁻⁶ No estudo AFFIRM, a estratégia de controle do ritmo cardíaco no manejo da FA não ofereceu melhora na sobrevida em comparação à estratégia de controle da frequência cardíaca, e os pacientes apresentaram maior taxa de internação hospitalar.⁴ Uma possível explicação para esse fato são os efeitos adversos dos medicamentos antiarrítmicos. Em pacientes com disfunção ventricular esquerda, o uso de drogas antiarrítmicas recomendadas para essa condição, tais como dofetilide e amiodarona, também não mostrou nenhum benefício quanto aos desfechos analisados.^{5,6}

A ablação por cateter para o tratamento de FA surgiu como a estratégia mais eficaz para manter o ritmo sinusal em pacientes com FA paroxística e FA persistente, e tem sido

utilizada em todo o mundo.^{7,8} Contudo, existem poucos estudos investigando desfechos como redução de mortalidade em pacientes com IC com ablação por cateter. O estudo "A randomized controlled trial of catheter ablation versus medical treatment of atrial fibrillation in heart failure (the CAMTAF trial)" demonstrou melhora na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) com ablação em pacientes com FA persistente.⁹ Outras vantagens foram observadas no estudo "Ablation versus Amiodarone for Treatment of Atrial Fibrillation in Patients with Congestive Heart Failure and an Implanted ICD (The AATAC trial)". Di Biase et al.,¹⁰ mostraram superioridade da ablação em comparação à amiodarona na manutenção do ritmo sinusal, melhora nas taxas de sobrevida e diminuição da taxa de internação por IC.

Mais recentemente, resultados animadores surgiram do estudo "Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure (CASTLE-AF trial)". Marrouche et al confirmaram as observações do estudo AATAC, mostrando que a ablação FA por cateter reduz significativamente a mortalidade nos pacientes com FA, em comparação à terapia medicamentosa.¹¹

CASTLE-AF é um estudo multicêntrico, conduzido de janeiro de 2008 a janeiro de 2016, envolvendo um total de 33 localidades na Europa e Estados Unidos. Nesse estudo, 263 pacientes com FA paroxística e FA persistente, sintomáticos, foram aleatoriamente alocados para se submeterem à ablação da FA por cateter (179) ou ao tratamento medicamentoso (184), utilizando-se estratégias de controle da frequência e de controle do ritmo. Todos os pacientes eram classificados em classe funcional II, III ou IV segundo classificação da New York Heart Association (NYHA), apresentavam FEVE menor ou igual a 35%, e implante de desfibrilador. O principal desfecho composto e consistiu em morte por todas as causas e hospitalização por IC. Os resultados finais foram obtidos após um acompanhamento médio de 37,8 meses e mostraram superioridade da ablação por cateter em comparação ao uso de medicamentos. No grupo ablação, 63% dos pacientes estavam em ritmo sinusal aos 60 meses, versus 22% no grupo medicamentos. O desfecho composto ocorreu em 51 (28,5%) pacientes do grupo ablação e em 82 (44,6%) pacientes do grupo medicamentos (HR = 0,62; p = 0,007).

Houve uma redução significativa de morte por todas as causas no grupo ablação (13,4% vs. 25,0%), HR = 0,53, p = 0,01 e de morte por causas cardiovasculares (11,2% vs. 22,3%); HR = 0,49; p = 0,009. Além disso, os pacientes submetidos à ablação por cateter apresentaram menor taxa de hospitalização por IC (20,7%) em comparação à terapia medicamentosa (35,9%), HR = 0,56, p = 0,004. Além disso, a ablação por cateter aumentou a distância percorrida em 6 minutos, e melhorou a FEVE (8%).

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca, Fibrilação Atrial, Ablação por Cateter / tendências, Remodelamento Atrial, Amiodarona

Correspondência: Mauricio Scanavacca •

Unidade de Arritmias Cardíacas do InCor-HC-FMUSP
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, CEP 05403-000, São Paulo, SP - Brasil
E-mail: mauricio.scanavacca@gmail.com

DOI: 10.5935/abc.20180066

Um detalhe importante desse estudo foi a constatação de que a melhora na mortalidade só ocorreu após 3 anos de acompanhamento.

Essas observações são únicas, uma vez que esse foi o primeiro estudo com ablação por cateter delineado para demonstrar, em uma mesma investigação, superioridade na manutenção de ritmo sinusal e redução na mortalidade em comparação ao uso de medicamentos. No entanto, o estudo CASTLE-AF apresenta importantes limitações, tais como uma alta seleção de pacientes – do total de 3013 pacientes avaliados quanto à elegibilidade, somente 263 foram incluídos na análise principal. Os pesquisadores não eram cegos quanto à randomização do tratamento, e muitos pacientes mudaram de grupo de tratamento durante o estudo. Além disso, os procedimentos foram realizados em serviços médicos com alto volume de procedimentos, e realizado por profissionais experientes; ainda, os critérios de inclusão dos pacientes no estudo CASTLE-AF incluíram ausência de resposta (45-47%), presença de alguns efeitos adversos (12-14%) e recusa em tomar medicamentos antiarrítmicos (40-43%). De fato, no estudo CASTLE-AF, a ablação por cateter não foi testada em pacientes com controle desejável da frequência ou do ritmo cardíaco.

Os benefícios da ablação da FA por cateter também foram sugeridos em um estudo retrospectivo recente em que foram avaliados pacientes com IC e fração de ejeção preservada (HFpEF).¹² Duzentos e trinta pacientes com FA e IC, 133 HFpEF e 97 com fração de ejeção reduzida (HFrEF) foram submetidos à ablação por cateter. Após um acompanhamento médio de 12 meses, foram registrados desfechos pós-ablação incluindo eventos adversos durante internação, sintomas (segundo *Mayo AF Symptom Inventory*, MAFSI), classe funcional segundo classificação da NYHA, e ausência de arritmia atrial. O procedimento de ablação (isolamento da veia pulmonar, isolamento da veia pulmonar com linha do teto, eletrocardiograma fracionado - *complex fractionated atrial electrograms*), tempo de procedimento, duração da fluoroscopia, e tempo de radiofrequência foram comparáveis entre os grupos.

Após a ablação, a incidência de IC aguda foi similar entre os grupos. Ambos os grupos apresentaram melhora dos sintomas segundo MAFSI, e da classe funcional segundo NYHA. Antes da ablação, a maioria dos pacientes era classificada como NYHA classe II, e a maioria dos pacientes mudou de uma classe mais avançada para classe I após a ablação. A FEVE pré-ablação não mostrou correlação com ausência de arritmia atrial ou taxa de ablação recorrente. Esses resultados permaneceram o mesmo após a estratificação baseada no fenótipo de FA. Aos 12 meses pós-ablação, a internação por todas as causas e a internação por causas cardiovasculares foram similares entre os pacientes. Além disso, um estudo prévio sobre ablação da FA em pacientes HFpEF sugeriu que a FA pode ser tratada com eficácia e segurança com uma combinação de procedimentos e medicamentos. Contudo, são necessários outros estudos randomizados mais amplos e controlados para verificar os benefícios da ablação da FA em pacientes com HFpEF.¹³

Em conclusão, a IC e a FA estão frequentemente associadas na população e o seu efeito sinérgico tornam os seus tratamentos mais difícil. Uma vez instaladas, um ciclo vicioso é estabelecido, o qual piora o prognóstico do paciente. Não foram mostrados benefícios sobre a mortalidade ou sobre desfechos pré-estabelecidos com o uso das drogas antiarrítmicas mais comuns. Na última década, evidências surgiram em favor da ablação da FA em pacientes com FA e FEVE preservado ou reduzida.

Com base nesses novos dados, a ablação por cateter pode ser considerada tratamento de primeira linha em pacientes selecionados com FA paroxística e FA persistente e IC.¹⁴ Benefício claro pode ser obtido em pacientes nos quais a FA é a principal causa de IC (taquicardiomiopatia).¹⁵ No entanto, ainda é preciso desenvolver novos marcadores e definição de técnicas ideais de ablação para identificar os pacientes que se beneficiam da ablação, especialmente para pacientes em tratamento com ritmo e frequência cardíaca aceitáveis.

Referências

1. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003;107(23):2920-5.
2. Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG, Magnani JW, McManus DD, Lubitz SA, et al. Atrial fibrillation begets heart failure and vice versa: temporal associations and differences in preserved versus reduced ejection fraction. *Circulation*. 2016;133(5):484-92.
3. Luong C, Barnes ME, Tsang TS. Atrial fibrillation and heart failure: cause or effect? *Curr Heart Fail Rep*. 2014;11(4):463-70.
4. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al. Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347(23):1825-33.
5. Torp-Pedersen C, Møller M, Bloch-Thomsen PE, Køber L, Sandøe E, Egstrup K, et al. Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*. 1999;341(12):857-65.
6. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, et al. Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358(25):2667-77.
7. Santos SN, Henz BD, Zanatta AR, Barreto JR, Loureiro KB, Novakoski C, et al. Impact of atrial fibrillation ablation on left ventricular filling pressure and left atrial remodeling. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(6):485-92.
8. Lobo TJ, Pachon CT, Pachon JC, Pachon EI, Pachon MZ, Pachon JC, et al. Atrial fibrillation ablation in systolic dysfunction: clinical and echocardiographic outcomes. *Arq Bras Cardiol*. 2015;104(1):45-52.
9. Hunter RJ, Berriman TJ, Diab I, Kamdar R, Richmond L, Baker V, et al. A randomized controlled trial of catheter ablation versus medical treatment of atrial fibrillation in heart failure (the CAMTAF trial). *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7(1):31-8.
10. Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, Santangeli P, Trivedi C, Lakkireddy D, et al. Ablation versus amiodarone for treatment of persistent atrial fibrillation in patients with congestive heart failure and an implanted device: results from the AATAC Multicenter Randomized Trial. *Circulation*. 2016;133(17):1637-44.

11. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, et al; CASTLE-AF Investigators. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med*. 2018;378(5):417-27.
12. Black-Maier E, Ren X, Steinberg BA, Green CL, Barnett AS, Rosa NS, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Heart Rhythm*. 2017 Dec 6. [Epub ahead of print].
13. Machino-Ohtsuka T, Seo Y, Ishizu T, Sugano A, Atsumi A, Yamamoto M, et al. Efficacy, safety, and outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(20):1857-65.
14. Kheirikhahan M, Marrouche NF. It is time for catheter ablation to be considered a first-line treatment option in patients with atrial fibrillation and heart failure. *Heart Rhythm*. 2018 Feb 8. [Epub ahead of print].
15. Calvo N, Bisbal F, Guiu E, Ramos P, Nadal M, Tolosana JM, et al. Impact of atrial fibrillation-induced tachycardiomyopathy in patients undergoing pulmonary vein isolation. *Int J Cardiol*. 2013;168(4):4093-7.



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

Frequência Cardíaca e sua Variabilidade por Meio da Análise Espectral em Idosos com Hipotensão Ortostática: Estudo de Caso-Controle

Heart Rate and its Variability Assessed by Spectral Analysis in Elderly Subjects with Orthostatic Hypotension: A Case-Control Study

Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva, Carlos Eduardo de Souza Miranda, Maira Tonidandel Barbosa, Maria Aparecida Camargos Bicalho

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG - Brasil

Resumo

Fundamento: A prevalência de hipotensão ortostática (HO) aumenta com a idade e está relacionada a alterações da regulação autonômica da pressão arterial (PA) e da frequência cardíaca (FC).

Objetivos: Avaliar a FC e variabilidade da FC (VFC) em idosos com HO e verificar os preditores de HO.

Métodos: foram avaliados 105 pacientes, com idade ≥ 60 anos, 39 com HO (grupo caso) e 66 sem HO (grupo controle), pareados por idade. Foram submetidos à avaliação clínica, eletrocardiograma, exames de bioquímica e monitoramento pelo Holter para análise espectral da VFC (transformação de Fourier), na posição supina e em ortostatismo, para detectar os componentes de baixa frequência (LF), de alta frequência (HF) e sua relação LF/HF.

Resultados: A mediana de idade foi de 73,0 anos, 64 dos pacientes eram mulheres. Em toda a população, com a mudança de posição, houve redução do HF (133,0 versus 76,0 ms², $p = 0,001$) e aumento da relação LF/HF (1,6 vs 2,1; $p < 0,001$), sem alteração quanto à mediana do componente LF (233,0 versus 218,0 ms², $p = 0,080$). Quando comparado o grupo caso ao grupo controle, houve diferença quanto às medianas da FC nas posições supina (62,0 vs 69,0 bpm, $p = 0,001$) e do componente LF na posição supina (157,0 no grupo caso vs 275,0 ms² no grupo controle, $p = 0,014$). Quanto ao gênero, o coeficiente de Spearman foi de 0,27 entre os grupos. Pela análise multivariada, a FC na posição supina foi a variável independente para a ocorrência de HO ($p = 0,001$ - IC95% = -0,022 e -0,006). Pela curva de operação característica, o melhor ponto de corte para FC foi de 61 bpm, com sensibilidade de 77,3%, especificidade de 51,3%, valor preditivo positivo de 61,3%, e o valor preditivo negativo de 69,3%. A razão de chance foi de 3,23 para HO entre os pacientes com FC < 61 bpm.

Conclusões: Houve menor valor do LF e da FC na posição supina entre os pacientes com HO, sem influência da idade e do gênero. O preditor independente para HO foi a FC na posição supina, a qual apresentou uma razão de chance de 3,23 se inferior a 61 bpm. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(4):303-311)

Palavras-chave: Frequência Cardíaca; Hipotensão Ortostática; Acidentes por Quedas; Síncope; Idoso; Tontura.

Abstract

Background: The prevalence of orthostatic hypotension (OH) increases with age and is associated with changes in autonomic regulation of blood pressure (BP) and heart rate (HR).

Objective: to assess HR and HR variability (HRV) in elderly subjects with OH and determine OH predictors.

Methods: a total of 105 patients aged ≥ 60 years, 39 with OH (case group) and 66 without OH (control group) (age-matched) were studied. Patients underwent clinical assessment, electrocardiogram, biochemistry tests and Holter monitoring for spectral analysis of HRV (Fourier transform) in the supine and orthostatism positions to identify low frequency (LF) and high frequency (HF) components, as well as the LF/HF ratio.

Results: median age was 73.0 years, 64 patients were women. In all participants, there was a reduction in HF (133.0 versus 76.0 ms², $p = 0.001$) and increase in LF/HF (1.6 vs 2.1; $p < 0.001$) and no change in LF (233.0 versus 218.0 ms², $p = 0.080$). Between-group comparisons revealed significant differences in the median values of HR in the supine position (62.0 vs. 69.0 bpm, $p = 0.001$) and LF in the supine position (157.0 in case group vs. 275.0 ms² in the control group, $p = 0.014$). Spearman's correlation coefficient of 0.27 was found between the groups. Multivariate analysis revealed that HR in the supine position was an independent variable for OH ($p = 0.001$ - 95%CI = -0.022 and -0.006). Using the operating characteristic curve, the best cutoff point was 61 bpm, with a sensitivity of 77.3% and specificity of 51.3%, positive predictive value of 61.3%, and negative predictive value 69.3%. Odds ratio was 3.23 for OH in patients with a HR lower than 61 bpm.

Conclusions: lower LF and HR in the supine position were found in patients with OH, regardless of age and gender. The independent predictor for OH was HR in the supine position, with an odds ratio of 3.23 for values lower than 61 bpm. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(4):303-311)

Keywords: Heart Rate; Hypotension, Orthostatic; Accidental Falls; Syncope; Aged; Dizziness.

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

Correspondência: Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva •

Avenida Prof. Alfredo Balena, 190, sala 246, Centro, Belo Horizonte, MG - Brasil

E-mail: rosel Lisboa@cardiol.br, rosel Lisboa@uol.com.br

Artigo recebido em 02/05/2017, revisado em 12/10/2017, aceito em 09/11/2017

DOI: 10.5935/abc.20180043

Introdução

Hipotensão ortostática (HO) ou postural clássica é definida como a queda sustentada de pelo menos 20 mmHg na pressão arterial sistólica e/ou a queda de pelo menos 10 mmHg na diastólica dentro de três minutos ao assumir a posição ortostática.^{1,2} A HO tem sido associada a quedas, pré-síncope, síncope, comprometimento funcional dos idosos, e a eventos cardiovasculares, com aumento da mortalidade.³⁻⁵ Sua prevalência é de 6 a 35%,⁴ atingindo 41% naqueles com pelo menos 80 anos de idade.⁶

Com o avançar da idade, há alterações na regulação autonômica da frequência cardíaca (FC) e dos níveis pressóricos. Mulheres de meia idade apresentam uma dominância parassimpática e homens apresentam dominância simpática, porém estas diferenças desaparecem após os 50 anos, com predomínio do simpático.⁷ Os idosos também apresentam um aumento dos níveis plasmáticos de norepinefrina e diminuição da sensibilidade dos receptores beta-adrenérgicos. Há redução da resposta vasomotora mediada pelos receptores alfa, com menor capacitância venosa dos membros inferiores, além da redução da resposta do barorreflexo, também atribuída à perda da elasticidade com rigidez das artérias.^{8,9} Toda essa complexa alteração da regulação resulta em disfunção autonômica e pode causar HO.

Para análise do sistema nervoso autônomo, o qual está implicado na fisiopatologia da HO, pode ser feita a mensuração da variabilidade da FC (VFC) pelo sistema Holter,¹⁰ método não invasivo e de baixo custo.

Estudos sobre o sistema nervoso autônomo, como o estudo de barorreflexo utilizando o teste de inclinação, foram realizados em idosos hipertensos e normotensos, sem comprometimento cognitivo, em comparação à população de jovens. Esses estudos incluíram até 80 idosos, com 64 entre os hipertensos.¹¹⁻¹³ O estudo maior, com população de 362 voluntários, incluiu 38 homens e 51 mulheres entre 57 e 88 anos de idade,¹³ mas os autores não especificaram o exato número de idosos. À vista disso, este estudo tem como objetivos verificar o comportamento da FC e de sua variabilidade, por meio da análise espectral, com a mudança de postura em idosos, e analisar os preditores de HO.

Métodos

Trata-se de um estudo observacional, prospectivo e transversal. A população foi constituída por 105 pacientes, com idade igual ou superior a 60 anos, incluídos entre fevereiro de 2013 a agosto de 2014, provenientes do ambulatório. Foram excluídos pacientes com demência, doenças neurológicas associadas à disfunção autonômica, institucionalizados, pacientes em ritmo de fibrilação atrial persistente ou permanente, em ritmo de marca-passo artificial e em uso de fármaco antiarrítmico das classes I, III e IV da classificação de Vaughan Williams, além de digoxina.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da instituição e todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Para planejamento amostral, foram considerados os dados de teste monocaudal, com nível de significância de 5% e poder de teste de 90%, número de controles por caso de 2:1 e proporção de HO de 30%, e com pareamento por idade entre os grupos com e sem HO. Foram constituídos dois grupos; o grupo-caso, composto de 39 pacientes com HO, e o grupo-controle, composto de 66 pacientes sem HO.

Os pacientes foram submetidos à avaliação clínica, a exames de patologia clínica, ao eletrocardiograma de 12 derivações, e à mensuração da pressão arterial (PA) na posição supina, no 5º min de repouso, e ao 3º min do ortostatismo ou antes, caso apresentassem sintomas de HO (segundo condições estabelecidas pela literatura²), sob monitoramento pelo sistema Holter. As medidas foram realizadas em uma sala climatizada, no período da tarde, com intervalo de pelo menos duas horas após o almoço, excluindo, assim, hipotensão pós-prandial. O monitoramento pelo sistema Holter foi feito por meio de multicardiógrafo digital marca Cardioflash, modelo com três canais (V1 e V5 modificados e DIII), versão 1.0, na posição supina e em ortostatismo, durante o período de 15 e 10 minutos, respectivamente, para análise da VFC no domínio da frequência pela transformação de Fourier. Foram calculadas as medidas dos componentes de alta frequência (HF), que indica a atividade parassimpática, e de baixa frequência (LF), que indica, principalmente, a atividade simpática, e a relação LF/HF.¹⁰ Tal avaliação foi feita após adequada edição manual dos registros, com eliminação dos artefatos e correção das arritmias. As medidas foram obtidas durante cinco minutos, no 10º min da posição supina e no 5º min da posição ortostática. Os resultados da análise espectral foram expressos em ms².

Foram também calculados os escores de risco cardiovascular de Framingham¹⁴ e de PROCAM,¹⁵ a partir de dados clínicos e de exames laboratoriais. Estes últimos incluíram as dosagens plasmáticas do colesterol e suas frações, dos triglicerídeos, além da glicemia de jejum.

Análise estatística

Para análise dos dados, foi utilizado o programa *International Business Machines (IBM) Statistical Package for Social Sciences (SPSS) Statistics 19*. Os resultados foram expressos em números e proporção, para as variáveis categóricas, e em medidas de tendência central (média e mediana) e de dispersão, para variáveis contínuas. O teste do qui-quadrado e o de Fisher, quando apropriado, foram utilizados para estudar possíveis associações entre variáveis categóricas. Não foi feito teste para verificar a normalidade dos dados. Para comparação entre variáveis contínuas, foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Com o objetivo de verificar a correlação entre variáveis categóricas, foi utilizado o coeficiente de Spearman. O teste de Wilcoxon foi empregado para comparar os dois períodos dos componentes da análise espectral da VFC (posição supina e em ortostatismo). A análise multivariada por *stepwise* foi utilizada para verificar as variáveis preditoras de HO, considerando-se as variáveis que na análise univariada apresentaram valor de $p \leq 0,10$. Foi feita análise da curva de operação característica para a variável estável resposta postural. O nível de significância estatística adotado foi de 5%.

Resultados

Características gerais da população

A média e a mediana de idade dos pacientes foram de 71,9 e 73,0 anos, respectivamente, sendo 64 pacientes (61% da população) do gênero feminino. As variáveis clínicas da população estudada estão dispostas na Tabela 1.

Em relação aos fatores de risco cardiovascular, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e a dislipidemia foram os mais frequentes, presentes em 80 (76,2% da população) e em 42 (40%) pacientes, respectivamente. Diabetes esteve presente em 17,1% dos pacientes.

Para o tratamento da HAS, os diuréticos tiazídicos foram os fármacos anti-hipertensivos mais utilizados; 42 pacientes (40% da população) os utilizavam de forma isolada ou em associação com outras medicações anti-hipertensivas. Com distribuição semelhante de uso, seguiram-se os bloqueadores dos receptores da angiotensina (29,8%), os inibidores da enzima de conversão da angiotensina - IECA - (28,6%) e os betabloqueadores (27,6%). Estavam em uso de antagonistas de cálcio (amlodipina ou nifedipina) 14,3% dos pacientes.

Sintomas caracterizados pela história prévia de tontura, queda, pré-síncope e/ou síncope foram relatados por 64 pacientes (61% da população).

Ao eletrocardiograma, foi detectado distúrbio de condução pelo ramo direito em 9,5% dos pacientes, com média dos intervalos PR de 166,9 ms (variando de 120 a 280) e do QT de 403,0 ms (variando de 320 a 520).

Comparação entre os grupos caso e controle

Considerando a média e a mediana de idade, não houve diferença entre os grupos (73,5 $\pm$ 8,0 anos e 74,0 anos,

respectivamente, no grupo-caso versus 71,0 $\pm$ 6,8 anos e 72,0 anos, no grupo-controle, com $p = 0,119$). Quanto ao gênero, houve diferença significativa entre os grupos (56,4% de homens no grupo-caso versus 27,8% de homens no grupo-controle, $p = 0,005$). Não houve correlação entre essas duas variáveis (coeficiente de correlação de Spearman de 0,274).

Outros dados de comparação entre os grupos caso e controle estão dispostos na Tabela 2. Nenhum paciente apresentou tontura, pré-síncope ou síncope em ortostatismo por ocasião da medida da PA. Não houve diferença considerada anormal na medida da PA entre os membros superiores na posição sentada.

Em relação aos sintomas prévios, caracterizados por tontura, pré-síncope e síncope, houve diferença entre os grupos (77% no grupo-caso versus 51,5% no grupo-controle, $p < 0,001$). Entretanto, não houve diferença na média ou mediana de idade entre os pacientes com e sem sintomas prévios (71,4 $\pm$ 7,4 anos, 72,0 anos versus 72,7 $\pm$ 7,8 anos, 74,0 anos; respectivamente, com $p = 0,38$), assim como não houve diferença em relação à PA na posição supina.

No tocante à comorbidade HAS, não houve diferença entre os grupos caso e controle ($p = 0,54$). No grupo-controle, 49 pacientes (74,2%) eram hipertensos e no grupo-caso, 31 pacientes (79,4%). Não houve diferença entre os grupos em relação à frequência de diabete (sete pacientes do grupo-caso e 11 do grupo-controle eram diabéticos; $p = 0,86$). Também não houve diferença entre os grupos quanto à frequência de doença arterial coronariana, detectando-se 5% no grupo-caso e 9% no grupo-controle, todos estáveis e sem dor torácica.

Quanto aos principais grupos de anti-hipertensivos utilizados, constatou-se diferença apenas em relação ao uso de IECA (41,0% no grupo-caso versus 21,2% no grupo-controle, com $p = 0,030$).

Tabela 1 – Variáveis antropométricas e clínicas dos pacientes estudados

Variáveis	Mediana	Intervalo interquartil Q1 – Q3	Valor mínimo	Valor máximo
Idade (anos)	73,0	65,5 – 77,0	60,0	91,0
Peso (kg)	62,0	56,0 – 72,0	44,0	102,0
Altura (m)	1,58	1,51 – 1,62	1,41	1,80
IMC (kg/m ²)	25,7	22,5 – 29,7	17,8	40,9
CC (cm)	87,3	80,3 – 96,0	68	116
FC supina (bpm)	68,0	60,0 – 76,0	38,0	105,0
FC ortostática (bpm)	72,0	64,0 – 80,0	44,0	109,0
PAS supina (mmHg)	140,0	127,0 – 152,0	92,0	196,0
PAD supina (mmHg)	80,0	75,0 – 87,0	60,0	104,0
PAS ortostática (mmHg)	130,0	120,0 – 142,0	60,0	220,0
PAD ortostática (mmHg)	80,0	70,0 – 90,0	30,0	100,0
PAS sentado (mmHg)	135,0	120,0 – 150,0	100,0	194,0
PAD sentado (mmHg)	80,0	70,0 – 90,0	60,0	106,0

IMC: índice de massa corpórea; CC: circunferência da cintura; FC: frequência cardíaca; bpm: batimentos por minuto; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; mmHg: milímetros de mercúrio; Q1: 25º percentil; Q3: 75º percentil.

Tabela 2 – Comparação entre os grupos quanto às frequências cardíacas, às pressões arteriais e aos escores de risco cardiovascular

Variáveis	Grupo-caso Mediana (Q1 – Q3)	Grupo-controle Mediana (Q1 – Q3)	Valor de p
FC supina (bpm)	62,0 (57,0 – 72,0)	69,0 (63,5 – 76,0)	0,001
FC ortostatismo (bpm)	67,0 (60,0 – 76,0)	75,0 (68,0 – 80,0)	0,006
PAS supina (mmHg)	140,0 (130,0 – 160,0)	135,0 (125,8 – 150,0)	0,189
PAD supina (mmHg)	80,0 (70,0 – 90,0)	80,0 (78,0 – 86,0)	0,543
PAS ortostatismo (mmHg)	120,0 (110,0 – 135,0)	136,5 (120,0 – 146,2)	0,001
PAD ortostatismo (mmHg)	72,0 (60,0 – 84,0)	80,0 (77,3 – 90,0)	0,001
Escore de Framingham	15,5 (6,0 – 24,3)	12,0 (6,0 – 17,0)	0,063
Escore PROCAM	10,6 (5,01 – 21,4)	11,0 (5,0 – 16,8)	0,537

DP: desvio-padrão; FC: frequência cardíaca; bpm: batimentos por minuto; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; mmHg: milímetros de mercúrio. Teste de Mann-Whitney; Q1: 25º percentil; Q3: 75º percentil.

Variabilidade da frequência cardíaca

As medianas (com intervalos interquartis de 25% e 75%) dos componentes da VFC de toda a população na posição supina foram LF 233,0 ms² (130,5 e 422,5), HF 133,0 ms² (62,0 e 347,5), LF/HF 1,6 (0,8 e 3,0), e na posição ortostática foram LF 218,0 ms² (110,5 e 359,7); HF 76,0 ms² (32,0 e 227,0) e LF/HF de 2,1 (1,1 e 4,8). Após comparação desses valores entre as posições supina e ortostática pelo teste de Wilcoxon, não houve diferença em relação ao componente LF ($p = 0,080$), existindo, contudo, diferença relacionada ao componente HF ($p = 0,001$) e à relação LF/HF ($p < 0,001$).

Quanto à comparação dos valores absolutos dos componentes da VFC entre os grupos caso e controle, feita pelo teste de Mann-Whitney, a única variável que apresentou diferença significativa foi o LF na posição supina (Tabela 3). Devido ao intervalo dos dados da VFC, foi feita a transformação logarítmica dos valores dos componentes da VFC, mantendo-se os mesmos valores de p . Para análise do comportamento da VFC com a mudança de posição, foi feita a comparação entre as medianas das diferenças dos componentes LF entre os grupos caso e o controle (ou seja, entre a posição supina e ortostática – mediana de $-0,27$ ms²) pelo teste de Mann-Whitney ($p = 0,43$). Em relação às medianas das diferenças do componente HF e da relação LF/HF, os valores foram 33,0 ms² e 0,53, respectivamente, e os valores de p das respectivas comparações 0,74 e 0,94.

As Figuras 1 e 2 representam a análise dos componentes da VFC nas posições supina e ortostática, respectivamente, de um paciente com HO. As Figuras 3 e 4 representam a análise dos componentes da VFC nas posições supina e ortostática de um paciente sem HO.

Análise multivariada por stepwise

Para a análise multivariada, foram consideradas as variáveis que apresentaram $p \leq 0,10$ na análise univariada, em relação à HO. Assim, as variáveis consideradas foram gênero, uso de IECA, presença de sintomas prévios, FC, componente LF e relação LF/HF nas posições supina e ortostática, e escore de Framingham.

A variável independente com significância estatística foi a FC na posição supina, com $p = 0,001$ e intervalo de confiança de 95% com limite inferior de $-0,022$ e superior de $-0,006$.

Análise da curva de operação característica

Utilizando a análise da curva de operação característica para a variável estável resposta postural sem HO e considerando a variável FC na posição supina, foi obtida a área abaixo da curva de 0,70 (Figura 5), com $p = 0,001$ (intervalo de confiança de 95%: 0,595-0,796). O melhor ponto de corte foi de 61 bpm, com sensibilidade de 77,3% e especificidade de 51,3%. O valor preditivo positivo foi de 61,3% e o valor preditivo negativo foi de 69,3%. A razão de chance foi de 3,23 para HO entre os pacientes com FC < 61 bpm.

Discussão

O principal achado deste estudo foi que a FC na posição supina representou um preditor independente para a ocorrência de HO na população estudada, não sendo qualquer dos componentes da VFC. A mediana da FC na posição supina foi significativamente menor no grupo-caso quando comparada à mediana da FC do grupo-controle, na mesma posição. Apesar de essa variável ser preditora da ocorrência de HO, com razão de chance de 3,23 para pacientes com FC < 61 bpm, ela não foi considerada bom teste diagnóstico, conforme comprovado por meio da análise da curva de operação característica.

O aumento da idade representa um dos principais fatores preditores para a ocorrência de HO. Alterações relacionadas à regulação autonômica da PA e da FC explicam essa correlação. O aumento dos níveis plasmáticos de norepinefrina, a diminuição da sensibilidade dos receptores beta-adrenérgicos e as reduções da resposta vasomotora mediada pelos receptores alfa, da resposta do barorreflexo e do tônus parassimpático resultam em mais ocorrência de HO na população idosa.^{8,9} Assim, enquanto aproximadamente 5% dos adultos de meia-idade apresentam HO,¹⁶ a frequência aumenta para até 41% naqueles com pelo menos 80 anos de idade.⁶ No presente estudo, foi feito pareamento de idade entre os pacientes com e sem HO, e todos apresentavam pelo menos 60 anos. Dessa forma, não ocorreu interferência dessa variável nos resultados observados.

Tabela 3 – Comparação entre os grupos caso e controle quanto à análise espectral da frequência cardíaca

Variáveis	Grupo-caso Mediana (Q1 – Q3)	Grupo-controle Mediana (Q1 – Q3)	Valor de p
LF supina (ms ²)	157,0 (83,6 – 323,3)	275,0 (164,0 – 439,5)	0,014
HF supina (ms ²)	111,0 (50,5 – 368,5)	141,0 (65,0 – 342,5)	0,873
LF/HF supina (ms ²)	1,5 (0,7 – 2,4)	1,8 (0,9 – 4,1)	0,054
LF ortostatismo (ms ²)	161,5 (71,5 – 333,6)	242,0 (128,5 – 375,0)	0,075
HF ortostatismo (ms ²)	66,0 (29,0 – 229,5)	91,0 (33,5 – 247,1)	0,898
LF/HF ortostatismo (ms ²)	1,8 (1,0 – 3,3)	2,4 (1,2 – 6,1)	0,096

DP: desvio padrão; LH: low frequency; HF: high frequency; LH/HF: relação entre os componentes; ms: milissegundos. Teste de Mann-Whitney; Q1: 25º percentil; Q3: 75º percentil.

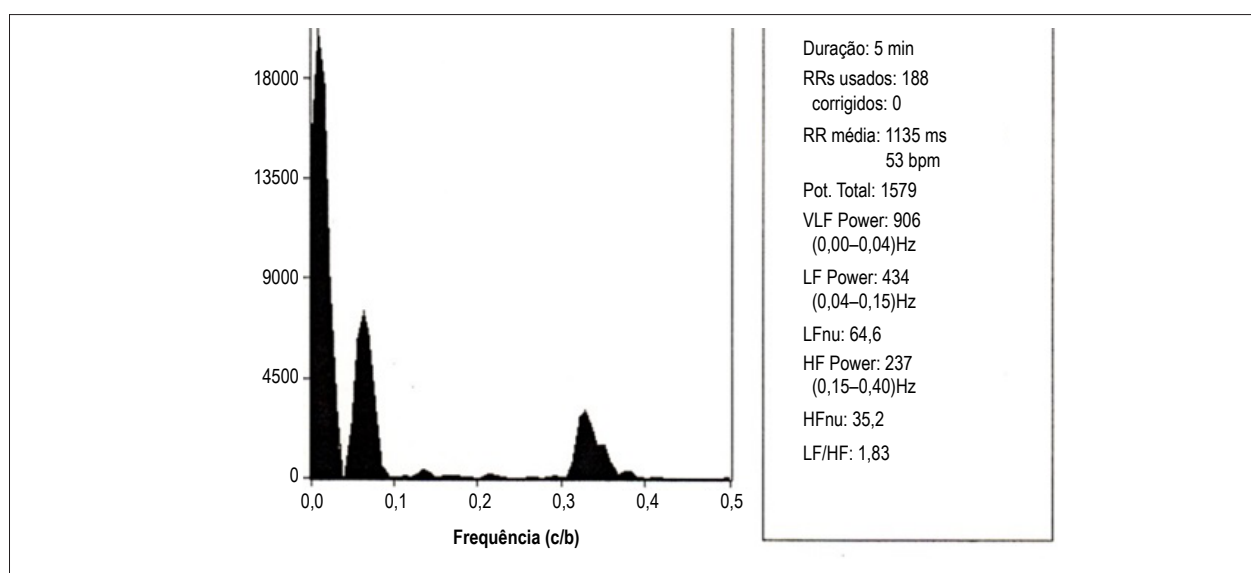


Figura 1 – Análise espectral de paciente masculino de 67 anos, com hipotensão ortostática, na posição supina. RR: número de complexos QRS em ritmo sinusal; VLF: very low frequency; LF: low frequency; HF: high frequency; HFnu: HF normalized unit.

Estudos prévios apresentaram resultados distintos quanto à prevalência de HO e sua associação com o gênero, conforme a faixa etária e o cenário de investigação. Em pesquisa feita na década de 1990, Rutan et al.,¹⁷ avaliaram uma população de 5201 idosos (≥ 65 anos), na qual a prevalência de HO foi de 18,2%, não sendo identificada diferença entre os gêneros. Entre pacientes hospitalizados por HO, a proporção foi maior nos homens, com 55,3% na faixa etária de 65 a 74 anos, porém houve 54% de mulheres entre os pacientes com idade ≥ 75 anos, com número total de 15 858 internações por HO durante um ano.¹⁸ Na população analisada, houve predomínio de homens no grupo de pacientes com HO, porém o coeficiente de correlação de Spearman foi de 0,27, ou seja, de pequena magnitude, permitindo interpretar que não houve diferença estatística entre os grupos em relação ao gênero. Além disso, o gênero não foi preditor de HO na análise multivariada.

Estudos demonstram a importância da elevação da FC na posição ortostática, sua associação com maior atividade simpática e com maior tolerância ortostática.¹⁹ Contudo, o papel da FC

na posição supina em pacientes portadores de HO ainda não foi bem estabelecido. Alterações do tônus autonômico,¹³ assim como a disfunção do nó sinusal,²⁰ podem estar relacionadas à redução da FC supina em pacientes idosos, independentemente da existência de HO. Na população estudada, quando analisada essa variável, a mediana da FC supina do grupo caso foi significativamente menor do que a do grupo controle. Além das possíveis alterações já descritas, outro fator que poderia estar relacionado à diferença entre os grupos seria o uso de betabloqueadores. Esses fármacos apresentam efeito cronotrópico negativo, causando redução da FC.²¹ Porém, no presente estudo, não houve diferença entre os grupos em relação ao uso da maioria desses fármacos. Houve diferença quanto ao uso de IECA, os quais diminuem a resistência vascular, entretanto, sem efeito importante sobre a FC, apesar da recuperação do tônus parassimpático com o fármaco em pacientes hipertensos.²²

Diante disso, a análise da VFC foi importante para o estudo do comportamento da FC supina nos idosos com HO. Com a mudança de posição, em toda a população, houve diminuição do componente HF e aumento da relação LF/HF,

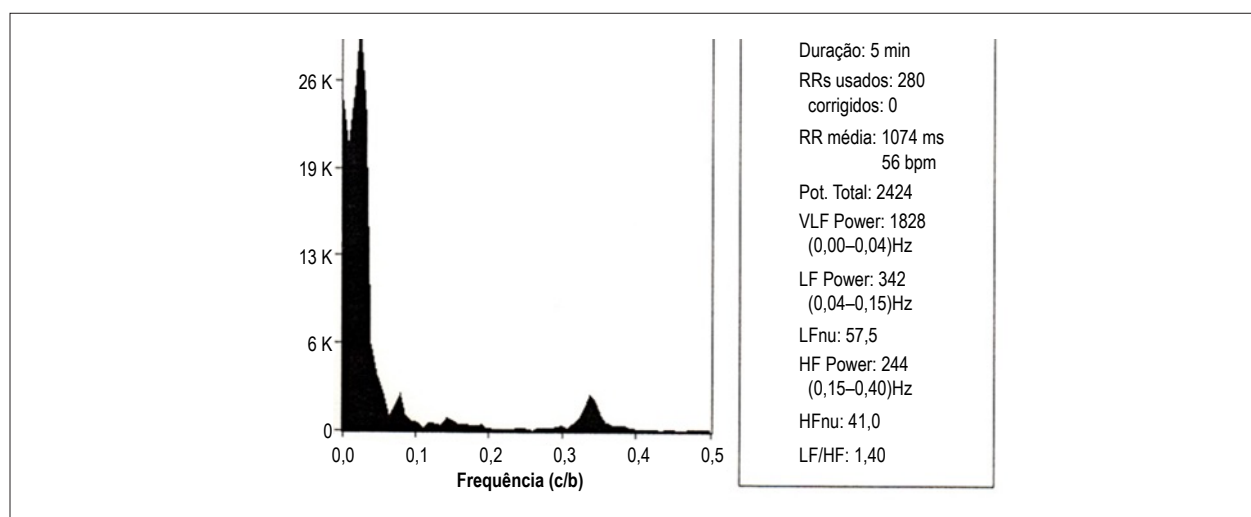


Figura 2 – Análise espectral de paciente masculino de 67 anos, com hipotensão ortostática, (mesmo da Fig. 1) na posição ortostática, demonstrando queda do componente low frequency (LF) e da relação LF/ high frequency (HF) em relação à posição supina. RR: número de complexos QRS em ritmo sinusal; VLF: very low frequency; HFnu: HF normalized unit.

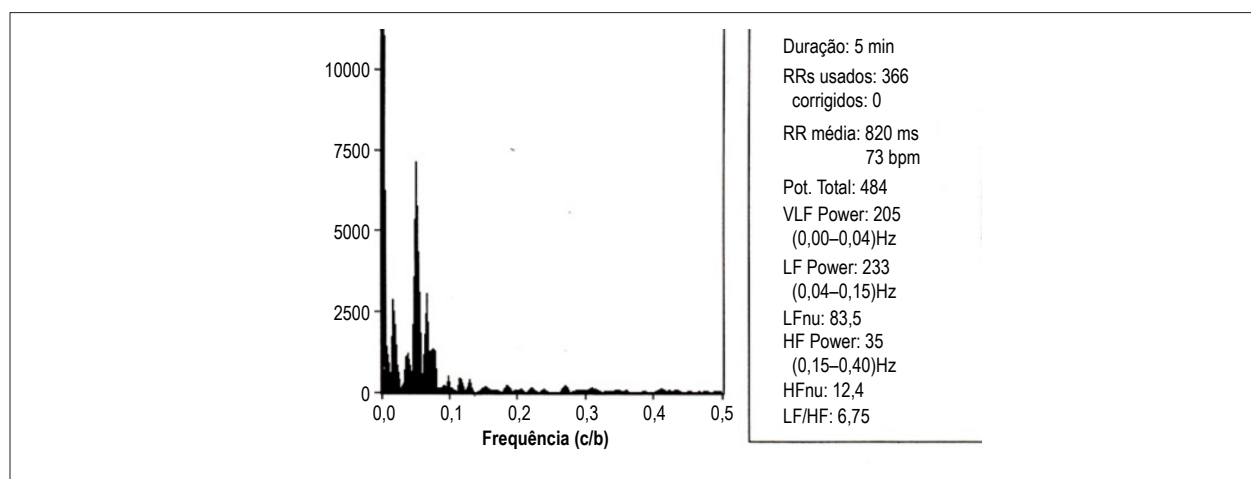


Figura 3 – Análise espectral de paciente feminina de 62 anos, sem hipotensão ortostática, na posição supina. RR: número de complexos QRS em ritmo sinusal; VLF: very low frequency; LF: low frequency; HF: high frequency; HFnu: HF normalized unit.

como esperado,¹⁰ mas sem aumento do componente LF. Há declínio do barorreflexo e da VFC com a idade em ambos os gêneros, o que resulta em disfunção autonômica.^{6,8,13} Tem sido descrita a curva em “U” sobre o comportamento da VFC, com sua diminuição com a idade e nadir na 6ª ou 7ª década de vida, implicando em longevidade a partir daquelas décadas.^{23–26} Por isso, para evitar esse viés da idade, os grupos caso e controle do presente estudo foram pareados por idade. Há alguns estudos na literatura sobre HO e VFC,^{11–13,27} com resultados distintos, porém com a inferência de que a disfunção autonômica e do barorreflexo estão relacionados com HO. Harrington et al.,¹¹ avaliaram o barorreflexo por meio de pletismografia digital em idosos, 75 normotensos e 64 hipertensos sem medicações, observando redução do barorreflexo, com comprometimento do

componente HF. Kawaguchi et al.,¹² demonstraram que houve diminuição da relação LF/HF e da perfusão cerebral realizada por espectroscopia no infravermelho entre 80 idosos, comparando com 9 jovens após ortostatismo passivo. Um estudo mais recente,²⁷ somente com pacientes hipertensos, 18 com HO e 64 sem HO, com média de idade de 74,2 anos, demonstrou que, apesar do menor volume sistólico entre aqueles com HO, não houve diferença na relação LF/HF com o ortostatismo, resultado concordante com o presente estudo. Entre 362 voluntários, sendo 89 com idade entre 57 e 88 anos, sem precisar o número de idosos, Barantke et al.,¹³ demonstraram o declínio de todos os componentes da VFC com a idade e associação entre o LF e a função de barorreflexo, também na posição ortostática. Esta evidência de que o LF reflete a função do barorreflexo,

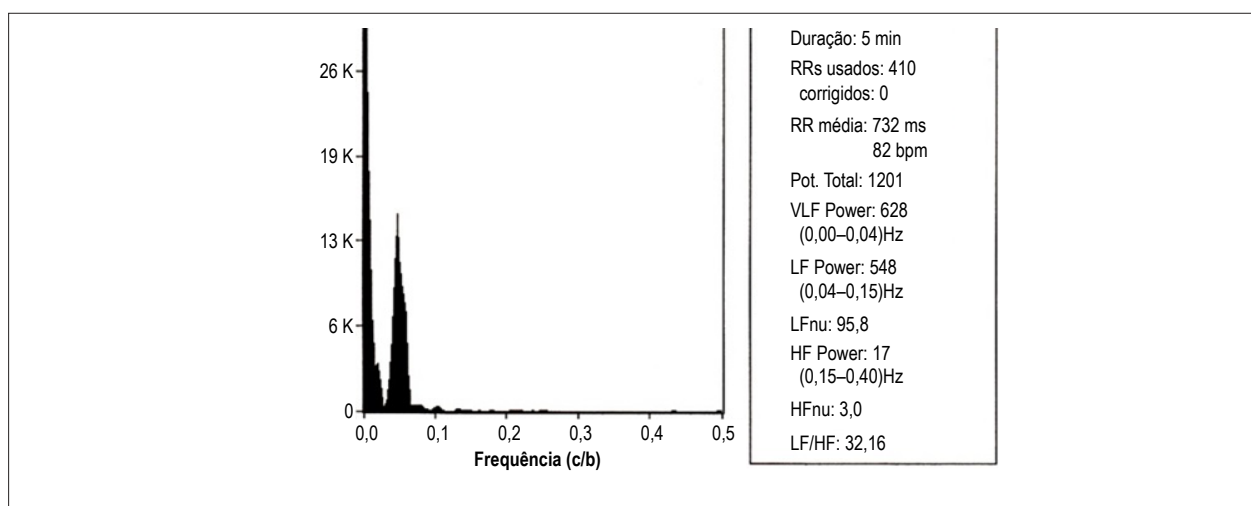


Figura 4 – Análise espectral de paciente feminina de 62 anos sem hipotensão ortostática (mesma paciente da Figura 3) na posição ortostática, demonstrando aumento do componente low frequency (LF) e da relação LF/ high frequency (HF) e diminuição do componente HF em relação à posição supina. RR: número de complexos QRS em ritmo sinusal; VLF: very low frequency; HFnu: HF normalized unit.

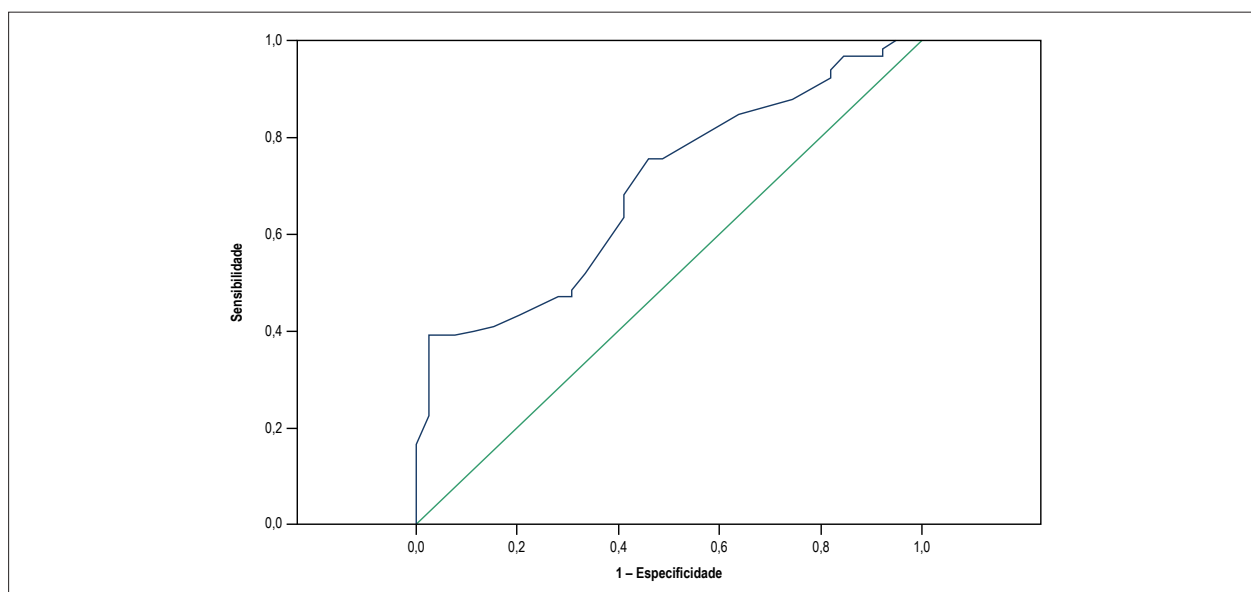


Figura 5 – Curva de operação característica para a variável frequência cardíaca na posição supina (linha em cor azul), considerando-se a variável estável resposta postural sem hipotensão ortostática.

e não a inervação simpática, a qual foi mensurada com 6-[18F] fluorodopamina, também foi demonstrada por outros autores.^{28,29} Por conseguinte, o achado do presente estudo leva à hipótese de que a ausência de aumento da FC e do componente LF com o ortostatismo possa estar relacionada à disfunção do barorreflexo,^{27,30} a qual predispõe à ocorrência de HO.

Os níveis pressóricos também podem influenciar a prevalência de HO. Estudos em idosos hipertensos comprovaram maior prevalência de HO naqueles com PA basal mais elevada. Gangavati et al.,³¹ acompanharam

722 idosos e observaram que a prevalência de HO foi de 19% em hipertensos não controlados (PA $\geq$ 140/90 mmHg) e de 5% em hipertensos controlados (PA < 140/90 mmHg), ambos os grupos com média de idade de 78 anos. Achado semelhante, porém com prevalências distintas, foi demonstrado por Valbusa et al.,³² ao avaliar 994 pacientes com média de idade de 88 anos. A prevalência de HO foi de 13% em hipertensos com PAS $\leq$ 140 mmHg e de 23% nos pacientes com PAS > 140 mmHg. Na população do presente trabalho, não houve diferença entre os grupos quanto aos valores basais da PA na posição supina, e tampouco em relação à frequência de pacientes hipertensos em ambos os grupos.

Outra associação relacionada com HO é o uso de medicações. Estudo com 189 pacientes com ≥ 75 anos e com HO, a prevalência da mesma foi de 35, 58, 60 e 65% naqueles em uso de nenhum, um, dois, três ou mais medicamentos, respectivamente. Apesar de não incluir apenas anti-hipertensivos, a hidroclorotiazida foi associada com maior prevalência de HO (65%).³³ Análise de coorte de 3775 mulheres com idade entre 60 e 80 anos demonstrou que o uso de três ou mais anti-hipertensivos apresentou 2,2 vezes mais chance de HO em relação ao grupo sem uso de medicação.³⁴ No presente estudo, houve diferença apenas quanto à porcentagem de uso de IECA naqueles com HO, porém, esse fármaco não foi um preditor de HO, o que pode ser explicado por sua ação na modulação autonômica.²²

Em relação ao diabetes, que pode resultar em disfunção autonômica,⁴ na população do presente estudo, sua frequência foi de 17,1%, sem diferença entre os grupos com e sem HO e, dessa forma, sem influência nos resultados.

Conforme relatado anteriormente, as manifestações clínicas da HO, que podem levar a quedas, fraturas, pré-síncope e síncope, resultam em importante comprometimento funcional na população idosa, quadro definido como síndrome da fragilidade.³⁻⁵ Na presente investigação, os sintomas prévios, como tontura, pré-síncope e síncope ocorreram em maior número de pacientes do grupo-caso e, segundo a literatura, podem ser associados com a síndrome de fragilidade e menores valores de PA com o ortostatismo.^{4,35}

Há escassa literatura sobre a associação entre fragilidade e perfil de risco de doença cardiovascular. Estudo com 1622 homens idosos, com idades entre 71 e 92 anos, demonstrou que a fragilidade esteve associada ao aumento de fatores de risco, como circunferência de cintura, perfil lipídico e HAS, apesar de semelhante prevalência desses fatores entre idosos frágeis e não frágeis. Não foram calculados os escores de risco cardiovascular, mas essa associação foi independente de doença cardiovascular estabelecida.³⁶ No presente estudo, os idosos foram avaliados quanto ao risco cardiovascular, por meio dos escores de Framingham¹⁴ e de PROCAM.¹⁵ No entanto, não houve diferença entre os grupos, destacando-se que há um limite máximo de 75 anos para a pontuação em relação à idade pelos escores.

Limitações

As principais limitações deste estudo são o número de pacientes incluídos e a sua avaliação em um único momento, não sendo possível verificar a reprodutibilidade dos resultados

quanto à VFC. O uso de pletismografia digital para aquisição dos níveis pressóricos na posição ortostática poderia permitir a detecção precoce de HO. Além disso, não foi avaliado o componente de muito baixa frequência (Very Low Frequency - VLF), relacionado ao sistema renina-angiotensina-aldosterona, à termorregulação e ao tônus vasomotor periférico.

Conclusões

Na população estudada, houve menor valor do componente LF e da FC na posição supina entre os pacientes com HO, sem influência do gênero, dos níveis pressóricos na posição supina e do uso de betabloqueador. O preditor independente para HO foi a FC na posição supina, a qual apresentou razão de chance de 3,23 se inferior a 61 bpm.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Análise estatística: Silva RMFL; Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados: Silva RMFL, Miranda CES, Barbosa MT, Bicalho MAC; Redação do manuscrito: Silva RMFL, Miranda CES; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Silva RMFL, Miranda CES, Barbosa MT.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Carlos Eduardo de Souza Miranda pelo Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Pesquisa da UFMG sob o número de protocolo 01933812.0.0000.5149. 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. Moya A, Sutton R, Ammirati F, Blanc JJ, Brignole M, Dahm JB, et al; Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope; European Society of Cardiology (ESC); European Heart Rhythm Association (EHRA); Heart Failure Association (HFA); Heart Rhythm Society (HRS). Guidelines for diagnosis and management of syncope (version 2009). *Eur Heart J*. 2009;30(21):2631-71. doi: 10.1093/eurheartj/ehp298.
2. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, Benditt E, Benarroch E, Biaggioni I, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res*. 2011;21(2):69-72. doi: 10.1007/s10286-011-0119-5.
3. Ricci F, Fedorowski A, Radico F, Romanello M, Tatasciore A, Di Nicola M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality related to orthostatic hypotension: a meta-analysis of prospective observational studies. *Eur Heart J*. 2015;36(25):1609-17. doi: 10.1093/eurheartj/ehv093.
4. Ricci F, De Caterina R, Fedorowski A. Orthostatic hypotension: epidemiology, prognosis, and treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(7):848-60. doi: 10.1016/j.jacc.2015.06.1084.
5. Finucane C, Kenny RA. Falls risk, orthostatic hypotension, and optimum blood pressure management: is it all in our heads? *Am J Hypertens*. 2017;30(2):115-7. doi: 10.1093/ajh/hpw129.

6. Finucane C, O'Connell MD, Fan CW, Savva GM, Soraghan CJ, Nolan H, et al. Age-related normative changes in phasic orthostatic blood pressure in a large population study: findings from The Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA). *Circulation*. 2014;130(20):1780-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009831.
7. Kuo TB, Lin T, Yang CC, Li CL, Chen CF, Chou P. Effect of aging on gender differences in neural control of heart rate. *Am J Physiol*. 1999;277(6 Pt 2):H2233-9. PMID: 10600841.
8. Monahan KD. Effect of aging on baroreflex function in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007;293(1):R3-R12. doi: 10.1152/ajpregu.00031.2007.
9. Mattace-Raso FU, van den Meiracker AH, Bos WJ, van der Cammen TJ, Westerhof BE, Elias-Smale S, et al. Arterial stiffness, cardiovagal baroreflex sensitivity and postural blood pressure changes in older adults: the Rotterdam Study. *J Hypertens*. 2007; 25(7):1421-6. doi: 10.1097/HJH.0b013e32811d6a07.
10. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation*. 1996;93(5):1043-65. doi: https://doi.org/10.1161/01.CIR.93.5.1043.
11. Harrington F, Murray A, Ford GA. Relationship of baroreflex sensitivity and blood pressure in an older population. *J Hypertens*. 2000;18(11):1629-33. PMID: 11081776.
12. Kawaguchi T, Uyama O, Konishi M, Nishiyama T, Iida T. Orthostatic hypotension in elderly persons during passive standing: a comparison with young persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(5):M273-80. PMID: 11320106.
13. Barantke M, Krauss T, Ortak J, Lieb W, Reppel M, Burdorf C, et al. Effects of gender and aging on differential autonomic responses to orthostatic maneuvers. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19(12):1296-303. doi: 10.1111/j.1540-8167.2008.01257.x.
14. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97(18):1837-47. doi: https://doi.org/10.1161/01.CIR.97.18.1837.
15. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation*. 2002;105(3):310-5. doi: https://doi.org/10.1161/hc0302.102575. Erratum in: *Circulation*. 2002;105(7):900.
16. Rose KM, Eigenbrodt ML, Biga RL, Couper DJ, Light KC, Sharrett AR, et al. Orthostatic hypotension predicts mortality in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 2006;114(7):630-6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.598722.
17. Rutan GH, Hermanson B, Bild DE, Kittner SJ, LaBaw F, Tell GS. Orthostatic hypotension in older adults. The Cardiovascular Health Study. CHS Collaborative Research Group. *Hypertension*. 1992;19(6 Pt 1):508-19. doi: https://doi.org/10.1161/01.HYP.19.6.508.
18. Shibao C, Grijalva CG, Raj SR, Biaggioni I, Griffin MR. Orthostatic hypotension-related hospitalizations in the United States. *Am J Med*. 2007;120(11):975-80. doi: 10.1016/j.amjmed.2007.05.009.
19. Convertino VA. Neurohumoral mechanisms associated with orthostasis: reaffirmation of the significant contribution of the heart rate response. *Front Physiol*. 2014 Jun 30;5:236. doi: 10.3389/fphys.2014.00236.
20. Jensen PN, Gronroos NN, Chen LY, Folsom AR, deFilippi C, Heckbert SR, et al. Incidence of and risk factors for sick sinus syndrome in the general population. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(6):531-8. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.056.
21. Ram CV. Beta-blockers in hypertension. *Am J Cardiol*. 2010;106(12):1819-25. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.08.023.
22. Menezes Ada S Jr, Moreira HG, Daher MT. Analysis of heart rate variability in hypertensive patients before and after treatment with angiotensin II-converting enzyme inhibitors. *Arq Bras Cardiol*. 2004;83(2):169-72; 165-8. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2004001400008.
23. Piccirillo G, Bucca C, Bauco C, Cinti AM, Michele D, Fimognari FL, et al. Power spectral analysis of heart rate in subjects over a hundred years old. *Int J Cardiol*. 1998;63(1):53-61. doi: https://doi.org/10.1016/S0167-5273(97)00282-9.
24. Zulfiqar U, Jurivich DA, Gao W, Singer DH. Relation of high heart rate variability to healthy longevity. *Am J Cardiol*. 2010;105(8):1181-5. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.12.022. Erratum in: *Am J Cardiol*. 2010;106(1):142.
25. Nicolini P, Ciulla MM, De Asmundis C, Magrini F, Brugada P. The prognostic value of heart rate variability in the elderly, changing the perspective: from sympathovagal balance to chaos theory. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012;35(5):622-38. doi: 10.1111/j.1540-8159.2012.03335.x.
26. Almeida-Santos MA, Barreto-Filho JA, Oliveira JL, Reis FP, da Cunha Oliveira CC, Sousa AC. Aging, heart rate variability and patterns of autonomic regulation of the heart. *Arch Gerontol Geriatr*. 2016 Mar-Apr;63:1-8. doi: 10.1016/j.archger.2015.11.011.
27. Toba A, Ishikawa J, Harada K. Orthostatic hypotension and association of arterial compliance in elderly patients with hypertension: a pilot study. *Blood Press Monit*. 2017;22(5):274-8. doi: 10.1097/MBP.0000000000000274.
28. Moak JP, Goldstein DS, Eldadah BA, Saleem A, Holmes C, Pechnik S, et al. Supine low-frequency power of heart rate variability reflects baroreflex function, not cardiac sympathetic innervation. *Heart Rhythm*. 2007;4(12):1523-9. doi: 10.1016/j.hrthm.2007.07.019.
29. Rahman F, Pechnik S, Gross D, Sewell L, Goldstein DS. Low frequency power of heart rate variability reflects baroreflex function, not cardiac sympathetic innervations. *Clin Auton Res*. 2011;21(3):133-41. doi: 10.1007/s10286-010-0098-y.
30. Joseph A, Wanono R, Flamant M, Vidal-Petiot E. Orthostatic hypotension: a review. *Nephrol Ther*. 2017 Apr;13 Suppl 1:S55-S67. doi: 10.1016/j.nephro.2017.01.003.
31. Gangavati A, Hajjar J, Quach L, Jones RN, Kiely DK, Gagnon P, et al. Hypertension, orthostatic hypotension, and the risk of falls in a community-dwelling elderly population: the maintenance of balance, independent living, intellect, and zest in the elderly of Boston Study. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(3):383-9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03317.x. Erratum in: *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(5):960.
32. Valbusa F, Labat C, Salvi P, Vivian ME, Hanon O, Benetos A; PARTAGE investigators. Orthostatic hypotension in very old individuals living in nursing homes: the PARTAGE study. *J Hypertens*. 2012;30(1):53-60. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834d3d73.
33. Poon O, Braun U. High prevalence of orthostatic hypotension and its correlation with potentially causative medications among elderly veterans. *J Clin Pharm Ther*. 2005;30(2):173-8. doi: 10.1111/j.1365-2710.2005.00629.x.
34. Kamaruzzaman S, Watt H, Carson C, Ebrahim S. The association between orthostatic hypotension and medication use in the British Women's Heart and Health Study. *Age Ageing*. 2010;39(1):51-6. doi: 10.1093/ageing/afp192.
35. O'Connell MD, Savva GM, Fan CW, Kenny RA. Orthostatic hypotension, orthostatic intolerance and frailty: the Irish Longitudinal Study on Ageing-TILDA. *Arch Gerontol Geriatr*. 2015;60(3):507-13. doi: 10.1016/j.archger.2015.01.008.
36. Ramsay SE, Arianayagam DS, Whincup PH, Lennon LT, Cryer J, Papacosta AO, et al. Cardiovascular risk profile and frailty in a population-based study of older British men. *Heart*. 2015; 101(8):616-22. doi: 10.1136/heartjnl-2014-306472.



