

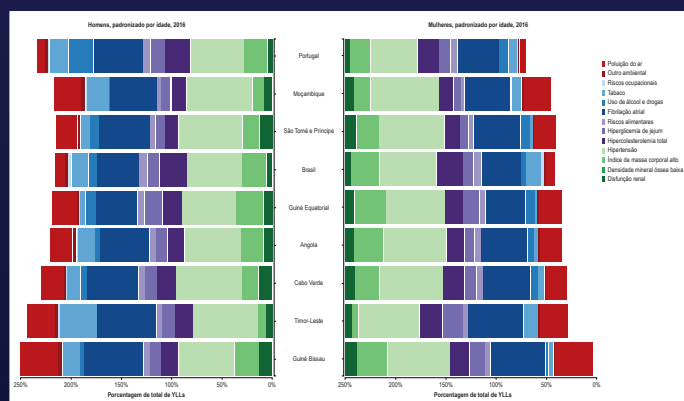


Figura 7 – Influência dos fatores de risco nos anos de vida perdidos (YLLs) devido às doenças cardiovasculares estratificada por sexo, em cada país de língua portuguesa, em 2016. Pág. 507

Artigo Original

Epidemiologia das Doenças Cardiovasculares em Países de Língua Portuguesa: Dados do “Global Burden of Disease”, 1990 a 2016

Minirevisão

Doenças Cardiovasculares em Português: A Importância da Medicina Preventiva

Artigo Original

Características Relacionadas à Síndrome Metabólica em Indivíduos com Hipertensão Controlada e Hipertensão Resistente

Minirevisão

Identificando o Impacto da Síndrome Metabólica no Paciente Hipertenso

Artigo Original

Prevenção de Morte Súbita Cardíaca em Doentes com Miocardiopatia Hipertrófica: O Que Mudou nas Guidelines?

Minirevisão

Prevenção da Morte Súbita na Cardiomiopatia Hipertrófica

Artigos Originais

Há Alguma Relação entre os Parâmetros de Repolarização do Miocárdio e a Frequência de Contrações Ventriculares Prematuras?

Risco Cardiovascular na População Indígena Xavante

Comportamento de Variáveis Pressóricas em Crianças e Adolescentes com Distrofia Muscular de Duchenne

Disfunção Endotelial e Inflamação Precedem a Elevação da Pressão Arterial Induzida por Dieta Hiperlipídica

A Hipertrofia Cardíaca Induzida por Sobrecarga de Pressão Varia de Acordo com os Diferentes Tamanhos de Agulhas para Ligadura e os Pesos Corporais em Ratos

Artigo de Revisão

Ultrassom Pulmonar em Pacientes com Insuficiência Cardíaca - Revisão Sistemática

Ponto de vista

Atualização do Impacto do Consumo de Ovos de Galinha Inteiros no Perfil Lipídico: Até que Ponto são Impactantes?

Correlação Anatomoclínica

Caso 3/2018 - Mulher de 60 Anos Portadora de Cardiopatia Chagásica, Internada por Descompensação da Insuficiência Cardíaca, Caquexia e Infecção Pulmonar

Relato de Caso

Miocardite Eosinofílica: Relato de Caso e Revisão da Literatura

Imagem

Diagnóstico Desafiador de Infarto do Miocárdio Devido à Artéria Circunflexa Esquerda Anômala

Carta ao Editor

Medidas de QTc e QTcd e suas Relações com Hipertrofia Ventricular Esquerda em Pacientes em Hemodiálise



73° CONGRESSO
BRASILEIRO DE
CARDIOLOGIA

Save The Date

**14 a 16 de
setembro de 2018**



PROGRAME-SE • cardio2018.com.br





- ✓ Inscreva-se já na edição 2018 do curso oficial preparatório para o **TEC!**
- ✓ 58 aulas elaboradas por **importantes nomes da cardiologia nacional**
- ✓ Vale pontos para a prova do **TEC**

Módulo 1

Hipertensão Arterial e Arritmias

Módulo 2

Aterosclerose e Doenças Coronarianas

Módulo 3

Insuficiência Cardíaca, Endomiopericardiopatias e Valvopatias

Módulo 4

Fisiologia, Semiologia, Epidemiologia e Prevenção e Exames Complementares

Módulo 5

Outros temas importantes



Veja a programação completa no site:
www.sbccursosonline.com.br/captec

Mais informações:
tel: (21) 3478-2700

www.facebook.com/sbc.cardiol





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

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

Cartão
SBC Clube:
sua nova
identidade!



Associado SBC

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

Email: seuemail@cardiol.br

Filiação: 212351354
Nome do associado SBC: Seu Nome

Acesse já!
cardiol.br/sbc-clube



Sumário - Contents

Artigo Original - Original Article

Epidemiologia

Epidemiologia das Doenças Cardiovasculares em Países de Língua Portuguesa: Dados do "Global Burden of Disease", 1990 a 2016

Cardiovascular Disease Epidemiology in Portuguese-Speaking Countries: data from the Global Burden of Disease, 1990 to 2016

Bruno Ramos Nascimento, Luisa Campos Caldeira Brant, Gláucia Maria Moraes de Oliveira, Marcus Vinícius Bolívar Malachias, Gabriel Moreira Alves Reis, Renato Azeredo Teixeira, Deborah Carvalho Malta, Elisabeth França, Maria de Fátima Marinho Souza, Gregory A. Roth, Antonio Luiz P. Ribeiro

..... página 500

Minieditorial - Short Editorial

Doenças Cardiovasculares em Português: A Importância da Medicina Preventiva

Cardiovascular Diseases in Portuguese: The Importance of Preventive Medicine

Fausto J. Pinto

..... página 512

Artigo Original - Original Article

Hipertensão Arterial

Características Relacionadas à Síndrome Metabólica em Indivíduos com Hipertensão Controlada e Hipertensão Resistente

Metabolic Syndrome-Related Features in Controlled and Resistant Hypertensive Subjects

Arthur Santa Catharina, Rodrigo Modolo, Alessandra Mileni Versuti Ritter, Andréa Rodrigues Sabbatini, Heno Ferreira Lopes, Heitor Moreno Junior, Ana Paula de Faria

..... página 514

Minieditorial - Short Editorial

Identificando o Impacto da Síndrome Metabólica no Paciente Hipertenso

Identifying the Impact of Metabolic Syndrome in Hypertensive Patients

Luiz Aparecido Bortolotto

..... página 522

Artigos Original - Original Article

Miocardiopatias

Prevenção de Morte Súbita Cardíaca em Doentes com Miocardiopatia Hipertrófica: O Que Mudou nas Guidelines?

Prevention of Sudden Cardiac Death in Hypertrophic Cardiomyopathy: What has Changed in The Guidelines?

Liliana Reis, Rogerio Teixeira, Andreia Fernandes, Inês Almeida, Marta Madeira, Joana Silva, Ana Botelho, João Pais, José Nascimento, Lino Gonçalves

..... página 524

Minieditorial - Short Editorial

Prevenção da Morte Súbita na Cardiomiopatia Hipertrófica

Prevention of Sudden Death in Hypertrophic Cardiomyopathy

Edmundo Arteaga-Fernández e Murillo de Oliveira Antunes

.....página 532

Artigos Originais - Original Articles

Eletrofisiologia/Arritmias

Há Alguma Relação entre os Parâmetros de Repolarização do Miocárdio e a Frequência de Contrações Ventriculares Prematuras?

Is There any Relationship Between Myocardial Repolarization Parameters and the Frequency of Ventricular Premature Contractions?

Kayihan Karaman, Metin Karayakali, Arif Arisoy, Ilker Akar, Mustafa Ozturk, Ahmet Yanik, Samet Yilmaz, Atac Celik

.....página 534

Epidemiologia

Risco Cardiovascular na População Indígena Xavante

Cardiovascular Risk in Xavante Indigenous Population

Luana Padua Soares, Amaury Lelis Dal Fabbro, Anderson Soares Silva, Daniela Saes Sartorelli, Luciana Ferreira Franco, Patrícia Chamadoira Kuhn, Regina Santiago Moises, João Paulo Botelho Vieira-Filho, Laércio Joel Franco

.....página 542

Hipertensão Arterial

Comportamento de Variáveis Pressóricas em Crianças e Adolescentes com Distrofia Muscular de Duchenne

Behavior of Blood Pressure Variables in Children and Adolescents with Duchenne Muscular Dystrophy

Fabiane R. R. H. Marui, Henrique Tria Bianco, Maria Teresa N. Bombig, Natascha G. F. Palmeira, José M. Thalenberg, Fernando Focaccia Pova, Maria Cristina de O. Izar, Francisco Antonio H. Fonseca, Acary S. B. de Oliveira, Rui M. S. Pova

.....página 551

Hipertensão Arterial Sistêmica

Disfunção Endotelial e Inflamação Precedem a Elevação da Pressão Arterial Induzida por Dieta Hiperlipídica

Endothelial Dysfunction and Inflammation Precedes Elevations in Blood Pressure Induced by a High-Fat Diet

Jorge Camargo Oishi, Cynthia Aparecida Castro, Karina Ana Silva, Victor Fabricio, Evelin Capelari Cárnio, Shane A. Phillips, Ana Claudia Garcia de Oliveira Duarte, Gerson Jhonatan Rodrigues

.....página 558

Insuficiência Cardíaca

A Hipertrofia Cardíaca Induzida por Sobrecarga de Pressão Varia de Acordo com os Diferentes Tamanhos de Agulhas para Ligadura e os Pesos Corporais em Ratos

Pressure Overload-induced Cardiac Hypertrophy Varies According to Different Ligation Needle Sizes and Body Weights in Mice

Zhen Jia, Zhijun Chen, Hongfei Xu, Malik Akuffu Armah, Peng Teng, Weidong Li, Dongdong Jian, Liang Ma, Yiming Ni

.....página 568

Artigo de Revisão - Review Article

Ultrassom Pulmonar em Pacientes com Insuficiência Cardíaca - Revisão Sistemática

Pulmonary Ultrasound in Patients with Heart Failure - Systematic Review

Rafael Tostes Muniz, Evandro Tinoco Mesquita, Celso Vale Souza Junior, Wolney de Andrade Martins

.....página 577

Ponto de vista - Viewpoint

Atualização do Impacto do Consumo de Ovos de Galinha Inteiros no Perfil Lipídico: Até que Ponto são Impactantes?

Update of the Impact of Consumption of Whole Chicken Eggs on the Lipid Profile: to What Extent are They Impacting?

Heitor Oliveira Santos

.....página 585

Correlação Anatomoclínica - Anatomopathological Session

Caso 3/2018 - Mulher de 60 Anos Portadora de Cardiopatia Chagásica, Internada por Descompensação da Insuficiência Cardíaca, Caquexia e Infecção Pulmonar

Case 3/2018 – A 60-year-old female with Chagasic heart disease, admitted due to heart failure decompensation, cachexia and pulmonary infection

Gustavo Alonso Arduine e Vera Demarchi Aiello

.....página 588

Relato de Caso - Case Report

Miocardite Eosinofílica: Relato de Caso e Revisão da Literatura

Eosinophilic Myocarditis: Clinical Case and Literature Review

Paulo Dinis, Rogério Teixeira, Luís Puga, Carolina Lourenço, Maria Carmo Cachulo, Lino Gonçalves

.....página 597

Imagem - Image

Diagnóstico Desafiador de Infarto do Miocárdio Devido à Artéria Circunflexa Esquerda Anômala

Challenging Diagnosis of Myocardial Infarction Due to Anomalous Left Circumflex Artery

Maksymilian P. Opolski, Kajetan Grodecki, Mateusz Spiewak, Mariusz Furmanek, Ilona Michalowska

.....página 600

Carta ao Editor - Letter to the Editor

Medidas de QTc e QTcd e suas Relações com Hipertrofia Ventricular Esquerda em Pacientes em Hemodiálise

QTc and QTcd Measurements and Their Relationships with Left Ventricular Hypertrophy in Hemodialysis Patients

Sora Yasri e Viroj Wiwanitkit

.....página 602



ABC Cardiol

Journal of Brazilian Society of Cardiology

REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA - Publicada desde 1948

Diretor Científico

Dalton Bertolim Précoma

Editor-Chefe

Carlos Eduardo Rochitte

Coeditor Internacional

João Lima

Editores Associados

Cardiologia Clínica

Gláucia Maria Moraes
de Oliveira

Cardiologia Cirúrgica

Tirone David

Cardiologia Intervencionista

Pedro A. Lemos

Cardiologia Pediátrica/

Congênitas

Ieda Biscegli Jatene

Arritmias/Marca-passo

Maurício Scanavacca

Métodos Diagnósticos Não-Invasivos

João Luiz Cavalcante

Pesquisa Básica ou Experimental

Marina Politi Okoshi

Epidemiologia/Estatística

Marcio Sommer Bittencourt

Hipertensão Arterial

Paulo Cesar B. V. Jardim

Ergometria, Exercício e Reabilitação Cardíaca

Ricardo Stein

Primeiro Editor (1948-1953)

† Jairo Ramos

Conselho Editorial

Brasil

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Exterior

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

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

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

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

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

Ana Teresa Timóteo – Hospital Santa Marta, Lisboa – Portugal

Cândida Fonseca – Universidade Nova de Lisboa, Lisboa – Portugal

Fausto Pinto – Universidade de Lisboa, Lisboa – Portugal

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

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

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

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

Jorge Ferreira – Hospital de Santa Cruz, Carnaxide – Portugal

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

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

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

Maria Pilar Tornos – Hospital Quirónsalud Barcelona, Barcelona – Espanha

Nuno Bettencourt – Universidade do Porto, Porto – Portugal

Pedro Brugada – Universiteit Brussel, Brussels – Bélgica

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

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

Piero Anversa – University of Parma, Parma – Itália

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

Sociedade Brasileira de Cardiologia

Presidente

Oscar Pereira Dutra

Vice-Presidente

José Wanderley Neto

Diretor Científico

Dalton Bertolim Précoma

Diretor Financeiro

Denilson Campos de Albuquerque

Diretor Administrativo

Wolney de Andrade Martins

Diretor de Relações Governamentais

José Carlos Quinaglia e Silva

Diretor de Tecnologia da Informação

Miguel Antônio Moretti

Diretor de Comunicação

Romeu Sergio Meneghelo

Diretor de Pesquisa

Fernando Bacal

Diretor de Qualidade Assistencial

Evandro Tinoco Mesquita

Diretor de Departamentos Especializados

Audes Diógenes de Magalhães Feitosa

Diretor de Relação com Estaduais e Regionais

Weimar Kunz Sebba Barroso de Souza

Diretor de Promoção de Saúde Cardiovascular – SBC/Funcor

Fernando Augusto Alves da Costa

Editor-Chefe dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Carlos Eduardo Rochitte

Editor-Chefe do International Journal of Cardiovascular Sciences

Claudio Tinoco Mesquita

Presidentes das Soc. Estaduais e Regionais

SBC/AL – Edvaldo Ferreira Xavier Júnior

SBC/AM – João Marcos Bemfica Barbosa Ferreira

SBC/BA – Emerson Costa Porto

SBC/CE – Maria Tereza Sá Leitão Ramos Borges

SBC/DF – Ederaldo Brandão Leite

SBC/ES – Fatima Cristina Monteiro Pedroti

SBC/GO – Gilson Cassem Ramos

SBC/MA – Aldryn Nunes Castro

SBC/MG – Carlos Eduardo de Souza Miranda

SBC/MS – Christiano Henrique Souza Pereira

SBC/MT – Roberto Candia

SBC/NNE – Maria Alayde Mendonça da Silva

SBC/PA – Moacyr Magno Palmeira

SBC/PB – Fátima Elizabeth Fonseca de Oliveira Negri

SBC/PE – Audes Diógenes de Magalhães Feitosa

SBC/PI – Luiza Magna de Sá Cardoso Jung Batista

SBC/PR – João Vicente Vitola

SBC/RN – Sebastião Vieira de Freitas Filho

SBC/SC – Wálmore Pereira de Siqueira Junior

SBC/SE – Sheyla Cristina Tonheiro Ferro da Silva

SBC/TO – Wallace André Pedro da Silva

SOCERGS – Daniel Souto Silveira

SOCERJ – Andréa Araujo Brandão

SOCERON – Fernanda Dettmann

SOCESP – José Francisco Kerr Saraiva

Presidentes dos Departamentos Especializados e Grupos de Estudos

SBC/DA – Maria Cristina de Oliveira Izar

SBC/DCC – João Luiz Fernandes Petrizz

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 Povoá

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/GECON – Rafael Willain Lopes

DERC/GERCPM – Mauricio Milani

DCC/GECEI – Luiz Bezerra Neto

DCC/GECON – 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 6, Junho 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



Epidemiologia das Doenças Cardiovasculares em Países de Língua Portuguesa: Dados do “Global Burden of Disease”, 1990 a 2016

Cardiovascular Disease Epidemiology in Portuguese-Speaking Countries: data from the Global Burden of Disease, 1990 to 2016

Bruno Ramos Nascimento,¹ Luisa Campos Caldeira Brant,¹ Gláucia Maria Moraes de Oliveira,² Marcus Vinícius Bolívar Malachias,³ Gabriel Moreira Alves Reis,¹ Renato Azeredo Teixeira,¹ Deborah Carvalho Malta,¹ Elisabeth França,¹ Maria de Fátima Marinho Souza,⁴ Gregory A. Roth,⁵ Antonio Luiz P. Ribeiro¹

Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG),¹ Belo Horizonte, MG – Brasil

Universidade Federal do Rio de Janeiro,² Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais,³ Belo Horizonte, MG – Brasil

Ministério da Saúde, Brasília,⁴ DF – Brasil

University of Washington,⁵ Seattle, WA – USA

Resumo

Fundamento: Os países de língua portuguesa (PLP) partilham a influência da cultura portuguesa com desenvolvimento socioeconômico diverso de Portugal.

Objetivo: Descrever as tendências de morbidade e mortalidade por doenças cardiovasculares (DCV) nos PLP, entre 1990 e 2016, estratificadas por sexo, e sua associação com os respectivos índices sociodemográficos (SDI).

Métodos: O estudo utilizou dados e metodologia do Global Burden of Disease (GBD) 2016. As informações seguiram padrões internacionais de certificação de óbito, através de sistemas de informação sobre estatísticas vitais e vigilância da mortalidade, pesquisas e registros hospitalares. Empregaram-se técnicas para padronização das causas de morte pelo método direto, e correções para sub-registro dos óbitos e *garbage codes*. Para determinar o número de mortes por cada causa, aplicou-se o algoritmo CODEm (Modelagem Agrupada de Causas de Morte). Estimaram-se os anos saudáveis de vida perdidos (DALYs) e o SDI (renda per capita, nível de escolaridade e taxa de fertilidade total) para cada país.

Resultados: Existem grandes diferenças na importância relativa da carga de DCV nos PLP relacionadas principalmente às condições socioeconômicas. Entre as DCV, a doença isquêmica do coração foi a principal causa de morte nos PLP em 2016, com exceção de Moçambique e São Tomé e Príncipe, onde as doenças cerebrovasculares a suplantaram. Os fatores de risco atribuíveis mais relevantes para as DCV entre os PLP foram a hipertensão arterial e os fatores dietéticos. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

Conclusão: A colaboração entre os PLP poderá permitir que experiências exitosas no combate às DCV sejam compartilhadas entre esses países. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(6):500-511)

Palavras-chave: Doenças Cardiovasculares; Epidemiologia; Mortalidade; Carga Global da Doença / tendências.

Abstract

Background: Portuguese-speaking countries (PSC) share the influence of the Portuguese culture but have socioeconomic development patterns that differ from that of Portugal.

Objective: To describe trends in cardiovascular disease (CVD) morbidity and mortality in the PSC between 1990 and 2016, stratified by sex, and their association with the respective sociodemographic indexes (SDI).

Methods: This study used the Global Burden of Disease (GBD) 2016 data and methodology. Data collection followed international standards for death certification, through information systems on vital statistics and mortality surveillance, surveys, and hospital registries. Techniques were used to standardize causes of death by the direct method, as were corrections for underreporting of deaths and garbage codes. To determine the number of deaths due to each cause, the CODEm (Cause of Death Ensemble Model) algorithm was applied. Disability-adjusted life years (DALYs) and SDI (income per capita, educational attainment and total fertility rate) were estimated for each country. A p -value < 0.05 was considered significant.

Results: There are large differences, mainly related to socioeconomic conditions, in the relative impact of CVD burden in PSC. Among CVD, ischemic heart disease was the leading cause of death in all PSC in 2016, except for Mozambique and Sao Tome and Principe, where cerebrovascular diseases have supplanted it. The most relevant attributable risk factors for CVD among all PSC are hypertension and dietary factors.

Conclusion: Collaboration among PSC may allow successful experiences in combating CVD to be shared between those countries. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(6):500-511)

Keywords: Cardiovascular Diseases; Epidemiology; Mortality; Global Burden of Disease / trends.

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

Correspondência: Gláucia Maria Moraes de Oliveira •

Universidade Federal do Rio de Janeiro – R. Prof. Rodolpho P. Rocco, 255 – Prédio do HU 8º andar – sala 6, UFRJ. CEP 21941-913, Cidade Universitária, RJ – Brasil

E-mail: glauciam@cardiol.br, glauciamoraesoliveira@gmail.com

Artigo recebido em 08/12/2017, revisado em 21/03/2018, aceito em 21/03/2018

DOI: 10.5935/abc.20180098

Introdução

As doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morte no mundo. Apesar de não serem a primeira causa de morte em muitos países de baixa e média renda, 80% das mortes e 88% das mortes prematuras por DCV ocorrem nesses países.¹ Com o controle das doenças infecciosas e materno-infantis, o aumento da expectativa de vida e a crescente urbanização, a importância das DCV tende a crescer – principalmente nos países de baixa e média renda. A implementação de políticas de saúde – entre elas, o estímulo aos hábitos de vida saudáveis, o acesso às prevenções primária e secundária de DCV e ao tratamento dos eventos cardiovasculares agudos – é, portanto, essencial para o controle das DCV em todos os países.¹

Os países de língua portuguesa (PLP) sofreram influências culturais de Portugal com distintas intensidades.² O estudo das tendências na morbimortalidade por DCV nesses países pode nos trazer dados úteis quanto às similaridades e diferenças entre eles. Esses dados podem propiciar uma troca de informações entre os países no que concerne ações bem-sucedidas de enfrentamento às DCV, além de permitir uma reflexão sobre a influência da cultura na carga de DCV.

O “Global Burden of Disease Study” (GBD) é um importante estudo epidemiológico observacional que utiliza métricas de morbimortalidade relativas às principais doenças, agravos e fatores de risco em níveis global, nacional e regional. Um dos objetivos do GBD é compreender, através da avaliação de tendências, as mudanças no perfil das doenças que afetam as populações do século XXI.³

O objetivo do presente estudo é descrever as tendências de morbidade e mortalidade por DCV nos PLP entre 1990 e 2016, usando como base as estimativas do estudo “GBD 2016”, e avaliar a associação entre essas tendências e o índice sociodemográfico (SDI) desses países.

Métodos

Os países de língua portuguesa

Foram considerados PLP aqueles oficialmente membros da Comunidade dos Países de Língua Portuguesa (CPLP), uma organização internacional criada em 17 de julho de 1996, cujo objetivo é o “aprofundamento da amizade mútua e da cooperação entre os seus membros”.² A lista inicial de países incluía Angola, Brasil, Cabo Verde, Guiné-Bissau, Moçambique, Portugal e São Tomé e Príncipe. Em 2002, após sua independência, o Timor-Leste foi acolhido como país integrante. E, em 2014, a Guiné-Equatorial também foi aceita como membro, após a língua portuguesa ser oficializada no país. A localização e as características demográficas, sociais e econômicas dos PLP encontram-se na Tabela 1 e na Figura 1.

O estudo GBD

O estudo GBD é um projeto de pesquisa multinacional colaborativo que objetiva produzir estimativas consistentes de agravos à saúde relacionados a mais de 333 doenças e lesões. Uma ampla gama de fontes de dados (dados de vigilância em âmbito nacional, autópsia verbal e registro

vital, registros de doenças publicados e não publicados e literatura científica publicada) e métodos foram empregados para produzir resultados específicos com intervalos de incerteza por idade, sexo e país para os anos 1990-2016, que são atualizados anualmente para toda a série temporal. Este estudo é baseado em dados do GBD 2016 e também na metodologia empregada pelo mesmo, já descrita previamente em detalhes.⁴⁻⁶

Definições de DCV

Foram consideradas as nove causas globais mais comuns de morte e morbidade relacionadas com DCV e uma categoria adicional para outras DCV, além das estimativas de morbidade e mortalidade globais agrupadas por DCV.⁷ A causa básica de morte foi definida como DCV pela categorização dos códigos CID, a partir da declaração da causa da morte (DO), o documento básico de informação sobre causas de morte no caso de países com sistemas de estatísticas vitais como o Brasil, por exemplo. Foram analisadas as seguintes causas, com códigos da CID-10 correspondentes segundo a lista de classificação de causas do estudo GBD: 1- doença cardíaca reumática (códigos I01-I01.9, I02.0, I05-I09.9); 2- cardiopatia isquêmica (códigos I20-I25.9); 3- doença cerebrovascular (DCbV) (G45-G46.8, I60-I69.9); 4- doença cardíaca hipertensiva (I11); 5- cardiomiopatia e miocardite (A39.52, B33.2-B33.24, D86.85, I40-I43.9, I51.4-I51.5); 6- fibrilação atrial e flutter (I48); 7- aneurisma de aorta (I71); 8- doença vascular periférica (I70.2-I70.7, I73-I73.9); 9- endocardite (A39.51, I33-I33.9, I38-I39.9). Códigos *garbage* como insuficiência cardíaca (I50) e embolia pulmonar (I26), que não definem a patologia que ocasionou o óbito, segundo o método do estudo GBD foram redistribuídas para essas causas específicas, conforme algoritmos definidos no estudo.

No caso da mortalidade, o agrupamento dessas causas foi realizado no nível das sequelas específicas da doença (por exemplo, cardiopatia isquêmica devido à síndrome coronariana aguda, angina estável crônica, cardiopatia isquêmica crônica e cardiomiopatia isquêmica). Foram feitos ajustes para dados que não seguiram a definição de caso específica (por exemplo, confirmações eletrônicas para o diagnóstico clínico).^{4,8,9}

Análise estatística

Foram empregados os modelos estatísticos do estudo GBD 2016 previamente relatados.⁴⁻⁶ As fontes de dados para modelos estão disponíveis *on-line* a partir do Global Health Data Exchange (<http://ghdx.healthdata.org/>).

Métricas de mortalidade e prevalência

O GBD 2016 utilizou dados disponíveis sobre causas de morte em 195 países. Essas informações foram coletadas de acordo com padrões internacionais de certificação de óbito, por meio de sistemas de informação sobre estatísticas vitais, sistemas de vigilância da mortalidade, pesquisas, registros hospitalares e registros policiais.⁴ As fontes de dados têm particularidades regionais como, por exemplo, no Brasil, onde os dados foram obtidos principalmente do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), do

Artigo Original

Tabela 1 – Características demográficas, sociais e econômicas dos países de língua portuguesa, 2013

	Angola	Brasil	Cabo Verde	Guiné Equatorial	Guiné-Bissau	Moçambique	Portugal	São Tomé e Príncipe	Timor-Leste
População (milhões)	19	201	1	1	2	24	10	0,2	1
Densidade populacional (hab/km ²)	15	24	127	39	44	31	113	190	79
Área (mil km ²)	1247	8516	4	28	36	786	92	1,0	15
PIB (USD, bilhões)	125	2473	2	22	1	16	226	0,3	1
PIB per capita (USD)	4805	12217	3589	20247	611	606	21619	1620	1108
Religião principal	Católica	Católica	Católica	Católica	Muçulmana	Católica	Católica	Católica	Católica
Gasto público com saúde (%PIB)	2,6	4,0	2,5	2,6	1,1	2,1	9,1	2,0	10,4
Gasto público com educação (%PIB)	4,9	6,2	5,5	2,2	2,2	5,7	4,2	5,6	16,2
Taxa de analfabetismo (% população)	28,4	8,5	12,8	6,0	40,1	41,2	5,2	9,6	35,9
Índice sociodemográfico*	0,42	0,66	0,55	0,61	0,29	0,28	0,75	0,45	0,45

*Dados referentes a 2015. PIB: produto interno bruto. USD: dólares norte-americanos.

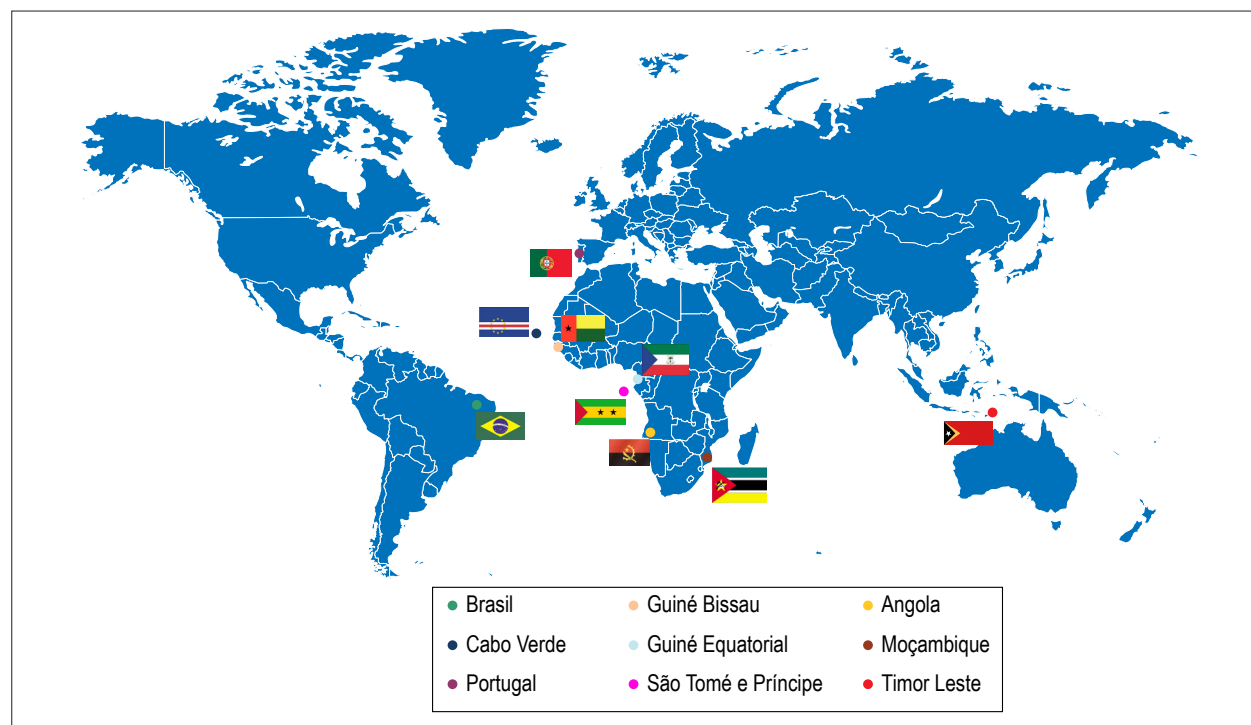


Figura 1 – Mapa global com a localização dos países de língua portuguesa, 2017.

Ministério da Saúde, utilizando um sistema de codificação automatizado.¹⁰ No país, todas as mortes requerem a DO por um médico. Para as mortes que ocorrem fora de serviços de saúde, as causas são verificadas pelo Serviço de Verificação de Óbitos ou funcionário civil quando não há médico, e nesses casos as causas de morte não são registradas.¹¹ Os óbitos por causa externa são identificados por médico legista no Instituto Médico Legal.

Foram utilizadas, além disso, técnicas para correção de problemas de qualidade na informação sobre causas de morte.⁹ Foram feitas correções para sub-registro dos óbitos e para causas consideradas pouco úteis para a saúde pública, denominadas *garbage codes*. Esse termo é utilizado para descrever causas que não podem ser consideradas causas básicas de morte, ou são causas inespecíficas. Algoritmos de redistribuição dos *garbage codes* foram

desenvolvidos pelo estudo GBD para aumentar a validade das estimativas. Para essa redistribuição em causas de morte específicas, foram consideradas evidências de várias fontes, tais como literatura médica, opinião de especialistas e técnicas estatísticas.^{4,8,12}

Após o tratamento de qualidade dos dados, o estudo GBD 2016 utilizou uma variedade de modelos estatísticos para determinar o número de mortes por cada causa, principalmente através do algoritmo CODEm (*Cause of Death Ensemble Model*, ou Modelagem Agrupada de Causas de Morte). Para garantir que o número de mortes por causa não exceda o número total de mortes estimadas, uma técnica de correção (CoCorrect) foi realizada. O ajuste por essa técnica garante que a soma das estimativas do número de mortes por cada causa não ultrapasse 100% dos óbitos estimados em um determinado ano.¹³

A prevalência de doença foi estimada em um nível mais detalhado de sequelas específicas da doença, utilizando como dados de entrada revisões sistemáticas da literatura científica publicadas, dados não publicados de registros e de bancos de dados administrativos do sistema de saúde. Equações de regressão foram usadas para ajustar os dados no sentido da definição de caso padrão. Os dados apresentados foram analisados para o período de 1990 a 2016, e todas as análises apresentadas foram estratificadas por sexo e apresentadas na forma de estimativas absolutas e padronizadas por idade, para os diferentes PLP.

Métricas de carga de doença

Os anos saudáveis de vida perdidos (*Disability-Adjusted Life Years: DALYs*) combinam informações sobre morte prematura (anos de vida perdidos [*Years of Life Lost: YLLs*]) e deficiência causada pela condição (anos vividos com incapacidade [*Years Lived with Disability: YLDs*]) para fornecer uma medida sumária dos anos saudáveis de vida perdidos devido a essa condição. As YLLs foram calculadas multiplicando as mortes observadas em cada idade específica em um ano de interesse pela expectativa de vida de referência específica à idade estimada pelo uso de métodos de tabela de vida. Os YLDs foram calculados multiplicando a prevalência da doença (em número de casos/ano) por um peso de incapacidade específica do estado de saúde, representando um grau de capacidade funcional perdida. O processo de estimativa do peso da incapacidade foi previamente descrito em detalhes.⁶ Em resumo, os pesos de incapacidade foram desenvolvidos por meio de entrevistas domiciliares em vários países, com solicitação aos participantes da pesquisa que fizessem escolhas entre descrições leigas de diferentes estados de saúde.^{14,15} Foi realizado ajuste por comorbidade, simulando 40 mil indivíduos em cada estrato de idade-sexo-país-ano exposto à probabilidade independente de adquirir cada condição, com base na prevalência da doença, com intervalos de incerteza de 95% (95% UI) relatados para cada estimativa. A padronização da idade foi por meio do método direto, aplicando uma estrutura etária global.

Índice sociodemográfico

O SDI está sendo usado como estimativa do nível socioeconômico de cada país para avaliação de sua associação

com a carga de DCV, como uma função da transição epidemiológica global.^{4,8} À semelhança do método utilizado para calcular o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), o SDI foi calculado para cada país ou território de 1990 a 2016. O SDI é a média geométrica ponderada da renda per capita, nível de escolaridade e taxa de fecundidade total, e permite comparar o desempenho de cada país em relação a países com nível sócio econômico semelhante.

Foi utilizado o software SPSS versão 22.0 para Mac OSX (*SPSS Inc., Chicago, Illinois*) para realização de correlação (método de Spearman) entre a variação das taxas de mortalidade por DCV padronizadas por idade entre 1990 e 2016 e o SDI do país. Um valor $p < 0.05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Considerações éticas

O estudo foi realizado em banco de dados secundários de domínio público, sem identificação nominal, em conformidade com o Decreto nº 7.724, 16 de maio de 2012 e a Resolução nº 510, de 7 de abril de 2016. O estudo GBD Brasil 2015 foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (Projeto CAAE 62803316.7.0000.5149).

Resultados

Causas de mortalidade por DCV

A importância das DCV como causa de morte vem crescendo nos PLP. Em 1990, as DCV eram a principal causa de morte apenas no Brasil e em Portugal, enquanto nos demais países estavam atrás de doenças infecciosas, como diarreia e infecções respiratórias. Já em 2016, as DCV também se tornaram a primeira causa de morte em Cabo Verde, São Tomé e Príncipe e Timor-Leste, além de terem subido ou mantido posições nos demais países (Figura 2A). Entre as causas de DCV, houve um aumento da mortalidade proporcional por cardiopatia isquêmica que, em 2016, foi a primeira causa de morte na maioria dos países estudados, exceto em Moçambique e São Tomé e Príncipe. De forma geral, nota-se também uma redução da mortalidade proporcional por cardiopatia reumática (Figura 2B).

Tendências nas taxas de mortalidade por DCV entre 1990 e 2016

A Figura 3 mostra que em Portugal houve uma importante redução na mortalidade proporcional por DCV e na taxa de mortalidade por DCV padronizada por idade, revelando que a queda na mortalidade aconteceu em todas as faixas etárias. No Brasil e na Guiné-Equatorial, a proporção de mortes por DCV manteve-se praticamente estável, enquanto houve redução consistente ao longo dos últimos 15 anos da taxa de mortalidade padronizada por idade, sugerindo que houve, principalmente, redução da mortalidade prematura por DCV. Nos demais países, a proporção de mortes por DCV aumentou e a redução da taxa de mortalidade cardiovascular padronizada por idade caiu de forma menos expressiva, sugerindo crescente impacto das DCV nesses países.

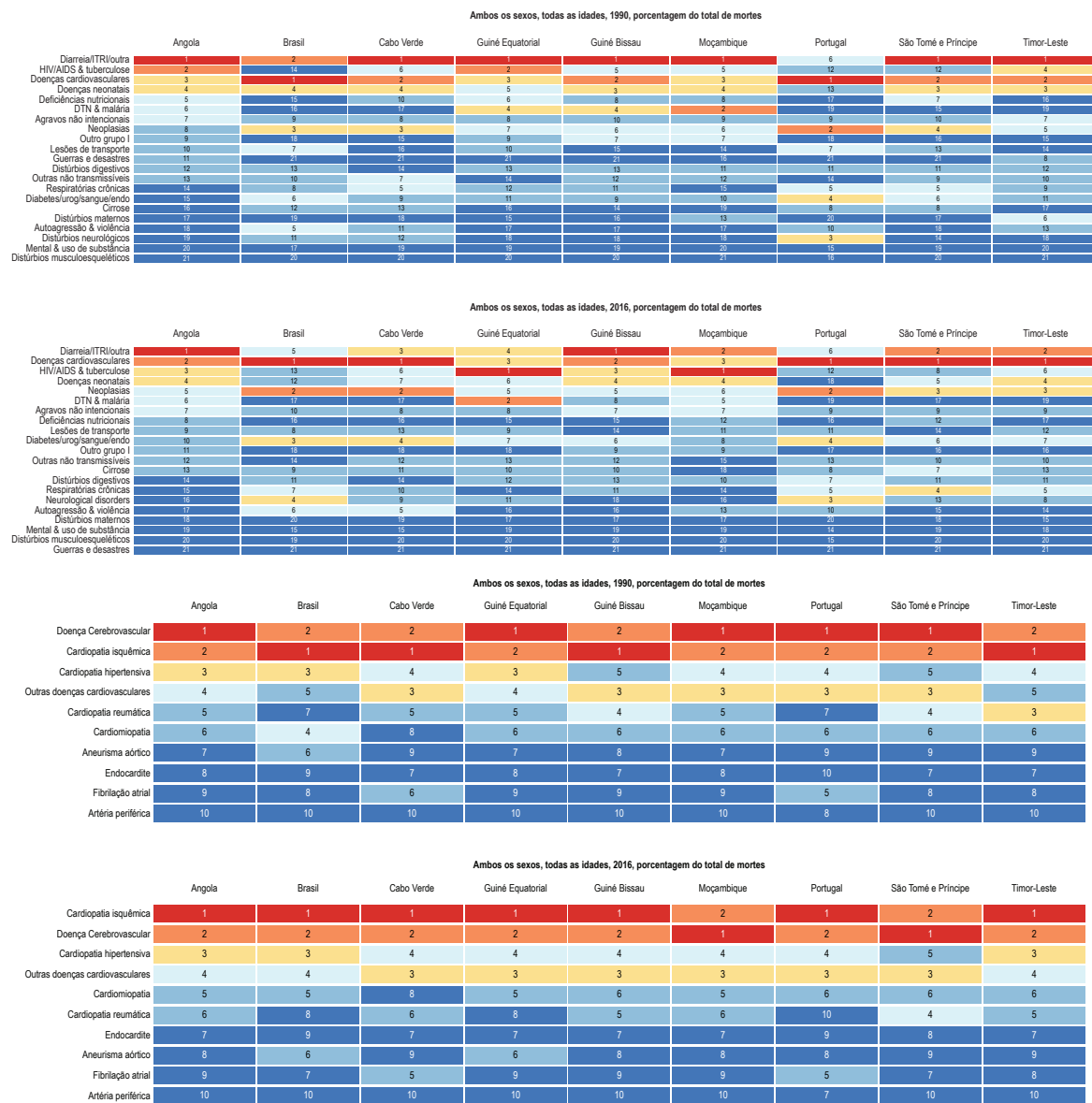


Figura 2 – Causas de morte mais comuns, considerando-se a mortalidade ajustada por idade, nos países de língua portuguesa, em 1990 e 2016.A) Todas as causas; B) Por doenças cardiovasculares. ITRI: infecção trato respiratório inferior; DTN: doenças tropicais negligenciadas.

Apesar das mortalidades proporcionais por DCV estarem em queda nos PLP de 1990 a 2016, a queda ocorreu de forma heterogênea entre os países. Na Figura 4, os valores das taxas de mortalidade padronizadas por idade para cada país de língua portuguesa em 1990 e 2016 podem ser observados.

A Figura 5 revela uma correlação positiva entre a redução das taxas de mortalidade por DCV padronizadas por idade entre 1990 e 2016 e o SDI do país ($r_s = 0,7$; $p = 0,04$), sugerindo que a redução da mortalidade por DCV acompanha a melhoria das condições socioeconômicas locais nos PLP.

Anos de vida saudáveis perdidos (DALY) por DCV

A tendência dos anos de vida perdidos entre 1990 e 2015 (Figura Suplementar 1) nos PLP é semelhante àquela descrita para a taxa de mortalidade padronizada por idade: houve redução em todos os países, porém de forma heterogênea, sendo mais expressiva nos países com melhor SDI. Em relação às causas específicas de DCV, a Figura 6 mostra a importância da cardiopatia isquêmica e das DCbv em todos os países, para ambos os sexos. A perda de anos saudáveis de vida foi maior para os homens em todos os países, exceto em Guiné-Equatorial, São Tomé e Príncipe e Angola, e foi devida principalmente a outras cardiopatias. A importância

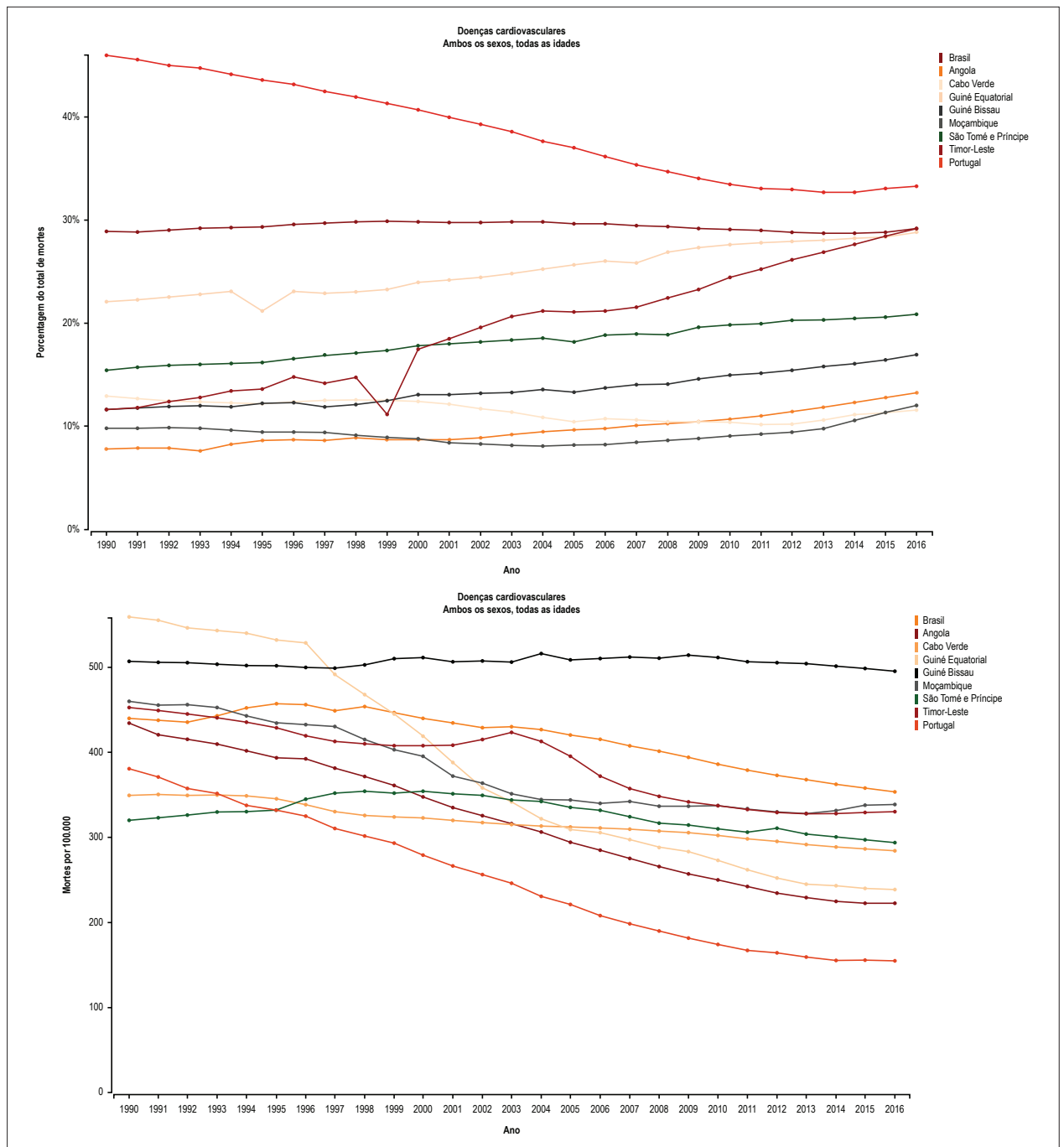


Figura 3 – Mortalidade atribuída às doenças cardiovasculares (DCV) nos países de língua portuguesa, de 1990 a 2016. A) Mortalidade proporcional por DCV (%), B) Taxa de mortalidade por DCV padronizada por idade (mortes/100.000).

da cardiopatia reumática, doença muito relacionada às condições socioeconômicas, para perda de anos saudáveis de vida fica evidente nos países com menor SDI.

Influência dos fatores de risco sobre as DCV

A Figura 7 revela os fatores de risco atribuíveis aos anos de vida perdidos em cada país de língua portuguesa. De forma geral, entre os fatores de risco clássicos e seus determinantes, a hipertensão arterial e os fatores dietéticos são os mais

importantes. A relevância da obesidade é maior entre as mulheres e mostra-se pouco relevante no Timor-Leste, apesar de nesse país os fatores de risco metabólicos serem importantes. Os fatores de risco metabólicos (colesterol alto, glicemia alta) têm maior influência na mortalidade precoce por DCV nos países com SDI mais alto (Portugal, Brasil e Guiné-Equatorial), quando comparados aos demais. A relevância do tabagismo é uniformemente maior para os homens, mas é heterogênea entre os países. Fatores de risco ambientais, como poluição do ar, também mostram heterogeneidade entre os países.

Artigo Original

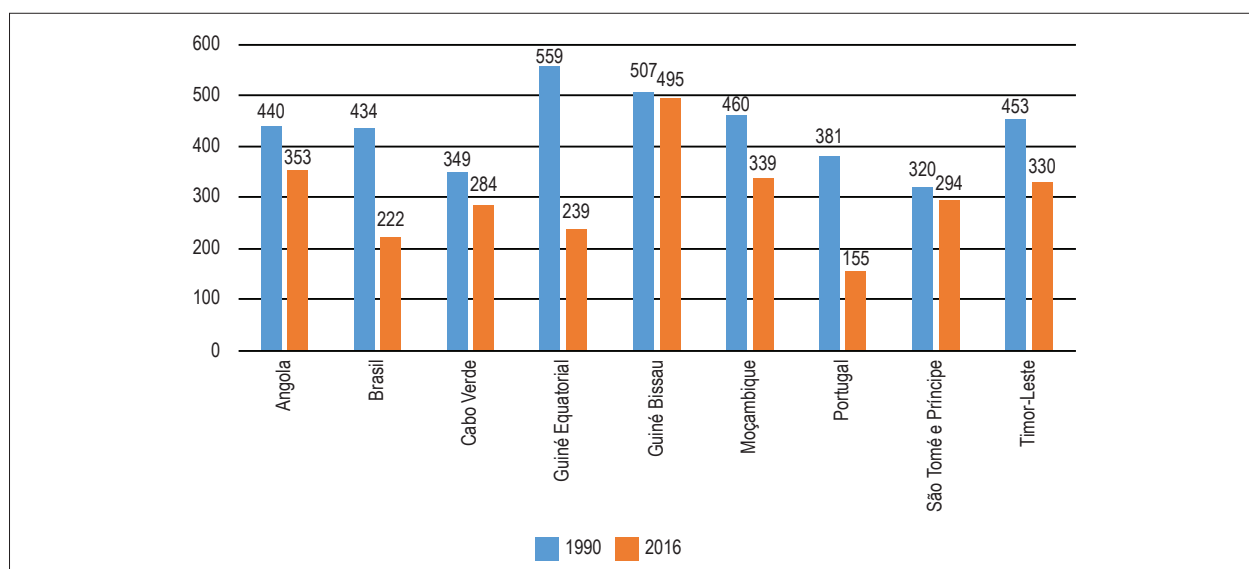


Figura 4 – Taxa de mortalidade padronizada por idade nos países de língua portuguesa em 1990 e 2016.

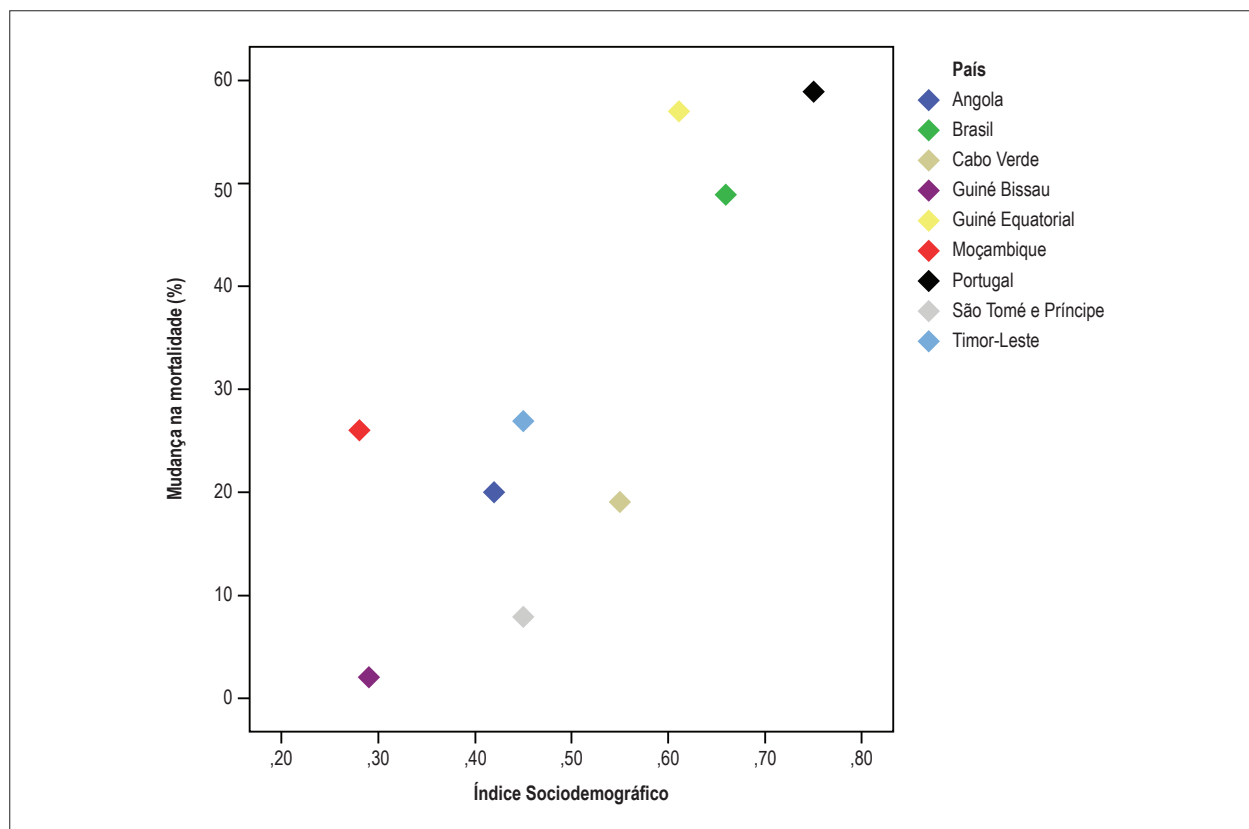


Figura 5 – Correlação entre mudança na mortalidade por doenças cardiovasculares entre 1990 e 2016 e índice sociodemográfico ($r_s = 0,7$; $p = 0,04$).

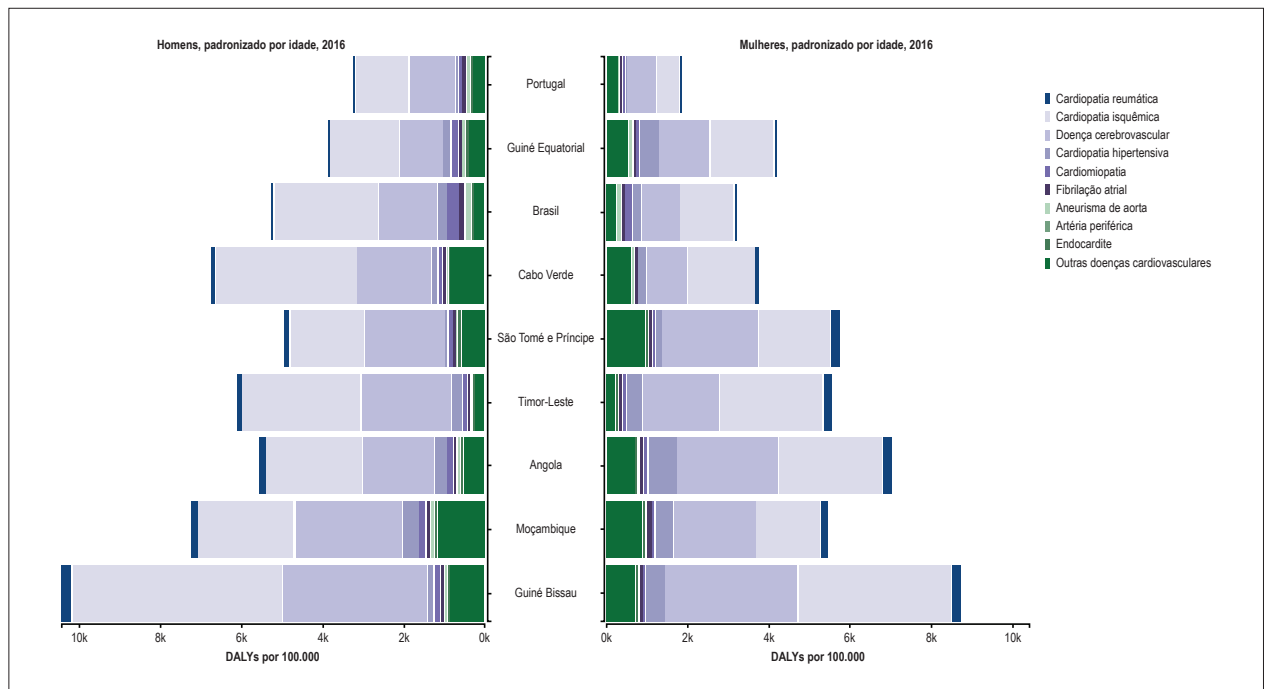


Figura 6 – Anos saudáveis de vida perdidos (DALYs) para cada doença cardiovascular por país de língua portuguesa, 2016.

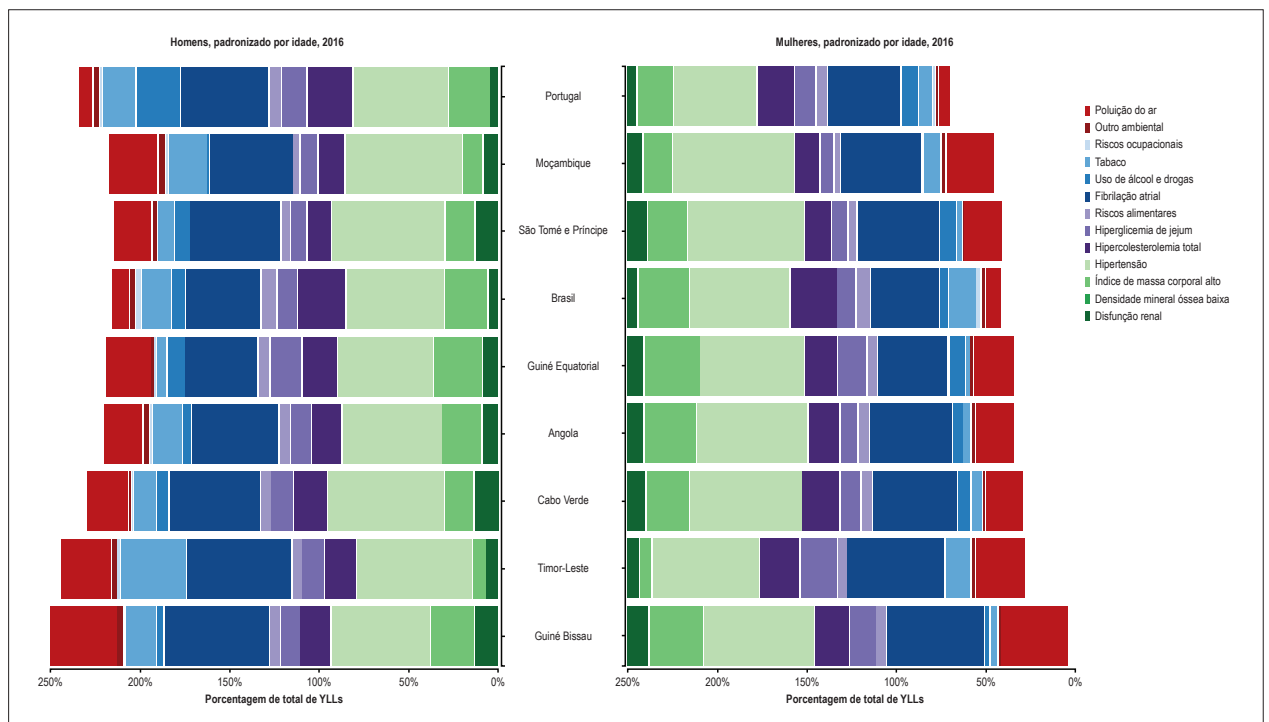


Figura 7 – Influência dos fatores de risco nos anos de vida perdidos (YLLs) devido às doenças cardiovasculares estratificada por sexo, em cada país de língua portuguesa, em 2016.

Artigo Original

Informações detalhadas das métricas de carga de doença relacionadas às DCV e estratificadas pelos PLP estão disponíveis nas Tabelas Suplementares.

Discussão

O português é a sexta língua mais falada do globo, por 244 milhões de pessoas,¹⁶ a quinta mais usada na *Internet*, por 82,5 milhões de cibernautas, e a terceira nas redes sociais *Facebook* e *Twitter*, por 58,5 milhões de utilizadores.¹⁷ Segundo estimativas do governo português, tendo em conta a evolução demográfica, até 2050 o número de pessoas no mundo que falará a língua portuguesa deverá aumentar para 335 milhões. A previsão é de que a África deverá superar o Brasil em crescimento do uso do português dentro de 50 anos.¹⁶

O português é língua oficial de oito países (Portugal, Brasil, Angola, Moçambique, Guiné-Bissau, Cabo Verde, São Tomé e Príncipe, Timor Leste). Apesar da incorporação de vocábulos nativos e de modificações gramaticais e de pronúncia próprias de cada país, as línguas mantêm uma unidade com o português de Portugal, de onde foram colônias quando do processo expansivo daquela nação. A independência do domínio português ocorreu em períodos diversos, sendo que a Guiné Equatorial pertenceu ao império português somente até 1778, sendo posteriormente foi cedida para a Espanha, e o Brasil foi colônia até 1822. As demais nações tiveram sua independência reconhecida por Portugal entre os anos de 1973 e 1975. Porém, a influência cultural de Portugal nesses países foi bastante marcante, exemplificada pela religião oficial ser a católica em sua maioria, os sobrenomes de origem portuguesa serem predominantes, bem como a organização dos sistemas de saúde, que são semelhantes em vários aspectos.^{2,18}

Ainda que mantenham uma identidade cultural, o desenvolvimento socioeconômico ocorreu de forma heterogênea. O SDI, em 2015, era tão baixo quanto 0,28 e 0,29 na Guiné-Bissau e Moçambique, respectivamente, embora no Brasil (0,66) e na Guiné Equatorial (0,61) se aproximasse mais daquele observado em Portugal (0,75). O mesmo ocorreu com o Produto Interno Bruto per capita (PIB per capita), quantificado em dólares americanos no mesmo ano, que variaram entre 606 e 611 - na Guiné-Bissau e Moçambique, 20.247 e 21.619 - na Guiné Equatorial e Portugal, respectivamente. Os gastos públicos com saúde representaram percentuais diversos, estando em 2013 na faixa de 2% a 3% do PIB da maioria desses países, destacando-se Portugal e Timor-Leste com percentuais mais elevados, que variaram entre 9,1% e 10,4%, respectivamente, enquanto o Brasil se encontra em um nível intermediário, atualmente com 4% do PIB.²

Um aspecto importante dos resultados deste estudo é mostrar que em todos os PLP, com exceção de Guiné Bissau, foram observadas as reduções das taxas de mortalidade por DCV padronizadas por idade de 1990 a 2016. De forma global, o período foi marcado pela redução da mortalidade por DCV padronizada por idade em todos os países de alta renda e em alguns de renda intermediária, embora pouca modificação pôde ser observada na maioria dos países da África Subsaariana (ASS).⁷ Nos PLP, houve uma forte correlação positiva entre o SDI e a redução das taxas de mortalidade por DCV padronizadas por idade observada nos últimos 27 anos.

No entanto, esse padrão não foi homogêneo sugerindo que outros fatores¹⁹ poderiam estar associados com as reduções de mortalidade observadas.