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

Resultados em Médio Prazo do Tratamento da Fibrilação Atrial na Doença Valvular Cardíaca Avaliados por Ecocardiografia com Speckle Tracking

Mid-Term Results of Surgical Treatment of Atrial Fibrillation in Valvular Heart Disease Assessed by Speckle Tracking Echocardiography

Natalia Lorenzo,¹ Irene Mendez,² Mikel Taibo,² Gianfranco Martinis,² Sara Badia,² Guillermo Reyes,² Rio Aguilar²

Hospital Universitario Infanta Cristina,¹ Parla, Madrid - Espanha

Hospital Universitario de La Princesa,² Madrid - Espanha

Resumo

Fundamento: A fibrilação atrial frequentemente afeta pacientes com doenças das valvas cardíacas. A ablação da fibrilação atrial durante a cirurgia das válvulas é uma alternativa para restaurar o ritmo sinusal.

Objetivos: Este estudo teve como objetivos avaliar resultados em médio prazo da ablação cirúrgica bem sucedida da FA durante cirurgia para doença valvar, para explorar a mecânica do AE após a ablação e identificar preditores de recorrência.

Métodos: Foram incluídos 53 candidatos consecutivos. Os critérios de elegibilidade para ablação foram fibrilação atrial persistente <10 anos e diâmetro do átrio esquerdo < 6 cm. Três meses após a cirurgia, foram realizados ecocardiografia, Holter por 24 horas, e eletrocardiografias em todos os candidatos que mantiveram o ritmo sinusal (44 pacientes). O estudo eco incluiu parâmetros de deformação ao átrio esquerdo (*strain* e taxa de *strain*) usando ecocardiografia bidimensional com *speckle tracking*. Simultaneamente, 30 indivíduos saudáveis (controles) foram analisados com o mesmo protocolo para o desempenho do átrio esquerdo. Um valor de $P < 0,05$ foi considerado significativo.

Resultados: Após um período médio de acompanhamento de 17 ± 2 meses, 13 novos casos de fibrilação atrial no pós-operatório foram identificados. Um total de 1245 segmentos do átrio esquerdo foi analisado. O grupo pós-cirúrgico apresentou dilatação grave do átrio esquerdo, e as propriedades mecânicas do átrio esquerdo não se recuperaram após a cirurgia quando comparadas com valores normais. O volume do átrio esquerdo ($\geq 64 \text{ mL/m}^2$) foi o único preditor independente de recorrência de fibrilação atrial ($p = 0,03$).

Conclusões: O volume do átrio esquerdo foi maior nos pacientes com fibrilação atrial recorrente, e desponta como o principal preditor de recorrência, melhorando, assim, a seleção de candidatos para essa terapia. No entanto, não foram encontradas diferenças em relação aos parâmetros de deformação do miocárdio. Apesar da manutenção elétrica do ritmo sinusal, a função mecânica do átrio esquerdo não se recuperou após a ablação da fibrilação atrial realizada durante a cirurgia para doença da valva cardíaca. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(4):312-320)

Palavras-chave: Técnicas de Ablação; Fibrilação Atrial; Doenças das Valvas Cardíacas; Crioablação; Ecocardiografia.

Abstract

Background: Atrial fibrillation frequently affects patients with valvular heart disease. Ablation of atrial fibrillation during valvular surgery is an alternative for restoring sinus rhythm.

Objectives: This study aimed to evaluate mid-term results of successful atrial fibrillation surgical ablation during valvular heart disease surgery, to explore left atrium post-ablation mechanics and to identify predictors of recurrence.

Methods: Fifty-three consecutive candidates were included. Eligibility criteria for ablation included persistent atrial fibrillation <10 years and left atrium diameter < 6.0 cm. Three months after surgery, echocardiogram, 24-hour Holter monitoring and electrocardiograms were performed in all candidates who maintained sinus rhythm (44 patients). Echo-study included left atrial deformation parameters (strain and strain rate), using 2-dimensional speckle-tracking echocardiography. Simultaneously, 30 healthy individuals (controls) were analyzed with the same protocol for left atrial performance. Significance was considered with a P value of < 0.05 .

Results: After a mean follow up of 17 ± 2 months, 13 new post-operative cases of recurrent atrial fibrillation were identified. A total of 1,245 left atrial segments were analysed. Left atrium was severely dilated in the post-surgery group and, mechanical properties of left atrium did not recover after surgery when compared with normal values. Left atrial volume ($\geq 64 \text{ mL/m}^2$) was the only independent predictor of atrial fibrillation recurrence ($p = 0.03$).

Conclusions: Left atrial volume was larger in patients with atrial fibrillation recurrence and emerges as the main predictor of recurrences, thereby improving the selection of candidates for this therapy; however, no differences were found regarding myocardial deformation parameters. Despite electrical maintenance of sinus rhythm, left atrium mechanics did not recover after atrial fibrillation ablation performed during valvular heart disease surgery. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(4):312-320)

Keywords: Ablation Techniques; Atrial Fibrillation; Heart Valve Diseases; Cryosurgery; Echocardiography

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

Correspondência: Natalia Lorenzo Muñoz •

Avenida 9 de junio, 2. 28981, Parla, Madrid – Espanha

E-mail: natalialorenzo84@gmail.com

Artigo recebido em 24/05/2017, revisado em 07/07/2017, aceito em 10/07/2017

DOI: 10.5935/abc.20180040

Introdução

A fibrilação atrial (FA) é um problema sério e frequente na doença valvar cardíaca (DVC), afetando mais de 30% desses pacientes. A DVC leva à sobrecarga de pressão e/ou volume dos átrios, especialmente no átrio esquerdo (AE) em doença cardíaca esquerda. A FA está associada à maior morbidade e mortalidade na população geral, e principalmente nos pacientes com DVC, os quais demandam um limiar mais baixo de anticoagulação devido ao maior risco de tromboembolismo. A FA também afeta a tomada de decisão na escolha do tipo de prótese.^{1,2}

A ablação da FA durante a cirurgia cardíaca foi demonstrada como um procedimento seguro e efetivo na restauração do ritmo sinusal (RS). Apesar de o procedimento Cox-Maze original haver sido descrito em pacientes com FA somente, seu uso foi estendido a pacientes com doença orgânica associada.³ De acordo com alguns autores, a taxa de sucesso do procedimento pode exceder 80%. No entanto, existem poucos dados sobre resultados dessa técnica em pacientes com doença valvar com FA persistente.^{4,5}

O *strain* miocárdico e taxa de *strain* (*strainR*) representam a magnitude e a taxa da deformação miocárdica, respectivamente. A obtenção do *strain* atrial e da *strainR* por imagem de Doppler tecidual (DT) ou por ecocardiografia bidimensional com a técnica de *speckle tracking* são técnicas factíveis e reproduzíveis para avaliar a mecânica do AE.⁶

Este estudo teve como objetivos avaliar resultados em médio prazo da ablação cirúrgica bem sucedida da FA em pacientes com DVC, explorar a mecânica do AE utilizando imagens de ultrassom e da *strainR* após AC da FA durante tratamento cirúrgico da DVC, e identificar preditores clínicos e ecocardiográficos da recorrência durante o acompanhamento.

Métodos

Elegibilidade dos pacientes

Nós incluímos, prospectivamente, candidatos à ablação cirúrgica, que foram submetidos à cirurgia da válvula cardíaca entre maio de 2008 e maio de 2012 em nossa instituição.

Os critérios de elegibilidade para a cirurgia de FA incluíam FA persistente com menos de 10 anos de progressão e diâmetro do átrio esquerdo (AE) e diâmetro ântero-posterior menor que 6 cm no eixo longo do ecocardiograma transtorácico pré-operatório.^{3,7} Todos os candidatos foram informados e assinaram o termo de consentimento para a realização do procedimento, de acordo com o comitê de ética local.

Cinquenta e três candidatos submetidos à cirurgia da válvula cardíaca foram incluídos para a ablação cirúrgica.

O sucesso do procedimento de ablação da FA foi considerado quando os pacientes apresentavam RS preservado na alta hospitalar. Todos esses pacientes foram selecionados para o acompanhamento inicial. Após a estabilização do ritmo, que ocorre pelo menos 3 meses após a cirurgia,⁸ era marcado o exame de ecocardiograma, e foram realizados eletrocardiogramas e monitoração ambulatorial em 24 horas (Holter) regulares em todos os candidatos que permaneciam em RS (44 pacientes). A monitorização de Holter foi programada

um mês após o estudo ecocardiográfico, e os exames de eletrocardiografia foram realizados durante as visitas clínicas (no mínimo duas visitas durante o primeiro ano de seguimento). Pacientes com FA persistente durante os primeiros 3 meses após a cirurgia foram excluídos.

Técnica cirúrgica

Todos os procedimentos foram realizados por esternotomia total e circulação extracorpórea.

A técnica cirúrgica para crioablação foi realizada conforme descrito anteriormente.⁹ Após a clampagem aórtica, o AE era aberto quando necessário, e o apêndice atrial esquerdo era suturado em seu interior com monofilamento 3.0. O sonda de crioablação foi posicionado por 60 segundos à temperatura entre -100°C e -160°C . As linhas foram criadas ao redor das veias pulmonares e ligando esses círculos. Três linhas adicionais foram feitas: entre as veias pulmonares esquerdas e a apêndice esquerdo, entre as veias pulmonares esquerdas e a porção P3 do anel mitral, e entre a válvula tricúspide e a veia cava inferior.

Nos casos em que a atriotomia esquerda não era necessária (em intervenções aórticas isoladas), a ablação cardíaca foi realizada por ultrassom focalizado de alta intensidade (HIFU, *high-intensity-focused-ultrasound*, Epicor). O sistema de ablação cardíaca Epicor (St Jude) é desenhado para realizar HIFU por abordagem exclusivamente epicárdica, e consiste em uma gama de transdutores posicionados após o dimensionamento adequado ao redor da parede do AE dos orifícios da veia pulmonar.⁴

Estudo ecocardiográfico

Um sistema de ultrassom Vivid 7 Dimension (GE Healthcare) foi usado para o exame ecocardiográfico transtorácico. Todas as imagens e medidas foram adquiridas com um transdutor matricial MS4 seguindo os padrões estabelecidos pela *European Association of Echocardiography* e a *American Society of Echocardiography*.^{10,11}

Os parâmetros de deformação foram obtidos durante a sístole (*strain* sistólico do átrio esquerdo – SSAE) e a diástole ventricular (*strain* diastólico do átrio esquerdo – SDAE), e os parâmetros de *strainR* foram obtidos durante diástole ventricular inicial e tardia (Figura 1) em 2 planos padrões (plano apical de 4 e de 2 câmaras), por ecocardiografia *speckle tracking* para evitar a dependência do ângulo da técnica do DT.^{6,12}

Além disso, 30 indivíduos sadios foram analisados seguindo-se o mesmo protocolo para obtermos uma população de referência para a mecânica do AE.

Dois observadores experientes conduziram todas as medidas em ambas as populações em tempos diferentes, para determinação da variabilidade intraobservadores e entre observadores. A variabilidade intraobservador foi calculada com medidas do mesmo observador em diferentes momentos, incluindo amostras aleatórias de pacientes e de controles sadios. As mesmas sequências da ecocardiografia bidimensional das amostras aleatórias de pacientes e de controles foram usadas para a variabilidade entre observadores.

Todas as imagens foram armazenadas digitalmente para análise *off-line*.

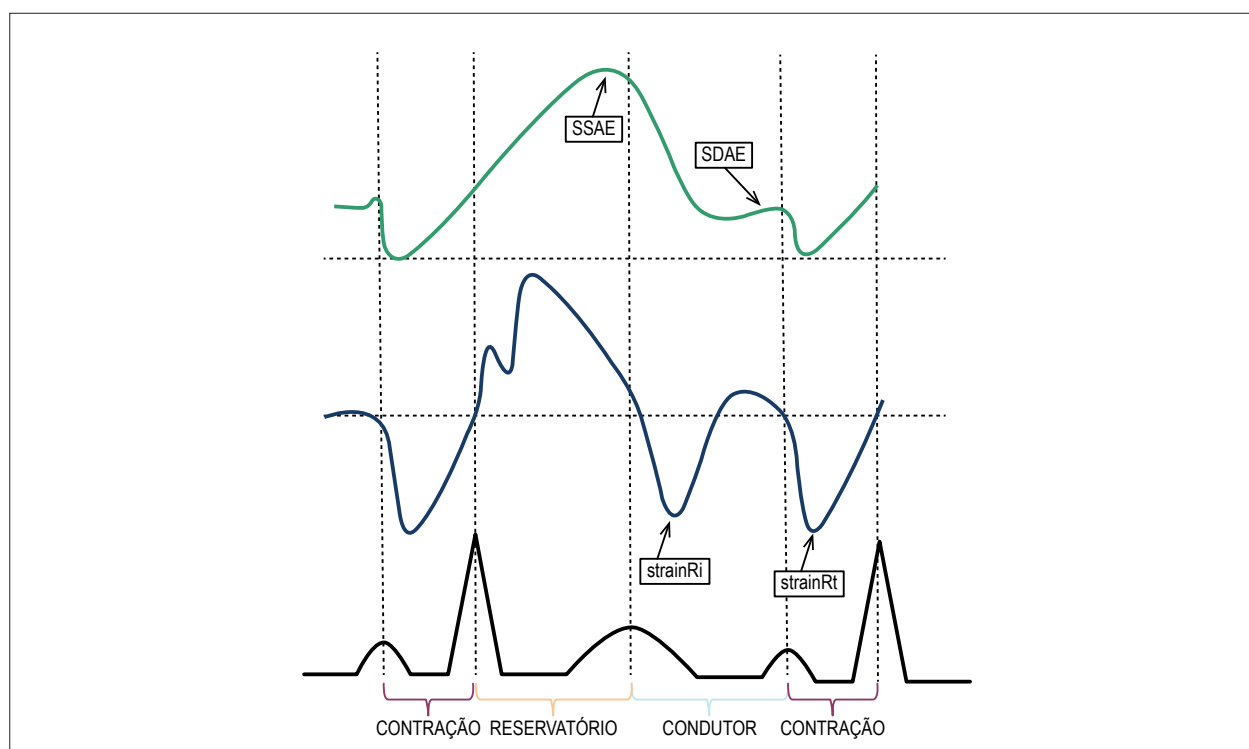


Figura 1 – Funções físicas do átrio esquerdo (AE) e sua relação com o ciclo cardíaco. São apresentadas as curvas de deformação (strain) e da taxa de strain. Durante a sístole do ventrículo esquerdo (VE) e relaxamento isovolumétrico, o AE funciona como um “reservatório” que se distende na acomodação do fluxo de sangue proveniente das veias pulmonares. Durante a diástole do VE, o AE comporta-se como um “condutor” que se inicia com a abertura da válvula mitral e termina antes da contração do AE, permitindo o esvaziamento passivo durante a diástole e diástase inicial ventricular. Finalmente, da diástole final, o AE atua como uma bomba muscular contribuindo para o enchimento do VE por meio da contração atrial ativa. SSAE: strain sistólico do átrio esquerdo; SDAE: strain diastólico do átrio esquerdo – SDAE; strainRi: taxa de strain inicial do átrio esquerdo; strainRt: taxa de strain tardio do átrio esquerdo.

Definição da recorrência de FA

A recorrência da FA foi definida como a presença de FA em qualquer eletrocardiograma ou durante um mínimo de 30 segundos de monitoramento por Holter.

Análise estatística

Foram realizadas análises descritivas para avaliar as características da população do estudo. As variáveis categóricas foram descritas em frequências, e as variáveis contínuas com distribuição normal foram descritas em média $\pm$ DP. Mediana e intervalo interquartil foram usados em casos de não normalidade. A distribuição normal das variáveis contínuas foi examinada pelo teste Kolmogorov-Smirnov.

Diferenças das variáveis categóricas entre as coortes foram analisadas pelo teste do qui-quadrado (ou pelo teste exato de Fisher para comparações de grupos com menos de 30 indivíduos) e o teste *t* de Student (ou teste de Mann-Whitney para comparações de grupos com menos de 30 indivíduos sem distribuição normal) foi usado para variáveis numéricas.

O método de Kaplan-Meier foi usado para descrever a sobrevida livre de eventos (FA) ao longo do tempo; a mediana foi usada como ponto de corte para comparar as variáveis quantitativas, e as diferenças entre os grupos foram investigadas pelo teste log-rank. Variáveis com *p*-valor $< 0,15$ foram incluídas para análises multivariadas utilizando um

modelo de risco proporcional de Cox. Um valor de *p* $< 0,05$ foi considerado significativo.

As análises foram realizadas usando o programa SPSS (Statistical Program for the Social Sciences [SPSS Inc., Chicago, EUA]).

Concordâncias intraobservadores e entre observadores nas medidas do *speckle-tracking* foram estudadas por análises de regressão e cálculo do coeficiente de correlação intraclass. Foram gerados ainda gráficos de Bland Altman, combinados com o cálculo de limites de 95% de concordância. Para essa análise, foi usado o programa estatístico MedCalc (MedCalc Software bvba, Oostend, Bélgica) versão 15.6.1.

Resultados

A recorrência de FA foi identificada em 9 de 53 casos no período pós-operatório imediato (3 meses). Esses pacientes foram excluídos do seguimento.

Os 44 pacientes com RS preservado após 3 meses foram incluídos para acompanhamento ecocardiográfico e do RS. As características basais dessas séries são apresentadas na Tabela 1.

A maioria da população submeteu-se à cirurgia mitral (28 pacientes, 63,6%), 8 pacientes à cirurgia mitral e aórtica, e somente 8 à intervenção exclusivamente aórtica.

Tabela 1 – Características basais dos pacientes que apresentavam ritmo sinusal preservado no pós-operatório imediato (3 meses) (n = 44)

Características	
Idade (anos)	69 ± 9
Sexo feminino, n (%)	32 (73%)
Cirurgia mitral, n (%)	36 (82%)
Cirurgia aórtica, n (%)	16 (37%)
Intervenção na válvula tricúspide, n (%)	13 (29,5%)
Crioablação, n (%)	36 (82%)
Tratamento com antiarrítmicos na alta, n (%)	13 (29,5%)
Inibidores de ECA na alta, n (%)	21 (48%)
Duração da FA > 1 ano antes da cirurgia, n (%)	26 (59%)
Volume biplanar do AE (mL/m ²)	68 ± 22
Diâmetro AP AE (mm/m ²)	28,9 ± 5
FEVE (%)	63 ± 12

ECA: enzima conversora da angiotensina; FA: fibrilação atrial; AP: Anteroposterior;
AE: átrio esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Entre as cirurgias da válvula mitral, foram realizados 34 procedimentos para substituição de próteses (26 mecânicas e 8 biológicas), e duas cirurgias de correção de válvula mitral. A substituição de válvula foi o procedimento realizado em todos os pacientes com doença aórtica (12 mecânicas e 4 biológicas). Houve 13 (29,5%) anuloplastias tricúspides, usando o anel Carpentier-Edwards em todos os casos.

Em geral, a população do estudo apresentou fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) preservado e dilatação grave do AE. Esses pacientes eram predominantemente mulheres, com idade média de 69 ± 9 anos. O tratamento na alta hospitalar incluiu amiodarona em 30% dos casos, e inibidor da enzima de conversão da angiotensina (ECA) em 48% dos pacientes.

Após um período médio de acompanhamento de 17 ± 2 meses, foram identificados 13 novos casos de FA no pós-operatório.

Os parâmetros de deformação do miocárdio (*strain* e *strainR*) para avaliação da função mecânica do AE foram obtidos dos 1245 segmentos do AE corretamente analisados (71%). Em média, 15,5% e 19,4% dos 24 segmentos em potencial foram analisados por paciente e por controle, respectivamente. A função mecânica do AE (*strain* e *strainR*) foi significativamente pior em todos os pacientes que na população normal, independentemente da preservação do RS (Tabela 2, Figura 2).

Conforme mostrado na Figura 3, o coeficiente de correlação intraclassa foi sempre superior a 0,80, o que representa uma confiabilidade e uma reprodutibilidade das medidas consideradas de boa a excelente.¹³

Análises univariadas mostraram uma tendência de recorrência da FA relacionada à idade, cirurgia mitral, crioablação e volume do AE pelo método biplanar (Tabela 3). Os pacientes com intervenção da válvula

mitral e crioablação eram mais jovens (66,6 ± 8,4 vs 73,6 ± 9,1 anos; $p = 0,041$). Uma vez que os pacientes tratados com crioablação eram os mesmos que aqueles tratados com intervenção mitral, a crioablação não foi incluída nas análises seguintes para evitar colinearidade na análise multivariada. Não foi encontrada associação entre os parâmetros de deformação e recorrência de FA.

Como pode ser observado na Figura 4, ao usar o teste de log-rank univariado, a recorrência de FA parece estar associada com maior volume do AE ($p = 0,030$), idade mais avançada ($p = 0,027$), e inversamente com intervenção da válvula mitral ($p = 0,006$).

O modelo de risco proporcional de Cox foi construído para explorar fontes potenciais de confusão e interações. Após a ablação bem sucedida da FA em pacientes com DVC, o volume do AE foi o único parâmetro associado com RS preservado ($p = 0,028$). A cirurgia da válvula mitral ($p = 0,056$) e a idade ($p = 0,412$) não foram significativamente associadas com preservação do RS nas análises multivariadas.

Discussão

A FA é uma arritmia mais comum na população geral e ainda mais comum nos pacientes com DVC. Essa arritmia é causa de sintomas, internações hospitalares, eventos adversos (embolismos sistêmicos, efeitos colaterais dos antiarrítmicos, etc.) e, portanto, tem um alto impacto na sobrevida e na qualidade de vida. Além disso, a presença de FA determina a necessidade de terapia antitrombótica, e mesmo a seleção do tipo de prótese.^{1,2}

Este estudo foi realizado com pacientes que seriam selecionados para o controle da frequência cardíaca. Dada à escassez de dados sobre esse tratamento em pacientes com DVC isolada, o presente estudo fornece novas informações nesse cenário clínico. Encontramos que, após 28 meses, 50% dos pacientes com DVC com ablação inicial bem sucedida permaneceram em RS.

Veasey et al.,¹⁴ relataram taxas de RS de 74% na FA paroxística e de 51% na FA persistente. No entanto, o tempo médio de acompanhamento foi de 6 meses e, 39% desses pacientes apresentaram somente cirurgia de *by-pass* da artéria coronária. Resultados similares foram encontrados por Gaynor et al.,¹⁵ e Budera et al.,¹⁶ que relataram que 71% dos pacientes apresentaram RS preservado após 6 meses e 53,2% após um ano, respectivamente, mas essas séries incluíram pacientes com cirurgia para FA isolada e revascularização para doença cardíaca isquêmica. Beukema et al.,¹⁷ analisaram uma das maiores séries de pacientes, com 285 pacientes com doença cardíaca estrutural, e relataram que o RS estava presente em 57,1% dos pacientes após 5 anos de acompanhamento; contudo, esse estudo não menciona a taxa de pacientes com DVC.

O consenso da *American Society of Echocardiography* e da *European Association of Echocardiography* sugere que a função mecânica do AE pode ser avaliada após a FA para prever a preservação do SR e após o reparo percutâneo do defeito do septo atrial. Ainda, a mecânica do AE pode oferecer parâmetros adequados para identificar pacientes em risco de insuficiência regional do AE ou arritmias, e para

Artigo Original

Tabela 2 – Parâmetros de deformação (strain e taxa de strain) no grupo pós-cirúrgico versus indivíduos sadios (mediana e intervalo interquartil, utilizados pela não normalidade da distribuição das variáveis). Valores de p foram calculados pelo teste de Mann-Whitney

	SSAE Mediana (P ₂₅ -P ₇₅)	SDAE Mediana (P ₂₅ -P ₇₅)	strainRi Mediana (P ₂₅ -P ₇₅)	strainRt Mediana (P ₂₅ -P ₇₅)
Grupo pós-cirúrgico	16,9 (14,1-20,6)	5,9 (4,5-7)	-0,55 (-0,45- -0,67)	-0,41 (-0,56- -0,25)
Grupo controle	42,5 (36,3-48,8)	13,1 (11,6-16,2)	-1,83 (-1,4- -2)	-1,6 (-1,8- -1,4)
p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

SSAE: strain sistólico do átrio esquerdo; SDAE: strain diastólico do átrio esquerdo; strainRi: taxa de strain inicial; strainRt: taxa de strain tardio.

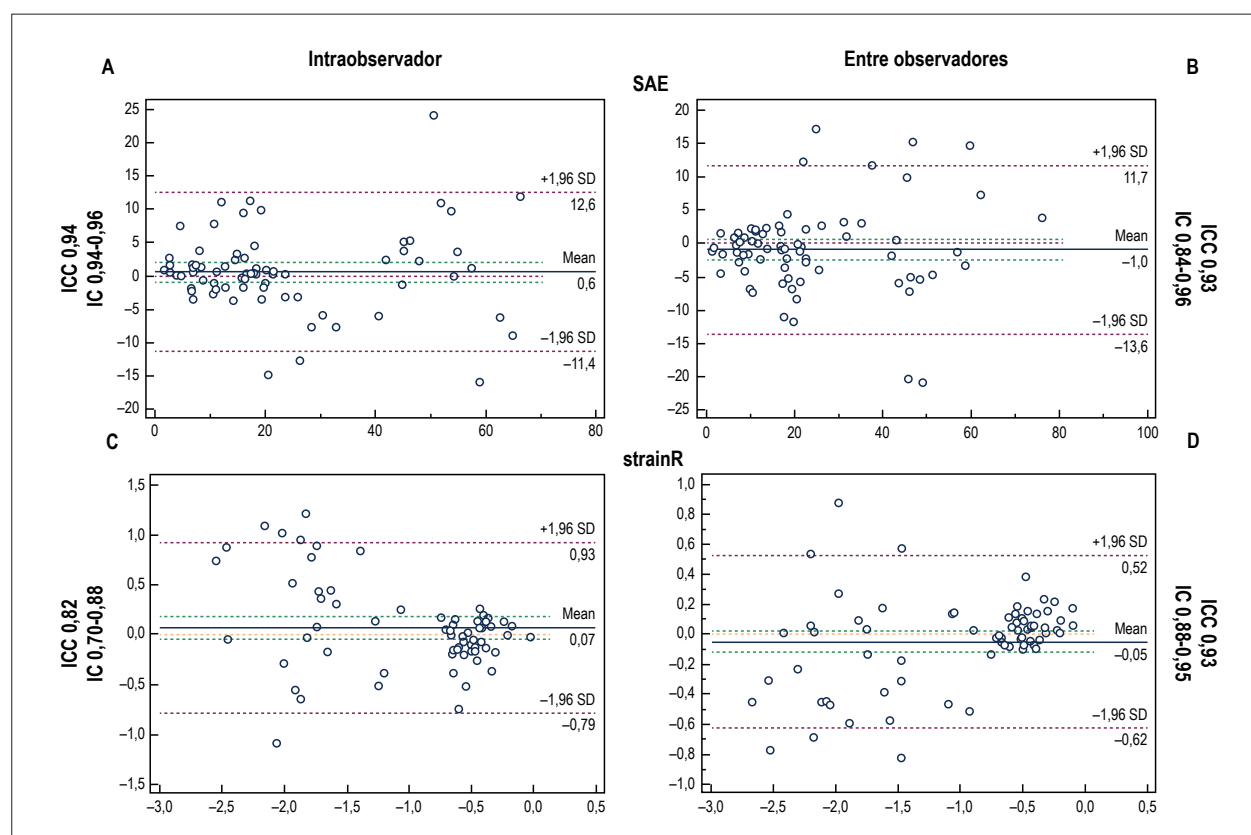


Figura 2 – Coeficiente de correlação intraclass (CCI) e gráfico de Bland Altman combinado com limites de concordância de 95% (IC) da concordância intraobservador (A,C) e entre observadores (B,D) das medidas do strain do AE (SAE) e da taxa de strain do átrio esquerdo (strainR).

avaliar características do AE em pacientes com dilatação do AE de causa indeterminada.¹⁸ O strain do AE também foi usado para prever FA pós-operatória após intervenção na válvula mitral.¹⁹ No entanto, não há dados prévios descrevendo a mecânica do AE após ablação do AE concomitante em pacientes com DVC ou série de DVC ou séries, objetivando obter a relação entre recorrência e mecânica atrial neste grupo de pacientes.

Nós especulamos que a ausência de associação entre parâmetros do strain e da strainR do AE e recorrência de FA no pós-operatório possa ser explicada pela dilatação grave do átrio com extensas áreas de fibrose presentes antes da cirurgia tanto em pacientes que responderam como naqueles que não responderam a técnicas de ablação do AE. Áreas muito extensas de fibrose atrial podem resultar em uma

diminuição importante na função mecânica atrial, conforme demonstrado pelos parâmetros de deformação dos pacientes incluídos neste estudo em comparação com indivíduos sadios. Comparações entre pacientes que responderam e aqueles que não responderam à FA são limitadas pelos parâmetros muito baixos de deformação atrial em todos os pacientes, o que afeta a sensibilidade de os parâmetros de deformação em prever FA recorrente. Contudo, quanto maior a fibrose, menor a probabilidade de se manter o RS. Para ilustrar essa hipótese, na Figura 5, comparamos as características anatomopatológicas de um paciente com fibrose mais extensa e FA recorrente (Figura 5A) com outro paciente em RS durante o acompanhamento (Figura 5B). Estudos maiores e inclusão de amostras teciduais do AE são necessários para demonstrar essa hipótese.

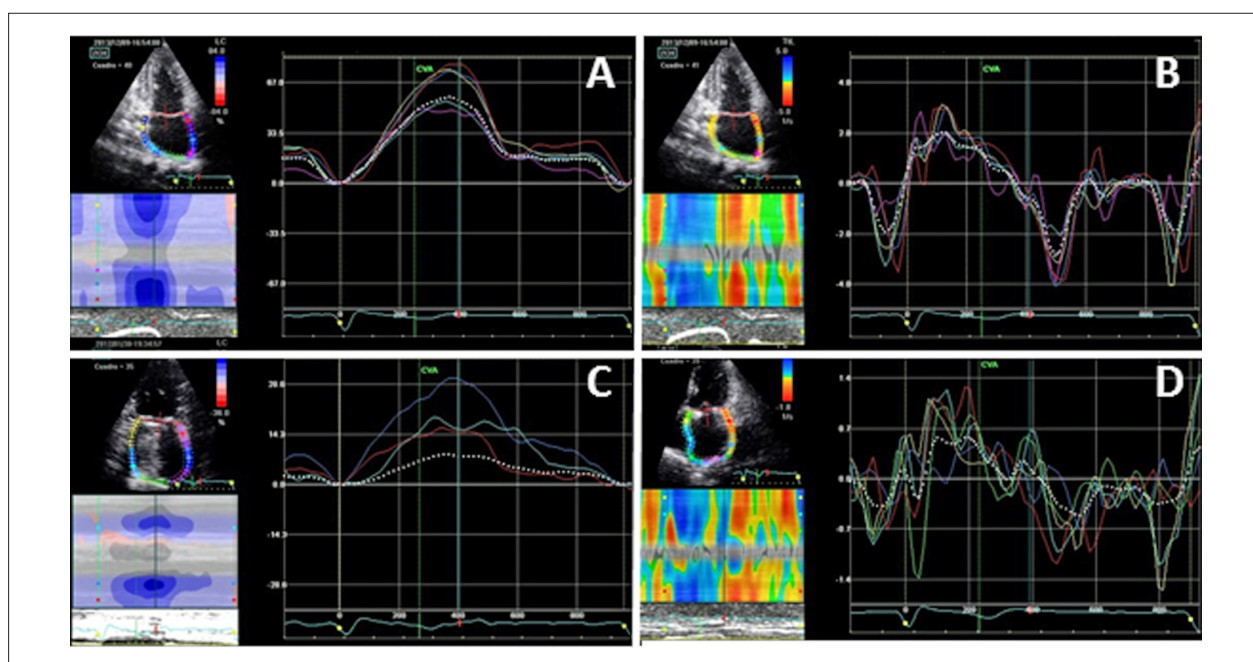


Figura 3 – Curvas de strain e da taxa de strain em um indivíduo sadio (A e B, respectivamente) e em um paciente pós-cirúrgico (C e D, respectivamente).

Tabela 3 – Análise univariada

	Recorrência de FA n = 13	Manutenção do RS n = 31	p (Análise univariada)
Volume do AE pelo método biplanar (mL/m ²)	76,4 ± 25,5	63,7 ± 19,2	0,059
Idade (anos)	71,5 ± 7	66,9	0,055
Cirurgia mitral	9 (25%)	27 (75%)	0,087
Tratamento com antiarrítmico na alta	3 (23%)	10 (77%)	0,498
Inibidores de ECA na alta	6 (28,6%)	15 (71,4%)	0,454
Duração da FA >1 ano antes da cirurgia	9 (34,6%)	17 (65,4%)	0,748
SSAE*	14,1 (13,1-20,1)	17,2 (15,4-21,4)	0,961
SDAE*	5,6 (3,3-6,3)	5,9 (4,7-7,4)	0,385
strainRi*	-0,5 (-0,45- -0,67)	-0,5 (-0,45- -0,67)	0,965
strainRt*	-0,4 (-0,25- -0,59)	-0,4 (-0,25- -0,58)	0,961

Valores de p calculados usando o teste de Mann-Whitney ou o teste exato de Fisher(*) Variáveis com distribuição normal (mediana e intervalo interquartil [P_{25} - P_{75}]). AE: átrio esquerdo; ECA: enzima conversora de angiotensina; FA: fibrilação atrial; SSAE: strain sistólico do átrio esquerdo; SDAE: strain diastólico do átrio esquerdo; strainRi: taxa de strain inicial; strainRt: taxa de strain tardio.

Em concordância com estudos prévios,²⁰ no presente estudo, AE maior foi associado com FA recorrente, sugerindo que os pacientes que mais se beneficiariam dessa técnica são aqueles com volume atrial esquerdo < 64 mL/m². Outra nova contribuição das séries aqui apresentadas é o fato de que, apesar de o diâmetro do AE ser tradicionalmente considerado um dos principais critérios de inclusão para a seleção dos candidatos, somente o volume do AE parece ser um preditor de recorrência de FA. Em nosso conhecimento, o valor prognóstico volume do AE pelo método biplanar em prever recorrências após

a criablação da FA em pacientes com DVC ainda não relatado, e pode contribuir para uma melhor seleção dos candidatos com DVC.

A supressão da FA foi mais bem sucedida em pacientes submetidos à cirurgia da valva mitral, nos quais a criablação foi usada sistematicamente. Pacientes que se submeteram à cirurgia da valva aórtica e ablação da FA com HIFU-Epicor tiveram taxas significativamente mais baixas de preservação do RS. Em publicações anteriores, a taxa de sucesso do sistema Epicor também foi mais baixa.²¹

Artigo Original

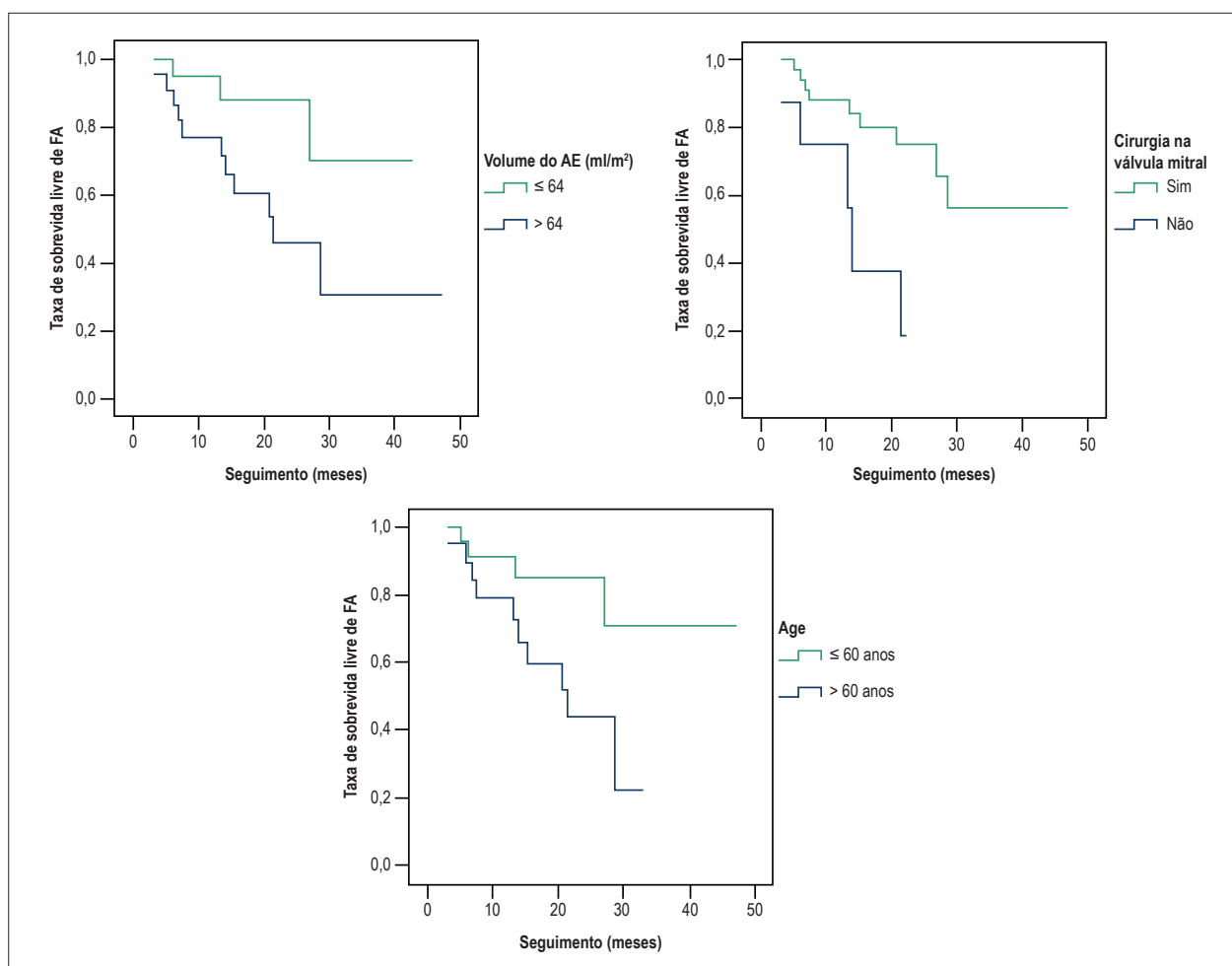


Figura 4 – Teste de log-rank para comparação das curvas de Kaplan-Meier de acordo com: cirurgia da válvula mitral ($p = 0,006$), idade > 69 anos ($p = 0,027$) e volume do átrio esquerdo $> 64 \text{ ml/m}^2$ ($p = 0,030$).

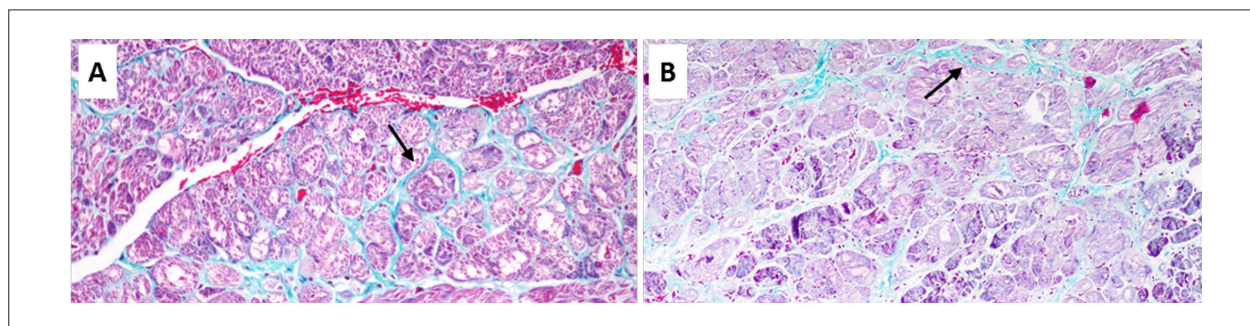


Figura 5 – Coloração tricrômica de Masson. Fibras de colágeno estão coradas de azul. A) recorrência de FA 6 dias após ablação. Fibrose atrial abundante (seta) de predominância perivascular. B) Preservação do ritmo sinusal durante o seguimento. Fibrose atrial leve (seta).

A abordagem endocárdica (usada na crioablação) mostrou taxas de sucesso mais altas em comparação à abordagem mais superficial no epicárdio (HIFU-Epicor). Entretanto, de acordo com outros autores, essa diferença pode não ser unicamente devido à menor eficácia do sistema de ablação

empregado, e eles especulam que a doença cardíaca de base possa também influenciar o desfecho, já que se sabe que a cirurgia isolada da válvula mitral (sem ablação da FA) tem um efeito benéfico significativo sobre a conversão espontânea para o RS.^{5,21}

O manejo com antiarrítmicos é importante nesses pacientes com FA recorrente no período pós-operatório para melhorar os resultados da ablação bem sucedida.⁴ No entanto, em nosso estudo, não foi encontrada associação entre tratamento com antiarrítmicos e a manutenção do RS.

Na análise univariada, a idade foi associada com recorrência de FA, no entanto, essa relação não foi observada após análise multivariada. Parece, portanto, que a idade é uma variável de confusão, já que os pacientes submetidos tanto à intervenção na válvula mitral como à crioablação são significativamente mais jovens.

Sabe-se que a FA está associada com remodelação miocárdica no AE e mudanças ultraestruturais, incluindo fibrose e acúmulo de matriz extracelular – efeitos que podem predispor à formação de zonas de condução lenta, que promovem a reentrada.²² Acredita-se que inibidores de ECA reduzam a dilatação, disfunção e fibrose atrial, o que pode diminuir a probabilidade de se desenvolver FA.²³ Em alguns estudos, após a ablação por cateter, há uma tendência a menor recorrência de FA em pacientes tratados com inibidores de ECA; no entanto, a eficácia desse tratamento na prática clínica de rotina ainda é desconhecida.²⁴ No presente estudo, apesar de os inibidores de ECA terem sido usados em uma proporção importante dos pacientes (48%), não foram eficazes o suficiente para prevenir a recorrência de FA.

Conforme foi demonstrado em estudos prévios,²⁵ a ablação cirúrgica da FA é um procedimento seguro, e que não promove aumento no tempo de cirurgia em comparação ao procedimento tradicional de Cox-Maze, o qual apresenta uma elevada taxa de sucesso, mas aumenta significativamente o tempo intraoperatório. Em nossas séries, não encontramos complicações importantes relacionadas a essa técnica.

Limitações do estudo

Apesar do uso sistemático do Holter 24 horas nas séries do presente estudo, a FA silenciosa permanece uma importante questão no acompanhamento no pós-operatório desse grupo de pacientes. Uma importante limitação dos estudos sobre tratamento de FA é o fato de que o peso da arritmia não poder ser considerado um determinante confiável ao menos que um dispositivo implantável seja usado. Também é difícil fazer comparações adequadas com outros estudos na ausência de critérios universalmente definidos para definir recorrência de FA.

Os resultados do tratamento com antiarrítmicos devem ser interpretados com cautela, uma vez que o tratamento com amiodarona (que não foi uniformemente usado em todos

os pacientes) pode afetar o sucesso da técnica de ablação da FA. Quando as drogas antiarrítmicas foram introduzidas no modelo multivariado, os preditores de recorrência permaneceram inalterados.

Este estudo foi realizado durante um período limitado de tempo, com uma amostra relativamente pequena e em um único centro terciário. Estudos multicêntricos com um maior número de pacientes serão necessários no futuro para obter maiores evidências sobre a eficácia e a segurança dessa técnica em pacientes com DVC.

Conclusões

O volume do AE foi maior nos pacientes com FA recorrente, e desponta como o preditor principal de recorrências, melhorando a seleção de candidatos para essa terapia. No entanto, não foram encontradas diferenças nos parâmetros de deformação miocárdica. Apesar da manutenção elétrica do RS, a mecânica do AE não foi recuperada após a ablação da FA realizada durante a cirurgia para DVC.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise e interpretação dos dados, Análise estatística e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Lorenzo N, Aguilar R; Obtenção de dados: Lorenzo N, Mendez I, Taibo M, Martinis G, Badia S, Reyes G, Aguilar R; Redação do manuscrito: Lorenzo N.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da La Princesa Hospital. 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. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P, et al. The registry of the German competence NETwork on atrial fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace*. 2009;11(4):423-34. doi: 10.1093/europace/eun369.
2. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*. 2010;12(10):1360-420. doi: 10.1093/europace/euq350. Erratum in: *Europace*. 2011 Jul;13(7):1058.
3. Halkos ME, Craver JM, Thourani VH, Kerendi F, Puskas JD, Cooper WA, et al. Intraoperative radiofrequency ablation of the treatment of atrial fibrillation during concomitant cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2005;80(1):210-5. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2005.01.051.
4. Feyrer R, Ballazhi F, Seitz T, Weyand M, Harig F. Impact of medical treatment on long-term results after surgical ablation of atrial fibrillation in cardiac surgical patients. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;20(3):207-12. doi: 10.5761/atcs.0a.12.02233.
5. Groh MA, Binns OA, Burton HG 3rd, Ely SW, Johnson AM. Ultrasonic cardiac ablation for atrial fibrillation during concomitant cardiac surgery: long-term clinical outcomes. *Ann Thorac Surg*. 2007;84(6):1978-83. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2007.06.081.
6. To AC, Flamm SD, Marwick TH, Klein AL. Clinical utility of multimodality LA imaging: assessment of size, function, and structure. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(7):788-98. doi: 10.1016/j.jcmg.2011.02.018.
7. Myrddko T, Sniezek-Maciejewska M, Rudzinski P, Myc J, Lelakowski J, Majewski J. Efficacy of intra-operative radiofrequency ablation in patients with permanent atrial fibrillation undergoing concomitant mitral valve replacement. *Kardiol Pol*. 2008;66(9):932-8. PMID: 18924020.
8. Gillinov AM, Blackstone EH, McCarthy PM. Atrial fibrillation: current surgical options and their assessment. *Ann Thorac Surg*. 2002;74(6):2210-7. doi: [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(02\)03977-2](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(02)03977-2).
9. Reyes G, Benedicto A, Bustamante J, Sarraj A, Nuche JM, Alvarez P, et al. Restoration of atrial contractility after surgical cryoablation: clinical, electrical and mechanical results. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009;9(4):609-12. doi: 10.1510/icvts.2009.208173.
10. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskamp 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 Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(12):1440-63. doi: 10.1016/j.echo.2005.10.005.
11. Evangelista A, Flachskampf F, Lancellotti P, Badanao L, Aguilar R, Monaghan M, et al; European Association of Echocardiography. European Association of Echocardiography recommendations for standardization of performance, digital storage and reporting of echocardiographic studies. *Eur J Echocardiogr*. 2008;9(4):438-48. doi: 10.1093/ejehocard/jen174.
12. Aguilar-Torres R. Assessment of left atrial function. In: *The EAE textbook of echocardiography*. Oxford: European Society of Cardiology; Oxford University Press; 2011. p.151-64.
13. Prieto L, Lamarca R, Casado A. [Assessment of the reliability of clinical findings: the intraclass correlation coefficient]. *Med Clin (Barc)*. 1998;110(4):142-5. PMID: 9541905.
14. Veasey RA, Segal OR, Large JK, Lewis ME, Trivedi UH, Cohen AS, et al. The efficacy of intraoperative atrial radiofrequency ablation for atrial fibrillation during concomitant cardiac surgery-the Surgical Atrial Fibrillation Suppression (SAFS) Study. *J Interv Card Electrophysiol*. 2011;32(1):29-35. doi: 10.1007/s10840-011-9576-y.
15. Gaynor SL, Diodato MD, Prasad SM, Ishii Y, Schuessler RB, Bailey MS, et al. A prospective, single-center clinical trial of a modified Cox maze procedure with bipolar radiofrequency ablation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;128(4):535-42. doi: 10.1016/j.jtcvs.2004.02.044. Erratum in: *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;131(4):772.
16. Budera P, Straka Z, Osmančik P, Vaněk T, Jelínek Š, Hlavička J, et al. Comparison of cardiac surgery with left atrial surgical ablation vs. cardiac surgery without atrial ablation in patients with coronary and/or valvular heart disease plus atrial fibrillation: final results of the PRAGUE-12 randomized multicentre study. *Eur Heart J*. 2012;33(21):2644-52. doi: 10.1093/eurheartj/ehs290.
17. Beukema WP, Sie HT, Misier AR, Delnoy PP, Wellens HJ, Elvan A. Predictive factors of sustained sinus rhythm and recurrent atrial fibrillation after a radiofrequency modified Maze procedure. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;34(4):771-5. doi: 10.1016/j.ejcts.2008.07.026.
18. Vieira MJ, Teixeira R, Gonçalves L, Gersh BJ. Left atrial mechanics: echocardiographic assessment and clinical implications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(5):463-78. doi: 10.1016/j.echo.2014.01.021.
19. Candan O, Ozdemir N, Aung SM, Dogan C, Karabay CY, Gecmen C, et al. Left atrial longitudinal strain parameters predict postoperative persistent atrial fibrillation following mitral valve surgery: a speckle tracking echocardiography study. *Echocardiography*. 2013;30(9):1061-8. doi: 10.1111/echo.12222.
20. Williams MR, Steward JR, Bolling SF, Freeman S, Anderson JT, Argenziano M, et al. Surgical treatment of atrial fibrillation using radiofrequency energy. *Ann Thorac Surg*. 2001;71(6):1939-43. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975\(01\)02594-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975(01)02594-2).
21. Schopka S, Schmid C, Keyser A, Kortner A, Tafelmeier J, Diez C, et al. Ablation of atrial fibrillation with the Epicor system: a prospective observational trial to evaluate safety and efficacy and predictors of success. *J Cardiothorac Surg*. 2010 May 5;5:34. doi: 10.1186/1749-8090-5-34.
22. Kourliouros A, Savelieva I, Kiotsekoglou A, Jahangiri M, Camm J. Current concepts in the pathogenesis of atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2009;157(2):243-52. doi: 10.1016/j.ahj.2008.10.009.
23. Nakashima H, Kumagai K, Urata H, Gondo N, Ideishi M, Arakawa K. Angiotensin II antagonist prevents electrical remodeling in atrial fibrillation. *Circulation*. 2000;101(22):2612-7. doi: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.101.22.2612>.
24. Tayebjee MH, Creta A, Moder S, Hunter RJ, Earley MJ, Dhinoja MB, et al. Impact of angiotensin-converting enzyme-inhibitors and angiotensin receptor blockers on long-term outcome of catheter ablation for atrial fibrillation. *Europace*. 2010;12(11):1537-42. doi: 10.1093/europace/euq284.
25. Ad N, Suri RM, Gammie JS, Sheng S, O'Brien SM, Henry L. Surgical ablation of atrial fibrillation trends and outcomes in North America. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;144(5):1051-60. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.07.065.



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

Resultados Clínicos de Curto e Médio Prazo após Revascularização Coronariana Híbrida vs. Revascularização Miocárdica sem Circulação Extracorpórea: Uma Metanálise

Short-Term and Mid-Term Clinical Outcomes Following Hybrid Coronary Revascularization vs. Off-Pump Coronary Artery Bypass: A Meta-Analysis

Li Dong,* Yi-kun Kang,* Xiang-guang An

Heart Center & Beijing Key Laboratory of Hypertension, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing - China

* Contribuíram igualmente para este artigo.

Resumo

Fundamento: A revascularização do miocárdio sem circulação extracorpórea (CRM sem CEC) é um dos tratamentos padrão para a doença arterial coronária (DAC), enquanto que a revascularização coronária híbrida (RCH) é uma estratégia de revascularização em evolução. No entanto, a diferença nos resultados entre eles ainda não está clara.

Objetivo: Realizamos uma metanálise para comparar os resultados a curto e médio prazo da RCH vs. a CRM sem CEC para o tratamento de DAC de múltiplos vasos ou artéria principal esquerda.

Métodos: Pesquisamos nas bases de dados PubMed, EMBASE, Web of Science e Cochrane para identificar estudos relacionados e realizamos metanálise de rotina.

Resultados: Nove estudos com 6.121 pacientes foram incluídos na análise. Não houve diferença significativa na taxa de eventos cardíacos e cerebrovasculares adversos maiores de curto prazo (ECCAM) (RR 0,55; IC95%: 0,30-1,03; $p = 0,06$) ou mortalidade (RR: 0,51; IC95%: 0,17-1,48; $p = 0,22$). A RCH requereu menos tempo de ventilação (DMP -0,36; IC95%: -0,16 -0,55; $p < 0,001$), tempo de UTI (DMP: -0,35; IC95%: -0,58 -0,13; $p < 0,01$), estadia hospitalar (DMP: -0,29; IC95%: -0,50 -0,07; $p < 0,05$) e taxa de transfusão de sangue (RR 0,57; IC95% 0,49-0,67; $p < 0,001$), mas necessitou mais tempo de cirurgia (DMP: 1,29; IC95% 0,54-2,05; $p < 0,001$) e custos de hospitalização (DMP: 1,06; IC95%: 0,45-1,66; $p < 0,001$). O grupo RCH tinha uma taxa mais baixa de ECCAM a médio prazo (RR 0,49; IC95%: 0,26-0,92; $p < 0,05$), mas uma taxa mais elevada a médio prazo em revascularização de vaso-alvo (RR 2,20; IC95%: 1,32 - 3,67; $p < 0,01$).

Conclusões: A RCH teve mortalidade e morbidade semelhantes no curto prazo comparada ao CRM sem CEC. A RCH diminuiu o tempo de ventilação, a internação na UTI, a internação hospitalar, a taxa de transfusão de sangue e o aumento do tempo de operação e dos custos de hospitalização. A RCH tem uma taxa ECCAM mais baixa no médio prazo, enquanto a CRM sem CEC se mostra melhor em RVA a médio prazo. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(4):321-330)

Palavras-chave: Doença da Artéria Coronariana/cirurgia; Ponte de Artéria Coronária sem Circulação Extracorpórea; Revascularização Miocárdica/tendências; Metanálise; Bases de Dados Bibliográficas.

Abstract

Background: Off-pump coronary artery bypass grafting (OPCAB) is one of the standard treatments for coronary artery disease (CAD) while hybrid coronary revascularization (HCR) represents an evolving revascularization strategy. However, the difference in outcomes between them remains unclear.

Objective: We performed a meta-analysis to compare the short-term and mid-term outcomes of HCR vs. OPCAB for the treatment of multivessel or left main CAD.

Methods: We searched the PubMed, EMBASE, Web of Science and Cochrane databases to identify related studies, and a routine meta-analysis was conducted.

Results: Nine studies with 6,121 patients were included in the analysis. There was no significant difference in short-term major adverse cardiac and cerebrovascular event (MACCE) rate (RR 0.55; 95%CI: 0.30–1.03; $p = 0.06$) or mortality (RR 0.51; 95%CI: 0.17–1.48; $p = 0.22$). HCR required less ventilator time (SMD: -0.36; 95%CI: -0.55– -0.16; $p < 0.001$), ICU stay (SMD: -0.35; 95%CI: -0.58 – -0.13; $p < 0.01$), hospital stay (SMD: -0.29; 95%CI: -0.50– -0.07; $p < 0.05$) and blood transfusion rate (RR 0.57; 95%CI: 0.49–0.67; $p < 0.001$), but needed more operation time (SMD: 1.29; 95%CI: 0.54–2.05; $p < 0.001$) and hospitalization costs (SMD: 1.06; 95%CI: 0.45–1.66; $p < 0.001$). The HCR group had lower mid-term MACCE rate (RR 0.49; 95%CI: 0.26–0.92; $p < 0.05$) but higher rate in mid-term target vessel revascularization (RR: 2.20; 95%CI: 1.32–3.67; $p < 0.01$).

Conclusions: HCR had similar short-term mortality and morbidity comparing to OPCAB. HCR decreased the ventilator time, ICU stay, hospital stay, blood transfusion rate and increased operation time and hospitalization costs. HCR has a lower mid-term MACCE rate while OPCAB shows better in mid-term TVR. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(4):321-330)

Keywords: Coronary Artery Disease/surgery; Coronary Artery Bypass, Off-Pump; Myocardial Revascularization/trends; Meta-Analysis; Database Bibliographic.

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

Correspondência: Xiang-guang An •

Heart Center & Beijing Key Laboratory of Hypertension - Beijing Chaoyang Hospital - Capital Medical University, Beijing 100020, China

E-mail: anxianguang@sina.com

Artigo recebido em 07/08/2017, revisado em 22/09/2017, aceito em 06/10/2017

DOI: 10.5935/abc.20180044

Introdução

A revascularização cirúrgica continua a desempenhar um papel essencial no tratamento da doença arterial coronariana (DAC), mesmo sendo a intervenção coronária percutânea (ICP) amplamente prevalente. Na medida que o procedimento mais clássico e generalizado para revascularização, a cirurgia bypass de artéria coronária (CABG), foi considerado a terapia padrão-ouro nas décadas passadas,¹ foram propostas, por ser mais seguras e menos disruptivas, a revascularização coronariana híbrida (RCH) e a revascularização do miocárdio sem circulação extracorpórea (CRM sem CEC), que combina uma técnica de CEC com enxerto arterial total. Nos últimos anos, mais e mais centros cardíacos no mundo adotaram a CRM sem CEC e a RCH.^{2,3}

Foi discutido intensamente se a CRM sem CEC é superior para DAC em comparação com CRM sem CEC, mas ainda permanece incerto. Um estudo teste controlado randomizado (TCR) incluindo 4.752 pacientes verificou que os resultados de morte, acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio (IAM), insuficiência renal ou revascularização repetida após 5 anos de acompanhamento foram semelhantes entre os pacientes que foram submetidos a revascularização do miocárdio sem ou com CEC.⁴ Outra pesquisa investigou 3.445 pacientes com seguimento de 13 anos e concluiu que tanto a CRM sem CEC como a CRM com CEC eram seguras e eficazes, e não foram observadas diferenças significativas entre elas.⁵ No entanto, metanálise que incluiu 12 estudos detectou uma menor taxa de morte e efeitos adversos após a CRM sem CEC em comparação com a CRM convencional.⁶ De um modo geral, a CRM sem CEC é considerada como de menor incidência de complicações neurológicas (incluindo acidente vascular cerebral, comprometimento cognitivo etc.),⁷ além de menores mortalidade e morbidade, comparáveis, particularmente em grupos de alto risco e pacientes idosos.^{8,9} A RCH combina a revascularização miocárdica minimamente invasiva e a intervenção coronária percutânea (ICP), oferecendo uma terapia relativamente não traumática para DAC de múltiplos vasos. A RCH usa um enxerto de artéria mamária interna esquerda na artéria coronária descendente anterior (CDA) anterior com stents farmacológicos para artérias coronárias-alvo não CDA. Vários estudos demonstraram as excelentes taxas de sobrevivência pós-operatória (mais de 99%) e as taxas de patência AMIE (mais de 95%) de RCH, sugerindo que a RCH deve ser considerada como uma abordagem alternativa para pacientes com DAC multivaso.¹⁰

Um estudo realizado na França confirmou a viabilidade e a segurança da RCH e também constatou que a RCH se comparou favoravelmente com aqueles com CABG tradicional sozinho.¹¹ Tanto a RCH simultânea como a estagiada eram eficientes e viáveis com resultados favoráveis em um seguimento de 12 meses.^{12,13} No entanto, um estudo de acompanhamento clínico de um ano mostrou taxa angiográfica de revascularização repetida elevada após RCH.¹⁴ Além disso, observou-se redução transitória no efeito antiplaquetário da aspirina e do clopidogrel após a RCH, apesar do trauma cirúrgico limitado e técnica sem circulação extracorpórea.¹⁵ Nem a agregação plaquetária

no início nem o aumento pós-operatório do *turnover* plaquetário e a resposta à fase aguda podem explicá-lo.

Atualmente, vários estudos comparativos sobre os resultados clínicos do CRM sem CEC e RCH estão disponíveis. No entanto, a estratégia cirúrgica ideal continua discutível. Na análise atual, comparamos os resultados clínicos de curto e médio prazo de RCH vs. CRM sem CEC para o tratamento de DAC de múltiplos vasos ou artéria coronária esquerda principal utilizando dados agrupados.

Métodos

Estratégia de pesquisa e critérios de seleção

Pesquisamos quatro bancos de dados bibliográficos eletrônicos, (incluindo PubMed, EMBASE, *Web of Science* e Cochrane), utilizando as seguintes palavras-chave com diferentes combinações: "doença arterial coronária", "doença arterial coronária multivaso", "doença da artéria coronária esquerda principal", "bypass da artéria coronária no touch", "revascularização do miocárdio sem circulação extracorpórea", "revascularização coronária híbrida", "revascularização coronária minimamente invasiva" e "intervenção coronária percutânea". As pesquisas foram limitadas a estudos humanos e às literaturas em inglês. A última data de pesquisa foi 1º de março de 2017.

Os critérios de inclusão foram: (1) TCR, estudos clínicos randomizados (ECR), estudos de coorte ou ensaios de casos e controles (ECC) que compararam os resultados de RCH e CRM sem CEC; (2) pelo menos 15 participantes em cada grupo; (3) disponível para obter dados completos. Os critérios de exclusão foram: (1) documentos duplicados que não fornecessem informações complementares; (2) estudos não concluídos ou dados não disponíveis; e (3) estudos com defeitos óbvios em estatísticas de projeto ou dados. Dois pesquisadores selecionaram a literatura, e os desacordos foram resolvidos por consenso.

Extração de dados e avaliação de qualidade

Para os artigos aprovados na seleção primária, dois revisores avaliaram a qualidade dos estudos e extraíram os dados de forma independente. As declarações CONSORT¹⁶ e STROBE¹⁷ foram utilizadas para medir a qualidade dos TCRs e os estudos observacionais, respectivamente. Estudos de baixa qualidade deveriam ser excluídos e qualquer desacordo resolvido por consenso ou julgado pelo autor principal.

A informação extraída incluiu: (1) características dos estudos e dos pacientes; (2) manejo básico de RCH e CRM sem CEC; (3) mortalidade a curto prazo (hospitalar ou 30 dias) e de médio prazo (3 meses a 36 meses), acidente vascular cerebral e grande evento cardíaco e cerebrovascular adverso (ECCAM), que foi definido como a incidência de morte por todas as causas, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio (IAM) e revascularização do vaso-alvo (RVA); (4) resultados hospitalares: tempo de operação, tempo de ventilação, internação na unidade de terapia intensiva (UTI), internação hospitalar, taxa de transfusão de sangue, incidência de fibrilação atrial (FA) e custos de hospitalização.

Análise estatística

Realizamos as análises usando o software RevMan 5.3 (Cochrane Collaboration, Copenhagen, Dinamarca). O risco relativo (RR) foi calculado com um intervalo de confiança de 95% (IC95%) para as variáveis dicotômicas e a diferença de média padronizada (DMP) com IC95% foi calculada para as variáveis contínuas. *Forest plot* foi apresentado graficamente para todos os resultados clínicos. A heterogeneidade estatística entre os estudos foi calculada utilizando o teste de qui-quadrado e a medida de *I*-quadrado em uma escala 0-100% (menos de 50% apresentaram baixa heterogeneidade, 50% a 75% indicaram uma inconsistência moderada, e mais do que 75% significaram um alto grau de heterogeneidade). Utilizamos o modelo de efeitos fixos na análise com heterogeneidade < 50% enquanto o modelo de efeitos aleatórios foi realizado com heterogeneidade ≥ 50%. Além disso, o viés de publicação da taxa ECCAM no curto prazo (intra-hospitalar ou 30 dias) também foi avaliado usando um gráfico de funil. O valor *p* de bicaudal < 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Seleção de literatura e características dos estudos

O processo de seleção de literatura para estudos potencialmente elegíveis e os motivos da exclusão estão na Figura 1. Inicialmente, foram identificados 1.045 artigos publicados (455 da PubMed, 469 da

EMBASE, 106 da *Web of Science* e 15 de Cochrane). Foram selecionados, 52 artigos ingleses não duplicados relacionados às RCH e CRM sem CEC a partir dessas citações. Finalmente, foram incluídos nove estudos observacionais com um total de 6.121 pacientes na análise presente.