No Brasil e em Portugal essa correlação foi mais estreita. A queda nas taxas de mortalidade padronizadas por idade no Brasil, associadas ao aumento da expectativa de vida, e manutenção da mortalidade proporcional em torno de 30%, de 1990 a 2016, apontam para maior relevância da redução do componente de mortalidade precoce.²⁰ A melhoria das desigualdades sociais observadas no Brasil e em alguns PLP pode ter contribuído para essa redução de mortalidade heterogênea em relação aos demais países da ASS.²¹

É importante ressaltar que, no total de óbitos ocorridos na ASS, em 2015, a cardiopatia isquêmica representou a quinta causa de morte, precedida pelas causas infecciosas, em ambos os sexos; o acidente vascular encefálico (AVE) hemorrágico, a sétima; o diabetes *mellitus*, a oitava; e o AVE isquêmico, a décima-quinta causa de óbitos, em ambos os sexos.¹⁸ Por outro lado, em 2016, nos PLP, as DCV representaram a primeira causa de óbito em quase todos os países, excetuando-se na Guiné-Bissau, onde foi a segunda, e em Moçambique e na Guiné Equatorial, onde foi a terceira maior causa de óbito, em ambos os sexos. As cardiopatias isquêmicas predominaram em todos os PLP, excetuando-se em Moçambique e São Tomé e Príncipe. Esse padrão discordou do observado nos demais países da ASS,¹⁸ sugerindo uma similaridade entre os PLP.

Os DALYs foram reduzidos nos PLP ao longo da série temporal, de 1990 a 2016, provavelmente refletindo uma melhoria nos cuidados de saúde dessas populações.²² Os DAYLs se deveram principalmente às cardiopatias isquêmicas e às DCbV nesse grupo de países. Essa redução foi maior nos que apresentaram maiores SDI. Porém, o SDI não explicou de forma relevante a redução dos DALYs por DCV em uma análise do GBD de 1990-2013, principalmente devido a heterogeneidade do conjunto dos países observados.²²

Os níveis de pressão sistólica e diastólica diminuíram de 1995 a 2015 em grande parte dos países de alta renda.²³ Esse efeito não ocorreu na maioria dos países da ASS,²³ o que poderia explicar a predominância da DCbV como componente mais importante da mortalidade por DCV nos países da ASS, para a qual também contribuíram o aumento da massa corporal e os fatores dietéticos.²⁴ O mesmo ocorreu nos PLP, onde a hipertensão arterial e os fatores dietéticos tiveram influência mais relevante, em ambos os sexos, para os DAYLs em decorrência das DCV. Destaca-se a importância dos fatores de risco dietéticos na maioria dos PLP, sob influência do padrão alimentar globalizado, com alimentos ultra processados, com excesso de açúcares e gorduras, modificando padrões alimentares tradicionais mais saudáveis. Esses fatores de risco podem ser modificados mediante a promoção de políticas de alimentação saudável, taxação de alimentos ultra processados, subsídios a alimentos saudáveis como frutas, legumes e hortaliças.^{25,26}

As populações africanas são caracterizadas por uma grande diversidade genética e representam o repositório do material genético do homem moderno que se espalhou pelo mundo nos últimos 100 mil anos, possuindo adaptações genéticas em resposta aos diferentes climas, dietas, ambientes geográficos e agentes infecciosos aos quais foram expostos.²⁷ As variações genéticas da ASS foram modeladas

por similaridades geográficas e etnolinguísticas.²⁸ Também foi observado que, nas populações europeias, similaridades linguísticas se mostraram melhores preditores das diferenças genômicas, quando comparadas às diferenças geográficas.²⁹ As complexas interações genéticas com os fatores ambientais e sociodemográficos poderão nos ajudar no entendimento da ocorrência heterogênea das DCV.³⁰

Ainda que a qualidade da completude dos dados coletados e estimados tenha variado entre os diferentes PLP, houve melhora evolutiva nos anos mais recentes da série temporal,⁴ apontando para a importância de investimento nos sistemas nacionais de registros vitais e de autópsia verbal para o entendimento da carga das DCV nesses países.

Limitações e forças

As limitações dos modelos analíticos do estudo GBD foram detalhadamente discutidas previamente.^{4-6,8} Apesar da melhora progressiva na completude dos dados de prevalência e morbidade em alguns PLP, as estimativas do estudo GBD 2016 indicam que a integridade e a qualidade desses dados têm ampla heterogeneidade. Como exemplo, a cobertura dos dados sobre óbitos é superior a 95% em países como Brasil e Portugal, contrastando com índices muito baixos ou dados inexistentes de PLP da ASS.^{4,8} É possível ter ocorrido uma inadequação dos modelos do estudo GBD para os diferentes países em alguns grupos de doenças, sobretudo aquelas não notificáveis e sob menor atenção epidemiológica como, por exemplo, o enquadramento da América Latina como região não endêmica para cardiopatia reumática, que contrasta com dados primários de prevalência.^{31,32}

Além disso, as diferenças e particularidades socioculturais, demográficas, econômicas e étnicas entre os PLP dificultam sua captura pelos modelos do GBD. Tais diferenças são frequentemente associadas a hábitos de vida, comportamentos de saúde e fatores de risco que afetam a carga global de DCV. Ademais, apesar da colonização em comum e das similaridades culturais, os fatores históricos e o padrão de desenvolvimento das sociedades diferem significativamente entre os PLP.²

Apesar dessas limitações, o GBD constitui-se na iniciativa mais robusta e abrangente do ponto de vista epidemiológico para as estimativas da carga de DCV, sendo especialmente útil por possibilitar comparações padronizadas entre os países, inclusive com os PLP nos quais dados primários são ainda escassos. As limitações relatadas em geral não invalidam a importância deste estudo para a avaliação epidemiológica das DCV nos PLP, visando à elaboração de estratégias educativas, preventivas e terapêuticas mais adequadas à realidade de cada país, conhecidas suas diferenças sociodemográficas, econômicas e culturais.

A principal força desta análise é demonstrar consistentemente que a importância das DCV como causa de morte vem crescendo nos PLP. Apesar de a mortalidade ter reduzido ou se mantido estável em países com melhores SDI – com redução significativa das taxas padronizadas por idade – o mesmo padrão não foi observado naqueles com piores SDI, indicando um importante impacto das DCV e sua associação com fatores socioeconômicos. As estimativas do GBD têm grande relevância para a contínua reavaliação de políticas preventivas e de promoção de saúde e também para a formulação, planejamento e adequação de novas estratégias a serem implantadas. Tendências regionais de morbidade e

mortalidade precoce por alguns grupos de DCV, especialmente nos países com menores SDI e sistemas de saúde menos estruturados, devem ser levadas em conta, buscando-se a individualização dos modelos de ação para países com origem cultural semelhante, mas realidades de saúde tão diversas.

Conclusão

Os dados apresentados mostram que existem grandes diferenças na importância relativa da carga de DCV nos PLP e indicam que essas diferenças estão relacionadas às condições socioeconômicas de determinado país. Entre as DCV, a DIC é a principal causa de morte em todos os PLP, com exceção de Moçambique e São Tomé e Príncipe, onde as DCbV são a principal causa. Os fatores de risco atribuíveis mais relevantes para as DCV são comuns entre os PLP, sendo eles a hipertensão arterial e os fatores dietéticos. Possivelmente os fatores genéticos, implícitos na identidade cultural, os fatores inerentes ao hospedeiro, bem como as enormes desigualdades sociais tenham contribuído para a explicação das mortalidades observadas. A colaboração entre os PLP poderá permitir que experiências exitosas no combate às DCV sejam compartilhadas entre esses países.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Oliveira GMM, Malachias, MVB, Ribeiro AL; Obtenção de dados: Reis GMA, Ribeiro AL, Brant LCC, Souza MFM, Malta DC, Teixeira RA; Roth GA, Análise e interpretação dos dados: Brant LCC, Reis GMA, Ribeiro AL, Nascimento BR; Análise estatística: Teixeira RA, Brant LCC, Ribeiro, AL, Roth GA; Obtenção de financiamento: Souza MFM, França E; Redação do manuscrito: Nascimento, BR, Brant, LCC, Oliveira GMM; Roth GA; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Todos os autores.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O Ministério da Saúde é responsável pelo financiamento do estudo GBD Brasil (Fundo Nacional de Saúde, projeto número 17217.9850001 /17-018). Ribeiro é apoiado em parte pelo CNPq (Bolsa de produtividade em pesquisa, 310679/2016-8 e IATS, 465518/2014-1) e pela FAPEMIG (Programa Pesquisador Mineiro, PPM-00428-17).

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 Universidade Federal de Minas Gerais sob o número de protocolo 62803316.7.0000.5149. 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. World Health Organization. (WHO). Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. Geneva (Switzerland); 2013.
2. Comunidade dos Países de Língua Portuguesa - 2017 (CPLP). [Acesso em 2017 nov 110]. Disponível em: <https://www.cplp.org/>
3. Institute for Health Metrics and Evaluation. Global Burden of Disease (GBD). Seattle (WA): University of Washington; 2017.
4. Naghavi M, Abajobir AA, Abaffati C. GBD Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1151-210.
5. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1211-59.
6. GBD DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1260-344.
7. Roth GA, Johnson C, Abajobir A, Abd-Allah F, Abera SF, Abyu G, et al. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(1):1-25.
8. GBD Mortality Collaborators. Global, regional, and national under-5 mortality, adult mortality, age-specific mortality, and life expectancy, 1970-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1084-150.
9. Murray CJ, Lopez AD. Measuring the global burden of disease. *N Engl J Med*. 2013;369(5):448-57.
10. França EB, Passos VM, Malta DC, Duncan BB, Ribeiro AL, Guimarães MD, et al. Cause-specific mortality for 249 causes in Brazil and states during 1990-2015: a systematic analysis for the global burden of disease study 2015. *Popul Health Metr*. 2017;15(1):39.
11. Franca E, de Abreu DX, Rao C, Lopez AD. Evaluation of cause-of-death statistics for Brazil, 2002-2004. *Int J Epidemiol*. 2008;37(4):891-901.
12. Foreman KJ, Naghavi M, Ezzati M. Improving the usefulness of US mortality data: new methods for reclassification of underlying cause of death. *Popul Health Metr*. 2016 Apr 28;14:14.
13. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1459-544.
14. Salomon JA, Haagsma JA, Davis A, de Noordhout CM, Prolinder S, Havelaar AH, et al. Disability weights for the Global Burden of Disease 2013 study. *Lancet Glob Health*. 2015;3(11):e712-23.
15. Haagsma JA, Maertens de Noordhout C, Polinder S, Vos T, Havelaar AH, Cassini A, et al. Assessing disability weights based on the responses of 30,660 people from four European countries. *Popul Health Metr*. 2015 Apr 3;13:10.
16. Camões - Instituto da Cooperação e da Língua. Ministério dos Negócios Estrangeiros; 2017. [Acesso em 2017 nov 22]. Disponível em: <http://www.instituto-camoes.pt/>
17. Internet World Stats. Usage and Population Statistics. Miniwatts Marketing Group; 2017. [Accessed in 2017 Nov 22]. Available from: <http://www.internetworldstats.com/stats.htm/>
18. Agyepong IA, Sewankambo N, Binagwaho A, Coll-Seck AM, Corrah T, Ezech A, et al. The path to longer and healthier lives for all Africans by 2030: the Lancet Commission on the future of health in sub-Saharan Africa. *Lancet*. 2018;390(10114):2803-59.
19. Wilkinson RG, Pickett K. Por que uma sociedade mais igualitária é melhor para todos. Rio de Janeiro: Editora Civilização Brasileira; 2015.
20. Ribeiro AL, Duncan BB, Brant LC, Lotufo PA, Mill JG, Barreto SM. Cardiovascular health in Brazil: trends and perspectives. *Circulation*. 2016;133(4):422-33.
21. Marmot M. Brazil: rapid progress and the challenge of inequality. *Int J Equity Health*. 2016;15(1):177.
22. GBD Healthcare Access Quality Collaborators. Healthcare Access and Quality Index based on mortality from causes amenable to personal health care in 195 countries and territories, 1990-2015: a novel analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2017;390(10110):231-66.
23. Feigin VL, Roth GA, Naghavi M, Parmar P, Krishnamurthi R, Chugh S, et al; Global Burden of Diseases, Injuries and Risk Factors Study 2013 and Stroke Experts Writing Group. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Neurol*. 2016;15(9):913-24.
24. NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet*. 2017;389(10064):37-55.
25. World Health Organization (WHO). Global action plan for the prevention and control of NCDs 2013-2020. [Accessed in 2017 Apr 12]. Available from: http://www.who.int/nmh/events/ncd_action_plan/en/
26. World Health Organization (WHO). Governance: updating appendix 3 of the WHO global NCD action plan 2013-2020. [Internet]. [Accessed in 2017 Apr 12]. Available from: http://who.int/ncds/management/WHO_Appendix_BestBuys.pdf.
27. Lambert CA, Tishkoff SA. Genetic structure in African populations: implications for human demographic history. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 2009;74:395-402.
28. Busby GBJ, Band G, Le AS, Side Q, Jallaw N, Bougama F, et al. Admixture into and within sub-Saharan Africa. *Elife*. 2016 Jun 21;5. pii:e15266.
29. Longobardi G, Ghirotto S, Guardiano C, Tassi F, Benazzo A, Ceolin A, et al. Across language families: genome diversity mirrors linguistic variation within Europe. *Am J Phys Anthropol*. 2015;157(4):630-40.
30. Kullo IJ, Ding K. Patterns of population differentiation of candidate genes for cardiovascular disease. *BMC Genet*. 2007 Jul 12;8:48.
31. Nascimento BR, Beaton AZ, Nunes MC, Lopes EL, Rezende VM, Landay T, et al. Echocardiographic prevalence of rheumatic heart disease in Brazilian schoolchildren: Data from the PROVAR study. *Int J Cardiol*. 2016 Sep 15;219:439-45.
32. Ribeiro GS, Tartof SY, Oliveira DW, Guedes AC, Reis MG, Riley LW, et al. Surgery for valvular heart disease: a population-based study in a Brazilian urban center. *PloS One*. 2012;7(5):e37855.



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

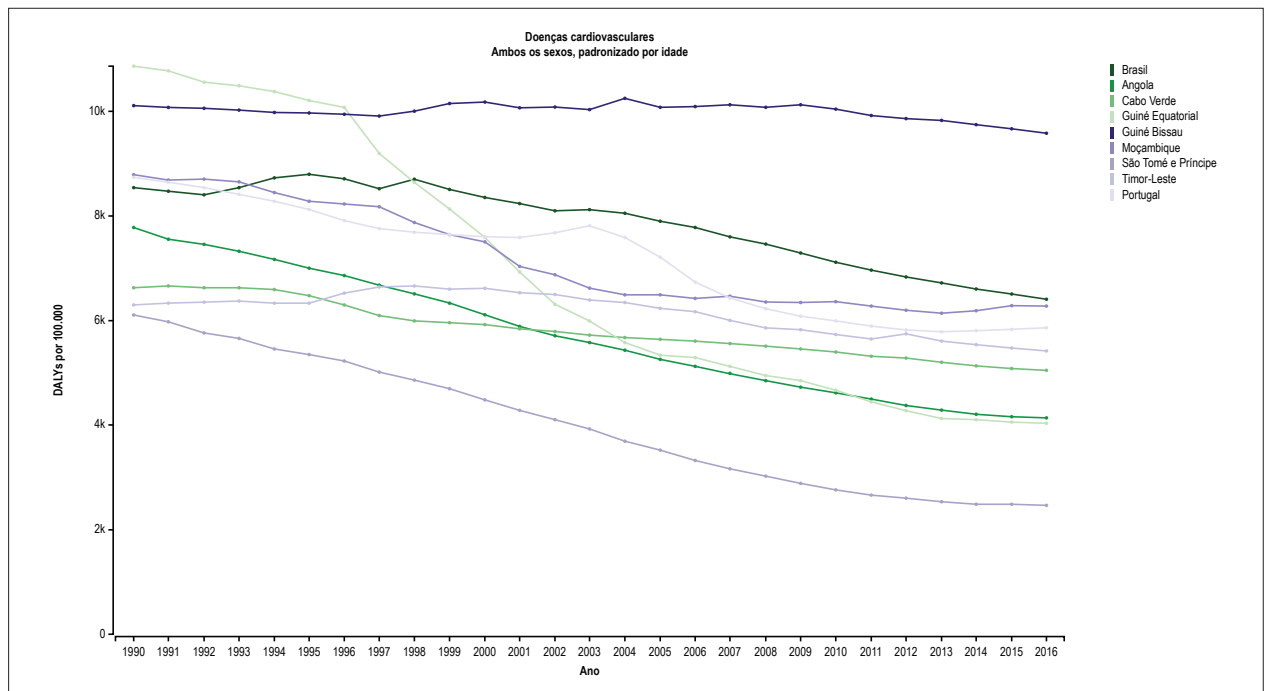


Figura Suplementar 1 – Anos saudáveis de vida perdidos (DALY) ajustados por idade atribuídos às doenças cardiovasculares (DCV) nos países de língua portuguesa, de 1990 a 2016.

Ambos os sexos, todas as idades, 1990, percentagem do total de mortes									
	Angola	Brasil	Cabo Verde	Guiné Equatorial	Guiné Bissau	Moçambique	Portugal	São Tomé e Príncipe	Timor-Leste
Desnutrição	1	4	1	1	1	1	13	1	1
Saneamento básico e higiene	2	10	4	5	3	2	13	3	2
Polição do ar	3	5	3	2	2	3	8	2	3
Hipertensão arterial	4	1	2	3	5	4	1	4	5
Riscos alimentares	5	3	5	4	4	5	2	5	6
Tabaco	6	2	6	9	7	6	4	7	4
Hiperglicemia de jejum	7	8	8	7	8	8	5	9	7
Índice de massa corporal alto	8	7	11	8	10	12	7	10	11
Hipercolesterolemia total	9	6	9	10	11	9	6	11	8
Uso de álcool e drogas	10	9	7	6	6	13	3	8	14
Riscos ocupacionais	11	12	14	12	14	11	11	13	10
Disfunção renal	12	11	10	11	9	10	10	6	9
Sexo desprotegido	13	14	12	13	12	7	15	12	13
Baixa atividade física	14	13	13	14	13	14	9	14	12
Outro ambiental	15	15	15	15	15	15	12	15	15
Densidade mineral óssea baixa	15	15	15	15	15	15	14	15	17
Abuso sexual & violência	17	17	17	17	17	17	17	17	16

Ambos os sexos, todas as idades, 2016, percentagem do total de mortes									
	Angola	Brasil	Cabo Verde	Guiné Equatorial	Guiné Bissau	Moçambique	Portugal	São Tomé e Príncipe	Timor-Leste
Desnutrição	1	13	11	2	1	2	15	3	4
Saneamento básico e higiene	2	16	13	11	7	6	16	10	8
Hipertensão arterial	3	1	1	4	4	3	1	1	1
Polição do ar	4	8	3	3	2	4	9	2	3
Riscos alimentares	5	2	2	7	3	5	2	4	2
Sexo desprotegido	6	12	10	1	5	1	13	12	11
Uso de álcool e drogas	7	6	7	5	10	9	3	5	14
Índice de massa corporal alto	8	3	6	6	6	10	6	8	10
Tabaco	9	4	5	9	9	7	5	7	5
Hiperglicemia de jejum	10	5	4	8	8	8	4	9	6
Hipercolesterolemia total	11	7	9	10	12	11	7	11	7
Disfunção renal	12	9	8	12	12	12	8	6	9
Riscos ocupacionais	13	10	14	14	12	14	11	14	13
Baixa atividade física	14	11	12	15	13	15	10	13	12
Abuso sexual & violência	15	17	17	13	16	13	17	17	17
Densidade mineral óssea baixa	16	15	16	16	17	16	14	15	16
Outro ambiental	17	14	15	17	15	17	12	16	15

Figura Suplementar 2 – Mortalidade atribuível a fatores de risco nos países de língua portuguesa, em 1990 e 2016.

Doenças Cardiovasculares em Português: A Importância da Medicina Preventiva

Cardiovascular Diseases in Portuguese: The Importance of Preventive Medicine

Fausto J. Pinto

Clínica Universitária de Cardiologia, CAML, CCUL, Universidade de Lisboa, Lisboa - Portugal

Minieditorial referente ao artigo: *Epidemiologia das Doenças Cardiovasculares em Países de Língua Portuguesa: Dados do "Global Burden of Disease", 1990 a 2016*

As doenças cardiovasculares (DCV) representam a principal causa de mortalidade e morbidade em todo o mundo.¹ Muitas dessas patologias cardiovasculares deixam sequelas significativas com repercussão maior na vida das pessoas afetadas, daí a relevância de se conhecer bem a sua importância, bem como os fatores associados, de forma a desenvolver as medidas preventivas que permitam reduzir o seu impacto.²⁻⁴

O trabalho apresentado neste número dos *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*⁵ faz uma avaliação epidemiológica das DCV nos países de língua oficial portuguesa (PLP) no período de 1996 a 2016, sendo, nesse sentido, absolutamente inédito e, como tal, muito relevante. Apesar de algumas limitações, sempre presentes em trabalhos desse gênero, é um documento de grande mérito e que permite tirar conclusões muito interessantes. Desde logo, o fato de fazer uma análise numa perspectiva diferente da habitual, incidindo num conjunto de países dispersos pelo mundo, tendo a língua e uma base cultural comum, mas inseridos em pontos geográficos totalmente distintos. Naturalmente que, num estudo desse gênero, o impacto dos aspectos locais, como estruturas sanitárias, políticas de saúde, condições económico-políticas, entre outras, nos resultados observados tem de ser devidamente enquadrado, o que é feito com bastante elegância nesse trabalho. Os autores concluem, de forma clara, que existem grandes diferenças na importância relativa da carga de DCV nos diferentes PLP e indicam que essas diferenças estão diretamente relacionadas com as condições socioeconómicas de determinado país. Entre as DCV, a doença isquémica coronariana é a principal causa de morte em todos os PLP, com exceção de Moçambique e São Tomé e Príncipe. Também se conclui que os fatores de risco atribuíveis mais relevantes para as DCV são comuns entre os PLP, sendo eles a hipertensão arterial e os fatores dietéticos. Os autores também concluem que "Possivelmente os fatores genéticos, implícitos na identidade cultural, os fatores inerentes ao hospedeiro, bem como as enormes

desigualdades sociais tenham contribuído para a explicação das mortalidades observadas". Um outro ponto a se realçar consiste na observação de uma redução generalizada de mortalidade por DCV, que, embora não tendo a mesma intensidade em todos os países, foi um denominador comum.

A introdução de várias estratégias terapêuticas, quer com fármacos, quer com dispositivos médicos, tem permitido reduzir substancialmente a mortalidade das DCV, em geral. De fato, os avanços diagnósticos terapêuticos na área cardiovascular traduzem-se, hoje, numa contribuição de cerca de 80% no aumento de esperança de vida da população mundial. Trata-se, pois, de um feito excepcional. Contudo, sabe-se hoje em dia que, ao mesmo tempo que a mortalidade tem baixado, há vários fatores de risco que são responsáveis pelo aumento da prevalência das DCV. Hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia, obesidade, tabagismo são algumas das situações que têm contribuído para um aumento generalizado da prevalência das DCV. É, pois, importante realçar que, apesar dos avanços terapêuticos significativos, medidas preventivas devem ser urgentemente tomadas, nomeadamente no controle dos fatores de risco e na promoção de estilos de vida saudáveis. Existe hoje em dia evidência científica da relação entre a implementação de estratégias de prevenção e a correspondente redução de eventos cardiovasculares e mortalidade.^{6,7} Um exemplo disto é o impacto imediato que a introdução de legislação de ambientes sem tabaco tem na incidência de infarto agudo do miocárdio.⁸⁻¹⁰ A redução nas taxas de hospitalização tem sido acompanhada de reduções significativas nas taxas de mortalidade⁵ quer na fase aguda quer no *follow-up*, refletindo o uso disseminado de tratamentos baseados na evidência, como sejam terapêuticas de reperfusão e fármacos para prevenir progressão da doença coronária. Muitas dessas intervenções também são protetores contra outras manifestações de DCV, tal como o acidente vascular cerebral.

O trabalho mencionado vem, de certa forma, confirmar esses aspectos e reforçar a necessidade de políticas de medicina preventiva, que têm claramente demonstrado serem de grande eficácia quando implementadas de forma adequada. Vem também trazer, pela primeira vez, um conjunto vasto e robusto de dados sobre um grupo de países, que, embora com situações específicas, também partilham várias similaridades. Esse documento deve ser devidamente divulgado junto das respectivas autoridades sanitárias, a fim de poder reforçar a implementação das medidas necessárias para ajudar a reduzir o impacto das DCV nos respectivos países. É, acima de tudo, um excelente exemplo de cooperação que deve ser devidamente realçado e replicado. Parabéns aos seus autores, em particular, e à comunidade cardiológica de língua portuguesa, em geral.

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares / mortalidade; Doenças Cardiovasculares / prevenção & controle; Morbidade; Fatores de Risco; Isquemia Miocárdica; Terapêutica / tendências; Comunidades dos Países de Língua Portuguesa.

Correspondência: Fausto J. Pinto •

Clínica Universitária de Cardiologia, CAML, CCUL, Universidade de Lisboa, Lisboa - Portugal
email: faustopinto@medicina.ulisboa.pt

DOI: 10.5935/abc.20180103

Referências

1. Timmis A, Townsend N, Gale C, Grobbee R, Maniadakis N, Flather M, et al; Atlas Writing Group. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2017. *Eur Heart J*. 2018;39(7):508-79.
2. Lopez-Sendon J, Gonzalez-Juanatey JR, Pinto FJ, Castillo JC, Badimon L, Dalmau R, et al. Quality markers in cardiology: measures of outcomes and clinical practice--a perspective of the Spanish Society of Cardiology and of Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Eur Heart J*. 2016;37(1):12-23.
3. Arena R, Guazzi M, Lianov L, Whitsel L, Berra K, Lavie CJ, et al. Healthy lifestyle interventions to combat noncommunicable disease-a novel nonhierarchical connectivity model for key stakeholders: a policy statement from the American Heart Association, European Society of Cardiology, European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, and American College of Preventive Medicine. *Eur Heart J*. 2015;36(31):2097-109.
4. Andrade JP, Pinto FJ, Arnett DK. (editors). Prevention of cardiovascular diseases - from current evidence to clinical practice. New York: Springer; 2015.
5. Nascimento BR, Brant LCC, Oliveira GMM, Malachias MVB, Reis GMA, Teixeira RA, et al. Epidemiologia das doenças cardiovasculares em países de Língua Portuguesa: dados do "Global Burden of Disease", 1990 a 2016. *Arq Bras Cardiol*. 2018; 110(6):500-511.
6. Smolina K, Wright FL, Rayner M, Goldacre MJ. Determinants of the decline in mortality from acute myocardial infarction in England between 2002 and 2010: linked national database study. *BMJ*. 2012;344:d8059. Erratum in: *BMJ*. 2013;347:f7379.
7. O'Flaherty M, Buchan I, Capewell S. Contributions of treatment and lifestyle to declining CVD mortality: why have CVD mortality rates declined so much since the 1960s? *Heart*. 2013;99(3):159-62.
8. Abreu D, Sousa P, Matias-Dias C, Pinto FJ. Longitudinal Impact of the Smoking Ban Legislation in Acute Coronary Syndrome Admissions. *Biomed Res Int*. 2017;2017:6956941.
9. Mackay DF, Irfan MO, Haw S, Pell JP. Meta-analysis of the effect of comprehensive smoke-free legislation on acute coronary events. *Heart*. 2010;96(19):1525-30.
10. Cox B, Vangronsveld J, Nawrot TS. Impact of stepwise introduction of smoke free legislation on population rates of acute myocardial infarction deaths in Flanders, Belgium. *Heart*. 2014;100(18):1430-5.



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

Características Relacionadas à Síndrome Metabólica em Indivíduos com Hipertensão Controlada e Hipertensão Resistente

Metabolic Syndrome-Related Features in Controlled and Resistant Hypertensive Subjects

Arthur Santa Catharina,¹ Rodrigo Modolo,¹ Alessandra Mileni Versuti Ritter,¹ Andréa Rodrigues Sabbatini,¹ Heno Ferreira Lopes,² Heitor Moreno Junior,¹ Ana Paula de Faria¹

Faculdade de Ciências Médicas - Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP),¹ Campinas, SP – Brasil

Instituto do Coração (InCor) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,² São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Fundamentos: A síndrome metabólica (SM) é comum em pacientes hipertensos. As características clínicas e os potenciais biomarcadores da SM na presença de hipertensão e hipertensão resistente (HR) representam uma ampla área de interesse a ser investigada.

Objetivo: O objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência de SM e as características clínicas associadas à síndrome em indivíduos com hipertensão resistente e leve a moderada.

Métodos: Este estudo transversal incluiu 236 pacientes, (i) 129 pacientes com hipertensão leve a moderada e (ii) 107 pacientes com HR. Medimos a pressão arterial (PA), parâmetros bioquímicos e os níveis de adipocinas dos pacientes, além de microalbuminúria (MA), hipertrofia cardíaca e rigidez arterial. Foi adotado o nível de significância de alfa 0,05.

Resultados: A SM esteve presente em 73% dos pacientes com HR e 60% daqueles com hipertensão leve a moderada. Na análise de regressão múltipla, a MA (odds ratio = 8,51; $p = 0,01$), a razão leptina/adiponectina (RLA) (odds ratio = 4,13; $p = 0,01$) e a HR (odds ratio = 3,75; $p = 0,03$) foram independentemente associadas com a presença de SM, excluindo-se potenciais fatores de confusão.

Conclusões: Nossos resultados sugerem que tanto hipertensos resistentes como hipertensos controlados apresentam alta prevalência de SM. Além disso, distúrbios metabólicos relacionados à SM podem causar alterações precoces renais e hormonais, e a RLA parece ser útil como biomarcador confiável para identificar indivíduos hipertensos em risco de desenvolverem SM. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(6):514-521)

Palavras-chave: Síndrome Metabólica / diagnóstico; Doenças Cardiovasculares / mortalidade; Colesterol; Circunferência da Cintura; Triglicérides.

Abstract

Background: Metabolic syndrome (MetS) is widespread among hypertensive patients. Clinical features and potential biomarkers of MetS in the presence of hypertension and resistant hypertension (RHTN) represent a great area of interest for investigation.

Objective: The purpose of this study was to evaluate the prevalence of MetS and the clinical features associated with it in resistant and mild to moderate hypertensives.

Methods: This cross-sectional study included 236 patients, (i) 129 mild to moderate hypertensive patients and (ii) 107 patients with RHTN. We measured blood pressure (BP) and adipokines levels, and performed bioelectrical impedance analysis. Microalbuminuria (MA), cardiac hypertrophy and arterial stiffness were also assessed. The significance level of $\alpha = 0.05$ was adopted.

Results: We found a MetS prevalence of 73% in resistant and 60% in mild-to-moderate hypertensive patients. In a multiple regression analysis, MA (odds ratio = 8.51; $p = 0.01$), leptin/adiponectin ratio (LAR) (odds ratio = 4.13; $p = 0.01$) and RHTN (odds ratio = 3.75; $p = 0.03$) were independently associated with the presence of MetS apart from potential confounders.

Conclusions: Our findings suggest that both resistant and controlled hypertensive subjects have a high prevalence of MetS. In addition, MetS-related metabolic derangements may cause early renal and hormonal changes. Finally, LAR may be useful as a reliable biomarker for identifying those hypertensive subjects who are at risk for developing MetS. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(6):514-521)

Keywords: Metabolic Syndrome / diagnosis; Cardiovascular Diseases / mortality; Cholesterol; Waist Circumference; Triglycerides.

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

Correspondência: Arthur Santa Catharina •

Rua Manoel Avelino, 09. CEP 13450-445, Vila Linópolis, Santa Bárbara d'Oeste, Campinas, SP – Brasil

E-mail: arthurscatharina@gmail.com

Artigo recebido em 03/08/2017, revisado em 15/11/2017, aceito em 01/12/2017

DOI: 10.5935/abc.20180076

Introdução

A Síndrome Metabólica (SM) é um grupo de distúrbios metabólicos que acomete aproximadamente um quarto da população adulta em todo o mundo, o que a torna um sério desafio na saúde pública.¹ A SM foi descrita em 1988² e, desde então, várias organizações científicas tentam formular uma definição geral para a síndrome. A definição do Programa Nacional de Educação sobre o Colesterol – Paineis de Tratamento do Adulto III (*National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III*) (NCEP-ATPIII)³ tornou-se a mais utilizada, provavelmente porque ela propõe uma abordagem simples para o diagnóstico de SM a partir de fatores de risco facilmente mensuráveis.

A relação entre a SM e doenças cardiovasculares (DCVs) é notável.⁴ Na maior meta-análise sobre o tema envolvendo quase um milhão de pacientes, a SM associou-se com um risco duas vezes maior para DCV, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, e mortalidade por DCV, e 1,5 vez maior risco de mortalidade por todas as causas.⁴

O impacto prognóstico negativo da SM também foi observado em pacientes com hipertensão.⁵ Estudos demonstraram uma alta prevalência de lesão de órgão-alvo em pacientes com SM assintomáticos, tais como hipertrofia ventricular esquerda (HVE), elevada taxa de excreção de albumina urinária e enrijecimento arterial.⁵ A maioria desses pacientes apresentaram uma produção desregulada de adipocinas.⁶ A adiponectina, uma adipocina com atividade antiaterogênica, de sensibilização à insulina, oxidação lipídica e vasodilatadora⁷ está diminuída em obesos e em indivíduos com hipertensão essencial e resistente.⁸ Contudo, existem poucos dados sobre SM, hipertensão resistente (HR) e hipertensão leve a moderada. Assim, este estudo teve como objetivo avaliar a prevalência de SM e características clínicas associadas com SM em pacientes com HR e hipertensão leve a moderada.

Métodos

População do estudo

Neste estudo transversal, uma amostra de conveniência de 107 pacientes com HR e 129 com hipertensão leve a moderada, acompanhados regularmente no Ambulatório de HR e no Ambulatório de Hipertensão da Universidade Estadual de Campinas (Campinas, SP, Brasil), foram incluídos e classificados em pacientes com SM ($n = 157$) e sem SM ($n = 79$). Indivíduos elegíveis que concordaram em participar do estudo foram rastreados para serem acompanhados por um período de 6 meses a fim de se excluir (i) hipertensão secundária (feocromocitoma, coarctação da aorta, síndrome de Cushing, síndrome de Conn, estenose da artéria renal e apneia obstrutiva do sono) e (ii) hipertensão pseudorresistente, incluindo baixa adesão medicamentosa (verificada por contagem de comprimidos) e hipertensão do jaleco branco (verificada por monitorização ambulatorial da pressão arterial – MAPA).

O diagnóstico de HR foi realizado de acordo com as recomendações mais recentes da Associação Americana do Coração (American Heart Association Scientific Statement),⁹

que definem (1) os níveis da pressão arterial (PA) caracterizados como hipertensão apesar do uso de pelo menos três agentes anti-hipertensivos de diferentes classes ou (2) PA controlada após o uso de quatro ou mais medicamentos. Um dos três medicamentos deve ser um diurético, e todos os medicamentos deveriam ser prescritos em doses ótimas. Hipertensão leve a moderada (estágios 1 e 2) foi definida de acordo com as diretrizes da Sociedade Europeia de Hipertensão (2013) (*2013 European Society of Hypertension, ESH*),¹⁰ sua última publicação sobre hipertensão essencial. Os critérios de exclusão foram presença de doença arterial coronariana ou doença cerebrovascular com evidência clínica, disfunção renal ou hepática importante, infarto do miocárdio, e doença vascular periférica.

Diagnóstico de SM

O diagnóstico de SM foi determinado segundo critérios propostos pelo NCEP-ATPIII, revisados em 2005,³ como a presença de pelo menos três dos seguintes critérios: (i) circunferência da cintura ≥ 88 cm para mulheres e ≥ 102 cm para homens, (ii) colesterol HDL < 50 mg/dL para mulheres ou 40 mg/dL para homens, (iii) triglicerídeos ≥ 150 mg/dL (ou em uso de fibratos), (iv) pontos de corte para PA de $\geq 130/85$ mmHg (em uso de anti-hipertensivos), e (v) glicose de jejum ≥ 100 mg/dL (ou em tratamento para diabetes tipo 2).

Bioimpedância elétrica (BIA)

Medidas de massa magra (MM), massa gorda (MG) água corporal total (ACT) e taxa metabólica basal (TMB) foram determinadas por BIA pelo aparelho Bioimpedance Analyser 450 (Biodynamics Corporation, Seattle, EUA). As medidas foram realizadas após 4 horas de jejum. Ainda, os pacientes foram orientados a evitar atividade física e a não fumarem antes do exame.

Medida da pressão arterial no consultório e no ambulatório

A pressão arterial sistólica (PAS) e a pressão arterial diastólica (PAD) foram aferidas aproximadamente às 8 horas da manhã no braço direito, utilizando-se um esfigmomanômetro digital validado (HEM-907XL, OMRON Healthcare Inc., Bannockburn, IL, EUA).

A MAPA de 24 horas foi realizada utilizando-se um aparelho automático validado (Spacelabs 90217, Spacelabs Inc, Redmon, WA, EUA), e as medidas foram tomadas a cada 20 minutos. Os pacientes foram orientados a manterem suas atividades diárias habituais e as registrarem em um diário pessoal. Tanto a PA de consultório como a PA ambulatorial foram medidas de acordo com as diretrizes da ESH de 2013.¹⁰

Exames laboratoriais

Os exames laboratoriais analisados foram: glicose de jejum, insulina, hemoglobina glicada (HbA1c), sódio e potássio séricos, cortisol plasmático, colesterol total, lipoproteína de baixa densidade (LDL), lipoproteína de alta densidade (HDL), triglicerídeos, ureia, creatinina e renina. Os valores entre 30 e 300 mg/g para albumina/creatinina urinárias foram usados para classificar os pacientes como

Artigo Original

apresentando microalbuminúria (MA) para comparações de dano renal precoce. As concentrações plasmáticas de adiponectina e leptina (R&D Systems, Mineápolis, EUA) foram determinadas por ELISA, e a aldosterona (Immunotech SAS, Marselha, França) por quimioluminescência, de acordo com as instruções do fabricante.

Velocidade de onda de pulso

A rigidez arterial foi determinada por velocidade de onda de pulso (VOP), em metros por segundo (m/s), dividindo-se a distância entre as artérias carótida e femoral direitas pelo tempo de trânsito de pulso nesses dois locais de interesse. Usamos o aparelho Sphygmocor (AtCor Medical, EUA), sincronizado com o eletrocardiograma. Nós usamos a média de dois valores de VOP nas análises, ou a mediana de três leituras consecutivas caso a diferença entre as duas medidas fosse superior a 0,5 m/s. Rigidez arterial foi considerada se $VOP \geq 10$ m/s, para comparações do dano vascular.¹¹

Ecocardiografia

Medidas do ventrículo esquerdo (VE) foram realizadas segundo recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia (*American Society of Echocardiography*) por ecocardiografia bidimensional em modo M.¹² Os exames foram realizados por dois profissionais especialistas em ecocardiografia e revisados por dois pesquisadores cegos, seguindo-se técnica padrão e aparelho de ultrassom cardiovascular (Siemens Acuson CV70, Munique, Bavaria, Alemanha) com transdutor setorial de multifrequência (2-4 MHz). O índice de massa do ventrículo esquerdo (IMVE) foi calculado, e valores de IMVE > 95 g/m² para mulheres e > 115 g/m² para homens foram considerados como hipertrofia ventricular esquerda (HVE). Os coeficientes de variação intra-observador e entre observadores foram menores que 9,5% para o IMVE.

Análise estatística

Para as variáveis contínuas, foram calculadas média e desvio padrão ou mediana (primeiro e terceiro quartis), e comparadas pelo teste t de Student ou o teste de Mann-Whitney, de acordo com a distribuição dos dados cuja normalidade foi testada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis categóricas foram apresentadas em números absolutos e/ou porcentagens, e comparadas pelo teste do qui-quadrado. Um modelo de regressão logística foi aplicado para determinar a associação das variáveis clínicas com a presença de SM, excluindo-se os potenciais fatores de confusão. Todos os testes estatísticos foram realizados usando-se o programa SigmaPlot, versão 12,5 (Systat software, Inc.) um nível de significância de $\alpha = 0,05$ foi adotado.

Resultados

As características basais de indivíduos hipertensos com e sem SM estão apresentadas na Tabela 1. Nós encontramos uma prevalência de SM de 66% na população hipertensa. Não foram encontradas diferenças entre os grupos quanto à idade, raça e gênero. Como o esperado, o IMC, a CC, a MG e a ACT foram maiores em pacientes hipertensos com SM.

A frequência cardíaca (FC) de consultório foi significativamente maior em pacientes com SM. Não houve diferença entre os grupos quanto à PA de consultório, à PA ambulatorial ou à proporção de pacientes com PA de consultório não controlada ($\geq 140/90$ mmHg). Os pacientes com SM apresentaram maior prevalência de MA em comparação aos pacientes sem SM. A medicação utilizada pelos pacientes foi similar entre os grupos, com exceção dos bloqueadores de canal de cálcio e hipoglicemiantes, que foi maior no grupo com SM (Tabela 1).

Conforme o esperado, a avaliação dos parâmetros bioquímicos mostrou níveis aumentados de triglicerídeos, glicose de jejum e HbA1c em pacientes com SM (Tabela 2).

Por fim, a regressão múltipla logística revelou que a MA, a RLA e a resistência ao tratamento anti-hipertensivo foram independentemente associadas com a presença de SM (Tabela 3).

Discussão

Nossos principais achados sugerem que a MA e a RLA aumentada estão associadas com a presença de SM na população hipertensa, excluindo-se os potenciais fatores de confusão. Além disso, a resistência ao tratamento anti-hipertensivo está fortemente associada com a SM. A alta prevalência dessas condições coexistentes – hipertensão e SM – pode explicar a prevalência aumentada de lesão de órgão-alvo relacionada com hipertensão, tais como excreção urinária aumentada.⁵ Ainda, a lesão renal precoce pode explicar em parte o risco cardiovascular aumentado ocasionado pela SM em pacientes hipertensos, uma vez que esse marcador de lesão de órgão alvo é um preditor bem conhecido de eventos cardiovasculares.¹³ Nesse sentido, a identificação e o tratamento de fatores de risco para DCVs e doenças renais, bem como a detecção precoce de lesão de órgão-alvo relacionada à hipertensão podem afetar diretamente o prognóstico de pacientes hipertensos com SM.¹⁴

Nosso resultado de MA aumentada em pacientes com SM hipertensos é concordante com o relatado em estudos prévios.¹³ Os mecanismos que explicam uma MA aumentada em pacientes com SM incluem: (i) superativação do sistema renina-angiotensina; (ii) aumento no estresse oxidativo e (iii) inflamação.¹⁵ Além disso, a presença de MA pode ser um reflexo de disfunção endotelial e vascular progressiva.¹⁶ Vale mencionar que nós não encontramos diferença nos níveis de PA entre os grupos. Assim, em nosso estudo transversal, a MA está provavelmente associada com outros componentes que compõem a SM. Outra hipótese é a de que o maior uso de bloqueadores de canal de cálcio pelos pacientes hipertensos com SM possa ter levado ao controle da PA, mas não evitado a lesão renal precoce, o que corroboraria vários estudos.¹⁷ Outro aspecto a ser mencionado é o fato de que, apesar do maior uso de drogas hipoglicemiantes pelos pacientes com SM, a HbA1c permaneceu mais elevada nesse grupo. Por outro lado, alguns estudos¹⁸ mostraram que níveis de HbA1c $< 7\%$ estão associados com um menor risco de manifestações clínicas e estruturais da nefropatia diabética em pacientes com diabetes 1 e 2. Por exemplo, o estudo *U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS)*¹⁸ demonstrou uma redução de quase 30% no risco de se desenvolver MA no grupo que recebeu tratamento mais intensivo contra hiperglicemia (HbA1c de 7%).¹⁸

Tabela 1 – Características gerais de pacientes hipertensos com e sem síndrome metabólica

	Pacientes com SM (n = 157)	Pacientes sem SM (n = 79)	Valor de p
Dados clínicos			
Idade (anos)	63 (56 – 70)	65 (56 – 71)	0,39
Raça branca (%)	122 (77)	52 (65)	0,05
Gênero feminino (%)	106 (67)	47 (59)	0,23
IMC (kg/m ²)	31 (27 – 34)	26 (23 – 28)	< 0,01
CC (cm)	100 ± 13	89 ± 12	< 0,01
MM (Kg)	54 (46 – 62)	52 (44 – 63)	0,13
MG (Kg)	24 (19 – 31)	17 (13 – 23)	< 0,01
ACT (%)	74 (72 – 75)	73 (72 – 75)	0,03
TMB (kcal/dia)	1672 (1436 – 1947)	1616 (1369 – 1954)	0,23
PAS consultório (mmHg)	142 (134 – 150)	146 (132 – 154)	0,39
PAD consultório (mmHg)	82 (75 – 89)	82 (80 – 88)	0,44
FC consultório (bpm)	67 (61 – 76)	64 (58 – 72)	0,01
PAS MAPA 24h (mmHg)	128 (118 – 139)	129 (118 – 136)	0,78
PAD MAPA 24h (mmHg)	77(70 – 81)	78 (70 – 86)	0,28
FC MAPA (bpm)	64 ± 14	64 ± 13	0,94
PA consultório não controlada (%)	96 (61)	48 (60)	0,97
LOAs			
MA ≥ 30 (mg.g ⁻¹), n (%)	31 (20)	3 (4)	< 0,01
VOP ≥ 10 (m.s ⁻¹), n (%)	68 (43)	35 (44)	0,94
HVE, n (%)	83 (53)	44 (55)	0,96
Medicamentos			
Anti-hipertensivos (total)	3 (2 – 4)	3 (2 – 4)	0,27
Diuréticos, n (%)	123 (78)	64 (80)	0,75
BCCs, n (%)	112 (71)	42 (52)	< 0,01
IECAs, n (%)	36 (22)	26 (32)	0,13
ARAs, n (%)	108 (69)	48 (60)	0,27
Betabloqueadores, n (%)	67 (43)	28 (35)	0,39
Espironolactona, n (%)	33 (21)	8 (10)	0,06
α-agonista central, n (%)	24 (15)	8 (10)	0,37
Antidiabéticos orais, n (%)	90 (57)	16 (20)	< 0,01
Estatinas, n (%)	111 (70)	51 (63)	0,41
Drogas antiplaquetárias, n (%)	67 (43)	23 (29)	0,06

Valores expressos em média ± desvio padrão ou mediana (1º, 3º quartis), de acordo com a distribuição dos dados. As variáveis contínuas foram comparadas pelo teste t de Student não pareado ou o teste de Mann-Whitney, de acordo com a distribuição dos dados. As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste de qui-quadrado. IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência da cintura; MM: massa magra; MG: massa de gordura; ACT: água corporal total; TMB: taxa metabólica basal; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FC: frequência cardíaca; MAPA: monitorização ambulatorial da pressão arterial; HVE: hipertrofia ventricular esquerda; MA: microalbuminúria; LOAs: lesões de órgãos-alvo; VOP: velocidade de onda de pulso; BCCs: bloqueadores de canal de cálcio; IECAs, inibidores de enzima conversora de angiotensina; ARAs, antagonista de receptor de angiotensina II.

A hipoadiponectinemia e a hiperleptinemia são comumente encontradas em paciente obesos hipertensos. Estudos prévios encontraram uma associação inversa entre os níveis de adiponectina e albuminúria de baixa gravidade em pacientes com hipertensão essencial¹⁹ e HR.^{20,21} Resultados similares foram encontrados em estudos experimentais. Ratos *knockout* para adiponectina apresentam níveis aumentados de albuminúria

(duas vezes maior que os valores normais) e, após reposição da proteína, a albuminúria retornou aos níveis normais.²² A hiperleptinemia é outro fator de risco independente para doença arterial coronariana²³ e um forte preditor de infarto agudo do miocárdio. Além disso, a leptina tem grande capacidade de ativar o sistema nervoso simpático, associada com aumento na PA e taquicardia, o que contribui para a hipertensão relacionada à

Tabela 2 – Parâmetros bioquímicos de pacientes hipertensos com e sem síndrome metabólica

	Pacientes com SM (n = 157)	Pacientes sem SM (n = 79)	Valor de p
Colesterol (mg.dL ⁻¹)	166 (139 – 192)	179 (150 – 200)	0,06
c-LDL (mg.dL ⁻¹)	88 (70 – 111)	98 (73 – 118)	0,19
c-HDL (mg.dL ⁻¹)	43 (37 – 49)	57 (51 – 65)	< 0,01
Triglicérides (mg.dL ⁻¹)	142 (97 – 199)	81 (68 – 115)	< 0,01
Glicose de jejum (mg.dL ⁻¹)	107 (95 – 130)	91 (86 – 97)	< 0,01
HbA1c (%)	6,30 (6 – 7,40)	5,90 (5,50 – 6)	< 0,01
PCR-us (mg.dL ⁻¹)	0,39 (0,17 – 0,65)	0,25 (0,11 – 0,48)	0,02
Na (mEq.dL ⁻¹)	141 (140 – 143)	142 (138 – 143)	0,61
K (mEq.dL ⁻¹)	4,40 (4,10 – 4,70)	4,30 (4,20 – 4,60)	0,82
Aldosterona (ng.dL ⁻¹)	83 (48 – 162)	65 (41 – 125)	0,10
CC (ml.min ⁻¹ .(1,73 m ²) ⁻¹)	80 (55 – 97)	71 (53 – 94)	0,53
Creatinina (mg.dL ⁻¹)	0,93 (0,80 – 1,12)	0,95 (0,77 – 1,20)	0,97
Renina (pg.ml ⁻¹)	23 (12 – 64)	30 (11 – 80)	0,78
Ureia (mg.mL ⁻¹)	35 (26 – 44)	36 (28 – 44)	0,81
Cortisol (ug.dL ⁻¹)	14 (10 – 20)	14 (10 – 16)	0,44
Leptina (ng.mL ⁻¹)	21,0 (14,40–41,60)	15,70 (6,30–33,20)	< 0,01
Adiponectina (µg.dL ⁻¹)	5,30 (2,60– 7,80)	7,50 (3,80 – 11,90)	< 0,01
RLA	4,81 (2,14 – 10,80)	2,22 (1,10 – 5,20)	< 0,01
RLA > 3,72, n (%)	85 (54)	24 (30)	< 0,01

Valores expressos em média ± desvio padrão ou mediana (1º, 3º quartis), de acordo com a distribuição dos dados. Variáveis contínuas foram comparadas pelo teste t de Student não pareado ou o teste Mann-Whitney, de acordo com a distribuição dos dados. As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste do qui-quadrado. SM: síndrome metabólica; c-LDL: colesterol associado à lipoproteína de baixa densidade; HDL: colesterol associado à lipoproteína de alta densidade; HbA1C: hemoglobina glicada; PCR-us: proteína C reativa ultrasensível; CC: clearance de creatinina; RLA: razão leptina/adiponectina; RLA: razão leptina/adiponectina >3.7 (o ponto de corte foi determinado a partir da mediana).

obesidade e à lesão renal.²⁴ Ainda, um estudo apontou que a RLA é superior que qualquer um desses componentes isoladamente para o diagnóstico de SM.²⁵ O uso da RLA tem o potencial de avaliar a sensibilidade à insulina e a SM em condições fora do jejum, uma vez que a diferença entre a adiponectina e a leptina tende a ser pequena no jejum versus estado pós-prandial. Nosso estudo mostrou que a RLA esteve independentemente associada com a presença de SM.²⁶ Apesar de vários estudos terem correlacionado a SM a várias citocinas e adiponectinas, não há nenhum biomarcador utilizado atualmente na prática clínica que contribua na predição e no diagnóstico de SM nos indivíduos. Portanto, níveis desregulados de adipocinas (RLA) pode ser uma ferramenta valiosa no diagnóstico, no prognóstico ou mesmo na detecção precoce de SM na população hipertensa em alto risco, apesar de que tais associações devam ainda serem testadas. O uso dessa ferramenta poderia também conduzir a uma abordagem terapêutica racional, uma vez que modificações no estilo de vida e medicamentos podem alterar os níveis de adipocinas.^{27,28}

A prevalência de SM aumentou em todo o mundo,²⁹ e é maior em pacientes hipertensos que na população em geral.⁵ Em nosso estudo, encontramos uma prevalência considerável de SM em indivíduos hipertensos (66%) – 73% em indivíduos com HR e 60% naqueles com hipertensão leve a moderada. Dados similares foram relatados no estudo sobre perfil de risco cardiometabólico em pacientes com hipertensão – *Global*

*Cardiometabolic Risk Profile in Patients with hypertension disease (GOOD) study*³⁰ – no qual 58% dos pacientes com hipertensão essencial apresentavam SM.³¹ Essa elevada prevalência pode ser explicada pela idade mais avançada das populações estudadas, uma vez que a prevalência da SM é altamente dependente da idade.¹ Em nosso estudo, a HR esteve associada com SM de maneira independente de fatores de confusão potenciais. Apesar de nosso estudo não afirmar uma relação de causa e efeito entre essa associação, parece-nos razoável afirmar que as alterações metabólicas associadas à SM promovem mudanças na vasculatura e no rim que possam levar à HR e à doença renal crônica.³² Além disso, a maior disfunção renal encontrada nos pacientes com SM esteja provavelmente relacionada à hipertensão prévia³³ (Figura 1). Nesse contexto, nossos achados destacaram a importância de se desenvolver melhores estratégias visando a prevenção de eventos cardiovasculares e renais. Ainda, o estudo destaca o fato de que não somente pacientes com HR requerem maior atenção clínica, como também aqueles com hipertensão leve a moderada, nos quais foi encontrada uma alta prevalência de SM, comparável a pacientes com HR.

Por fim, abordagens farmacológicas devem ser conduzidas no tratamento da obesidade, dislipidemia, hiperglicemia e hipertensão³³ a fim de se prevenir lesão renal. Contudo, a base do tratamento da SM continua sendo a mudança no estilo de vida,³ que envolve uma dieta saudável, exercício aeróbico,

Tabela 3 – Regressão logística múltipla para a presença de síndrome metabólica *

	Odds ratio	IC95%	Valor de p
Razão leptina/adiponectina > 3,7	4,13	1,38 – 12,34	0,01
Frequência cardíaca (bpm)	0,97	0,92 – 1,03	0,39
Microalbuminúria > 30 (mg.g ⁻¹)	8,51	1,53 – 47,14	0,01
PCR-us (mg.dL ⁻¹)	2,92	0,83 – 10,19	0,09
Hipertensão resistente	3,75	1,09 – 12,92	0,03

* As variáveis neste modelo foram ajustadas quanto à idade, gênero e raça. PCR-us: proteína C reativa ultrasensível; RLA: razão leptina/adiponectina >3.7 (o ponto de corte foi determinado a partir da mediana).

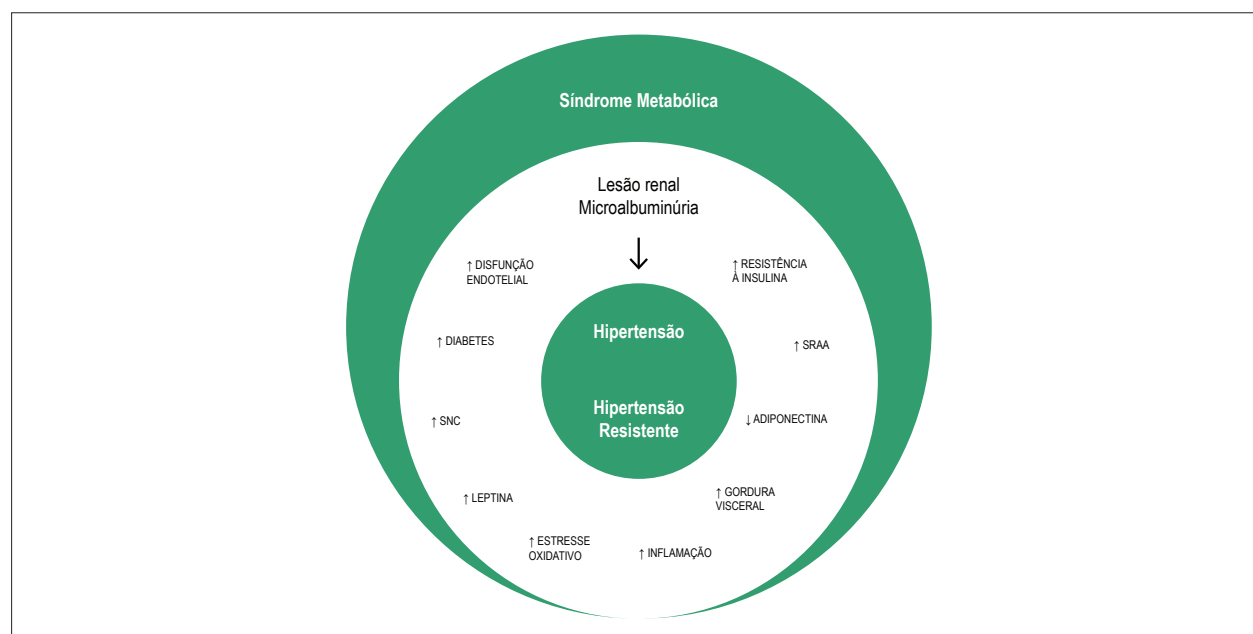


Figura 1 – Representação diagramática dos efeitos da síndrome metabólica sobre a hipertensão e hipertensão resistente. SRAA: sistema renina-angiotensina; SNC: sistema nervoso central.

e aconselhamento comportamental. Até o momento, as diretrizes publicadas não abordam especificamente o tratamento da hipertensão leve a moderada ou da HR em pacientes com SM. No entanto, considerando o maior risco de diabetes nesses pacientes, é plausível que a primeira consideração no tratamento anti-hipertensivo é se focar na inibição do sistema renina-angiotensina com o uso de enzima conversora de angiotensina ou de antagonistas do receptor da angiotensina II.³⁴ Há crescente interesse em estratégias que combinam agentes anti-hipertensivos em pacientes com HR e SM para se reduzir o número de comprimidos. Ainda são necessários estudos para se definir a melhor terapia anti-hipertensiva nesse grupo de pacientes em alto risco.

As limitações para este estudo incluem: (i) o delineamento transversal que não permite a inferência sobre causa e efeito; (ii) o tamanho pequeno da amostra e (iii) inclusão de pacientes provenientes de apenas um ambulatório. Apesar de estudos apresentarem diferenças significativas entre pacientes com hipertensão leve a moderada e HR,^{35,36} nós não separamos

esses pacientes quanto ao tipo de hipertensão porque ambos os grupos apresentaram alta prevalência de SM, com um perfil metabólico semelhante, contribuindo, assim, para o objetivo de se avaliar a influência da SM nesse conjunto de pacientes.

Conclusão

Em resumo, nosso estudo mostrou que a SM está significativamente associada com MA, HR e níveis de adipocinas. Esses achados sugerem que pacientes hipertensos com SM tendem a desenvolver manifestações iniciais de lesões de órgãos-alvo com mudanças metabólicas/hormonais, resultando em risco cardiovascular aumentado e disfunção renal. No entanto, como mencionado anteriormente, este estudo transversal não nos permite inferir a natureza exata da associação entre SM, MA, HR e níveis de adipocinas. É possível que um diagnóstico precoce da SM em pacientes hipertensos permita uma predição mais precisa de eventos cardiovasculares adversos e disfunção renal, e a implementação de estratégias mais eficientes para a prevenção primária.

Ainda, a identificação da síndrome em pacientes com HR permitiria a modificação de fatores de risco que promovessem resistência ao tratamento anti-hipertensivo, bem como o direcionamento do tratamento para cada componente da síndrome. Assim, o tratamento de cada um desses componentes em conjunto com perda de peso e mudanças no estilo de vida podem prevenir a resistência à terapia anti-hipertensiva, e contribuir para uma terapia eficaz em pacientes com HR e SM. Dadas as alterações causadas pela SM sobre a HR, ensaios clínicos futuros poderiam dar início à abordagem nesse tópico. Uma vez que a síndrome é identificável, mudanças no estilo de vida e uma abordagem terapêutica diferente podem melhorar o prognóstico da doença. Outros estudos sobre a RLA em uma população maior de hipertensos com SM são necessários para avaliar se esse marcador é sensível e específico para identificar indivíduos em risco para SM. A RLA poderia ser uma ferramenta relativamente fácil, minimamente invasiva para o diagnóstico precoce de SM, que consequentemente, reduziria a chance de efeitos deletérios causados por essa síndrome.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de financiamento e Redação do manuscrito: Catharina AS, Faria AP; Obtenção de dados: Catharina AS, Ritter AMV, Sabbatini AR, Faria AP; Análise e interpretação dos dados

e Análise estatística: Catharina AS, Modolo R, Ritter AMV, Faria AP; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Catharina AS, Modolo R, Ritter AMV, Sabbatini AR, Lopes HF, Moreno Junior H, Faria AP.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado pela FAPESP, CNPq e CAPES.

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 Universidade Estadual de Campinas sob o número de protocolo 188.161 (CAAE: 11189712.8.0000.5404). 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. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(4):629-36.
2. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595-607.
3. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735-52. Erratum in: *Circulation*. 2005;112(17):e298. *Circulation*. 2005;112(17):e297.
4. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(14):1113-32.
5. Mule G, Cottone S, Nardi E, Andronico G, Cerasola G. Metabolic syndrome in subjects with essential hypertension: relationships with subclinical cardiovascular and renal damage. *Minerva Cardioangiol*. 2006;54(2):173-94.
6. Ryo M, Nakamura T, Kihara S, Kumada M, Shibazaki S, Takahashi M, et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J*. 2004;68(11):975-81.
7. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(1):29-33.
8. Ghantous CM, Azrak Z, Hanache S, Abou-Kheir W, Zeidan A. Differential Role of Leptin and Adiponectin in Cardiovascular System. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:534320.
9. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension*. 2008;51(6):1403-19.
10. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31(7):1281-357.
11. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, et al; Artery Society; European Society of Hypertension Working Group on Vascular Structure and Function; European Network for Noninvasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*. 2012;30(3):445-8.
12. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation*. 1978;58(6):1072-83.
13. Ingelsson E, Sullivan LM, Murabito JM, Fox CS, Benjamin EJ, Polak JF, et al. Prevalence and prognostic impact of subclinical cardiovascular disease in individuals with the metabolic syndrome and diabetes. *Diabetes*. 2007;56(6):1718-26.
14. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289(19):2560-72. Erratum in: *JAMA*. 2003 Jul 9;290(2):197.
15. Gopal F, Deshmukh A, Shah S, Mehta JL. Triad of metabolic syndrome, chronic kidney disease, and coronary heart disease with a focus on microalbuminuria death by overeating. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(23):2303-8.
16. Ochodnicki P, Henning RH, van Dokkum RP, de Zeeuw D. Microalbuminuria and endothelial dysfunction: emerging targets for primary prevention of end-organ damage. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2006;47 Suppl 2:S151-62.