As características básicas desses estudos são apresentadas na Tabela 1. Entre 6.121 pacientes, 5.418 (88,5%) indivíduos receberam CRM sem CEC, enquanto 290 (4,7%) pacientes receberam RCH estagiada e 398 (6,7%) RCH simultânea. Para aqueles que foram submetidos à RCH, utilizaram-se técnicas minimamente invasivas, como o *bypass* endoscópico não traumático da artéria coronária (endo-ACAB), miniesternotomia e minitoracotomia. A maioria deles recebeu stent farmacológico e uma combinação de aspirina e clopidogrel foi aplicada como terapia preventiva antiplaquetária. Os resultados clínicos de curto prazo (intra-hospitalar ou 30 dias) e de médio prazo são apresentados na Tabela 2.

Resultados de curto prazo

Conforme Tabela 3, não houve diferenças significativas na taxa de ECCAM no curto prazo (RR 0,55; IC95%: 0,30-1,03; *p* = 0,06, *p* para heterogeneidade = 0,85; *I*² = 0%) ou mortalidade (RR 0,51; IC95%: 0,17-1,48; *p* = 0,22; *p* para heterogeneidade = 0,99; *I*² = 0%) ou acidente vascular cerebral (RR 0,93; IC95%: 0,28-3,05; *p* = 0,90; *p* para heterogeneidade = 1,00; *I*² = 0%) entre os dois grupos. RCH exigiu menos tempo de ventilação (DMP -0,36; IC95%: -0,55- -0,16; *p* < 0,001), permanência na UTI

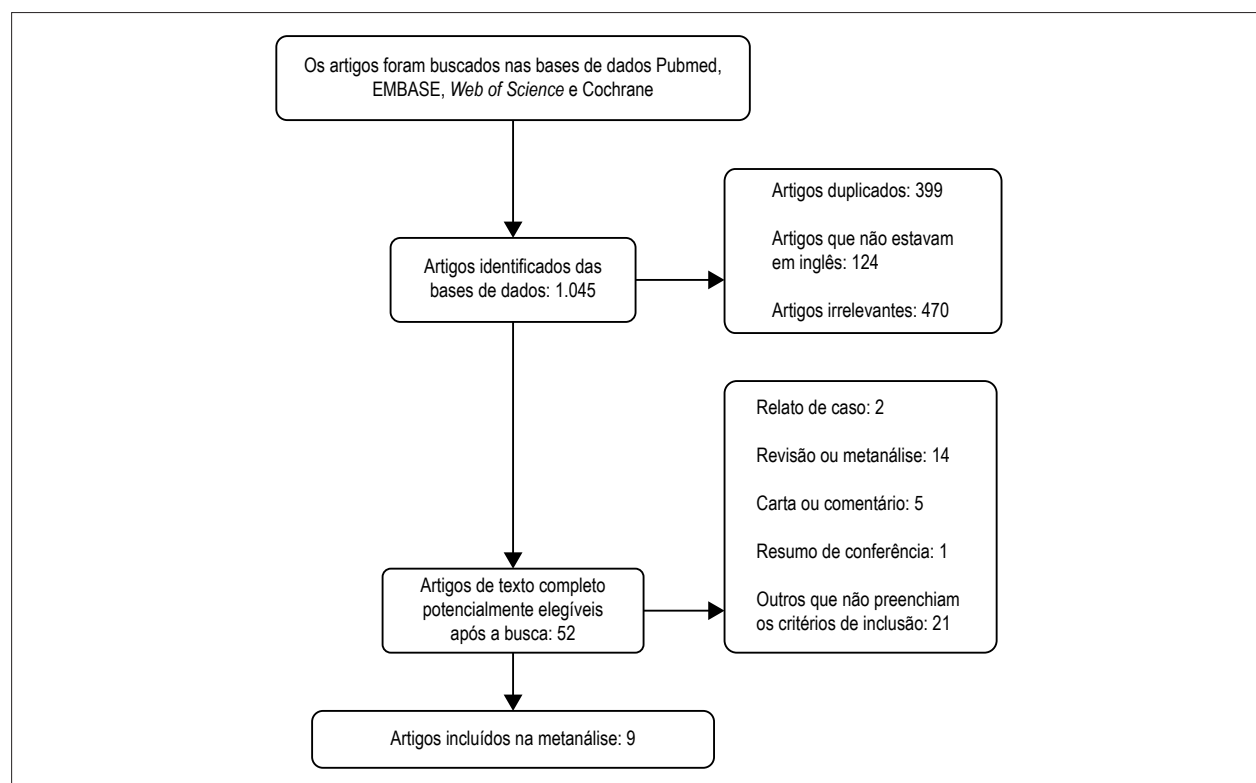


Figura 1 – Processo de seleção da literatura.

Tabela 1 – Características dos estudos incluídos

Referências	Ano	Parâmetro final	Seguimento	RCH					CRM sem CEC				
				Número de pacientes	Idade média	FEVE (%) basal	Configuração	Tipo de cirurgia	Stents	Estratégia antiplaquetária	Número de pacientes	Idade média	FEVE (%) basal
Kon et al ¹⁸	2008	Intra-hospitalar ECCAM	1 ano	15	61,0 ± 10,0	47,0 ± 14,0	Simultânea	Pequena toracotomia	Farmacológico	Aspirina 325 mg, clopidogrel 300 mg	30	65,0 ± 10,0	45,0 ± 14,0
Vassiliades et al ¹⁹	2009	Intra-hospitalar mortalidade	1 ano	91	64,7 ± 13,7	51,5 ± 9,4	Estagiada	Endo-ACAB	Farmacológico (85,8%)	Aspirina 81-162 mg, clopidogrel 75 mg	4175	62,8 ± 11,7	50,9 ± 12,7
Hu et al ²⁰	2010	Intra-hospitalar ECCAM	Média 18 meses	104	61,8 ± 10,2	62,4 ± 6,9	Simultânea	Ministernotomia	Farmacológico	Aspirina 100 mg, clopidogrel 300 mg	104	62,4 ± 8,0	63,4 ± 7,5
Halkos et al ²¹	2011	Intra-hospitalar ECCAM	Mediana 3,2 anos	147	64,3 ± 12,8	54,6 ± 8,7	Estagiada	Endo-ACAB com assistência robótica	Farmacológico (maioria)	Clopidogrel 600 mg	588	64,3 ± 12,5	54,7 ± 8,7
Halkos et al ²²	2011	Intra-hospitalar e 30 dias ECCAM	Mediana 3,2 anos	27	63,9 ± 13,7	56,6 ± 7,7	Estagiada	Ministernotomia, assistência robótica	Farmacológico (92,6%)	Clopidogrel 600 mg	81	63,9 ± 12,7	56,6 ± 7,6
Bachinsky et al ²³	2012	Intra-hospitalar e 30 dia ECCAM	30 dias	25	63,2 ± 10,5	55,3 ± 10,4	Estagiada	Toracotomia com assistência robótica	Farmacológico (71,0%)	Aspirina 325 mg, clopidogrel 600 mg	27	66,8 ± 10,7	51,5 ± 12,0
Zhou et al ²⁴	2013	Intra-hospitalar ECCAM	30 dias	141	62,0 ± 10,1	61,8 ± 6,9	Simultânea	Ministernotomia	Farmacológico	Aspirina 100 mg, heparina 120 U/kg	141	63,2 ± 8,5	60,1 ± 9,3
Harskamp et al ²⁵	2014	cTnI depois 24horas	1 ano	33	65,0 ± 6,5	55,0 ± 7,5	Simultânea	Minitoracotomia com assistência robótica	Farmacológico (75,8%)	Aspirina e clopidogrel	32	67,0 ± 7,0	55,0 ± 5,0
Song et al ²⁶	2016	Intra-hospitalar resultados	Mediana 2,5 anos	120	62,3 ± 9,4	63,9 ± 7,3	Simultânea	Ministernotomia	Farmacológico (99,5%)	Aspirina 100 mg, clopidogrel 300 mg	240	62,8 ± 8,4	64,2 ± 6,9

RCH: revascularização coronariana híbrida; CRM sem CEC: cirurgia de revascularização miocárdica sem circulação extracorpórea; FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda; ECCAM: eventos cardíacos e cerebrovasculares adversos maiores; cTnl: troponina cardíaca I; endo-ACAB: bypass endoscópico da artéria coronária não traumático.

Tabela 2 – Resultados clínicos a curto prazo e médio prazo dos estudos incluídos

Referências	Tempo dos resultados	RCH						CRM sem CEC					
		Número de pacientes	ECCAM	Morte	AVC	IM	RVA	Número de pacientes	ECCAM	Morte	AVC	IAM	RVA
Kon et al ¹⁸	Curto prazo	15	0	0	0	0	0	30	7	0	1	6	0
	Médio prazo	15	1	0	0	0	1	30	7	0	0	0	0
Vassiliades et al ¹⁹	Curto prazo	91	1	0	1	0	0	4175	126	74	47	20	12
	Médio prazo	91	10	1	1	1	7	4175	--	230	--	--	--
Hu et al ²⁰	Curto prazo	104	0	0	0	0	0	104	0	0	0	0	0
	Médio prazo	104	1	0	0	0	1	104	10	1	5	0	3
Halkos et al ²¹	Curto prazo	147	3	1	1	1	0	588	12	5	4	3	0
	Médio prazo	147	--	--	--	--	13	588	--	--	--	--	18
Halkos et al ²²	Curto prazo	27	0	0	0	0	0	81	4	3	0	2	0
	Médio prazo	27	--	--	--	--	2	81	--	--	--	--	1
Bachinsky et al ²³	Curto prazo	25	0	0	0	0	0	27	1	1	0	0	0
Zhou et al ²⁴	Curto prazo	141	7	1	1	5	0	141	10	2	1	7	0
Harskamp et al ²⁵	Curto prazo	33	1	1	0	0	0	32	1	1	0	0	0
	Médio prazo	33	1	1	0	0	2	32	2	1	0	1	1
Song et al ²⁶	Médio prazo	120	8	3	0	0	5	237	19	6	8	2	6

RCH: revascularização coronariana híbrida; CRM sem CEC: cirurgia de revascularização miocárdica sem circulação extracorpórea; ECCAM: eventos cardíacos e cerebrovasculares adversos maiores; IAM: infarto agudo do miocárdio; RVA: revascularização do vaso-alvo.

Tabela 3 – Resumo de resultados clínicos a curto prazo resultados de RCH versus CRM sem CEC

Resultados	Número de estudos	Número total de pacientes	DMP ou RR	IC95%	Valor de p
Taxa a curto prazo ECCAM	8	5.761	0,55	0,30-1,03	0,06
RCH estagiada	4	5.161	0,58	0,23-1,47	0,25
RCH simultânea	4	600	0,54	0,23-1,23	0,14
Mortalidade a curto prazo	8	5.761	0,51	0,17-1,48	0,22
RCH estagiada	4	5.161	0,46	0,12-1,73	0,25
RCH simultânea	4	600	0,66	0,11-3,88	0,64
AVC a curto prazo	8	5.761	0,93	0,28-3,05	0,90
Tempo de operação	3	542	1,29	0,54-2,05	< 0,001
Tempo de ventilação	6	1.861	-0,36	-0,55- -0,16	< 0,001
Tempo na UTI	7	1.913	-0,35	-0,58- -0,13	0,002
Tempo no Hospital	7	1.538	-0,29	-0,50- -0,07	0,01
Taxa de transfusão	6	1.361	0,57	0,49-0,67	< 0,001
Taxa fibrilação atrial	7	1.933	1,08	0,83-1,40	0,56
Custo hospitalização	3	305	1,06	0,45-1,66	< 0,001

IC95%: intervalo de confiança de 95%; DMP: diferença de média padronizada; ECCAM: eventos cardíacos e cerebrovasculares adversos maiores; RR: risco relativo; UTI: unidade de terapia intensiva.

(DMP -0,35; IC95%: -0,58- -0,13; $p < 0,01$), internação hospitalar (DMP -0,29; IC95%: -0,50 - -0,07; $p < 0,05$) e taxa de transfusão de sangue (RR 0,57; IC95%: 0,49-0,67; $p < 0,001$), mas necessitaram mais tempo de operação (DMP 1,29; IC95%: 0,54-2,05, $p < 0,001$) e os custos de hospitalização foram mais elevados (DMP 1,06; IC95%: 0,45-1,66; $p < 0,001$).

Análise de subgrupos

A Tabela 3 também mostrou a análise do subgrupo, que foi realizada dividindo os estudos no grupo RCH estagiada e no grupo RCH simultânea. Não houve diferença estatística na taxa de ECCAM a curto prazo e nem na mortalidade nos dois subgrupos (valor de p em ambos subgrupos $> 0,05$).

Artigo Original

Resultados a médio prazo

Os estudos que continham resultados de médio prazo foram incluídos na análise. Conforme mostrado na Figura 2, o grupo RCH apresentou uma menor taxa de ECCAM (RR 0,49; IC95%: 0,26-0,92; $p < 0,05$; p para heterogeneidade = 0,26; $I^2 = 25\%$), mas teve uma taxa maior em RVA (RR 2,20; IC95%: 1,32-3,67; $p < 0,01$; p para heterogeneidade = 0,46; $I^2 = 0\%$) no médio prazo. Não foram detectadas diferenças significativas na mortalidade a médio prazo entre os dois

grupos (RR 0,47; IC95%: 0,17-1,32; $p < 0,01$; p para heterogeneidade = 0,34; $I^2 = 7\%$).

Heterogeneidade

Na análise atual, nenhuma heterogeneidade óbvia foi encontrada entre os estudos na taxa de ECCAM no curto ou médio prazo e na mortalidade (p para heterogeneidade $> 0,05$; $I^2 < 50\%$). A análise do subgrupo também não mostrou heterogeneidade (p para heterogeneidade = 0,95; $I^2 = 0\%$).

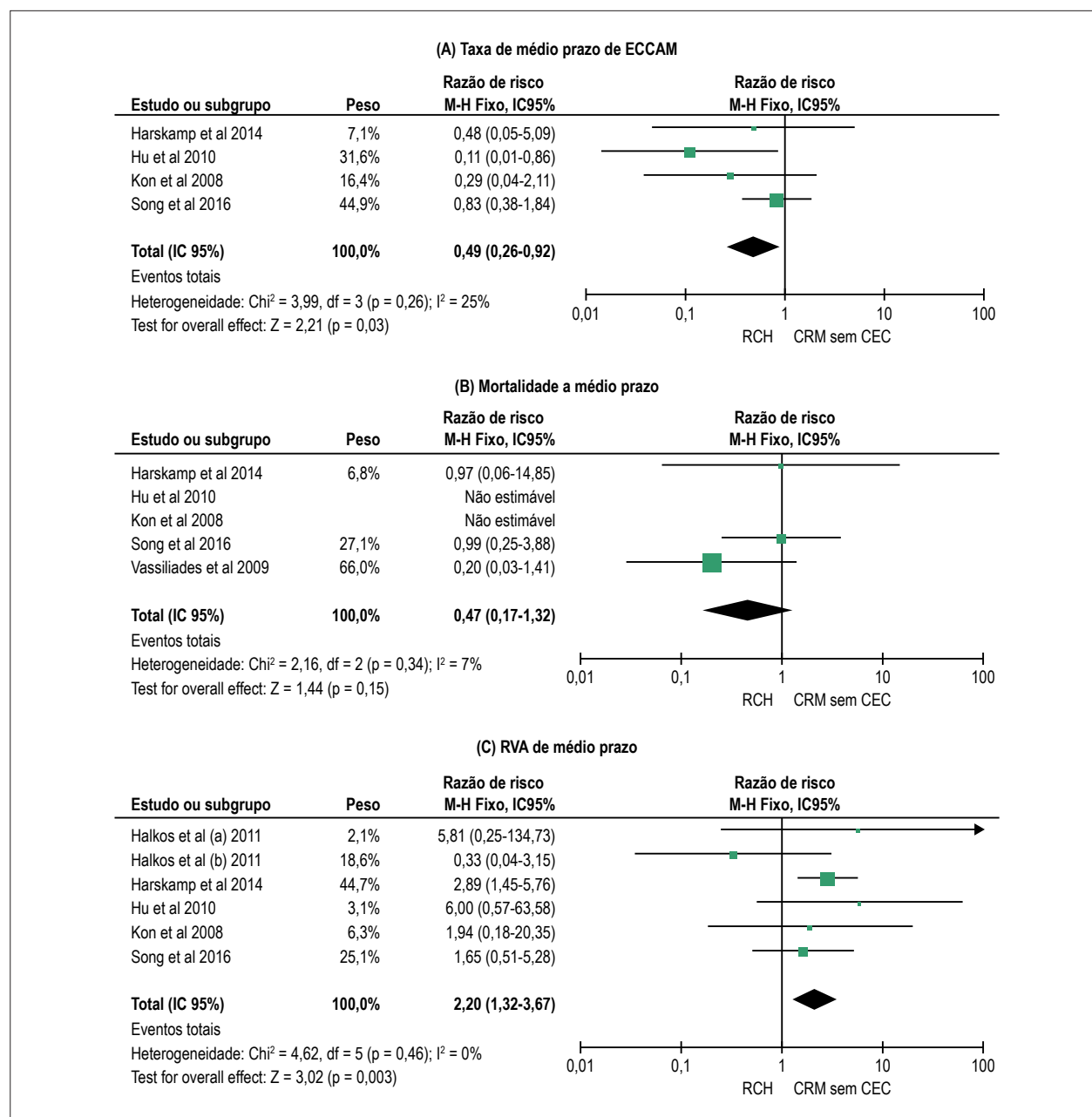


Figura 2 – Metanálise mostra o risco relativo da taxa de médio prazo dos eventos cardíacos e cerebrovasculares adversos maiores (ECCAM), mortalidade e revascularização do vaso-alvo (RVA). IC95%: intervalo de confiança de 95%; RCH: revascularização coronariana híbrida; CRM sem CEC: cirurgia de revascularização miocárdica sem circulação extracorpórea.

Viés de publicação

O gráfico do funil da taxa ECCAM no curto prazo é apresentado na Figura 3, e não houve um viés de publicação evidente entre todos os estudos incluídos por exame visual.

Discussão

A presente metanálise mostra que a RCH, em comparação com o CRM sem CEC, parece não melhorar significativamente a mortalidade e nem a morbidade a curto prazo das complicações pós-operatórias para pacientes com DAC. Estes resultados são semelhantes às previsões da investigação. Hu e Cui²⁷ compararam sistematicamente resultados clínicos de curto prazo após RCH vs. CRM sem CEC para o tratamento de DAC multivaso ou artéria coronária esquerda principal, e a maioria dos resultados foi consistente com a análise atual. No entanto, algumas diferenças entre as duas análises também devem ser mencionadas. Nós excluímos um estudo²⁸ devido ao pequeno tamanho da amostra (menos de 15 pacientes), aos procedimentos cirúrgicos desatualizados (incisões de toracotomia de 8 a 10 cm), a diferentes tipos de stents farmacológicos (cypher ou taxus), à incerteza da FEVE basal (não relatada) e à alta heterogeneidade em análise. Foram ainda incluídos três estudos recentes de alta qualidade nos dados agrupados, para que todos os resultados fosse atualizados. No presente estudo, nós nos concentramos em complicações pós-operatórias e tomamos o acidente vascular cerebral (AVC) como parâmetro final. Portanto, a análise atual é necessária para uma melhor elucidação de RCH e CRM sem CEC.

Até onde vai nosso conhecimento, esta é a primeira metanálise que compara os resultados clínicos de médio prazo entre RCH e CRM sem CEC até agora. Nossos dados mostram que a RCH possui uma taxa de ECCAM de médio

prazo menor, enquanto a CRM sem CEC mostra um melhor resultado na RVA de médio prazo. Não houve diferença significativa na mortalidade intermediária entre os dois grupos. Os pacientes submetidos ao procedimento híbrido têm resultados clínicos de médio prazo relativamente melhores, provavelmente devido à manipulação miocárdica reduzida e à ativação da coagulação.²⁶ Ainda, destruição ou ruptura de placas ateroscleróticas durante a manipulação aórtica cirúrgica resulta em uma causa importante de acidente vascular cerebral.²⁹ Uma vez que a aorta é mais ou menos afetada no procedimento cirúrgico, ainda não está claro se a CRM sem CEC pode diminuir a taxa de AVC no pós-operatório em comparação com a CRM com CEC. Por outro lado, o enxerto na RCH envolve somente a artéria CDA enquanto outras artérias coronárias são tratadas pela ICP. Como resultado, a baixa taxa de complicações neurológicas torna-se uma das principais vantagens do RCH. Na análise atual, no entanto, não detectamos diferença significativa na taxa de AVC entre a CRM sem CEC e a RCH em um seguimento de curto prazo, o que parece ser contraditório com algumas análises anteriores.

Song et al.²⁶ relataram que mais pacientes no grupo CRM sem CEC sofrem de AVC do que no grupo RCH em um seguimento de 30 meses, o que indica que as diferenças podem ser bem reconhecidas em um seguimento de longo prazo. Nos últimos anos, os avanços técnicos na CRM sem CEC utilizam a técnica *no touch* para evitar manipulação aórtica durante o enxerto. Um estudo retrospectivo mostrou que a CRM sem CEC com técnica *no touch* poderia melhorar o prognóstico, minimizando as complicações neurológicas e a morbidade.³⁰ Emmert et al.³¹ também relataram que a CRM sem CEC aórtica *no touch* apresentou resultados neurológicos superiores aos da CRM com CEC, e que a técnica *no touch* deve

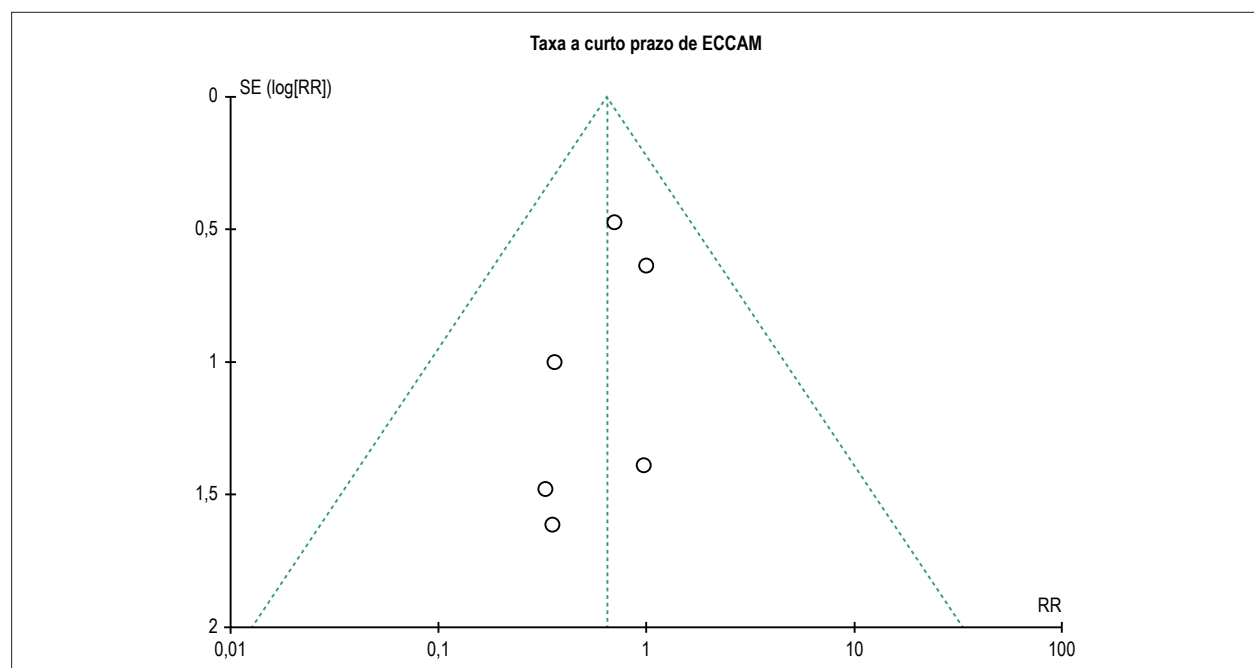


Figura 3 – O gráfico de funil mostra o teste de viés de publicação de mortalidade a curto prazo (no hospital ou 30 dias) e a taxa de ECCAM. ECCAM: eventos cardíacos e cerebrovasculares adversos maiores; RR: risco relativo; SE: erro padrão.

ser adequadamente aplicada. Halbersma et al.³² investigaram os resultados clínicos de quatro anos após a CRM sem CEC com a técnica *no touch* e concluíram que é uma escolha eficiente para pacientes com DAC multivaso ou artéria principal esquerda. Os dados reunidos indicam que a combinação do CRM sem CEC e a estratégia *clamppless* pode reduzir o risco de AVC. No entanto, a maior limitação da CRM sem CEC *no touch* é o seu grau técnico mais elevado, razão pela qual não é aplicável por todas as equipes cirúrgicas ou para todos os pacientes.³³ No entanto, devem ser feitas mais investigações de pesquisa para comparar CRM sem CEC *no touch* e RCH *no touch*.

Na análise real, nem RCH estagiada nem RCH simultânea fazem diferença nos resultados a curto prazo, o que é consistente com os estudos anteriores.²⁷ Em geral, existem três estratégias para RCH: (1) a realização de enxertos de AMIE-CDA primeiro, seguido de ICP; o intervalo varia de várias horas a algumas semanas; (2) vice-versa; (3) Enxerto AMIE-CDA e ICP combinados ao mesmo tempo em uma unidade de operação híbrida. A sequência ótima de enxerto de AMIE-CDA e ICP foi debatida, mas continua pouco clara. A maioria dos centros escolhe seus próprios procedimentos cirúrgicos principalmente com base em preferências dos médicos, considerações de pacientes, problemas econômicos e recursos disponíveis. Embora vários estudos tenham indicado que tanto a RCH simultânea quanto a estagiada contribuem para resultados excelentes, a maioria dos centros prefere adotar a última com o enxerto de AMIE-CDA realizado primeiro.³⁴ A abordagem da CABG é recomendada pela *American College of Cardiology Foundation/American Heart Association*³⁵ e tem algumas vantagens óbvias. Pode reduzir a sobreposição de duas equipes diferentes para que elas possam agir da maneira que lhe for mais familiar e evitar interagir uma com a outra na sala de operação. Estratégias antiplaquetárias e antitrombóticas podem ser bem administradas e ajustadas de acordo com médicos das diferentes equipes.³⁶ Desvantagens incluem que os pacientes devem sofrer pelo menos duas cirurgias e precisam de mais tempo para se recuperar. Além disso, a tendência à hemorragia e a sobrecarga renal também merecem bastante atenção. Atualmente, nenhum estudo comparou os resultados clínicos da RCH estagiada com a RCH simultânea diretamente, então é preciso fazer mais pesquisas nesse sentido.

Na presente análise, também confirmamos que a RCH aparentemente diminui o tempo de ventilação, a internação da UTI, a internação hospitalar e a taxa de transfusão de sangue em relação à CRM sem CEC. Embora esses elementos não possam influenciar diretamente nos principais resultados, eles também são critérios importantes para julgar um procedimento cirúrgico. Vários motivos podem explicar essas vantagens da RCH. Com o desenvolvimento de procedimentos cirúrgicos, a técnica endoscópica e a mini-incisão são amplamente utilizadas na RCH para ajudar os pacientes a aliviar o sofrimento e se recuperarem antes.³⁷ O estabilizador retrator, como o robô, fornece um acesso para que o enxerto de AMIE_CDA possa ser realizado com precisão com toracotomia ou esternotomia minimamente invasiva.³⁸ Com a ajuda da cirurgia robótica, temos um excelente campo visual e reduzimos o tempo de operação. No entanto, alguns inconvenientes da RCH também merecem nossa atenção. Nosso estudo detecta que o procedimento híbrido exigiu um tempo de operação mais longo

e custos hospitalares elevados muito maiores do que a CRM sem CEC. No estudo de Bachinsky et al.,²³ apesar dos baixos custos pós-operatórios, o grupo RCH ainda teve mais custos hospitalares em geral, devido aos maiores custos processuais. Consequentemente, os prós e contras da RCH devem ser pesados e considerados cuidadosamente antes da operação.

Algumas limitações da presente análise também devem ser enfatizadas. Primeiro, todos os estudos incluídos pertencem a estudos observacionais e, até à data, nenhum TCR único foi realizado. Em segundo lugar, alguns estudos incluídos contêm amostras relativamente pequenas (menos de 50 pacientes) e ainda há desequilíbrios no número de pacientes entre os grupos, de modo que o desvio dos resultados pode inevitavelmente existir. Em terceiro lugar, a patência a longo prazo é mais convincente do que a dos resultados a curto e médio prazo, mas até agora foram publicadas poucas referências de acompanhamento a longo prazo. Finalmente, alguns fatores não controlados podem interferir na análise atual. Variáveis como a razão de sexo e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) no início do estudo não foram ajustadas. Vários procedimentos cirúrgicos, stents farmacológicos, bem como estratégias antiplaquetárias, também podem alterar a precisão dos resultados.

Conclusões

A revascularização coronária híbrida (RCH) mostra resultados semelhantes com a CRM sem CEC em resultados clínicos de curto prazo. A RCH diminui o tempo de ventilação e a permanência na UTI, internação hospitalar, taxa de transfusão sanguínea, e aumentou o tempo de operação e os custos de hospitalização. Embora a repetição da revascularização vascular seja maior com a RCH, possui uma taxa menor de ECCAM no médio prazo e pode fornecer uma alternativa segura e reprodutível para pacientes com DAC multivaso.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Xiang-guang A; obtenção de dados, análise e interpretação dos dados, análise estatística e redação do manuscrito: Li D, Yi-kun K.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

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

Referências

- Ennker JC, Ennker IC. Coronary artery surgery: now and in the next decade. *HSR Proc Intensive Care and Cardiovasc Anesth*. 2012;4(4):217-23. PMID: 23439278.
- Arom KV, Flavin TF, Emery RW, Kshetry VR, Petersen RJ, Janey PA. Is low ejection fraction safe for off-pump coronary artery bypass operation? *Ann Thorac Surg*. 2000;70(3):1021-5. Doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975\(00\)01761-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975(00)01761-6)
- Gao C, Yang M, Wu Y, Wang G, Xiao C, Liu H, et al. Hybrid coronary revascularization by endoscopic robotic coronary artery bypass grafting on beating heart and stent placement. *Ann Thorac Surg*. 2009;87(3):737-41. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.12.017.
- Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Straka Z, et al; CORONARY Investigators. Five-year outcomes after off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting. *N Engl J Med*. 2016;375(24):2359-68. doi: 10.1056/NEJMoa1601564.
- Riess FC, Heller S, Cramer E, Awwad N, Amin W, Hansen L, et al. On-pump versus off-pump complete arterial revascularization using bilateral internal mammary arteries and the t-graft technique: clinical and angiographic results for 3,445 patients in 13 years of follow-up. *Cardiology*. 2016;136(3):170-9. doi: 10.1159/000448428.
- Sepehrpour AH, Chaudhry UA, Suliman A, Kidher E, Sayani N, Ashrafian H, et al. How revascularization on the beating heart with cardiopulmonary bypass compares to off-pump? A meta-analysis of observational studies. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016;22(1):63-71. doi: 10.1093/icvts/ivv291.
- Vallely MP, Potger K, McMillan D, Hemli JM, Brady PW, Brereton RJ, et al. Anaortic techniques reduce neurological morbidity after off-pump coronary artery bypass surgery. *Heart Lung Circ*. 2008;17(4):299-304. doi: 10.1016/j.hlc.2007.11.138.
- Lemma GM, Coscioni E, Centofanti P, Centofanti P, Fondacone C, Salica A, et al. On-pump versus off-pump coronary artery bypass surgery in high-risk patients: operative results of a prospective randomized trial (on-off study). *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;143(3):625-31. doi: 10.1016/j.jtcvs.2011.11.011.
- Falk V. Stay off-pump and do not touch the aorta! *Eur Heart J*. 2010;31(3):278-80. doi: 10.1093/eurheartj/ehp527.
- Bonatti JO, Zimrin D, Lehr EJ, Vesely M, Kon ZN, Wehman B, et al. Hybrid coronary revascularization using robotic totally endoscopic surgery: perioperative outcomes and 5-year results. *Ann Thorac Surg*. 2012;94(6):1920-6. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.05.041.
- Delhay C, Sudre A, Lemesle G, Vanesson L, Koussa M, Fayad G, et al. Hybrid revascularization, comprising coronary artery bypass graft with exclusive arterial conduits followed by early drug-eluting stent implantation, in multivessel coronary artery disease. *Arch Cardiovasc Dis*. 2010;103(10):502-11. doi: 10.1016/j.acvd.2010.09.003.
- Adams C, Burns DJ, Chu MW, Jones PM, Shridar K, Teefy P, et al. Single-stage hybrid coronary revascularization with long-term follow-up. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;45(3):438-43. doi: 10.1093/ejcts/etz390.
- Versaci F, Reimers B, Del Giudice C, Schofer J, Giacomini A, Saccà S, et al. Simultaneous hybrid revascularization by carotid stenting and coronary artery bypass grafting: the SHARP study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2(5):393-401. doi: 10.1016/j.jcin.2009.02.010.
- Modrau IS, Holm NR, Maeng M, Bøtker HE, Christiansen EH, Kristensen SD, et al. One-year clinical and angiographic results of hybrid coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;150(5):1181-6. doi: 10.1016/j.jtcvs.2015.08.072.
- Modrau IS, Wurtz M, Kristensen SD, Hvas AM. Reduced effect of aspirin and clopidogrel following hybrid coronary revascularization. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2015;21(7):603-11. doi: 10.1177/1076029615573304.
- Schulz KF, Altman DG, Moher D; CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *PLoS Med*. 2010;7(3): e1000251. doi: 10.1371/journal.pmed.1000251.
- Vandenbroucke JP, Von Elm E, Altman DG, Egger M, Gøtzsche PC, Mulrow CD, et al; STROBE Initiative. The strengthening of reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *PLoS Med*. 2007;4(10):e297. doi: 10.1371/journal.pmed.0040297.
- Kon ZN, Brown EN, Tran R, Joshi A, Reicher B, Grant MC, et al. Simultaneous hybrid coronary revascularization reduces postoperative morbidity compared with results from conventional off-pump coronary artery bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;135(2):367-75. doi: 10.1016/j.jtcvs.2007.09.025.
- Vassiliades TA, Kilgo PD, Douglas JS, Babaliaros VC, Block PC, Samady H, et al. Clinical outcomes after hybrid coronary revascularization versus off pump coronary artery bypass. *Innovations (Phila)*. 2009;4(6):299-306. doi: 10.1097/IMI.0b013e3181bbfa96.
- Hu S, Li Q, Gao P, Xiong H, Zheng Z, Li L, et al. Simultaneous hybrid revascularization versus off-pump coronary artery bypass for multivessel coronary artery disease. *Ann Thorac Surg*. 2011;91(2):432-8. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.10.020.
- Halkos ME, Vassiliades TA, Douglas JS, Morris DC, Rab ST, Liberman HA, et al. Hybrid coronary revascularization versus off-pump coronary artery bypass grafting for the treatment of multivessel coronary artery disease. *Ann Thorac Surg*. 2011;92(5):1695-701. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.05.090.
- Halkos ME, Rab ST, Vassiliades TA, Morris DC, Douglas JS, Kilgo PD, et al. Hybrid coronary revascularization versus off-pump coronary artery bypass for the treatment of left main coronary stenosis. *Ann Thorac Surg*. 2011;92(6):2155-60. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.08.012.
- Bachinsky WB, Abdelsalam M, Boga G, Kiljanek L, Mumtaz M, McCarty C. Comparative study of same sitting hybrid coronary artery revascularization versus off-pump coronary artery bypass in multivessel coronary artery disease. *J Interv Cardiol*. 2012;25(5):460-8. doi: 10.1111/j.1540-8183.2012.00752.x.
- Zhou S, Fang Z, Xiong H, Hu S, Xu B, Chen L, Wang W. Effect of one-stop hybrid coronary revascularization on postoperative renal function and bleeding: a comparison study with off-pump coronary artery bypass grafting surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;147(5):1511-6.e1. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.05.026.
- Harskamp RE, Abdelsalam M, Lopes RD, Boga G, Hirji S, Krishnan M, et al. Cardiac troponin release following hybrid coronary revascularization versus off-pump coronary artery bypass surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014;19(6):1008-12. doi: 10.1093/icvts/ivu297.
- Song Z, Shen L, Zheng Z, Xu B, Xiong H, Li L, et al. One-stop hybrid coronary revascularization versus off-pump coronary artery bypass in patients with diabetes mellitus. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;151(6):1695-701.e1. doi: 10.1016/j.jtcvs.2016.01.049.
- Hu FB, Cui LQ. Short-term clinical outcomes after hybrid coronary revascularization versus off-pump coronary artery bypass for the treatment of multivessel or left main coronary artery disease: a meta-analysis. *Coron Artery Dis*. 2015;26(6):526-34. doi: 10.1097/MCA.0000000000000265.
- Reicher B, Poston RS, Mehra MR, Joshi A, Odonkor P, Kon Z, et al. Simultaneous 'hybrid' percutaneous coronary intervention and minimally invasive surgical bypass grafting: feasibility, safety, and clinical outcomes. *Am Heart J*. 2008;155(4):661-7. doi: 10.1016/j.ahj.2007.12.032.
- Lev-Ran O, Braunstein R, Sharony R, Kramer A, Paz Y, Mohr R, Uretzky G. No-touch aorta off-pump coronary surgery: the effect on stroke. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;129(2):307-13. doi: 10.1016/j.jtcvs.2004.06.013.
- Arrigoni SC, Mecozzi G, Grandjean JC, Hillege JL, Kappetein AP, Mariani MA. Off-pump no-touch technique: 3-year results compared with the SYNTAX trial. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2015;20(5):601-4. doi: 10.1093/icvts/ivw012.

31. Emmert MY, Seifert B, Wilhelm M, Grünenfelder J, Falk V, Salzberg SP. Aortic no-touch technique makes the difference in off-pump coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;142(6):1499-506. doi: 10.1016/j.jtcvs.2011.04.031. Erratum in: *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;143(4):995.
32. Halbersma WB, Arrigoni SC, Mecozzi G, Grandjean JG, Kappetein AP, van der Palen J, et al. Four-year outcome of OPCAB no-touch with total arterial Y-graft: making the best treatment a daily practice. *Ann Thorac Surg.* 2009;88(3):796-801. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.04.104.
33. Yanagawa B, Nedadur R, Puskas JD. The future of off-pump coronary artery bypass grafting: a North American perspective. *J Thorac Dis.* 2016;8(Suppl 10):S832-8. doi: 10.21037/jtd.2016.10.07.
34. Zhang L, Cui Z, Song Z, Yang H, Fu Y, Gong Y, et al. Minimally invasive direct coronary artery bypass for left anterior descending artery revascularization - analysis of 300 cases. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne.* 2016;10(4):548-54. doi: 10.5114/wiitm.2015.55842.
35. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, Bittl JA, Bridges CR, Byrne JG, et al; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;143(1):4-34. doi: 10.1016/j.jtcvs.2011.10.015. Erratum in: *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;143(5):1235.
36. Halkos ME, Walker PF, Vassiliades TA, Douglas JS, Devireddy C, Guyton RA, et al. Clinical and angiographic results after hybrid coronary revascularization. *Ann Thorac Surg.* 2014;97(2):484-90. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.08.041.
37. Aubin H, Akhyari P, Lichtenberg A, Albert A. Additional right-sided upper "Half-Mini-Thoracotomy" for aortocoronary bypass grafting during minimally invasive multivessel revascularization. *J Cardiothorac Surg.* 2015 Oct 21;10:130. doi: 10.1186/s13019-015-0334-6.
38. Ejiofor JI, Leacche M, Byrne JG. Robotic CABG and hybrid approaches: the current landscape. *Prog Cardiovasc Dis.* 2015;58(3):356-64. doi: 10.1016/j.pcad.2015.08.012.



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

Melhor Tecnologia, Mais Gastos Piores Resultados

Better Technology, More Spending, Worse Outcomes

Whady Hueb

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

A revascularização cirúrgica do miocárdio vem experimentando mudanças tecnológicas substanciais desde o seu surgimento. De fato, técnicas cirúrgicas primitivas sem nenhum fundamento fisiológico foram empregadas para criar condições de aumento da oferta de sangue ao miocárdio isquêmico. Nessas técnicas, incluíram-se a “talcagem” do pericárdio, a ligadura do seio venoso, a cirurgia de Beck, a cirurgia de Vineberg dentre outras. Contudo, dados seus resultados frustrantes, e por não corresponderem às expectativas, essas técnicas foram abandonadas.

O surgimento de uma nova técnica, mais racional – o *bypass* aorto-coronário com enxertos venosos, e posteriormente, com enxertos arteriais – permitiu maior fluxo de sangue no miocárdio isquêmico.

Por causa da morbidade cirúrgica e do alto dispêndio de recursos materiais e humanos, assistiu-se ao surgimento de técnicas percutâneas direcionadas a desobstruir as artérias coronárias. Nesse cenário, a angioplastia coronária percutânea, inicialmente por meio de balão e posteriormente pela colocação de *stents*, parece ter cumprido sua tarefa. Nesse período, desenvolveram-se dispositivos intra-arteriais tais como cateter de aterectomia, rotablator, laser, porém com resultados não satisfatórios. Adicionalmente, STENTS farmacológicos ou não, ganharam a preferência dos cardiologistas intervencionistas. Todavia, o avanço tecnológico desses dispositivos veio acompanhado de aumento de custos.¹ Além disso, estudos recentes revelaram que a

revascularização percutânea não diminuiu a ocorrência e eventos cardiovasculares quando comparado com a revascularização cirúrgica convencional.^{2,3}

Adicionalmente, avanços tecnológicos na revascularização cirúrgica, incluindo o uso de robôs e sala cirúrgica híbrida, têm contribuído para o aumento de opções para revascularizar o miocárdio. Ainda que esse avanço tecnológico se mostrou um procedimento sofisticado e seguro, tal procedimento não trouxe, em contrapartida, contribuição para diminuição de eventos ou declínio de mortalidade cardiovascular.⁴ De fato, uma recente metanálise incluindo nove estudos comparativos entre cirurgias de revascularização praticada em sala convencional ou em sala híbrida, guiada ou não por robô, sinalizou um pior desempenho em sala híbrida em relação aos eventos e também em morte.⁵ Adicionalmente, nessa metanálise, observou-se ocorrência desproporcional de reoperação (3.5%) e instabilidade hemodinâmica (9.5%) durante a intervenção na sala híbrida obrigando a mudança de técnica para cirurgia a “céu aberto” com circulação extracorpórea.⁶ Além disso, foi observado nesse estudo, que a cirurgia realizada com técnica convencional alcançou maior completude de revascularização quando comparada com aquela realizada em sala híbrida.

Há que se considerar, todavia, que a eficácia da revascularização miocárdica completa ou incompleta permanece, ainda, em debate. Estudos comparativos entre revascularização chamada completa, incompleta ou nenhuma revascularização alcançaram similaridade de resultados.⁷

Por fim, passaram-se 40 anos após a publicação do CASS-Trial⁸ o qual sinalizou que independentemente do número de artérias comprometidas, e do grau de comprometimento arterial, em pacientes com função ventricular preservada e angina estável, o tratamento clínico ou cirúrgico tem resultados semelhantes com mortalidade anual de aproximadamente 2%. Desta forma, no estudo CASS-Trial,⁸ considerando-se que o tratamento clínico se baseava somente em betabloqueadores e nitratos de ação prolongada, podemos ponderar que a cirurgia foi comparada com grupo controle (placebo).

Palavras-chave

Revascularização Miocárdica / economia; Revascularização Miocárdica / mortalidade; Angioplastia Coronária com Balão; Procedimentos Cirúrgicos Robóticos / tendências; *Stents* Farmacológicos / economia; Salas Cirúrgicas / tendências.

Correspondência: Whady Hueb •

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar 44, AB, Sala 114, Cerqueira Cesar,
05403-000 São Paulo, SP - Brasil
E-mail: whady.hueb@incor.usp.br

DOI: 10.5935/abc.20180055

Referências

1. Swaminathan M, Phillips-Bute BG, Patel UD, Shaw AD, Stafford-Smith M, Douglas PS, et al. Increasing healthcare resource utilization after coronary artery bypass graft surgery in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2(4):305-12.
2. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, et al; FREEDOM Trial Investigators. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367(25):2375-84.
3. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al; SYNTAX Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360(10):961-72. Erratum in: *N Engl J Med*. 2013;368(6):584.
4. Zhao DX, Leacche M, Balaguer JM, Boudoulas KD, Damp JA, Greelish JP, et al; Writing Group of the Cardiac Surgery, Cardiac Anesthesiology, and Interventional Cardiology Groups at the Vanderbilt Heart and Vascular Institute. Routine intraoperative completion angiography after coronary artery bypass grafting and 1-stop hybrid revascularization results from a fully integrated hybrid catheterization laboratory/operating room. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(3):232-41.
5. Dong L, Kang YK, Xiang G Resultados clínicos de curto e médio prazo após revascularização coronariana híbrida versus revascularização miocárdica sem circulação extracorpórea: uma meta-análise. *Arq Bras Cardiol*. 2018; 110(4):321-330.
6. Hueb WA, Ramires JA. Complete, incomplete or no myocardial revascularization. *Arq Bras Cardiol*. 2006;87(4):e144-6.
7. Bonatti JO, Zimrin D, Lehr EJ, Vesely M, Kon ZN, Wehman B, et al. Hybrid coronary revascularization using robotic totally endoscopic surgery: perioperative outcomes and 5-year results. *Ann Thorac Surg*. 2012;94(6):1920-6.
8. Coronary Artery Surgery Study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery: survival data. *Circulation*. 1983;68(5):939-50.



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

Associação da Contagem de Monócitos na Internação com a Carga Trombótica Angiográfica em Pacientes com Infarto com Supradesnívelamento do Segmento ST Submetidos à Intervenção Coronária Percutânea Primária

Association of Monocyte Count on Admission with the Angiographic Thrombus Burden in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention

Zuoyan Wang, Na Liu, Lihui Ren, Licheng Lei, Huiming Ye, Jianjun Peng

Beijing Shijitan Hospital - Capital Medical University, Beijing Shi - China

Resumo

Fundamento: A carga trombótica intracoronária durante a intervenção coronária percutânea primária em pacientes com Infarto com Supradesnívelamento do Segmento ST (STEMI) pode levar a resultados negativos. Os monócitos foram descritos para desempenhar um papel importante nos distúrbios trombóticos.

Objetivos: Este estudo investigou a relação entre a contagem de monócitos no momento da internação e a carga trombótica angiográfica intracoronária em pacientes submetidos à intervenção coronária percutânea primária (ICPP).

Métodos: Um total de 273 pacientes com STEMI agudo submetidos à ICPP participaram. Os pacientes se dividiram em dois grupos de acordo com o grau trombótico na trombólise do infarto do miocárdio (TIMI): grupo baixa carga trombótica, com graus de 0–2, e grupo alta carga trombótica, com graus de 3–4. A contagem de monócitos e outros parâmetros laboratoriais foram medidos na internação antes da ICPP. Consideramos o valor de $p < 0,05$ significativo.

Resultados: Havia 95 pacientes (34,8%) no grupo alta carga trombótica, e 178 pacientes (65,2%) no grupo baixa carga trombótica. Pacientes com alta carga trombótica apresentaram contagem de monócitos no momento da internação mais alta ($0,61 \pm 0,29 \times 10^9/L$ vs. $0,53 \pm 0,24 \times 10^9/L$, $p = 0,021$). Na análise multivariada, a contagem de monócitos foi o indicador independente da alta carga trombótica angiográfica (odds ratio 3,107, intervalo de confiança de 95% [IC] 1,199–7,052, $p = 0,020$). Para a previsão da alta carga trombótica angiográfica, a contagem de monócitos na internação tinha ponto de corte de $0,48 \times 10^9/L$, chegou a 0.59 ROC-AUC (71,9% sensibilidade, 46,9% especificidade).

Conclusões: a contagem de monócitos na internação foi um indicador clínico independente da alta carga trombótica em pacientes com STEMI submetidos à ICPP. Nossos achados sugerem que a contagem de monócitos na internação pode estar disponível para a estratificação de risco precoce da alta carga trombótica em pacientes com STEMI agudo, e podem levar à otimização da terapia antitrombótica para melhorar os resultados da ICPP. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(4):333-338)

Palavras-chave: Infarto do Miocárdio; Intervenção Coronária Percutânea/métodos; Trombose Coronária/diagnostic por Imagem; Monócitos.

Abstract

Background: The intracoronary high-thrombus burden during the primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI) can lead to poor outcomes. Monocytes have been described to play an important role in thrombotic disorders.

Objectives: This study aimed to investigate the relationship between admission monocyte count and angiographic intracoronary thrombus burden in patients receiving primary percutaneous coronary intervention (PPCI).

Methods: A total of 273 patients with acute STEMI who underwent PPCI were enrolled. The patients were divided into two groups according to the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) thrombus grade: low-thrombus burden group with a grade of 0–2 and high-thrombus burden group with a grade of 3–4. The monocyte count and other laboratory parameters were measured on admission before PPCI. P-value < 0.05 was considered significant.

Results: There were 95 patients (34.8%) in the high-thrombus burden group, and 178 patients (65.2%) in the low-thrombus burden group. Patients with high-thrombus burden had significantly higher admission monocyte count ($0.61 \pm 0.29 \times 10^9/L$ vs. $0.53 \pm 0.24 \times 10^9/L$, $p = 0.021$). In multivariate analysis, monocyte count was the independent predictor of angiographic high-thrombus burden (odds ratio 3.107, 95% confidence interval [CI] 1.199–7.052, $p = 0.020$). For the prediction of angiographic high-thrombus burden, admission monocyte count at a cut-off value of $0.48 \times 10^9/L$ yielded 0.59 ROC-AUC (71.9% sensitivity, 46.9% specificity).

Conclusions: Monocyte count on admission was an independent clinical predictor of high-thrombus burden in patients with STEMI undergoing PPCI. Our findings suggest that admission monocyte count may be available for early risk stratification of high-thrombus burden in acute STEMI patients and might allow the optimization of antithrombotic therapy to improve the outcomes of PPCI. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(4):333-338)

Keywords: Myocardial Infarction; Percutaneous Coronary Intervention/methods; Coronary Thrombosis/diagnostic imaging; Monocytes.

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

Correspondência: Jianjun Peng •

Departamento de Cardiologia, Hospital Pequim Shijitan, Universidade Médica Capital.No.10 Road Tieyi, Distrito de Haidian, Pequim, 100038, China.

E-mail: pjj0630@163.com, zuoyanwang@163.com

Artigo recebido em 25/02/2017, revisado em 16/10/2017, aceito em 18/10/2017

DOI: 10.5935/abc.20180034

Introdução

A oclusão trombótica completa de uma grande artéria coronária epicárdica é o mecanismo patofisiológico comum do Infarto com Supradesnivelamento do Segmento ST (STEMI). A intervenção coronária percutânea primária (ICPP) da artéria relacionada ao infarto em pacientes com STEMI está associada à restauração do fluxo sanguíneo normal e a melhorias nos resultados clínicos. Porém, estudos mostram que uma alta carga no trombo intracoronário peri-processual contribui muito para a baixa trombólise no fluxo do infarto do miocárdio (TIMI) e na perfusão miocárdica. A identificação de relações entre os biomarcadores sanguíneos relacionados às células e o estado do fluxo sanguíneo durante o procedimento da ICPP é um dos focos desta pesquisa. Estudos demonstraram que os monócitos podem estar envolvidos na patogênese da doença coronária arterial,¹ e a alta contagem de monócitos pode ser um fator de risco para o infarto do miocárdio.² Estudos anteriores demonstraram que os monócitos têm um papel importante nas doenças trombóticas, não somente pela secreção de fatores pró-coagulantes, como o fator tecidual, mas também por promover processos inflamatórios. Em nossos relatos anteriores, as contagens de monócitos na internação independentemente preveem o não-refluxo após a ICPP.³ Neste estudo, investigamos mais a fundo a relação entre a contagem de monócitos na internação e a carga trombótica intracoronária angiográfica em pacientes submetidos à ICPP.

Métodos

População analisada

Registramos 273 pacientes consecutivos com STEMI submetidos à ICPP com sintomas há 12 horas entre setembro de 2013 e maio de 2016, no Departamento de Cardiologia do Beijing Shijitan Hospital. O STEMI foi definido como: dor típica no peito por > 30 minutos com supradesnivelamento do segmento ST de > 1 mm em pelo menos duas derivações do eletrocardiograma, ou um novo início de bloqueio do ramo cardíaco esquerdo e um aumento de duas vezes nos marcadores séricos cardíacos. Os critérios de exclusão foram choque cardiogênico no momento da internação, infecções ativas, histórico de doença inflamatória sistêmica, condição maligna, doença no fígado, ou falência renal. O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, e os pacientes assinaram o termo de consentimento.

Angiografia das coronárias e procedimento da ICP

O tratamento farmacológico de todos os pacientes participantes antes da ICPP incluíram aspirina (dose de ataque de 300 mg), clopidogrel (dose de ataque de 600 mg), e um bolus intravenoso de heparina não fracionada em uma dose de 70 U/kg de peso corporal. A ICPP foi realizada usando a abordagem padrão radial ou femoral, com um cateter-guia. O stent foi colocado em todos os pacientes. O uso de balões pré e pós-dilatação, o tipo de stent (metálico ou medicamentoso) e o uso da aspiração de trombos foi decidido pelo cirurgião. O inibidor do receptor da glicoproteína IIb/IIIa, tirofiban, foi dado de acordo com o

juízo do cirurgião, e iniciado durante o procedimento da ICP com 10 µg/kg de bolus intracoronário seguido de 0.15 µg/kg/min de infusão intravenosa. Uma implantação de stent tecnicamente bem-sucedida foi definida quando houve estenose residual < 10% na lesão culpada após o procedimento, visualmente observada pela angiografia, sem oclusão de nenhum ramo lateral significativo, dissecação causando limitação do fluxo, embolização distal, ou trombo angiográfico.

Para avaliar a carga trombótica intracoronária, realizamos a escala trombótica TIMI^{4,5} em todos os pacientes após o alcance do fluxo anterógrado por meio do cateter-guia de perfuração ou da dilatação com balão (classificação final da trombose – TIMI). No nível 0, não há nenhuma característica cineangiográfica presente; no nível 1, há possíveis trombos com algumas características angiográficas, como: densidade de contraste reduzida, imprecisão, contorno irregular da lesão, ou um leve “menisco” convexo no local da oclusão total sugestiva, mas que não levava ao diagnóstico de trombose; no nível 2, há um trombo definido, com as maiores dimensões sendo ≤ 1/2 do diâmetro do vaso; no nível 3, há um trombo definido com a maior dimensão linear > 1/2 mas < 2 do diâmetro dos vasos; no nível 4, há um trombo definido, com a maior dimensão ≥ 2 do diâmetro dos vasos; e no nível 5, há total oclusão. Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com a classificação final da trombose – TIMI: grupo baixa carga trombótica, com níveis de 0-1, e grupo alta carga trombótica, com níveis de 3-4.

Análise laboratorial e ecocardiografia

Amostras de sangue foram coletadas de todos os pacientes para análise, de acordo com nosso trabalho anterior.³ A contagem de glóbulos brancos (CGB) e outros parâmetros bioquímicos foram realizados com o ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA) padrão, em tubos no momento da internação, na emergência, antes do uso de aspirina e do clopidogrel. Os parâmetros da contagem sanguínea completa (CBC) foram medidos por um contador automático de células sanguíneas (XS-1000i; Sysmex Co.). Creatinina e enzimas cardíacas foram também medidas em todos os pacientes, de acordo com métodos padronizados. A investigação ecocardiográfica foi realizada rotineiramente na internação antes da ICPP, usando a máquina de ultrassom GE ViVidE7 (GE Healthcare, América) com um transdutor de 3,5-MHz. A fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) foi medida com o método de Simpson na visualização apical das 4 câmaras cardíacas de forma bidimensional.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada com o programa SPSS 22.0 Statistical para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Variáveis contínuas se apresentam como média ± desvio padrão ou como medianas e intervalos interquartis. As diferenças entre os grupos de variáveis contínuas com distribuição normal (idade, FEVE, creatinina, parâmetros de stent e hematológicos) foram testadas por amostras independentes em testes t, enquanto a variável distribuição

inclinação (pico da troponina I cardíaca (cTnI)) foi comparada com o teste U de Mann-Whitney. As variáveis categóricas foram resumidas em porcentagem e comparadas com o teste qui-quadrado. Uma análise univariada foi realizada para testar a associação da alta carga trombótica e várias potenciais variáveis impactantes (idade, sexo, histórico de diabetes, infarto do miocárdio (IM) prévio, FEVE, nível de creatinina, tempo desde o início do sintoma até a ICPP, contagem de monócitos, contagem de neutrófilos, contagem de linfócitos e nível de hemoglobina). A análise da regressão logística multivariada foi utilizada para identificar os indicadores independentes da alta carga trombótica usando variáveis (IM prévio, tempo desde o aparecimento do sintoma até a ICPP e contagem de monócitos) que atingissem um efeito de tendência ($p < 0,1$) nas análises univariadas. A curva ROC foi usada para determinar o ponto de corte da contagem de monócitos para prever a alta carga trombótica. Um valor de p bicaudal de $< 0,05$ foi considerado significativo.

Resultados

Um total de 273 pacientes (idade média $62,2 \pm 13,6$ anos; 81,0% homens) que realizaram ICPP fizeram parte da nossa análise. A implantação do stent foi tecnicamente bem-sucedida em todos os pacientes. A comparação das características básicas clínicas e laboratoriais entre os grupos de carga trombótica estão na Tabela 1. Não houve diferenças significativas entre o grupo de baixa e o de alta carga trombótica em termos de idade, distribuição por sexo, hipertensão, diabetes, hiperlipidemia, hábito de fumar atual, IM prévio, fração de ejeção ventricular esquerda e nível de creatinina. Em comparação a pacientes com baixa carga trombótica, aqueles com alta carga tinham pico maior de cTnI.

A comparação das características básicas angiográficas e de procedimentos dos grupos com base na carga trombótica está demonstrada na Tabela 2. O dispositivo de aspiração trombótica e a administração intracoronária de tirofiban foram usados mais frequentemente no grupo de alta carga trombótica do que no grupo de baixa carga ($62,1$ vs. $10,1\%$,

$p = 0,000$, $83,2$ vs. $52,2\%$, $p = 0,000$, respectivamente). Não houve diferenças significativas do tempo entre a dor e a intervenção, artéria coronária relacionada ao infarto e outras características de procedimentos entre os dois grupos.

A comparação dos parâmetros hematológicos na internação está na Tabela 3. A CGB, a contagem de neutrófilos, de plaquetas, de hemoglobina, hematócritos, volume médio de plaquetas e a contagem de linfócitos foram similares em ambos os grupos. Os pacientes no grupo de alta carga trombótica tinham contagem significativamente mais alta de monócitos em comparação a pacientes do grupo de baixa carga trombótica ($0,61 \pm 0,29 \times 10^9/L$ vs. $0,53 \pm 0,24 \times 10^9/L$, $p = 0,021$).

As análises da regressão logística univariada e multivariada da associação entre a alta carga trombótica angiográfica e diversos parâmetros estão apresentadas na Tabela 4. Nas análises multivariadas, durante a admissão ao hospital, a contagem de monócitos foi um indicador independente da alta carga trombótica angiográfica (odds ratio 3,107, intervalo de confiança de 95 [IC] 1,199–7,052, $p = 0,020$). Os valores de corte mais discriminatórios da contagem de monócitos foram $0,48 \times 10^9/L$, com sensibilidade de 71,9% e especificidade de 46,9% (AUC: 0,59; IC95%: 0,515–0,654; $p = 0,035$).

Discussão

O STEMI agudo é caracterizado pela complete oclusão trombótica de uma artéria coronária. O objetivo da ICPP no STEMI é restaurar rapidamente o fluxo sanguíneo coronário, com salvamento máximo do miocárdio, melhorando os resultados dos pacientes após o STEMI. Estudos demonstraram que os trombos intracoronários podem levar à embolias micro e macrovasculares, e estão associados a resultados negativos em pacientes que passaram pela ICPP de lesão culpada.⁶⁻⁸ Porém, a administração da carga trombótica ainda é desafiadora durante a ICPP para o STEMI. A estratificação precoce do risco para detectar pacientes com alto risco para a alta carga trombótica é importante para a prevenção individualizada e para o

Tabela 1 – Características clínicas e laboratoriais básicas da população estudada divididas de acordo com a carga trombótica

	Baixa carga trombótica (n = 178)	Alta carga trombótica (n = 95)	Valor de p
Idade (anos)	62,3 $\pm$ 13,2	62,0 $\pm$ 14,7	0,866*
Sexo masculino, n (%)	143 (80,3)	77 (81,1)	0,482†
Diabetes, n (%)	56 (31,5)	31 (32,6)	0,716†
Hipertensão, n (%)	106 (59,6)	57 (60,0)	0,503†
Hiperlipidemia, n (%)	109 (61,2)	65 (68,4)	0,395†
Fumantes ativos, n (%)	75 (42,1)	47 (49,5)	0,200†
IM prévio, n (%)	6 (3,4)	3 (3,2)	0,145†
FEVE (%)	53,4 $\pm$ 9,7	52,9 $\pm$ 8,5	0,699*
Creatinina, $\mu\text{mol/L}$	76,9 $\pm$ 24,5	81,4 $\pm$ 25,6	0,167*
Pico de cTnI (ng/mL)	29,8 (11,2–86,6)	56,7 (16,4–100,6)	0,037‡

*: Amostras independentes, testes t; †: Teste do Qui-Quadrado; ‡: Teste U de Mann-Whitney; IM: infarto do miocárdio; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; cTnI: troponina I cardíaca.

Tabela 2 – Características angiográficas e de procedimentos básicas de acordo com a carga trombótica

Variável	Baixa carga trombótica (n = 178)	Alta carga trombótica (n = 95)	Valor de p
Tempo desde o sintoma até a ICPP			0,773 [†]
< 3 h (%)	48 (26,9)	27 (28,4)	
3–6 h (%)	66 (7,1)	38 (40,0)	
6–12 h (%)	64 (36,0)	30 (31,6)	
Localização do infarto anterior, n (%)	95 (53,4)	48 (50,5)	0,918 [†]
Artéria coronária relacionada ao infarto, n (%)			0,788[†]
Esquerda principal	0 (0,0)	0(0,0)	
Esquerda descendente anterior	95 (53,4)	49 (51,6)	
Circunflexa esquerda	22 (12,4)	12(12,6)	
Artéria coronária direita	61 (34,2)	34(35,8)	
Número de stents usados, n	1,6 ± 0,7	1,4 ± 0,7	0,106*
Comprimento total do stent, (mm)	36,7 ± 19,1	36,6 ± 17,6	0,164*
Diâmetro do stent, (mm)	3,1 ± 0,4	3,2 ± 0,5	0,164*
Uso da aspiração trombótica, n (%)	18 (10,1)	59 (62,1)	0,000 [†]
Uso de tirofiban, n (%)	93 (52,2)	79 (83,2)	0,000 [†]

*: Amostras independentes, testes t; †: Teste do Qui-quadrado. ICPP: intervenção coronária percutânea primária.