17. Zhao HJ, Li Y, Liu SM, Sun XG, Li M, Hao Y, et al. Effect of calcium channels blockers and inhibitors of the renin-angiotensin system on renal outcomes and mortality in patients suffering from chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *Ren Fail.* 2016;38(6):849-56.
18. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998;352(9131):837-53. Erratum in: *Lancet.* 1999;354(9178):602.
19. Tsioufis C, Dimitriadis K, Chatzis D, Vasiliadou C, Tousoulis D, Papademetriou V, et al. Relation of microalbuminuria to adiponectin and augmented C-reactive protein levels in men with essential hypertension. *Am J Cardiol.* 2005;96(7):946-51.
20. de Faria AP, Modolo R, Sabbatini AR, Barbaro NR, Correa NB, Brunelli V, et al. Adiponectin -11377C/G and +276G/T polymorphisms affect adiponectin levels but do not modify responsiveness to therapy in resistant hypertension. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2015;117(1):65-72.
21. Sabbatini AR, Faria AP, Barbaro NR, Gordo WM, Modolo RG, Pinho C, et al. Deregulation of adipokines related to target organ damage on resistant hypertension. *J Hum Hypertens.* 2014;28(6):388-92.
22. Sharma K, Ramachandrarao S, Qiu G, Usui HK, Zhu Y, Dunn SR, et al. Adiponectin regulates albuminuria and podocyte function in mice. *J Clin Invest.* 2008;118(5):1645-56.
23. Ren J. Leptin and hyperleptinemia - from friend to foe for cardiovascular function. *J Endocrinol.* 2004;181(1):1-10.
24. Adelman RD. Obesity and renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2002;11(3):331-5.
25. Falahi E, Khalkhali Rad AH, Roosta S. What is the best biomarker for metabolic syndrome diagnosis? *Diabetes Metab Syndr.* 2015;9(4):366-72.
26. Finucane FM, Luan J, Wareham NJ, Sharp SJ, O'Rahilly S, Balkau B, et al. Correlation of the leptin: adiponectin ratio with measures of insulin resistance in non-diabetic individuals. *Diabetologia.* 2009;52(11):2345-9.
27. Lee JM, Kim JH, Son HS, Hong EG, Yu JM, Han KA, et al. Valsartan increases circulating adiponectin levels without changing HOMA-IR in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. *J Int Med Res.* 2010;38(1):234-41.
28. Kok P, Roelfsema F, Frolich M, van Pelt J, Meinders AE, Pijl H. Activation of dopamine D2 receptors lowers circadian leptin concentrations in obese women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(8):3236-40.
29. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JJ, Donato KA, et al; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009;120(16):1640-5.
30. Kjeldsen SE, Naditch-Brule L, Perlino S, Zidek W, Farsang C. Increased prevalence of metabolic syndrome in uncontrolled hypertension across Europe: the Global Cardiometabolic Risk Profile in Patients with hypertension disease survey. *J Hypertens.* 2008;26(10):2064-70.
31. Chaudhary K, Buddineni JP, Nistala R, Whaley-Connell A. Resistant hypertension in the high-risk metabolic patient. *Curr Diab Rep.* 2011;11(1):41-6.
32. Hall ME, do Carmo JM, da Silva AA, Juncos LA, Wang Z, Hall JE. Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2014 Feb 18;7:75-88.
33. Mule G, Calcaterra I, Nardi E, Cerasola G, Cottone S. Metabolic syndrome in hypertensive patients: an unholy alliance. *World J Cardiol.* 2014;6(9):890-907.
34. Vejakama P, Thakkinian A, Lertrattananon D, Ingsathit A, Ngarmukos C, Attia J. Reno-protective effects of renin-angiotensin system blockade in type 2 diabetic patients: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetologia.* 2012;55(3):566-78.
35. Sim JJ, Bhandari SK, Shi J, Reynolds K, Calhoun DA, Kalantar-Zadeh K, et al. Comparative risk of renal, cardiovascular, and mortality outcomes in controlled, uncontrolled resistant, and nonresistant hypertension. *Kidney Int.* 2015;88(3):622-32.
36. Figueiredo VN, Yugar-Toledo JC, Martins LC, Martins LB, de Faria AP, de Haro Moraes C, et al. Vascular stiffness and endothelial dysfunction: Correlations at different levels of blood pressure. *Blood Press.* 2012;21(1):31-8.



Identificando o Impacto da Síndrome Metabólica no Paciente Hipertenso

Identifying the Impact of Metabolic Syndrome in Hypertensive Patients

Luiz Aparecido Bortolotto

Instituto do Coração (Incor), São Paulo, SP - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Características Relacionadas à Síndrome Metabólica em Indivíduos com Hipertensão Controlada e Hipertensão Resistente

As definições recentes de hipertensão arterial (HA) incluem alterações metabólicas, além dos níveis sustentadamente elevados de pressão arterial, visto a elevada associação da HA com dislipidemia, intolerância à glicose e obesidade.¹ Os mecanismos envolvidos nesta associação estão presentes na fisiopatologia da HA e das lesões de órgãos alvo, incluindo ativação do sistema nervoso simpático e do sistema renina angiotensina aldosterona, além de disfunção endotelial e inflamação.² Estas alterações metabólicas, junto à hipertensão, caracterizam a reconhecida síndrome metabólica (SM), condição clínica associada ao maior risco cardiovascular³ e de doença renal crônica.⁴ O estudo de Catharina et al.,⁵ publicado neste número, acrescenta dados muito interessantes nessa relação entre a SM, repercussões da HA e a condição de hipertensão resistente (HR). O estudo compreendeu pacientes hipertensos de diferentes estágios e avaliou diferentes biomarcadores, incluindo adipocinas, bem como propriedades vasculares e cardíacas. O primeiro resultado de destaque é a observação de uma alta prevalência de SM nos pacientes hipertensos, tanto no grupo controlado quanto naqueles com HR, sendo um pouco maior nesse grupo. Esse resultado vai ao encontro com o que tem sido observado na prática clínica nos últimos anos: elevada prevalência de obesidade e anormalidades metabólicas associadas à hipertensão e as suas consequências.² A abordagem terapêutica desses pacientes tem que levar em conta esse perfil, e mudanças de estilo de vida devem ser

estimuladas com o objetivo de melhor controlar a pressão arterial e prevenir as doenças cardiovasculares relacionadas.⁵ O estudo também identificou que a presença da SM foi associada com lesão renal precoce (microalbuminúria), relação leptina/adiponectina (L/A) e a presença de HR. Não houve associação da SM com aumento da rigidez arterial ou hipertrofia ventricular esquerda. Chama a atenção a identificação precoce das lesões renais na presença da SM, independente do estágio de hipertensão, reforçando a importância das alterações metabólicas no desenvolvimento de microalbuminúria em pacientes hipertensos,⁶ e da necessidade do controle dessas alterações para prevenção da lesão renal. De outro lado, a não existência de diferenças nas lesões vasculares e cardíacas de acordo com a presença de SM, sugere que a pressão arterial é o componente de maior impacto nestas lesões de órgão-alvo, e o controle da pressão é fundamental para preveni-las, como já tem sido demonstrado^{7,8}. Como os autores destacam, o principal achado do estudo foi a associação da relação L/A com a SM nos pacientes hipertensos, destacando o papel do excesso de leptina e da redução de adiponectinas na fisiopatologia da SM, podendo ser um importante alvo de desenvolvimento terapêutico para estes pacientes. Além de alvo terapêutico, a relação L/A, como sugerido pelos autores, pode ser uma importante ferramenta para identificar aqueles pacientes hipertensos com mais chance de apresentar SM, e assim ter uma intervenção mais precoce para retardar, sobretudo as lesões renais e também aumentar a chance de um melhor controle da pressão arterial. No entanto, para comprovar o papel desta relação são necessários novos estudos prospectivos com maior número de indivíduos e de longo-prazo, visto que o trabalho de Catharina et al.⁵ mostra apenas a associação entre a relação L/A e a presença de SM em pacientes hipertensos em um corte transversal. Em resumo, a presença de alterações metabólicas e obesidade piora repercussões e controle da pressão em pacientes hipertensos, e deve ser um foco da terapêutica nesses indivíduos.

Palavras-chave

Síndrome Metabólica / diagnóstico; Doenças Cardiovasculares / mortalidade; Colesterol; Triglicérides; Circunferência da Cintura.

Correspondência: Luiz Aparecido Bortolotto •

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44. CEP 05403-000, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: hipbortolotto@gmail.com

DOI: 10.5935/abc.20180102

Referências

1. Malachias M, Plavnik FL, Machado CA, Malta D, Scala LC, Fuchs S. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 1 - Concept, Epidemiology and Primary Prevention. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107(3 Suppl 3):1-6.
2. Kotsis V, Jordan J, Micic D, Finer N, Leitner DR, Toplak H, et al. Obesity and cardiovascular risk: a call for action from the European Society of Hypertension Working Group of Obesity, Diabetes and the High-risk Patient and European Association for the Study of Obesity: part A: mechanisms of obesity induced hypertension, diabetes and dyslipidemia and practice guidelines for treatment. *J Hypertens.* 2018 Apr 9. [Epub ahead of print].
3. Kachur S, Morera R, De Schutter A, Lavie CJ. Cardiovascular risk in patients with prehypertension and the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2018;20(2):15.
4. Prasad GV. Metabolic syndrome and chronic kidney disease: current status and future directions. *World J Nephrol.* 2014;3(4):210-9.
5. Catharina AS, Modolo R, Sabbatini A, Lopes HF, Moreno Junior H, Faria AP. Características relacionadas à síndrome metabólica em indivíduos com hipertensão controlada e hipertensão resistente. *Arq Bras Cardiol.* 2018; 110(6):514-521.
6. DeBoer MD, Filipp SL, Musani SK, Sims M, Okusa MD, Gurka M. Metabolic Syndrome Severity and risk of CKD and Worsened GFR: the Jackson Heart Study. *Kidney Blood Press Res.* 2018;43(2):555-67.
7. Tedla YG, Gepner AD, Vaidya D, Colangelo L, Stein JH, Liu K, et al. Association between long-term blood pressure control and ten-year progression in carotid arterial stiffness among hypertensive individuals: the multiethnic study of atherosclerosis. *J Hypertens.* 2017;35(4):862-9.
8. Lønnbakken MT, Izzo R, Mancusi C, Gerds E, Losi MA, Cenciello G, et al. Left ventricular hypertrophy regression during antihypertensive treatment in an outpatient clinic (the Campania Salute Network). *J Am Heart Assoc.* 2017 Mar 8;6(3). pii: e004152.



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

Prevenção de Morte Súbita Cardíaca em Doentes com Miocardiopatia Hipertrófica: O Que Mudou nas Guidelines?

Prevention of Sudden Cardiac Death in Hypertrophic Cardiomyopathy: What has Changed in The Guidelines?

Liliana Reis, Rogerio Teixeira, Andreia Fernandes, Inês Almeida, Marta Madeira, Joana Silva, Ana Botelho, João Pais, José Nascimento, Lino Gonçalves

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

Resumo

Fundamento: As recomendações de miocardiopatia hipertrófica (MCH) da Sociedade Europeia de Cardiologia aconselham a estimativa do risco de morte súbita cardíaca (MSC) como parte da avaliação clínica e decisão de implantação de cardioversor desfibrilador implantável (CDI).

Objetivo: Comparar a estratificação de risco de MSC de acordo com as recomendações de 2011 e 2014.

Métodos: Estudo retrospectivo de 105 pacientes com diagnóstico de MCH. Avaliou-se a recomendação para implantação de CDI conforme as recomendações de 2011 e 2014. A análise estatística foi realizada usando o software SPSS versão 19.0.0.2®. Os testes realizados foram bilaterais, sendo considerado o nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

Resultados: Conforme as recomendações ACCF/AHA 2011, 39,0% dos pacientes tinham indicação para implantação de CDI (nível de evidência classe IIa). Conforme as recomendações de 2014, apenas 12,4% dos pacientes apresentam indicação classe IIa para implantação de CDI. Comparando os dois modelos de estratificação de risco de MSC em MCH, verificou-se uma redução significativa na proporção de pacientes com indicação para implantação de CDI ($p < 0,001$). Do total de 41 pacientes classificados como IIa segundo as recomendações de 2011, 68,3% deles recebeu uma classificação diferente em 2014.

Conclusão: No estudo foram encontradas diferenças significativas quando comparados os métodos de estratificação de risco de MSC para implantação de CDI. O escore de risco atual parece identificar muitos pacientes de baixo risco, que não são candidatos à implantação de CDI. A utilização desse novo escore resulta numa redução significativa do número de CDI implantados. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(6):524-531)

Palavras-Chave: Morte Súbita Cardíaca / prevenção & controle, Cardiomiopatia Hipertrófica / complicações, Desfibriladores Implantáveis / tendências, Síncope, Diagnóstico por Imagem.

Abstract

Background: The new European Society of Cardiology guidelines for hypertrophic cardiomyopathy (HCM) define the estimation of sudden cardiac death (SCD) risk as an integral part of clinical management. An implantable cardioverter defibrillator (ICD) is recommended (class IIa) when the risk is $\geq 6\%$.

Objectives: To compare the SCD risk stratification according to the 2011 and 2014 recommendations for ICD implantation in patients with HCM.

Methods: Retrospective study including 105 patients diagnosed with HCM. The indication for ICD was assessed using the 2011 and 2014 guidelines. Statistical analysis was performed using SPSS software version 19.0.0.2®. The tests performed were bilateral, considering the significance level of 5% ($p < 0.05$).

Results: Regarding primary prevention, according to the 2011 ACCF/AHA recommendations, 39.0% of the patients had indication for ICD implantation (level of evidence IIa). Using the 2014 guidelines, only 12.4% of the patients had an indication for ICD implantation. Comparing the two risk stratification models for patients with HCM, we detected a significant reduction in the number of indications for ICD implantation ($p < 0.001$). Of the 41 patients classified as IIa according to the 2011 recommendations, 68.3% received a different classification according to the 2014 guidelines.

Conclusion: Significant differences were found when comparing the SCD risk stratification for ICD implantation in the two guidelines. The current SCD risk score seems to identify many low-risk patients who are not candidates for ICD implantation. The use of this new score results in a significant reduction in the number of ICD implanted. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(6):524-531)

Keywords: Death, Sudden Cardiac / prevention & control; Cardiomyopathy, Hypertrophic / complications; Defibrillators, Implantable / trends; Syncope; Diagnostic Imaging.

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

Correspondência: Liliana Reis •

Serviço de Cardiologia - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra - Hospital Geral Quinta do Vales, São Martinho do Bispo. 3041-801, Coimbra - Portugal

E-mail: liliana.teles@hotmail.com

Artigo recebido em 20/07/2017, revisado em 17/10/2017, aceito em 09/11/2017

DOI: 10.5935/abc.20180099

Introdução

A miocardiopatia hipertrófica (MCH) é caracterizada por hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE) não explicada somente por condições de sobrecarga ventricular.¹ Trata-se da patologia genética cardiovascular mais comum, com uma prevalência estimada na população geral de 1:500 indivíduos.^{2,3} A MCH é uma doença complexa, desde a diversidade genética (para a qual já foram identificadas mais de 1400 mutações, em 11 genes diferentes), à expressão fenotípica, às características histológicas e à sintomatologia manifestada.^{4,5}

A morte súbita cardíaca (MSC) é a consequência mais imprevisível e devastadora da MCH, pois ocorre predominantemente em jovens, indivíduos assintomáticos ou com sintomatologia frustra.^{4,6} Dados recentes apontam para uma incidência de 0,7%/ano de MSC, sendo a incidência total por morte cardiovascular de 1,4%/ano.⁷ É reconhecida a eficácia exclusiva do cardioversor desfibrilador implantável (CDI) na prevenção de MSC.^{1,8,9} Na abordagem aos pacientes com MCH e respectivas famílias, torna-se assim fundamental a correta avaliação do risco de MSC e do potencial benefício da implantação desse dispositivo em prevenção primária.¹⁻³

De acordo com as recomendações da *American College of Cardiology Foundation/American Heart Association (ACCF/AHA)* para o diagnóstico e tratamento da MCH publicadas em 2011, a presença de pelo menos um fator de risco para MSC [espessura máxima da parede do ventrículo esquerdo (VE) ≥ 30 mm, síncope inexplicada, taquicardia ventricular não sustentada (TVNS), história familiar de morte súbita e resposta anormal da pressão arterial durante o exercício] constitui uma recomendação classe IIa para a implantação de CDI em prevenção primária.¹⁰

Contudo, um estudo recente de O'Mahony et al.¹¹ sugeriu que os critérios utilizados sobestimavam o risco de MSC, resultando na implantação excessiva e desnecessária de CDI numa percentagem substancial de pacientes, expondo-os a complicações iatrogênicas desnecessárias. Concluiu-se ainda que o poder limitado na estratificação de risco resulta do fato de o algoritmo basear-se numa classificação dicotômica das variáveis de risco.¹¹ Assim, reconhece-se que os fatores de risco não são estáticos e que apresentam potencial evolutivo cumulativo, com o correspondente aumento de probabilidade de MSC.¹²

Perante as questões levantadas, em 2013 foi proposto um novo modelo matemático que estima o risco individual de MSC em 5 anos.^{13,14} Esse modelo baseado num estudo retrospectivo de uma população de 3675 pacientes de seis centros distintos engloba alguns fatores de risco clássicos, combinados com o gradiente na via de saída do VE, com o diâmetro do átrio esquerdo e com a idade, consideradas essas últimas como variáveis contínuas.¹³ A fórmula utilizada é a seguinte:

Probabilidade de MSC em 5 anos = $1 - 0,998 \exp$ (índice de prognóstico)

Índice de Prognóstico = $[0,15939858 \times \text{espessura máxima da parede (mm)}]$
 $- [0,00294271 \times \text{espessura máxima da parede}^2 \text{ (mm}^2\text{)}] + [0,0259082 \times \text{diâmetro}$
 $\text{átrio esquerdo (mm)}] + [0,00446131 \times \text{gradiente máximo (repouso/Valsalva)}$
 $\text{na via de saída do VE (mmHg)}] + [0,4583082 \times \text{história familiar de MSC}] +$
 $[0,82639195 \times \text{TVNS}] + [0,71650361 \times \text{síncope inexplicada}] - [0,01799934 \times$
 $\text{idade no momento da avaliação clínica (anos)}].$

De acordo com a literatura, esse escore apresenta maior acurácia na distinção de pacientes de baixo e alto risco,¹³ tendo sido incorporado nas recomendações mais recentes da *European Society of Cardiology (ESC)* publicadas em 2014 como método válido e independente para estratificação de risco.¹

A comparação direta do valor discriminativo dos dois sistemas de escore de risco na identificação de pacientes com necessidade de um CDI numa população não selecionada de doentes com MCH não foi ainda realizada em Portugal.

O objetivo deste trabalho consistiu em comparar a estratificação de risco de MSC numa população de pacientes com MCH, segundo as recomendações de 2011 e 2014 e caracterizar o desempenho clínico do modelo de risco de MSC por MCH de forma individual numa população portuguesa de pacientes com MCH.

Métodos

População

Análise retrospectiva, unicêntrica de pacientes com diagnóstico de MCH seguidos regularmente em consulta externa de cardiologia num único centro terciário, ao longo de 6 anos. A definição de MCH baseou-se na presença de espessura da parede ≥ 15 mm em um ou mais segmentos do miocárdio do VE avaliado por qualquer técnica de imagem [ecocardiografia, ressonância magnética cardíaca (RMC) ou tomografia computadorizada (TC)] que não fosse explicada apenas por alterações de carga ventricular esquerda. O diagnóstico clínico da MCH num familiar de primeiro grau de um paciente com doença inequívoca ($\text{HVE} \geq 15$ mm) baseia-se na presença do aumento inexplicado da parede do VE ≥ 13 mm em um ou mais segmentos miocárdicos, medido através de técnicas de imagem cardíaca.^{1-3,15,16}

Foram incluídos um total de 109 casos com HVE para análise. Foram excluídos os pacientes cujo estudo complementar revelou causas metabólicas e neuromusculares hereditárias (2 pacientes com amiloidose cardíaca, 1 paciente com síndrome de Noonan e 1 paciente com doença de Anderson-Fabry). A amostra total do estudo foi de 105 pacientes-índice com diagnóstico de MCH.

A recomendação para implantação de CDI foi avaliada com recurso às recomendações ACCF/AHA de 2011. Na população em análise, os pacientes foram submetidos a implantação de dispositivo quando apresentavam pelo menos um fator de risco para MSC, segundo as *guidelines* de 2011.

Posteriormente, foi feita análise baseada nas recomendações atuais (ESC 2014), utilizando os dados dos pacientes na altura do diagnóstico. O atual modelo de risco de MSC por MCH integra um conjunto pré-definido de 7 variáveis potencialmente prognósticas.¹ Com recurso a uma calculadora disponível online foi gerado um escore de risco preditivo de MSC por MCH em 5 anos. Os pacientes de acordo com esse valor foram estratificados em três categorias de risco para implantação de CDI: $< 4\%/5$ anos (CDI geralmente não considerado); 4% a $6\%/5$ anos (CDI pode ser considerado); $> 6\%/5$ anos (CDI deve ser considerado).¹

Características da base populacional e estudo complementar

Foram coletadas as seguintes características de base na altura do diagnóstico: idade, sexo, hipertensão arterial, diabetes *mellitus*, fibrilação auricular, síncope de causa inexplicada, antecedentes de MSC num familiar de primeiro grau (< 40 anos), classe funcional da *New York Heart Association* (NYHA).

Todos os pacientes realizaram eletrocardiograma de 12 derivações na avaliação inicial, tendo sido avaliados critérios de voltagem de HVE, ondas Q, desvio esquerdo do eixo e distúrbios de condução auriculoventricular.

O ecocardiograma transtorácico foi realizado em todos os pacientes. Foram registrados os seguintes parâmetros: diâmetro diastólico do VE, espessura da parede do VE desde a base até ao ápex, presença de gradiente na via de saída do VE em repouso e após manobra de Valsalva, diâmetro do átrio esquerdo, classificação da função sistólica (fração de ejeção do VE) e diastólica do VE. A obstrução da via de saída do VE causada pelo movimento sistólico anterior (*systolic anterior motion* - SAM) dos folhetos da válvula mitral foi definida como o gradiente de pressão de pico na câmara de saída do VE ≥ 30 mmHg em repouso ou durante a provocação fisiológica.¹ Vinte e cinco pacientes (23,8%) sem gradiente em repouso realizaram ecocardiograma de esforço para avaliação da presença de gradiente com exercício.

Todos os pacientes realizaram Holter 24 horas na avaliação inicial ou durante o seguimento clínico, permitindo a identificação de extrassístoles ventriculares e/ou episódios de TVNS, definida como a presença de três ou mais complexos ventriculares consecutivos, com menos de 30 segundos de duração e sem compromisso hemodinâmico.

Foi realizada prova de esforço segundo o protocolo de Bruce em todos os pacientes para avaliação de resposta tensional durante o exercício. Definiu-se resposta anômala como a ausência de aumento da pressão arterial em 20 mmHg ou uma descida de pelo menos 20 mmHg durante o esforço.

A RMC foi realizada em 85 (80,2%) pacientes com recurso a um scanner de ressonância magnética 1,5 Tesla (*Phillips®*). Foram registrados para análise os seguintes parâmetros: área do átrio esquerdo, maior espessura da parede do VE, fração de ejeção do VE e presença de realce tardio após administração de gadolínio endovenoso.

A pesquisa de mutação do gene das proteínas sarcoméricas (*MYL2* e *MYL3* = cadeia leve 2 e 3 de miosina; *MYBPC3* = proteína C ligante a miosina; *MYH7* = cadeia pesada 7 de miosina; *TNNI3* = troponina cardíaca I; *TNNT2* = troponina cardíaca T; *TPM1* = cadeia alfa-1 da tropomiosina) foi realizada em 83 doentes (79,0%) e o rastreio da doença de *Anderson-Fabry* em 76 pacientes (72,4%). O rastreio da doença de *Anderson-Fabry* nos homens baseou-se no teste da 'gota seca' (*dried blood spot* - DBS) para avaliação da atividade enzimática Galactosidase A. Quando a atividade enzimática Galactosidase A estava reduzida (< 5%), procedia-se ao estudo por colheita de 10 mL de sangue para tubo de EDTA com posterior sequenciação do gene GLA num Centro de Genética Médica.

Nas mulheres realizou-se a sequenciação do gene GLA para despiste de mutações, realizado em laboratório externo.¹⁷ Foi diagnosticado em um paciente essa patologia, motivo pelo qual foi excluído do estudo.

Análise estatística

As variáveis numéricas foram caracterizadas recorrendo a médias amostrais e desvios-padrão e as variáveis categóricas foram caracterizadas usando frequências absolutas e relativas. Quanto às recomendações para a implantação de CDI em prevenção primária, a comparação entre os dois documentos orientadores foi realizada recorrendo ao teste de *McNemar*. Numa primeira análise, assumiu-se que a classificação IIb da ESC 2014 não recomenda geralmente a implantação de CDI, tendo essa sido agrupada com o nível de recomendação III. A potência desse teste é de 99,9%, considerando: nível de significância de 5%; dimensão da amostra de 105; proporção de pacientes com classificação III em 2011 e IIa em 2014 igual a 0,001; e proporção de pacientes com classificação IIa em 2011 e IIb/III em 2014 igual a 0,28.

Posteriormente, foram definidos quatro grupos de pacientes: os que têm classificação III em 2011 e 2014; os que têm IIa em 2011 e III em 2014; os que têm IIa em 2011 e IIb em 2014; e os que têm IIa em 2011 e 2014. Como um dos pressupostos para a aplicação do teste qui-quadrado com distribuição assintótica não estava satisfeito, esses grupos foram comparados quanto à percentagem de implantação de CDI usando o teste qui-quadrado exato.

Salientamos que, dada a dimensão da amostra, foi efetuado o cálculo do poder da mesma que nos assegurou que o número de pacientes da população era suficiente para se poder tirar conclusões.

A análise estatística foi realizada usando o software SPSS versão 19.0.0.2®. Os testes realizados são bilaterais, sendo considerado o nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

Resultados

A amostra do estudo foi constituída por 105 pacientes: 53% do sexo feminino, com uma idade média na altura do diagnóstico de 58 ± 18 anos. A Tabela 1 mostra as principais características da população. Relativamente à capacidade funcional, na avaliação inicial: 45 (42,8%) pacientes estavam assintomáticos (classe I de NYHA), 40 (38,1%) apresentavam sintomatologia ligeira (classe II de NYHA) e 9 (8,6%) sintomas graves (classes III/IV de NYHA).

Cerca de 40,9% dos pacientes tinham obstrução da via de saída do VE condicionando gradiente de 36 ± 36 mmHg. Relativamente às medidas ecocardiográficas: espessura do septo interventricular 17 ± 5 mm; parede posterior 11 ± 3 mm; diâmetro do átrio esquerdo 43 ± 7 mm. A Tabela 1 mostra o resultado da prova de esforço e principais variáveis contínuas avaliadas na RMC.

A pesquisa de mutação para MCH foi realizada em 83 (79,0%) pacientes tendo sido identificada uma mutação em 28 (26,7%). Em 20 pacientes (71,4%) foi identificada mutação no gene *MYBPC3*; em 3 (10,7%) no gene *TNNT2*; 3 (10,7%) pacientes no gene *MYH7*; e em 2 (7,1%) no gene *TPM1*.

Tabela 1 – Principais características da população

Antecedentes pessoais	
Hipertensão arterial	74 (70,5%)
Fibrilação auricular	34 (32,4%)
História familiar de morte súbita cardíaca	18 (17,1%)
Diabetes mellitus tipo 2	16 (15,2%)
Antecedentes de síncope	14 (13,3%)
Antecedentes de doença coronária	10 (9,4%)
Eletrocardiograma 12 derivações	
Crítérios de HVE	69 (65,7%)
Hemibloqueio anterior esquerdo	25 (23,8%)
BAV 1º grau	16 (15,2%)
Bloqueio completo de ramo direito	7 (6,7%)
Bloqueio completo de ramo esquerdo	5 (4,8%)
Ecocardiograma transtorácico	
MCH septal	72 (68,5%)
MCH concêntrica	17 (16,1%)
MCH apical	15 (14,3%)
MCH obstrutiva	43 (40,9%)
FEVE ≤ 40%	4 (3,8%)
Regurgitação mitral	
- Ligeira	55 (52,4%)
- Moderada	16 (15,2%)
- Severa	8 (7,6%)
Prova de esforço	
Resposta hipotensiva ao esforço	4 (3,8%)
Ressonância magnética cardíaca	
Área AE, cm ²	43,6 ± 69,2
Massa do VE, g	168,2 ± 58,9
Espessura máxima medida, mm	18,2 ± 5,7
FEVE, %	64,8 ± 11,8
Realce tardio	34 (32,1%)

HVE: hipertrofia do ventrículo esquerdo, FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo, AE: átrio esquerdo, MCH: miocardiopatia hipertrófica, BAV: bloqueio auriculoventricular, VE: ventrículo esquerdo.

Foram identificados em 25 (23,8%) pacientes episódios de disritmia ventricular complexa no Holter de 24 horas.

Relativamente à implantação de CDI em prevenção primária, de acordo com as recomendações ACCF/AHA de 2011, 38,1% dos pacientes tinham indicação para implantação de CDI (nível de evidência classe IIa). Esse dispositivo foi implantado em 24 (22,9%) pacientes. De salientar, que 6 pacientes recusaram a implantação do dispositivo e em 10 pacientes foi decidido a não implantação do mesmo dadas as suas comorbidades.

Durante o seguimento clínico de 6 anos, um paciente teve um choque apropriado por fibrilação ventricular (escore de risco de MSC por MCH 1,71% - CDI geralmente não

considerado). Foram registrados em 25 (23,8%) pacientes episódios de taquicardia ventricular (TV) no CDI e 3 choques inapropriados. Verificou-se o falecimento de 10 (9,5%) pacientes (6 pacientes por insuficiência cardíaca, 1 paciente por fibrilação ventricular e 3 pacientes de etiologia neoplásica).

Como já referido, de acordo com as recomendações ACCF/AHA de 2011, 38,1% dos pacientes tinham indicação para implantação de CDI (nível de evidência classe IIa) e 61,9% dos pacientes não tinham essa indicação (nível de evidência classe III) – Figura 1.

Com recurso às recomendações de 2014, observamos que a média do escore de risco de MSC por MCH na população em estudo foi $3,1 \pm 2,7\%$. De acordo com esse valor, os pacientes foram estratificados em três categorias de risco para implantação de CDI: 81 (77,1%) pacientes apresentavam escore $< 4\%$ (CDI geralmente não considerado – nível de recomendação III); 11 (10,5%) tinham escore entre 4% e 6% (CDI pode ser considerado – nível de recomendação IIb); 13 (12,4%) pacientes tinham $> 6\%$ (CDI deve ser considerado – nível de recomendação IIa) – Figura 1.

Agrupando os pacientes das classes IIb e III da ESC 2014, verificamos que 13 (12,4%) pacientes tinham recomendação para implantação de CDI em prevenção primária e 64 (61,0%) pacientes não tinham essa recomendação segundo as *guidelines* de 2011 e 2014. Verificamos que 28 (26,7%) pacientes tinham recomendação para implantação de CDI de acordo com o documento de 2011, mas não em 2014. Desse modo, concluímos que temos 77 (73,3%) pacientes em que as classificações foram concordantes e 26,7% em que não foram. Quanto aos pacientes discordantes, observa-se que todos estão na mesma circunstância, ou seja, de acordo com as *guidelines* de 2011 teriam indicação para implantação de CDI em prevenção primária e segundo o documento de 2014 o CDI geralmente não seria considerado. Esse fato não é aleatório, pois, dos 28 discordantes, temos significativamente mais pacientes a implantar em 2011 e não em 2014, do que o contrário ($p < 0,001$ pelo teste McNemar).