Tabela 3 – Parâmetros hematológicos da população

Variável	Baixa carga trombótica (n = 178)	Alta carga trombótica (n = 95)	Valor de p
Contagem de glóbulos brancos ×10 ⁹ /L	9,6 ± 3,0	9,9 ± 3,2	0,326*
Contagem de neutrófilos×10 ⁹ /L	6,8 ± 2,8	6,9 ± 3,3	0,774*
Hemoglobina g/dL	14,4 ± 1,9	14,4 ± 2,3	0,707*
Contagem de plaquetas×10 ⁹ /L	214,3 ± 60,5	218,8 ± 53,8	0,551*
Hematócritos %	42,3 ± 4,7	42,2 ± 4,9	0,835*
Volume médio de plaquetas fl	10,3 ± 0,8	10,2 ± 0,9	0,668*
Contagem de linfócitos×10 ⁹ /L	2,23 ± 1,94	2,32 ± 1,35	0,827*
Contagem de monócitos ×10 ⁹ /L	0,53 ± 0,24	0,61 ± 0,29	0,021*

*: Amostras independentes, testes t.

tratamento desta condição. Neste estudo, altas contagens de monócitos no momento da admissão foram consideradas como um indicador independente da alta carga trombótica na artéria relacionada ao infarto durante a ICPP em pacientes com STEMI.

A inflamação e o stress oxidativo têm um papel importante na patogênese da ruptura da placa, e a subsequente formação do trombo.^{9,10} Os monócitos compõem 10% dos leucócitos no sangue humano, e é um dos principais atores da resposta inflamatória sistêmica. Eles estão associados à resposta inflamatória na placa vulnerável em pacientes com STEMI.¹¹ O fator tecidual (FT) é um componente essencial da cascata de coagulação extrínseca, e é importante na trombose arterial. Dados recentes sugeriram que os monócitos aparentemente são a principal fonte de sangue no FT.¹² Palmerini et al.¹³ realizaram uma avaliação histológica de trombos aspirados das

artérias coronárias de pacientes com STEMI e descobriram que os monócitos se destacavam com o fator tecidual, enquanto os neutrófilos se destacavam de maneira fraca e irregular. Outra explicação para a relação entre os monócitos e a alta carga trombótica pode ser a crescente formação de agregados plaqueta-monócito (APM). APM é um marcador útil para a ativação de plaquetas em pacientes com síndromes coronárias agudas (SCA)¹⁴, além de ser um importante indicador de não refluxo em pacientes com STEMI passando por ICP primária.¹⁵

O envolvimento de monócitos no estado pró-trombótico não se restringe aos mecanismos mencionados anteriormente. Aleman et al.¹⁶ mostrou que as micropartículas (MPs) dos monócitos estão associadas à atividade da protrombinase e à formação de fibrina acelerada. Além disso, os monócitos podem levar à geração de trombos ao promover processos inflamatórios. Mach et al.¹⁷ descobriram que o estímulo

Tabela 4 – Indicadores independentes da alta carga trombótica em pacientes com Infarto com Supradesnivelamento do Segmento ST em análises de regressão logística

Variável	Univariada		Multivariada	
	Odds ratio (IC95%)	Valor de p	Odds ratio (IC95%)	Valor de p
Idade	0,998 (0,980–1,016)	0,829		
Sexo	1,033 (0,549–1,943)	0,921		
Diabetes	0,932 (0,547–1,588)	0,797		
IM prévio	1,869 (0,781–9,178)	0,092	1,745 (0,752–8,644)	0,495
FEVE	0,995 (0,968–1,022)	0,702		
Tempo desde o sintoma até a ICPP	1,021 (1,008–1,208)	0,094	1,002 (0,979–1,195)	0,553
Creatinina	1,007 (0,997–1,017)	0,194		
Contagem de neutrófilos	1,016 (0,935–1,104)	0,704		
Hemoglobina	0,998 (0,986–1,010)	0,780		
Contagem de linfócitos	1,019 (0,886–1,173)	0,790		
Contagem de monócitos	2,429 (1,022–5,776)	0,045	3,107 (1,199–7,052)	0,020

IM: infarto do miocárdio; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; ICPP: intervenção coronária percutânea primária.

de monócitos humanos induziu a expressão da colagenase intersticial e da estromelisia, que estão associadas à desestabilização da placa e a eventos trombóticos. A investigação pós-morte e estudos histológicos in-vivo com espécies de trombos dos pacientes com STEMI mostraram que aproximadamente 50% dos trombos aspirados tinham dias ou semanas de existência,¹⁸ o que sugere que os fatores pró-trombóticos, como altos níveis de circulação de monócitos, podem começar dias ou até semanas antes do aparecimento do sintoma durante o STEMI.

Neste estudo, a contagem de monócitos na admissão foi avaliada em relação à sua potência para diferenças a alta e a baixa carga trombótica em pacientes com STEMI que realizaram ICPP. Porém, a contagem de monócitos na admissão com valor de corte de $0,48 \times 10^9/L$ teve baixa performance diagnóstica, com 71,9% de sensibilidade e 46,9% de especificidade. Uma combinação de parâmetros, incluindo a contagem de monócitos, pode ser necessária para melhorar as habilidades diagnósticas.

As principais limitações deste estudo foram o desenho retrospectivo e o número de pacientes relativamente baixo. Além disso, os perfis terapêuticos anti-trombóticos antecedentes na população estudada, que podem afetar o status intracoronário trombótico durante a ICPP, não estavam sempre disponíveis neste estudo e não incluíram a análise do fator de risco. Outros estudos com um grande coorte prospectivo, avaliando informações detalhadas de terapias anti-trombóticas anteriores, podem ser esclarecedores.

Conclusões

Finalmente, descobrimos que a contagem de monócitos na admissão, cujos dados são fáceis e econômicos de

se medir em laboratório, é um indicador da alta carga trombótica intracoronária em pacientes com STEMI passando por ICP primária.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Wang Z, Peng J; Obtenção de dados e Análise e interpretação dos dados: Wang Z, Liu N, Ren L, Lei L, Ye H; Análise estatística e Redação do manuscrito: Wang Z.

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 Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University sob o número de protocolo L08-002. 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. Taleb S. Inflammation in atherosclerosis. *Arch Cardiovasc Dis.* 2016;109(12):708-15. doi: 10.1016/j.acvd.2016.04.002.
2. Dutta P, Nahrendorf M. Monocytes in myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35(5):1066-70. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304652.
3. Wang Z, Ren L, Liu N, Lei L, Ye H, Peng J. Association of monocyte count on admission with angiographic no-reflow after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Kardiol Pol.* 2016;74(10):1160-1166. doi: 10.5603/KPa.2016.0065.
4. Gibson CM, de Lemos JA, Murphy SA, Marble SJ, McCabe CH, Cannon CP, et al. Combination therapy with abciximab reduces angiographically evident thrombus in acute myocardial infarction: a TIMI 14 substudy. *Circulation.* 2001;103(21):2550-4. doi: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.103.21.2550>.
5. Sianos G, Papafakis MI, Serruys PW. Angiographic thrombus burden classification in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol.* 2010;22(10 Suppl B):6B-14B.
6. Higuma T, Soeda T, Yamada M, Yokota T, Yokoyama H, Izumiyama K, et al. Does residual thrombus after aspiration thrombectomy affect the outcome of primary PCI in patients with ST-segment elevation myocardial infarction? An optical coherence tomography study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9(19):2002-11. doi: 10.1016/j.jcin.2016.06.050.
7. Piccolo R, Galasso G, Iversen AZ, Eitel I, Dominguez-Rodriguez A, Gu YL, et al. Effects of baseline coronary occlusion and diabetes mellitus in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2014;114(8):1145-50. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.07.030.
8. Lee WC, Chen HC, Fang HY, Hsueh SK, Chen CJ, Yang CH, et al. Comparison of different strategies for acute ST-segment elevation myocardial infarction with high thrombus burden in clinical practice: Symptom-free outcome at one year. *Heart Lung.* 2015;44(6):487-93. doi: 10.1016/j.hrtlng.2015.08.003.
9. Teng N, Maghazal GJ, Talib J, Rashid I, Lau AK, Stocker R. The roles of myeloperoxidase in coronary artery disease and its potential implication in plaque rupture. *Redox Rep.* 2017;22(2):51-73. doi: 10.1080/13510002.2016.1256119.
10. Chistiakov DA, Orekhov AN, Bobryshev YV. Contribution of neovascularization and intraplaque haemorrhage to atherosclerotic plaque progression and instability. *Acta Physiol (Oxf).* 2015;213(3):539-53. doi: 10.1111/apha.12438.
11. Cimmino G, Loffredo FS, Morello A, D'Elia S, De Palma R, Cirillo P, et al. Immune-inflammatory activation in acute coronary syndromes: a look into the heart of unstable coronary plaque. *Curr Cardiol Rev.* 2017;13(2):1-8. doi: 10.2174/1573403X12666161014093812.
12. Hisada Y, Alexander W, Kasthuri R, Voorhees P, Mobarrez F, Taylor A, et al. Measurement of microparticle tissue factor activity in clinical samples: A summary of two tissue factor-dependent FXa generation assays. *Thromb Res.* 2016 Mar;139:90-7. doi: 10.1016/j.thromres.2016.01.011.
13. Palmerini T, Tomasi L, Barozzi C, Della Riva D, Mariani A, Taglieri N, et al. Detection of tissue factor antigen and coagulation activity in coronary artery thrombi isolated from patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. *PLoS One.* 2013;8(12):e81501. doi: 10.1371/journal.pone.0081501.
14. Zhang SZ, Jin YP, Qin GM, Wang JH. Association of platelet-monocyte aggregates with platelet activation, systemic inflammation, and myocardial injury in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes. *Clin Cardiol.* 2007;30(1):26-31. doi: 10.1002/clc.2.
15. Ren F, Mu N, Zhang X, Tan J, Li L, Zhang C, et al. Increased platelet-leukocyte aggregates are associated with myocardial no-reflow in patients with ST elevation myocardial infarction. *Am J Med Sci.* 2016;352(3):261-6. doi: 10.1016/j.amjms.2016.05.034.
16. Aleman MM, Gardiner C, Harrison P, Wolberg AS. Differential contributions of monocyte- and platelet-derived microparticles towards thrombin generation and fibrin formation and stability. *J Thromb Haemost.* 2011;9(11):2251-61. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04488.x.
17. Mach F, Schönbeck U, Bonnefoy JY, Pober JS, Libby P. Activation of monocyte/macrophage functions related to acute atheroma complication by ligation of CD40: induction of collagenase, stromelysin, and tissue factor. *Circulation.* 1997;96(2):396-9. doi: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.96.2.396>.
18. Rittersma SZ, van der Wal AC, Koch KT, Piek JJ, Henriques JP, Mulder KJ, et al. Plaque instability frequently occurs days or weeks before occlusive coronary thrombosis: a pathological thrombectomy study in primary percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 2005;111(9):1160-5. doi: 10.1161/01.CIR.0000157141.00778.AC.



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

O Produto de Acumulação Lipídica está Associado a um Perfil Aterogênico de Lipoproteínas em Indivíduos Brasileiros?

Is Lipid Accumulation Product Associated with an Atherogenic Lipoprotein Profile in Brazilian Subjects?

Flavia De Conti Cartolano,¹ Caroline Pappiani,¹ Maria Camila Prupper de Freitas,¹ Antonio M. Figueiredo Neto,² Antônio Augusto Ferreira Carioca,¹ Nágila Raquel Teixeira Damasceno¹

Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo;¹ São Paulo, SP - Brasil

Instituto de Física da Universidade de São Paulo,² São Paulo, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: O produto de acumulação lipídica (LAP), um instrumento simples e de baixo custo, é um novo biomarcador de acúmulo de gordura central e representa um marcador substituto potencial para o perfil aterogênico de lipoproteínas. No entanto, sua associação com subfrações de lipoproteínas ainda não foi descrita na literatura.

Objetivo: Determinar se o LAP pode ser usado como um marcador de tamanho da lipoproteína de baixa densidade (LDL) e de alta densidade (HDL) em indivíduos brasileiros.

Métodos: Este estudo transversal incluiu 351 pacientes de ambos os sexos e idade entre 30 e 74 anos. Dados clínicos e sociodemográficos e história familiar de doenças foram avaliados. O tamanho das lipoproteínas, e níveis de colesterol total (CT), lipoproteínas, apolipoproteína AI e B (APO AI/APO B), glicose, ácidos graxos não esterificados (AGNEs) e insulina, e índice de resistência insulínica (HOMA-IR) foram avaliados em amostras de sangue. O LAP foi calculado utilizando-se as fórmulas (circunferência da cintura_[cm]-58) × (triglicerídeos_[mmol/L]) para mulheres e (circunferência da cintura_[cm]-65) × (triglicerídeos_[mmol/L]) para homens. Associações entre LAP e parâmetros metabólicos foram testadas por tendência linear (modelo linear generalizado, GLM) antes e após ajustes por fatores de confusão (sexo, idade, tabagismo, uso de estatinas, fibratos e hipoglicemiantes) ao nível de significância de $p < 0,05$.

Resultados: LAP apresentou uma associação positiva com CT, APO B, AGNEs, glicose, insulina, HOMA-IR, e uma associação negativa com HDL-C. Maior acúmulo de gordura central correlacionou-se com maior porcentagem de HDL intermediária e de partículas pequenas de LDL e HDL, e menor porcentagem de HDL grande. O tamanho da LDL também era reduzido em valores de LAP mais elevados. O impacto negativo do LAP foi mantido após ajuste para múltiplas variáveis.

Conclusão: o LAP esteve fortemente associado com o perfil aterogênico de subfrações de lipoproteínas, independentemente dos fatores de confusão. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(4):339-347)

Palavras-chave: Doenças Cardiovasculares; Lipoproteínas HDL; Lipoproteínas LDL; Resistência à Insulina; Dislipidemias; Adultos; Fatores de Risco.

Abstract

Background: Lipid accumulation product (LAP), a simple and low-cost tool, is a novel biomarker of central lipid accumulation and represents a potential surrogate marker for atherogenic lipoprotein profile. However, its association with lipoprotein subfractions has not been described in the literature.

Objective: To determine whether LAP index could be used as a marker of low- and high-density lipoprotein (LDL and HDL) size in Brazilian individuals.

Methods: This cross-sectional study included patients ($n = 351$) of both sexes and age between 30-74 years. Clinical and sociodemographic data and family history of diseases were evaluated. Lipoprotein size, and levels of total cholesterol (TC), lipoproteins, apolipoprotein AI and B (APO AI/APO B), glucose, insulin, insulin resistance index (HOMA-IR) and non-esterified fatty acids (NEFA) were assessed in blood samples. LAP was calculated by the formulas [(waist circumference_[cm]-58) × (triglycerides_[mmol/L]) for women and (waist circumference_[cm]-65) × (triglycerides_[mmol/L]) for men]. The association between LAP and metabolic parameters were tested by linear trend (general linear model, GLM test) before and after multiple adjustments for potential confounders (sex, age, smoking, statin, fibrate, and hypoglycemic drugs) at significant level $p < 0.05$.

Results: LAP was positively associated with TC, APO B, NEFA, glucose, insulin and HOMA-IR values, and negatively associated with HDL-C. Higher central lipid accumulation was correlated with higher percentage of intermediate HDL and of small LDL and HDL and less amount of large HDL. LDL size was also reduced in greater LAP index values. The negative impact of LAP was maintained after adjustment for multiple variables.

Conclusion: LAP was robustly associated with atherogenic profile of lipoprotein subfractions, independently of multiple confounders. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(4):339-347)

Keywords: Cardiovascular Diseases; Lipoproteins, HDL; Lipoproteins, LDL; Insulin Resistance; Dyslipidemias; Adults; Risk Factors.

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

Correspondência: Nágila Raquel Teixeira Damasceno •

Faculdade de Saúde Pública. Avenida Doutor Arnaldo, 715. CEP 01246-904. São Paulo, SP - Brasil

E-mail: nagila@usp.br

Artigo recebido em 21/03/2017, revisado em 18/09/2017, aceito em 09/11/2017

DOI: 10.5935/abc.20180054

Introdução

A doença cardiovascular (DCV) é a principal causa de morbidade e de mortalidade prematura no mundo, comprometendo significativos recursos privados e públicos.¹ Programas de políticas públicas são focados na prevenção e na modificação de fatores de risco tradicionais (hipertensão, dislipidemia, tabagismo e diabetes mellitus), os quais são a base de todos os modelos de predição de risco cardiovascular. No entanto, a identificação de novos fatores de risco e/ou marcadores para DCV é importante para melhor compreensão de alguns eventos clínicos que não podem ser explicados pelos fatores de risco clássicos.

Novos biomarcadores envolvem parâmetros bioquímicos mensuráveis no soro ou no plasma. Contudo, o colesterol associado à lipoproteína de alta densidade (HDL-C) e o colesterol associado à lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) ainda são as principais lipoproteínas monitoradas para estimar o risco cardiovascular em adultos.² Atualmente, biomarcadores associados com funcionalidade e estrutura das lipoproteínas – tal como seu tamanho (pequeno, intermediário, grande, e fenótipos A e B) – antioxidantes (tocoferol, carotenoides), apolipoproteínas (Apo B, AI, CII, J, F) e enzimas (Lp-PLA₂, ACAT) têm sido estudados.³⁻⁵ Particularmente, partículas pequenas e densas de LDL têm sido amplamente descritas por suas propriedades pró-aterogênicas. Essa partícula migra para o espaço subendotelial mais facilmente, recruta e ativa macrófagos, causando sua transformação em células espumosas e gerando estrias gordurosas, uma marca da aterosclerose.⁴ Ao contrário dos mecanismos aterogênicos bem estabelecidos do LDL, o papel funcional do tamanho do HDL ainda é controverso. Partículas pequenas de HDL são descritas como mais antioxidantes, anti-inflamatórias e com maior capacidade de promover a saída de colesterol das células.⁶ Por outro lado, Woudberg et al.⁷ mostraram que a obesidade esteve associada com diminuição das subclasses de partículas grandes de HDL. Muitos desses biomarcadores são caros, requerem métodos tecnicamente sofisticados e apresentam uso limitado na atenção primária à saúde e na prevenção de doenças.

O Produto da Acumulação Lipídica (LAP) foi proposto como um índice simples, barato e preciso para estimar o risco cardiovascular⁸ e mortalidade por todas as causas.⁹ Esse índice combina parâmetros antropométricos (circunferência da cintura, CC) e bioquímicos (triglicerídeos de jejum, TG), conectando mudanças anatômicas a mudanças fisiológicas associadas com acúmulo aumentado de gordura corporal em adultos. Kahn,¹⁰ observou no terceiro *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) o efeito negativo da CC, possivelmente relacionado com partículas pequenas e densas de LDL, embora a medida do tamanho de sua partícula não tenha sido diretamente realizada. A validade e a superioridade do LAP em identificar risco cardiovascular, síndrome metabólica, e resistência insulínica foram comparadas com as do índice de massa corporal (IMC), CC e relação cintura quadril.⁹⁻¹³ Apesar do impacto negativo do LAP no metabolismo de glicose, avaliado principalmente em mulheres pós-menopausa^{13,14} e mulheres com ovário policístico,^{15,16} sua associação com o tamanho das lipoproteínas não foi diretamente avaliada.

Estudos prévios baseados no LAP confirmaram sua associação com fatores de risco clássicos para DCV.¹⁷⁻²⁰

Portanto, o objetivo deste estudo foi expandir o conhecimento existente sobre o LAP, avaliando-se o impacto desse parâmetro sobre o tamanho da LDL e da HDL, considerando a potencial influência de fatores de confusão.

Métodos

Sujeitos

Um total de 351 adultos de ambos os sexos e múltiplos fatores de riscos cardiovasculares foram recrutados para este estudo transversal após completa avaliação clínica e eletrocardiograma (ECG). Esses indivíduos foram recrutados do centro de pesquisa localizado no Hospital Universitário da Universidade de São Paulo. Utilizamos o método de amostragem não probabilística. De acordo com os critérios de inclusão, os indivíduos incluídos tinham idade entre 30 e 74 anos, e um ou mais fatores de risco para DCV – dislipidemia, diabetes mellitus e/ou hipertensão. Gestantes, lactantes, indivíduos que participaram em outros estudos, que apresentavam doença renal ou hepática grave, diabetes mellitus tipo 1, usuários de drogas ilícitas, alcoólatras ou em uso de hipolipemiantes introduzidos ou trocados 30 dias antes da coleta de sangue não foram incluídos. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do hospital (número 1126/11) e da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (número 2264), e todos os procedimentos foram realizados segundo padrões da Declaração de Helsinki (1975, revisada em 2008). Todos os participantes deram seu consentimento informado por escrito.

Perfil clínico-demográfico

Entrevistadores treinados avaliaram as características demográficas dos participantes utilizando um questionário pré-estruturado que abordava sexo, idade e etnia. A avaliação clínica consistiu em obtenção de dados atuais sobre história médica, história familiar (pai e mãe) de doenças crônicas, e uso regular de medicamentos. Tabagismo foi considerado quando relatado pelos indivíduos, independentemente da quantidade de cigarros. Hipertensão foi confirmada por história clínica, uso de medicamentos anti-hipertensivos e pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) monitoradas após pelo menos cinco minutos em repouso, sendo que a média de três medidas foi usada para análise. Hipertensão foi definida como PAS $\geq$ 140 mmHg e/ou PAD $\geq$ 90 mmHg. Diabetes tipo 2 foi definido por diagnóstico prévio de diabetes, uso de hipoglicemiantes e níveis plasmáticos de glicose acima de 100 mg/dL. O score de risco de Framingham (ERF) foi calculado conforme descrito anteriormente.^{21,22}

Parâmetros antropométricos

Peso (Kg) e altura (cm) foram medidos com precisão de 0,1 Kg e 0,1 cm, respectivamente, utilizando-se métodos e instrumentos padronizados. O IMC foi calculado como o peso (Kg) dividido pela altura ao quadrado (m²). A CC foi medida usando-se uma fita inelástica de 1,0 mm de precisão (TBW®; São Paulo, SP, Brasil), sem pressioná-la contra o corpo. A composição corporal foi avaliada por impedância bioelétrica (BIA) (Analyzer®, model Quantum II; RJL Systems; Michigan, USA). A porcentagem de gordura

corporal foi calculada pelo programa Cyprus (Composition Analysis System, v. 2.5; RJI Systems®; Detroit, MI, EUA), que considerou sexo, idade, peso, altura, atividade física, resistência e reatância. Todas as medidas foram realizadas em duplicata por uma equipe treinada.

Amostras de sangue

Após jejum de 12 horas, foram coletadas amostras (20 mL) de sangue. Para análises a partir do plasma, o sangue foi coletado em tubos Vacutainer contendo ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA; 1,0 µg/mL). Os inibidores de protease aprotinina (10,0 µg/mL), benzamidina (10,0 µM), e fluoreto de fenilmetilsulfonil (PMSF; 5,0 µM) com o antioxidante hidroxitolueno butilado (BHT; 100,0 µM) foram adicionados às amostras. O plasma e o soro foram separados por centrifugação (3000 rpm; 10 minutos; 4°C) e as amostras foram mantidas congeladas (-80°C) até serem analisadas.

Análise bioquímica

Níveis plasmáticos de TG, colesterol total (CT) e HDL-C foram medidos usando-se kits comerciais (Labtest; Lagoa Santa, MG, Brasil). Concentrações de LDL-C foram calculadas usando a equação de Friedewald para indivíduos com TG menor de 400 mg/dL.²³ Apolipoproteínas B e AI (Apo B e Apo AI) foram determinadas por métodos padrões (APO A1 e APO B Autokits, Randox; Kearneysville, WV, EUA). Ácidos graxos não esterificados (AGNEs) foram determinados utilizando o kit Free Fatty Acid Quantification (Wako Chemicals – USA Inc.; Richmond, VA, EUA). A resistência insulínica foi calculada pelo HOMA-IR (homeostasis model assessment-insulin resistance): $\text{HOMA-IR} = \text{insulina de jejum (U/mL)} \times \text{glicose de jejum (mmol/L)} / 22,5$.²⁴ Esses parâmetros foram analisados em duplicata pelo sistema automático Cobas (Hitachi High Technology, Minato-ku, Tóquio, Japão).

A distribuição das subfrações de HDL e de LDL foi determinada pelo sistema Lipoprint baseado em gel de poliácridamida não desnaturante. As sub-frações LDL1 e LDL2 foram classificadas como LDL grande, e as sub-frações LDL3 a LDL7 foram classificadas como partículas menores, de maior densidade. O tamanho do LDL (nm) foi determinado e, a partir dele, foram calculados os padrões fenotípicos A (LDL grande, > 25,6 nm, e menos densa) e não A (LDL pequena, ≤ 25,6 nm, e densa). Para o tamanho da partícula de HDL, foram identificadas dez subfrações, as quais foram classificadas em partículas grandes (HDL 1 ao HDL 3), intermediário (HDL 4 ao HDL 7), e pequena (HDL 8 ao HDL10).

Todas as análises foram realizadas em duplicata e os coeficientes de variância entre (1-5,8%) e intratestes (0,5-15%) foram calculados.

Produto de Acumulação Lipídica (LAP)

O LAP foi calculado utilizando-se diferentes fórmulas para mulheres ($\text{CC}_{[\text{cm}]} - 58$) $\times$ ($\text{TG}_{[\text{mmol/L}]}$) e homens ($\text{CC}_{[\text{cm}]} - 65$) $\times$ ($\text{TG}_{[\text{mmol/L}]}$), que incluíram os valores mínimos de CC específicos para cada sexo.⁸

Análise estatística

A análise estatística foi realizada usando o programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS®; v. 20.0). Valores de $p < 0,05$ bicaudais foram considerados estatisticamente significativos. O teste de Kolmogorov-Smirnov ($p > 0,05$) foi usado para avaliar a normalidade dos dados. Variáveis contínuas com distribuição normal foram apresentadas em média e desvio padrão (DP), ao passo que os dados com distribuição não normal foram apresentados como mediana e percentis 25 e 75. As variáveis categóricas foram apresentadas em valores absolutos (n) e porcentagens (%). Dados com distribuição normal foram comparados entre os grupos pelo teste t de Student não pareado, e dados sem distribuição normal foram comparados pelo teste de Mann-Whitney. Variáveis categóricas foram comparadas pelo teste qui-quadrado de Pearson ou pelo teste exato de Fisher. Os indivíduos foram divididos em tercios do LAP e o perfil de lipoproteínas aterogênicas foi testado em um teste de tendência linear por modelos ajustados e não ajustados: idade e sexo (Modelo A) e idade, sexo, tabagismo, uso de estatina, fibrato, e/ou drogas hipoglicemiantes (Modelo B). Além disso, comparação entre grupos foi realizada por análise de variância (ANOVA ou teste de Kruskal-Wallis) – com comparações múltiplas pelo teste de Tukey) após todos os ajustes (Modelo B) com nível de significância estabelecido em $p < 0,05$.

Resultados

As características clínicas dos 351 indivíduos agrupados por sexo são apresentadas na Tabela 1. A idade média dos indivíduos foi de 49,4 anos para homens (30–72 anos) e de 54,4 anos para mulheres (30–74 anos, $p < 0,001$). As mulheres eram mais velhas e relataram maior uso de medicamentos que os homens (83,6 versus 69,8, respectivamente, $p = 0,001$), enquanto uma maior porcentagem de fumantes foi encontrada entre os homens ($p = 0,026$). Mais de 80% dos indivíduos apresentaram doença prévia no momento do rastreamento. A hipertensão foi a doença mais prevalente em ambos os gêneros (56,9% em homens e 57,1% em mulheres), o que foi corroborado pela alta porcentagem de usuários de drogas anti-hipertensivas. Esse perfil esteve em concordância com a alta frequência de hipertensão no pai e/ou na mãe dos pais (62,9% nos homens e 66,2% nas mulheres).

A Tabela 2 apresenta resultados do risco cardiovascular, avaliado pelo ERF, e das variáveis bioquímicas e antropométricas estratificadas por sexo. O ERF foi similar entre homens (13,6 pontos) e mulheres (13,5 pontos), indicando um risco cardiovascular moderado em ambos os grupos. Os homens apresentaram valores mais altos de CC e TG, com impacto direto sobre valores elevados de LAP em comparação às mulheres. Por outro lado, as mulheres apresentaram valores superiores de Apo AI, HDL-C e AGNEs. Ambos os grupos mostraram perfis similares de IMC e homeostase da glicose avaliada pela glicemia, insulina e HOMA-IR. A influência do gênero sobre o metabolismo de lipídios foi confirmada pela elevada porcentagem de partículas pequenas de HDL e de LDL, e porcentagem reduzida de partículas grandes de HDL

Tabela 1 – Características clínicas e demográficas dos indivíduos por sexo

Variáveis	Total (n = 351)		Homens (n = 132)		Mulheres (n = 219)		p
	n	%	n	%	n	%	
Idade (anos) **	52,5	(10,4)	49,4	(11,1)	54,4	(9,6)	< 0,001
Tabagismo Não	282	80,3	98	74,2	184	84,0	0,026
Doenças atuais	306	87,2	114	86,4	192	87,7	0,723
Diabetes mellitus	71	20,2	32	24,2	39	17,8	0,146
Hipertensão	200	57,0	75	56,8	125	57,1	0,962
Dislipidemia	192	54,7	72	54,5	120	54,8	0,964
Medicamentos	274	78,1	91	69,8	183	83,6	0,001
Estatinas	98	27,9	28	21,2	70	32,0	0,030
Anti-hipertensivos	181	51,6	64	48,5	117	53,2	0,370
Hipoglicemiantes	73	20,8	29	22,0	44	20,1	0,674
Fibratos §	9	2,6	3	2,3	6	2,7	0,543
História familiar de doenças	320	91,2	122	92,4	198	90,4	0,520
Obesidade	64	18,2	28	21,2	36	16,4	0,262
Hipertensão	228	65,0	83	62,9	145	66,2	0,526
Infarto agudo do miocárdio	100	28,5	38	28,8	62	28,3	0,924
Acidente vascular cerebral	67	19,1	25	18,9	42	19,2	0,956
Diabetes mellitus	134	38,2	49	37,1	85	38,8	0,752
Doença vascular periférica	25	7,1	8	6,1	17	7,8	0,548

Análise comparativa das variáveis categóricas realizada pelo teste qui-quadrado de Pearson ou o teste exato de Fisher (§) ($p < 0,05$). ** Dados apresentados em média e desvio padrão. Análise comparativa das variáveis contínuas foi realizada pelo teste t de Student não pareado ($p < 0,05$)

em homens. Esse perfil foi reforçado pelos níveis mais altos de LDL com o aumento do tamanho do LDL em homens (26,9 em homens versus 27,0 em mulheres, $p = 0.001$) e de fenótipo A em mulheres (52,3% em homens versus 70,8% em mulheres; $p = 0.001$).

Associações ajustadas e não ajustadas (dados brutos) entre LAP e outros parâmetros foram testadas por tercís (Tabela 3). O LAP foi positivamente associado com CT, Apo B, AGNEs, glicose, insulina, e HOMA-IR e, consequentemente, essa associação aumentou com a pontuação do ERF. Surpreendentemente, não houve associação entre LAP e LDL-C. Após vários ajustes quanto a potenciais fatores de confusão (modelos A e B), as associações entre LAP e parâmetros bioquímicos foram mantidos, exceto para Apo AI.

Além disso, observou-se uma associação positiva entre o acúmulo de gordura central e a porcentagem de subfrações de HDL intermediárias e pequenas tanto na amostra total (Figura 1A) como na amostra estratificada por sexo (Figura 1B, 1C) após ajuste por idade, tabagismo e uso de estatina, fibrato e hipoglicemiantes. Resultados similares foram observados para subfração de LDL pequena, isto é, indivíduos nos tercís mais baixo, no meio e mais alto apresentaram, respectivamente, 1,5%, 2,3% e 7,5% de LDL pequena ($p < 0,001$) (Figura 2Aii). Diferenças maiores foram observadas nos homens (Figura 1Bi).

O tamanho da LDL e a porcentagem de HDL grande estiveram negativamente associados com LAP. Na amostra

total, essa diferença foi de aproximadamente 10 pontos para HDL grande – 34,2% em T1 e 24,5% em T3 (Figuras 1Ai, Bi, Ci). Associações entre LAP e LDL grande foram observadas entre os homens (Figura 2Bi), mas não na amostra total ou nas mulheres, o que demonstra uma relação sexo-dependente para essa subfração.

Discussão

Com base neste estudo transversal, o LAP está significativamente associado tanto com biomarcadores cardiovasculares clássicos como novos. Essas associações foram particularmente importantes quando o LAP foi correlacionado com o tamanho das partículas de LDL e HDL.

Em um estudo prévio, Kahn & Valdez,⁸ avaliaram uma amostra transversal do NHANES III e relataram que indivíduos com CC e TG elevados eram mais propensos a apresentar níveis elevados de HDL-C, Apo B, insulina e glicose. Posteriormente, Kahn,¹¹ confirmou que o LAP foi superior que o IMC para identificar adultos com diabetes mellitus e prever desequilíbrio nas variáveis glicometabólicas (HOMA-IR, glicose de jejum, e hemoglobina glicada). Resultados similares foram encontrados em estudos conduzidos em outros países, nos quais LAP foi um melhor marcador de desequilíbrio da glicose e um melhor preditor de diabetes que o IMC.¹³⁻²⁰ O presente estudo confirma que o LAP é sensível para identificar disfunções relacionadas ao metabolismo da glicose, mesmo após ajuste para uso de medicamentos e fatores de confusão.

Tabela 2 – Escore de risco Framingham, características bioquímicas e antropométricas dos indivíduos segundo o sexo

Variáveis	Total (n = 351)	Homens (n = 132)	Mulheres (n = 219)	p
ERF (pontos)	13,5 (4,8)	13,6 (5,0)	13,5 (4,5)	0,941
HDL-C (mg/dl)	37,0 (10,0)	32,0 (7,0)	40,0 (10,0)	< 0,001
LDL-C (mg/dl)	139,0 (38,0)	133,0 (22,0)	41,0 (40,0)	0,092
TG (mg/dl)*	128,0 (94,0 - 188,0)	145,0 (10,06 - 213,0)	121,0 (90,0 - 172,0)	0,001
Apo A1 (mg/dl)	132,0 (25,0)	123,0 (33,0)	137,0 (26,0)	< 0,001
Apo B (mg/dl)	104,0 (25,0)	103,0 (23,0)	105,0 (26,0)	0,400
AGNEs (mEq/dl)	0,6 (0,3)	0,6 (0,3)	0,7 (0,3)	0,016
LDL pequena (%)*	1,6 (0,8 - 4,5)	2,1 (1,0 - 6,3)	1,4 (0,6 - 3,6)	0,003
LDL grande (%)	26,3 (5,4)	26,6 (4,9)	26,1 (5,6)	0,491
HDL pequena (%)	19,8 (7,1)	21,1 (6,5)	19,1 (7,4)	0,022
HDL intermediária (%)	50,3 (5,1)	51,1 (4,5)	49,8 (5,3)	0,039
HDL grande (%)	29,9 (8,6)	27,8 (7,8)	31,0 (8,8)	0,002
Tamanho da LDL* (nm)	27,0 (26,5 - 27,2)	26,9 (26,4 - 27,1)	27,0 (26,7 - 27,2)	0,001
Fenótipo A (%) **	63,8	52,3	70,8	0,001
Glicose (mg/dl)*	97 (91,0 - 108,0)	98 (91,0 - 113,0)	97 (91,0 - 105,0)	0,358
Insulina (μIU/ml)*	16,3 (12,6 - 22,1)	15,6 (12,7 - 22,5)	16,7 (12,4 - 22,0)	0,791
HOMA-IR *	4,0 (2,9 - 5,9)	4,2 (3,1 - 5,9)	4,0 (2,9 - 5,8)	0,596
Peso (kg)	77,9 (68,8 - 93,9)	89,7 (75,8 - 101,7)	72,9 (64,1 - 86,5)	<0,001
CC (cm)	100,5 (13,5)	104,2 (12,7)	98,4 (13,5)	<0,001
Gordura corporal (%)	37,8 (25,2 - 46,0)	23,4 (20,7 - 26,9)	43,4 (38,4 - 49,2)	<0,001
IMC (kg/m ²)	30,8 (5,9)	30,6 (5,4)	30,9 (6,2)	0,628
LAP *	57,7 (35,4 - 87,2)	68,4 (40,5 - 105,0)	53,2 (35,2 - 81,6)	0,026

Dados apresentados em média (desvio padrão) e mediana (p25-p75). Análise comparativa realizada pelo teste t de Student não pareado ou o teste de Mann-Whitney (*) e qui-quadrado de Pearson (**) (p < 0,05). ERF: escore de risco Framingham, CT: colesterol total, HDL-C: colesterol associado à lipoproteína de alta densidade, LDL-C: colesterol associado à lipoproteína de baixa densidade, TG: triglicerídeos, Apo A1: apolipoproteína A1, Apo B: apolipoproteína B, AGNEs: ácidos graxos não esterificados, IMC: índice de massa corporal, LAP: produto de acumulação lipídica, CC: circunferência da cintura

Tabela 3 – Análise de tendência linear do escore de risco Framingham e variáveis bioquímicas nos tercís do produto de acumulação lipídica

	LAP			Dados brutos	Modelo A	Modelo B
	T1 ≤ 45,5 (n = 117)	45,5 < T2 ≤ 80,3 (n = 117)	T3 > 80,3 (n = 117)	p	p	p
FRS score	12,3	13,6	14,6 [§]	< 0,001	< 0,001	< 0,001
CT (mg/dl)	198,2	201,0	216,0 [§]	0,001	< 0,001	< 0,001
HDL-C (mg/dl)	40,7	37,6	32,4 [§]	< 0,001	< 0,001	< 0,001
LDL-C (mg/dl)	139,6	136,1	136,2	0,514	0,660	0,770
Apo A1 (mg/dl)	135,6	134,2	127,2	0,012	0,062	0,073
Apo B (mg/dl)	97,5	103,8 [*]	111,9 [§]	< 0,001	< 0,001	< 0,001
AGNEs (mEq/dl)	0,6	0,6	0,7 [*]	0,012	0,002	0,006
Glicose (mg/dl)	96,4	101,8	122,1 [§]	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Insulina (μIU/ml)	15,1	19,0 [*]	21,0 [*]	< 0,001	< 0,001	< 0,001
HOMA-IR	3,6	4,7	6,2 [§]	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Modelo A: ajustado por sexo e idade. Modelo B: ajustado por sexo, idade, tabagismo, uso de estatina, fibrato, e hipoglicemiantes e drogas hipoglicemiantes. ERF: Escore de risco Framingham; CT: colesterol total; HDL-C: colesterol associado à lipoproteína de alta densidade; LDL-C: colesterol associado à lipoproteína de baixa densidade; Apo A1: apolipoproteína A1; Apo B: polipoproteína B; AGNEs: ácidos graxos não esterificados; LAP: produto de acumulação lipídica. Comparação entre grupos realizado pelo teste ANOVA ou Kruskal-Wallis, e comparações múltiplas pelo teste de Tukey. ^{*}versus T1, [§]versus T2. Nível de significância adotado de p < 0,05 para todas as análises.

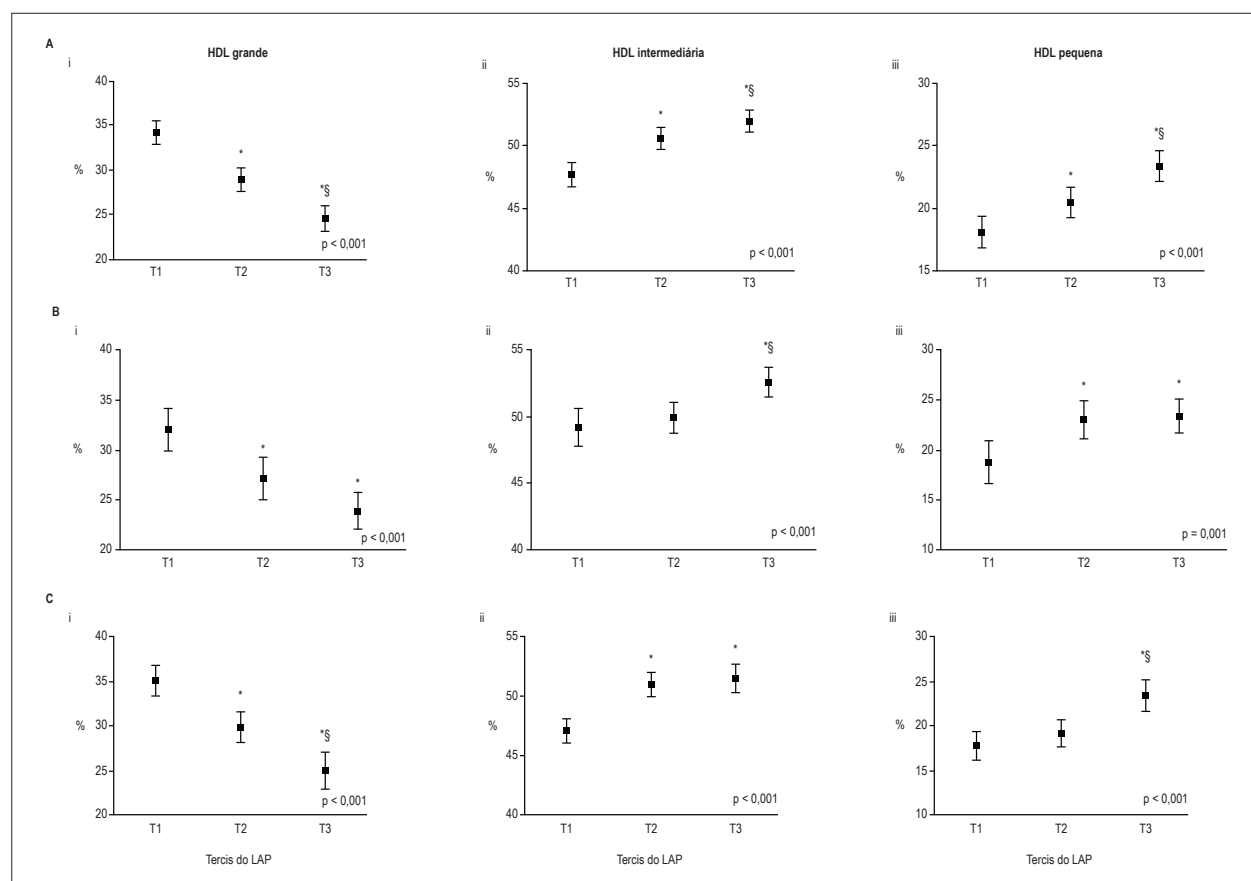


Figura 1 – Porcentagens de partículas de HDL (lipoproteína de alta densidade), de acordo com tercís de LAP (produto de acumulação lipídica). A) ajustado por sexo, idade, tabagismo, uso de fibratos e hipoglicemiantes. B) Homens, ajustado por idade, tabagismo, uso de estatina, fibrato, e drogas hipoglicemiantes (n = 132). C) Mulheres, ajustado por idade, tabagismo, uso de estatina, fibrato, e drogas hipoglicemiantes (n = 219). i: HDL grande. ii: HDL intermediária. iii: HDL pequena. Dados apresentados em média e intervalo de confiança de 95%. Análise comparativa realizada pelo teste de tendência linear. Tercís de LAP: T1 ≤ 45,5; 45,5 < T2 ≤ 80,3; T3 > 80,3. % - porcentagem. Comparação entre grupos realizada por ANOVA ou Kruskal-Wallis e comparações múltiplas pelo teste de Tukey. *versus T1, §versus T2. Nível de significância adotado de p<0,05 para todas as análises.

A importância do LDL-C no desenvolvimento da aterosclerose já foi reconhecida. No entanto, alguns indivíduos com níveis normais de LDL-C apresentam eventos cardiovasculares, indicando que outros fatores de risco relacionados ou não com LDL exercem um papel no processo aterosclerótico. Evidência epidemiológica mostra que uma proporção aumentada de partículas pequenas e densas de LDL está fortemente associada com o risco de doença coronariana.²⁵ Indivíduos com concentrações plasmáticas elevadas de LDL pequena e densa têm 3 a 7 vezes maior risco de desenvolverem doença arterial coronariana (DAC), independentemente do nível de LDL-C.⁵ Tem sido proposto que subfrações de LDL menores e mais densas, conhecidas como fenótipo B, têm propriedade mais aterogênica que LDL grandes. Partículas menores permanecem por mais tempo no plasma e apresentam afinidade reduzida pelo receptor B/E.²⁵ LDL do fenótipo B é altamente reconhecida por receptores varredores (scavenger) e, portanto, é mais susceptível à migração à camada subendotelial e oxidação.^{4,5} Apesar disso, a relação entre o LAP e o tamanho da LDL não foi descrita na literatura. Nossos resultados mostraram que partículas pequenas de LDL teve uma associação positiva e o tamanho

da partícula uma associação negativa com LAP, mesmo na ausência de correlação entre LDL-C e LAP. Mirmiran et al.,²⁶ também não encontraram relação entre LAP e LDL-C.

Reforçando o papel negativo da LDL pequena e densa, Kwon et al.,²⁷ descreveram que essa partícula associou-se independentemente com a incidência e a extensão de doença arterial coronariana em uma população na Coreia, o que foi confirmado por estudos subsequentes.^{28,29} Outros estudos também relataram uma correlação negativa entre o tamanho da LDL e o risco de infarto agudo do miocárdio.^{30,31} LDL pequena e densa também foi associada com TG aumentado e níveis reduzidos de HDL-C.³² Assim, os resultados apresentados neste estudo mostraram, pela primeira vez, que o LAP foi significativamente e fortemente associado com a partícula pequena, mais aterogênica de LDL em brasileiros com idade superior a 30 anos de idade e risco cardiovascular moderado.

Diferente de LDL-C elevado, um baixo nível de HDL-C é aceito como um fator de risco independente para DCV.^{22,23,32} Atualmente, propõe-se que o transporte reverso do colesterol e outras propriedades do HDL, tais como ação

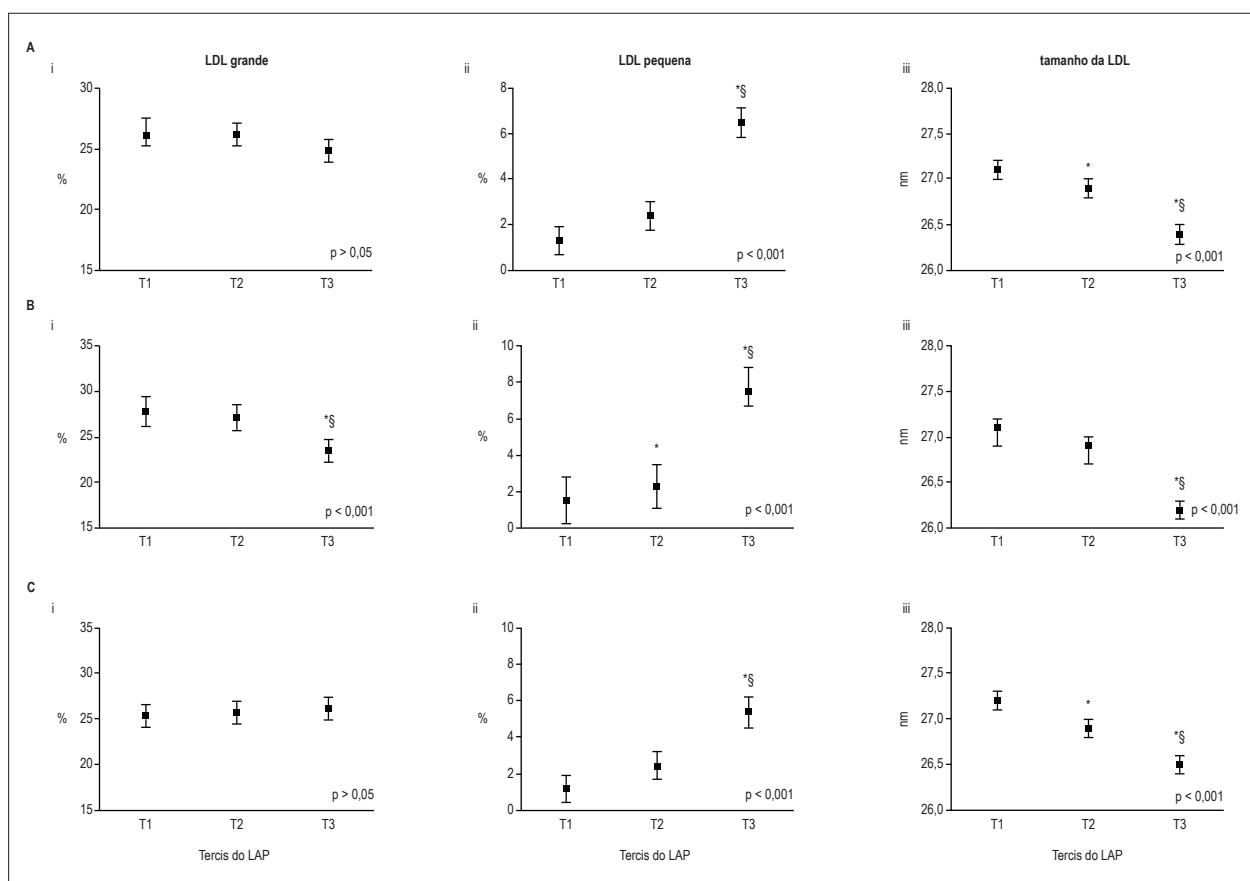


Figura 2 – Porcentagens de partículas grandes e pequenas de LDL (lipoproteína de baixa densidade), e do tamanho da partícula de LDL, de acordo com os tercís de LAP (produto de acumulação lipídica). A) ajustado por sexo, idade, tabagismo, uso de fibratos e hipoglicemiantes. B) Homens, ajustado por idade, tabagismo, uso de estatina, fibrato, e drogas hipoglicemiantes (n = 132). C) Mulheres, ajustado por idade, tabagismo, uso de estatina, fibrato, e drogas hipoglicemiantes (n = 219). i: LDL grande. ii: LDL intermediária. iii: LDL pequena. Dados apresentados em média e intervalo de confiança de 95%. Análise comparativa realizada pelo teste de tendência linear. Tercís de LAP: T1 ≤ 45,5; 45,5 < T2 ≤ 80,3; T3 > 80,3. % - porcentagem. Comparação entre grupos realizada por ANOVA ou Kruskal-Wallis e comparações múltiplas pelo teste de Tukey. *versus T1, §versus T2. Nível de significância adotado de p < 0,05 para todas as análises.

antitrombótica, função endotelial, e atividades antioxidante e anti-inflamatória dependem do tamanho da partícula de HDL.³³ Partículas maiores de HDL possuem um maior teor de Apo A1 e são descritas como mais eficazes no transporte reverso do colesterol.³ Asztalos et al.,³² mostraram que a predominância de partículas pequenas, e não de partículas grandes de HDL, esteve associada com várias características da síndrome metabólica e risco de doença arterial coronariana.³⁴ Nossos resultados mostraram uma relação negativa do LAP e partículas maiores de HD e uma relação positiva com partículas menores de HDL. Esse padrão está de acordo com concentrações aumentadas de HDL-C em indivíduos com LAP mais baixo, apesar de que nenhuma correlação entre LAP e Apo A1 foi encontrada. Juntamente com resultados do LDL, esse fato reforça o papel do LAP como um marcador substituto para as subfrações de lipoproteínas aterogênicas.

Ainda, nossos resultados mostraram uma tendência linear positiva entre valores de AGNEs e de LAP. Estudos epidemiológicos relataram uma associação entre AGNEs e o risco de diabetes mellitus.^{35,36} Concentrações aumentadas de AGNEs em indivíduos com obesidade visceral contribuem para o

desenvolvimento de várias doenças, tais como resistência periférica à insulina, dislipidemia, e apoptose de célula beta.³⁷ Nossos dados mostraram valores de AGNEs similares ou maiores que os encontrados na literatura.^{38,39} Tal fato é compatível com os valores também aumentados encontrados de glicose, insulina e HOMA-IR, independentemente de sexo em nosso estudo. Tendências lineares entre LAP e glicose de jejum, insulina e HOMA-IR confirmam a associação desse index com várias disfunções relacionadas à glicose e disfunções cardiovasculares. Anteriormente, Sambataro et al.,⁴⁰ mostraram que a sensibilidade à insulina não está limitada à disfunção da glicose e insulina de jejum, e que o metabolismo de lipídios pode afetar essa sensibilidade. Portanto, a capacidade do LAP em identificar, simultaneamente, mudanças no metabolismo da glicose e de lipídios pode expandir a relevância clínica desse index.

Este estudo teve algumas limitações. A limitação mais relevante foi o fato de que o estudo foi conduzido somente em indivíduos com pelo menos um fator de risco cardiovascular, isto é, hipertensão, diabetes mellitus ou dislipidemia. Isso sugere que as associações encontradas neste estudo podem não ser válidas para populações saudáveis. Por outro

lado, o diagnóstico precoce de dislipidemia e mudanças no metabolismo da glicose infelizmente são comuns em adultos jovens. Assim, mais indivíduos seriam beneficiados pela inclusão do LAP no rastreamento e no monitoramento do risco cardiovascular. A segunda limitação foi a avaliação de eventos cardiovasculares prévios por meio de dados clínicos e mudanças no ECG. Apesar de se saber que esses dados não refletem necessariamente a ausência de doença coronária, na prática clínica, os indivíduos não são submetidos a exames complementares, como o teste provocativo para se detectar isquemia miocárdica quando a avaliação inicial indica baixo risco cardiovascular. Em protocolos de rastreamento, o ECG, associado a dados clínicos e bioquímicos complementares, é o primeiro instrumento utilizado devido ao seu baixo custo. No entanto, nós admitimos que não se pode excluir doença cardiovascular nesses indivíduos. E terceiro, os indivíduos incluídos neste estudo estavam usando estatina (27,9%) e fibrato (2,6%). Esses medicamentos têm efeito direto e indireto no metabolismo de lipídios, promovendo mudanças no TG, um componente do LAP. Apesar disso, esses indivíduos estavam recebendo o mesmo tratamento medicamentoso (tipo e posologia) por pelo menos 30 dias antes do estudo.

Métodos utilizados para a mensuração de fatores de risco cardiovasculares são geralmente complexos e caros e, por isso, não podem ser usados em estudos de grande escala. O LAP é uma variável cuja mensuração é fácil e de baixo custo, e poderia ser usado para se estabelecer efeitos causais sobre desfechos clínicos. Portanto, espera-se que os resultados positivos de ensaios clínicos e estudos tipo coorte prospectivos possam encorajar a realização de novas abordagens para estimar o risco de DCV.

Conclusões

Nossos resultados mostraram que o LAP associou-se com um perfil lipoproteico aterogênico em indivíduos brasileiros, incluindo CT, HDL-C, Apo B, subfrações pequenas de HDL e de LDL, e tamanho da LDL. É plausível sugerir que o LAP

possa ser um marcador clínico simples e útil para a avaliação de fatores de risco cardiometabólicos.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Cartolano FDC, Freitas MCP, Damasceno NRT; Obtenção de dados: Cartolano FDC, Pappiani C, Freitas MCP; Análise e interpretação dos dados: Cartolano FDC, Pappiani C, Figueiredo Neto AM, Carioca AAF; Análise estatística: Cartolano FDC, Carioca AAF; Obtenção de financiamento: Figueiredo Neto AM; Redação do manuscrito: Cartolano FDC; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Cartolano FDC, Freitas MCP.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo INCT-FCX, NAP-FCX-USP, FAPESP e CNPq.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Flavia De Conti Cartolano pela Universidade de São Paulo.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo sob o número de protocolo 1126/11 e pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo sob o número 2264. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

1. World Health Organization. (WHO). Prevention of cardiovascular disease—Guidelines for assessment and management of cardiovascular risk. Geneva; 2007. [Series of Technical Reports].
2. Upadhyay RK. Emerging risk biomarkers in cardiovascular diseases and disorders. *J Lipids*. 2015;2015:971453. doi: 10.1155/2015/971453.
3. Sviridov D, Nestel P. Dynamics of reverse cholesterol transport: protection against atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2002;161(12):245-54. doi: https://doi.org/10.1016/S0021-9150(01)00677-3.
4. Hirayama S, Miida T. Small dense LDL: an emerging risk factor for cardiovascular disease. *Clin Chim Acta*. 2012 Dec 24;414:215-24. doi: 10.1016/j.cca.2012.09.010.
5. Nikolic D, Katsiki N, Montalto G, Isenovic ER, Mikhailidis DP, Rizzo M. Lipoprotein subfractions in metabolic syndrome and obesity: clinical significance and therapeutic approaches. *Nutrients*. 2013;5(3):928-48. doi: 10.3390/nu5030928.
6. Camont L, Lhomme M, Rached F, Le Goff W, Negre-Salvayre A, Salvayre R, et al. Small, dense high-density lipoprotein-3 particles are enriched in negatively charged phospholipids: relevance to cellular cholesterol efflux, antioxidative, antithrombotic, anti-inflammatory, and antiapoptotic functionalities. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33(12):2715-23. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.301468.
7. Woudenberg NJ, Goedecke JH, Blackhurst D, Frias M, James R, Opie LH, et al. Association between ethnicity and obesity with high-density lipoprotein (HDL) function and subclass distribution. *Lipids Health Dis*. 2016 May 11;15:92. doi: 10.1186/s12944-016-0257-9.
8. Kahn HS, Valdez R. Metabolic risks identified by the combination of enlarged waist and elevated triacylglycerol concentration. *Am J Clin Nutr*. 2003;78(5):928-34. PMID: 14594778.
9. Ioachimescu AG, Brennan DM, Hoar BM, Hoogwerf BJ. The lipid accumulation product and all-cause mortality in patients at high cardiovascular risk: a PreCIS database study. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(9):1836-44. doi: 10.1038/oby.2009.453.

10. Kahn HS. The "lipid accumulation product" performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison. *BMC Cardiovasc Disord.* 2005 Sep 8;5:26. doi: 10.1186/1471-2261-5-26.
11. Kahn HS. The lipid accumulation product is better than BMI for identifying diabetes: a population-based comparison. *Diabetes Care.* 2006;29(1):151-3. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.29.01.06.dc05-1805>.
12. Oh JY, Sung YA, Lee HJ. The lipid accumulation product as a useful index for identifying abnormal glucose regulation in young Korean women. *Diabet Med.* 2013;30(4):436-42. doi: 10.1111/dme.12052.
13. Tankó LB, Bagger YZ, Qin G, Alexandersen P, Larsen PJ, Christiansen C. Enlarged waist combined with elevated triglycerides is a strong predictor of accelerated atherogenesis and related cardiovascular mortality in postmenopausal women. *Circulation.* 2005;111(15):1883-90. doi: 10.1161/01.CIR.0000161801.65408.8D.
14. Lwow F, Jedrzejuk D, Milewicz A, Szmigiero L. Lipid accumulation product (LAP) as a criterion for the identification of the healthy obesity phenotype in postmenopausal women. *Exp Gerontol.* 2016 Sep;82:81-7. doi: 10.1016/j.exger.2016.06.007.
15. Nascimento JX, Chein MB, Sousa RM, Ferreira AS, Navarro PA, Brito LM. Importance of lipid accumulation product index as marker of CVD risk in PCOS women. *Lipids Health Dis.* 2015 Jun 24;14:62. doi: 10.1186/s12944-015-0061-y.
16. Macut D, Tziomalos K, Antic-Bozic I, Bjekic-Macut J, Katsikis I, Papadakis E, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with insulin resistance and lipid accumulation product in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2016 Jun;31(6):1347-53. doi: 10.1093/humrep/dew076.
17. Costa EC, Ferezini De Sá JC, Soares EM, Lemos TM, Maranhão TM, Azevedo GD. Evaluation of cardiovascular risk by the LAP index in non-obese patients with polycystic ovary syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2010;54(7):630-5. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302010000700007>.
18. Wehr E, Pilz S, Boehm BO, März W, Obermayer-Pietsch B. The lipid accumulation product is associated with increased mortality in normal weight postmenopausal women. *Obesity (Silver Spring).* 2011;19(9):1873-80. doi: 10.1038/oby.2011.42.
19. Maturana MA, Moreira RM, Spritzer PM. Lipid accumulation product (LAP) is related to androgenicity and cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *Maturitas.* 2011;70(4):395-9. doi: 10.1016/j.maturitas.2011.09.012.
20. Pontes AG, Rehme MF, Martins AM, Micussi MT, Maranhão TM, Pimenta WP, et al. Insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome: relationship with anthropometric and biochemical variables. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2012;34(2):74-9. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-72032012000200006>.
21. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: The Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008;117(6):743-53. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579.
22. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women 2011 update: a guideline from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123(11):1243-62. doi: 10.1161/CIR.0b013e31820faaf8. Erratum in: *Circulation.* 2011;123(22):e624; *Circulation.* 2011;124(16):e427.
23. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18(6):499-502. PMID: 4337382.
24. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia.* 1985;28(7):412-9. PMID: 3899825.
25. Koba S, Hirano T, Kondo T, Shibata M, Suzuki H, Murakami M, et al. Significance of small dense low-density lipoproteins and other risk factors in patients with various types of coronary heart disease. *Am Heart J.* 2002;144(6):1026-35. doi: 10.1067/mhj.2002.126119.
26. Mirmiran P, Bahadoran Z, Azizi F. Lipid accumulation product is associated with insulin resistance, lipid peroxidation, and systemic inflammation in type 2 diabetic patients. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2014;29(4):443-9. doi: 10.3803/EnM.2014.29.4.443.
27. Kwon SW, Yoon SJ, Kang TS, Kwon HM, Kim JH, Rhee J, et al. Significance of small dense low-density lipoprotein as a risk factor for coronary artery disease and acute coronary syndrome. *Yonsei Med J.* 2006;47(3):405-14. doi: 10.3349/ymj.2006.47.3.405.
28. Shen H, Xu L, Lu J, Hao T, Ma C, Yang H, et al. Correlation between small dense low-density lipoprotein cholesterol and carotid artery intima-media thickness in a healthy Chinese population. *Lipids Health Dis.* 2015 Oct 29;14:137. doi: 10.1186/s12944-015-0143-x.
29. Toth PP, Patti AM, Nikolic D, Giglio RV, Castellino G, Bianucci T, et al. Bergamot reduces plasma lipids, atherogenic small dense LDL, and subclinical atherosclerosis in subjects with moderate hypercholesterolemia: a 6 months prospective study. *Front Pharmacol.* 2016 Jan 6;6:299. doi: 10.3389/fphar.2015.00299.
30. Shen H, Zhou J, Shen G, Yang H, Lu Z, Wang H. Correlation between serum levels of small, dense low-density lipoprotein cholesterol and carotid stenosis in cerebral infarction patients > 65 years of age. *Ann Vasc Surg.* 2014;28(2):375-80. doi: 10.1016/j.avsg.2013.01.029.
31. Eppinga RN, Hartman MH, van Veldhuisen DJ, Lexis CP, Connelly MP, Lipsic E, et al. Effect of metformin treatment on lipoprotein subfractions in non-diabetic patients with acute myocardial infarction: a glycometabolic intervention as adjunct to primary coronary intervention in ST elevation myocardial infarction (GIPS-III) trial. *PLoS One.* 2016;11(1):e0145719. doi: 10.1371/journal.pone.0145719.
32. Asztalos BF, Cupples LA, Demissie S, Horvath KV, Cox CE, Batista MC, et al. High-density lipoprotein subpopulation profile and coronary heart disease prevalence in male participants of the Framingham Offspring Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(11):2181-7. doi: 10.1161/01.ATV.0000146325.93749.a8.
33. O'Neill F, McLoughlin E, Riwanoto M, Manz J, Adler A, Suttil E, et al. Reproducibility and biological variability of HDL's vascular functional assays. *Atherosclerosis.* 2015;241(2):588-94. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.005.
34. El Harchaoui K, Arsenault BJ, Franssen R, Despres JP, Hovingh GK, Stroes ES, et al. High-density lipoprotein particle size and concentration and coronary risk. *Ann Intern Med.* 2009;150(2):84-93. doi: 10.7326/0003-4819-150-2-200901200-00006.
35. Pankow JS, Duncan BB, Schmidt MI, Ballantyne CM, Couper DJ, Hoogeveen RC, et al. Fasting plasma free fatty acids and risk of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care.* 2004;27(1):77-82. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.27.1.77>.
36. Il'yasova D, Wang F, D'Agostino RB Jr, Hanley A, Wagenknecht LE. Prospective association between fasting NEFA and type 2 diabetes: impact of post-load glucose. *Diabetologia.* 2010;53(5):8668-74. doi: 10.1007/s00125-010-1657-4.
37. Sarafidis PA, Bakris GL. Non-esterified fatty acids and blood pressure elevation: a mechanism for hypertension in subjects with obesity/insulin resistance? *J Hum Hypertens.* 2007;21(1):12-9. doi: 10.1038/sj.jhh.1002103.
38. Djoussé L, Biggs ML, Ix JH, Kizer JR, Lemaître RN, Sotoodehnia N, et al. Nonesterified fatty acids and risk of sudden cardiac death in older adults. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012; 5(2): 273-8. doi: 10.1161/CIRCEP.111.967661.
39. Morita S, Shimajiri Y, Sakagashira S, Furuta M, Sanke T. Effect of exposure to non-esterified fatty acid on progressive deterioration of insulin secretion in patients with Type 2 diabetes: a long-term follow-up study. *Diabet Med.* 2012;29(8):980-5. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03566.x.
40. Sambataro M, Perseghin G, Lattuada G, Beltramello G, Luzi L, Pacini G. Lipid accumulation in overweight type 2 diabetic subjects: relationships with insulin sensitivity and adipokines. *Acta Diabetol.* 2013; 50(3): 301-7. doi: 10.1007/s00592-011-0366-x.