Após essa análise, foram definidos quatro grupos de pacientes e com recurso ao teste qui-quadrado exato foi comparada entre grupos a ocorrência de eventos disrítmicos durante o seguimento clínico – Figura 2.

Relativamente aos pacientes classificados com o nível de recomendação III segundo os dois documentos orientadores, ou seja, sem indicação para implantação de CDI, esse foi implantado em 3 num total de 64 pacientes. Verificamos que dos 61 pacientes que não implantaram CDI, 3 (4,9%) tiveram TV no seguimento. Nos 3 que implantaram CDI em prevenção primária não se registrou nenhum evento disrítmico. Comparou-se a percentagem de eventos nos dois grupos, sem e com CDI, e concluiu-se que não diferem estatisticamente ($p = 1,00$) – Tabela 2.

Quanto ao grupo classificado com o nível IIa em 2011 e nível III em 2014, de um total de 17 pacientes, 10 não implantaram e 7 implantaram CDI em prevenção primária. Dos 10 que não colocaram CDI, 2 (20,0%) tiveram TV. Dos que implantaram, 3 (42,9%) tiveram disritmia ventricular no seguimento. Comparou-se a percentagem de eventos nos dois grupos, sem e com CDI, e verificou-se que não diferem de forma significativa ($p = 0,59$) – Tabela 2.

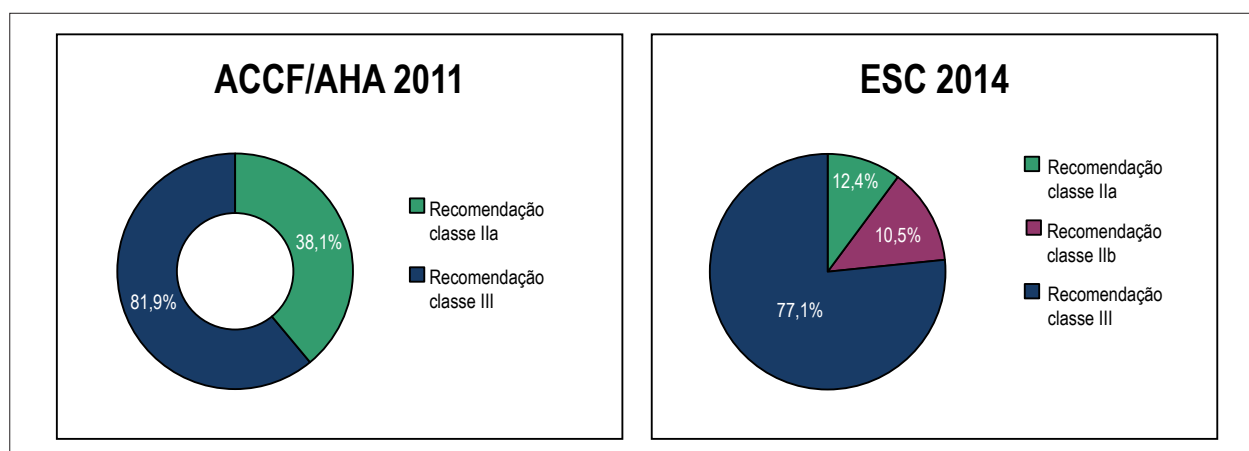


Figura 1 – Comparação de estratificação de risco de MSC por MCH pelas recomendações 2011 versus 2014.

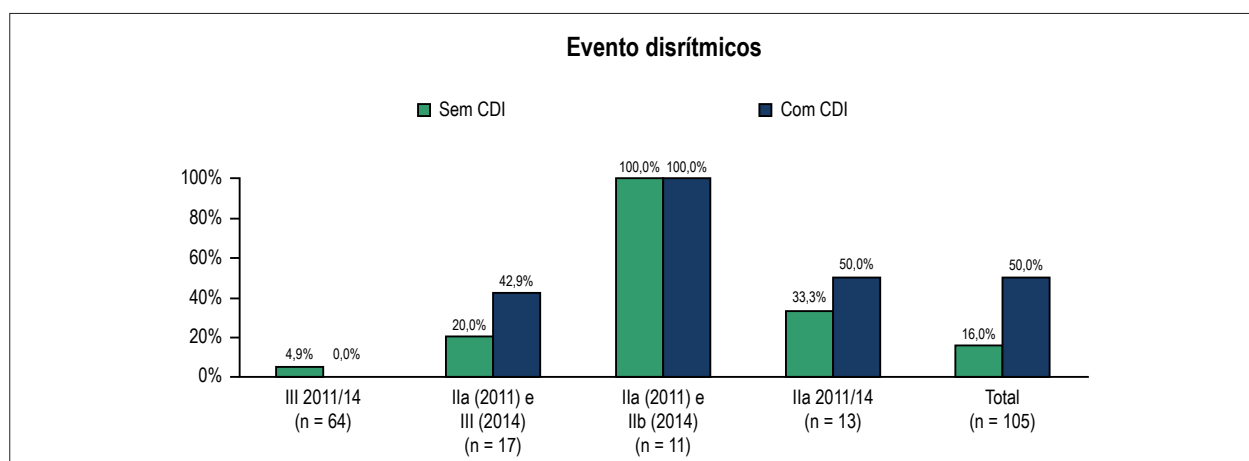


Figura 2 – Comparação de ocorrência de eventos disrítmicos durante o seguimento clínico.

No grupo classificado com o nível IIa em 2011 e IIb em 2014, apesar de existir a indicação para a necessidade de implantação de CDI em prevenção primária, esse não foi colocado em 7 pacientes, tendo sido implantado em 4. Tanto num grupo como no outro, todos os pacientes tiveram eventos disrítmicos ($p = 1,00$). Parece existir benefício na implantação de CDI, mas a amostra é pequena – Tabela 2.

Relativamente aos pacientes classificados com o nível de recomendação IIa segundo os dois documentos orientadores, ou seja, indicação para implantação de CDI em prevenção primária, do total de 13 pacientes, 3 não implantaram e 10 receberam CDI em prevenção primária. Dos 3 que não colocaram CDI, 1 (33,3%) paciente teve TV durante o seguimento. Dos 10 que implantaram, em metade (50,0%) dos pacientes verificou-se a ocorrência de eventos disrítmicos. Comparou-se a porcentagem de eventos nos dois grupos, sem e com CDI, e concluiu-se que não diferem ($p = 1,00$) – Tabela 2.

No total da população de 105 pacientes, também se comparou a porcentagem de eventos entre os que implantaram e os que não implantaram CDI em prevenção

primária. Desse modo, dos 81 pacientes que não implantaram CDI verificamos a ocorrência de 13 (16,0%) eventos disrítmicos. No total de 24 pacientes que implantaram CDI, 12 (50,0%) apresentaram TV/fibrilação ventricular. Comparou-se a porcentagem de eventos nos dois grupos, sem e com CDI, e concluiu-se que diferem de forma estatisticamente significativa ($p = 0,001$) – Tabela 2.

Discussão

A nossa amostra do ‘mundo real’ de pacientes com MCH apresentou uma prevalência de implantação de CDI de 22,6%. A proporção de pacientes com MCH com indicação para CDI em prevenção primária diminuiu de forma significativa ao comparar o documento orientador de 2011 e de 2014. Durante o seguimento clínico, verificamos a presença de disritmia ventricular complexa detectada em Holter e/ou CDI em alguns pacientes, sendo que desses apenas uma minoria tinha um escore de risco de MSC por MCH $> 6\%$. Na nossa população, 1 paciente com escore $< 4\%/5$ anos faleceu devido a fibrilação ventricular.

Tabela 2 – Comparação de eventos disrítmicos nos diferentes grupos

Grupos				Eventos disrítmicos		Total	p
				Não	Sim		
III em 2011 e 2014	CDI	Não	N %	58 / 95,1	3 / 4,9	61 / 100	1,00
		Sim	N %	3 / 100	0 / 0	3 / 100	1,00
	Total		N %	61 / 95,3	3 / 4,7	64 / 100	1,00
IIa em 2011 e III em 2014	CDI	Não	N %	8 / 80,0	2 / 20,0	10 / 100	0,59
		Sim	N %	4 / 57,1	3 / 42,9	7 / 100	
	Total		N %	12 / 70,5	5 / 29,4	17 / 100	0,59
IIa em 2011 e IIb em 2014	CDI	Não	N %		7 / 100	7 / 100	1,00
		Sim	N %		4 / 100	4 / 100	
	Total		N %		11 / 100	11 / 100	1,00
IIa em 2011 e 2014	CDI	Não	N %	2 / 66,7	1 / 33,3	3 / 100	
		Sim	N %	5 / 50,0	5 / 50,0	10 / 100	
	Total		N %	7 / 53,8	6 / 46,2	13 / 100	1,00
TOTAL	CDI	Não	N %	68 / 84,0	13 / 46,2	81 / 100	0,001
		Sim	N %	12 / 50,0	12 / 50,0	24 / 100	
	Total		N %	80 / 76,2	25 / 23,8	105 / 100	0,001

Na literatura, em Portugal, ainda não existem estudos publicados de outros centros com os quais possamos comparar os nossos dados e experiência.

O tratamento *gold standard* para prevenção primária e secundária de MSC em pacientes com MCH é a implantação de CDI, que mostrou ser eficaz na interrupção de taquiarritmias ventriculares potencialmente letais, alterando a história natural da doença.^{1,7} A eficácia da terapia com esse tipo de dispositivo está consolidada desde 2000 e foi recentemente reforçada através de uma meta-análise, que examinou os resultados de 16 estudos publicados entre 1998 e 2012, relativamente às intervenções e complicações dos CDIs (em prevenção primária e secundária).¹⁷⁻²²

A estratificação de risco de MSC em pacientes com MCH de acordo com as recomendações ACCF/AHA 2011 foi eficaz na identificação de muitos pacientes que poderiam vir a se beneficiar da terapêutica com CDI. No entanto, é evidente que esse método era incompleto e alguns pacientes sem os fatores de risco convencionais eram excluídos e permaneciam em risco de MSC.^{23,24} Assim, surgiu a necessidade de se desenvolver novos marcadores de MSC para estratificação de risco.¹¹ Em 2013, um grupo de investigadores ingleses propôs um novo escore de risco de MSC por MCH em 5 anos. É um modelo matemático e complexo estatisticamente.¹³ Este escore foi incorporado de forma célere nas recomendações da ESC publicadas em 2014 como método válido e independente para seleção/exclusão de doentes para implantação de CDI em prevenção primária.¹

O objetivo primordial de qualquer método de estratificação é a confiança na identificação dos pacientes que podem estar em maior risco de eventos e, por isso, são candidatos à implantação de CDI em prevenção primária de MSC. Importa desde já salientar que o novo modelo de risco de MSC incorporou arbitrariamente dois novos marcadores de

risco (gradiente na via de saída do VE e diâmetro do átrio esquerdo) que previamente não demonstraram ser preditores independentes de MSC por MCH e também não estão incluídos como marcadores de risco para avaliação dos doentes.^{2,10,18}

O objetivo deste trabalho não é validar (ou invalidar) o escore de risco de MSC por MCH, mas caracterizar o desempenho clínico desse modelo de forma individual numa população de pacientes portugueses com MCH.

De notar que, com esta análise verificamos que o modelo de risco parece ser pouco sensível na identificação de pacientes com elevado risco de eventos arrítmicos e MSC, que seriam candidatos pelos critérios convencionais à implantação profilática de CDI. Por exemplo, na amostra apresentada, dos 28 pacientes com eventos disrítmicos complexos durante o seguimento clínico de 6 anos, apenas 4,7% apresentavam um escore de risco > 6%/5 anos, o que teria justificado a implantação de CDI em prevenção primária. Além disso, a maioria desses pacientes apresentava escore < 4%/5 anos, ou seja, sem indicação para o tratamento com CDI.

Salienta-se que a MCH é uma patologia complexa, com um espectro de achados histológicos e manifestações clínicas muito variável e imprevisível, com uma percentagem relativamente baixa de MSC.^{1,2,10,22,24-29} Portanto, intuitivamente não seria expectável que a decisão clínica individualizada para cada paciente pudesse ser apenas baseada numa fórmula matemática complexa, que minimiza o julgamento clínico fundamental perante um paciente com MCH.

Sendo uma patologia de origem genética, é possível que algumas mutações específicas confirmem maior risco de MSC. Contudo, há dificuldade em determinar uma correlação genótipo/fenótipo consistente, o que explica a incapacidade de estabelecer um prognóstico preciso com base em mutações específicas.⁴ Desse modo, dada a inconsistência não foram incluídas como marcadores no atual modelo de risco.

Por outro lado, uma omissão importante nesse modelo é a presença de realce tardio quantificado por RMC, que em vários estudos tem demonstrado ser um marcador independente de eventos arrítmicos adversos (TVNS, TV, fibrilação ventricular) e MSC,³⁰⁻³⁴ inclusive em pacientes sem os fatores de risco convencionais.

Alguns indivíduos com MCH podem ainda desenvolver aneurismas apicais do VE, associados a cicatrização local e maior propensão para arritmias potencialmente letais e MSC,³⁵ bem como insuficiência cardíaca com disfunção sistólica³⁶ e doença coronária aterosclerótica,³⁷ que não são contemplados no escore de risco de MSC. É também possível que alguma da inconsistência de previsão do novo modelo de risco esteja relacionada com a inclusão de variáveis como síncope, TVNS, diâmetro do átrio esquerdo e gradiente de obstrução da via de saída do VE (variáveis não estáticas).^{11,24,38,39}

A estratégia de estratificação de risco convencional prioriza a prevenção da MSC em pacientes com MCH versus implantação excessiva de CDI. Pelo contrário, o novo escore de risco parece identificar muitos pacientes de baixo risco, que não são candidatos à implantação de CDI. Há assim uma redução significativa do número de dispositivos implantados, mas parece que à custa de classificar erroneamente alguns pacientes de alto risco de eventos arrítmicos e MSC.

Limitações do estudo

O nosso estudo tem algumas limitações pois é baseado num único centro, com um número reduzido de pacientes e de eventos. No entanto, o cálculo do poder da amostra assegurou-nos que esse número de pacientes era suficiente para se poder tirar conclusões. Como em qualquer estudo retrospectivo fomos limitados pela informação que se encontrava disponível nos prontuários clínicos dos pacientes.

Conclusão

A MCH é uma patologia complexa, com um espectro clínico amplo e imprevisível.

Referências

1. Elliot PM, Anastakis A, Borger MA, Borggreve M, Cecchi F, Charron P, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy - The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35(39):2733-79.
2. Maron BJ, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*. 2013;381(9862):242-55.
3. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA*. 2002;287(10):1308-20.
4. Maron BJ, Maron MS, Semsarian C. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy after 20 years: clinical perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(8):705-15.
5. Cardim N, Freitas A, Brito D. From hypertrophic cardiomyopathy centers to inherited cardiovascular disease centers in Europe. A small or a major step? A position paper from the Nucleus of the Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases of the Portuguese Society of Cardiology. *Rev Port Cardiol*. 2011;30(11):829-35.
6. Monteiro S, Costa S, Monteiro P, Gonçalves L, Providência LA. Hypertrophic cardiomyopathy--state of the art in 2007. *Rev Port Cardiol*. 2008;27(5):625-37.
7. Efthimiadis GK, Zegkos T, Meditskou S, Hadjimiliadis S. Perspectives on sudden death prevention in hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiol Rev*. 2014;22(5):210-6.
8. Magnusson P, Gadler F, Liv P, Möner S. Risk markers and appropriate implantable defibrillator therapy in hypertrophic cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2016;39(3):291-301.
9. Vriesendorp PA, Schinkel AF, Van Cleemput JV, Willems R, Jordaens LJ, Theuns DA, et al. Implantable cardioverter-defibrillators in hypertrophic cardiomyopathy: Patients outcomes, rate of appropriate and inappropriate interventions, and complications. *Am Heart J*. 2013;166(3):496-502.
10. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, et al; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and

De acordo com os nossos dados, o modelo de estratificação de risco atual parece diminuir a proporção de pacientes com indicação para CDI. Realça-se que a decisão baseada num modelo matemático que minimiza o julgamento clínico individual parece ser uma estratégia pouco confiável para identificar pacientes em risco de eventos por MCH.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e redação do manuscrito: Reis L; Obtenção de dados: Reis L, Silva J; Análise e interpretação dos dados: Reis L, Teixeira R, Fernandes A, Almeida I, Madeira M, Silva J, Botelho A; Análise estatística: Reis L, Teixeira R, Fernandes A, Almeida I, Madeira M, Silva J; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Reis L, Teixeira R, Fernandes A, Almeida I, Madeira M, Silva J, Botelho A, Pais J, Nascimento J, Gonçalves L.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Comissão Nacional de Proteção de Dados (CNPd) sob o número de protocolo 6416/ 2018. 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.

- Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy - A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the American Association for Thoracic Surgery, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(25):e212-60.
11. O'Mahony C, Tome-Esteban M, Lambiase PD, Pantazis A, Dickie S, McKenna WJ, et al. A validation study of the 2003 American College of Cardiology/European Society of Cardiology and 2011 American College of Cardiology Foundation/American Heart Association risk stratification and treatment algorithms for sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2013 Apr;99(8):534-41.
 12. Beadle R, Williams L. Device therapy in hypertrophic cardiomyopathy. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010;8(12):1767-75.
 13. Vriesendorp PA, Schinkel AF, Liebrechts M, Theuns DA, van Cleemput J, Ten Cate FJ, et al. Validation of the 2014 European Society of Cardiology Guidelines risk prediction model for the primary prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8(4):829-35.
 14. Maron BJ, Casey SA, Chan RH, Garberich RF, Rowin EJ, Maron MS. Independent assessment of the European Society of Cardiology sudden death risk model for hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J*. 2015;116(5):757-64.
 15. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L, Anastakis A, Rapezzi C, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy Outcomes Investigators. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-SCD). *Eur Heart J*. 2014;35(30):2010-20.
 16. Kelley-Hedgpeath A, Maron MS. Imaging techniques in the evaluation and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Heart Fail Rep*. 2009;6(3):135-41.
 17. Maron BJ. Contemporary insights and strategies for risk stratification and prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2010;121(3):445-56.
 18. Maron BJ, Shen WK, Link MS, Epstein AE, Almquist AK, Daubert JP, et al. Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2000;342(6):365-73.
 19. Schinkel AF, Vriesendorp PA, Sijbrands EJ, Jordaens LJ, ten Cate FJ, Michels M. Outcome and complications after implantable cardioverter defibrillator therapy in hypertrophic cardiomyopathy: systematic review and meta-analysis. *Circ Heart Fail*. 2012;5(5):552-9.
 20. Maron BJ, Spirito P, Ackerman MJ, Casey SA, Semsarian C, Estes NA 3rd, et al. Prevention of sudden cardiac death with implantable cardioverter-defibrillators in children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(14):1527-35.
 21. Maron BJ, Ommen SR, Semsarian C, Spirito P, Olivetto I, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy: present and future, with translation into contemporary cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(1):83-99. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(11):1188.
 22. Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, Link MS, Lesser JR, Chan RH, et al. Hypertrophic cardiomyopathy associated with low cardiovascular mortality with contemporary management strategies. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(18):1915-28.
 23. Spirito P, Autore C, Rapezzi C, Bernabò P, Badagliacca R, Maron MS, et al. Syncope and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2009;119(13):1085-92.
 24. Bos JM, Maron BJ, Ackerman MJ, Haas TS, Sorajja P, Nishimura RA, et al. Role of family history of sudden death in risk stratification and prevention of sudden death with implantable defibrillators in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;106(10):1481-6.
 25. Elliot PM, Poloniecki J, Dickie S, Sharma S, Monserrat L, Varnava A, et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(7):2212-8.
 26. Maron BJ, Spirito P, Ackerman MJ, Casey SA, Semsarian C, Estes NA 3rd, et al. Prevention of sudden cardiac death with implantable cardioverter-defibrillators in children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(14):1527-35.
 27. Spirito P, Bellone P, Harris KM, Bernabo P, Bruzzi P, Maron BJ. Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2000;342(24):1778-85.
 28. Maron BJ, Rowin EJ, Casey AS, Haas TS, Chan RH, Udelson JE, et al. Risk stratification and outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy over 60 years of age. *Circulation*. 2013;127(5):585-93.
 29. Chan RH, Maron BJ, Olivetto I, Pencina MJ, Assenza GE, Haas T, et al. Prognostic value of quantitative contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance for the evaluation of sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2014;130(6):484-95.
 30. Maron MS, Maron BJ. Clinical impact of contemporary cardiovascular magnetic resonance imaging in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2015;132(4):292-8.
 31. O'Hanlon R, Grasso A, Roughton M, Moon JC, Clark S, Wage R, et al. Prognostic significance of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(11):867-74.
 32. Green JJ, Berger JS, Kramer CM, Salerno M. Prognostic value of the gadolinium enhancement in clinical outcomes for hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(4):370-7.
 33. Caetano F, Botelho A, Trigo J, Silva J, Almeida I, Venâncio M, et al. Phenotypic expression in hypertrophic cardiomyopathy and late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance. *Rev Port Cardiol*. 2014;33(5):261-267.
 34. Maron MS, Finley JJ, Bos JM, Hauser TH, Manning WJ, Haas TS, et al. Prevalence, clinical significance and natural history of left ventricular apical aneurysms in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2008;118(15):1541-9.
 35. Harris KM, Spirito P, Maron MS, Zenovich AG, Formisano F, Lesser JR, et al. Prevalence, clinical profile, and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2006;114(3):216-25.
 36. Sorajja P, Ommen SR, Nishimura RA, Gersh BJ, Berger PB, Tajik AJ, et al. Adverse prognosis of patients with hypertrophic cardiomyopathy who have epicardial coronary artery disease. *Circulation*. 2003;108(19):2342-8.
 37. Maron MS, Olivetto I, Betocchi S, Casey SA, Lesser JR, Losi MA, et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2003;348(4):295-303.
 38. Efthimiadis GK, Parcharidou DG, Giannakoulas G, Pagourelis ED, Charalampidis P, Savvopoulos G, et al. Left ventricular outflow tract obstruction as a risk factor for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2009;104(5):695-9.
 39. Maron BJ, Haas TS, Maron MS, Lesser JR, Browning JA, Chan RH, et al. Left atrial remodeling in hypertrophic cardiomyopathy and susceptibility markers for atrial fibrillation identified by cardiovascular magnetic resonance. *Am J Cardiol*. 2014;113(8):1394-400.



Prevenção da Morte Súbita na Cardiomiopatia Hipertrófica

Prevention of Sudden Death in Hypertrophic Cardiomyopathy

Edmundo Arteaga-Fernández e Murillo de Oliveira Antunes

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (INCOR HC FMUSP), São Paulo, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Prevenção de Morte Súbita Cardíaca em Doentes com Miocardiopatia Hipertrófica: O Que Mudou nas Guidelines?

A cardiomiopatia hipertrófica (CH) é a doença cardíaca congênita mais frequente, e a morte inesperada (MI) sua complicação mais temida, foi destacada na descrição inicial da doença feita por Donald Teare,¹ na qual relatava a ocorrência desse evento em 7 de 8 pacientes. MI ocorre durante as atividades cotidianas, ou após atividades físicas e mesmo durante sono, podendo se manifestar em jovens atletas, causando grande impacto na mídia. Isso tem requerido empenho dos pesquisadores na procura de fatores clínicos e de exames complementares que auxiliem na identificação daqueles de maior risco para indicação do cardiodesfibrilador implantável (CDI) e prevenção dessa fatalidade, uma vez que a causa é a taquicardia ou fibrilação ventricular.² Na CH, há substrato que favorece o aparecimento de arritmias ventriculares. A hipertrofia causa dispersão da repolarização; o desarranjo dos miócitos e o aumento da fibrose criam áreas de bloqueio de condução que predispoem às arritmias por reentrada; e as do fluxo de íons como o cálcio durante a repolarização podem desencadear arritmias. Ainda, esse complexo substrato arritmogênico pode ser modulado por distúrbios de resposta autonômica, isquemia miocárdica e obstrução da via de saída do VE. Porém, não podemos esquecer que disfunção diastólica, sistólica e eventos tromboembólicos também são causas de morte.²⁻⁴ Se falarmos de morte de origem cardiovascular, em pacientes com CH ocorre em 0,5% a 1,5%/ano, próxima à mortalidade da população geral.² Em pacientes com CH considerados de alto risco, a MI pode chegar a 2,5%.⁵ Entretanto, a questão é identificar com grande poder de acerto quais são esses pacientes para, assim, indicar o tratamento preventivo com o CDI.

Antes das publicações das diretrizes³ já sabíamos que a manifestação da CH em crianças < 10 anos com disfunção diastólica ou sistólica, MI em parentes de 1º grau e idade < 50 anos, taquicardia ventricular não sustentada, síncope e hipertrofia do miocárdio > 30 mm eram fatores de MI, sendo que os 4 últimos foram considerados universalmente na indicação de CDI na primeira Diretriz de 2011 (EUA).²

Hoje sabemos que o valor preditivo positivo de cada fator de risco é baixo e poucas evidências sugerem maior poder preditivo de algum deles. Porém, há autores que consideram apenas um fator de risco para a indicação do CDI.⁶

Os dois maiores estudos multicêntricos com base na diretriz americana² – um com adultos (n=506, idade média = 42 anos, seguimento médio = 3,7 anos) mostrou que na indicação da prevenção primária, 75% casos utilizaram os aparelhos em 4%/ano e na secundária, 25% casos em 12%/ano. As terapias foram observadas em 20% e os choques inapropriados em 27%, com 7% de complicações.⁷ No estudo com 224 crianças e adolescentes (média = 14 anos e seguimento médio = 4,3 anos) houve indicação de prevenção primária em 84% casos e secundária em 16% casos e a proporção de utilização por ano foi semelhante à dos adultos, com terapias em 19% e choques inapropriados em 41%.⁸

A diretriz europeia de 2014 (ESC) recomendou um novo modelo de cálculo de risco de MI baseado em estudo longitudinal, retrospectivo e multicêntrico (n = 3675), utilizando sete variáveis: idade, história familiar de MI, síncope, espessura da parede, diâmetro do átrio esquerdo, gradiente de via de saída do ventrículo esquerdo e presença de taquicardia ventricular não sustentada. Na prevenção primária, o cálculo de risco contempla uma pontuação com três níveis de risco de MI (baixo, médio e elevado) em cinco anos para pacientes > 16 anos.^{3,9} Este cálculo, validado por estudos realizados na Europa¹⁰ (n = 706) e América do Sul¹¹ (n = 502) mostrou-se superior na avaliação do risco individual quando comparado ao utilizado pelas sociedades da América do Norte e Canadá. Entretanto, outro estudo¹² aplicando o cálculo de risco da ESC (n = 1629, idade > 16 anos) mostrou que a maioria dos pacientes com MI ou que tiveram terapias do CDI, eram classificados como de baixo risco e, assim, estariam desprotegidos de MI. Concluíram que a estratificação de risco primário por este modelo não é confiável como preditor de futuros eventos de MI.¹³

Reis et al.,¹⁴ publica nesta edição estudo de coorte (n = 105) comparando a estratificação de risco de MI entre as diretrizes americana e europeia concluindo que o modelo de risco europeu diminui a proporção de pacientes com indicação de CDI.

Podemos afirmar que a avaliação do risco de MI na CH está restrita a um pequeno subgrupo de pacientes (5%) e continua sendo um grande desafio, apesar dos avanços constantes no conhecimento.^{10,15} As diretrizes foram baseadas em fatores de risco cada vez mais numerosos,¹⁵ com baixo valor preditivo e validados por fórmulas matemáticas para uma doença frequente, porém pouco diagnosticada em que a maioria dos pacientes tem seu ciclo vital normal e livre da MI.

Palavras-chave

Cardiomiopatia Hipertrófica; Morte Súbita Cardíaca / prevenção & controle; Cardiopatias Congênitas.

Correspondência: Edmundo Arteaga-Fernández •

Rua Arruda Alvim, 49/111. CEP 05410-020, São Paulo, SP - Brasil
E-mail: Edmundo.arteaga@incor.usp.br

DOI: 10.5935/abc.20180101

Agradecimentos

Aos colegas Adriana Paula Tirone, Afonso Akio Shiozaki, Afonso Yoshihiro Matsumoto, Aloir Queiroz de Araujo, Julia Daher Carneiro Marsiglia, Paula de Cássia Buck e Paulo de Tarso Jorge Medeiros, pela colaboração no estudo da cardiomiopatia hipertrófica.

Referências

1. Teare D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. *Br Heart J*. 1958;20(1):1-8.
2. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, et al; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American Association for Thoracic Surgery; American Society of Echocardiography; American Society of Nuclear Cardiology; Heart Failure Society of America; Heart Rhythm Society; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons. 2011 ACCF/AHA guidelines for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;124(24):2761-796.
3. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35(39):2733-79.
4. Arteaga E, Ianni BM, Fernandes F, Mady C. Benign outcome in a long-term follow-up of patients with hypertrophic cardiomyopathy in Brazil. *Am Heart J*. 2005;149(6):1099-105.
5. Maron BJ, Casey SA, Poliac LC, Gohman TE, Almquist AK, Aeppli DM. Clinical course of hypertrophic cardiomyopathy in regional United States cohort. *JAMA*. 1999;281(7):650-5. Erratum in: *JAMA*. 1999;281(24):2288.
6. Maron BJ, Ommen SR, Semsarian C, Spirito P, Olivetto I, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy: present and future, with translation into contemporary cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(1):83-99. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(11):1188.
7. Maron BJ, Spirito P, Shen WK, Haas TS, Formisano F, Link MS, et al. Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA*. 2007;298(4):405-12. Erratum in: *JAMA*. 2007;298(13):1516.
8. Maron BJ, Spirito P, Ackerman MJ, Casey SA, Semsarian C, Estes NA 3rd, et al. Prevention of sudden cardiac death with the implantable cardioverter-defibrillators in children and adolescent with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(14):1527-35.
9. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, et al; Hypertrophic Cardiomyopathy Outcomes Investigators. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-SCD). *Eur Heart J*. 2014;35(30):2010-20.
10. Vriesendorp PA, Schinkel AF, Liebrechts M, Theuns DA, van Cleemput J, Ten Cate FJ, et al. Validation of the 2014 European Society of Cardiology Guidelines risk prediction mode for the primary prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8(4):829-35.
11. Fernandez A, Quiroga A, Ochoa JP, Mysuta M, Casabé JH, Biagetti M, et al. Validation of the 2014 European Society of Cardiology sudden cardiac death risk prediction model in hypertrophic cardiomyopathy in a reference center in south America. *Am J Cardiol*. 2016;118(1):121-6.
12. Maron BJ, Casey SA, Chan RH, Garberich RF, Rowin EJ, Maron MS. Independent assessment of the European Society of Cardiology sudden death risk model for hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2015;116(5):757-64.
13. Maron BJ, Maron BS. Contemporary strategies for risk stratification and prevention of sudden death with the implantable defibrillator in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2016;13(5):1155-65.
14. Reis L, Teixeira R, Fernandes A, et al. Prevenção de morte súbita cardíaca em doentes com miocardiopatia hipertrófica: o que mudou nas guidelines? *Arq Bras Cardiol*. 2018; 110(6):524-531.
15. de Oliveira Antunes M, Samesima N, Pereira Filho HG, Matsumoto AY, Verrier RL, et al. Exercise-induced quantitative microvolt T-wave alternans in hypertrophic cardiomyopathy. *J Electrocardiol*. 2017;50(2):184-90.