Vimentina e Anticorpos Anti-Vimentina na Doença de Chagas

Vimentin and Anti Vimentin Antibodies in Chagas' Disease

Marilda Savoia Nascimento, Anna Maria Simonsen Stolf, Heitor Franco de Andrade Junior, Ramendra Pati Pandey, Eufrosina Setsu Umezawa

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

Resumo

Fundamento: A Vimentina é uma proteína estrutural importante da célula, um componente dos filamentos celulares intermediários e imersa no citoplasma. Algumas proteínas bacterianas imitam a Vimentina e anticorpos anti-vimentina ocorrem em doenças cardíacas auto-imunes, como a febre reumática. Neste trabalho, estudamos a distribuição de vimentina em células LLC-MK2 infectadas com *T. Cruzi* e anticorpos anti-vimentina em soros de várias imagens clínicas da doença de Chagas ou tripanossomíases americanas, a fim de elucidar qualquer implicação da vimentina na resposta humoral desta patologia.

Objetivo: padronizamos um teste de imunofluorescência indireta (IFI) para determinar a expressão subcelular em parasitas e células hospedeiras, e ELISA para testar anticorpos anti-vimentina em soros de pacientes chagásicos.

Métodos: analisamos a distribuição de vimentina em células de cultura usando ensaios fluorescentes indiretos, utilizando como controles externos soros anti-*T. Cruzi*, derivados de pacientes com infecção crônica para a identificação de parasitas no mesmo modelo. Após a infecção e o crescimento de amastigotas de *T. Cruzi*, essas células expressam grandes quantidades de vimentina, com forte coloração do citoplasma fora da vacuola parasitofora e alguns padrões de sombreamento das partículas, sugerindo que a vimentina está associada ao citoplasma da célula. Os anticorpos anti-vimentina estavam presentes na maioria das amostras americanas de tripanossomíases, mas estão notavelmente mais presentes em síndromes agudas ou clinicamente definidas (76,9%), especialmente em doenças cardíacas (87,9%). Paradoxalmente, eram relativamente infrequentes em pacientes infectados assintomáticos (25%), que apresentavam uma reação sorológica claramente positiva aos antígenos parasitas, mas apresentavam baixa frequência de anticorpos anti-vimentina, semelhante aos controles (2,5%).

Conclusão: Nossos dados atuais revelaram que os anticorpos anti-vimentina induzidos durante a infecção por *T. Cruzi* poderiam ser um marcador de doença ativa no hospedeiro e seus níveis também poderiam justificar o tratamento farmacológico em infecção crônica com tripanossomíase americana, uma vez que um grande grupo de pacientes assintomáticos seria submetido a tratamento com reações adversas frequentes aos medicamentos disponíveis. Os anticorpos anti-vimentina poderiam ser um marcador de danos nas células do músculo cardíaco, que aparece em pacientes com tripanossomíase americana durante o dano das células musculares ativas. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(4):348-353)

Palavras-chave: Doença de Chagas; Cardiopatias; Trypanossoma Cruzi; Febre Reumática; Vimentina; Anticorpos Monoclonais.

Abstract

Background: Vimentin is a main structural protein of the cell, a component of intermediate cell filaments and immersed in cytoplasm. Vimentin is mimicked by some bacterial proteins and anti-vimentin antibodies occur in autoimmune cardiac disease, as rheumatic fever. In this work we studied vimentin distribution on LLC-MK2 cells infected with *T. cruzi* and anti-vimentin antibodies in sera from several clinical pictures of Chagas' disease or American Trypanosomiasis, in order to elucidate any vimentin involvement in the humoral response of this pathology.

Objective: We standardized an indirect immunofluorescence assay (IFI) to determine sub cellular expression in either parasites and host cells, and ELISA to evaluate anti-vimentin antibodies in sera from chagasic patients.

Methods: We analyzed the distribution of vimentin in culture cells using indirect fluorescent assays, using as external controls anti-*T. cruzi* sera, derived from chronic infected patients for identification of the parasites in the same model. After infection and growth of *T. cruzi* amastigotes, those cells express larger amounts of vimentin, with heavy staining of cytoplasm outside the parasitophorous vacuole and some particle shadowing patterns, suggesting that vimentin are associated with cell cytoplasm. Anti-vimentin antibodies were present in most American trypanosomiasis samples, but notably, they are much more present in acute (76, 9%) or clinical defined syndromes, especially cardiac disease (87, 9%). Paradoxically, they were relatively infrequent in asymptomatic (25%) infected patients, which had a clearly positive serological reaction to parasite antigens, but had low frequency of anti-vimentin antibodies, similar to controls (2,5%).

Conclusion: Our current data revealed that anti-vimentin antibodies induced during *T. cruzi* infection could be a marker of active disease in the host and its levels could also justify drug therapy in American Trypanosomiasis chronic infection, as a large group of asymptomatic patients would be submitted to treatment with frequent adverse reactions of the available drugs. Anti-vimentin antibodies could be a marker of cardiac muscle cell damage, appearing in American Trypanosomiasis patients during active muscle cell damage. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(4):348-353)

Keywords: Chagas Disease; Heart Diseases; Trypanossoma Cruzi; Rheumatic Fever; Vimentin; Antibodies, Monoclonal.

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

Correspondência: Marilda Savoia Nascimento •

Av. Senador Vergueiro, 608. CEP 09750-000, Centro, São Bernardo do Campo, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: marildasavoia@gmail.com

Artigo recebido em 13/06/2017, revisado em 05/09/2017, aceito em 06/10/2017

DOI: 10.5935/abc.20180038

Introdução

A doença de Chagas ou a tripanossomíase americana é uma infecção parasitária peculiar, uma vez que o *Trypanosoma cruzi* é um parasita intracelular único que causa a presença citoplasmática de formas de amastigota, um evento celular raro na natureza, já que o citoplasma é geralmente livre de parasitas em quase todas as infecções intracelulares.¹ Após sua reprodução, o parasita tem um conjunto de enzimas, como as sialidases, que transferem moléculas da célula hospedeira para a sua superfície, permitindo a evasão celular sem interrupção.² Todos esses processos poderiam alterar o citoesqueleto celular e suas proteínas, provavelmente gerando sinais nas células hospedeiras que alteram a síntese proteica de proteínas estruturais. A vimentina é uma proteína estrutural importante da célula, um componente de filamentos celulares intermediários imersos no citoplasma.³ A vimentina é expressa no músculo cardíaco normal e seus tumores, e os autoanticorpos contra a vimentina são encontrados na rejeição do aloenxerto⁴ ou em modelos cardíacos de rejeição de aloenxerto.⁵ A vimentina é imitada por algumas proteínas bacterianas e anticorpos anti-vimentina são produzidos em doenças cardíacas autoimunes, como a febre reumática.⁶ Neste trabalho, estudamos a distribuição de vimentina em células LLC-MK2 infectadas com *T. cruzi* e anticorpos anti-vimentina em soros de várias imagens clínicas de tripanossomíases americanas, a fim de elucidar qualquer envolvimento da vimentina na resposta humoral dessa patologia.

Métodos

Parasitas e amostras de soro

Os epimastigotas de *Trypanosoma cruzi* foram cultivados a partir da cepa Y rotineiramente mantida em nosso laboratório em meio de cultura de Infusão de Hígado y Triptosa (IHT) suplementada com 10% de soro de vitelo fetal. Os tripomastigotas de *T. cruzi* foram obtidos a partir de sobrenadantes de cultura de células LLC-MK2 previamente infectadas. O anticorpo monoclonal Anti-Vimentina de rato (V6630) e a vimentina da lente bovina foram obtidos comercialmente (Sigma Aldrich, Saint Louis, Missouri, EUA). Soro de um paciente com tripanossomíase americana cardíaca crônica foi usado como anticorpo anti-*T. cruzi*. Foram utilizados soros humanos de pacientes com Tripanossomíase americana e controles do biorepositório de pacientes com *T. cruzi*, ESUmezawa, Lab. Protozoology, foram recuperadas amostras de E.S. Umezawa, Lab. Protozoology IMTSP, serologicamente caracterizadas em testes sorológicos TESA específicos e publicadas anteriormente em vários artigos, compreendendo 26 soros de doença aguda, 33 de doença cardíaca isolada, 17 de doença digestiva isolada, 20 sem doença clínica (doença assintomática) e 40 soros de pacientes fora da área endêmica. Todos os dados clínicos foram mantidos pelo médico assistente e não estão disponíveis para este estudo.

Expressão e morfologia do antígeno

Todos os testes morfológicos foram realizados em um microscópio epifluorescente Zeiss Axioplan com filtros de fluoresceína. Para a detecção do antígeno, fixamos

células de controle LLC-MK2, células LLC-MK2 infectadas com *T. cruzi* e epimastigotas de *T. cruzi* e impregnamos a superfície celular com Triton X-100⁷ com anticorpos anti Vimentin ou anti *T. cruzi* como é descrito em outra parte. Após este passo, os anticorpos ligados foram revelados com um conjugado de fluoresceína adequado, lavados cuidadosamente e montados em glicerina para observação. Os campos representativos foram digitalizados no campo de alta potência com uma câmera Canon.

TESA e ELISA vimentina

O antígeno excretado secretado de tripomastigotas de *T. cruzi* foi obtido como descrito em outra parte.⁸ TESA (1/80) e Vimentina (0,06 ug / ml) em carbonato 0,05 M pH 9,6 foram adsorvidos durante a noite aos poços de placas ELISA de 96 poços (Corning Inc. New York, EUA). Após a lavagem e bloqueio com PBS Tween 20, 0,05% mais 5% de leite ou 0,5% de BSA, incubaram-se diluições adequadas de soro (1/50 vimentina e 1/200 TESA) durante uma hora. Após lavagens adicionais, se adicionou diluição adequada do conjugado de peroxidase durante mais uma hora, se lavou e ligou o conjugado desenvolvido durante 1 h com ortofenilenodiamina e peróxido de hidrogênio. Após 30 minutos a 37°C, a reação foi parada com HC1 4N e a absorvência de 492 nm foi determinada num leitor de microplacas (Multiskan-Titertek II).

Análise estatística

Todos os dados quantitativos, como O.D. ELISA, foram analisados usando ANOVA após o teste Levene para verificação de variância, com comparações intragrupo pelo teste de Bonferroni, se houver uniformidade de variâncias. Na ausência dessa homogeneidade, os dados foram analisados por testes de Kruskal-Wallis com pós-testes de Dunns. Optamos pela representação gráfica de dados individuais em trama de pontos com associação de média e SEM para comparação. A análise qualitativa, como frequência de soros positivos no grupo, foi feita por testes exatos de Fisher em duas análises de grupo. Também incluímos 95% de intervalo de confiança da proporção estimada. A diferença significativa foi considerada quando a probabilidade de igualdade ($H_1 = H_0$) foi inferior a 0,05 ($p \leq 0,05$), utilizando análise de duas colunas e potência superior a 90%. Utilizamos o pacote estatístico GraphPad Prism 7.0 para todas as análises estatísticas e plotagem.

Resultados

Analisamos a distribuição de Vimentina em células de cultura usando ensaios de fluorescência indireta como descrito em Métodos, utilizando como controle externo soros de anti-*T. cruzi*, derivado a partir de pacientes com infecção crônica por identificação dos parasitas no mesmo modelo, como pode ser visto na Figura 1. As células LLC-MK2, a célula hospedeira utilizada para o crescimento intracelular de *T. cruzi*, apresentaram coloração citoplasmática discreta e uniforme na maioria das células (Figura 1A). Essas células não são reativas aos anticorpos anti-*T. cruzi*, sem qualquer coloração (Figura 1B). Após a infecção e o crescimento de amastigotas de *T. cruzi*, essas células expressam quantidades elevadas de vimentina, com forte coloração de citoplasma

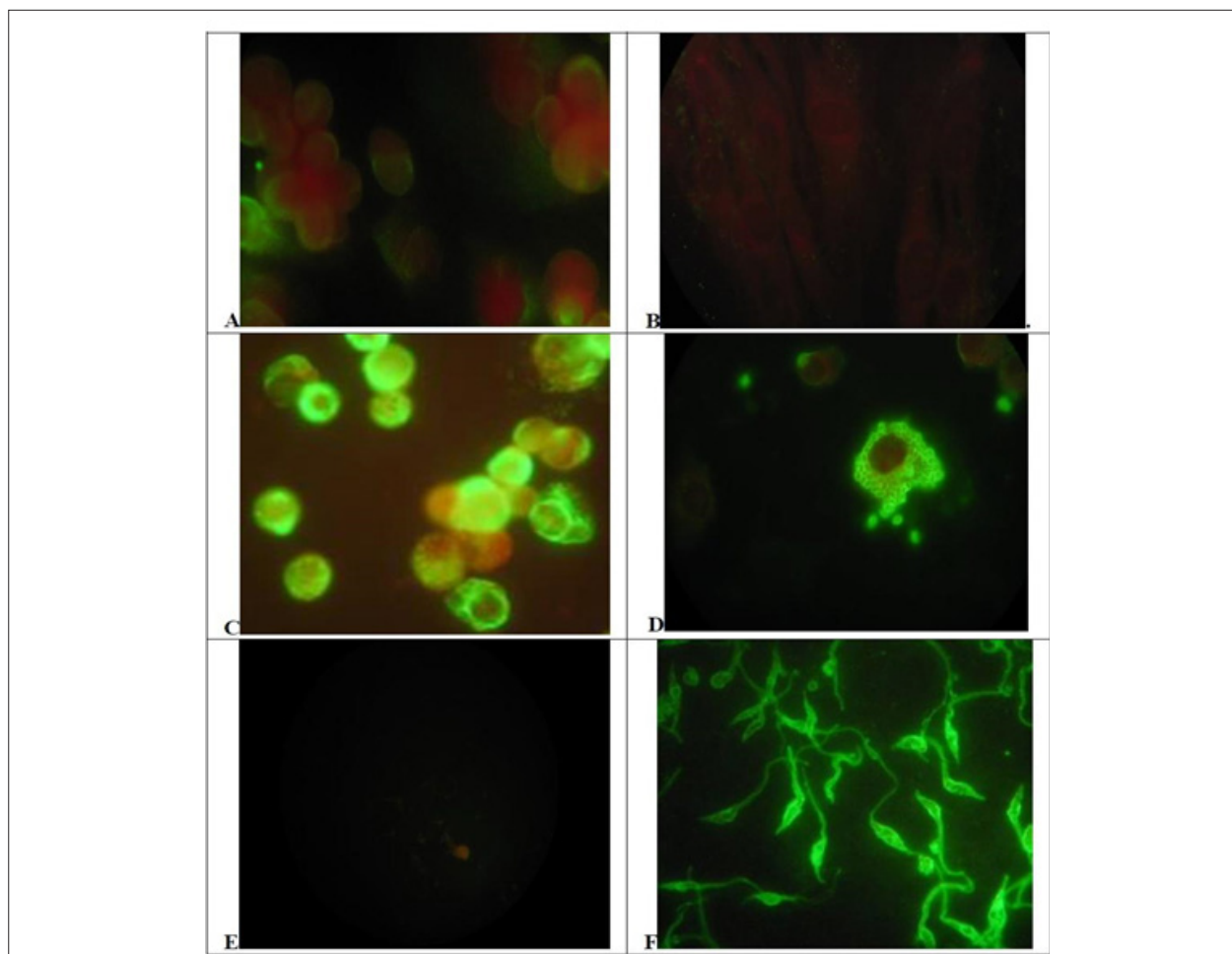


Figura 1 – Distribuição do antígeno de Vimentina ou *Trypanosoma cruzi* em células de controle ou infectadas e parasitas. A e B) células LLC MK2 não infectadas reagiram a anti-vimentina abs (A) ou anti-*T. cruzi* abs (B). C e D) Células MK2 infectadas. Células LLC MK2 infectadas com *T. cruzi* reagiram a anti-vimentina abs (C) ou anti-*T. cruzi* abs (D). E e F) Formas de cultura in vitro de promastigotas *T. cruzi* reagiram a anti-vimentina abs (E) ou anti- *T. cruzi* abs (F). As células, células infectadas ou formas parasitas foram reagidas com mAb anti-vimentina ou soro de Chagas cronicamente infectado e reveladas com um conjugado adequado (x1000) (ver Métodos).

fora do vacúolo parasitóforo e algumas partículas com padrões de sombreamento, sugerindo que a vimentina está associada com o citoplasma da célula (Figura 1C). A vimentina poderia envolver parasitas citoplasmáticos não corados, mas não foi observada coloração específica de parasitas. Estes parasitas foram facilmente identificados por anticorpos anti-*T. Cruzii* mostrando um padrão morfológico típico no citoplasma de células infectadas (Figura 1D). Não se observou qualquer coloração destes parasitas mAbs anti-vimentina, demonstrando a ausência de mimetismo antigênico, para os amastigotas (Figura 1C) e os parasitas extracelulares (Figura 1E). Estes parasitas extracelulares são fortemente corados por anticorpos de *T. Cruzii*, bem como por amastigotas intracelulares (Figura 1F).

Autoanticorpos anti-vimentina

Procuramos anticorpos anti-vimentina em soros humanos de controles ou pacientes com tripanossomíase americana. Nossa amostra foi composta de pacientes com formas

clínicas bem definidas, conforme descrito em Métodos. O ELISA Vimentina foi preparado com proteína comercial e a ligação do anticorpo foi revelada por conjugados comerciais. A padronização foi fácil, pois os controles foram adequadamente negativos, permitindo uma definição de corte adequada. Nós também testamos todas as amostras em um ensaio ELISA de alta especificidade, o TESA, o qual usa um antígeno secretado excretado em fase sólida, com alta reatividade em todas as formas clínicas de tripanossomíases americanas. Esses ensaios podem ser vistos na Figura 2. Nós demonstramos claramente que todos os pacientes em nossa amostra de tripanossomíase americana reagiram muito bem no teste TESA, sem amostras falso positivas ou duvidosas nos grupos controle. Todas as formas clínicas apresentaram uma reatividade similar para os antígenos parasitas, incluindo aqueles com infecção assintomática. Os anticorpos anti-vimentina estavam presentes na maioria das amostras de tripanossomíases americanas, mas eles estão notavelmente mais presentes em síndromes agudas ou definidas clinicamente (76,9%), especialmente

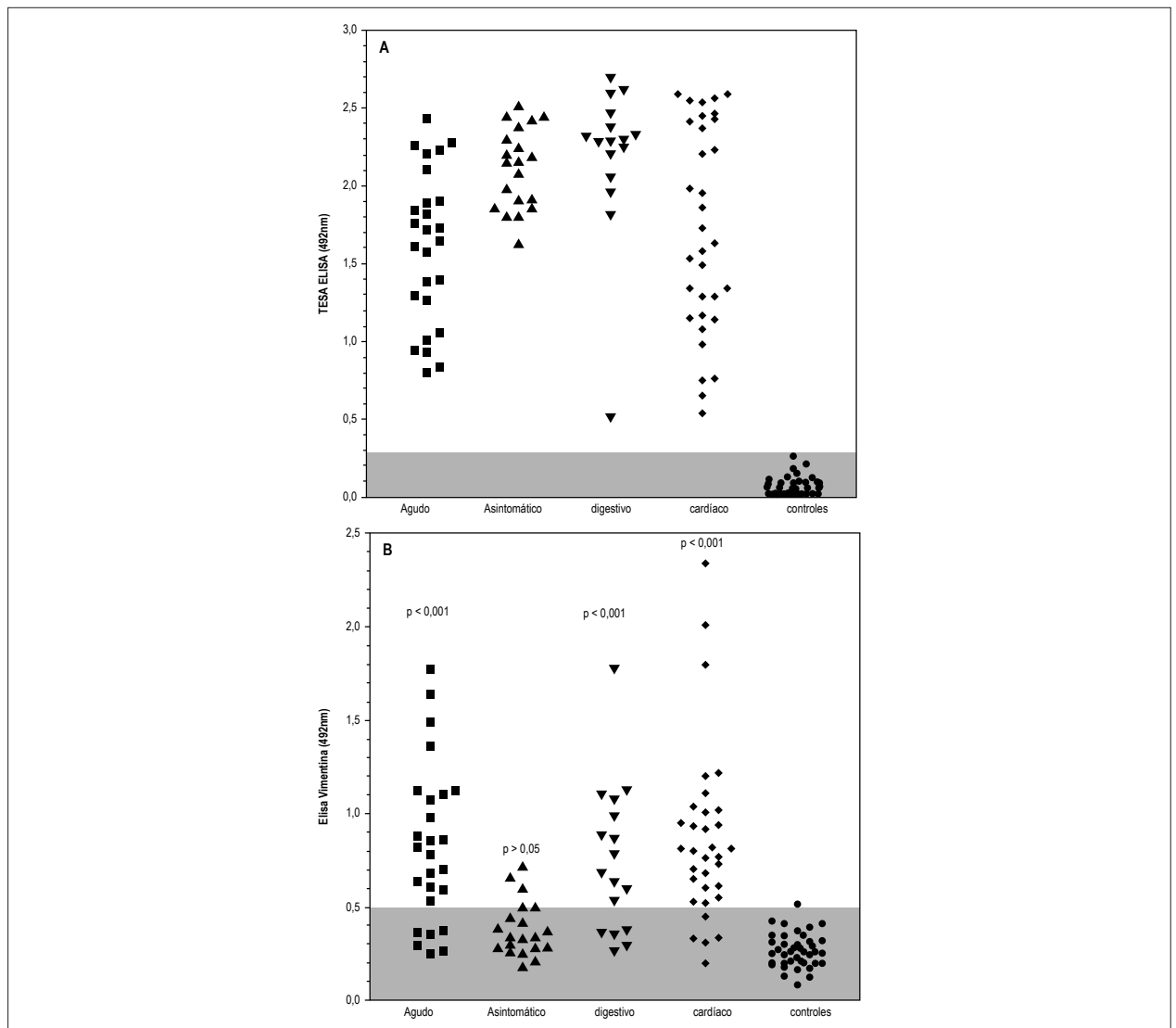


Figura 2 – Perfil de reatividade dos soros de pacientes com diferentes formas clínicas de doença de Chagas por ELISA com antígenos T. Cruz TESA (A) e vimentina comercial (B). Os grupos foram comparados com a ANOVA com testes posteriores de Bonferroni.

doenças cardíacas (87,9%) e formas digestivas em 70,5%. Paradoxalmente, eram relativamente infrequentes em pacientes infectados assintomáticos (25%), que apresentavam uma reação sorológica claramente positiva aos antígenos parasitas, mas apresentavam baixa frequência de anticorpos anti-vimentina, semelhante aos controles (2,5%), $p > 0,05$, teste ANOVA de Bonferroni) ou frequência de amostras positivas (Tabela 1) com conclusões semelhantes. A principal reatividade desses autoanticorpos parece ser mais intensa em doença cardíaca ativa ou aguda, que foi associada a grande carga parasitária e resposta inflamatória mais do que a doença digestiva ou assintomática. A proporção de soro reativo também foi mostrada na Tabela 1, assumindo que o valor de corte é estimado como definido nos métodos. A reatividade ELISA anti-vimentina dos soros de pacientes com doença clínica ativa para qualquer origem teve maior frequência do que em pacientes sem doença ativa ou controles não infectados. Os dados foram comparados

principalmente com ativos ou indeterminados sem formas clínicas de doença de Chagas mostrando uma diferença maior como era esperado com alta diferença estatística ($p < 0,01$) e também foi demonstrado por um intervalo de confiança de 95% da proporção.

A Tabela 1 Resume os dados obtidos na Figura 2 e fornece índices positivos de ELISA com Vimentina comercial, mostrando que a porcentagem de soro positivo dos grupos de pacientes crônicos com manifestações clínicas da doença de Chagas e o grupo de pacientes da fase aguda foi maior que o observado no grupo indeterminado de pacientes chagásicos.

O índice positivo dos soros dos pacientes na fase aguda foi de 76,9% com 20 soros positivos dos 26 analisados. Na porcentagem positiva, o grupo digestivo crônico foi de 70,5% com 12 positivos nos 17 pacientes analisados, os pacientes cardíacos tiveram uma porcentagem positiva de

Tabela 1 – Porcentagem de positividade de soro com diferentes formas clínicas de doença de Chagas para o antígeno Vimentin na reação ELISA

Forma clínica	Amostras (n)	Positivos (n)	Negativos (n)	Positividade (%)	95% I.C. (p vs w/o Chagas)	V p Indeterminado
Aguda	26	20	6	76,9	53-87 (p < 0,001)	p < 0,001
Cardíaca	33	29	4	87,8	67-93 (p < 0,001)	p < 0,001
Digestiva	17	12	5	25	42-84 (p < 0,001)	p < 0,01
Simtômática	76	61	15	80,2	70-88 (p < 0,001)	p < 0,001
Indeterminada	20	5	15	70,5	5-44 (p < 0,05)	
Chagas Total	96	66	30	68,5	52-75 (p < 0,001)	
Sem Chagas	40	1	39	2,5	1-4%	

*Test exato de Fisher

87,9% com 29 soros positivos dos 23 analisados e no grupo de pacientes indeterminados, o índice foi de 25% com 5 pontos positivos dos 20 analisados. A positividade dos soros não chagásicos foi de 2,5% ou apenas um soro positivo em 40 analisados.

Discussão

Esta infecção intracitoplasmática resultou em expressão alterada de proteínas fibrilares celulares, como a vimentina, como mostramos claramente na imunofluorescência de células infectadas. Esta produção alterada de vimentina é desprovida de associação com o parasita, a qual não possui reatividade com anticorpos anti-vimentina de qualquer forma. A vimentina é importante para a entrada de vírus específicos, outro possível patógeno citoplasmático e é utilizado pelo vírus da febre aftosa (VFA) para o crescimento de vírus dentro das células.⁹

A infecção viral altera a arquitetura da célula hospedeira de forma semelhante, como o parvovírus em ratos,¹⁰ mas outros agentes patogênicos também afetam a distribuição de vimentina em células infectadas, com uma distribuição perivacuolar semelhante, como nas infecções por Salmonella.¹¹ Estudos proteômicos em modelos experimentais da infecção por *T. cruzi* mostrou níveis plasmáticos de vimentina relacionados à gravidade da doença,¹² que podem oferecer filamentos intracelulares de resposta imune para a produção de anticorpos. Estes dados eram esperados, uma vez que os autoanticorpos da vimentina poderiam estar relacionados à exposição ao antígeno durante a infecção ativa, conforme proposto em modelos experimentais de infecção por *T. cruzi*.¹² Várias outras doenças imunes que interagem com células musculares cardíacas também apresentaram anticorpos anti-vimentina. Os modelos murinos de miocardite viral apresentaram esses anticorpos¹³ assim como também pacientes com febre reumática pós-estreptocócica.¹⁴ A miocardite não infecciosa, como em pacientes com doença arterial coronária¹⁵ e receptores de transplantes renais ou cardíacos¹⁶ também mostrou os anticorpos resultantes de qualquer exposição ao antígeno, sem levar em conta a origem

do dano às células do músculo cardíaco. Nossos dados foram semelhantes a esses achados e os anticorpos anti-vimentina induzidos durante a infecção por *T. cruzi* podem ser um marcador de doença ativa no hospedeiro e seus níveis também podem justificar o tratamento farmacológico em infecção crônica com tripanossomíase americana, já que um grande grupo de pacientes assintomáticos ou indeterminados seriam submetidos a tratamento com frequentes reações adversas aos medicamentos disponíveis. Os anticorpos anti-vimentina podem ser um marcador de danos às células do músculo cardíaco, aparecendo em pacientes com tripanossomíase americana durante o dano das células musculares ativas.

Conclusões

Nossos dados revelaram que os anticorpos anti-vimentina induzidos durante a atividade da infecção por *T. Cruzii* poderiam ser um marcador de doença ativa no hospedeiro, apesar da ausência de comprometimento clínico óbvio. Este ensaio também pode ser um teste de seguimento não-invasivo durante o tratamento farmacológico na doença de Chagas ou na tripanossomíase americana. Este teste poderia permitir a seleção de potenciais pacientes ativos para terapia e também fornecer um marcador de atividade da doença após a terapia, impedindo que um grande grupo de pacientes assintomáticos sem doença ativa seja submetido ao tratamento com reações adversas frequentes. Os anticorpos anti-vimentina podem ser um marcador da infecção inflamatória das células do músculo cardíaco apresentadas por pacientes com tripanossomíase americana com dano celular ativo e devem ser analisados em outras condições inflamatórias do músculo cardíaco, como a miocardite viral.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Nascimento MS, Stolf AMS, Umezawa ES; Obtenção de dados: Nascimento MS, Stolf MAS; Análise e interpretação dos dados: Nascimento MS, Stolf AMS, Andrade Junior HF, Pandey RP, Umezawa ES; Análise estatística: Nascimento MS, Andrade Junior HF; Obtenção de

financiamento: Nascimento MS, Umezawa ES; Redação do manuscrito: Nascimento MS, Stolf AMS, Pandey RP; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Nascimento MS, Andrade Junior HF, Pandey RP.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo FMUSP.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Marilda Savoia Nascimento pela Universidade de São Paulo.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo sob o número de protocolo 0564/08. 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

- Calvet CM, Melo TG, Garzoni LR, Oliveira FO Jr, Neto DT, N S L M, et al. Current understanding of the *Trypanosoma cruzi*-cardiomyocyte interaction. *Front Immunol*. 2012 Oct 30;3:327. doi: 10.3389/fimmu.2012.00327.
- Freire-de-Lima L, Fonseca LM, Oeltmann T, Mendonça-Previato L, Previanto JO. The trans-sialidase, the major *Trypanosoma cruzi* virulence factor: three decades of studies. *Glycobiology*. 2015;25(11):1142-9. doi: 10.1093/glycob/cwv057.
- Lowery J, Kuczmarski ER, Herrmann H, Goldman RD. 2015. Intermediate filaments play a pivotal role in regulating cell architecture and function. *J Biol Chem*. 2015;290(28):17145-53. doi: 10.1074/jbc.R115.640359.
- Mahesh B, Leong HS, McCormack A, Sarathchandra P, Holder A, Rose ML. Autoantibodies to vimentin cause accelerated rejection of cardiac allografts. *Am J Pathol*. 2007;170(4):1415-27. doi: 10.2353/ajpath.2007.060728.
- Azimzadeh AM, Pfeiffer S, Wu GS, Schröder C, Zhou H, Zorn GL 3rd, et al. Humoral immunity to vimentin is associated with cardiac allograft injury in nonhuman primates. *Am J Transplant*. 2005;5(10):2349-59. doi: 10.1111/j.1600-6143.2005.01022.x.
- Delunardo F, Scalzi V, Capozzi A, Camerini S, Misasi R, Pierdominici M, et al. Streptococcal-vimentin cross-reactive antibodies induce microvascular cardiac endothelial pro inflammatory phenotype in rheumatic heart disease. *Clin Exp Immunol*. 2013;173(3):419-29. doi: 10.1111/cei.12135.
- Kaverina I, Rottner K, Small JV. Targeting, capture, and stabilization of microtubules at early focal adhesions. *J Cell Biol*. 1998;142(1):181-90. PMID: 9660872.
- Umezawa ES, Nascimento MS, Stolf AM. Enzyme-linked immunosorbent assay with *Trypanosoma cruzi* excreted-secreted antigens (TESA-ELISA) for serodiagnosis of acute and chronic Chagas disease. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2001;39(3):169-76. PMID: 11337184.
- Gladue DP, O'Donnell V, Baker-Branstetter R, Holinka LG, Pacheco JM, Fernández Sainz I, et al. Foot-and-mouth disease virus modulates cellular vimentin for virus survival. *J Virol*. 2013;87(12):6794-803. doi: 10.1128/JVI.00448-13
- Nüesch JP, Lachmann S, Rommelaere J. Selective alterations of the host cell architecture upon infection with parvovirus minute virus of mice. *Virology*. 2005;331(1):159-74. doi: 10.1016/j.virol.2004.10.019.
- Finlay BB, Ruschkowski S, Dedhar S. Cytoskeletal rearrangements accompanying salmonella entry into epithelial cells. *J Cell Sci*. 1991;99(Pt 2):283-96. PMID: 1909337.
- Wen JJ, Garg NJ. Proteome expression and carbonylation changes during *Trypanosoma cruzi* infection and Chagas disease in rats. *Mol Cell Proteomics*. 2012;11(4):M111.010918. doi: 10.1074/mcp.M111.010918.
- Sato Y, Matsumori A, Sasayama S. Autoantibodies against vimentin in a murine model of myocarditis. *Autoimmunity*. 1994; 18(2):145-8. PMID: 7742476.
- Guilherme L, Kalil J. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: cellular mechanisms leading autoimmune reactivity and disease. *J Clin Immunol*. 2010;30(1):17-23. doi: 10.1007/s10875-009-9332-6.
- Nikkari ST, Solakivi T, Sisto T, Jaakkola O. Antibodies to cytoskeletal proteins in sera of patients with angiographically assessed coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 1993;98(1):11-6. PMID: 8457245.
- Banan B, Xu Z, Gunasekaran M, Mohanakumar T. Role of alloimmunity and autoimmunity in allograft rejection. *Clinical Transplant*. 2013;325-32. PMID: 25095525.



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

Aplicabilidade do *Strain* Longitudinal do Ventrículo Esquerdo na Angina Instável

Applicability of Longitudinal Strain of Left Ventricle in Unstable Angina

Natasha Soares Simões dos Santos, Andrea de Andrade Vilela, Rodrigo Bellio de Mattos Barretto, Marcela Paganelli do Vale, Mariana Oliveira Rezende, Murilo Castro Ferreira, Alexandre José Aguiar Andrade, Nelson Henrique Goes Scorsioni, Olívia Ximenes de Queiroga, David Le Bihan

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

Resumo

Fundamento: A angina instável (AI) é uma causa comum de internação hospitalar, a estratificação de risco ajuda a determinar estratégias para o tratamento.

Objetivo: Determinar a aplicabilidade do *strain* longitudinal bidimensional (SL2D) para identificação de isquemia miocárdica, em pacientes com AI.

Métodos: Estudo observacional transversal, descritivo, com duração de 60 dias. A amostra foi composta por 78 pacientes, sendo quinze (19,2%) elegíveis para análise do *strain* longitudinal. O valor de $p < 0.05$ foi considerado significativo.

Resultados: O grupo dos não elegíveis apresentou: menor proporção de mulheres, maior prevalência de diabetes mellitus (DM), do uso de AAS, estatinas e betabloqueadores e maiores diâmetros cavitários. As principais causas da não aplicabilidade foram: presença de infarto prévio (56,4%), ATC prévia (22,1%), RM prévia (11,5%) ou ambos (16,7%) e presença de alterações eletrocardiográficas específicas (12,8%). A avaliação do SL2D revelou um valor de *strain* global inferior naqueles com estenose maior que 70% em alguma coronária epicárdica (17,1 [3,1] versus 20,2 [6,7], com $p = 0,014$). A avaliação do *strain* segmentar demonstrou associação entre lesão grave nas coronárias CX e CD com redução do *strain* longitudinal dos segmentos basais das paredes lateral e inferior; (14 [5] versus 21 [10], com $p = 0,04$) e (12,5 [6] versus 19 [8], com $p = 0,026$), respectivamente.

Conclusão: Houve aplicabilidade muito baixa do SL2D para avaliar isquemia na população estudada. Entretanto, o *strain* global apresentou correlação com presença de lesão coronária significativa, podendo, futuramente, ser incluído no arsenal diagnóstico da AI. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(4):354-361)

Palavras-chave: Angina Instável / fisiopatologia; Disfunção do Ventrículo Esquerdo; Isquemia Miocárdica / fisiopatologia; *Strain*; Ecocardiografia / métodos.

Abstract

Background: Unstable angina (UA) is a common cause of hospital admission; risk stratification helps determine strategies for treatment.

Objective: To determine the applicability of two-dimensional longitudinal strain (SL2D) for the identification of myocardial ischemia in patients with UA.

Methods: Cross-sectional, descriptive, observational study lasting 60 days. The sample consisted of 78 patients, of which fifteen (19.2%) were eligible for longitudinal strain analysis. The value of $p < 0.05$ was considered significant.

Results: The group of ineligible patients presented: a lower proportion of women, a higher prevalence of diabetes mellitus (DM), use of ASA, statins and beta-blockers and larger cavity diameters. The main causes of non-applicability were: presence of previous infarction (56.4%), previous CTA (22.1%), previous MRI (11.5%) or both (16.7%) and the presence of specific electrocardiographic abnormalities (12.8%). SL2D assessment revealed a lower global strain value in those with stenosis greater than 70% in some epicardial coronary arteries (17.1 [3.1] versus 20.2 [6.7], with $p = 0.014$). Segmental strain assessment showed an association between severe CX and RD lesions with longitudinal strain reduction of lateral and inferior walls basal segments; (14 [5] versus 21 [10], with $p = 0.04$) and (12.5 [6] versus 19 [8], respectively).

Conclusion: There was very low SL2D applicability to assess ischemia in the studied population. However, the global strain showed a correlation with the presence of significant coronary lesion, which could be included in the UA diagnostic arsenal in the future. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(4):354-361)

Keywords: Angina, unstable / physiopathology; Ventricular Dysfunction, Left; Myocardial Ischemia / physiopathology; *Strain*; Echocardiography / methods.

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

Correspondência: Natasha Soares Simões dos Santos •

Av. Dante Pazzanese, 500. CEP 04012-909, Vila Mariana, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: natashasimoes@hotmail.com, mariananatasha@yahoo.com.br

Artigo recebido em 31/01/2017, revisado em 13/11/2017, aceito em 22/11/2017

DOI: 10.5935/abc.20180062

Introdução

Nos Estados Unidos a angina instável (AI) é a causa cardiovascular mais comum de internação hospitalar, sendo também a responsável pela maioria das internações em unidades coronarianas.¹ O diagnóstico de AI é realizado por critérios clínicos baseados na duração e intensidade da angina.² O paciente com AI tem prognóstico variável quanto a eventos desfavoráveis como infarto agudo do miocárdio (IAM), recorrência de angina, biomarcadores de necrose, função ventricular e necessidade de revascularização miocárdica.³

O *speckle tracking* (ST) é uma tecnologia introduzida na década de 80, que permite a quantificação da deformidade miocárdica global e regional por meio do rastreamento de “marcas acústicas” naturais do músculo cardíaco pelo ultrassom, apresentando valores reduzidos na presença de isquemia miocárdica.^{4,5} O ST permite calcular o *strain* miocárdico, e vem mostrando grande utilidade na identificação de isquemia subendocárdica, como ocorre na angina instável, com maior sensibilidade e especificidade que o ecocardiograma bidimensional.⁶

Entretanto, para que o ST possa rastrear adequadamente os “speckles” existem algumas variáveis que podem interferir na análise da deformidade, e por isso, quando estão presentes podem dar resultados errôneos ou até impedir a análise do *strain* miocárdico. Além disso, para a identificação de isquemia miocárdica em pacientes com AI, a presença de infarto prévio ou qualquer outra injúria miocárdica (como valvopatia importante), pode alterar a deformidade miocárdica e provocar a análise incorreta da verdadeira causa da diminuição de deformidade. Essas são as variáveis que interferem na correta análise da deformidade miocárdica, e por esse motivo, são consideradas critérios de exclusão na grande maioria dos estudos (que objetivam analisar isquemia aguda) publicados: infarto prévio, fibrilação atrial, bloqueio de ramo esquerdo, arritmia ventricular complexa, valvopatias aórtica e/ou mitral importante, cirurgia cardíaca prévia, hipertrofia ventricular, marcapasso cardíaco e janela acústica inadequada.⁷

O objetivo principal do presente estudo é determinar a prevalência da aplicabilidade do *strain* longitudinal bidimensional (SL2D) em todos os pacientes internados com diagnóstico de AI, durante o período de observação de 60 dias.

O objetivo secundário é avaliar a capacidade diagnóstica do SL2D na identificação do vaso culpado pelo evento isquêmico nos pacientes com AI.

Métodos

Trata-se de estudo observacional transversal, descritivo, realizado no Pronto Socorro (PS) e Unidade Coronariana (UCO) do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC).

Os critérios de inclusão foram: pacientes internados de ambos os sexos, idade maior que 18 anos e diagnóstico clínico de AI que foram admitidos no serviço do IDPC durante o período do estudo e aceitaram a participação no mesmo, tendo assinado o termo de consentimento livre e esclarecido. Ressaltamos que não houve cálculo do tamanho da amostra. Foi realizado o censo de todos os pacientes que tinham critério de inclusão. A chegada do paciente ao serviço do IDPC foi por conveniência.

O critério de exclusão foi a mudança do diagnóstico durante a internação. Esses casos ocorreram em pacientes que deram entrada no serviço com quadro inicial de dor precordial e após propedêutica e exames complementares foi descartado o diagnóstico de AI. Tratando-se de diagnóstico diferencial e fechando como diagnóstico final: infarto agudo do miocárdio (IAM) com supra ou sem supra do segmento ST, dissecção aórtica, embolia pulmonar e estenose aórtica.

Foram analisadas as características clínico-epidemiológicas e eletrocardiográficas, além da coleta de amostra sanguínea para dosagem de troponina I e creatinina.

A estratificação de risco foi feita utilizando o escore de risco GRACE.^{8,9}

A análise eletrocardiográfica foi realizada por 2 cardiologistas experientes; em caso de discordância quanto ao diagnóstico, o traçado seria analisado por serviço especializado em laudos eletrocardiográficos da instituição em que se realizou a pesquisa.

O ecocardiograma transtorácico foi realizado em até 48 horas do último episódio de dor precordial do paciente no PS ou UCO. O equipamento destinado para a realização do exame foi o Vivid E9 da marca GE® (*General Electric Medical System, Norway*) com transdutor “*phased array*” dotado de frequência de emissão de 3,5 megahertz. As imagens obtidas durante o exame foram adquiridas com harmônica, numa repetição de quadros entre 50 e 70 quadros/segundo, na forma de cliques digitais (utilizando uma média de três ciclos consecutivos) e gravadas em CDs para posterior análise numa estação de trabalho, EchoPAC PC version 6.0.1® (*GE VingmedUltrasound*).

De acordo com as diretrizes do comitê da Sociedade Americana de Ecocardiografia e Sociedade Europeia de Ecocardiografia, que padronizaram a aquisição dos planos de cortes tomográficos obtidos durante a realização de exames ecocardiográficos, foram adquiridas por via transtorácica, com o paciente em decúbito lateral esquerdo e monitorizado com eletrocardiograma, imagens de ecocardiografia pelo Bidimensional Doppler espectral (pulsátil e contínuo) e mapeamento com fluxo em cores.¹⁰

Medidas adquiridas:

- Bidimensional: Diâmetro diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo (VE), diâmetro ântero-posterior do átrio esquerdo (AE), diâmetro da raiz da aorta, espessura do septo interventricular e da parede posterior. Volume diastólico e sistólico do VE. Cálculo da fração de ejeção (FE) pelo método de Simpson biplanar modificado do VE.
- Doppler e Mapeamento de Fluxo em Cores: Fluxo mitral com Doppler espectral (pulsátil e contínuo) para análise da função diastólica e quantificação de valvopatia mitral, quando presente. Fluxo aórtico com Doppler espectral (pulsátil e contínuo), para determinação da abertura e fechamento da valva aórtica (marcar o evento sistólico), e quantificação de valvopatia aórtica, quando presente. O diagnóstico e a quantificação das lesões valvares seguiram as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia.¹¹

Artigo Original

A técnica para obtenção do *strain* longitudinal foi feita da seguinte maneira:

- Marcação do evento sistólico por meio do Doppler pulsátil do fluxo aórtico.
- Determinação de três pontos da borda endocárdica em cada uma das seguintes imagens: apical 3 câmaras (na base da parede anterosseptal, na base da parede inferolateral e no ápice), apical 4 câmaras (na base do septo, na base da parede lateral e no ápice) e apical 2 câmaras (na base da parede inferior, na base da parede anterior e no ápice).
- Por meio da ferramenta *Automatic Function Imaging®* (AFI), foi calculada, automaticamente, a deformação de cada um dos 17 segmentos miocárdicos, fornecendo, posteriormente, a deformação global do ventrículo esquerdo (que é a média dos segmentos analisados). O programa fornece as curvas do SL2D e o mapa polar com os valores do *strain* longitudinal em cada segmento.

Foi definido como pico sistólico o máximo valor absoluto da curva do *strain* bidimensional. Foram definidos como território isquêmico os segmentos miocárdicos adjacentes com valor de *strain* alterado, correlacionando-os com a irrigação coronária, conforme o mapa polar demonstrado na Figura 1.

Segundo a literatura,^{7,12,13} as situações citadas abaixo podem gerar alteração da deformidade miocárdica, ou por real prejuízo da deformidade, ou por limitação do *software* para identificar as marcas acústicas durante o ciclo cardíaco:

- Hipertrofia ventricular (HVE) concêntrica;
- Valvopatias aórtica e/ou mitral de grau maior que moderado;
- Ritmo de marca-passo;
- Pelo menos uma das seguintes alterações eletrocardiográficas: bloqueio de ramo esquerdo (BRE), ritmo de fibrilação atrial (FA) e arritmia ventricular complexa;
- Angina instável secundária (anemia aguda, taquiarritmia e infecção);
- IAM prévio ou procedimento de revascularização miocárdica (percutânea ou cirúrgica) prévio e;

- Janela acústica inadequada.

Baseado no exposto, formulamos a hipótese de que a presença de uma dessas alterações citadas pode prejudicar à análise do SL2D na identificação da doença coronária grave em pacientes com AI. Tais conceitos são de fundamental importância para o conhecimento da real aplicabilidade do SL2D nessa população, quando o intuito do exame for avaliar doença coronária responsável pelo quadro agudo.

Pacientes elegíveis para a realização de ecocardiograma bidimensional com *strain* longitudinal foram submetidos ao método por dois profissionais habilitados e experientes, que não tinham acesso as informações quanto à anatomia coronária dos avaliados até a conclusão da pesquisa.

Os resultados dos exames de cateterismo cardíaco (CATE) e Angiografia Coronária por Tomografia Computadorizada (CCTA) também foram analisados. Foi considerada lesão grave estenose maior ou igual a 70% nas coronárias epicárdicas ou estenose maior ou igual a 50% em tronco da coronária esquerda (TCE).

A amostra foi dividida em dois grupos: Grupo A- pacientes em que foi possível a análise pelo SL2D e Grupo B- pacientes em que não foi possível a análise pelo SL2D.

O protocolo de pesquisa foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Instituição.

Não houve interferência na conduta médica individual em decorrência da participação no estudo. Tal conduta foi baseada na rotina do PS e UCO que corresponde às diretrizes norte-americanas e nacionais^{3,14} para o tratamento de pacientes com AI.

Análise estatística

A análise estatística foi feita com o programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 19.0.

Foram realizados os testes de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk para verificação de distribuição normal da nossa amostra. Como a hipótese de normalidade foi rejeitada usamos testes não paramétricos para análise.

Os grupos foram comparados utilizando-se o teste de Mann-Whitney e o teste exato de Fisher conforme adequação.

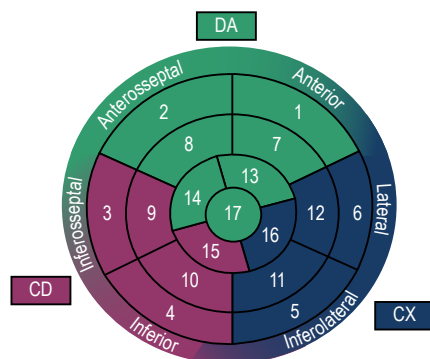


Figura 1 – Mapa Polar com a correlação da irrigação coronária. DA: artéria coronária descendente anterior; CX: artéria coronária circunflexa; CD: artéria coronária direita.

As variáveis contínuas foram apresentadas como mediana e intervalo interquartil e as variáveis categóricas foram expressas em porcentagem (%).

Foi feita a curva ROC para avaliar o poder discriminativo do SL2D na identificação de estenose coronariana grave ($\geq 70\%$) nos pacientes com AI.

O nível de significância adotado foi de 5%.

Resultados

Foram avaliados 93 pacientes com diagnóstico de AI na admissão no PS; entretanto, quinze (16,2%) pacientes foram excluídos da pesquisa por mudança de diagnóstico durante a internação, sendo 13 (14%) casos com IAM sem supra do segmento ST, um (1,1%) com AI pós IAM e um (1,1%) caso com dissecação aórtica do tipo A.

No final 78 pacientes com AI foram pesquisados, sendo quinze (19,2%) elegíveis para análise do *strain* longitudinal.

As principais características clínicas da população estão sumarizadas na tabela 1.

Cerca de 70% da amostra não apresentava alteração na duração ou morfologia do complexo QRS; mais da metade (60,3%) não mostrou alteração na repolarização ventricular. Cinco pacientes (6,4%) apresentaram infradesnívelamento do segmento ST na admissão. As principais alterações eletrocardiográficas encontram-se detalhadas na Tabela 2.

Dos 63 pacientes em que o *strain* longitudinal não foi aplicado, 40 (63,5%) realizaram ecocardiografia bidimensional durante a permanência no PS. Os principais achados ecocardiográficos dessa população, incluindo os quinze pacientes submetidos ao SL2D, encontram-se na Tabela 3.

No total, 50 pacientes completaram a investigação com CATE e cinco com CCTA. No primeiro exame, três pacientes apresentavam lesão grave de TCE (3,9%), 22 (28,2%) de coronária descendente anterior (DA), 21 (26,9%) de coronária direita (CD) e 22 (28,2%) de coronária circunflexa (CX). Nos pacientes submetidos a CCTA, um apresentava lesão grave de DA (1,3%) e um em CD (1,3%).

Durante a internação, 23 pacientes (29,5%) foram submetidos a intervenção. A principal terapia de revascularização foi a angioplastia transluminal coronária (ATC). Em três casos (3,8%) a revascularização foi cirúrgica.

Comparando os pacientes elegíveis para análise do *strain* longitudinal (grupo A) com os não elegíveis (grupo B), verificamos que o grupo B apresentou uma menor proporção de mulheres, maior prevalência de diabetes, maiores dimensões das cavidades esquerdas, maior diâmetro da raiz da aorta e menor função sistólica ao ecocardiograma bidimensional; além de maior taxa de uso de AAS, estatinas e betabloqueadores, conforme os dados da Tabela 4.

As principais causas da não aplicabilidade do *strain* foram a presença de infarto prévio (56,4%), ATC prévia (22,1%), revascularização cirúrgica (RM) prévia (11,5%), RM e ATC prévias (16,7%), e presença das seguintes alterações eletrocardiográficas: BRE, FA, onda Q patológica e ritmo de marcapasso (12,8%).

Tabela 1 – Características clínicas da população estudada (n = 78)

	Mediana [p25– 75]
Idade (anos)	61,5 [53 – 69]
Gênero (%)	
Masculino	60,3%
Feminino	39,4%
IMC (Kg/m ²)	28,16 [24,47 – 30,71]
PAS (mmHg)	137 [122,75 – 154,25]
FC (bpm)	74 [69 – 83,5]
Creatinina sérica (mg/dL)	0,9 [0,7 – 1,1]
GRACE (pontos)	95 [81 – 117]
Troponina (pg/mL)	0,02 [0,01 – 0,05]
Hipertensão arterial (%)	88,5%
Diabetes (%)	38,5%
Tabagismo (%)	32,1%
Dislipidemia (%)	65,4%
História familiar para DAC (%)	19,2%
DAC conhecida (%)	66,7%
Medicações em uso (%)	
IECA	32,1%
BRA	41%
Betabloqueador	65,4%
Ácido acetilsalicílico	82,1%
Outros antiplaquetários	29,5%
Bloqueador dos canais de cálcio	33,3%
Estatina	76,9%
Nitrato	37,2%
Intervenção prévia (%)	
Revascularização cirúrgica	11,5%
Angioplastia	22,1%
Angioplastia + revascularização cirúrgica	16,7%
IAM prévio (%)	56,4%

IMC: índice de massa corpórea; PAS: pressão arterial sistólica; FC: frequência cardíaca; DAC: doença arterial coronariana; IAM: infarto agudo do miocárdio; IECA: inibidor da enzima conversora do angiotensinogênio; BRA: bloqueador do receptor AT-2 da angiotensina.

No grupo A, a maioria dos pacientes apresentava risco baixo ou intermediário, conforme detalhado na Tabela 5.

A avaliação da anatomia coronária revelou lesão grave em TCE em 1 caso (6,7%). O número de doentes com lesões graves nas artérias coronárias DA, CX e CD foi de 2 (13,3%), 4 (26,7%) e 4 (26,7%), respectivamente.

A avaliação do SL2D revelou um valor de *strain* global reduzido naqueles que apresentavam lesão grave em alguma artéria coronária epicárdica (17,1 [3,1] versus 20,2 [6,7] com $p = 0,014$), área sob a curva ROC 0,875, conforme demonstrado Figuras 2 e 3.

Tabela 2 – Achados eletrocardiográficos (n = 78)

Alteração	Frequência (%)
DCRE	10,3%
BRD	3,8%
BDASE	2,6%
BRD + BDASE	2,6%
BRE	3,8%
Onda Q patológica	3,8%
Ritmo de marcapasso	3,8%
FA alta resposta	1,3%
ARV anterossseptal	5,1%
ARV anterior	5,1%
ARV inferior	9%
ARV lateral	7,7%
ARV difusa	11,5%
Infra/ST > 0,5 mm	1,3%

DCRE: distúrbio de condução pelo ramo esquerdo; BRD: bloqueio de ramo direito; BDASE: bloqueio divisional anterossuperior esquerdo; ARV: alteração de repolarização ventricular. FA: fibrilação atrial; BRE: bloqueio de ramo esquerdo.

A avaliação do *strain* segmentar demonstrou associação entre lesão grave em CX e redução do *strain* longitudinal do segmento basal da parede lateral (14[5] versus 21 [10] com $p = 0,04$ e área sob a curva ROC = 0,864), além de associação entre lesão grave em CD e redução do *strain* longitudinal do segmento basal da parede inferior (12,5 [6] versus 19 [8] com $p = 0,026$ e área sob a curva ROC = 0,86).

Discussão

A aquisição de imagens pelo ST, com determinação do *strain* longitudinal, permite uma avaliação mais completa da função miocárdica, podendo detectar alterações sutis na contratilidade segmentar de pacientes com cardiopatia isquêmica, com boa reprodutibilidade inter e intraobservador.^{7,12} Dessa forma, o método vem ganhando cada vez mais espaço na avaliação de doença arterial coronariana (DAC), com grande número de estudos produzidos nos últimos anos.¹⁵⁻¹⁷

O presente estudo é um dos pioneiros na avaliação da aplicabilidade do *strain* longitudinal em pacientes com AI atendidos em Pronto Atendimento de um Hospital Cardiológico de nível Terciário.

As características clínicas, eletrocardiográficas e ecocardiográficas da população estudada demonstram a complexidade dos pacientes com DAC. Isso provavelmente justifica a baixa aplicabilidade do método, visto que existem muitas variáveis (existentes na maioria dos pacientes estudados) que poderiam prejudicar a detecção de deformidade reduzida por isquemia. Destacamos que na população estudada 56,1% tinham infarto prévio e 44,6% tinham procedimento cardíaco prévio (ATC, RM ou ambos).

Tabela 3 – Achados ecocardiográficos (n = 55)

Variável	Mediana [p25 – p75]
FEVE Simpson	0,59 [0,5 – 0,65]
AE (mm)	39 [36 – 42]
DDFVE (mm)	51 [48 – 56]
DSFVE (mm)	32 [30 – 37,75]
Septo (mm)	10 [9 – 11]
Parede posterior (mm)	9 [9 – 11]
Índice de massa (g/m ²)	124,5 [110 – 153,5]
PSAP (mmHg)	32 [31 – 36]
Raiz da aorta (mm)	34 [31 – 36]

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; AE: medida do átrio esquerdo; DDFVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; DSFVE: diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo; PSAP: pressão sistólica de artéria pulmonar.

Shimoni et al.,¹⁸ avaliaram o SL2D em 97 pacientes hospitalizados com angina e função ventricular normal; destes, 69 pacientes apresentaram doença coronária importante. A análise do *strain* global foi de $-17,3 \pm 2,4$ com uma área sob a curva ROC (AUC) de 0,80 para identificar DAC importante em pacientes com angina; no subgrupo dos pacientes com angina instável o *strain* global também demonstrou boa acurácia em predizer DAC obstrutiva angiográfica (AUC = 0,86).¹⁸ Os achados desse estudo são semelhantes aos que encontramos em relação a acurácia diagnóstica do *strain* para identificar DAC importante na angina, entretanto, não houve referência quanto a aplicabilidade do método na amostra.

Verificamos no presente estudo uma associação estatisticamente significativa entre valores reduzidos do *strain* global com a presença de DAC anatomicamente grave, e acurácia similar a dados disponíveis na literatura.¹⁹ Quando analisado o *strain* segmentar, encontramos uma associação significativa apenas na redução da deformidade do segmento basal das paredes lateral e inferior, com estenose $\geq 70\%$ nas coronárias CX e CD, respectivamente. Acreditamos que os achados do *strain* segmentar seriam mais robustos se a amostra fosse maior.

Em metanálise publicada em 2016 com 1385 pacientes incluídos em 10 estudos, o *strain* global longitudinal demonstrou boa acurácia em detectar DAC moderada a importante em pacientes sintomáticos com AUC de 0,81, sensibilidade de 74,4% e especificidade de 72,1%.¹⁹

Apesar da baixa aplicabilidade do SL2D no PS e UCO, muito provavelmente decorrente do perfil de pacientes que nossa instituição atende, as evidências atuais e nossos achados indicam que esse método pode ser exame complementar no algoritmo diagnóstico de DAC e ferramenta útil na avaliação precoce da isquemia.

Conclusão

Em 80,8% dos casos, não foi possível aplicar o *strain* longitudinal, devido principalmente, aos seguintes critérios:

Tabela 4 – Características clínicas e ecocardiográficas dos pacientes submetidos à análise do *strain* longitudinal (grupo A, n = 15), em comparação aos não submetidos (grupo B, n = 63)

	Grupo A		Grupo B		Valor de p
	Mediana	Intervalo interquartil	Mediana	Intervalo interquartil	
Idade (anos)	57	16	62	16	0,899
Gênero (%)					
Masculino	33,3%		66,7%		0,037
Feminino	66,7%		33,3%		
IMC (Kg/m ²)	28,62	7,2	28,12	6,56	0,903
PAS (mmHg)	143	33	137	31	0,510
FC (bpm)	78	23	74	14	0,824
Creatinina (mg/dL)	0,7	0,5	0,9	0,3	0,127
GRACE (pontos)	94	27	97	36	0,287
Hipertensão arterial (%)	80%		90,5%		0,363
Diabetes (%)	13,3%		44,4%		0,037
Tabagismo (%)	33,3%		31,7%		1
Dislipidemia (%)	60%		66,7%		0,764
História familiar para DAC (%)	26,7%		17,5%		0,470
FEVE Simpson	0,65	0,08	0,55	0,18	0,006
AE (mm)	37	5	40	9	0,009
DDFVE (mm)	48	5	53,5	9	0,007
DSFVE (mm)	31	6	37	7	0,112
Septo (mm)	10	2	10	3	0,668
Parede posterior (mm)	9	1	10	2	0,118
Índice de massa (g/m ²)	109	49	133,5	26	0,095
PSAP (mmHg)	34	13	29,5	10	0,895
Raiz da aorta (mm)	31	4	35	4	0,006
Medicações em uso (%)					
IECA	33,3%		31,7%		1
BRA	20%		46%		0,084
Betabloqueador	20%		76,2%		< 0,001
Ácido acetilsalicílico	60%		87,3%		0,023
Bloqueador dos canais de cálcio	26,7%		34,9%		0,762
Estatina	53,3%		82,5%		0,035
Nitrato	40%		36,5%		1

IMC: índice de massa corporal; PAS: pressão arterial sistólica; FC: frequência cardíaca; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; AE: medida do átrio esquerdo; DDFVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; DSFVE: diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo; PSAP: pressão sistólica de artéria pulmonar; IECA: inibidor da enzima conversora do angiotensinogênio; BRA: bloqueador do receptor AT-2 da angiotensina. Utilizado Mann-Whitney para variáveis contínuas (expressas em mediana e intervalo interquartil) e teste exato de Fisher para as categóricas (expressas em porcentagem).

Tabela 5 – Escore de risco dos pacientes submetidos à análise do *strain* longitudinal

Escore	Frequência (%)
GRACE	
≤ 108 pontos	86,7%
109-139 pontos	13,3%
≥ 140 pontos	0%

GRACE - Baixo risco - ≤ 108, moderado risco - 109 a 139, ≥ 140 - alto risco

presença de infarto prévio ou revascularização (percutânea ou cirúrgica) prévia. Acreditamos que aplicabilidade do método num perfil de pacientes com menor complexidade clínica seria maior, devido às limitações técnicas do método.

A despeito dessa limitação, podemos observar que o *strain* global demonstrou correlação com presença de lesão coronária anatomicamente grave. Desta forma, o SL2D poderia ser incluído no arsenal diagnóstico de AI, nas unidades de emergência, visto que é um exame não invasivo e com informação diagnóstica disponibilizada em curto espaço de tempo.

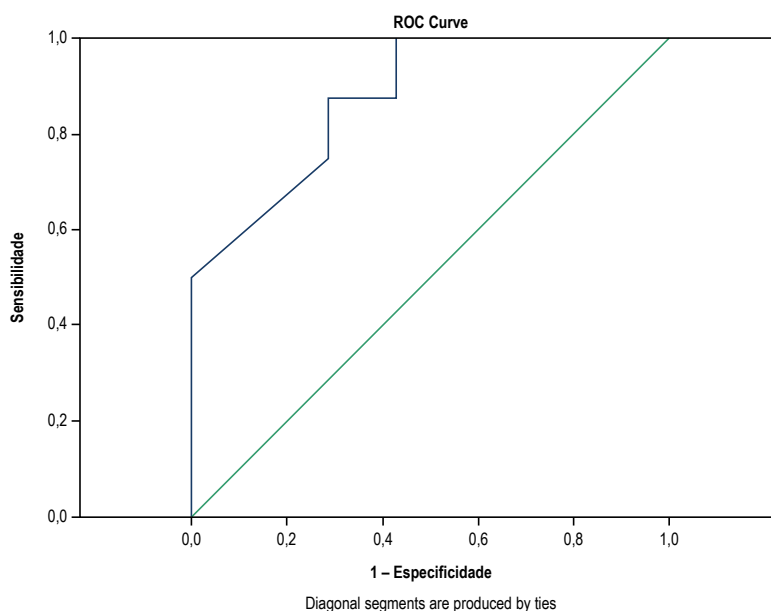


Figura 2 – Curva ROC para avaliar a capacidade do strain global em identificar lesão grave (>70%) em alguma artéria coronária epicárdica. Área sob a curva ROC 0,875, com $p < 0,014$.

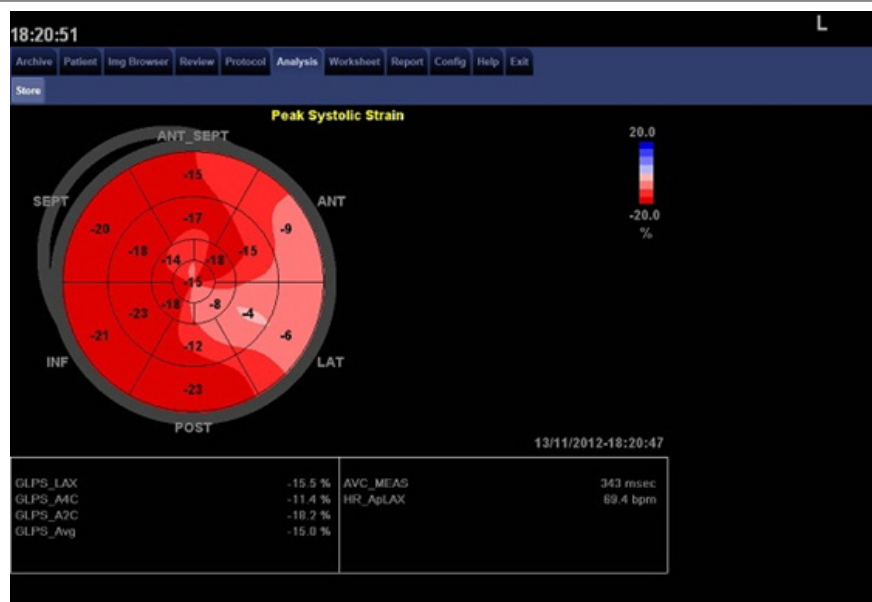


Figura 3 – Caso de paciente com angina instável, artéria coronária descendente anterior com lesão de 90% no terço proximal e artéria coronária circunflexa com lesão de 70% no terço médio.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Santos NSS, Vilela AA, Barretto RBM, Rezende MO, Ferreira MC, Andrade AJA, Scorsioni NHG, Queiroga OX, Le Bihan D; Obtenção de dados: Santos NSS, Vilela AA, Vale MP, Rezende MO, Ferreira MC, Andrade AJA, Scorsioni NHG, Queiroga OX; Análise e interpretação dos dados: Santos NSS, Vilela AA, Barretto RBM, Vale MP, Rezende MO, Ferreira MC, Andrade AJA,

Scorsioni NHG, Queiroga OX, Le Bihan D; Análise estatística e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Santos NSS, Vilela AA, Rezende MO, Ferreira MC, Andrade AJA, Scorsioni NHG, Queiroga OX; Obtenção de financiamento e Redação do manuscrito: Vilela AA.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

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

Referências

1. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB Trial. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. *Circulation*. 1994;89(4):1545-56. doi: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.89.4.1545>.
2. Braunwald E. Unstable angina: a classification. *Circulation*. 1989;80(2):410-4. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.80.2.410>.
3. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE, et al. 2012 ACCF/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(23):e179-347. doi: [10.1016/j.jacc.2013.01.014](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.01.014). Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(11):1040-1.
4. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(4):789-93. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.10.040>.
5. Choi JO, Cho SW, Song YB, Cho SJ, Song BG, Lee SC, et al. Longitudinal 2D strain at rest predicts the presence of left main and three vessel coronary artery disease in patients without regional wall motion abnormality. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10(5):695-701. doi: [10.1093/ejehocardiography/jep041](https://doi.org/10.1093/ejehocardiography/jep041).
6. Perk C, Tunick PA, Kronzon I. Non-Doppler two-dimensional strain imaging by echocardiography—from technical considerations to clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007;20(3):234-43. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2006.08.023>.
7. Geyer H, Caracciolo G, Abe H, Wilansky S, Carerj S, Gentile F, et al. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010; 23(4):351-69. doi: [10.1016/j.echo.2010.02.015](https://doi.org/10.1016/j.echo.2010.02.015). Erratum in: *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(7):734.
8. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, et al; Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med*. 2003;163(19):2345-53. doi: [10.1001/archinte.163.19.2345](https://doi.org/10.1001/archinte.163.19.2345).
9. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, et al; Grace Investigators. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA*. 2004;291(22):2727-33. doi: [10.1001/jama.291.22.2727](https://doi.org/10.1001/jama.291.22.2727).
10. 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):1440-1463. doi: [10.1016/j.echo.2005.10.005](https://doi.org/10.1016/j.echo.2005.10.005).
11. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(2):252-89. doi: [10.1016/j.jacc.2017.03.011](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.03.011).
12. Del Castillo JM, Herszkowicz N, Ferreira C. Speckle tracking—a contratilidade miocárdica em sintonia fina. *Rev bras ecocardiogr imagem cardiovasc*. 2010;23(3):46-54.
13. Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, Shir V, Peleg E, Binenbaum M, et al. Two dimensional strain: a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17(10):1021-9. doi: [10.1016/j.echo.2004.06.019](https://doi.org/10.1016/j.echo.2004.06.019).
14. Nicolau JC, Timerman A, Marin-Neto JA, Piegas LS, Barbosa CJ, Franci A, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. [Guidelines of Sociedade Brasileira de Cardiologia for unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction (II edition, 2007) 2013-2014 update]. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(3 Suppl 1):1-61. doi: <http://dx.doi.org/10.5935/abc.2014S001>.
15. Eek C, Grenne B, Brunvand H, Aakhus S, Endresen K, Smiseth AO, et al. Strain echocardiography predicts acute coronary occlusion in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11(6):501-8. doi: [10.1093/ejehocardiography/jeq008](https://doi.org/10.1093/ejehocardiography/jeq008).
16. Grenne B, Eek C, Sjøli B, Dahlslett T, Uchto M, Hol PK, et al. Acute coronary occlusion in non-ST-elevation acute coronary syndrome: outcome and early identification by strain echocardiography. *Heart*. 2010;96(19):1550-6. doi: [10.1136/hrt.2009.188391](https://doi.org/10.1136/hrt.2009.188391).
17. Dahlslett T, Karlsen S, Grenne S, Eek C, Sjøli B, Skulstad H, et al. Early assessment of strain echocardiography can accurately exclude significant coronary artery stenosis in suspect non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(5):512-9. doi: [10.1016/j.echo.2014.01.019](https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.01.019).
18. Shimon S, Gendelman C, Ayzenberg O, Smirin N, Lysyansky P, Edri O, et al. Differential effects of coronary artery stenosis on myocardial function: the value of myocardial strain analysis for the detection of coronary artery disease. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24(7):748-57. doi: [10.1016/j.echo.2011.03.007](https://doi.org/10.1016/j.echo.2011.03.007).
19. Liou K, Negishi K, Ho S, Russell EA, Cranney G, Ooi SY. Detection of obstructive coronary artery disease using peak systolic global longitudinal strain derived by two-dimensional speckle-tracking: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(8):724-35.e4. doi: [10.1016/j.echo.2016.03.002](https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.03.002).



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

Speckle Tracking Ecocardiografia na Síndrome Coronariana Aguda. Pronta para Uso?

Speckle-Tracking Echocardiography - Ready for Use in Acute Coronary Syndrome?

Brivaldo Markman Filho

Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE - Brasil

O envelhecimento populacional e o aumento da prevalência de fatores de risco como hipertensão arterial e diabetes, associados principalmente à obesidade, contribuem sobremaneira para a elevação das internações de pacientes com Síndromes Coronarianas Agudas (SCA).^{1,2} A estratificação de risco das SCA, entre as quais se destaca aqui a Angina Instável (AI), é mandatória, visto que compreende pacientes com prognósticos diversos.^{3,4} Neste cenário, a definição anatômica da artéria culpada, por meio da cinecoronariografia, seguida de intervenção percutânea, tem sido a conduta referendada na atualidade para pacientes de moderado a alto risco.⁵ A ecodopplercardiografia tem papel importante na sala de emergência para avaliação funcional do ventrículo esquerdo (VE) e para descartar outras etiologias que possam confundir o diagnóstico.⁶

Recentemente, a técnica de aferição da deformação do miocárdio (*strain*) baseada no rastreamento de pontos (*speckle tracking*) pela ecocardiografia bidimensional (2D-STE) tem se destacado por sua aplicabilidade na prática clínica.⁷ Sua elevada sensibilidade para mensurar a função sistólica e identificar disfunção subclínica de VE, quando comparado à fração de ejeção do VE e aos parâmetros de função diastólica, estende sua aplicabilidade e a torna técnica de valor adicional em diversas situações da cardiologia.⁸

Para o diagnóstico da isquemia miocárdica, embora existam dados promissores, a 2D-STE ainda não está suficientemente padronizada para ser recomendada rotineiramente. As características inerentes à própria técnica afetam sua aplicabilidade, tanto na fase aguda do evento isquêmico, quanto na fase crônica, dado que deformidades ventriculares prévias dificultam a interpretação do exame.⁹

Nesse contexto, o estudo de dos Santos et al.,¹⁰ nos traz uma investigação pioneira sobre a real aplicabilidade do *Strain* longitudinal de VE na AI. Nessa série, os autores descrevem a frequência de indicação do 2D-STE em emergência cardiológica e avaliam os valores do *strain* em pacientes com

lesões graves de artérias coronárias. Nós destacamos alguns achados de interesse nesse estudo.

Os autores avaliaram 78 pacientes com suspeita clínica de AI quanto a indicação do 2D-STE e observaram que sua aplicabilidade foi inferior a 20% da amostra. A presença de infarto e intervenção percutânea prévios se configuraram como as limitações mais frequentes ao uso do 2D-STE, presentes em mais da metade da casuística. Esses achados ressaltam a limitação do método na avaliação da doença coronariana na emergência.

Em seguida, os pacientes elegíveis e não elegíveis foram comparados para realização do 2D-STE. Os autores não observaram padrão de associação entre a sua aplicabilidade e as variáveis clínicas aqui analisadas, exceto que a presença de diabetes foi significativamente mais frequente no grupo dos não elegíveis. Embora o poder do teste seja limitado neste desenho de estudo, esse achado levantaria a hipótese de que a presença de diabetes, geralmente associada a um pior prognóstico, poderia se configurar em limitação para aplicação do 2D-STE.

Também de interesse nessa série foram os resultados relativos à acurácia do 2D-STE. A realização da cinecoronariografia confirmou a presença de lesão coronariana grave na maioria dos quinze pacientes elegíveis para o 2D-STE. Além disso, os autores observaram que o *strain* global esteve significativamente reduzido naqueles que apresentavam lesão grave em alguma artéria coronária epicárdica e que, o *strain* longitudinal demonstrou redução significativa nos segmentos basais das paredes inferior e lateral do VE nas lesões de coronárias direita e circunflexa. Nos chama a atenção o fato de que não houve associação do *strain* miocárdico com lesão grave de descendente anterior, provavelmente devido ao tamanho da amostra, conforme descrito pelos autores. Esses achados corroboram o conhecimento atual, pois é sabido que os valores mais reduzidos do *strain* global e territorial, correlacionam-se com a extensão do miocárdio isquêmico correspondente aos vasos coronarianos afetados.¹¹

Em suas conclusões, os autores sugerem que o 2D-STE pode auxiliar na definição de condutas ao paciente assistido em situação de emergência para investigação de doença coronariana. À luz do conhecimento atual, no entanto, a recomendação da aplicação do 2D-STE para rotina de atendimento a esses pacientes ainda prescinde de estudos que embasem essa indicação. Sendo assim, seja em emergências cardiológicas de setor público, seja em nível privado, aguardemos por esse momento utilizando o bom senso, e façamos uma reflexão antes de indicarmos um método diagnóstico viável, mas ainda não formalmente recomendado.

Palavras-chave

Síndrome Coronariana Aguda; Speckle Tracking; Strain; Ecocardiografia; Doppler; Fatores de Risco/prevalência.

Correspondência: Brivaldo Markman Filho •

Av. Visconde de Jequitinhonha, 2544/1902. CEP 51130-020, Recife, PE – Brasil

E-mail: brivaldomarkman@uol.com.br

DOI: 10.5935/abc.20180061

Referências

1. Damman P, Clayton T, Wallentin L, Lagerqvist B, Fox KA, Hirsch A, et al. Effects of age on long-term outcomes after a routine invasive or selective invasive strategy in patients presenting with non-ST segment elevation acute coronary syndromes: a collaborative analysis of individual data from the FRISC II – ICTUS – RITA 3 (FIR) trials. *Heart*. 2012;98(3):207-13.
2. Alame AJ, Karatasakis A, Karacsonyi J, Danek B, Resendes E, Parachini JR, et al. Comparison of the American College Cardiology/American Heart Association and the European Society of Cardiology guidelines for the management of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Coron Artery Dis*. 2017;28(4):294-300.
3. Fox KA, Fitzgerald G, Puymirat E, Huang W, Carruthers K, Simon T, et al. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. *BMJ Open*. 2014;4(2):e004425.
4. Markman Filho B, Almeida MC, Markman M, Chaves A, Moretti MA, Ramires JA, et al. Stratifying the risk in unstable angina with dobutamine stress echocardiography. *Arq Bras Cardiol*. 2006;87(3):294-9.
5. Bawamia B, Mehran R, Qiu W, Kunadian V. Risk scores in acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention: a review. *Am Heart J*. 2013;165(4):441-50.
6. Nicolau JC, Timmerman A, Marin-Neto JA, Piegas LS, Barbosa CJ, Franci A, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. [Guidelines of Sociedade Brasileira de Cardiologia for unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction (II edition, 2007) 2013-2014 update]. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(3 Suppl 1):1-61.
7. Mondillo S, Galderisi M, Mele D, Cameli M, Lomoriello VS, Zacá V, et al; Echocardiography Study Group Of The Italian Society Of Cardiology (Rome, Italy). Speckle-tracking echocardiography. a new technique for assessing myocardial function. *J Ultrasound Med*. 2011;30(1):71-83.
8. Almeida AL, Gjesdal O, Mewton N, Choi EY, Teixeira-Tura G, Yoneyama K, Lima JA. Speckle-tracking pela ecocardiografia bidimensional – aplicações clínicas. *Rev Bras Ecocardiogr Imagem Cardiovasc*. 2013;26(1):38-49.
9. Smiseth AO, Torp H, Opdahl A, Haugaa KH, Urheim S. Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making? *Eur Heart J*. 2016;37(15):1196-207.
10. dos Santos NS, Vilela AA, Barretto RB, Vale MP, Rezende MO, Ferreira MC, et al. Aplicabilidade do Strain Longitudinal do Ventrículo Esquerdo na Angina Instável. *Arq Bras Cardiol*. 2018; 110(4):354-361.
11. Liou K, Negishi K, Ho S, Russel EA, Cranney G, Ooi, SY. Detection of obstructive coronary artery disease using peak systolic global longitudinal strain derived by two-dimensional speckle tracking: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(8):724-35.



Infecção em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Descompensada: Mortalidade Hospitalar e Evolução

Infection in Patients with Decompensated Heart Failure: In-Hospital Mortality and Outcome

Juliano Novaes Cardoso, Carlos Henrique Del Carlo, Mucio Tavares de Oliveira Junior, Marcelo Eidi Ochiai, Roberto Kalil Filho, Antônio Carlos Pereira Barretto

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

Resumo

Fundamento: A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome cujas formas avançadas têm mau prognóstico, que é mais agravado pela presença de comorbidades.

Objetivo: Avaliamos o impacto da infecção em pacientes com IC descompensada que internaram em hospital universitário terciário de São Paulo.

Métodos: Estudamos 260 pacientes consecutivos que internaram em nossa unidade com IC descompensada. Avaliamos a presença de infecção e de outras morbidades. Avaliaram-se mortalidade hospitalar e evolução após a alta. A chance de óbito foi estimada pela análise de regressão logística univariada para as variáveis estudadas. Considerou-se $P < 0,05$ significativo.

Resultados: Dos pacientes estudados, 54,2% eram homens, sendo a idade média $\pm$ DP de $66,1 \pm 12,7$ anos. Durante a internação, 119 pacientes (45,8%) apresentaram infecção: 88 (33,8%) tiveram diagnóstico de infecção pulmonar e 39 (15%), de infecção urinária. A mortalidade hospitalar ocorreu em 56 pacientes (21,5%) e, após a alta, 36 pacientes (17,6%) morreram no seguimento. Durante a internação, 26,9% do grupo com infecção morreu vs 17% do grupo sem infecção ($p = 0,05$). Entretanto, após a alta, a mortalidade foi menor no grupo com infecção: 11,5% vs 22,2% ($p = 0,046$).

Conclusões: Infecção é uma comorbidade frequente entre os pacientes com IC internados para compensação, causando um aumento da mortalidade durante a hospitalização. Entretanto, após a alta, os pacientes inicialmente com infecção apresentaram melhor evolução. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(4):364-370)

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca / complicações; Mortalidade; Hospitalização; Comorbidade; Pneumopatias / complicações; Sistema Urinário / fisiopatologia.

Abstract

Background: Heart failure (HF) is a syndrome, whose advanced forms have a poor prognosis, which is aggravated by the presence of comorbidities.

Objective: We assessed the impact of infection in patients with decompensated HF admitted to a tertiary university-affiliated hospital in the city of São Paulo.

Methods: This study assessed 260 patients consecutively admitted to our unit because of decompensated HF. The presence of infection and other morbidities was assessed, as were in-hospital mortality and outcome after discharge. The chance of death was estimated by univariate logistic regression analysis of the variables studied. The significance level adopted was $P < 0.05$.

Results: Of the patients studied, 54.2% were of the male sex, and the mean age $\pm$ SD was 66.1 ± 12.7 years. During hospitalization, 119 patients (45.8%) had infection: 88 (33.8%) being diagnosed with pulmonary infection and 39 patients (15.0%), with urinary infection. During hospitalization, 56 patients (21.5%) died, and, after discharge, 36 patients (17.6%). During hospitalization, 26.9% of the patients with infection died vs 17% of those without infection ($p = 0.05$). However, after discharge, mortality was lower in the group that had infection: 11.5% vs 22.2% ($p = 0.046$).

Conclusions: Infection is a frequent morbidity among patients with HF admitted for compensation of the condition, and those with infection show higher in-hospital mortality. However, those patients who initially had infection and survived had a better outcome after discharge. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(4):364-370)

Keywords: Heart Failure / complications; Mortality; Hospitalization; Comorbidity; Lung Diseases / complications; Urinary Tract / physiopathology.

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

Correspondência: Juliano Novaes Cardoso •

Rua Joaquin Ferreira, 147, apto 161 bloco Perdizes, CEP 05033-080, Água Branca, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: juliano@cardiol.br, juliano.cardoso@incor.usp.br

Artigo recebido em 11/05/2017, revisado em 02/09/2017, aceito em 12/09/2017

DOI: 10.5935/abc.20180037

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é a causa de hospitalização mais frequente entre os diagnósticos cardiológicos nos pacientes com mais de 65 anos no Brasil e no mundo.^{1,2} A IC em geral é controlada nos consultórios, mas nas formas avançadas ou quando o paciente apresenta alguma doença associada ou comorbidade, eles podem descompensar e a hospitalização é necessária.³ Vários fatores podem contribuir para a exacerbação da IC, dentre eles síndrome coronária aguda, arritmias e doença respiratória aguda foram identificadas como os mais frequentes fatores precipitantes de descompensação cardíaca.² No Registro OPTIMIZE-HF, a síndrome coronária aguda e a doença respiratória aguda foram associadas a maior mortalidade durante a internação.⁴ Em nosso hospital, em pesquisa na Unidade de Emergência, os fatores associados a descompensação foram a não aderência ao tratamento, insuficiência renal, arritmias e quadros infecciosos.⁵ Procuramos neste artigo analisar o papel da infecção na evolução dos pacientes internados em nossa unidade, que é uma enfermaria retaguarda do setor de Emergência.

Métodos

Este é um estudo de coorte, onde analisamos 260 pacientes hospitalizados de forma consecutiva no ano de 2014 devido a IC descompensada em nossa enfermaria, que é retaguarda da Unidade de Emergência do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Só foi considerada a primeira internação de cada paciente. Todos estavam em classe funcional III ou IV, pela classificação da *New York Heart Association* (NYHA). Os pacientes foram acompanhados por até um ano, e todos foram submetidos a avaliação clínica, ecocardiográfica e laboratorial.

Analisamos dados de identificação, etiologia da cardiopatia, comorbidades, achados clínicos como frequência cardíaca e pressão arterial na primeira avaliação, perfil clínico hemodinâmico, dados do ecocardiograma e da avaliação laboratorial realizada. O diagnóstico de IC foi feito através dos critérios de Framingham, uso do peptídeo natriurético tipo B (BNP) em caso de dúvida diagnóstica e foi realizada a avaliação da fração de ejeção pelo ecocardiograma bidimensional com doppler colorido. As comorbidades foram identificadas com base na descrição dos médicos que atenderam os pacientes. A insuficiência renal foi confirmada pela presença de níveis elevados de ureia e creatinina. Diabetes mellitus foi confirmado pela prescrição de medicamentos hipoglicemiantes na internação. O hipotireoidismo foi identificado quando da presença de prescrição de levotiroxina ou elevação dos níveis de TSH. Fibrilação atrial foi diagnosticada com base no traçado eletrocardiográfico. A infecção pulmonar foi diagnosticada com base nos sinais e sintomas, além de radiografia de tórax, hemograma e PCR. A infecção urinária foi diagnosticada com base nos sinais e sintomas, em associação ao exame de sangue, urina tipo 1 e urocultura. Analisamos as características dos pacientes com diagnóstico de infecção e comparamos com os sem infecção.

Análise estatística

O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para testar a normalidade dos dados ($p > 0,05$ = distribuição normal). Na apresentação das características da população, as variáveis contínuas com distribuição normal são apresentadas como média $\pm$ desvio padrão. As variáveis contínuas com distribuição não normal são apresentadas como mediana (intervalo interquartil 25% - 75%). As variáveis categóricas são apresentadas como número (porcentagem).

Na comparação dos grupos, as variáveis contínuas são apresentadas como média $\pm$ desvio padrão. Foram utilizados o teste *t* de Student não pareado para as variáveis com distribuição normal e o teste *U* de Mann-Whitney para as variáveis com distribuição não normal. Na comparação das variáveis categóricas, foi utilizado o teste de associação do qui-quadrado ou o teste Exato de Fisher. Todos os testes utilizados são bicaudais e o valor de $p < 0,05$ foi considerado como estatisticamente significativo. Todas as análises estatísticas foram realizadas com o software estatístico *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS).

Resultados

Foram incluídos 260 pacientes, com idade média de 66,1 anos (12,7), sendo 54,2% do sexo masculino. Os pacientes foram acompanhados durante a hospitalização e após a alta. O acompanhamento foi de 240,05 dias - erro padrão = 10,47 (Intervalo de Confiança de 95% = 219,52 - 260,57 dias). Durante a internação 119 pacientes (45,8%) apresentaram infecção, 88 (33,8%) tiveram diagnóstico de infecção pulmonar e 39 pacientes (15,0%), de infecção urinária. Oito pacientes apresentaram infecção pulmonar⁷ e urinária concomitantemente. A insuficiência renal esteve presente em 142 pacientes (54,6%), doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) em 34 pacientes (13,1%)⁷, hipotireoidismo em 47 pacientes (18,1%), diabetes mellitus em 95 pacientes (36,5%) e fibrilação atrial em 119 pacientes (45,8%). Na Tabela 1 apresentamos as principais características da população estudada. Dos pacientes estudados, 170 (65,4%) apresentavam IC com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) $< 40\%$, 37 (14,2%) apresentavam FEVE entre 40% e 49%, e 53 (20,4%) apresentavam FEVE $\geq 50\%$.

O tempo de internação médio foi de 28,6 dias (20,52). Durante a hospitalização, 56 pacientes (21,5%) morreram. Em 30 dias após a alta, 58 pacientes (28,43%) necessitaram passar no pronto-socorro e 28 (13,73%) necessitaram de nova internação.

Quando comparamos os grupos com e sem infecção, observamos que as características como idade, sexo, hemoglobina, pressão arterial, frequência cardíaca e FEVE foram semelhantes (Tabela 2). A insuficiência renal esteve presente em 73 pacientes (61,3%) do grupo com infecção vs 69 pacientes (48,9%) do grupo sem infecção ($p = 0,045$). A dose média de furosemida foi semelhante nos grupos, sendo 68,06 mg/dia (37,58) nos infectados vs 71,84 mg/dia (39,23) nos sem infecção ($p = 0,568$). No grupo com infecção, a mortalidade durante o acompanhamento total ocorreu em 42 pacientes (35,3%) vs 50 pacientes (35,5%) do

Tabela 1 – Características da população

Característica	P (K-S)	N = 260 pacientes
Idade (anos)	0,062	66,1 ± 12,7
Sexo masculino – n (%)	-	141 (54,2)
Etiologia da IC – n (%)		
Chagásica	-	46 (17,7)
Isquêmica	-	97 (37,3)
Não isquêmica, não chagásica	-	117 (45,0)
Comorbidades – n (%)		
Insuficiência renal	-	142 (54,6)
DPOC	-	34 (13,1)
Hipotireoidismo	-	47 (18,1)
Diabetes mellitus	-	95 (36,5)
Fibrilação atrial	-	119 (45,8)
Infecção urinária	-	39 (15,0)
Pneumonia	-	88 (33,8)
Infecção (qualquer foco)	-	119 (45,8)
Sinais vitais		
PAS (mmHg)	< 0,001	100,0 (82,8 - 120,0)
PAD (mmHg)	< 0,001	60,0 (56,0 - 80,0)
FC (bpm)	0,005	80,0 (70,0 - 98,0)
Ecocardiograma		
DDVE (mm)	0,523	62,0 ± 10,4
AE (mm)	0,071	48,4 ± 7,2
FEVE (%)	< 0,001	30,0 (25,0 - 45,0)
PAP (mmHg)	0,392	51,3 ± 15,6
Perfil hemodinâmico – admissão – n (%)		
Perfil B	-	131 (50,4)
Perfil C	-	111 (42,7)
Perfil L	-	18 (6,9)
Laboratório		
Hemoglobina (g/dl)	0,851	13,1 ± 2,3
Ureia (mg/dL)	0,019	79,0 (51,0 - 108,0)
Creatinina (mg/dL)	< 0,001	1,6 (1,2 - 2,0)
Sódio	0,014	138,0 (134,0 - 140,0)
Potássio	0,002	4,3 (4,0 - 4,9)
Proteína C-Reativa	< 0,001	18,0 (7,5 - 53,6)
CKMB massa	< 0,001	2,0 (1,4 - 3,6)
Troponina I	< 0,001	0,05 (0,022 - 0,107)
BNP	< 0,001	1020,0 (457,5 - 2014,3)

P (K-S), teste de Kolmogorov-Smirnov ($p > 0,05$ = distribuição normal). Os dados são apresentados como média ± desvio padrão para as variáveis contínuas com distribuição normal ou mediana (intervalo interquartil 25% - 75%) para as variáveis contínuas com distribuição não normal. As variáveis categóricas são apresentadas como número (porcentagem). DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FC: frequência cardíaca; DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo; FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda; PAP: pressão arterial pulmonar.

grupo sem infecção ($p = 0,977$). A mortalidade hospitalar ocorreu em 32 pacientes (26,9%) no grupo com infecção vs 24 pacientes (17%) no grupo sem infecção ($p = 0,054$). Quando analisamos apenas os pacientes que receberam alta, a morte ocorreu em 10 pacientes (11,5%) durante o

seguimento no grupo que teve infecção vs 26 pacientes (22,2%) no grupo sem infecção ($p = 0,047$).

Na Tabela 3, apresentamos as características relacionadas com a mortalidade hospitalar e na Tabela 4 a mortalidade durante todo seguimento. A insuficiência renal ocorreu em

Tabela 2 – Comparação das características dos pacientes em relação a infecção

Característica	Infecção		p*
	Sim (n = 119)	Não (n = 141)	
Idade (anos)	67,33 ± 12,18	65,03 ± 13,04	0,147
Sexo masculino - n (%)	58 (48,7)	83(58,9)	0,102
Hemoglobina (g/dl)	12,93 ± 1,93	13,25 ± 2,47	0,251
PAS (mmHg)	100,0 (83,5 – 123,5)	96 (81,5 – 120,0)	0,109
PAD (mmHg)	61,0 (53,0 – 80,0)	60,0 (56,0 – 76,0)	0,701
FC (bpm)	84,0 (70,0 – 100,0)	80,0 (67,8 – 94,5)	0,493
FEVE (%)	30,0 (25,0 – 46,0)	30 (25,0 – 45,0)	0,019
DDVE (mm)	60,60 ± 10,07	63,24 ± 10,46	0,044
DSVE (mm)	48,72 ± 12,52	52,45 ± 12,74	0,022
Ureia (mg/dL)	78,0 (56,0 – 107,0)	79,0 (49,3 – 108,0)	0,391
Creatinina (mg/dL)	1,62 (1,23 – 2,17)	1,54 (1,22 – 2,00)	0,680
Insuficiência renal - n (%)	73 (61,3)	69 (48,9)	0,045
Dia internados	29,43 ± 19,43	21,3 ± 27,89	0,546
Mortalidade – n (%)			
Total	42 (35,3)	50 (35,5)	0,977
Hospitalar	32 (26,9)	24 (17)	0,050
Pós-Alta	10 (11,5%)	26 (22,2%)	0,046

Os dados são apresentados como média ± desvio padrão para as variáveis contínuas com distribuição normal ou mediana (intervalo interquartil 25% - 75%) para as variáveis contínuas com distribuição não normal. As variáveis categóricas são apresentadas como número (porcentagem). P*: para o cálculo do valor de P foi utilizado o teste t-Student para as variáveis com distribuição normal, o teste U de Mann-Whitney para as variáveis com distribuição não normal. O valor de P foi estimado pelo teste do Qui-quadrado ou pelo teste Exato de Fisher para as variáveis categóricas. PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FC: frequência cardíaca; DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda.

54,6% dos pacientes, com maior frequência no grupo que morreu tanto durante hospitalização (Tabela 3) quanto na avaliação de todo o período (Tabela 4).

Discussão

Infecção associou-se ao quadro de IC descompensada em 45,8% dos pacientes e, nesse grupo de pacientes infectados, houve um aumento da mortalidade durante a hospitalização. Entretanto, após a alta hospitalar, o grupo com infecção apresentou evolução melhor comparado àquele sem infecção. A comorbidade mais frequente, nesta casuística, foi a insuficiência renal, que comprometeu 54,6% de nossos pacientes e teve relação com mortalidade hospitalar e durante o seguimento após a alta.

As causas de descompensação cardíaca variam conforme a população estudada. Síndrome coronária aguda, arritmias e doença respiratória aguda são identificadas como os mais frequentes fatores precipitantes de descompensação cardíaca.² Na Unidade de Emergência de nosso hospital, a causa mais frequente de hospitalização foi a não aderência ao tratamento, sendo as infecções consideradas causa em 8% dos casos.⁵ No Registro BREATHE, a má aderência também foi a causa mais frequente e a infecção foi a segunda, contribuindo para a descompensação em 22,9% dos casos.⁶ A associação entre infecção e descompensação e piora do prognóstico é bastante conhecida. Em levantamento feito no InCor, através do serviço de estatística, pudemos

verificar que, nos últimos 10 anos, 27.528 pacientes foram internados e tiveram o diagnóstico de IC (150), sendo a maioria homens (55%). O tempo médio de hospitalização foi de 14,8 dias, e a mortalidade hospitalar dessa população com IC foi de 24,8%.⁶

No presente estudo, dos pacientes internados em 2014 em nossa enfermaria, constatamos que a mortalidade durante a internação daqueles com IC e infecção foi de 26,9% contra 17,0% nos sem infecção (p = 0,05). O aumento de mortalidade em decorrência das infecções foi também descrito no Registro OPTIMIZE-HF.⁴

Na comparação das características dos pacientes com e sem infecção com base nas variáveis que analisamos, pudemos observar que aqueles com infecção descompensaram com comprometimento ventricular menor do que o daqueles sem infecção, sugerindo que a descompensação decorreu da sobrecarga e alterações sistêmicas que o quadro infeccioso promove e não somente do grau de comprometimento cardíaco. Os pacientes com infecção apresentavam menor dilatação cardíaca do que os sem infecção, 60,6 mm (10,07) vs 63,4 mm (10,46), P = 0,04. Após a alta, observamos melhor evolução para esses pacientes com infecção que tiveram alta. A mortalidade no seguimento dos que internaram com infecção foi de 11,5% contra 22,2% dos sem infecção (P = 0,046). Essa menor mortalidade pode ser imputada ao menor comprometimento cardíaco daqueles que tiveram infecção, fato que pode explicar a melhor evolução após a alta com o quadro infeccioso controlado.

Tabela 3 – Comparação das características dos pacientes em relação a mortalidade hospitalar

Característica	Morte Hospitalar		p*
	Sim (n = 56)	Não (n = 204)	
Idade (anos)	65,7 ± 12,6	66,2 ± 12,8	0,817
Sexo masculino – n (%)	33 (58,9)	108 (52,9)	0,426
Etiologia da IC – n (%)			
Chagásica	11 (19,6)	35 (17,2)	0,666
Isquêmica	21 (37,5)	76 (37,3)	0,973
Comorbidades – n (%)			
Insuficiência renal	43 (76,8)	99 (48,5)	< 0,001
DPOC	7 (12,5)	27 (13,2)	0,885
Hipotireoidismo	11 (19,6)	36 (17,6)	0,731
Diabetes mellitus	18 (32,1)	77 (37,7)	0,441
Fibrilação atrial	28 (50,0)	91 (44,6)	0,473
Infecção urinária	10 (17,9)	29 (14,2)	0,499
Pneumonia	24 (42,9)	64 (31,4)	0,108
Infecção (qualquer foco)	32 (57,1)	87 (42,6)	0,054
Sinais vitais			
PAS (mmHg)	91 (80-110)	100 (84-120)	0,109
PAD (mmHg)	60 (58,5-77)	61,5 (55,25-80)	0,701
FC (bpm)	79 (62-98)	80 (70-97,75)	0,493
Ecocardiograma			
DDVE (mm)	64,6 ± 9,4	61,4 ± 10,6	0,043
DSVE (mm)	53,88 ± 10,95	49,93 ± 13,12	0,050
AE (mm)	48,7 ± 8,0	48,4 ± 7,0	0,746
FEVE (%)	28 (24,25-35)	32 (25-47)	0,019
PAP (mmHg)	55,7 ± 16,4	50,1 ± 15,2	0,035
Perfil hemodinâmico – admissão – n (%)			
Perfil B	23 (41,1)	108 (52,9)	0,116
Perfil C	30 (53,6)	81 (39,7)	0,063
Perfil L	3 (5,4)	15 (7,4)	0,771
Laboratório			
Hemoglobina	12,3 ± 2,1	13,3 ± 2,2	0,004
Ureia (mg/dL)	83 (55-114)	74,5 (51-107)	0,391
Creatinina (mg/dL)	1,66 (1,09-2)	1,55 (1,23-2,06)	0,680
Sódio	137 (133-140)	138 (135-140)	0,598
Potássio	4,3 (4-5)	4,3 (4-4,8)	0,583
Proteína C-Reativa	19,44 (8,82-50,2)	18 (7,39-54)	0,766
CKMB massa	1,94 (1,24-3,64)	2,03 (1,41-3,58)	0,950
Troponina I	0,05 (0,02-0,12)	0,05 (0,02-0,10)	0,951
BNP	1283 (853-2095)	969 (422,5-1951,5)	0,101
Colesterol total	134,9 ± 44,7	145,8 ± 46,0	0,308
HDL	30,5 ± 14,9	38,3 ± 15,0	0,015
LDL	82,4 ± 36,1	86,6 ± 36,3	0,504
Drogas vasoativas na internação – n (%)			
Dobutamina	48 (85,7)	111 (54,4)	<0,001
Levosimendan	2 (3,6)	16 (7,8)	0,378
Milrinona	5 (8,9)	4 (2,0)	0,024

Os dados são apresentados como média ± desvio padrão para as variáveis contínuas com distribuição normal ou mediana (intervalo interquartil 25% - 75%) para as variáveis contínuas com distribuição não normal. As variáveis categóricas são apresentadas como número (porcentagem). P*: para o cálculo do valor de P foi utilizado o teste t-Student para as variáveis com distribuição normal, o teste U de Mann-Whitney para as variáveis com distribuição não normal. O valor de P foi estimado pelo teste do Qui-quadrado ou pelo teste Exato de Fisher para as variáveis categóricas. DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FC: frequência cardíaca; DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo; FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda; PAP: pressão arterial pulmonar.

Tabela 4 – Comparação das características dos pacientes em relação a mortalidade total (hospitalar + seguimento)

Característica	Morte Total		p*
	Sim (n = 92)	Não (n = 168)	
Idade (anos)	65,9 ± 12,4	66,2 ± 12,9	0,828
Sexo masculino – n (%)	55 (59,8)	86 (51,2)	0,184
Etiologia da IC – n (%)			
Chagásica	21 (22,8)	25 (14,9)	0,108
Isquêmica	31 (33,7)	66 (39,3)	0,373
Comorbidades – n (%)			
Insuficiência renal	64 (69,6)	78 (46,4)	<0,001
DPOC	10 (10,9)	24 (14,3)	0,435
Hipotireoidismo	17 (18,5)	30 (17,9)	0,901
Diabetes mellitus	28 (30,4)	67 (39,9)	0,130
Fibrilação atrial	47 (51,1)	72 (42,9)	0,203
Infecção urinária	14 (15,2)	25 (14,9)	0,942
Pneumonia	31 (33,7)	57 (33,9)	0,970
Infecção (Urinária e/ou Pulmonar)	42 (45,7)	77 (45,8)	0,978
Sinais vitais:			
PAS (mmHg)	91 (84-110)	100 (82-125)	0,023
PAD (mmHg)	60 (57,5-70)	63,5 (55-80)	0,465
FC (bpm)	80 (69,5-100)	80 (70-94,5)	0,898
Ecocardiograma:			
DDVE (mm)	64,0 ± 9,4	61,0 ± 10,8	0,029
AE (mm)	48,3 ± 7,3	48,5 ± 7,1	0,859
FEVE (%)	28,5 (24,25-35)	35 (25-49)	0,002
PAP (mmHg)	54,2 ± 15,8	49,8 ± 15,3	0,058
Perfil hemodinâmico – admissão – n (%)			
Perfil B	37 (40,2)	94 (56,0)	0,015
Perfil C	50 (54,3)	61 (36,3)	0,005
Perfil L	5 (5,4)	13 (7,7)	0,484
Laboratório			
Hemoglobina	12,4 ± 2,1	13,5 ± 2,3	<0,001
Ureia (mg/dL)	82 (54-114)	74,5 (51-107)	0,453
Creatinina (mg/dL)	1,66 (1,23-2)	1,54 (1,22-2,03)	0,481
Sódio	137 (134-139)	138 (135-140)	0,325
Potássio	4,3 (4-4,9)	4,4 (4-4,8)	0,835
Proteína C-Reativa	17,97 (8,94-48,8)	18,88 (7,31-60,42)	0,927
CKMB massa	1,98 (1,32-3,26)	2,1 (1,5-3,6)	0,759
Troponina I	0,05 (0,02-0,11)	0,05 (0,02-0,1)	0,941
BNP	1274 (774-2095)	969 (383,5-1951,5)	0,098
Colesterol total	138,0 ± 44,9	147,0 ± 46,2	0,306
HDL	32,6 ± 15,0	39,1 ± 15,0	0,013
LDL	83,5 ± 35,8	87,1 ± 36,5	0,499
Drogas vasoativas na internação – n (%)			
Dobutamina	72 (78,3)	87 (51,8)	<0,001
Levosimendan	6 (6,5)	12 (7,1)	0,850
Milrinona	5 (5,4)	4 (2,4)	0,286

Os dados são apresentados como média ± desvio padrão para as variáveis contínuas com distribuição normal ou mediana (intervalo interquartil 25% - 75%) para as variáveis contínuas com distribuição não normal. As variáveis categóricas são apresentadas como número (porcentagem). P*: para o cálculo do valor de P foi utilizado o teste t-Student para as variáveis com distribuição normal, o teste U de Mann-Whitney para as variáveis com distribuição não normal. O valor de P foi estimado pelo teste do Qui-quadrado ou pelo teste Exato de Fisher para as variáveis categóricas. DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FC: frequência cardíaca; DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo; FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda; PAP: pressão arterial pulmonar.

Esse resultado mostra que a infecção agrava os pacientes que mesmo sem comprometimento cardíaco acentuado acabaram descompensando e apresentando uma tendência de pior evolução durante a hospitalização. Nossos dados comprovam que a infecção desencadeia e piora a evolução dos pacientes com IC.

O estudo realizado por M. Arrigo et al. também descreve achado semelhante com os pacientes com infecção e revelou taxas de re-hospitalização menores quando comparadas às daqueles que não tiveram infecção durante a hospitalização.³ Os dados indicam que infecções sobrecarregando os corações doentes pioram o quadro clínico e levam a descompensação. Esses pacientes cardiopatas evoluem pior do que os sem infecção. Uma vez controlado o quadro infeccioso, o menor comprometimento cardíaco que esses pacientes apresentam faz com que tenham melhor evolução do que os que descompensaram sem infecção em decorrência do quadro cardiológico mais comprometido.

Esses achados destacam a importância da prevenção de infecção pulmonar, evitando-se a acentuação dos quadros e sua consequente hospitalização.⁷ Esse benefício foi comprovado em pacientes octogenários e os que receberam vacina foram menos hospitalizados na evolução.⁸ Vacinação contra pneumonia e gripe como indicado em nossa diretriz poderá ser de grande utilidade nessa prevenção.

Limitações

Este foi um estudo observacional, tendo, portanto, as limitações relacionadas a esse fato. Os pacientes foram selecionados dentre os internados em um hospital terciário, podendo causar um viés de maior gravidade.

Referências

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Datasus: mortalidade - 1996 a 2015, pela CID-10 [Internet] [Citado em 2016, Dez 12] Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obt10uf.de>
3. Arrigo M, Tolppanen H, Sadoune M, Feliot E, Teixeira A, Laribi S, et al. Effect of precipitating factors of acute heart failure on readmission and long-term mortality. *ESC Heart Fail*. 2016;3(2):115-21. doi: 10.1002/ehf2.12083.
4. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al; OPTIMIZE-HF Investigators and Hospitals. Factors identified as precipitating hospital admissions for heart failure and clinical outcomes: findings from OPTIMIZE-HF. *Arch Intern Med*. 2008;168(8):847-54. doi: 10.1001/archinte.168.8.847.
5. Mangini S, Silveira FS, Silva CP, Grativol PS, Seguro LF, Ferreira SM, et al. Decompensated heart failure in the emergency department of a cardiology hospital. *Arq Bras Cardiol*. 2008;90(6):433-40. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2008000600008>.
6. Albuquerque DC, Souza Neto JD, Bacal F, Rohde LE, Pereira SB, Berwanger O, et al; Investigadores Estudo BREATHE. I Registro Brasileiro de Insuficiência Cardíaca: aspectos clínicos, qualidade assistencial e desfechos hospitalares. *Arq Bras Cardiol*. 2015;104(6):433-42. doi: <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20150031>.
7. Pereira-Barretto AC, Cardoso JN, Del Carlo CH, Ramos Neto JA, Kalil Filho R. Pneumonia em pacientes com Insuficiência Cardíaca aumenta a mortalidade durante hospitalização. In: 14 Congresso Brasileiro de Insuficiência Cardíaca, Rio de Janeiro, 18 a 19 de junho; 2015.
8. Ahmed MB, Patel K, Fonarow GC, Morgan CJ, Butler J, Bittner V, et al. Higher risk for incident heart failure and cardiovascular mortality among community-dwelling octogenarians without pneumococcal vaccination. *ESC Heart Fail*. 2016;3(1):11-7. doi: 10.1002/ehf2.12056.

Conclusões

Infecção é morbidade frequente entre os pacientes com IC hospitalizados para compensação, e aqueles com infecção apresentaram maior mortalidade durante a hospitalização. Entretanto, após a hospitalização os pacientes inicialmente com infecção apresentaram melhor evolução.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Cardoso JN, Del Carlo CH, Ochiai ME, Barretto ACP; Obtenção de dados: Cardoso JN, Barretto ACP; Análise e interpretação dos dados: Cardoso JN; Análise estatística: Cardoso JN, Del Carlo CH; Redação do manuscrito: Cardoso JN, Oliveira Junior MT, Barretto ACP; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Cardoso JN, Oliveira Junior MT, Ochiai ME, Kalil Filho R, Barretto ACP.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

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



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

Infecções na Insuficiência Cardíaca - Seu Impacto na Mortalidade

Infections in Heart Failure – Impact on Mortality

Evandro Tinoco Mesquita

Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ - Brasil

Infecções representam um importante problema clínico emergente como causa de descompensação da insuficiência cardíaca (IC), em muitos casos levando à disfunção orgânica aguda ameaçadora da vida (sepsis) e choque séptico. O sistema cardiovascular é um importante componente na evolução da disfunção multiorgânica na sepsis e do quadro de choque séptico refratário. Embora a mortalidade intrahospitalar por sepsis tenha apresentado uma queda de 35% em 2000 para 18% em 2002, 1/3 morrem no ano seguinte após o quadro de sepsis. A disfunção cardiovascular na sepse é associada a um aumento significativo na taxa de mortalidade quando comparado à sepse sem disfunção cardíaca.¹ A infecção é, por si, um precipitador de descompensação cardíaca e um marcador direto de mortalidade nos pacientes com IC.²

O estudo de Cardoso et al.,³ apresenta uma elevada taxa de infecção nos pacientes admitidos com IC descompensada (45,8%) e uma importante mortalidade neste grupo de paciente (21,5%). Um aspecto inusitado foi que, durante o primeiro ano de acompanhamento pós-alta hospitalar, o grupo de pacientes com infecção apresentou uma menor mortalidade em comparação aos pacientes não infectados (11,5% vs. 22,2%, $p = 0,04$).

Recentemente estudo em murino demonstrou dano miocárdio, anormalidade na condução elétrica, disfunção cardíaca e aumento da apoptose cardíaca que podem explicar o aumento da instabilidade cardíaca nos pacientes com quadros infecciosos graves. Estudos têm demonstrado integração entre agente infeccioso, sistema imunológico e mediadores químicos, promovendo dano direto e indireto ao miocárdio.^{1,4}

O cardiologista clínico tem progressivamente incorporado novos critérios para reconhecimento e o tratamento precoce da sepsis e o choque séptico na IC a partir de protocolos clínicos e do emprego de exames de imagem, microbiológicos e biomarcadores específicos. Níveis elevados da proteína C

(> 25 mg/ml) e da procalcitonina auxiliam na identificação da infecção como causa de descompensação da IC.^{5,6}

As infecções na IC podem ocorrer no contexto comunitário ou adquiridas durante a internação, sendo o sítio pulmonar o mais importante seguido do urinário. Na minha experiência clínica, a pele, as infecções nos dispositivos intracardíacos e decorrentes de acesso venoso profundo representam focos importantes que devem ser buscados em todo paciente com suspeita de infecção.

No presente estudo, os autores mostram uma população de pacientes internados com quadro de IC descompensada grave, que necessitam elevadas taxas de inotrópico, em que a análise do real impacto da sepse/choque séptico se torna difícil. No mundo real, muitos pacientes com IC grave, estágio D, apresentam um contexto de terminalidade onde os quadros infecciosos participam desse processo e o ambiente de terapia intensiva não deve ser o cuidado mais apropriado, sendo o cuidado paliativo de fim de vida a forma adequada da abordagem desses pacientes. Os estudos envolvendo IC avançada devem discutir esses pontos que hoje permeiam a prática clínica em nossos hospitais, e certamente, no futuro, esses pacientes estarão cada vez em hospitais de crônicos.

Em relação a menor mortalidade observada no seguimento pós hospitalar, fatores como maior atenção a esses pacientes com infecção por meio de medidas como vacinação, maior frequência de cuidados da equipe assistencial, e viés de seleção onde pacientes de maior gravidade da IC possam ter falecidos na hospitalização em decorrência da infecção poderiam explicar esse fenômeno. Arrigo et al.,⁷ apresentam achado semelhante de menor mortalidade pós-alta envolve um grupo de pacientes com descompensações de causa respiratória na IC (doença pulmonar obstrutiva crônica, asma e pneumonia) e não apenas a pacientes com infecção respiratória.

Em resumo, as infecções representam uma causa importante de descompensação da IC e devem ser rapidamente reconhecidas e tratadas a partir de protocolos e na presença de sepse e/ou choque séptico. A reposição volêmica, início precoce de antibioticoterapia e o encaminhamento para as unidades cardiointensivas fazem parte da boa prática clínica e reduzem desfechos duros como morte. Por outro lado, é cada vez mais conhecido que a sepse promove alterações de eventos cardiovasculares e multi-sistêmicas que levam à elevada taxa de evento cardíaco e não cardíaco após a recuperação da sepsis.

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca/mortalidade; Infecções; Hospitalização; Sepse; Choque Séptico; Controle de Infecção.

Correspondência: Evandro Tinoco Mesquita •

Rua Dona Mariana, 219. CEP 22280-020, Botafogo, Rio de Janeiro, RJ – Brasil
E-mail: etmesquita@gmail.com, etmesquita@cardiol.br

DOI: 10.5935/abc.20180067

Referências

1. Kakihana Y, Ito T, Nakahara M, Yamaguchi K, Yasuda T. Sepsis-induced myocardial dysfunction: pathophysiology and management. *J Intensive Care*. 2016 Mar 23;4:22.
2. Alon D, Stein GY, Korenfeld R, Fuchs S. Predictors and outcomes of infection – related hospital admissions of heart failure patients. *PLoS One*. 2013 Aug 23;8(8):e72476.
3. Cardoso JN, Del Carlo CH, Oliveira Jr MT, Ochiai ME, Kalil Filho R, Pereira Barretto AC. Infecção em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada: mortalidade hospitalar e evolução. *Arq Bras Cardiol*. 2018; 110(4):364-370
4. Sergi C, Shen F, Lim DW, Liu W, Zhang M, Chiu B, et al. Cardiovascular dysfunction in sepsis at the dawn of emerging mediators. *Biomed Pharmacother*. 2017 Nov;95:153-60
5. Aïssou L, Sorbets E, Lallmahomed E, Goudot FX, Pop N, Es-Sebbani S, et al. Prognostic and diagnostic value of elevated serum concentration of procalcitonin in patients with suspected heart failure. A review and meta-analysis. *Biomarkers*. 2018 Mar 12:1-7.
6. Demissei BC, Cleland JG, O'Connor CM, Metra M, Ponikowski P, Teerlink JR, et al. Procalcitonin-based indication of bacterial infection identifies high risk acute heart failure patients. *Int J Cardiol*. Feb;204:164-71.
7. Arrigo M, Tolppane H, Sadoune M, Feliot E, Teixeira A, Laribi S, et al. Effect of precipitating factors of acute heart failure on readmission and long-term mortality. *ESC Heart Failure* 2016; 3(2)115-21.



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

Repercussão do Treinamento de Alta Intensidade sobre a Função Ventricular de Ratos após Infarto Agudo do Miocárdio

Impact of a High-Intensity Training on Ventricular Function in Rats After Acute Myocardial Infarction

Simone de Campos Neitzke Winter,¹ Rafael Michel de Macedo,^{1,4} Júlio Cesar Francisco,¹ Paula Costa Santos,¹ Ana Paula Sarraff Lopes,¹ Leanderson Franco de Meira,¹ Katherine A. Teixeira de Carvalho,² José Rocha Faria Neto,¹ Ana Carolina Brandt de Macedo,³ Luiz César Guarita-Souza¹

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR);¹ Curitiba, PR - Brasil

Instituto Pelé Pequeno Príncipe;² Curitiba, PR - Brasil

Universidade Federal do Paraná (UFPR);³ Curitiba, PR - Brasil

Academia do Coração - Hospital Cardiológico Costantini;⁴ Curitiba, PR - Brasil

Resumo

Fundamento: O exercício físico deve fazer parte do tratamento de pacientes pós-infarto agudo do miocárdio (IAM).

Objetivo: Avaliar os efeitos de treinamento produzidos por dois modelos distintos (contínuo x intervalado) e sua repercussão sobre a função ventricular de ratos pós-IAM com função ventricular normal.

Métodos: Quarenta ratos Wistar pós-IAM foram avaliados ecocardiograficamente 21 dias após o evento. Aqueles com FEVE = 50% (n = 29) foram incluídos e randomizados: controle (GC n = 10), treinamento contínuo (GTC n = 9) e treinamento intervalado (GTI n = 10). Após, foi realizado um teste de natação com controle de lactato. A partir do resultado foi definido o limiar de lactato (LL) para determinar as intensidades do treinamento. Após seis semanas, foram reavaliados com ecocardiografia e controle de lactato. Como desfecho, foram avaliados: diâmetros diastólico e sistólico final (DDF, DSF, mL), fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE, %), lactato de repouso, livre de carga (LC), lactato com 12 g e 13,5 g de carga adicional. Para a comparação dos grupos em relação às variáveis quantitativas do estudo, foi considerado o modelo de análise da variância com um fator (ANOVA). Nas comparações múltiplas dos grupos foi usado o teste de Newman-Keuls. Na comparação entre as duas avaliações, dentro de cada grupo, foi usado o teste t de Student para amostras dependentes. A condição de normalidade das variáveis foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilks. Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística.

Resultados: Com relação à análise intragrupos, entre o período pré- e pós-treinamento foi identificada semelhança para DDF, DSF, FEVE, porém o GC apresentou diferença significativa para a variável DDF ($p = 0,008$). Houve diferença do GTI para L12g ($p = 0,002$) e L13,5g ($p = 0,032$) e para o GTC na variável L12g ($p = 0,014$). Não houve diferença para as variáveis ecocardiográficas entre os grupos. Houve diferença nas variáveis LC e L12g na segunda avaliação ($p = 0,016$ e $p = 0,031$, respectivamente) e entre os grupos: GTI vs. GC ($p = 0,019$) e GTC vs. GC ($p = 0,035$).

Conclusão: Os dois métodos produziram efeito de treinamento sem alterar a função ventricular. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(4):373-380)

Palavras-chave: Infarto do Miocárdio; Exercício; Função Ventricular Esquerda; Ratos; Limiar Anaeróbio.

Abstract

Background: Physical exercise should be part of the treatment of post-acute myocardial infarction (AMI) patients.

Objective: To evaluate the effects of two training prescription models (continuous x interval) and its impact on ventricular function in rats after AMI with normal ventricular function.

Methods: Forty Wistar rats were evaluated by echocardiography 21 days after the AMI. Those with LVEF = 50% (n = 29) were included in the study and randomized to control group (CG n = 10), continuous training group (CTG n = 9) or interval training group (ITG, n = 10). Then, a swimming test with control of lactate production was performed. Based on its result, the lactate threshold (LT) was established to define the training intensities. After six weeks, the animals were reassessed by echocardiography and lactate production. Outcome measures were end-diastolic diameter (EDD), end-systolic diameter (ESD), left ventricular ejection fraction (LVEF, %) lactate at rest, lactate without overload, and lactate with 12g and 13.5g of additional load. Group comparisons of quantitative variables of the study were performed by one-factor analysis of variance (ANOVA). The Newman-Keuls test was used for multiple comparisons of the groups. Within-group comparisons of dependent variables between the two training protocols were performed by Student's t-test. Normality of the variables was tested by the Shapiro-Wilks test. Values of $p < 0.05$ indicated statistical significance.

Results: EDD, ESD, and LVEF before and after the training period were similar in within-group comparisons. However, EDD was significantly different ($p=0.008$) in the CG. Significant differences were found for L12g ($p=0.002$) and L13.5g ($p = 0.032$) in the ITG, and for L12g ($p = 0.014$) in the CG. No differences were found in the echocardiographic parameters between the groups. Significant differences were found in lactate without overload ($p = 0.016$) and L12 ($p = 0.031$) in the second assessment compared with the first, and between the groups – ITG vs. CG ($p = 0.019$) and CTG vs. CG ($p = 0.035$).

Conclusion: Both methods produced a training effect without altering ventricular function. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(4):373-380)

Keywords: Myocardial Infarction; Exercise; Ventricular Function, Left; Rats; Anaerobic Threshold.

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

Correspondência: Rafael Michel de Macedo •

Rua Pedro Collere, 890. CEP 80320-320, Vila Izabel, Curitiba, PR – Brasil

E-mail: rafael.macedo@hospitalcostantini.com.br, acbrandt@bol.com.br

Artigo recebido em 20/05/2017, revisado em 22/08/2017, aceito em 14/09/2017

DOI: 10.5935/abc.20180036

Introdução

As doenças cardiovasculares (DCVs) são consideradas a principal causa de morte no Brasil e no mundo em pessoas com mais de 30 anos. Dentre essas, o infarto agudo do miocárdio (IAM) é responsável por aproximadamente 10% desses óbitos.¹

O tratamento pós-IAM deve ser farmacológico, associado à mudança de hábitos de vida e prática de exercícios. Sendo assim, o treinamento físico exerce papel fundamental no tratamento da doença.² Atualmente, existem recomendações de como deve ser prescrito o treinamento físico de acordo com a estratificação de risco do indivíduo para a prática, sendo a combinação de exercícios aeróbios e resistidos de moderada intensidade o mais indicado.³

Com a evolução dos modelos de prescrição de treinamento físico, alguns autores passaram a prescrever o treinamento de alta intensidade para pacientes pós-IAM, diferentemente do recomendado por diretrizes.⁴ No entanto, quando avaliados os resultados apresentados por trabalhos experimentais envolvendo IAM e treinamento de alta intensidade, percebe-se controvérsia quanto aos benefícios deste tipo de exercício para esta população.^{5,6}

Zhang et al.,⁵ estudaram as repercussões do treinamento de corrida de alta intensidade sobre as adaptações celulares em ratos pós IAM. Os miócitos isolados de corações com infarto crônico sofreram um aumento de 10% no seu comprimento celular sem qualquer alteração no seu diâmetro caracterizando a hipertrofia, o que pode minimizar o remodelamento ventricular, prevenindo o surgimento da cardiomiopatia dilatada.

Já Benito et al.,⁶ utilizaram modelo animal com ratos Wistar machos para avaliar se o treinamento intensivo sustentado induzia a alteração estruturais no coração. Neste trabalho, os autores observaram fibrose cardíaca após o treinamento intensivo a longo prazo em conjunto com alterações na função ventricular e aumento da capacidade de indução de arritmia.

Sendo assim, o objetivo deste trabalho foi comparar os efeitos do treinamento de alta intensidade sobre a função ventricular de ratos pós-IAM com aqueles provocados pelo treinamento de moderada intensidade.

Métodos

Foi realizado um trabalho experimental seguindo as normas e princípios éticos do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA), com aprovação pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC/PR).

Inicialmente, foram selecionados 40 ratos, por conveniência, da linhagem Wistar, adultos, machos, com peso entre 250 e 300 gramas. Os mesmos não sofreram restrição hídrica e de ração.

Os animais foram inicialmente anestesiados sob via intramuscular, com administração de Quetamina (Ketamin® / Cristalia - 70 mg/kg) e Xilazina (Calmiun®/Agener União - 20 mg/kg). Em seguida foram entubados e mantidos em assistência ventilatória mecânica a volume para animais de pequeno porte (2,5 mL - O₂/min). Com os animais posicionados em decúbito dorsal (com uma leve inclinação para a direita, facilitando

desta maneira a exposição da área a ser abordada), foram fixados os membros anteriores e posteriores com fita adesiva. Após tricotomia e antissepsia do tórax com iodopovedina tópica, foi realizada a toracotomia lateral esquerda no terceiro espaço intercostal dos animais, sendo que com a abertura da pleura esquerda, o pericárdio foi aberto para a luxação e melhor visualização da área a ser abordada. Com a exposição do coração, a aurícula esquerda foi afastada; a artéria coronária esquerda localizada entre a artéria pulmonar e o átrio esquerdo, e ligada com fio de sutura polipropileno azul monofilamentar não absorvível 7.0. A região infartada foi visualizada pela diferença de coloração da área afetada. Em seguida, o coração foi reposicionado ao tórax, os pulmões hiperinflados e a parede torácica suturada por planos com fio de sutura nylon monofilamentar não absorvível 4.0.⁷

Duas avaliações ecocardiográficas no Modo-M, com aparelho marca Esaote, mylab 40, com transdutor setorial (7,5 a 10 MHz), foram realizadas. A primeira, 21 dias após o IAM e a segunda após seis semanas de treinamento. Os parâmetros analisados foram fração de ejeção do ventrículo esquerdo [FEVE (%)], diâmetro diastólico final [DDF (ml)] e diâmetro sistólico final [DSF (ml)].