Há Alguma Relação entre os Parâmetros de Repolarização do Miocárdio e a Frequência de Contrações Ventriculares Prematuras?

Is There any Relationship Between Myocardial Repolarization Parameters and the Frequency of Ventricular Premature Contractions?

Kayihan Karaman,¹ Metin Karayakali,¹ Arif Arisoy,¹ Ilker Akar,² Mustafa Ozturk,³ Ahmet Yanik,⁴ Samet Yilmaz,¹ Atac Celik¹

Gaziosmanpasa University Faculty of Medicine, Department of Cardiology,¹ Tokat - Turquia

Gaziosmanpasa University Faculty of Medicine, Department of Cardiovascular Surgery,² Tokat - Turquia

Erzurum Territorial Training and Research Hospital, Cardiology Clinic,³ Erzurum - Turquia

Samsun Training and Research Hospital, Cardiology Clinic,⁴ Samsun - Turquia

Resumo

Fundamento: As contrações ventriculares prematuras (CVPs) podem provocar arritmias ventriculares letais em pacientes com doença cardíaca estrutural, no entanto o papel das CVPs em indivíduos saudáveis permanece controverso, já que não há muitos estudos clínicos disponíveis. Recentemente, alguns marcadores de repolarização do miocárdio, tais como o intervalo Tp-e e as relações Tp-e/QT e Tp-e/QTc, foram relatados como úteis para prognosticar arritmias ventriculares letais em diversos transtornos clínicos sem doença cardíaca estrutural.

Objetivo: Neste estudo, o objetivo foi investigar a relação entre os marcadores de repolarização do miocárdio e as CVPs frequentes em indivíduos sem doença cardíaca estrutural.

Métodos: Este estudo incluiu 100 pacientes com queixas de tonturas e palpitações. Eletrocardiografia de 12 derivações e registros de Holter ambulatorial de 24 horas foram obtidos de todos os pacientes. A carga de CVP foi calculada como o número total de CVPs dividido pelo número de todos os complexos de QRS no tempo de registro total. Foram considerados significativos valores $p < 0,05$.

Resultados: O intervalo Tp-e e a relação Tp-e/QTc foram significativamente mais altos em pacientes com carga de CVP mais alta do que nos pacientes com carga de CVP inferior, e encontrou-se correlação positiva entre esses marcadores e a carga de CVP. Tp-e ($\beta = 1,318$, $p = 0,043$) e Tp-e/QTc ($\beta = -405,136$, $p = 0,024$) na derivação V5 foram identificados como preditores independentes da carga de CVP aumentada.

Conclusões: O intervalo Tp-e e a razão Tp-e/QTc foram mais altos em pacientes com um valor mais alto de CVP. Nosso estudo mostrou que CVPs podem ter um efeito negativo na repolarização do miocárdio. Essa interação pode resultar em risco aumentado de arritmias malignas. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(6):534-541)

Palavras-chave: Complexos Ventriculares Prematuros; Arritmias Cardíacas; Eletrocardiografia / métodos; Doenças Cardiovasculares; Obesidade; Disfunção Ventricular Esquerda.

Abstract

Background: Ventricular premature contractions (VPCs) may trigger lethal ventricular arrhythmias in patients with structural heart disease. However, this role of VPCs in healthy people remains controversial once that not enough clinical trials are available. Recently, some myocardial repolarization markers, such as Tp-e interval, Tp-e/QT, and Tp-e/QTc ratios, have been reported to be useful for predicting lethal ventricular arrhythmias in various clinical disorders without structural heart disease.

Objective: In this study, we aimed to investigate the relation between VPC frequent and myocardial repolarization markers in individuals without structural heart disease.

Methods: This study included 100 patients who had complaints of dizziness and palpitations. Twelve-lead electrocardiography and 24-hour ambulatory Holter recordings were obtained from all patients. VPC burden was calculated as the total number of VPCs divided by the number of all QRS complexes in the total recording time. P-values < 0.05 were considered significant.

Results: Tp-e interval and Tp-e/QTc ratio were significantly higher in patients with higher VPC burden than in patients with lower VPC burden, and a positive correlation was found between these markers and VPC burden. Tp-e ($\beta = 1.318$, $p = 0.043$) and Tp-e/QTc ($\beta = -405.136$, $p = 0.024$) in the lead V5 were identified as independent predictors of increased VPC burden.

Conclusions: Tp-e interval and Tp-e/QTc ratio increased in patients with high VPC number. Our study showed that VPCs may have a negative effect on myocardial repolarization. This interaction may lead to an increased risk of malignant arrhythmias. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(6):534-541)

Keywords: Ventricular Premature Complexes; Arrhythmias, Cardiac; Electrocardiography / methods; Cardiovascular Diseases; Obesity; Ventricular Dysfunction, Left.

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

Correspondência: Kayihan Karaman •

Gaziosmanpasa University School of Medicine Training and Research Hospital, 60100, Tokat - Turquia

E-mail: drkkaraman55@gmail.com, kay55han@hotmail.com

Artigo recebido em 19/06/2017, revisado em 18/10/2017, aceito em 18/10/2017

DOI: 10.5935/abc.20180079

Introdução

As contrações ventriculares prematuras (CVPs) costumam ser observadas na eletrocardiografia (ECG) de pacientes com hipertensão, obesidade e doença cardíaca estrutural. Alguns estudos relataram que as CVPs ocorrem em aproximadamente 4% da população geral.^{1,2} Enquanto alguns pacientes podem ser assintomáticos, muitos sofrem de sintomas relacionados às CVPs, tais como palpitação, tontura, dispneia e dor torácica. Além desses sintomas, CVPs frequentes podem causar distúrbios mais graves. Estudos recentes sobre adultos com CVPs frequentes (> 20.000/24 h) relataram dilatação e/ou disfunção ventricular esquerda,^{3,4} disfunção diastólica⁵ e arritmias ventriculares malignas em pacientes com doença cardíaca estrutural,⁶ no entanto não há certeza se as CVPs frequentes estão associadas com arritmias malignas em indivíduos sem doença cardíaca estrutural.

A onda T costuma ser utilizada para avaliar a repolarização do miocárdio. A dispersão transmural aumentada da repolarização do miocárdio em um coração regular associa-se com uma tendência para arritmias cardíacas. Recentemente, alguns marcadores de repolarização do miocárdio, tais como intervalo QT (QT), QT corrigido (QTc), dispersão de QT (QTd), intervalo Tp-e (Tp-e) e relação Tp-e/QT, foram considerados úteis para prever arritmias cardíacas potencialmente fatais em diversos distúrbios clínicos sem doença cardíaca estrutural. Certos estudos mostraram que Tp-e, Tp-e/QT e Tp-e/QTc aumentados foram relacionados ao risco elevado da ocorrência de arritmias ventriculares malignas.^{7,8} Neste estudo, investigou-se a relação entre a carga de CVP e a repolarização do miocárdio, utilizando alguns marcadores de ECG em indivíduos sem doença cardíaca estrutural.

Métodos

População do estudo

Cem pacientes com no mínimo uma CVP na ECG de 12 derivações, diagnosticados com tontura, síncope e palpitação sem doença cardíaca estrutural, hospitalizados no setor de cardiologia de nosso hospital universitário, entre julho de 2016 e março de 2017, foram incluídos neste estudo transversal. Obtiveram-se registros de Holter ambulatorial durante 24 horas de todos os pacientes. A carga de CVP foi calculada como o número total de CVPs dividido pelo número de todos os complexos de QRS no tempo de registro total. A frequência de < 1% de CVPs/24 horas foi indicada como “grupo raro 1 (n = 32)”, 1–5% de CVPs/24 horas foi indicada como “grupo ocasional 2 (n = 36)” e > 5% de CVPs/24 horas foi indicada como “grupo frequente 3” (n = 32)”.

Os critérios de exclusão para todos os grupos foram: ondas T não confiáveis na ECG, fibrilação atrial, bloqueio do ramo esquerdo do feixe de His, doenças cardíacas valvulares graves ou moderadas, distúrbios tireoidianos, cardiomiopatias, doenças cardíacas congênitas, malignidade, hipertensão pulmonar, distúrbios eletrolíticos, síndromes coronárias agudas, insuficiência cardíaca, histórico de infarto do miocárdio, histórico de ponte aorto-coronária, marca-passo permanente implantado e defeito de movimento segmentar do ventrículo esquerdo na ecocardiografia. A aprovação

do comitê de ética local e o termo de consentimento foram obtidos de todos os pacientes.

Eletrocardiografia e registros do Holter

ECGs de 12 derivações foram obtidas em repouso numa taxa de amplitude de 10 mm/mV e 25 mm/seg (Cardiofax V; Nihon Kohden Corporation, Tóquio, Japão), com o paciente na posição decúbito dorsal. Todas as ECGs foram transferidas para um computador por meio de um escâner e, em seguida, utilizadas para a amplificação $\times 300\%$, utilizando-se o software Paint. Os registros de Holter foram realizados com gravadores Lifecard CF (Del Mar Reynolds Medical, Irvine, Estados Unidos). Os pacientes foram advertidos para não fumarem nem consumirem café e/ou álcool durante o registro do Holter. Mensuraram-se as medidas no computador por dois cardiologistas que estavam cegos com relação aos dados clínicos de cada paciente. A taquicardia ventricular (TV) foi definida como a escalação de, no mínimo, três ou mais CVPs consecutivas. O *couplet* ventricular (Cv) foi definido como a ordenação sequencial de duas CVPs.

O intervalo RR e a duração de QRS, QT e QTd foram medidos em todas as derivações. O QT foi definido como o período desde o início do QRS até o ponto em que a onda T retorna à linha isoeletrica. O valor médio de, no mínimo, duas leituras foi calculado para cada derivação. O QTc foi calculado utilizando-se a fórmula de Bazett:⁹ $QTc = QT/\sqrt{R}$ – intervalo R. O QTd foi definido como a diferença entre o intervalo de QT mais longo e o mais curto das 12 derivações. Indivíduos com ondas U em suas ECGs foram excluídos do estudo.

Na medida do intervalo Tp-e, os métodos de cauda e tangente podem ser utilizados, mas o primeiro é um preditor melhor de mortalidade do que o último.¹⁰ Desse modo, o método de cauda foi utilizado neste estudo. O método de cauda foi definido como o intervalo entre o pico até o fim da onda T ao ponto onde a onda alcançou a linha isoeletrica.⁹ A medida do intervalo Tp-e foi obtida das derivações V2 e V5, que foram corrigidas para a frequência cardíaca (cTp-e).¹¹ As relações Tp-e/QT foram calculadas com base nas medidas.

Exame ecocardiográfico

Todos os exames de ecocardiografia (General Electric Vivid S5, Milwaukee, Estados Unidos) foram realizados em todos os indivíduos, por um cardiologista experiente, utilizando-se um transdutor de 2.5–3.5 MHz na posição de decúbito ventral esquerda. Duas medições dimensionais e de Doppler pulsado foram obtidas utilizando-se os critérios da Sociedade Americana de Ecocardiografia e da Associação Europeia de Imagens Cardiovasculares.¹² A fração de ejeção ventricular esquerda (LVEF) foi avaliada por intermédio do método de Simpson.

Análise estatística

Todos os testes foram realizados utilizando-se o PASW Statistics (SPSS 18.0 para Windows, Inc., Chicago, Estados Unidos). O teste de Shapiro–Wilk foi usado para avaliar a distribuição normal. As variáveis contínuas foram descritas como a média ($\pm$ desvio padrão), e as variáveis categóricas, como a frequência (porcentagem). Compararam-se todos os parâmetros contínuos entre grupos por meio da ANOVA

one-way. O teste de Tukey *post hoc* foi empregado para verificar as diferenças significativas intergrupos. Os fatores categóricos foram comparados entre grupos por meio do teste de χ^2 para independência. As correlações entre as duas variáveis foram realizadas por meio da correlação de Pearson. A análise de regressão linear múltipla foi utilizada para avaliar a associação entre a carga de CVP aumentada e variáveis independentes que se diferiam significativamente nas análises de correlação de Pearson ($p < 0,1$). Fez-se uma análise de regressão logística multivariada para demonstrar o efeito da presença de doença arterial coronariana (DAC) nos parâmetros de ECG. Foram considerados significativos valores $p < 0,05$.

Resultados

As características laboratoriais e demográficas da linha basal dos três grupos estão resumidas na Tabela 1. Não foi encontrada diferença significativa entre os três grupos com relação às características laboratoriais ou demográficas da linha basal. Alguns parâmetros da ECG ambulatorial e da linha basal entre os grupos são mostrados na Tabela 2.

De acordo com a comparação dos parâmetros de ECG entre os três grupos na derivação V2, o intervalo QT foi significativamente mais longo nos grupos 2 e 3 do que no grupo 1. O intervalo Tp-e no grupo 3 foi significativamente mais longo do que nos grupos 1 e 2. A relação Tp-e/QTc aumentou significativamente nos grupos 2 e 3 em comparação

com o grupo 1. Quando os grupos foram comparados, não houve diferença significativa no intervalo QTc nem na relação Tp-e/QT (Tabela 2).

Segundo a comparação dos parâmetros de ECG entre os três grupos na derivação V5, o intervalo QT foi significativamente mais longo no grupo 3 do que no grupo 1. O intervalo Tp-e foi significativamente mais longo no grupo 3 do que nos grupos 1 e 2. A relação Tp-e/QTc estava significativamente aumentada no grupo 3 quando comparada ao grupo 1. Quando os grupos foram comparados, não foi encontrada diferença significativa no intervalo QTc nem na relação Tp-e/QT (Tabela 2).

No total, 28 pacientes tinham DAC (7, 10 e 11 pacientes nos grupos 1, 2 e 3, respectivamente). Lesões não graves que não causaram estreitamento significativo estavam evidentes nos relatórios angiográficos. A presença de DAC foi maior no grupo 3 do que nos grupos 1 e 2, mas não foi observada significância estatística ($p = 0,538$). Na análise de regressão logística multivariada, a DAC não teve efeito nos parâmetros da ECG. Observou-se Cv em 51 pacientes (9, 21 e 21 pacientes nos grupos 1, 2 e 3, respectivamente) e TV em 26 pacientes (3, 11 e 12 pacientes nos grupos 1, 2 e 3, respectivamente). A duração QTd do grupo 3 foi significativamente mais longa do que aquelas nos grupos 1 e 2 ($p = 0,001$, $p = 0,015$, respectivamente).

De acordo com o teste de correlação de Pearson, foram observadas correlações positivas entre a carga CVP e Tp-e (nas derivações V2 e V5) e Tp-e/QTc (nas derivações V2 e V5)

Tabela 1 – Características da linha basal e parâmetros laboratoriais e ecocardiográficos da população do estudo

Variáveis	Grupo 1 (n = 32)	Grupo 2 (n = 36)	Grupo 3 (n = 32)	p*
Idade, anos	49,60 ± 16,50	51,40 ± 17,00	52,10 ± 12,90	0,805
Sexo feminino, n (%)	16,00 (50,00)	19,00 (52,80)	14,00 (43,80)	0,752
Índice de massa corpórea, kg/m ²	24,10 ± 2,50	23,60 ± 3,60	23,40 ± 4,40	0,657
Hipertensão, n (%)	8,00 (25,00)	12,00 (33,30)	10,00 (31,30)	0,743
Diabetes melito, n (%)	1,00 (3,10)	4,00 (11,10)	5,00 (15,60)	0,240
Doença arterial coronária, n (%)	7,00 (21,90)	10,00 (27,80)	11,00 (34,40)	0,538
Tabagismo, n (%)	6,00 (18,80)	5,00 (13,90)	7,00 (21,90)	0,687
Pressão arterial sistólica (mmHg)	125,40 ± 15,40	125,10 ± 14,30	122,80 ± 14,00	0,737
Pressão arterial diastólica (mmHg)	78,70 ± 7,50	77,50 ± 8,10	76,70 ± 8,90	0,638
Fração de ejeção ventricular esquerda (%)	62,80 ± 3,70	61,30 ± 4,20	60,90 ± 4,70	0,167
Septo interventricular (mm)	9,80 ± 0,70	10,20 ± 0,80	10,00 ± 0,80	0,460
Creatinina, mg/dL	0,82 ± 0,22	0,85 ± 0,22	0,83 ± 0,21	0,816
Relação neutrófilo-linfócito	1,90 ± 0,57	2,36 ± 1,05	2,26 ± 1,67	0,267
Hemoglobina, gr/dL	14,60 ± 1,60	14,00 ± 1,40	14,20 ± 1,80	0,345
β-bloqueadores, n (%)	15,00 (46,90)	16,00 (44,40)	11,00 (34,40)	0,559
Inibidores de enzima conversora de angiotensina, n (%)	8,00 (25,00)	9,00 (25,00)	6,00 (18,80)	0,787
Bloqueadores de receptores de angiotensina, n (%)	4,00 (12,50)	5,00 (13,90)	4,00 (12,50)	0,981
Número de pacientes com Cv, n (%)	9,00 (28,10)	21,00 (58,30)	21,00 (65,60)	0,006
Número de pacientes com TV, n (%)	3,00 (9,40)	11,00 (30,60)	12,00 (37,50)	0,028

Cv: couplet ventricular; TV: taquicardia ventricular. Os dados estão apresentados como média ± DP ou n (%). Os valores p estatisticamente significativos estão mostrados em negrito. *Os testes de ANOVA e χ^2 foram realizados para estudar as diferenças entre os três grupos.

Tabela 2 – Parâmetros eletrocardiográficos de Holter ambulatorial e da linha basal da população do estudo

Variáveis	Grupo 1 (n = 32)	Grupo 2 (n = 36)	Grupo 3 (n = 32)	Valores p (grupos)*		
				1 vs. 2	1 vs. 3	2 vs. 3
Frequência cardíaca máxima (batimentos/minuto)	123,60 ± 17,10	120,40 ± 20,10	116,80 ± 13,20	0,720	0,259	0,671
Frequência cardíaca mínima (batimentos/minuto)	58,90 ± 7,40	54,90 ± 8,60	57,10 ± 7,30	0,097	0,638	0,481
Frequência cardíaca média (batimentos/minuto)	73,40 ± 13,40	72,40 ± 14,60	73,90 ± 12,00	0,940	0,980	0,855
Número de CVPs (mediana/24 horas)	543,00 ± 288,00	2.779 ± 1.041	8.358 ± 2.911	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Número de CVPs (mediana/hora)	22,80 ± 12,40	117,50 ± 46,30	358,00 ± 125,20	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Percentual do número de CVP (24 h)	0,50 ± 0,23	2,76 ± 1,03	7,90 ± 2,72	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Derivação V2						
QT (ms)	358,00 ± 22,80	378,10 ± 35,50	387,00 ± 25,30	0,013	< 0,001	0,419
QTc (ms)	414,30 ± 32,20	410,50 ± 27,00	427,30 ± 33,80	0,867	0,222	0,071
Tp-e (ms)	94,30 ± 9,40	100,50 ± 9,70	106,50 ± 7,90	0,016	< 0,001	0,023
cTp-e (ms)	108,60 ± 14,80	110,00 ± 16,30	117,70 ± 11,50	0,923	0,038	0,079
Tp-e/QT	0,26 ± 0,02	0,27 ± 0,03	0,28 ± 0,02	0,854	0,239	0,493
Tp-e/QTc	0,23 ± 0,02	0,24 ± 0,03	0,25 ± 0,03	0,007	0,001	0,689
Derivação V5						
QT (ms)	363,70 ± 26,20	380,50 ± 41,50	389,30 ± 20,50	0,075	0,004	0,485
QTc (ms)	421,00 ± 37,00	413,00 ± 29,30	429,70 ± 29,10	0,554	0,524	0,084
Tp-e (ms)	91,30 ± 9,20	94,00 ± 12,20	101,10 ± 8,80	0,519	0,001	0,015
cTp-e (ms)	106,50 ± 15,10	102,3 ± 13,9	112,0 ± 14,0	0,453	0,280	0,018
Tp-e/QT	0,25 ± 0,02	0,25 ± 0,03	0,26 ± 0,03	0,895	0,372	0,163
Tp-e/QTc	0,22 ± 0,02	0,23 ± 0,03	0,24 ± 0,03	0,244	0,021	0,465
QTd (ms)	23,30 ± 6,40	26,3 ± 13,1	34,3 ± 13,4	0,537	0,001	0,015

QTc: QT corrigido; QTd: dispersão de QT; Tp-e: intervalo do pico-ao-final da onda T; cTp-e: Tp-e corrigido; ms: milissegundo; CVP: contração ventricular prematura; os dados estão apresentados como média ± DP. Valores p estatisticamente significativos estão em negrito; *o teste de ANOVA foi realizado para estudar as diferenças entre os três grupos. O teste de Tukey post hoc foi realizado após a ANOVA para estudar as diferenças entre grupos para o grupo 1 vs. grupo 2, grupo 1 vs. grupo 3 e grupo 2 vs. grupo 3.

($r = 0,476$, $p < 0,001$; $r = 0,395$, $p = < 0,001$; $r = 0,296$, $p = 0,003$; e $r = 0,256$, $p = 0,010$, respectivamente) (Tabela 3, Figura 1). A Tabela 3 mostra os resultados das análises de regressão linear múltipla realizadas para identificar os parâmetros da ECG que afetam a carga da CVP. Desse modo, o intervalo Tp-e ($\beta = 1,318$, $p = 0,043$) e a relação Tp-e/QTc ($\beta = -405,136$, $p = 0,024$) na derivação V5 foram preditores independentes da carga de CVP.

Discussão

Neste estudo, demonstramos que o intervalo Tp-e e a relação Tp-e/QTc foram significativamente mais altos em pacientes com carga de CVP mais alta do que naqueles pacientes com carga de CVP inferior. Além disso, encontrou-se correlação positiva entre esses marcadores e a frequência de CVP, no entanto não se viu associação entre a relação Tp-e/QT e a carga de CVP. O intervalo Tp-e e a relação Tp-e/QTc na derivação V5 foram identificados como preditores independentes da carga de CVP aumentada. O prolongamento da duração da repolarização do miocárdio em pacientes com carga de CVP aumentada é importante, porque essa condição pode estar relacionada

a um risco aumentado de arritmia potencialmente fatal. Segundo nossos resultados, os parâmetros de repolarização do miocárdio deterioraram-se com a frequência de CVP crescente. Portanto, concluímos que tanto a frequência de CVP quanto o estágio da repolarização do miocárdio foram afetados por causas semelhantes.

CVPs idiopáticas, que são normalmente consideradas uma condição benigna em indivíduos saudáveis sem doença cardíaca estrutural, são formadas pela propagação do estímulo precoce, originário de um foco ectópico. As CVPs podem causar complicações sérias, tais como angina, síncope ou insuficiência cardíaca, quando o número de batimentos ectópicos aumenta.¹³⁻¹⁶ Embora as CVPs sejam conhecidas por serem benignas em indivíduos com um coração normal estruturalmente, elas têm sido conhecidas por causarem arritmias malignas em alguns casos, no entanto a significância clínica da frequência de CVP nesses indivíduos permanece incerta, já que não foram realizados estudos apropriados em seres humanos.¹⁷ Tilz et al.,¹⁸ chegaram à conclusão de que a fibrilação ventricular (FV) foi estimulada pelas CVPs após um desfibrilador cardioversor implantável ser utilizado em um paciente de 29 anos que foi ressuscitado após uma

Tabela 3 – Relação entre a carga das contrações prematuras ventriculares (CVPs) e os parâmetros clínicos e eletrocardiográficos

Variáveis	Carga de CVP			
	Coefficiente de correlação de Pearson	Valor p*	Coefficiente de regressão Beta	Valor p
Idade	-0,026	0,797	-	-
Sexo feminino	0,089	0,380	-	-
DAC	0,065	0,520	-	-
QTd	0,256	0,010	0,035	0,190
Derivação V2				
QT	0,362	< 0,001	0,067	0,749
QTc	0,243	0,015	0,148	0,382
Tp-e	0,476	< 0,001	-0,665	0,260
Tp-e/QT	0,171	0,088	-48,643	0,734
Tp-e/QTc	0,296	0,003	-366,464	0,059
Derivação V5				
QT	0,292	0,003	-0,151	0,449
QTc	0,173	0,085	-0,154	0,309
Tp-e	0,395	< 0,001	1,318	0,043
Tp-e/QT	0,185	0,066	-100,943	0,585
Tp-e/QTc	0,256	0,010	-405,136	0,024

QTc: QT corrigido; QTd: dispersão de QT; Tp-e: intervalo do pico ao fim da onda T; DAC: doença arterial coronariana. Análises de regressão linear e correlação de Pearson.

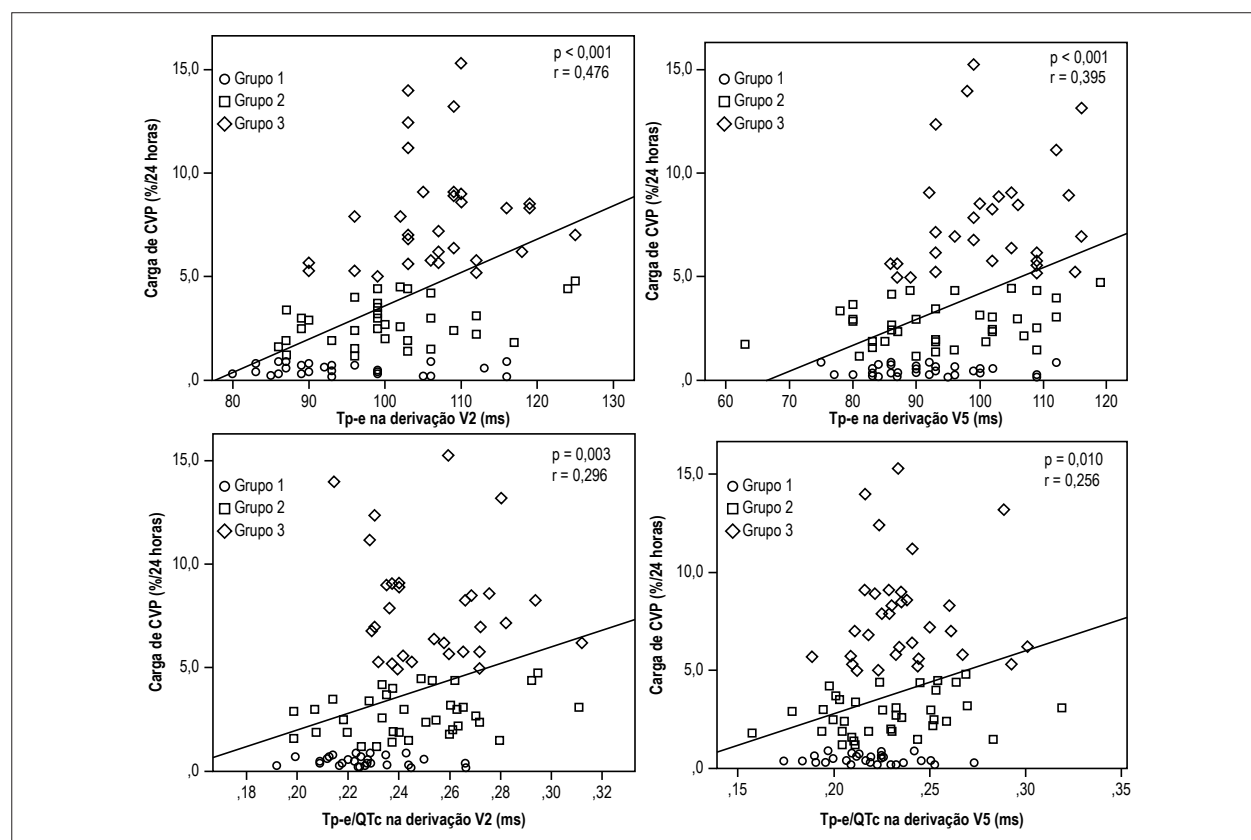


Figura 1 – Análise de dispersão da correlação entre o intervalo Tp-e e a relação Tp-e/QTc (nas derivações V2 e V5) e a carga de CVP. Ms: milissegundos; QTc: QT corrigido; Tp-e: intervalo do pico ao fim da onda T; CVP: contração ventricular prematura.

parada cardíaca. Todos os exames, inclusive ecocardiografia, angiografia, teste de ajmalina e biópsia miocárdica, estavam normais. Ao mesmo tempo, alguns casos demonstraram que a TV polimórfica e a FV idiopática foram induzidas, pois CVPs específicas sem intervalos de acoplamentos curtos poderiam promover sobrecarga de cálcio intracelular.^{19,20} Em um estudo que avaliou os registros de 21 pacientes que passaram por parada cardíaca durante o registro da ECG ambulatorial, a frequência cardíaca e a frequência de CVP aumentaram antes do início da FV.²¹ Savelieva et al.,²² encontraram turbulência de QT significativa após a CVP em indivíduos com um coração saudável estruturalmente. Embora esses dados forneçam informações sobre a causa das arritmias malignas de CVP, eles não apontam informações suficientes sobre a importância da frequência de CVP.

Diversos mecanismos foram propostos para explicar a relação entre CVP e arritmias potencialmente fatais. A CVP pode ter papel importante no início das arritmias cardíacas malignas. Diversos fatores, como tônus simpático aumentado, estado hemodinâmico alterado ou desequilíbrios dos eletrólitos (por exemplo, hipocalemia e hipercalcemia), que interrompem a estabilidade do miocárdio, podem causar transição de CVP para arritmia maligna.¹⁷ O tônus simpático aumentado por conta da ansiedade ou do estresse fisiológico pode causar a liberação de catecolaminas, tais como a adrenalina. Essa condição causa o fluxo de cálcio de um espaço extracelular para dentro das células de miócitos, aumentando a produção de adenosina monofosfato (AMP) cíclica (AMPC). A força de contração dos miócitos aumenta, e o miócito é rapidamente depolarizado. Por isso, os miócitos tornam-se mais sensíveis do que o normal e podem se depolarizar espontaneamente sem a depolarização do nódulo sinoauricular. Desse modo, a formação e a frequência de CVP podem aumentar.^{23,24} Armaganian et al.,²⁵ relataram a relação entre ativação simpática e pacientes com arritmias ventriculares e sugeriram a efetividade da denervação simpática renal pelo cateter para reduzir a carga arritmica.

Outro fator que aumenta a frequência de CVP é o consumo de cafeína em excesso. A cafeína, um inibidor de fosfodiesterase, é também um estimulador central que pode aumentar a atividade simpática e a concentração de cálcio intracelular, inibindo a enzima que catalisa a decomposição de AMPC. Estudos em animais mostraram que a administração de cafeína em altas doses pode induzir e aumentar a frequência de CVPs.^{26,27}

O prolongamento na dispersão da repolarização do miocárdio predispõe à arritmia ventricular maligna e tem importância prognóstica em termos de parada cardíaca (SCD). O prolongamento das durações QT e QTd pode estar associado com taquicardia ventricular polimórfica, *torsades de pointes* e SCD.^{28,29} Recentemente, alguns marcadores de repolarização do miocárdio, tais como intervalo Tp-e e relações Tp-e/QT e Tp-e/QTc, foram relatados como úteis para prognosticar arritmias ventriculares letais em diversos transtornos clínicos sem doença cardíaca estrutural.^{7,30,31} O intervalo Tp-e é considerado um novo marcador de risco aumentado de SCD. Yamaguchi et al.,³² mostraram que o intervalo Tp-e é mais significativo do que QTd ou QTc em prever *torsades de pointes* em pacientes com síndrome de QT longa adquirida. Ao mesmo tempo, constatou-se que o

aumento no intervalo Tp-e e nas relações Tp-e/QT estava associado com a síndrome de Brugada.⁸ As relações Tp-e/QT e Tp-e/QTc foram consideradas como relativamente mais constantes do que outros marcadores, pois não foram afetadas por mudanças na frequência cardíaca nem no peso corporal.⁹

Embora tenhamos observado aumento no intervalo Tp-e e nas relações Tp-e/QTc conforme a frequência de CVP se elevava, o aumento discreto na relação Tp-e/QT não foi estatisticamente significativo. Yayla et al.,³³ avaliaram os parâmetros de repolarização do miocárdio antes e após ablação por radiofrequência (RFA) em pacientes com carga de CVP superior a 5% em um registro do Holter de 24 horas. Após o procedimento bem-sucedido, o intervalo Tp-e, a relação Tp-e/QT e a relação Tp-e/QTc diminuíram significativamente mais do que antes do RFA (todos com $p < 0,001$). De acordo com esses dados, a alta detecção do intervalo Tp-e em pacientes com frequência de CVP aumentada sugere que o risco de arritmias malignas pode ser mais alto nesses pacientes. Em nosso estudo, arritmias malignas, tais como Cv e TV, foram observadas mais nos pacientes do grupo 3, o que está de acordo com as nossas previsões. Essa importante relação pode ser usada para seguir de perto e administrar o modo de tratamento dos pacientes com frequência de CVP aumentada.