A partir da avaliação ecocardiográfica inicial, foram incluídos na pesquisa os ratos que apresentaram FEVE maior ou igual a 50%. A amostra foi composta por 29 animais, que foram randomizados a partir de papéis dobrados em envelope branco não transparente, sorteados pelo pesquisador principal em três grupos: grupo controle (GC, n = 10), grupo de treinamento contínuo (GTC, n = 9) e grupo de treinamento intervalado (GTI, n = 10).

Para determinar a intensidade ideal de treinamento de cada grupo foi realizado um teste de carga incremental de natação com controle de produção de lactato. Os animais foram colocados em um tanque com 40 cm de água, o suficiente para não se apoiarem com a calda no fundo do aquário.⁷ A partir disto, realizaram exercícios de natação com carga adicional (proporcional ao peso corporal) de forma progressiva (4,0; 4,5; 5,0; 5,5 e 6,0% do peso corporal) e cada fase do protocolo teve duração de cinco minutos.⁸ O principal objetivo deste teste foi identificar o limiar de lactato (LL), ponto de referência para diferenciar as cargas do treinamento contínuo e do intervalado. Sendo assim, foram coletadas amostras de sangue (25 µl) da cauda do animal no repouso e a cada progressão de carga.^{9,10} Para análise da produção de ácido láctico, foi utilizado um analisador portátil da marca Accutrend®.

Os valores de lactato mensurados foram lançados em planilha no Excel. Em seguida foi construído um gráfico de linha para cada animal testado. O LL foi determinado de maneira visual, sendo definido como o ponto em que a linha perde linearidade. Este processo foi realizado em ambos os grupos de treinamento nos testes de lactato, um dia após cada avaliação ecocardiográfica.

De acordo com os resultados do teste de lactato, o GTC recebeu uma prescrição de treinamento contínua, na intensidade do LL enquanto que no GTI treinou de forma intervalada acima do LL. O GC não foi submetido a treinamento físico.

O programa de treinamento dos grupos (GTC e GTI) foi composto por um macrociclo de 42 dias, dividido em seis microciclos semanais e 30 sessões de treino (cinco semanais, uma vez ao dia). O método de sobrecarga definido para os dois grupos foi o de volume (aumento do tempo em minutos de natação) a cada semana. Nas duas primeiras semanas de treinamento do GTC os ratos foram submetidos a natação por 10 minutos contínuos. Na terceira e na quarta semana nadaram por 15 minutos, e, nas duas últimas semanas o tempo de treinamento aumentou para 20 minutos contínuos. No GTI, os ratos realizaram, nas duas semanas iniciais, cinco séries de dois minutos de natação com intervalos de dois minutos entre cada série, respeitando a densidade de treinamento 1:1. Na terceira e na quarta semana os ratos nadaram sete séries de dois minutos, mantendo o mesmo tempo de intervalo. Por fim, nas duas últimas semanas, os animais nadaram 10 séries de dois minutos cada, mantendo o intervalo.

Como medidas de desfecho do trabalho, foram avaliados de forma comparativa, às cegas por outro pesquisador, intra e intergrupos FEVE, DSF, DDF e o efeito de treinamento produzido por meio da análise da curva de lactato.⁹

Após o período total de experimento, todos os ratos da amostra foram submetidos à eutanásia com pentobarbital sódico, via endovenosa, na dose de 200 a 250 mg/kg.

Análise estatística

As variáveis contínuas foram apresentadas em média $\pm$ desvio padrão. Para a comparação dos grupos em relação às variáveis quantitativas do estudo, foi considerado o modelo de análise da variância com um fator (ANOVA). Nas comparações múltiplas dos grupos, foi usado o teste de Newman-Keuls. Na comparação entre as duas avaliações, dentro de cada grupo, foi usado o teste t de Student para amostras dependentes. A condição de normalidade das variáveis foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilks. Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística. Os dados foram analisados com o programa computacional Statistica v.8.0.

Resultados

Os resultados obtidos nas avaliações ecocardiográficas (pré- versus pós- treinamento) foram comparados intragrupos e intergrupos, assim como os resultados dos testes de lactato.

Os valores das comparações intragrupos e intergrupos das variáveis ecocardiográficas FEVE, DDF e DSF, são descritos nas tabelas 1 e 2, respectivamente.

As tabelas 3 e 4 apresentam os valores da comparação intragrupos e intergrupos, respectivamente, dos resultados do teste de carga incremental de lactato realizados pré- e pós-treinamento.

O gráfico 1 mostra os resultados comparativos entre os testes de lactato pré- versus pós-treinamento do GTI, enquanto o gráfico 2 mostra os resultados do GTC.

Discussão

Os principais achados deste estudo foram: 1) Não houve diferença entre os valores ecocardiográficos mensurados intragrupos e intergrupos quando comparados os períodos pré- e pós-treinamento dos grupos treinamento contínuo e intervalado; 2) Houve piora dos diâmetros diastólicos finais do grupo controle; 3) Os dois grupos submetidos a treinamento apresentaram diferença significativa na produção de lactato quando comparados os períodos pré- e pós-treinamento: GTI nas cargas L12g, L13,5g e GTC na carga L12g; 4) O GC não apresentou diferença na comparação do lactato produzido nos testes iniciais e finais.

A ausência de diferença nas medidas ecocardiográficas quando comparados os períodos pré- e pós-treinamento entre GTI e GTC demonstra que o treinamento de alta intensidade, acima do LL, pode ser uma prática recomendável para esta amostra. Atualmente, as diretrizes nacionais e internacionais,^{1,3} recomendam o treinamento de moderada intensidade a pacientes pós-IAM, predominantemente aeróbico (entre os limiares ventilatórios quando avaliados com ergoespirometria), ou seja abaixo do LL. Caso os resultados deste estudo sejam reproduzidos para humanos, estes poderão beneficiar-se deste tipo de treinamento, que produz uma maior perda calórica, melhor condicionamento cardiovascular e por consequência maior controle dos fatores de risco para doença.¹¹ No entanto, o mesmo não pode ser afirmado para animais com FEVE reduzida, sendo necessária a reprodução do desenho deste estudo para melhor avaliar o impacto do treinamento de alta intensidade sobre o remodelamento ventricular.

Faz-se importante ressaltar que uma inadequada sobrecarga de volume/intensidade de treinamento ou prática de exercícios para o coração pode ser avaliada pela alteração da cinética das paredes ventriculares,¹² como foi avaliada Neilan et al.,¹³ em atletas amadores que concluíram a maratona de Boston e que não estavam devidamente treinados. Estes achados não foram reproduzidos nos grupos treinados neste estudo experimental, o que infere

Tabela 1 – Comparação intragrupo das médias ecocardiográficas da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, do diâmetro diastólico final e do diâmetro sistólico final

GRUPO	DDF1	DDF2	p	DSF1	DSF2	p	FEVE1	FEVE2	p
GC	0,26	0,13	0,008*	0,17	0,74	0,120	76,10	71,20	0,112
GTC	0,50	0,58	0,741	0,83	0,19	0,422	73,67	71,89	0,579
GTI	0,19	0,88	0,153	0,78	0,01	0,510	70,70	71,50	0,792

GC: grupo controle; GTC: grupo de treinamento contínuo; GTI: grupo de treinamento intervalado; DDF1: diâmetro diastólico final na primeira avaliação; DDF2: diâmetro diastólico final na segunda avaliação; DSF1: diâmetro sistólico final na primeira avaliação; DSF2: diâmetro sistólico final na segunda avaliação; FEVE1: fração de ejeção do ventrículo esquerdo na primeira avaliação; FEVE2: fração de ejeção do ventrículo esquerdo na segunda avaliação; p: valor de p da comparação da FEVE entre as duas avaliações. Teste t de Student, * $p < 0,05$.

Tabela 2 – Comparação ecocardiográfica intergrupos da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, do diâmetro diastólico final e do diâmetro sistólico final

Variável	Grupo	MÉDIA ± DP	p
FEVE1 (%)	GC	76,10 ± 6,89	0,368
	GTC	73,67 ± 10,01	
	GTI	70,70 ± 8,15	
FEVE 2 (%)	GC	71,20 ± 6,44	0,981
	GTC	71,89 ± 8,68	
	GTI	71,50 ± 7,53	
DDF 1 (mm)	GC	5,26 ± 0,80	0,103
	GTC	6,50 ± 1,63	
	GTI	6,19 ± 1,30	
DDF2 (mm)	GC	6,20 ± 0,58	0,404
	GTC	6,00 ± 1,15	
	GTI	6,00 ± 1,69	
DSF1 (mm)	GC	3,17 ± 0,70	0,308
	GTC	3,83 ± 0,93	
	GTI	3,78 ± 1,40	
DSF 2 (mm)	GC	3,74 ± 0,75	0,709
	GTC	4,19 ± 1,23	
	GTI	4,01 ± 1,46	

FEVE1: fração de ejeção do ventrículo esquerdo na primeira avaliação; FEVE2: fração de ejeção do ventrículo esquerdo na segunda avaliação; DDF1: diâmetro diastólico final na primeira avaliação; DDF2: diâmetro diastólico final na segunda avaliação; DSF1: diâmetro sistólico final na primeira avaliação; DSF2: diâmetro sistólico final na segunda avaliação; GC: grupo controle; GTC: grupo de treinamento contínuo; GTI: grupo de treinamento intervalado. ANOVA com um fator

Tabela 3 – Comparação intragrupos das variáveis dos testes de lactato realizados antes e após o treinamento

Variável	Grupo	N	Média T1 (DP)	Média T2 (DP)	p
LR	GC	10	3,90 ± 1,07	4,32 ± 0,47	0,240
	GTC	9	3,83 ± 0,96	3,96 ± 0,22	0,720
	GTI	10	4,18 ± 0,81	4,24 ± 0,32	0,830
LL C	GC	10	5,92 ± 1,11	5,99 ± 0,74	0,850
	GTC	9	5,90 ± 2,26	5,07 ± 0,88	0,392
	GTI	10	5,96 ± 1,04	5,18 ± 0,47	0,084
L12g	GC	10	6,58 ± 1,16	6,76 ± 1,04	0,735
	GTC	9	7,32 ± 1,83	5,66 ± 1,06	0,062
	GTI	10	8,08 ± 1,56	5,82 ± 0,65	0,002*
L13,5g	GC	10	6,80 ± 1,32	6,52 ± 1,80	0,733
	GTC	9	8,11 ± 2,14	5,67 ± 0,92	0,014*
	GTI	10	8,40 ± 2,28	5,97 ± 0,80	0,032*

GC: grupo controle; GTC: grupo de treinamento contínuo; GTI: grupo de treinamento intervalado; DP: desvio padrão; T1: pré-treinamento; T2: pós-treinamento; LR: lactato de repouso; LLC: lactato livre de carga; L12g: lactato com 12 gramas; L13,5g: lactato com 13,5 gramas. Teste t de Student. * p < 0,05.

que a densidade de treinamento (relação entre volume e intensidade) foi adequadamente distribuída. Além disso, vale destacar que o modelo de treinamento proposto neste estudo é reprodutível para pacientes pós IAM com FEVE ≥ 50%,

desde que respeitada a relação treinamento/intervalo de trabalho de 1:1 quando prescrito treinamento aeróbio e de pelo menos 1:2 quando prescrito o treinamento intervalado de intensidade mais alta.

Tabela 4 – Análise comparativa intergrupos referente ao teste incremental de lactato

Variável	Grupo	n	Média ± DP	Valor de p
LLC 1	GC	10	5,92 ± 1,11	0,996
	GTC	9	5,90 ± 2,26	
	GTI	10	5,96 ± 1,04	
LLC 2	GC	10	5,99 ± 0,74	0,016*
	GTC	9	5,07 ± 0,88	
	GTI	10	5,18 ± 0,47	
L 12 g 1	GC	10	6,58 ± 1,16	0,110
	GTC	9	7,32 ± 1,83	
	GTI	10	8,08 ± 1,56	
L 12g 2	GC	10	6,76 ± 1,04	0,031*
	GTC	9	5,66 ± 1,06	
	GTI	10	5,82 ± 0,65	
L 13,5g 1	GC	10	6,80 ± 1,32	0,176
	GTC	9	8,11 ± 2,14	
	GTI	10	8,40 ± 2,28	
L 13,5 g 2	GC	10	6,52 ± 1,80	0,341
	GTC	9	5,67 ± 0,92	
	GTI	10	5,97 ± 0,80	

GC: grupo controle; GTC: grupo de treinamento contínuo; GTI: grupo de treinamento intervalado; DP: desvio padrão; T1: pré-treinamento; T2: pós-treinamento; LR: lactato de repouso; LLC: lactato livre de carga; L12g: lactato com 12 gramas; L13,5g: lactato com 13,5 gramas. 1: avaliação inicial; 2: avaliação final; ANOVA com um fator; * $p < 0,05$.

A única alteração significativa encontrada na análise ecocardiográfica comparando-se o período pré- e pós-estudo, foi o aumento do DDF ($p = 0,008$) no GC. Tal fato indica que, ao permanecerem em repouso durante as seis semanas de experimento, esses animais apresentaram um remodelamento ventricular desfavorável quando comparado aos demais grupos.

Em um estudo experimental realizado por Gaudron et al.,¹⁴ 156 ratos foram randomizados após oclusão coronária em três grupos: sedentários, treinados a partir do quarto dia após IAM e treinados a partir de 21 dias após IAM. O objetivo do estudo foi avaliar a influência no treinamento físico continuado por oito semanas (iniciado precocemente e/ou tardiamente) sobre a função ventricular e mortalidade desses. Os autores demonstraram que: 1) os animais, não apresentaram uma sobrevivência influenciada por infarto ou exercício sozinho; 2) em ratos com infartos pequenos, o volume ou a forma do VE, bem como a sobrevivência em longo prazo não foram alterados pelo exercício crônico iniciado cedo ou mais tarde após a ligadura da artéria coronária; 3) a mortalidade aumentou nos animais com infarto grande como resultado de exercício ($p < 0,0001$) e foi 47,6% com o exercício precoce e 26,7% com o exercício tardio ($p < 0,05$, precoce versus tardia).

Importante ressaltar que os resultados do estudo de Gaudron et al.,¹⁴ referentes a volume do ventrículo esquerdo foram reproduzidos por este estudo, uma vez que não foi encontrada diferença entre os diâmetros de cavidade dos

grupos treinados (GTI e GTC) quando comparados aos valores pré- e pós-treinamento. No entanto, os valores de mortalidade não foram reproduzidos, uma vez que não houve perda de amostra no presente estudo. Isto pode ser atribuído à sobrecarga de volume destinada aos animais no estudo de Gaudron et al.,¹⁴ onde diariamente os animais treinavam por 90 minutos de forma contínua, sem programa de progressão ou periodização, diferentemente do que ocorreu no presente estudo, onde o tempo máximo da sessão de treino foi de 20 minutos cumpridos após programa periodizado e com progressão de carga.

A elaboração de um programa de treinamento de forma subjetiva, sem individualização ou progressão da carga (intensidade e/ou volume), e sem organização do tempo (periodização) deve ser considerada como inadequada, pois os efeitos de treinamento podem ser subestimados por uma prescrição de exercícios sem fundamentação. Isto é de grande relevância, pois os resultados publicados por trabalhos que aplicam exercício físico prescrito sem esses fundamentos podem retratar um cenário não condizente com sua prática correta, ou seja, pode ser menos efetivo do que o esperado.

Sendo assim, procurando prescrever o exercício com a maior efetividade possível, foi necessário construirmos uma metodologia de avaliação e prescrição individual de treinamento. Para tal, inicialmente os animais foram submetidos a um teste de carga incremental de lactato pré treinamento. A partir dos resultados deste teste, foram definidas as cargas

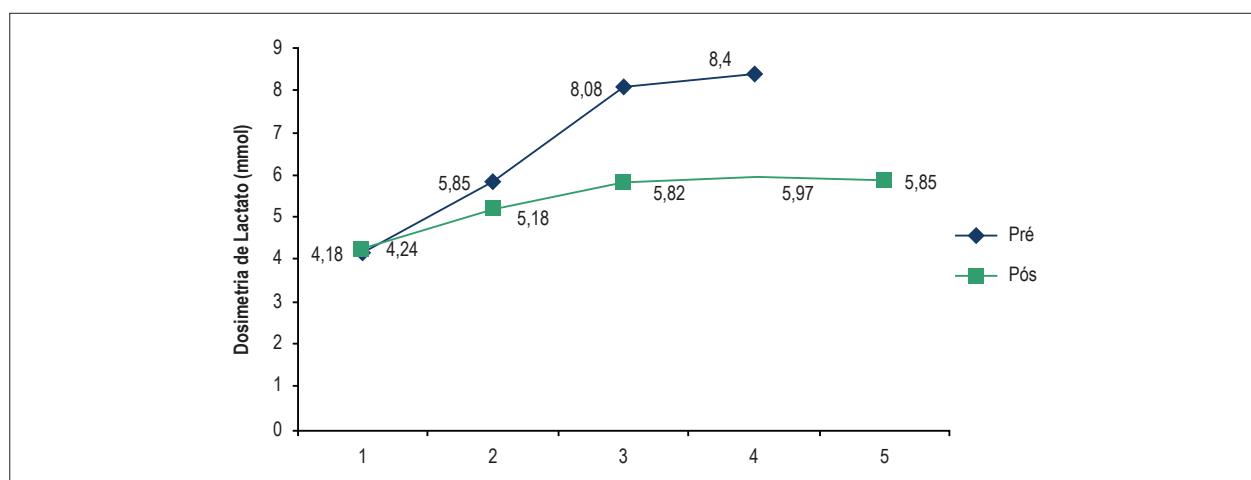


Gráfico 1 – Comparação entre os teste de lactato pré versus pós treinamento do GTI.

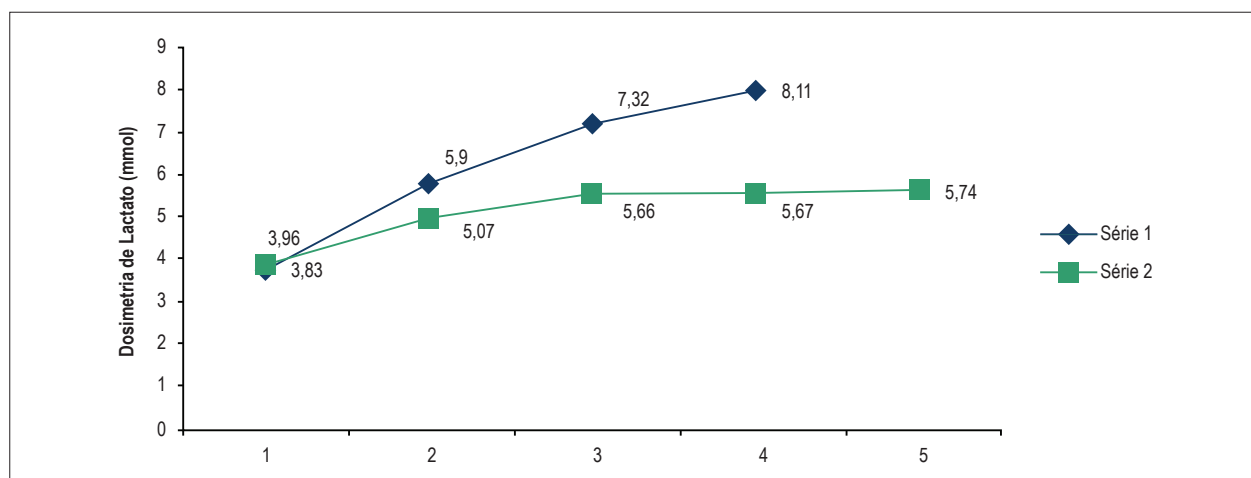


Gráfico 2 – Comparação entre os teste de lactato pré versus pós treinamento do GTC.

de treinamento ideal de cada animal de acordo com sua randomização (GTC ou GTI). Uma vez definida a carga de treinamento, definiu-se que o modelo de progressão de carga utilizado seria o de aumento de volume (a cada duas semanas) conforme periodização pré -estabelecida.

Ao final do programa de treino, o teste de lactato foi repetido com o objetivo de avaliar o efeito do treinamento. Quando comparados os resultados intragrupos pré- e pós-treino dos grupos GTI e GTC, nota-se um deslocamento nos gráficos do LL para a direita (Gráficos 1 e 2) o que demonstra um positivo efeito de treinamento, ou seja, os animais toleraram uma maior carga de treinamento com similar consumo de energia. O limiar anaeróbico tem sido utilizado como uma medida de condicionamento físico em pacientes com DCV, bem como em sujeitos saudáveis a fim de se avaliar os efeitos do treinamento sendo, dessa forma, um indicador sensível do estado do condicionamento aeróbico.¹⁵ Além disso, a mensuração do LL estabelece uma intensidade efetiva do treinamento relacionada

à dinâmica metabólica aeróbica dos músculos ativos. Este comportamento do efeito de treinamento tem grande aplicabilidade prática, pois pode-se perceber a melhora do condicionamento físico dentro das sessões de treino.¹⁶

No entanto, quando comparados os resultados de melhora intergrupos, nota-se que não houve diferença significativa entre os métodos GTI e GTC (Tabela 4). Isto quer dizer que os dois modelos produziram efeito de treinamento similar nesta amostra. Além disso, percebe-se que não houve diferença entre os testes pré- e pós-período de treinamento do grupo controle, o que era esperado, pois o repouso não pode promover efeito favorável de treino. Nota-se também na tabela 1 que, quando comparados dois a dois houve diferença significativa entre os grupos treinados (GTC e GTI) e o GC.

O fato de GTI e GTC terem apresentado semelhança após período de treinamento pode ser justificado por estudos^{17,18} que salientam que ainda não há evidências que possam especificar

a superioridade de um método de prescrição de exercício sobre o outro na melhoria da capacidade aeróbica. No entanto, o estudo de Vona et al.¹¹ concluiu que ambos os métodos ou a combinação deles é eficiente e segura para corrigir disfunção endotelial após IAM recente. Já Schjerve et al.,¹² em seu estudo, mostraram que o exercício intervalado de alta intensidade melhorou a função endotelial de maneira mais eficaz que o exercício contínuo de moderada intensidade, além de reduzir os riscos cardiovasculares.

Importante destacar que o treinamento de alta intensidade, tende a melhorar mais o VO_2 máximo ou a tolerância ao lactato do que o limiar anaeróbico (ou LL), ao contrário do treinamento contínuo, que melhora exclusivamente o LL e não necessariamente o VO_2 pico. Como o objetivo do teste incremental aplicado neste estudo foi definir o LL para aplicar a carga de treino ideal, a diferença promovida na máxima capacidade física não foi medida, que poderia ser favorável ao treinamento intervalado.

Como o treinamento intervalado tem sido estudado recentemente em programas de reabilitação cardíaca e as periodizações desta modalidade ainda não terem sido claramente definidas, é possível que modificando-se o número de repetições do treino e suas pausas para descanso, encontrem-se resultados mais positivos e favoráveis a este tipo de exercício quando comparado ao exercício contínuo.¹⁹ Acredita-se que a mesma prescrição realizada para os animais neste estudo pode ser realizada para pacientes pós IAM iniciantes em programa de reabilitação.

Conclusão

Por meio do presente estudo, foi possível concluir que o treinamento de alta intensidade, acima do LL, não resultou em piora da função ventricular, demonstrando-se seguro para animais pós-IAM. Além disso, os dois métodos de treinamento propostos demonstraram melhora da aptidão cardiorrespiratória dos animais.

Referências

1. Balady GJ, Williams MA, Ades PA, Bittner V, Comoss P, Foody JM, et al; American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee, the Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. (2007) Core components of cardiac rehabilitation / secondary prevention programs: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee, the Council on Clinical Cardiology; the Councils on Cardiovascular Nursing, Epidemiology and Prevention, and Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation*. 2007;115(20):2675-82. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.180945.
2. Piegas LS, Avezum A, Pereira JC, Rossi Neto JM, Hoepfner C, Farran JA, et al; AFIRMAR Study Investigators. Risk factors for myocardial infarction in Brazil. *Am Heart J*. 2003;146(2):331-8. doi: 10.1016/S0002-8703(03)00181-9.
3. Cortez AA, Ferraz A, Nóbrega AC, Brunetto AF, Herdy AH, Hossri CA, et al. Diretriz de reabilitação cardiopulmonar e metabólica: aspectos práticos e responsabilidades. *Arq Bras Cardiol*. 2006;86(1):74-82. doi: 10.1590/S0066-782X2006000100011.
4. Wisloff U, Stoylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Rognmo O, Haram PM, et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation*. 2007;115(24):3086-94. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.675041.
5. Zhang LQ, Zhang XQ, Musch TI, Moore RL, Cheung JY. Sprint training restores normal contractility in postinfarction rat myocytes. *J Appl Physiol*. 2000;89(3):1099-105. PMID: 10956356.
6. Benito B, Gay-Jordi G, Serrano-Mollar A, Guasch E, Shi Y, Tardif JC, et al. Cardiac arrhythmogenic remodeling in a rat model of long-term intensive exercise. *Circulation*. 2011; 123(1):13-22. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.938282.

Limitação do estudo

Uma possível limitação seria a utilização do lactímetro portátil e não da micropipeta.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Winter SCN, Macedo RM, Meira LF, Guarita-Souza LC; Obtenção de dados: Winter SCN, Francisco JC, Santos PC, Lopes APS, Meira LF; Análise e interpretação dos dados: Winter SCN, Macedo RM, Santos PC, Lopes APS, Guarita-Souza LC; Análise estatística: Winter SCN, Macedo RM, Guarita-Souza LC; Redação do manuscrito: Winter SCN, Macedo RM, Carvalho KAT, Faria Neto JR, Guarita-Souza LC; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Winter SCN, Macedo RM, Francisco JC, Carvalho KAT, Faria Neto JR, Macedo ACB, Guarita-Souza LC.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Simone de Campos Neitzke Winter pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Experimentação Animal do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) sob o número de protocolo 723/2012.

7. Cosmo S, Francisco JC, Cunha RC, Macedo RM, Faria-Neto JR, Simeoni R, et al. Effect of exercise associated with stem cell transplantation on ventricular function in rats after acute myocardial infarction. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2012;27(4):542-51. doi: <http://dx.doi.org/10.5935/1678-9741.20120096>.
8. Xu X, Wan W, Ji L, Lao S, Powers AS, Zhao W, et al. (2008) Exercise training combined with angiotensin II receptor blockade limits post-infarct ventricular remodelling in rats. *Cardiovasc Res*. 2008;78(3):523-32. doi: [10.1093/cvr/cvn028](https://doi.org/10.1093/cvr/cvn028).
9. Voltarelli FA, Mello MA, Gobatto CA. Limiar anaeróbio determinado pelo teste do lactato mínimo em ratos: efeito dos estoques de glicogênio muscular e do treinamento físico. *Revista Portuguesa de Ciências do Desporto* 2004;4(3):16-25.
10. Manchado FB, Gobatto CA, Contarteze RV, Papoti M, Mello MA. The maximal lactate steady state is ergometer-dependent in experimental model using rats. *Rev Bras Med Esporte*. 2006;12(5):259-62. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S1517-86922006000500007>.
11. Vona M, Codeluppi GM, Iannino T, Ferrari E, Bogousslavsky J, von Segesser LK. Effects of different types of exercise training followed by detraining on endothelium-dependent dilation in patients with recent myocardial infarction. *Circulation*. 2009;119(12):1601-8. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.108.821736](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.821736).
12. Schjerve IE, Tyldum GA, Tjonna AM, Stolen T, Loennechen JP, Hansen HE, et al. Both aerobic endurance and strength training programmes improve cardiovascular health in obese adults. *Clin Sci (Lond)*. 2008;115(9):283-93. doi: [10.1042/CS20070332](https://doi.org/10.1042/CS20070332).
13. Neilan TG, Januzzi JL, Lee-Lewandrowski E, Ton-Nu TT, Yoerger DM, Jassal DS, et al. Myocardial injury and ventricular dysfunction related to training levels among nonelite participants in the Boston marathon. *Circulation*. 2006;114(22):2325-33. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.106.647461](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.647461).
14. Gaudron P, Hu K, Schamberger R, Budin M, Walter B, Ertl G. Effect of endurance training early or late after coronary artery occlusion on left ventricular remodeling, hemodynamics, and survival in rats with chronic transmural myocardial infarction. *Circulation*. 1994;89(1):402-12. doi: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.89.1.402>.
15. Wasserman K, McIlroy MB. Detecting the threshold of anaerobic metabolism in cardiac patients during exercise. *Am J Cardiol*. 1964;14(6):844-52. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(64\)90012-8](https://doi.org/10.1016/0002-9149(64)90012-8).
16. Olbrecht J, Cunha RR, Cunha VN, Segundo PR, Moreira SR, Kokubun E, et al. Determination of the lactate threshold and maximal blood lactate steady state intensity in aged rats. *Cell Biochem Funct*. 2009;27(6):351-7. doi: [10.1002/cbf.1580](https://doi.org/10.1002/cbf.1580).
17. Olbrecht J, Madsen O, Mader A, Liesen H, Hollman W. Relationship between swimming velocity and lactic acid concentration during continuous and intermittent training exercise. *Int J Sports Med*. 1985;6(2):74-7. doi: [10.1055/s-2008-1025816](https://doi.org/10.1055/s-2008-1025816).
18. Cornish AK, Broadbent S, Cheema BS. Interval training for patients with coronary artery disease: systematic review. *Eur J Appl Physiol*. 2011;111(4):579-89. doi: [10.1007/s00421-010-1682-5](https://doi.org/10.1007/s00421-010-1682-5).
19. de Macedo RM. Fisioterapia cardiorrespiratória: um novo conceito para o tratamento em fase hospitalar. Curitiba (PR): Juruá Editora; 2012.



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

Treinamento Intervalado de Alta Intensidade Pós-Infarto Agudo do Miocárdio Recente: O Rato Parece Apto, mas e o Ser Humano?

High-Intensity Interval Training for Early Post-Acute Myocardial Infarction – A Promising Approach for Rats, but what about Human Beings?

Ricardo Stein

Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS - Brasil

As síndromes coronárias agudas (SCA) e, em especial, o infarto agudo do miocárdio (IAM) matam e/ou incapacitam um número elevado de pessoas no mundo todo. Apesar de nem todo paciente pós-IAM cursar com disfunção ventricular, a insuficiência cardíaca pós-evento ainda apresenta prevalência elevada^{1,2} sendo um problema de saúde pública. Um vasto arsenal medicamentoso, comumente associado a procedimentos de revascularização, compõe a base do tratamento pós-SCA, mas diferentes estratégias não farmacológicas têm se mostrado úteis. Nesse particular, o treinamento físico é indicado,³ e os programas de reabilitação cardíaca comumente mesclam o treinamento aeróbico com o resistido, ambos aliados aos exercícios de flexibilidade/alongamento.

No entanto, não existe “receita de bolo” para prescrição do exercício após um evento coronário agudo. É minha opinião que o uso do receituário do cardiologista deve contemplar o exercício como o faz com um remédio. Em outras palavras, o treinamento físico e o uso das drogas de ação cardiovascular devem ser prescritos levando em consideração diferentes aspectos, tais como dose, intervalo, intensidade e até mesmo potenciais efeitos colaterais. No que diz respeito ao treinamento físico, um verdadeiro “boom” de diferentes modelos vêm sendo aplicados à saúde. Pilates, Tai Chi Chuan, treinamento funcional, crossfit, treinamento intervalado de alta intensidade (TIAI), entre outros, pululam nas academias e centros físicos do país, sendo aplicados primeiramente para pessoas aparentemente saudáveis. Com o passar do tempo, alguns experimentos começaram a ser realizados em animais de laboratório e em indivíduos com doenças cardiovasculares.⁴⁻⁷ O TIAI (do inglês “HIIT”) é um método inicialmente proposto para patinadores olímpicos japoneses por Izumi Tabata. Hoje em dia, é predominantemente realizado com intervalos de um a quatro minutos de maior intensidade em carga submáxima elevada, alternadamente com intervalos de baixa a moderada intensidade. Ensaio clínico randomizados com pequeno tamanho amostral sugerem uma possível superioridade do método em aumentar o consumo de oxigênio de pico (VO_2 pico) quando comparado ao treinamento contínuo

convencional. Por suas peculiaridades e resultados, virou uma “febre” mundo afora, mas a literatura internacional continua sendo limitada em relação ao seu impacto em pacientes cardiopatas isquêmicos e, particularmente, pós-IAM.^{4,8,9}

Neste número dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Winter et al.,¹⁰ apresentam informações sobre a repercussão do TIAI sobre a capacidade funcional e a função ventricular de 29 ratos Wistar após IAM. No vigésimo primeiro dia depois do evento, uma amostra foi randomizada, sendo 10 controles, 9 para treinamento contínuo e 10 para TIAI. É importante salientar que todos os ratos apresentavam fração de ejeção maior ou igual do que 50%, ou seja, sem disfunção ventricular. Primordialmente, os autores não encontraram diferença ecocardiográfica intragrupos e intergrupos pré- e pós-treinamento nos ratos randomizados para treinamento contínuo, assim como para o TIAI. Eles sugerem que os dois métodos são capazes de produzir efeito de treinamento (aumento na capacidade funcional) sem alterar a função ventricular (remodelamento). A partir dessa informação a seguinte pergunta poderia ser feita: seres humanos pós-IAM recente e sem disfunção ventricular podem ser expostos a esse tipo de treinamento?

Em um estudo clássico, Wisloff et al.,⁵ avaliaram três grupos de pacientes idosos com insuficiência cardíaca e fração de ejeção reduzida (ICFER), estáveis clinicamente, todos pós-IAM há mais de um ano. Os sujeitos foram randomizados para grupo controle, treinamento contínuo moderado (TCM) e TIAI.⁵ Àqueles arrolados para o TIAI apresentaram melhora no VO_2 pico, no remodelamento do ventrículo esquerdo, reversão da disfunção endotelial e redução do peptídeo natriurético cerebral (BNP) quando comparados ao TCM. Ainda, uma metanálise composta de 160 pacientes mostrou que o treinamento intervalado (não necessariamente de alta intensidade) aumentou o VO_2 pico em pacientes com ICFER.¹¹ Da mesma forma, em uma metanálise com 230 pacientes, Elliott et al.,¹² relataram que o treinamento intervalado parece promover aumento no VO_2 pico em pacientes com doença arterial coronária estável.¹²

Ao longo dos últimos anos, diferentes estratégias emergiram como opções interessantes a serem utilizadas nos programas de reabilitação cardíaca pós-IAM recente, sendo o Tai Chi Chuan um exemplo¹³ Em última análise, toda e qualquer intervenção deve ser usada para auxiliar o paciente em sua recuperação, reduzindo a morbidade, aumentando a funcionalidade e, quando possível, prolongando a sobrevida. Em relação à aplicabilidade do TIAI em pacientes estáveis no cenário pós-IAM recente, especula-se que o método seja capaz de

Palavras-chave

Síndrome Coronariana Aguda; Reabilitação Cardíaca; Exercício

Correspondência: Ricardo Stein •

Serviço de Fisiatria, Térreo - Rua Ramiro Barcelos, 2350. CEP 90035-903
Porto Alegre, RS - Brasil
E-mail: rstein@cardiol.br

DOI: 10.5935/abc.20180068

melhorar o VO_2 pico, um importante marcador prognóstico. Aliás, no mundo dos *stents* coronarianos e considerando que um número expressivo de pacientes cursa com miocárdio preservado pós-IAM, o TIAI parece ser uma estratégia de treinamento atraente para alguns indivíduos. Por outro lado, o corpo de informações científicas ainda não me

parece robusto suficiente para que o TIAI seja consagrado como opção definitiva para pacientes pós-IAM recente. De qualquer forma, Winter et al.¹⁰ ao estudarem animais de laboratório, dão mais um passo importante na direção do que um dia possa constituir uma opção efetiva para programas de reabilitação cardíaca nessa população de seres humanos.

Referências

1. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):e146-e603.
2. Piegas LS, Avezum A, Pereira JC, Rossi Neto JM, Hoepfner C, Farran JA, et al; AFIRMAR Study Investigators. Risk factors for myocardial infarction in Brazil. *Am Heart J*. 2003;146(2):331-8.
3. Herdy AH, López-Jiménez F, Terzic CP, Milani M, Stein R, Carvalho T, et al. South American guidelines for cardiovascular disease prevention and rehabilitation. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(2 Suppl 1):1-31.
4. Zhang LQ, Zhang XQ, Musch TI, Moore RL, Cheung JY. Sprint training restores normal contractility in postinfarction rat myocytes. *J Appl Physiol* (1985). 2000;89(3):1099-105.
5. Wisløff U, Støylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Rognum Ø, Haram PM, et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation*. 2007;115(24):3086-94.
6. Ellingsen Ø, Halle M, Conraads V, Støylen A, Dalen H, Delagardelle C, et al; SMARTEX Heart Failure Study (Study of Myocardial Recovery After Exercise Training in Heart Failure) Group. High-intensity interval training in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Circulation*. 2017;135(9):839-49.
7. Da Silveira AD, De Lima JB, Piardi D, Horn T, Macedo DS, Santos F, et al. Treinamento intervalado de alta intensidade versus treinamento contínuo moderado em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. In: 72º Congresso da Sociedade Brasileira de Cardiologia, 3-5 nov 2017. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(5 supl.1):98.
8. Cardozo GG, Oliveira RB, Farinatti PT. Effects of high intensity interval versus moderate continuous training on markers of ventilatory and cardiac efficiency in coronary heart disease patients. *Scientific World Journal*. 2015; 2015:192479.
9. Hannan AL, Hing W, Simas V, Climstein M, Coombes JS, Jayasinghe R, et al. High-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training within cardiac rehabilitation: a systematic review and meta-analysis. *Open Access J Sports Med*. 2018;9:1-17.
10. Winter SCN, Macedo RM, Francisco JC, Santos PC, Lopes APS, Meira LF, et al. Impact of a High-intensity training on ventricular function in rats after acute myocardial infarction. *Arq Bras Cardiol*. 2018 Mar 12:0. doi: 10.5935/abc.20180036. *Arq Bras Cardiol*. 2018; 110(4):373-380
11. Haykowsky MJ, Timmons MP, Kruger C, McNeely M, Taylor DA, Clark AM. Meta-analysis of aerobic interval training on exercise capacity and systolic function in patients with heart failure and reduced ejection fractions. *Am J Cardiol*. 2013;111(10):1466-9.
12. Elliot AD, Rajopadhyaya K, Bentley DJ, Beltrame JF, Aromataris EC. Interval training versus continuous exercise in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Heart Lung Circ*. 2015;24(2):149-57.
13. Nery RM, Zanini M, de Lima JB, Bühler RP, da Silveira AD, Stein R. Tai Chi Chuan improves functional capacity after myocardial infarction: a randomized clinical trial. *Am Heart J*. 2015;169(6):854-60.



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

Influência do Treinamento Aeróbico na Mecânica de Contração Ventricular após Infarto Agudo do Miocárdio: Estudo Piloto

Influence of Aerobic Training on The Mechanics of Ventricular Contraction After Acute Myocardial Infarction: A Pilot Study

Giovani Luiz De Santi, Henrique Turin Moreira, Eduardo Elias Vieira de Carvalho, Júlio César Crescêncio, André Schmidt, José Antônio Marin-Neto, Lourenço Gallo-Júnior

Divisão de Cardiologia - Departamento de Clínica Médica, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, São Paulo, SP – Brasil

Resumo

O estudo da contratilidade miocárdica, baseado nos novos conceitos anatômicos que regem a mecânica cardíaca, representa uma estratégia promissora de análise das adaptações do miocárdio relacionadas ao treinamento físico no contexto do pós-infarto.

Nós investigamos a influência do treinamento aeróbico na capacidade física e nos parâmetros de avaliação da mecânica de contração do ventrículo esquerdo em pacientes com infarto do miocárdio.

Foram prospectivamente investigados 30 pacientes, $55,1 \pm 8,9$ anos, acometidos por infarto do miocárdio de parede anterior, aleatorizados em três grupos: grupo treinamento intervalado (GTI) ($n = 10$), grupo treinamento moderado (GTM) ($n=10$) e grupo controle (GC) ($n = 10$). Antes e após as 12 semanas de seguimento clínico, os pacientes realizaram teste cardiopulmonar de exercício e ressonância magnética cardíaca. Os grupos treinados realizaram treinamento aeróbico supervisionado, em esteira ergométrica, aplicando-se duas intensidades distintas.

Observou-se aumento estatisticamente significativo do consumo de oxigênio (VO_2) pico no GTI ($19,2 \pm 5,1$ para $21,9 \pm 5,6$ ml/kg/min, $p < 0,01$) e no GTM ($18,8 \pm 3,7$ para $21,6 \pm 4,5$ ml/kg/min, $p < 0,01$). O GC não apresentou mudança estatisticamente significativa no VO_2 pico. Houve aumento estatisticamente significativo do *strain* radial (STRAD) somente no GC: STRAD basal ($57,4 \pm 16,6$ para $84,1 \pm 30,9\%$, $p < 0,05$), STRAD medial ($57,8 \pm 27,9$ para $74,3 \pm 36,1\%$, $p < 0,05$) e STRAD apical ($38,2 \pm 26,0$ para $52,4 \pm 29,8\%$, $p < 0,01$). Os grupos treinados não apresentaram mudança estatisticamente significativa do *strain* radial.

Os achados do presente estudo apontam para uma potencial aplicação clínica dos parâmetros de análise da mecânica

de contração ventricular, notadamente do *strain* radial, em discriminar adaptações do miocárdio pós-infarto entre pacientes submetidos ou não a programas de treinamento aeróbico.

Introdução

A conformação helicoidal das fibras miocárdicas, ancoradas nos anéis pulmonar e aórtico, determina um movimento de rotação do coração ao redor do seu eixo longitudinal e confere uma eficiência mecânica máxima ao músculo cardíaco. A magnitude e as características do presente fenômeno são sensíveis às alterações contráteis segmentar e global do ventrículo esquerdo.^{1,2}

Os parâmetros de análise da deformação miocárdica e da rotação ventricular representam uma estratégia promissora de estudo da contratilidade cardíaca, por permitir uma análise fidedigna da dinâmica de contração do ventrículo esquerdo, baseada nos novos conceitos anatômicos que regem a mecânica cardíaca.^{1,2}

O treinamento físico aeróbico (TFA) após o infarto do miocárdio (IM) melhora o desempenho cardíaco, o consumo de oxigênio (VO_2) pico, a função autonômica e o metabolismo periférico. Os programas de exercícios, baseados em variáveis obtidas por meio dos testes de esforços, são considerados benéficos e seguros para pacientes no contexto do pós-IM.³

Entretanto, os trabalhos científicos que investigaram os efeitos do TFA sobre o processo de remodelamento ventricular pós-IM, particularmente através da medida de volumes cavitários, bem como por meio da estimativa de função cardíaca pela fração de ejeção do ventrículo esquerdo, nas condições de repouso, mostraram resultados heterogêneos e inconsistentes.⁴⁻⁷

A ressonância magnética cardíaca permite uma análise integrada da função miocárdica com a patologia subjacente. As curvas de deformação miocárdica, obtidas por meio das imagens de ressonância magnética cardíaca, representam ferramentas capazes de identificar alterações iniciais ou subclínicas tanto na função segmentar quanto na função global do ventrículo esquerdo.⁸

A utilização dessas novas metodologias incorporadas à ressonância magnética cardíaca pode ter uma potencial aplicação na identificação de alterações contráteis incipientes no miocárdio pós-infarto relacionadas ao treinamento físico. Nesse sentido, não encontramos na literatura científica, artigos que tenham procurado documentar, por meio da análise dos parâmetros de deformação miocárdica e de rotação ventricular, os efeitos do TFA em pacientes no contexto do pós-IM.

Palavras-chave

Exercício; Reabilitação; Infarto do Miocárdio; Contração Miocárdica; Volume Sistólico; Imagem por Ressonância Magnética.

Correspondência: Giovani Luiz De Santi •

Av. Bandeirantes, 3900. CEP 14048-900, Monte Alegre, Ribeirão Preto, SP – Brasil.

E-mail: giovanidesanti@cardiol.br, giovanidesanti@usp.br

Artigo recebido em 26/05/2017, revisado em 01/09/2017, aceito em 19/10/2017

DOI: 10.5935/abc.20180049

Comunicação Breve

Investigou-se a influência do TFA, prescrito sob a forma de duas intensidades distintas, na capacidade física e nos parâmetros de análise da deformação miocárdica e da rotação ventricular em pacientes com diagnóstico de IM.

Métodos

Pacientes

Foram prospectivamente investigados, após assinatura de termo de consentimento livre esclarecido, trinta pacientes, $55,1 \pm 8,9$ anos, com o diagnóstico de IM; aleatorizados em três grupos: treinamento moderado (GTM), treinamento intervalado (GTI) e controle (GC).

Os critérios de inclusão estabelecidos foram: IM de parede anterior com comprometimento exclusivo do terço proximal da artéria descendente anterior e disfunção ventricular assintomática com fração de ejeção do ventrículo esquerdo $< 50\%$. Excluíram-se os pacientes que evoluíram com insuficiência cardíaca, taquicardia ventricular sustentada, doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência renal crônica e limitações ortopédicas ou neurológicas para o exercício físico.

Teste cardiopulmonar de exercício

Foi realizado um teste de esforço com captação dos gases expirados pelo analisador CPX/D MedGraphics (Saint Paul, USA). O software BreezeEX foi utilizado para a aquisição, processamento e armazenamento das variáveis cardiorrespiratórias. Foi aplicado um protocolo de Balke modificado em esteira rolante, com velocidade 1,5 mph no 1º minuto, 2,5 mph no 2º minuto e fixa em 3,0 mph a partir do 3º minuto, seguido por incrementos crescentes da inclinação de 2% a cada minuto até a interrupção do esforço, por exaustão física. A monitorização cardíaca contínua foi realizada pelo sistema de derivações de Mason-Likar modificado com 13 derivações, e a pressão arterial foi medida manualmente a cada minuto durante o período do esforço e de recuperação.

Ressonância magnética cardíaca

Os exames foram realizados no equipamento Magnetom Vision, Siemens, 1,5T (Erlangen, Alemanha), com bobinas de gradiente de 25 mT, de polarização circular. A sequência utilizada foi a de gradiente-eco rápido com aquisição em estado de equilíbrio (TRUE_FISP) com parâmetros ajustados de modo a otimizar a relação sinal/ruído. Flip angle = 10° , espessura do corte = 8 mm; intervalo entre cortes = 0 mm; 13 fases do ciclo cardíaco em um único corte, a cada apneia expiratória, sempre sincronizado ao ECG, tornando-se um filme do ciclo cardíaco com ótima resolução temporal e espacial. As imagens foram obtidas ao longo do eixo vertical (4 câmaras) e eixo curto de modo a cobrir toda a extensão do ventrículo esquerdo.

Avaliação da deformação miocárdica e da rotação ventricular

A avaliação da deformação miocárdica e da rotação ventricular foi realizada pelo programa de computador *Multimodality Tissue Tracking* (MTT; version 6.6.0, Toshiba,

Japão) através da análise das imagens de ressonância magnética cardíaca geradas com sequências de pulso *Steady State Free Precession* (SSFP).

Prescrição do treinamento físico

Os pacientes aleatorizados para os grupos de treinamento foram submetidos a 03 sessões semanais supervisionadas de exercício físico aeróbico em esteira rolante, por um período de 12 semanas.

As sessões de treinamento foram constituídas pelas seguintes fases: aquecimento, com duração de 05 minutos; condicionamento, com ajustes da carga (velocidade e inclinação) para manter a frequência cardíaca (FC) dentro da zona de treinamento, durante 30 minutos; e desaquecimento com duração de 05 minutos.

A intensidade do TFA, definida pelo intervalo da FC de treinamento, foi estabelecida a partir de um percentual da FC pico atingida no teste cardiopulmonar de exercício.

A FC de treinamento para os pacientes aleatorizados para o GTM foi calculada da seguinte maneira: a FC mínima foi estabelecida como sendo aquela representativa de 60% da FC pico ao passo que a FC máxima de treinamento foi àquela representativa de 70% da FC pico atingida no teste cardiopulmonar de exercício.

Os pacientes aleatorizados para o GTI realizaram o TFA aplicando-se um modelo denominado 4x4 que consiste em 4 períodos de duração de 4 minutos com a FC de treinamento entre 85 a 95% da FC pico atingida no teste cardiopulmonar de exercício, intercalados por períodos de recuperação ativa de duração de 3 minutos com a FC de treinamento entre 60 a 70% da FC pico atingida no teste cardiopulmonar de exercício.

Análise estatística

Os dados são expressos como média $\pm$ desvio padrão. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. A análise quanto à distribuição dos dados foi verificada com o teste de Kolmogorov-Smirnov. A razão do uso de testes não paramétricos decorreu do fato das distribuições das variáveis analisadas não terem apresentado distribuição Gaussiana. O teste de Kruskal-Wallis com o pós-teste de Dunn foi utilizado para a comparação intergrupos. O teste da soma dos postos de Wilcoxon foi utilizado para comparação intragrupos. A análise estatística foi realizada através do programa SPSS 10.0 (SPSS Inc., Chicago Illinois, EUA).

Resultados

A análise comparativa entre os grupos não apresentou diferenças estatisticamente significantes para avaliação inicial das variáveis do teste cardiopulmonar de exercício.

Em contraste com o GC, os grupos treinados apresentaram, após o período de 12 semanas de TFA, aumento com significância estatística do VO_2 pico, da ventilação-minuto (VM) pico e do pulso de oxigênio (PO_2) pico ($p < 0,05$) (Tabela 1).

A análise comparativa entre os grupos não apresentou diferenças estatisticamente significantes para avaliação inicial das variáveis da ressonância magnética cardíaca, da deformação miocárdica e da rotação ventricular.

Tabela 1 – Variáveis do Teste Cardiopulmonar de Exercício

	GC (n = 10)		GTI (n = 10)		GTM (n = 10)	
	Antes	Depois	Antes	Depois	Antes	Depois
VO ₂ pico (ml/kg/min)	18,2 ± 4,4	17,1 ± 4,6	19,2 ± 5,1	21,9 ± 5,6*	18,8 ± 3,7	21,6 ± 4,5*
VM pico (L/min)	55,9 ± 17,5	48,4 ± 15,9†	61,4 ± 20,6	72,2 ± 21,9*	62,1 ± 14,5	68,6 ± 15,5†
PO ₂ basal (ml/sístole)	4,3 ± 1,1	4,1 ± 0,8	3,75 ± 0,7	4,3 ± 0,9	4,5 ± 1,5	4,1 ± 1,0
PO ₂ pico (ml/sístole)	11,7 ± 3,1	11,3 ± 3,1	11,6 ± 3,0	12,8 ± 2,5†	11,1 ± 1,1	12,3 ± 1,7†
RER	1,08 ± 0,08	1,08 ± 0,08	1,12 ± 0,11	1,19 ± 0,10	1,15 ± 0,07	1,19 ± 0,08
FC repouso (bpm)	64,1 ± 12,8	65,6 ± 6,6	63,1 ± 9,9	62,1 ± 6,0	63,6 ± 11,6	64,8 ± 8,2
FC pico (bpm)	122,9 ± 28,3	123,1 ± 28,2	131,8 ± 20,6	133,2 ± 21,7	131,6 ± 12,3	129,0 ± 18,3
PAS pico (mmHg)	158,5 ± 22,4	159,5 ± 15,5	149,5 ± 25,2	146,5 ± 16,8	153,0 ± 20,1	145,2 ± 17,9
PAD pico (mmHg)	8,2 ± 0,6	8,4 ± 0,7	8,1 ± 0,6	8,0 ± 0,5	8,3 ± 0,7	8,1 ± 0,6
DP (bpm.mmHg)	19628 ± 5523	19422 ± 3870	19989 ± 5770	19596 ± 4468	20229 ± 3864	19566 ± 3990

VO₂: consumo de oxigênio; VM: ventilação-minuto; PO₂: pulso de oxigênio; RER: razão de troca respiratória; FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; DP: duplo produto. *p < 0,01: diferente, na análise comparativa antes versus depois, após o período de seguimento clínico. †p < 0,05: diferente, na análise comparativa antes versus depois, após o período de seguimento clínico.

Em contraste com os grupos treinados, o GC apresentou, após o período de 12 semanas de seguimento clínico, aumento estatisticamente significativo do *strain* radial (STRAD) (p < 0,05) (Tabela 2).

Discussão

Realizamos um estudo piloto com a finalidade de avaliar a influência do TFA, prescrito sob a forma de duas intensidades distintas, na capacidade física e na mecânica de contração do ventrículo esquerdo no contexto do pós-IM.

O principal achado desse estudo foi a documentação de um comportamento distinto do STRAD no GC comparativamente aos grupos treinados. Esse resultado é importante na medida em que sugere que os parâmetros de deformação miocárdica podem ser mais sensíveis, comparativamente aos parâmetros clássicos de avaliação do remodelamento ventricular, na identificação de adaptações do miocárdio pós-infarto entre pacientes submetidos ou não a programas de TFA.

Postulamos que para melhorar a eficiência mecânica do músculo cardíaco, houve uma adaptação do miocárdio pós-infarto no GC que necessitou de um incremento do espessamento sistólico como mecanismo provável de manutenção de um volume sistólico e de um débito cardíaco adequados na situação de repouso.

Por outro lado, o TFA pode ter contribuído para que mecanismos adaptativos compensatórios, sensíveis à análise do *strain* radial, não fossem deflagrados nos grupos treinados como parte das adaptações do miocárdio pós-infarto, necessárias para atender as demandas metabólicas e teciduais na situação de repouso.

Sob a perspectiva de análise dos parâmetros de deformação miocárdica e de rotação ventricular, o treinamento aeróbico intervalado não mostrou mudanças significativas na mecânica de contração do ventrículo esquerdo comparativamente ao treinamento aeróbico moderado contínuo.

Ao longo das últimas décadas, desde a publicação de Jugdutt et al.,⁹ surgiram vários trabalhos científicos que procuraram avaliar a influência do TFA sobre o processo de remodelamento ventricular no contexto do pós-IM. Giannuzzi et al.,⁴ mostraram aumento da função cardíaca e manutenção dos volumes cavitários. Kubo et al.,⁵ observaram aumento dos volumes cavitários e manutenção da função cardíaca. Giallauria et al.,⁶ documentaram manutenção tanto dos volumes cavitários quanto da função cardíaca.

No presente estudo, os volumes cavitários e a função cardíaca estimada pela fração de ejeção do ventrículo esquerdo não apresentaram mudanças estatisticamente significantes. E, dessa forma, não foram capazes de identificar padrões distintos de remodelamento ventricular nos grupos de treinamento comparativamente ao GC.

Do ponto de vista da capacidade funcional, observamos um aumento equiparável de 14% no VO₂ pico do GTI e do GTM. Empregamos o modelo 4x4 de treinamento aeróbico intervalado recomendado em vários estudos por promover aumentos expressivos no VO₂ pico, comparativamente ao treinamento aeróbico moderado contínuo.^{10,11} Entretanto, não evidenciamos diferença estatisticamente significativa entre o VO₂ pico do GTI e do GTM, após o período de treinamento físico.

Ressaltamos que os dados do presente estudo são corroborados pelos achados do SAINTEX-CAD Study que mostrou um incremento semelhante da aptidão física, comparando-se o treinamento aeróbico intervalado versus o treinamento aeróbico moderado contínuo, em uma grande casuística de pacientes com doença arterial coronária.¹²

Limitações do estudo

Sabe-se que a FC aumenta linearmente com o VO₂ dentro de limites definidos nas faixas de 50 a 90% do VO₂ máximo. Entretanto, no presente estudo, não pudemos estabelecer uma relação entre a intensidade do treinamento e os limiares ventilatórios.

Comunicação Breve

Tabela 2 – Variáveis da Ressonância Magnética Cardíaca

	GC (n = 10)		GTI (n = 10)		GTM (n = 10)	
	Antes	Depois	Antes	Depois	Antes	Depois
VDF (ml)	156,6 ± 39,3	148,2 ± 34,1	174,8 ± 55,8	178,8 ± 44,9	143,8 ± 52,9	141,0 ± 45,5
VSF (ml)	91,6 ± 37,0	83,9 ± 38,3	96,3 ± 52,3	96,3 ± 36,3	82,6 ± 38,9	76,2 ± 36,5
FE (%)	43,9 ± 11,5	45,7 ± 14,4	47,0 ± 10,8	47,2 ± 6,8	44,6 ± 9,5	47,6 ± 10,4
STLONG (%)	-9,0 ± 5,4	-9,1 ± 6,2	-9,2 ± 4,7	-8,6 ± 4,6	-10,1 ± 4,5	-10,5 ± 4,5
STCIRC_B (%)	-15,5 ± 4,3	-17,8 ± 3,3	-17,0 ± 3,3	-17,2 ± 3,0	-14,2 ± 4,6	-14,9 ± 3,4
STCIRC_M (%)	-13,5 ± 4,5	-14,4 ± 3,6	-13,5 ± 3,6	-14,5 ± 3,5	-12,0 ± 2,1	-12,5 ± 2,4
STCIRC_A (%)	-10,5 ± 4,6	-12,2 ± 6,9	-10,3 ± 5,6	-11,5 ± 4,5	-11,2 ± 4,4	-12,5 ± 8,4
STRAD_B (%)	57,4 ± 16,6	84,1 ± 30,9 [†]	63,3 ± 19,5	58,6 ± 18,8	67,9 ± 24,5	60,4 ± 25,5
STRAD_M (%)	57,8 ± 27,9	74,3 ± 36,1 [†]	59,1 ± 21,3	58,5 ± 25,8	57,5 ± 21,0	55,6 ± 19,8
STRAD_A (%)	38,2 ± 26,0	52,4 ± 29,8 [*]	41,8 ± 25,0	41,4 ± 19,4	38,3 ± 25,8	38,9 ± 17,9
ROT_B (°)	-2,2 ± 1,4	-2,3 ± 0,9	-1,6 ± 1,3	-1,5 ± 1,1	-1,9 ± 0,9	-2,3 ± 1,2
ROT_A (°)	3,2 ± 1,7	4,0 ± 3,4	4,3 ± 2,4	4,0 ± 2,0	3,9 ± 1,7	3,5 ± 2,1
TWIST (°)	5,4 ± 2,1	6,3 ± 3,3	5,9 ± 2,8	5,5 ± 2,0	5,9 ± 1,5	5,9 ± 2,5

VDF: volume diastólico final; VSF: volume sistólico final; FE: fração de ejeção; STLONG: strain longitudinal global; STCIRC_B: strain circunferencial basal; STCIRC_M: strain circunferencial medial; STCIRC_A: strain circunferencial apical; STRAD_B: strain radial basal; STRAD_M: strain radial medial; STRAD_A: strain radial apical; ROT_B: rotação basal; ROT_A: rotação apical; Twist: diferença angular entre a rotação apical e a rotação basal. ^{*}p < 0,01: diferente, na análise comparativa antes versus depois, após o período de seguimento clínico. [†]p < 0,05: diferente, na análise comparativa antes versus depois, após o período de seguimento clínico.

Finalmente, a área de fibrose não foi analisada. A extensão da fibrose na área do infarto pode ser um importante determinante dos resultados do TFA nos parâmetros da deformação miocárdica e da rotação ventricular.

Conclusões

Os achados desse estudo apontam para uma potencial aplicação clínica dos parâmetros de análise da mecânica de contração ventricular, notadamente do *strain* radial, em discriminar adaptações do miocárdio pós-infarto entre pacientes submetidos ou não a programas de treinamento aeróbico.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: De Santi GL, Schmidt A, Gallo-Júnior L; Obtenção de dados: De Santi GL, Moreira HT, Carvalho EEV, Crescêncio JC; Análise e interpretação dos dados: De Santi GL, Moreira HT, Carvalho EEV, Schmidt A, Marin Neto JA, Gallo-Júnior L; Análise estatística: De Santi GL, Crescêncio JC; Redação do manuscrito: De Santi GL, Gallo-Júnior L; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Marin Neto JA, Gallo-Júnior L.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Giovanni Luiz De Santi pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo sob o número de protocolo 11612/2008. 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. Shaw SM, Fox DJ, Williams SC. The development of left ventricular torsion and its clinical relevance. *Int J Cardiol.* 2008;130(3):319-25. doi: 10.1016/j.ijcard.2008.05.061.
2. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE Consensus Statement on Methodology and Indications. Endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24(3):277-313. doi: 10.1016/j.echo.2011.01.015.
3. Ghorayeb N, Costa RV, Daher DJ, Oliveira Filho JA, Oliveira MA, et al. [Guidelines on exercise and sports cardiology from the Brazilian Society of Cardiology and the Brazilian Society of Sports Medicine]. *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(1 Suppl 2):1-41. doi: http://dx.doi.org/10.5935/abc.2013S002. Erratum in: *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(5):488.
4. Giannuzzi P, Temporelli PL, Corra U, Gattone M, Giordano A, Tavazzi L. Attenuation of unfavorable remodeling by exercise training in postinfarction patients with left ventricular dysfunction: results of the Exercise in Left Ventricular Dysfunction (ELVD) trial. *Circulation.* 1997;96:1790-1797. PMID: 9323063.
5. Kubo N, Ohmura N, Nakada I, Yasu T, Katsuki T, Fujii M, et al. Exercise at ventilatory threshold aggravates left ventricular remodeling in patients with extensive anterior acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2004;147(1):113-20. PMID: 14691428.
6. Giallauria F, De Lorenzo A, Pileggi F, Manakas A, Lucci R, Psaroudaki M, et al. Reduction of N terminal-pro-brain (B-type) natriuretic peptide levels with exercise-based cardiac rehabilitation in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2006;13(4):625-32. doi: 10.1097/01.hjr.0000209810.59831.f4.
7. Izeli NL, Santos AJ, Crescêncio JC, Gonçalves AC, Papa V, Marques F, et al. Aerobic training after myocardial infarction: remodeling evaluated by cardiac magnetic resonance. *Arq Bras Cardiol.* 2016;106(4):311-8. doi: http://dx.doi.org/10.5935/abc.20160031.
8. Mangion K, McComb C, Auger DA, Epstein FH, Berry C. Magnetic resonance imaging of myocardial strain after acute ST-segment-elevation myocardial infarction: a systematic review. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017 Aug;10(8). pii: e006498. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.117.006498.
9. Jugdutt BI, Michorowski BL, Kappagoda CT. Exercise training after anterior Q wave myocardial infarction: Importance of regional left ventricular function and tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1988;12(2):362-72. PMID: 3392328.
10. Helgerud J, Høydal K, Wang E, Karlsen T, Berg P, Bjørkaas M, et al. Aerobic high-intensity intervals improve VO₂max more than moderate training. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39(4):665-71. doi: 10.1249/mss.0b013e3180304570.
11. Rognmo Ø, Hetland E, Helgerud J, Hoff J, Slørdahl SA. High intensity aerobic interval exercise is superior to moderate intensity exercise for increasing aerobic capacity in patients with coronary artery disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2004;11(3):216-22. PMID: 15179103.
12. Conraads VM, Pattyn N, De Maeyer C, Beckers PJ, Coeckelberghs E, Cornelissen VA, et al. Aerobic interval training and continuous training equally improve aerobic exercise capacity in patients with coronary artery disease: The SAINTEX-CAD study. *Int J Cardiol.* 2015 Jan 20;179:203-10. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.10.155.



Caso 2/2018 - Homem de 73 Anos com Miocardiopatia Isquêmica, Caquexia e Choque

Case 2/2018 - 73-Year-Old Male with Ischemic Cardiomyopathy, Cachexia and Shock

Rafael Amorim Belo Nunes, Jussara de Almeida Bruno, Hilda Sara Monteiro Ramirez, Léa Maria Macruz Ferreira Demarchi

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), São Paulo, SP - Brasil

Trata-se de paciente do sexo masculino, 73 anos, natural de Jacupiranga, SP, e procedente de São Paulo, SP, queixando-se de emagrecimento de 30 kg nos últimos 4 meses, com queda do estado geral nas últimas 24 horas.

Sabia ser portador de doença arterial coronária, com relato de dois episódios de infarto e uma angioplastia coronária com implante de *stent* 8 anos antes. Tinha diagnóstico de miocardiopatia isquêmica com fração de ejeção de 22%.

Fazia uso de espirolactona, losartana, carvedilol, furosemida e propatilnitrato.

O exame físico (29 abr 2004) mostrava paciente emagrecido, desidratado, com frequência cardíaca de 80 bpm, pressão arterial inaudível, aumento da pressão venosa jugular, pulmões com sibilos inspiratórios, ausculta cardíaca com ritmo regular, sem sopros, fígado palpado a 3 cm do rebordo costal direito e edema discreto de membros inferiores. Foram administrados 1500 ml de solução de cloreto de sódio 0,9% e a pressão arterial se elevou para 90/70 mmHg.

Os resultados de exames laboratoriais (30 abr 2004) foram: hemoglobina, 17,2 g/dl; plaquetas, 99000/mm³; leucócitos, 7850/mm³; ureia, 122 mg/dl; creatinina, 2,2 mg/dl; potássio, 6,5 mEq/l; sódio, 143 mEq/l; gasimetria arterial: pH 7,3, bicarbonato 16 mEq/l e excesso de base (-)7 mEq/l.

O eletrocardiograma (29 abr 2004) (Figura 1) mostrava ritmo sinusal, frequência cardíaca de 68 bpm, PR 200 ms, dQRS 120 ms, QT 440 ms, sobrecarga atrial esquerda e sinais indiretos de sobrecarga atrial direita (Peñaloza-Tranchesi), além de bloqueio da divisão anterossuperior do ramo esquerdo. Não havia presença de ondas Q patológicas.

Foi internado no Hospital Auxiliar de Cotoxó para compensação da insuficiência cardíaca e de insuficiência renal aguda.

Evoluiu com oligúria, dispneia e, na tarde do terceiro dia de internação, apresentou súbito rebaixamento de consciência, febre e insuficiência respiratória com necessidade de intubação orotraqueal.

Os exames laboratoriais prévios desse dia revelaram: hemoglobina, 14,5 g/dl; leucócitos, 8500/mm³; sódio, 139 mEq/l; potássio, 3,7 mEq/l; ureia, 170 mg/dl; creatinina, 2,2 mg/dl; leucocitúria, 10000/ml; e hematúria, 280000/ml.

No episódio, observaram-se: frequência cardíaca de 75 bpm, pressão arterial de 100/60 mmHg, temperatura de 37,8°C, saturação arterial de 97%, pulmões com estertores crepitantes em bases. O ritmo cardíaco era regular sem sopros ou bulhas acessórias. A glicemia capilar era 166 mg/dL.

O paciente foi encaminhado ao pronto-socorro do InCor. As suspeitas clínicas foram de broncoaspiração ou acidente vascular encefálico.

O exame físico de entrada (3 abr 2004) revelou paciente agitado, intubado, frequência cardíaca de 90 bpm, pressão arterial de 68/49 mmHg, frequência respiratória de 36 ipm, pulmões com roncospinos difusos, ausculta cardíaca sem alterações. O fígado estava a 3 cm do rebordo costal direito. Havia edema (+ + +) de membros inferiores, sem sinais de empastamento de panturrilhas.

Foram prescritos sedativos, dobutamina, noradrenalina, enoxaparina, vancomicina e imipenem/cilastatina.

A tomografia de crânio (4 maio 2004) revelou área hipoatenuante occipital direita, proeminência de sulcos corticais, sem outras alterações de monta, compatível com acidente vascular encefálico isquêmico occipital direito.

O paciente continuou em choque apesar do uso de aminas vasoativas e apresentou bradicardia e assistolia e faleceu (16 h; 5 maio 2004).

Palavras-chave

Aterosclerose; Insuficiência Cardíaca/fisiopatologia; Cardiomiopatia Dilatada/complicações; Perda de Peso; Caquexia.

Editor da Seção: Alfredo José Mansur (ajmansur@incor.usp.br)

Editores Associados: Desidério Favarato (dcfavarato@incor.usp.br)

Vera Demarchi Aiello (vera.aiello@incor.usp.br)

Correspondência: Vera Demarchi Aiello •

Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, subsolo, bloco I, Cerqueira César. CEP 05403-000, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: demarchi@cardiol.br, vera.aiello@incor.usp.br

DOI: 10.5935/abc.20180065

Aspectos clínicos

O caso relatado evidencia homem idoso e portador de miocardiopatia isquêmica que evoluiu com emagrecimento significativo nos últimos 4 meses, queda do estado geral e instabilidade clínica nas últimas 24 horas que precederam a internação. Algumas possibilidades diagnósticas poderiam explicar a perda ponderal significativa apresentada pelo paciente.

A caquexia cardíaca é uma complicação frequente nos estágios avançados da insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e associa-se a menor sobrevida.¹ A fisiopatologia que conduz a essa alteração foi primeiramente descrita pelos pesquisadores Pitman e Cohen.² Posteriormente, novas evidências demonstraram que a causa seria multifatorial, vinculada

Correlação Anatomoclínica

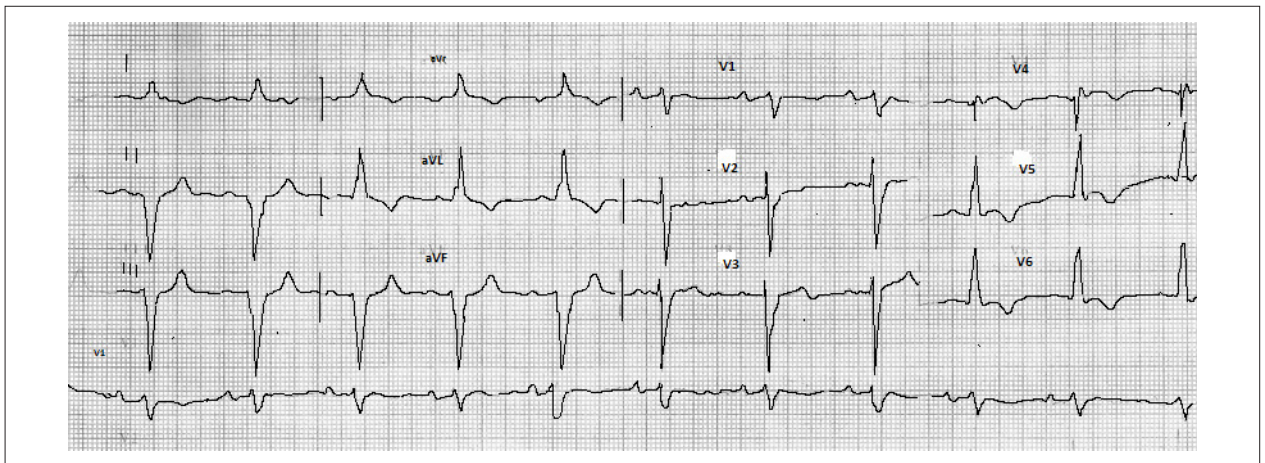


Figura 1 – ECG: sobrecarga atrial esquerda e sinais indiretos de sobrecarga atrial direita (Peñaloza-Tranches), bloqueio de ramo esquerdo e da divisão anterossuperior do ramo esquerdo.

principalmente à anorexia, à modificação na rotina da ingestão de alimentos, à mudança de absorção e metabolismo em pacientes com insuficiência cardíaca.³ Estima-se que até 34% dos pacientes portadores de ICC em acompanhamento ambulatorial possam apresentar caquexia cardíaca durante o seguimento a médio e longo prazo.⁴ Os efeitos deletérios dessa alteração resultam em comprometimento das funções cardíaca e respiratória, redução da imunidade, entre outros, o que resulta em maior mortalidade. As complicações sistêmicas que ocorreram no caso relatado e que tornaram menos provável a reversão do quadro final podem ter sido agravadas pela caquexia cardíaca. Como tratamento, a literatura busca uma pluralidade de ações simultâneas que combatam os pontos mais críticos da caquexia, como a terapia nutricional e o uso de estimulantes de apetite, a correção da anemia e do edema, esteroides anabolizantes e imunomodulação. Em paralelo à terapêutica medicamentosa, a atividade física é indicada neste tipo de paciente para a manutenção da musculatura esquelética,⁵ sempre respeitando os limites impostos pela doença do indivíduo, sendo necessário um acompanhamento rigoroso dessas atividades.

Outra possibilidade de caquexia no caso citado seria o desenvolvimento de neoplasia maligna em paciente já previamente debilitado por doença cardíaca. Recentemente, novos estudos demonstraram maior interação entre os dois temas (doenças oncológicas e cardíacas), não se atribuindo mais à coincidência diagnóstica, mas sim à interação entre as suas morbidades. Recente publicação⁶ mostrou que a sobreposição dessas duas doenças é resultado de somatório de fatores de risco compartilhados, como obesidade, tabagismo, sedentarismo e diabetes mellitus. Nesse contexto, surge o termo de caquexia cardíaca relacionada ao câncer. Essa complicação é parte da história natural da doença neoplásica, que leva a uma perda progressiva de massa muscular (caquexia). Muitos pacientes, porém, também experimentam alterações miocárdicas no que tange a atrofia, remodelamento e disfunção, quadro então chamado de caquexia cardíaca.⁷

Doenças infecciosas insidiosas como tuberculose e endocardite infecciosa também podem cursar com quadros

consumptivos. Geralmente, a manifestação mais comum associada a essas afecções é febre (entre 70% e 90% dos casos), que somente foi relatada no caso acima durante a internação, mas não no curso dos últimos meses da doença. Outros sintomas e sinais, como tosse, expectoração produtiva, sudorese noturna ou lesões cutâneas como petéquias e hemorragias subungueais, também não são apresentados na história.

Na admissão no serviço de emergência, o paciente apresentava sinais de desidratação, hipotensão arterial e congestão sistêmica, como pressão venosa jugular elevada, hepatomegalia e edema de membros inferiores. Esses dados sugerem estado de baixo débito cardíaco, que pode corresponder a estágio avançado da cardiopatia de base ou descompensação associada a outros fatores contribuintes. Chama a atenção no eletrocardiograma de entrada a presença de sinais de sobrecarga de câmaras direitas, o que pode sugerir aumento súbito das pressões no átrio e no ventrículo direitos, conforme observado em casos de tromboembolismo pulmonar agudo. Outros fatores que podem contribuir para descompensações agudas em pacientes com doenças crônicas e potencialmente imunodeprimidos são infecções bacterianas, como pneumonias e infecções do trato urinário.

Apesar do tratamento instituído, o paciente evoluiu com piora clínica associada a insuficiência renal e acidose metabólica. No terceiro dia de internação, apresentou rebaixamento do nível de consciência, febre, oligúria e insuficiência respiratória, sendo submetido a intubação orotraqueal. O quadro inicialmente sugere descompensação infecciosa com possível quadro tóxico-metabólico, mas a tomografia de crânio revelou lesão hipoatenuante occipital direita compatível com acidente vascular encefálico isquêmico agudo. Em pacientes portadores de cardiopatias estruturais, insultos isquêmicos encefálicos comumente são secundários a doença aterosclerótica cerebrovascular ou episódios de cardioembolização na presença de fibrilação atrial ou outros trombos intracardíacos. Menos frequentemente, o fenômeno cardioembólico pode ser relacionado a endocardite

Correlação Anatomoclínica

infecciosa ou tumores cardíacos. (Dr. Rafael Amorim Belo Nunes, Dra. Jussara de Almeida Bruno e Dra. Hilda Sara Monteiro Ramirez)

Hipóteses diagnósticas: miocardiopatia isquêmica, caquexia cardíaca, insuficiência cardíaca crônica agudizada (evolução da doença de base? tromboembolismo pulmonar? infecção subjacente?), acidente vascular encefálico isquêmico (aterotrombose? cardioembólico?). (Dr. Rafael Amorim Belo Nunes, Dra. Jussara de Almeida Bruno e Dra. Hilda Sara Monteiro Ramirez)

Necropsia

Ao exame externo, havia emagrecimento acentuado e edema moderado em tecido subcutâneo, mais acentuado em membros inferiores. À abertura do abdome, houve saída de 280 ml de líquido ascítico amarelo e translúcido. O coração pesou 644g (normal: 300-350g), notando-se aumento do volume em ambos os ventrículos. Cortes transversais sobre os mesmos mostraram infarto miocárdico cicatrizado, transmural, em paredes anterior e anterolateral do ventrículo esquerdo (VE), comprometendo 45% ou mais da massa miocárdica do VE e os dois terços anteriores do septo ventricular, desde a base até a ponta do coração (Figura 2). Havia dilatação acentuada de VE, notando-se fibrose e afilamento importantes em parede anterior, de aspecto aneurismático, cuja espessura variava de 0,2 cm a 1,4 cm. Nos terços médio e apical do VE, aderido à superfície endocárdica em parede anterior e em septo ventricular, encontrou-se trombo em organização, laminar (Figura 2). O miocárdio não comprometido pelo infarto no VE exibia hipertrofia. O ventrículo direito (VD)

apresentava hipertrofia mural e dilatação moderadas, com trombo em organização em região apical. O estudo microscópico das artérias coronárias epicárdicas mostrou comprometimento aterosclerótico com fibrose e calcificação em placas ateromatosas e obstrução importante da luz vascular nos principais ramos (Figura 3). Nos ramos da artéria coronária esquerda, havia obstrução luminal máxima de 75% no primeiro centímetro do ramo circunflexo (CX) e de 90% no quarto centímetro do ramo interventricular anterior (DA). Colaborando para a obstrução desse último, também no quarto centímetro, havia trombo antigo recanalizado em placa aterosclerótica calcificada. Na artéria coronária direita (CD), observou-se obstrução máxima de 60% no primeiro centímetro e de 70% no primeiro centímetro do seu ramo interventricular posterior (DP). Não foram encontrados infarto miocárdico ou trombose coronária recentes, nem *stents* intracoronários. Foram observadas alterações morfológicas de congestão passiva crônica, secundárias à ICC, em pulmões, fígado e baço (Figura 4). Na aorta e nas artérias cerebrais no polígono de Willis havia aterosclerose moderada, calcificada. Não foi encontrado infarto anêmico, recente ou antigo, em encéfalo. Havia nefrosclerose benigna, representada por hialinização na parede de arteríolas aferentes dos glomérulos renais, e miocardiosclerose, com fibrose perivascular multifocal em miocárdio do VE, decorrentes da hipertensão arterial sistêmica. Nos pulmões, observou-se pneumonia suprativa, bilateral, de etiologia aspirativa, uma vez que havia restos alimentares e grumos de bactérias filamentosas Gram positivas, morfológicamente compatíveis com *Actinomyces sp*, que são microrganismos saprófitas da mucosa oral (Figura 5). Apresentava hiperplasia nodular benigna em próstata,

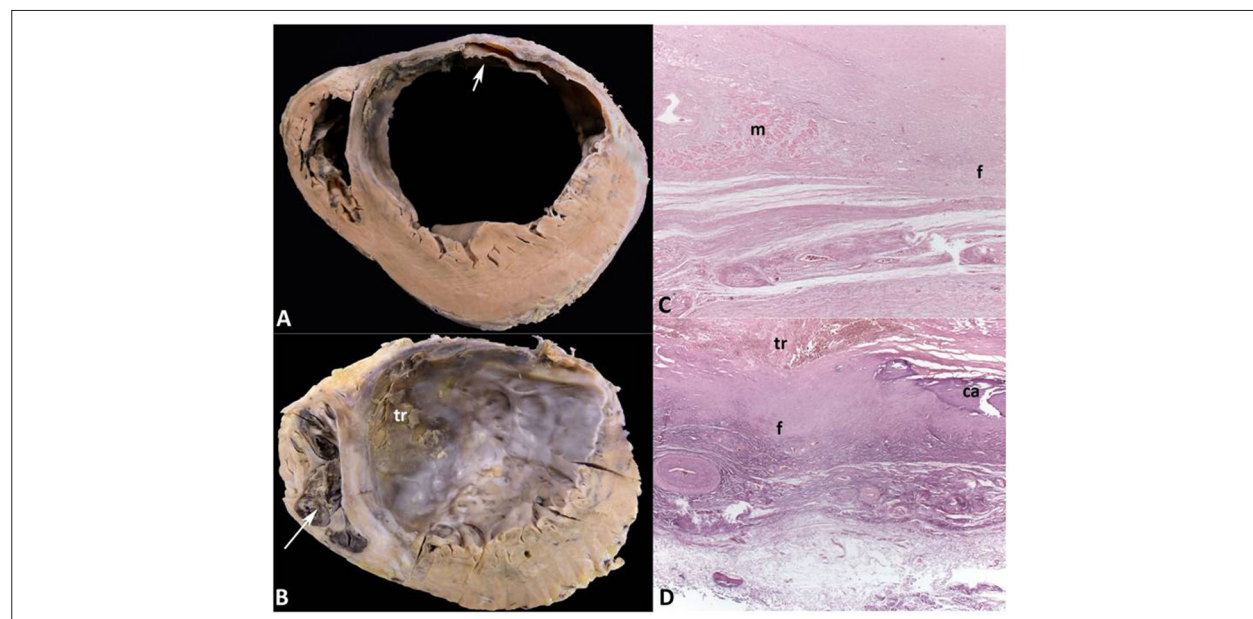


Figura 2 – A e B: Cortes transversais sobre os ventrículos cardíacos em região médio-basal e apical, respectivamente. Infarto cicatrizado transmural em paredes anterior e lateral do VE e nos dois terços anteriores do septo ventricular com formação de aneurisma. Hipertrofia miocárdica em paredes do VE não acometidas pelo infarto. Trombo em organização em endocárdio da parede anterior e septal do VE (seta) na região médio-basal, que se estende para a região apical (tr). Trombo em organização em endocárdio no ápice do VD (seta). C e D- Cortes histológicas do aneurisma em VE: grupo isolado de cardiomiócitos (m) e calcificação focal (ca) em meio à fibrose mural (f). Hematoxilina-eosina, 25x.

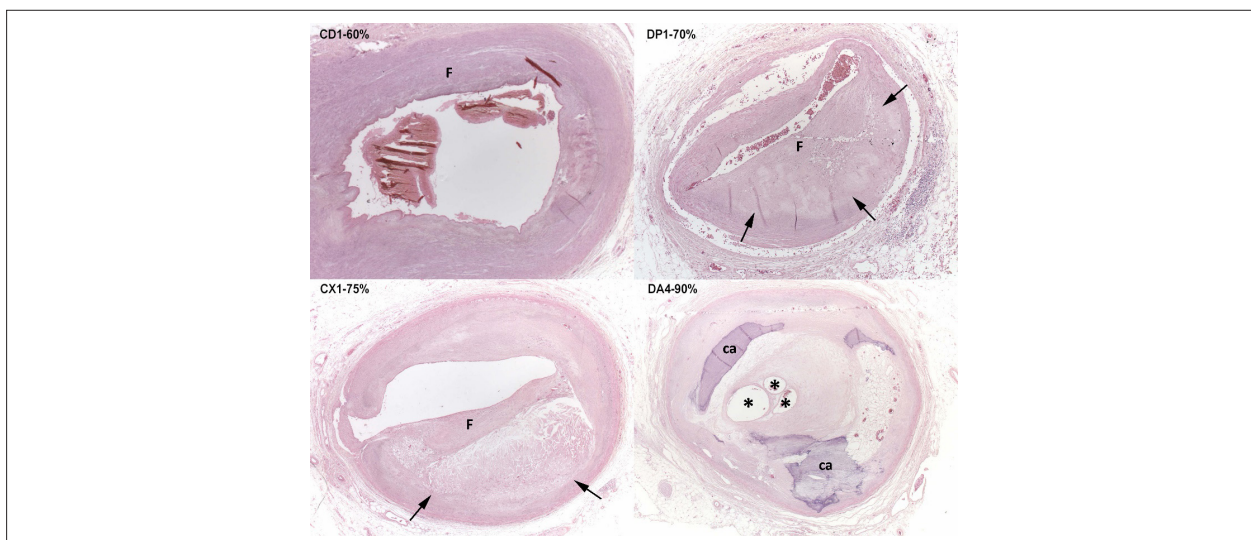


Figura 3 – Cortes histológicos das artérias coronárias epicárdicas. Aterosclerose calcificada, com obstrução luminal maior que 50% nos principais ramos. No primeiro centímetro da artéria coronária direita (CD1) há fibrose intimal difusa, sem conteúdo lipídico. No primeiro centímetro do ramo interventricular posterior da artéria coronária direita (DP1) e do ramo circunflexo (CX1) encontram-se placas ateroscleróticas com centro gorduroso contendo cristais de colesterol (setas), circundado por fibrose (F). No quarto centímetro do ramo interventricular anterior (DA4), há oclusão luminal por trombo antigo recanalizado, observando-se luzes múltiplas e pequenas de vasos formados no processo de reparação (*). Hematoxilina-eosina, 25x (CD1, CX1 e DA4) e 50x (DP1).

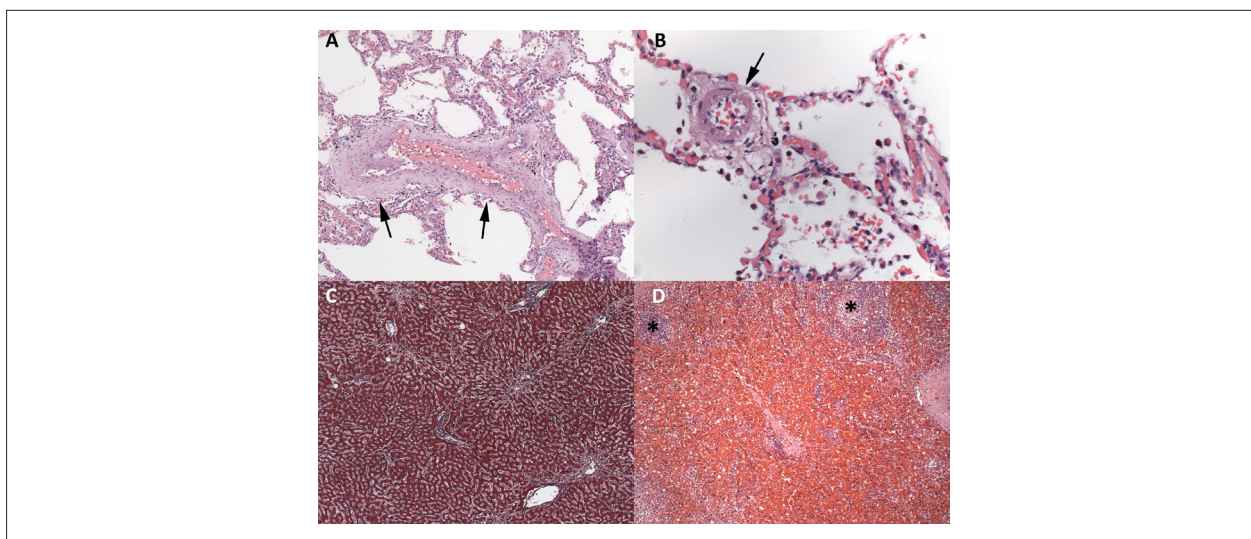


Figura 4 – Congestão passiva crônica. Pulmões: espessamento e tortuosidade de veias (A) e muscularização e hipertrofia da média em arteríola intracinar (B). Fígado: Dilatação sinusoidal em áreas centrilobulares (C). Baço: congestão intensa e alargamento em polpa vermelha; folículos linfóides pequenos, não reativos (*). Hematoxilina-eosina, 100x (A e D) e 400x (B). Tricrômico de Masson, 50x (C).

acompanhada de bexiga de esforço, mas sem evidências morfológicas de infecção. Havia necrose tubular aguda em rins, necrose hepática centrilobular e infartos subendocárdicos recentes e multifocais em ambos os ventrículos, decorrentes de baixo débito. Apesar da informação clínica de angioplastia coronária com implantação de *stent* 8 anos antes do óbito, não havia *stents* em artérias coronárias. Não foram encontradas neoplasias malignas ou evidências morfológicas de infecção em outros órgãos. (Dra. Léa Maria Macruz Ferreira Demarchi)

Diagnósticos anatomopatológicos: 1) aterosclerose sistêmica; 2) aterosclerose coronária; 3) doença isquêmica do coração, com infarto cicatrizado em paredes anterior

e anterolateral do ventrículo esquerdo e em dois terços anteriores do septo ventricular; 4) dilatação do ventrículo esquerdo, de aspecto aneurismático em parede anterior do ventrículo esquerdo, com trombo em organização no endocárdio subjacente à área de infarto cicatrizado; 5) insuficiência cardíaca congestiva; 6) pneumonia aspirativa; 7) choque hemodinâmico misto (cardiogênico/infecioso). (Dra. Léa Maria Macruz Ferreira Demarchi)

Comentário

A doença isquêmica do coração (DIC) ainda é a principal causa de óbito no mundo e no Brasil, com maior incidência

Correlação Anatomoclínica

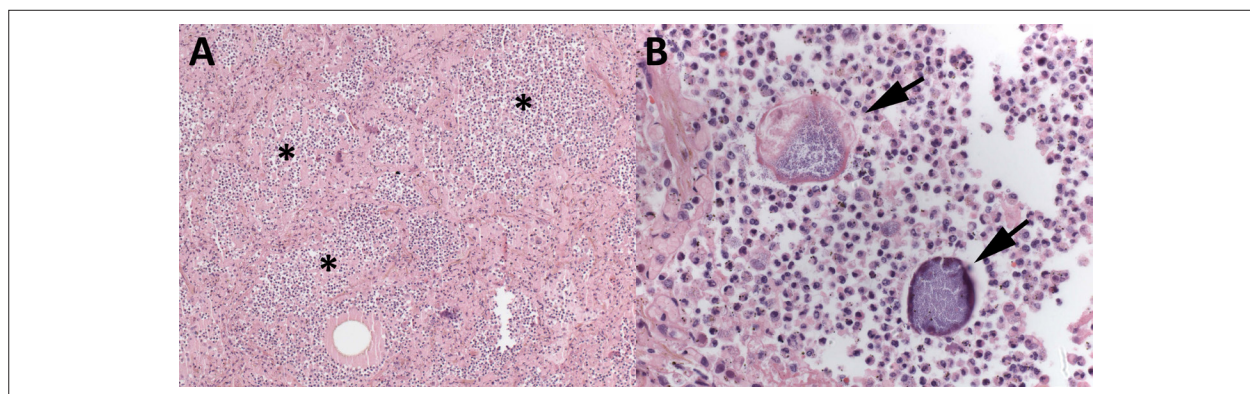


Figura 5 – Pulmões (A e B). *Pneumonia aspirativa: espaços alveolares preenchidos por denso infiltrado inflamatório neutrofílico, supurativo (*), em meio ao qual se encontram restos alimentares e grumos de bactérias filamentosas morfologicamente compatíveis com Actinomyces (setas). Hematoxilina-eosina, 100x (A).*

em homens a partir de 40 anos de idade.^{8,9} A aterosclerose coronária é a doença que mais contribui para a ocorrência da DIC, apesar das medidas globais de prevenção e do avanço das técnicas hemodinâmicas e farmacológicas de tratamento da doença aterosclerótica. Assim, os fatores de risco para o desenvolvimento da DIC são os mesmos da aterosclerose coronária. O caso em discussão mostra a evolução da aterosclerose coronária e suas complicações em um homem que apresenta como fatores de risco a idade (72 anos) e a hipertensão arterial sistêmica. O acometimento aterosclerótico das artérias coronárias, mais acentuado nos ramos DA e CX, e a trombose antiga recanalizada em DA explicam o infarto transmural cicatrizado nas paredes anterior e anterolateral do VE e em septo ventricular, desde a base até a ponta do coração. As complicações do infarto do miocárdio dependem da localização e da extensão da área de necrose miocárdica e, nesse paciente, são representadas pela dilatação aneurismática em VE, fibrose miocárdica transmural extensa em parede anterior do VE e trombo em organização no endocárdio da área com infarto. O aneurisma pode ocorrer

precoce ou tardiamente após o infarto do miocárdio¹⁰ e sua presença aumenta o risco de arritmias ventriculares e de ICC. Em autópsias, o aneurisma é encontrado em casos de infarto miocárdico extenso e os corações apresentam aumento de peso, hipertrofia do miocárdio remanescente em VE, dilatação do VE e obstrução luminal acentuada nos principais ramos das artérias coronárias epicárdicas. A ICC é frequente, sendo a principal causa de óbito.¹¹ A taxa de mortalidade em pacientes de ambos os sexos, com mais de 70 anos de idade, que desenvolvem ICC após infarto miocárdico e que apresentam fração de ejeção do VE alterada, varia de 41% a 92%, respectivamente, do primeiro ao quinto ano pós-infarto.¹² No caso em discussão, as complicações citadas contribuíram para a ICC, morfologicamente identificada por anasarca, congestão passiva crônica pulmonar, hepática e esplênica, baixo débito e caquexia cardíaca, determinando a evolução desfavorável do paciente. A causa de óbito foi choque hemodinâmico, para o qual contribuíram a ICC e a pneumonia aspirativa. (Dra. Léa Maria Macruz Ferreira Demarchi)

Referências

1. Okoshi MP, Romeiro FG, Paiva SA, Okoshi K. Heart failure-induced cachexia. *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(5):476-82.
2. Pittman JC, Cohen P. The pathogenesis of cardiac cachexia. *N Eng J Med.* 1964 Aug 27;271:453-60.
3. Rahman A, Jafry S, Jeejeebhoy K, Nagpal AD, Pisani B, Agarwala R. Malnutrition and cachexia in heart failure. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016;40(4):475-86.
4. Anker SD, Negassa A, Coats AJ, Afzal R, Poole-Wilson PA, Cohn JN, et al. Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study. *Lancet.* 2003; 361(9363):1077-83.
5. Bueno CR Jr, Ferreira JC, Pereira MG, Bacurau AV, Brum PC. Aerobic exercise training improves skeletal muscle function and Ca²⁺ handling-related protein expression in sympathetic hyperactivity-induced heart failure. *J Appl Physiology (1985).* 2010;109(3):702-9.
6. Koene RJ, Prizment AE, Blaes A, Konety SH. Shared risk factors in cardiovascular disease and cancer. *Circulation.* 2016;133(11):1104-14.
7. Murphy KT. The pathogenesis and treatment of cardiac atrophy in cancer cachexia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2016;310(4):H466-77.
8. World Health Organization. (WHO). Global health estimates 2015: deaths by cause, age and sex, by country and by region, 2000-2015. Geneva; 2016. [Access in 2018 Feb 8]. Available from: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en
9. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015;385(9963):117-71.
10. Silver MD, Gotlieb AI, Schoen FJ. (eds.). *Cardiovascular pathology.* 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 2001.
11. Cabin HS, Roberts WC. True left ventricular aneurysm and healed myocardial infarction. Clinical and necropsy observations including quantification of degrees of coronary arterial narrowing. *Am J Cardiol.* 1980;46(5):754-63.
12. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I. Prognosis of congestive heart failure after prior myocardial infarction in older men and women with abnormal versus normal left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol.* 2000;85(11):1382-4.



Fibrilação Ventricular Primária em Paciente com Discreta Hipercalcemia

Primary Ventricular Fibrillation in a Patient with Mild Hypercalcemia

Rita Marinheiro, Leonor Parreira, Pedro Amador, Francisco Sardinha, Sara Gonçalves, Sónia Serra

Centro Hospitalar de Setúbal, Setúbal, Lisboa – Portugal

Introdução

Um intervalo QT anormalmente curto pode ser causado por várias situações como hipercalcemia, hipercalcemia, acidose, hipertermia, efeitos de drogas como digitálicos ou síndrome QT congênita curta (SQTC).¹ O hiperparatireoidismo primário (PTHp) pode, em última instância, causar intervalo curto de QT, uma vez que a superprodução de hormônio paratireoideano (PTH) causa hipercalcemia. Contudo, as arritmias cardíacas são incomuns e a tempestade elétrica raramente foi descrita em pacientes com hipercalcemia.²

As causas secundárias do QT curto devem ser descartadas antes de considerar o diagnóstico de SQTC.³ Descrito por vez primeira em 2000, o SQTC é um distúrbio elétrico primário congênito caracterizado pelo intervalo QT corrigido anormalmente curto (QTc) no eletrocardiograma (ECG) que está associado à morte cardíaca súbita (MCS) em indivíduos com coração estruturalmente normal. De acordo com as diretrizes ESC de 2015 para o tratamento de pacientes com arritmias ventriculares,⁴ o SQTC é diagnosticado na presença de um QTc ≤ 330 ms ou pode ser diagnosticado na presença de um QTc < 360 ms e um ou mais dos seguintes fatores: mutação patogênica, história familiar de SQTC, história familiar de morte súbita antes dos 40 anos e / ou sobrevivência de um episódio de taquicardia ventricular (TV) / fibrilação ventricular (FV) na ausência de doença cardíaca.

Os autores apresentam um caso de tempestade elétrica devido a TV polimórfica suspeitada de ser causada pelo SQTC. No entanto, o PTHp foi diagnosticado um ano depois e pensou-se que a hipercalcemia leve era a causa ou um contribuinte para a tempestade elétrica.

Relato do caso

Uma mulher previamente saudável de 44 anos foi levada para a sala de emergência depois de uma queda com perda de consciência, seguida de extrema ansiedade. Não apresentava dificuldade respiratória ou outros sintomas; negou fatores de risco cardiovascular ou consumo de álcool e drogas. A história da família era irrelevante. No exame físico, estava calma, apirética, hemodinamicamente estável e seu exame neurológico

e auscultações cardíacas e pulmonares eram normais. Sua pressão arterial era de 90/61 mmHg e a frequência cardíaca (FC) era de 114 batimentos por minuto (bpm). Enquanto estava sob observação, perdeu a consciência. O monitoramento cardíaco confirmou episódio de FV, foi aplicado choque na paciente que se recuperou. Os valores laboratoriais foram normais, incluindo hemograma, eletrólitos, função renal, hormônios tireoideanos, enzimas cardíacas e D-dímero sérico. O cálcio total foi de 9,3 mg/dL e a albumina foi de 3,0 g/dL (intervalo normal 3,5 - 5,0 g/dL). O cálcio corrigido para hipoalbuminemia foi de 10,3 mg/dL (faixa normal de 8,4 a 10,2 mg/dL). Foi feito ECG pela equipe de emergência antes da admissão no hospital (Figura 1) que mostrou ritmo sinusal e FC de 75 bpm, intervalo PR normal (160 ms) e duração QRS (90 bpm), ST sem alterações e QTc de 349 ms (de acordo com a fórmula de Bazett). O intervalo Tpeak - Tend (0,50 ms) e a relação Tpeak - Tend / QT (0,18) não eram prolongados. O intervalo QT curto não foi detectado nos ECGs subsequentes, inclusive no realizado após o primeiro choque. Nas horas seguintes, o monitoramento cardíaco demonstrou contrações ventriculares prematuras (CVP) com morfologias distintas e fenômeno R sobre T que foi responsável por TV polimórfica que degenerou para FV (Figura 2). Foram aplicados dez choques externos e o tratamento com amiodarona e beta-bloqueadores foi ineficaz. A sedação e a intubação orotraqueal foram decididas devido à exigência de choques sucessivos. A angiografia coronária de emergência excluiu a doença arterial coronariana (DAC). Uma vez que a TV paroxística foi presumivelmente causada por CVP com intervalos de acoplamento curtos (extra-sístoles R sobre T caindo no pico da onda T), a infusão de isoproterenol foi iniciada (0,08 mg/h). A FC aumentou e os episódios arritmicos desapareceram. Vinte e quatro horas depois, este tratamento foi interrompido e não foram detectadas mais arritmias.

Uma abordagem abrangente foi realizada. Durante a internação, os ECGs sucessivos não apresentaram intervalo QTc curto ou outras alterações. As CVPs foram observadas em alguns ECG, mas tinham diferentes morfologias e apenas alguns deles apresentavam um curto intervalo de acoplamento. Os valores do laboratório permaneceram normais. O ecocardiograma transtorácico foi normal e a ressonância magnética cardíaca (RMC) não visualizou alterações. O teste de flecainida foi negativo e o estudo eletrofisiológico (EEF) foi normal sem indução de arritmias. Foi realizado o teste de esteira (protocolo de Bruce). Em repouso, seu intervalo QT foi de 320 ms e FC 90 bpm (QTc = 392 ms); no pico de esforço (FC = 134 bpm), QT foi de 280 ms (QTc = 418 ms). A paciente pediu para terminar a prova no estágio 1 (1,7 mph em 10%) já que estava muito cansada.

Não foi realizada investigação adicional para SQTC como causa de FV e foi implantado um cardioversor-desfibrilador

Palavras-chave

Fibrilação Ventricular; Choque Cardiogênico; Hipercalcemia; Síncope; Inconsciência.

Correspondência: Rita Marinheiro •

Rua Camilo Castelo Branco, 2910-446. 2900, Setúbal – Portugal

E-mail: ritamarinheiro@gmail.com, ritamarinheiro@gmail.com

Artigo recebido em 10/10/2016, revisado em 04/04/2017, aceito em 06/07/2017

DOI: 10.5935/abc.20180059

Relato de Caso

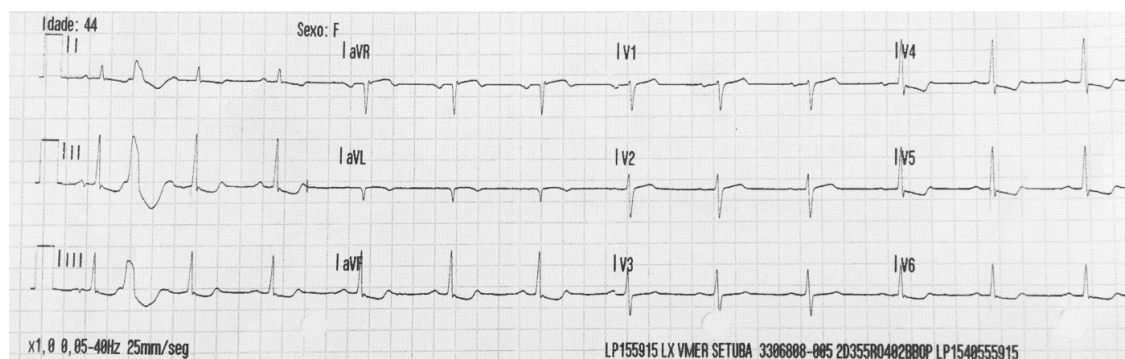


Figura 1 – Eletrocardiograma de 12 condutores (ECG) feito pela equipe de emergência antes da admissão hospitalar, demonstrando um intervalo QT corrigido (de acordo com a fórmula de Bazett) de 349 milissegundos (ms).

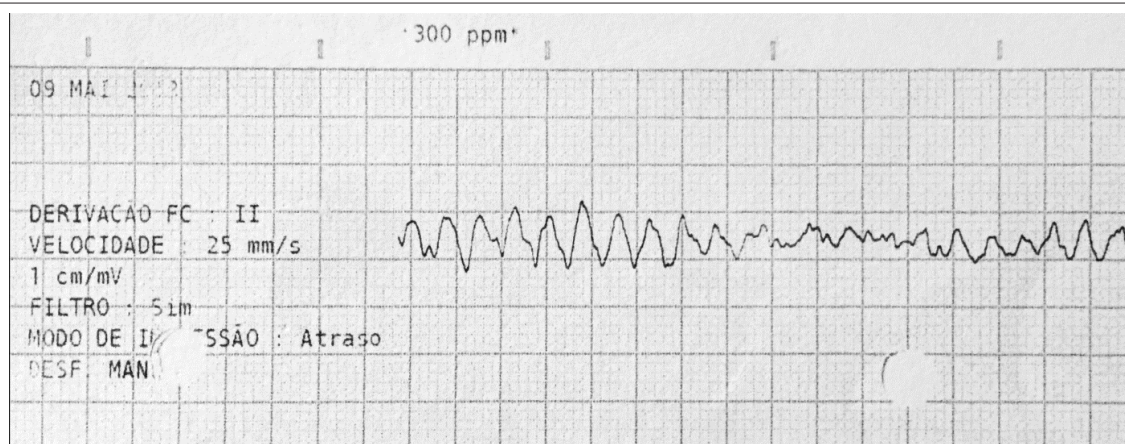


Figura 2 – Eletrocardiograma (ECG) registrado durante episódio de fibrilação ventricular (FV).

implantável (CDI) de uma única câmara (ProtectaVR D364VRM, Medtronic®) para prevenção secundária. A paciente teve alta sem terapia médica. Quinze dias depois, a paciente se queixou de palpitações e o interrogatório do CDI demonstrou TV não sustentada iniciada por CVP com curtos intervalos de acoplamento. A quinidina foi iniciada e os sintomas, bem como os episódios de TV não sustentados, desapareceram.

Após um ano, um estudo de laboratório foi feito mais uma vez devido a queixas de astenia e anorexia. O cálcio sérico foi de 10,2 mg/dL e a albumina 3,2 g/dL, o cálcio corrigido foi de 10,8 mg/dL. O fósforo sérico foi de 1,8 mg/dL (faixa normal 2,7 - 4,5 mg/dL). Potássio e magnésio foram normais. Com base nesses resultados, a medição da PTH foi realizada e foi elevada: 344,8 pg / mL (intervalo normal 15 - 68,3 pg/mL) e foi diagnosticado PTHP. A densitometria óssea (DEXA), a função renal e o cálcio da urina foram normais. A paciente foi encaminhada para cirurgia endocrinológica, mas de acordo com os critérios do NIH para a paratireoidectomia, a cirurgia não era recomendada. Permanece assintomática sem mais episódios de TV ou CVP frequentes.

Discussão

As causas da FV variam de acordo com a faixa etária. Em jovens, é principalmente devido a canalopatias, cardiomiopatias, miocardite e abuso de substâncias, enquanto em pacientes com mais de 40 anos, a DAC é a principal causa.⁴ Levando em conta a idade da paciente, pareceu razoável realizar angiografia coronariana. O padrão de Brugada não foi evidente, mas considerando as alterações intermitentes nesta síndrome e a boa resposta ao isoproterenol, foi realizado um teste de flecainida para excluir esse diagnóstico. A RMC também foi crucial para excluir a cardiomiopatia. Embora o EEF não seja indicado para estratificar o risco no SQTC, uma vez que sua sensibilidade e valor preditivo negativo são baixos,⁵ o diagnóstico de SQTC não era absolutamente certo e, portanto, o EEF foi realizado e era normal. Uma vez que os pacientes com SQTC apresentam uma adaptação reduzida do intervalo QT para FC,⁶ o paciente fez o teste de esteira, mas não atingiu a FC máxima prevista. No entanto, a variação de repouso a pico de esforço de 40 ms provavelmente é atenuada. Depois de excluir todas as outras causas de tempestade elétrica, o SQTC

foi considerado um diagnóstico razoável com base na ausência de doença cardíaca estrutural, valores laboratoriais normais e presença de um intervalo QT curto em um ECG. O cálcio sérico estava ligeiramente aumentado (10,3 mg/dL), pelo que as causas secundárias de SQTC foram consideradas ausentes. De acordo com as diretrizes ESC, um diagnóstico SQTC pode ser feito com base em um QTc < 360 ms e um episódio de FV sem doença cardíaca estrutural.⁴ A ausência de QT curto nos ECGs subsequentes, bem como a ausência de outras características eletrocardiográficas comuns presentes no SQTC (segmento ST curto e intervalo Tpeak - Tend prolongado e razão Tpeak - Tend/QT),⁷ torna o diagnóstico SQTC é menos provável. Não está claro se o intervalo QT curto pode ser intermitente ou se os intervalos QT flutuantes são de significância clínica em pacientes com SQTs.⁸ Devemos destacar que foi descrito um caso de morte cardíaca súbita associada ao intervalo QT curto intermitente.⁹ Mazzanti et al.,¹⁰ propuseram que o SQTC e a Síndrome de Brugada (SB) possam ter algumas características em comum e o padrão intermitente do intervalo QT curto (o mesmo que a elevação do ST nas derivações precordiais direitas) parece razoável. A presença de curta duração de ação potencial, bem como repolarização abreviada, sugere que o fenômeno R sobre T pode precipitar arritmogênese em SQTC. Obviamente, a realização de testes genéticos pode ser considerada. Cinco genes foram associados ao SQTC (KCNH2, KCNQ1, KCNJ2, CACNA1C e CACNB2b), mas o rendimento do rastreamento genético permanece baixo (20% no total).¹⁰ Em outras palavras, as chances de uma mutação de gene ser identificada e confirmar o diagnóstico são baixas e um teste negativo não exclui SQTC, uma vez que existem mutações não identificadas. Além disso, nossa paciente não tinha descendentes ou irmãos, logo considerou-se que o teste genético não adicionaria informações relevantes ou mudaria o manejo terapêutico. A boa resposta à quinidina no acompanhamento apoia o diagnóstico de SQTC, uma vez que a quinidina pode reduzir eventos arritmicos nesta entidade.⁵

Os autores admitem que um diagnóstico alternativo pode ser considerado. A ocorrência de arritmias ventriculares malignas em pacientes com CVP com intervalo curto de acoplamento foi amplamente relatada. Nestes casos, os CVPs têm a mesma morfologia, o que sugere uma origem focal. A morfologia do ramo do feixe esquerdo e o eixo esquerdo foram identificados como geralmente relacionados à FV,¹¹ que usualmente não é induzida pelo EEF. Verapamil é relatado como eficaz na supressão destas arritmias, enquanto a quinidina, β -bloqueadores e amiodarona são ineficazes. Em nossa paciente, a quinidina é efetiva, as CVPs apresentaram morfologias distintas e inicialmente as CVPs foram suprimidas pelo isoproterenol, o que não é um achado consistente nestes casos. Destaca-se que transtornos metabólicos ou eletrolíticos transitórios podem influenciar a susceptibilidade das CVP para degenerar na FV,¹² de modo que a hipercalcemia poderia ter contribuído para esse fenômeno.

O diagnóstico inicial foi repensado vários meses depois, quando o PTHP foi confirmado, embora não seja claro se os

eventos arritmicos podem ser causados por hipercalcemia leve. Outros casos relatados descreveram hipercalcemia mais grave associada a arritmias. Alternativamente, a hipercalcemia leve poderia ter sido um gatilho para arritmias ventriculares no caso de SQTC ou CVP com acoplamento curto. Na verdade, o paciente apresentou níveis mais altos de cálcio durante a terapia com quinidina e não ocorreram arritmias. Para estabelecer uma relação causa-efeito, é necessário demonstrar que a perfusão de cálcio causaria FV em EEF, conforme descrito por Chang et al.¹¹ No entanto, implicaria a repetição de EEF com perfusão de cálcio e enfrentando uma tempestade elétrica potencial que poderia ser difícil de controlar como ocorreu no primeiro episódio. Por estas razões, os autores o consideraram inadequado.

Conclusão

Os autores relatam um caso de tempestade elétrica possivelmente relacionada ao SQTC, levando em consideração a presença de intervalo QT curto e a eficácia do isoproterenol e a quinidina.¹³ No entanto, não está claro por que o intervalo QT curto estava presente apenas no primeiro ECG e as causas secundárias não poderiam ser completamente descartadas, uma vez que a hipercalcemia leve estava presente.

Até agora, não há relatos sobre hipercalcemia leve como causa da tempestade arritmica. O diagnóstico final ainda não está certo, mas o EEF com perfusão de cálcio pode ser perigoso e o rendimento de testes genéticos no SQTC é muito baixo para justificar seu uso. Embora sem um diagnóstico definitivo, os autores enfatizam a importância de excluir todas as causas reversíveis, especialmente no caso de distúrbios hidroeletrólitos sutis como o apresentado acima.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Marinheiro R, Sardinha F, Gonçalves S, Serra S; Obtenção de dados: Marinheiro R, Sardinha F; Análise e interpretação dos dados: Marinheiro R, Parreira L, Sardinha F; Redação do manuscrito: Marinheiro R, Parreira L; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Parreira L, Amador P.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Relato de Caso

Referências

1. Mirvis DM, Goldberger AL. Electrophysiologic testing: therapy for cardiac arrhythmias. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P. (eds). Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 10th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001. p. 152-4.
2. Occhetta E, Bortnik M, Magnani A, Francalacci G, Vassanelli C. Primary hyperparathyroidism and arrhythmic storm in a patient with an implantable cardioverter defibrillator for primary prevention of sudden death. *Europace*. 2004;6(3):184-8. doi: 10.1016/j.eupc.2004.01.005.
3. Patel C, Yan GX, Antzelevitch C. Short QT syndrome: from bench to bedside. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3(4):401-8. doi: 10.1161/CIRCEP.109.921056.
4. Priori S, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2015;36(41):2793-867. doi: 10.1093/eurheartj/ehv316.
5. Giustetto C, Schimpf R, Mazzanti A, Scrocco C, Maury P, Anttonen O, et al. Long-term follow-up of patients with short QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(6):587-95. doi: 10.1016/j.jacc.2011.03.038.
6. Giustetto C, Scrocco C, Schimpf R, Maury P, Mazzanti A, Levetto M, et al. Usefulness of exercise test in the diagnosis of short QT syndrome. *Europace*. 2015;17(4):628-34. doi: 10.1093/europace/euu351.
7. Yan GX, Kowey PR. Management of cardiac arrhythmias. 2nd ed. New York: Springer / Humana Press; 2011.
8. Schimpf R, Wolpert C, Gaita F, Giustetto C, Borggrefe M. Short QT syndrome. *Cardiovasc Res*. 2005;67(3):357-66. doi: 10.1016/j.cardiores.2005.03.026.
9. Dorantes-Sánchez M, López-Delgado A, Castro-Hevia J, Méndez-Rosabal A. [Intermittent short QT interval in a patient with sudden cardiac death]. *Arch Cardiol Mex*. 2011;81(4):322-6. PMID: 22188888.
10. Mazzanti A, Kanthan A, Monteforte N, Memmi M, Bloise R, Novelli V, et al. Novel insight into the natural history of short QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(13):1300-8. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.078.
11. Chang C, Chen S, Tai C, Yu W, Chen YJ, Tsai CF, et al. Ventricular tachycardia in a patient with primary hyperparathyroidism. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000;23(4 Pt 1):534-7. PMID: 10793449.
12. Chokr M, Darrieux F, Hardy C, Hachul D, Britto AV, Melo SL, et al. Short-coupled variant of "Torsades de Pointes" and polymorphic ventricular tachycardia. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(6):e60-4. PMID: 25004426.
13. Sánchez Muñoz JJ, García-Alberola A, Martínez-Sánchez J, Peñafiel-Verdú P, Caro-Martínez C, Manzano-Fernández S, et al. Premature ventricular complexes as a trigger for ventricular fibrillation. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(7):798-801. PMID: 20609313.



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

Fístulas Coronárias Duais Simultâneas

Simultaneous Dual Coronary Fistulas

Ioannis Ntalas,¹ John B. Chambers,¹ Júlia Karády,^{1,2} Ronak Rajani¹

Department of Cardiology - St Thomas' Hospital - Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, Londres - Reino Unido¹

MTA-SE Cardiovascular Imaging Research Group - Heart and Vascular Center - Semmelweis University, Budapeste - Hungria²

Um homem de 61 anos com diabetes mellitus tipo II foi encaminhado com falta de ar no esforço. Na auscultação, havia sopros sistólicos de ejeção contínua na borda esternal superior esquerda. O ecocardiograma transtorácico mostrou um vaso dilatado na parede aórtica na visão do eixo longo paraesternal (Figura 1A) e uma lesão esférica na visão apical de 4 câmaras (Figure 1B). Um estudo coronário de angiografia tomográfica calculada (TCCA) revelou uma artéria coronária direita dilatada e ectásica (ACD). Originava-se na aorta ascendente na posição das 12 horas e seguia um curso tortuoso em torno do sulco atrioventricular do lado direito antes de passar para o septo inferior basal drenando na base do ventrículo direito. Uma conexão fistulosa adicional poderia ser detectada entre a artéria descendente posterior do ACD e a artéria descendente anterior esquerda (fístula ADE-ACD) (Figura 1G, H, I). Após um ecocardiograma normal de estresse com dobutamina, foi tomada a decisão de terapia médica contínua.

Palavras-chave

Sopros Sistólicos; Ecocardiografia; Angiografia por Tomografia Computadorizada.

Correspondência: Ioannis Ntalas •

Department of Cardiology, St Thomas' Hospital, Westminster Bridge Rd, Lambeth, SE1 7EH, Londres, UK

E-mail: Ioannis.Ntalas@gstt.nhs.uk, dr.ntalas@gmail.com

Artigo recebido em 29/05/2017, revisado em 06/07/2017, aceito em 06/07/2017

DOI: 10.5935/abc.20180057

As fístulas da artéria coronária primária (ACP) são comunicações congênitas raras entre uma ou mais artérias coronárias e uma câmara cardíaca ou um grande vaso. A ACD representa o local de origem mais frequente da ACP em 60% dos casos, seguido da artéria coronária esquerda em 35%, enquanto duas ACP são incomuns (< 5%).

O caso atual demonstra a utilidade do TCCA para elucidar de outro modo aparências ecocardiográficas transtorácicas incomuns.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e análise e interpretação dos dados: Ntalas I, Chambers JB, Karády J, Rajani R; Obtenção de dados: Ntalas I, Karády J, Rajani R; Redação do manuscrito: Ntalas I, Rajani R; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Ntalas I, Chambers JB, Karády J, Rajani R.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

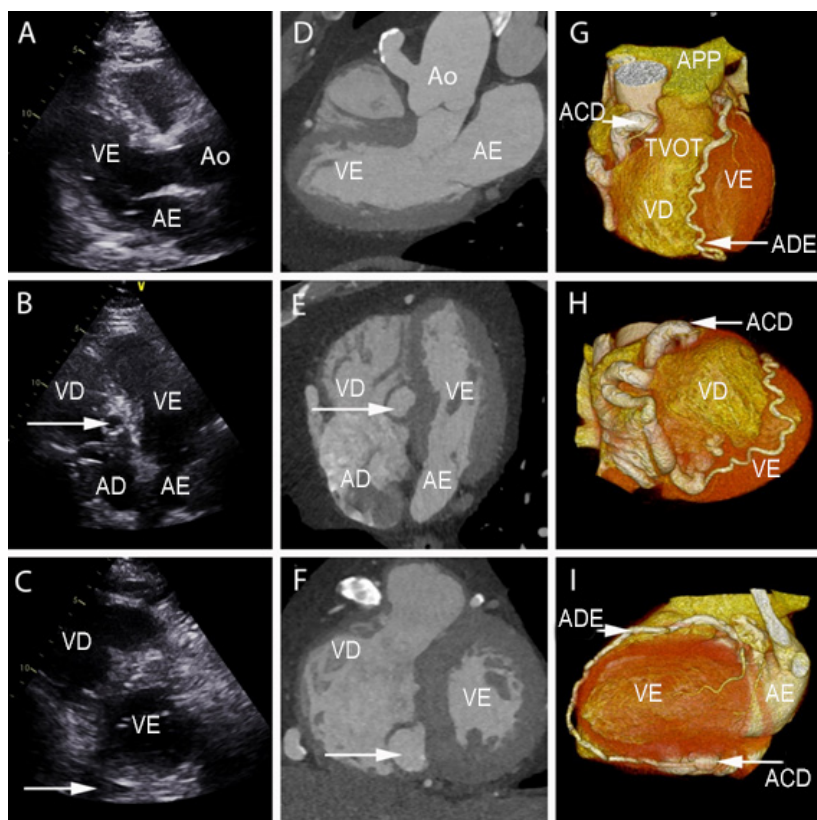


Figura 1 – A-C) mostra o eixo longo paraesternal. Mostram as visões ETT de eixo longo paraesternal (1A) apical de 4 câmaras (1B) e do eixo curto (1C) do ventrículo esquerdo. A seta branca mostra a presença de uma estrutura esférica na visão de 4 câmaras e um vaso sanguíneo dilatado na visão do eixo curto. D-F) mostram as aparências correspondentes a TCCA desses achados nas mesmas "visões ecocardiográficas". G) mostra a imagem 3D do coração com ACD e ADE tortuosas e dilatadas. H) mostra a conexão anatômica da fistula ACD à base do VD inferior e uma continuação do ADP para a ADE e I) mostra a continuação da ADE para a ADP. VE: ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito; AE: átrio esquerdo; AD: átrio direito; Ao: aorta; MPA: artéria pulmonar principal; RVOT: orifício de saída ventricular direita; ETT: ecocardiograma transtorácico; TCCA: tomografia computadorizada cardíaca angiográfica; ACD: artéria coronária direita; ADE: artéria descendente anterior esquerda; ADP: artéria descendente posterior.

Incidência de Episódios de Alta Frequência Atrial em Pacientes com Doença de Chagas

Incidence of Atrial High-Rate Episodes in Chagas Disease Patients

Emanoela Lima Freitas, Elieusa e Silva Sampaio, Roque Aras

Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA – Brasil

Os episódios de alta frequência atrial (EAFAs) têm sido descritos como “Fibrilação Atrial (FA) subclínica”, e retratam a ocorrência de arritmias atriais (incluindo FA e *flutter* atrial), caracterizadas por uma frequência atrial $> 190^1$ ou > 250 bpm,² com duração acima de 5 ou 6 minutos, assintomáticas e detectadas por monitoramento contínuo, em especial pelos dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis (DCEIs). Dados evidenciam que EAFAs estão associados ao aumento de 2 a 2,5 vezes no risco de acidente vascular cerebral (AVC).³ A incidência desses episódios pode atingir 70%⁴ ao excluir pacientes com FA e em uso de anticoagulação oral, esse número cai para 30%.¹ Porém, em algumas populações específicas e vulneráveis às complicações tromboembólicas, como os pacientes com Doença de Chagas (DC), não temos na literatura dados da incidência desses

episódios. Em um estudo de coorte, desenvolvido num Ambulatório de arritmias de um Hospital Universitário (Salvador-BA), entre maio/2016 e junho/2017, envolvendo 67 pacientes chagásicos e portadores de DCEIs, investigou-se a incidência dos EAFAs. Foram excluídos pacientes com FA/*flutter* atrial e/ou em uso de anticoagulação. Os DCEIs foram programados para identificar episódios com frequência atrial ≥ 190 bpm e duração ≥ 6 minutos, e os pacientes foram monitorados por um tempo médio de 98 dias ($\pm 28,8$). A média de idade foi de 63,6 anos ($\pm 9,2$), 67,2% eram do sexo feminino e 50,7% da raça negra. O marcapasso cardíaco foi o DCEI mais comum (92,5%), 89,4% dos pacientes tinham apenas a forma cardíaca da DC e a média da fração de ejeção foi de 58,5% ($\pm 14,1\%$). A incidência de EAFA foi de 11,9% (08 pacientes) nesta população. As durações dos episódios variaram: 6-29min (1 paciente), 30min-5h59min (5 pacientes), 6h-23h59min (1 paciente) e em 1 paciente a duração do maior episódio foi > 24 h. A média de tempo para atingir o primeiro EAFA foi de 27,6 dias ($\pm 26,9$). Evidenciar na população chagásica a incidência de EAFA vem somar-se ao escopo de evidências em outras populações, auxiliando na recomendação de um gerenciamento específico, especialmente no que se refere à terapia antitrombótica, até que os resultados de estudos com anticoagulantes estejam disponíveis.

Palavras-chave

Fibrilação Atrial / complicações; Estimulação Cardíaca Artificial/métodos; Desfibriladores Implantáveis; Doença de Chagas/complicações; Risco; Acidente Vascular Cerebral/etiologia.

Correspondência: Emanoela Lima Freitas •

Rua Miguel Gustavo, 735. CEP 40285-010, Brotas, Salvador, BA – Brasil
E-mail: emanoela.limafreitas@gmail.com

DOI: 10.5935/abc.20180060

Referências

1. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Gelder IC, Capucci A, et al; ASSERT Investigators. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med*. 2012;366(2):120-9.
2. Glotzer TV, Daoud EG, Wyse DG, Singer DE, Ezekowitz MD, Hilker C, et al. The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the TRENDS study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2(5):474-80.
3. Camm AJ, Simantirakis E, Goette A, Lip GY, Vardas P, Melanie C, et al. Atrial high-rate episodes and stroke prevention. *Europace*. 2017;19(2):169-79.
4. Freedman B, Boriani G, Glotzer TV, Healey JS, Kirchhof P, Potpara TS. Management of atrial high-rate episodes detected by cardiac implanted electronic devices. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(12):701-14.



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 Cardiogeriatría - DECADE 2018

12 a 13 de outubro de 2018

Florianópolis (SC)

<http://departamentos.cardiol.br/decage2014/>

XV Congresso do Departamento de Hipertensão Arterial da SBC

01 a 02 de novembro de 2018

Salvador (BA)

<http://departamentos.cardiol.br/sbc-dha/>

XXV Congresso Brasileiro de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular Pediátrica

1 a 3 de novembro de 2018

Maceió (AL)

<https://pebmed.com.br/event/xxv-congresso-brasileiro-de-cardiologia-e-cirurgia-cardiovascular-pediatria/>

Vol. 110, Nº 5, Maio 2018

Aterosclerose/Endotélio/Vascular

Frequência de Aterosclerose Subclínica em Brasileiros Infectados pelo HIV

Péricles Sidnei Salmazo, Silméia Garcia Zanati Bazan, Flávio Gobbis Shiraishi, Rodrigo Bazan, Katashi Okoshi, João Carlos Hueb

Eletrofisiologia / Arritmias

Associação entre Microalternância de Onda T e Arritmias Ventriculares Malignas na Doença de Chagas

Barbara Carolina Silva Almeida, André Assis Lopes do Carmo, Marco Paulo Tomaz Barbosa, José Luiz Padilha da Silva, Antonio Luiz Pinho Ribeiro

Insuficiência Cardíaca

Segurança e Eficácia do Treinamento Aeróbico Combinado à Ventilação Não-Invasiva em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Aguda

Mayron Faria Oliveira, Rita C. Santos, Suellen A. Artz, Vanessa Marques Ferreira, Denise Moreira Lima Lobo, Edileide B. Correia, Almir S. Ferraz, Iracema I. K. Umeda, Priscila A. Sperandio

Tomografia Computadorizada Cardiovascular

Placa Aterosclerótica à Angiotomografia de Coronárias em Pacientes com Escore de Cálcio Zero

Fabíola Santos Gabriel, Luiz Flávio Galvão Gonçalves, Enaldo Vieira de Melo, Antônio Carlos Sobral Sousa, Ibraim Masciarelli Francisco Pinto, Sara Melo Macedo Santana, Carlos José Oliveira de Matos, Flávio Mateus do Sacramento Conceição, Joselina Luzia Menezes Oliveira