Limitações do estudo

Nosso estudo tem diversas limitações importantes. Primeiramente, ele foi unicêntrico e incluiu um pequeno número de pacientes. Portanto, o poder estatístico foi limitado. Os resultados devem ser verificados em um estudo de coorte prospectiva maior. Em segundo lugar, por não termos outras medidas de Holter ambulatoriais, tais como variabilidade da frequência cardíaca e turbulência da frequência cardíaca, não foi possível excluir os efeitos dessas medidas na frequência de CVP. Em terceiro lugar, não tínhamos dados sobre as taxas de eventos cardíacos para este estudo, porque não conseguimos seguir os pacientes de modo prospectivo para futuros eventos arritmicos. Em quarto lugar, nosso objetivo foi registrar um perfil de pacientes relativamente jovens para excluir DAC oculta, no entanto abandonamos essa meta em função do número limitado de pacientes. Outros estudos compreensivos devem ser conduzidos com número maior de pacientes e período de seguimento mais longo para aumentar a consistência de nossos resultados.

Conclusões

O intervalo Tp-e e as relações Tp-e/QTc foram mais altos em pacientes com valor de CVP mais alto. Nosso estudo mostrou que é possível que CVPs tenham efeito negativo na repolarização do miocárdio. Essa interação pode resultar em um risco aumentado de arritmias malignas.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Karaman K, Karayakali M, Arisoy A; Obtenção de dados: Karaman K, Akar O, Ozturk M, Yanik A, Yilmaz S; Análise e interpretação dos dados: Karaman K, Karayakali M, Arisoy A, Yilmaz S, Celik A; Análise estatística: Karaman K, Karayakali M, Arisoy A, Akar O, Celik A; Obtenção de financiamento: Karaman K, Arisoy A,

Akar O; Redação do manuscrito: Karaman K, Arisoy A, Yanik A; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Karaman K, Karayakali M, Ozturk M, Yanik A, Celik A.

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 Gaziosmanpasa University Faculty of Medicine sob o número de protocolo 83116987-252. 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

- Kennedy HL, Whitlock JA, Sprague MK, Kennedy LJ, Buckingham TA, Goldberg RJ. Long-term follow-up of asymptomatic healthy subjects with frequent and complex ventricular ectopy. *N Engl J Med*. 1985;312(4):193-7.
- Cheriyath P, He F, Peters I, Li X, Alagona P Jr, Wu C, et al. Relation of atrial and/or ventricular premature complexes on a two-minute rhythm strip to the risk of sudden cardiac death: the Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC] study. *Am J Cardiol*. 2011;107(2):151-5.
- Bogun F, Crawford T, Reich S, Koelling TM, Armstrong W, Good E, et al. Radiofrequency ablation of frequent, idiopathic premature ventricular complexes: comparison with a control group without intervention. *Heart Rhythm*. 2007;4(7):863-7.
- Duffee DF, Shen WK, Smith HC. Suppression of frequent premature ventricular contractions and improvement of left ventricular function in patients with presumed idiopathic dilated cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc*. 1998;73(5):430-3.
- Topaloglu S, Aras D, Cagli K, Yildiz A, Cagirci G, Cay S, et al. Evaluation of left ventricular diastolic functions in patients with frequent premature ventricular contractions from right ventricular outflow tract. *Heart Vessels*. 2007;22(5):328-34.
- Moss AJ, Akiyama T. Prognostic significance of ventricular premature beats. *Cardiovasc Clin*. 1974;6(1):273-98.
- Karaman K, Altunkas F, Çetin M, Karayakali M, Arisoy A, Akar I, et al. New markers for ventricular repolarization in coronary slow flow: Tp-e interval, Tpe/QT ratio, and Tp-e/QTc ratio. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2015;20(4):338-44.
- Gupta P, Patel C, Patel H, Narayanaswamy S, Malhotra B, Green JT, et al. T(p-e)/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. *J Electrocardiol*. 2008;41(6):567-74.
- Antzelevitch C, Viskin S, Shimizu W, Yan G-X, Kowey P, Zhang L, et al. Does Tpeak-Tend provide an index of transmural dispersion of repolarization? *Heart Rhythm*. 2007;4(8):1114-9.
- Tatlisu MA, Özcan KS, Güngör B, Ekmekçi A, Çekirdekçi EI, Aruğarslan E, et al. Can the T-peak to T-end interval be a predictor of mortality in patients with ST elevation myocardial infarction? *Coron Artery Dis*. 2014;25(5):399-404.
- Castro Hevia J, Antzelevitch C, Tornés Bázaga F, Dorantes Sánchez M, Dorticós Balea F, Zayas Molina R, et al. Tpeak-Tend and TpeakTend dispersion as risk factors for ventricular tachycardia/ventricular fibrillation in patients with the Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(9):1828-34.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39.
- Simpson RJ Jr, Cascio WE, Schreiner PJ, Crow RS, Rautaharju PM, Heiss G. Prevalence of premature ventricular contractions in a population of African American and white men and women: The Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Am Heart J*. 2002;143(3):535-40.
- Wang K, Hodges M. The premature ventricular complex as a diagnostic aid. *Ann Intern Med*. 1992;117(9):766-70.
- Shiraishi H, Ishibashi K, Urao N, Tsukamoto M, Hyogo M, Keira N, et al. A case of cardiomyopathy induced by premature ventricular complexes. *Circ J*. 2002;66(11):1065-7.
- Chugh SS, Shen WK, Luria DM, Smith HC. First evidence of premature ventricular complex-induced cardiomyopathy: a potentially reversible cause of heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2000;11(3):328-9.
- Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Sudden cardiac death: epidemiology, transient risk, and intervention assessment. *Ann Intern Med*. 1993;119(12):1187-97.
- Tilz RR, Lin T, Makimoto H, Ouyang F. Successful epicardial ablation of electrical storms due to recurrent ventricular fibrillation triggered by premature ventricular contractions. *Heart Rhythm*. 2014;11(1):146-9.
- Haïssaguerre M, Shah DC, Jaïs P, Shoda M, Kautzner J, Arentz T, et al. Role of Purkinje conducting system in triggering of idiopathic ventricular fibrillation. *Lancet*. 2002;359(9307):677-8.
- Tsuchiya T, Nakagawa S, Yanagita Y, Fukunaga T. Transition from Purkinje fiber-related rapid polymorphic ventricular tachycardia to sustained monomorphic ventricular tachycardia in a patient with a structurally normal heart: a case report. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18(1):102-5.
- Nikolic G, Bishop RL, Singh JB. Sudden death recorded during Holter monitoring. *Circulation*. 1982;66(1):218-25.
- Savelieva I, Wichterle D, Camm JA. QT-interval turbulence induced by atrial and ventricular extrastimuli in patients with ventricular tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005 Jan;28 Suppl 1:S187-92.
- Adams JC, Srivathsan K, Shen WK. Advances in management of premature ventricular contractions. *J Interv Card Electrophysiol*. 2012;35(2):137-49.
- Lee GK, Klarich KW, Grogan M, Cha YM. Premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy: a treatable condition. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5(1):229-36.
- Armaganian LV, Staico R, Moreira DA, Lopes RD, Medeiros PT, Habib R, et al. 6-month outcomes in patients with implantable cardioverter-defibrillators undergoing renal sympathetic denervation for the treatment of refractory ventricular arrhythmias. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(7):984-90.

26. DeBacker G, Jacobs D, Prineas R, Crow R, Vilandre J, Kennedy H, et al. Ventricular premature contractions: a randomized non-drug intervention trial in normal men. *Circulation*. 1979;59(4):762-9.
27. Dobmeyer DJ, Stine RA, Leier CV, Greenberg R, Schaal SF. The arrhythmogenic effects of caffeine in human beings. *N Engl J Med*. 1983;308(14):814-6.
28. Sari İ, Zengin S, Özer O, Davutoğlu V, Yıldırım C, Aksoy M. Chronic carbon monoxide exposure increases electrocardiographic P-wave and QT dispersion. *Inhal Toxicol*. 2008;20(9):879-84.
29. Shimizu H, Ohnishi Y, Inoue T, Yokoyama M. QT and JT dispersion in patients with monomorphic or polymorphic ventricular tachycardia/ventricular fibrillation. *J Electrocardiol*. 2001;34(2):119-25.
30. Soyulu K, İnci S, Aksan G, Nar G, Yüksel EP, Ocal HS, et al. Evaluation of inhomogeneities of repolarization in patients with psoriasis vulgaris. *Arch Med Sci*. 2016;12(6):1225-31.
31. Kaplan O, Kurtoglu E, Nar G, Yasar E, Gozubuyuk G, Dogan C, et al. Evaluation of Electrocardiographic T-peak to T-end Interval in Subjects with Increased Epicardial Fat Tissue Thickness. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(6):566-72.
32. Yamaguchi M, Shimizu M, Ino H, Terai H, Uchiyama K, Oe K, et al. T wave peak-to-end interval and QT dispersion in acquired long QT syndrome: a new index for arrhythmogenicity. *Clin Sci*. 2003;105(6):671-6.
33. Yayla Ç, Özcan F, Aras D, Turak O, Özeke Ö, Çay S, et al. Tp-e interval and Tp-e/QT ratio before and after catheter ablation in patients with premature ventricular complexes. *Biomark Med*. 2017;11(4):339-46.



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

Risco Cardiovascular na População Indígena Xavante

Cardiovascular Risk in Xavante Indigenous Population

Luana Padua Soares,^{1,2} Amaury Lelis Dal Fabbro,¹ Anderson Soares Silva,¹ Daniela Saes Sartorelli,¹ Luciana Ferreira Franco,³ Patrícia Chamadoira Kuhn,³ Regina Santiago Moises,³ João Paulo Botelho Vieira-Filho,³ Laércio Joel Franco¹

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, SP - Brasil

Universidade Federal de Uberlândia,² Uberlândia, MG - Brasil

Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo,³ São Paulo, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: A prevalência de fatores de risco cardiovascular ainda é pouco estudada em populações indígenas brasileiras. Nas duas últimas décadas, observaram-se importantes mudanças no estilo de vida e no perfil epidemiológico dos Xavante.

Objetivo: Avaliar a prevalência de fatores de risco cardiovascular na população adulta Xavante das Reservas Indígenas de São Marcos e Sangradouro/Volta Grande – MT.

Métodos: Estudo transversal realizado com 925 indígenas Xavante com 20 ou mais anos de idade, no período de 2008 a 2012. Foram considerados os indicadores: níveis séricos de triglicérides (TG), colesterol (total, LDL e HDL), Índices de Castelli I (CT/HDL-c) e II (LDL-c/HDL-c), razão TG/HDL-C, relação Apo B/Apo A1, escore de Framingham, proteína C reativa (PCR), Índice de Massa Corporal (IMC), circunferência da cintura (CC), cintura hipertrigliceridêmica (CH), glicemia e pressão arterial. Foram utilizados os testes *Kolmogorov-Smirnov*, *t* de *Student* e *Qui* quadrado (χ^2), sendo considerado um nível de significância de 5%.

Resultados: Verificaram-se altas prevalências de risco cardiovascular elevado, em homens e mulheres, respectivamente, segundo os indicadores HDL-colesterol (66,2% e 86,2%), TG (53,2% e 51,5%), razão TG/HDL-c (60,0% e 49,1%), PCR (44,1% e 48,1%), IMC (81,3% e 81,7%), CC (59,1% e 96,2%), CH (38,0% e 50,6%) e glicemia (46,8% e 70,2%). Os indivíduos de 40 a 59 anos foram os que apresentaram maior risco cardiovascular.

Conclusões: Os Xavante apresentam elevado risco cardiovascular segundo vários indicadores avaliados. Este inquérito fornece subsídios para ações de prevenção e tratamento precoce, a fim de minimizar os potenciais danos causados por doenças cardiovasculares entre os Xavante. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(6):542-550)

Palavras-chave: Doenças Cardiovasculares / epidemiologia; Fatores de Risco; População Indígena; Adulto; Obesidade; Dislipidemias.

Abstract

Background: The prevalence of cardiovascular risk factors is little known in Brazilian indigenous populations. In the last two decades, important changes have occurred in the lifestyle and epidemiological profile of the Xavante people.

Objective: to assess the prevalence of cardiovascular risk factors in Xavante adults in São Marcos and Sangradouro/Volta Grande reserves, in the state of Mato Grosso, Brazil.

Methods: Cross-sectional study carried out with 925 Xavante people aged ≥ 20 years between 2008 and 2012. The following indicators were assessed: triglycerides (TG), total, LDL and HDL-cholesterol, Castelli index I and II, TG/HDL-cholesterol ratio, apo B / Apo A1 ratio, Framingham risk score, C-reactive protein, body mass index (BMI), waist circumference (WC), hypertriglyceridemic waist (HW), glycemia and blood pressure. Kolmogorov-Smirnov, Student's *t* test and Chi-square test (χ^2) were used for statistical analysis, and significance level was set at 5%.

Results: High prevalence of elevated cardiovascular risk was observed in men and women according to HDL-cholesterol (66.2% and 86.2%, respectively), TG (53.2% and 51.5%), TG/HDL-cholesterol ratio (60.0% and 49.1%), C-reactive protein (44.1% and 48.1%), BMI (81.3% and 81.7%), WC (59.1% and 96.2%), HW (38.0% and 50.6%) and glycemia (46.8% and 70.2%). Individuals aged 40 to 59 years had the highest cardiovascular risk.

Conclusions: The Xavante have a high cardiovascular risk according to several indicators evaluated. The present analysis of cardiovascular risk factors provides support for the development of preventive measures and early treatment, in attempt to minimize the impact of cardiovascular diseases on this population. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(6):542-550)

Keywords: Cardiovascular Diseases / epidemiology; Risk Factors; Indigenous Population; Adult; Obesity; Dyslipidemias.

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

Correspondência: Luana Padua Soares •

Av. Pará, 1720 - Bloco 2U - Curso de Nutrição. CEP 38405-320, Umuarama, Uberlândia. MG – Brasil

E-mail: luanapaduasoares@hotmail.com, luanaps@ufu.br

Artigo recebido em 26/04/2017, revisado em 18/09/2017, aceito em 19/12/2017

DOI: 10.5935/abc.20180090

Introdução

As doenças cardiovasculares (DCVs) constituem a principal causa de morbimortalidade no Brasil e no mundo. Aproximadamente um terço de todos os óbitos ocorre devido às DCVs. Além disso, constituem uma das principais causas de internação hospitalar prolongada e de gastos em saúde no Brasil.^{1,2}

A maior parte das DCVs resulta de um estilo de vida pouco saudável e de fatores de risco modificáveis. Perfil lipídico alterado, diabetes *mellitus*, tabagismo, idade avançada, história familiar, sedentarismo e excesso de peso são os principais fatores que predisõem ao aparecimento de DCVs.¹⁻³ As DCVs têm início numa fase precoce da vida, progridem silenciosamente e encontram-se já avançadas quando aparecem as primeiras manifestações clínicas. Quanto mais precocemente forem identificados os fatores de risco, maior a possibilidade de prevenção e de redução das suas complicações.²

A prevalência de fatores de risco cardiovascular ainda é pouco estudada em populações indígenas brasileiras. Entre os Xavante, a despeito de uma significativa literatura sobre suas condições de saúde, não há estudos abordando essa temática. Sabe-se que essa população vem passando, nas duas últimas décadas, por importantes mudanças nos hábitos alimentares e na frequência e intensidade da atividade física, o que contribui para o aumento da prevalência de doenças crônicas não transmissíveis.^{4,5} No entanto, não há dados específicos sobre risco cardiovascular.

Considerando que as DCVs geram elevado número de mortes prematuras e incapacidades, perda de qualidade de vida, além de impactos econômicos para as famílias, comunidades e a sociedade em geral, o conhecimento da prevalência de fatores de risco cardiovascular é de grande importância para o estabelecimento de estratégias de prevenção.²

O objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência de fatores de risco cardiovascular na população adulta Xavante das Reservas Indígenas de São Marcos e Sangradouro/Volta Grande – MT.

Métodos

Trata-se de estudo transversal, envolvendo a população adulta Xavante das Reservas Indígenas de São Marcos e Sangradouro/Volta Grande – MT.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP, pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Paulista de Medicina – UNIFESP, pela CONEP e FUNAI.

Os Xavante vivem em oito reservas indígenas no estado do Mato Grosso, Brasil. Este inquérito foi realizado nas reservas de São Marcos e Sangradouro/Volta Grande, em viagens periódicas à região, no período de outubro de 2008 a janeiro de 2012. A população total dessas reservas está estimada em 4020 índios, sendo 1582 com 20 anos ou mais de idade.⁶ Todos os indivíduos com 20 anos ou mais de idade foram convidados a participar do estudo.

O exame físico, incluindo antropometria e a coleta de amostras de sangue foram realizados nas aldeias. Os líderes indígenas e os participantes foram informados sobre os

objetivos do estudo e deram seu consentimento, em sua maioria por escrito. Para os que eram analfabetos (14%), os termos de consentimento foram lidos por agentes de saúde indígena. As impressões digitais foram usadas para documentar a sua aprovação.

Foram consideradas as variáveis sexo, idade, peso (kg), altura (m), circunferência da cintura (CC) (cm), níveis séricos de triglicérides (TG) (mg/dl), colesterol total (CT) (mg/dl), lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) (mg/dl), lipoproteína de alta densidade (HDL-c) (mg/dl), apolipoproteínas A1 e B (apo A1 e apo B) (mg/dl), glicemia capilar inicial e de 2ª hora (mg/dl), pressão arterial sistólica e diastólica (mm/Hg), proteína C reativa (PCR) ultras sensível (mg/L).

O peso foi avaliado com a utilização de balança eletrônica (Plenna®), com capacidade máxima de 150 kg. A estatura foi verificada com estadiômetro portátil (Altarexata®). A partir dos dados de peso e altura, foi calculado o Índice de Massa Corporal (IMC) – [peso (kg)/altura(m)²].⁷ A CC foi mensurada com fita milimétrica inelástica, no ponto médio entre o último arco intercostal e a crista ilíaca, com o indivíduo na posição ereta.

As amostras de sangue foram coletadas com indivíduos em jejum de 8 a 10 horas, por via venosa, sendo utilizados coletores estéreis e descartáveis (Vacutainer®). As amostras foram condicionadas a -20°C e transportadas para o laboratório na cidade de São Paulo. Os níveis séricos de TG, CT, LDL-c, HDL-c, apo A1 e apo B foram quantificados por métodos enzimáticos. A dosagem de PCR ultrasensível foi realizada por imunoturbidimetria.

A pressão arterial (PA) foi aferida no braço esquerdo do indivíduo sentado, após cinco minutos de repouso, utilizando o aparelho de pressão digital de braço automático (OMRON HEM-742INTC®). A pressão arterial foi aferida três vezes, sendo considerada a média das duas últimas aferições.

A glicemia capilar inicial e a glicemia duas horas após sobrecarga de 75 g de glicose anidra (Glutol®) foram medidas por um glicosímetro portátil (HemoCue® Glucose 201, HemoCue AB).

Foram calculados os Índices de Castelli I (razão CT/HDL-c) e II (razão LDL-c/HDL-c)⁸, a razão TG/HDL-c,⁹ a relação Apo B/Apo A1¹⁰ e o escore de risco de Framingham.¹¹

A cintura hipertrigliceridêmica (CH) foi definida como a presença simultânea de CC aumentada e elevadas concentrações de TG.¹²

No Quadro 1, estão apresentados os indicadores considerados no estudo e os respectivos parâmetros de risco cardiovascular.⁷⁻¹⁷

Análise estatística

Utilizou-se o teste de Kolmogorov-Smirnov para verificar se as variáveis apresentavam distribuição normal. As variáveis contínuas foram apresentadas em médias e desvio-padrão e o Teste *t* de Student foi utilizado para comparar as médias das variáveis nos sexos feminino e masculino. As variáveis categóricas foram apresentadas em frequência absoluta e relativa e para comparação das proporções utilizou-se o Teste Qui quadrado (χ^2). Os dados foram analisados com o uso do software *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 17, sendo fixado um nível de significância de 5%.

Quadro 1 – Indicadores de Risco Cardiovascular

INDICADORES DE RISCO CARDIOVASCULAR	RISCO
Colesterol total (mg/dl) ¹³	≥ 200 mg/dl
HDL-colesterol (mg/dl) ¹³	< 50 mg/dl em mulheres e < 40 mg/dl em homens
LDL-colesterol (mg/dl) ¹³	≥ 130 mg/dl
Triglicérides (mg/dl) ¹³	≥ 150 mg/dl
Índice de Castelli I ⁸	> 4,4 para mulheres e > 5,1 para homens
Índice de Castelli II ⁸	> 2,9 para mulheres e > 3,3 para homens
Razão TG/HDL-C ⁹	≥ 3,8
Relação ApoB/ApoA1 ¹⁰	> 0,8 para mulheres e > 0,9 para homens
Escore de Risco de Framingham ¹¹	baixo risco - probabilidade < 10% médio risco - probabilidade entre 10% e 20% alto risco - probabilidade > 20%
PCR (mg/L) ¹⁴	baixo risco - < 1,0 mg/L médio risco - 1,0 a 3,0 mg/L alto risco - > 3,0 mg/L
IMC (kg/m ²) ^{7,15}	≥ 25,0 kg/m ² para adultos ≥ 27,0 kg/m ² para idosos
Circunferência da cintura (cm) ⁷	≥ 94 cm em homens e ≥ 80 cm em mulheres
Cintura hipertriglicéridêmica ^{7,13}	CC aumentada (≥ 94 cm em homens e ≥ 80 cm em mulheres) e TG ≥ 150 mg/dl
Glicemia (mg/dL) ¹⁶	glicemia casual ≥ 200 mg/dL e/ou glicemia na 2ª hora ≥ 140 mg/dL e/ou em uso de antidiabéticos orais ou insulina
Pressão arterial (mm/Hg) ¹⁷	pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg e/ou uso de medicamento anti-hipertensivo

HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; TG: triglicérides; ApoB: apolipoproteína B; ApoA1: apolipoproteína A1; PCR: proteína C reativa; IMC: índice de massa corporal.

Resultados

A população de estudo é constituída por 925 indígenas Xavante, sendo 455 homens (49,2%) e 470 mulheres (50,8%). A maioria (57,0%) encontra-se na faixa etária de 20 a 39 anos.

As médias e desvios padrão dos indicadores de risco cardiovascular são apresentados na Tabela 1. As mulheres apresentaram médias mais elevadas de Apo A1, CC, IMC e glicemia. Já os homens apresentam maiores médias dos Índices de Castelli I e II, Escore de Framingham, Relação Apo B/Apo A-I e PA sistólica e diastólica.

Em homens e mulheres, foram verificadas elevadas prevalências de alto risco cardiovascular, segundo os indicadores HDL-c, TG, razão TG/HDL-c, PCR, IMC, CC, CH e glicemia. Por outro lado, um percentual muito reduzido de Xavante apresentou níveis elevados de CT e LDL-c. De um modo geral, os indivíduos de 40 a 59 anos foram os mais expostos ao risco cardiovascular (Tabelas 2 e 3).

Discussão

Os achados indicam que os Xavante apresentam risco elevado de desenvolver DCV, segundo os indicadores HDL-c, TG, razão TG/HDL-c, PCR, IMC, CC, CH e glicemia. Esses resultados sugerem que há risco de aumento da prevalência de DCV nessa população nos próximos anos, o que acarretaria aumento das mortes e incapacidades, e redução da qualidade de vida dos Xavante.

Existem diversas formas e indicadores para se estimar o risco cardiovascular. As variáveis devem ser avaliadas em conjunto, uma vez que, isoladamente, não são capazes de predizer adequadamente o risco cardiovascular.

Um dos fatores avaliados para identificar o risco cardiovascular é o perfil lipídico. O risco de doença aterosclerótica está associado, dentre outros fatores, a concentrações elevadas de CT e LDL-c e baixas de HDL-c.¹³ Já em relação aos TG, ainda há discussões se são a causa

Tabela 1 – Médias e desvios padrão dos indicadores de risco cardiovascular, segundo sexo, na população adulta Xavante das Reservas Indígenas de São Marcos e Sangradouro – MT, 2008-2012

Variáveis	Média ± DP			Valor de p*
	Total	Feminino	Masculino	
Idade (anos)	42,8 ± 19,2	42,5 ± 19,4	43,2 ± 19,0	0,586
Colesterol total (mg/dl)	146,4 ± 43,1	146,8 ± 43,2	146,0 ± 43,0	0,757
HDL-colesterol (mg/dl)	38,9 ± 8,0	40,6 ± 8,2	37,1 ± 7,5	< 0,001
LDL-colesterol (mg/dl)	70,4 ± 24,6	70,0 ± 23,3	70,8 ± 26,0	0,621
Triglicérides (mg/dl)	199,1 ± 171,2	196,4 ± 180,0	202,1 ± 161,7	0,615
Índice de Castelli I (CT/HDL-c)	3,9 ± 1,3	3,7 ± 1,3	4,0 ± 1,3	< 0,001
Índice de Castelli II (LDL-c/HDL-c)	1,8 ± 0,7	1,8 ± 0,6	2,0 ± 0,8	< 0,001
Razão TG/HDL-C	5,4 ± 5,1	5,2 ± 5,3	5,7 ± 4,8	0,107
Escore de Risco de Framingham	5,7 ± 6,5	5,1 ± 6,8	6,3 ± 6,1	0,006
Apo B (mg/dl)	72,9 ± 18,9	73,2 ± 17,8	72,5 ± 17,9	0,577
Apo A1 (mg/dl)	106,8 ± 4,7	110,1 ± 14,4	103,4 ± 14,1	< 0,001
Relação ApoB/ApoA1	0,69 ± 0,18	0,67 ± 0,16	0,71 ± 0,18	0,001
Proteína C reativa	6,1 ± 11,6	6,3 ± 12,7	5,8 ± 10,3	0,543
Circunferência da cintura (cm)	97,3 ± 10,9	98,6 ± 11,1	95,9 ± 10,4	< 0,001
IMC (kg/m ²)	30,3 ± 5,1	30,7 ± 5,6	29,9 ± 4,6	0,011
Glicemia inicial (mg/dL)	152,5 ± 104,9	163,7 ± 112,4	140,8 ± 95,3	0,001
Glicemia 2ª hora (mg/dL)	148,9 ± 51,8	158,6 ± 49,0	140,2 ± 52,8	< 0,001
Pressão arterial diastólica (mm/Hg)	72,7 ± 10,8	71,5 ± 10,6	74,0 ± 10,9	< 0,001
Pressão arterial sistólica (mm/Hg)	122,3 ± 17,4	119,7 ± 18,4	125,1 ± 15,8	< 0,001

* Teste *t* de Student; TG: triglicerídeos; CT: colesterol total; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; IMC: índice de massa corporal.

direta da aterosclerose ou se são apenas marcadores de outras condições de risco.¹⁸ Apenas um pequeno percentual dos Xavante apresentou níveis elevados de CT e LDL-c. Por outro lado, níveis elevados de TG e níveis baixos de HDL-c foram bastante frequentes entre os Xavante, assim como em outras populações indígenas.^{19,20}

O índice de Castelli I (CT/HDL-c), o índice de Castelli II (LDL-c/HDL-c) e a razão TG/HDL-c têm sido utilizados para avaliar a influência combinada de fatores de risco cardiovascular.^{8,9} Não foram verificados percentuais elevados de risco cardiovascular aumentado entre os Xavante, segundo os índices de Castelli I e II. Por outro lado, 49,1% das mulheres e 60,0% dos homens apresentaram razão TG/HDL-c indicativa de risco, o que reforça a existência de altos níveis de TG e baixos de HDL-c entre os Xavante.

Atualmente, os níveis plasmáticos das apolipoproteínas A1 e B e o índice apo B/apo A1 têm sido descritos como melhores preditores de risco cardiovascular do que as concentrações de lipídios e lipoproteínas e os índices de Castelli I e II.^{21,22} As apolipoproteínas são componentes estruturais e funcionais das lipoproteínas. A apo A1 faz parte da fração lipídica não aterogênica (HDL-c) e a apo B das frações lipídicas aterogênicas (Quilomicrons, LDL, IDL e VLDL). Assim, o índice apo B/apo A1 representa o balanço entre lipoproteínas aterogênicas e antiaterogênicas.^{21,22} Níveis elevados de apo B, níveis reduzidos de apo A1 e aumento do índice apo B/apo A1

têm sido consistentemente associados ao risco de DCVs.²² Entre os Xavantes, 12,2% das mulheres e 9,3% dos homens apresentaram valores de índice apo B/apo A1 condizente com risco cardiovascular. Não foram encontrados estudos com outras populações indígenas que avaliaram esse indicador.

Um outro indicador avaliado foi a PCR, uma proteína de fase aguda que aparece na circulação em resposta às citocinas inflamatórias, e serve como um biomarcador de inflamação sistêmica. Estudos mostram associação entre níveis elevados de PCR e doença coronariana e acidente vascular cerebral, mesmo na ausência de dislipidemias.¹⁴ A proximadamente metade dos Xavante apresentou valores de PCR condizentes com alto risco cardiovascular. No entanto, é preciso cautela na interpretação desses dados, porque outras doenças inflamatórias podem também aumentar a PCR. Em populações indígenas, dentre elas os Xavante, doenças infecciosas e parasitárias são bastante comuns, o que pode influenciar os resultados.

O escore de Framingham é um dos algoritmos existentes para a identificação do risco de desenvolvimento de DCV.¹¹ No presente estudo, 15,2% dos homens e 5,7% das mulheres apresentaram alto risco de desenvolver DCVs nos próximos 10 anos, segundo esse escore. Embora o escore tenha sido desenvolvido para indivíduos com idade igual ou superior a 30 anos, no presente estudo optou-se por não excluir os indígenas de 20 a 29 anos, que representavam 28,0%

Artigo Original

Tabela 2 – Frequência dos indicadores de risco cardiovascular, segundo faixa etária, em mulheres Xavante das Reservas Indígenas de São Marcos e Sangradouro – MT, 2008-2012

Indicadores de Risco Cardiovascular	20 – 39 anos	40 – 59 anos	≥ 60 anos	Total	Valor de p*
Colesterol total (mg/dl)					0,039
Normal	254 (95,5)	94 (94,9)	93 (88,6)	441 (93,8)	
Risco	12 (4,5)	5 (5,1)	12 (11,4)	29 (6,2)	
HDL-colesterol (mg/dl)					0,015
Normal	38 (14,3)	6 (6,1)	21 (20,0)	65 (13,8)	
Risco	228 (85,7)	93 (93,9)	84 (80,0)	405 (86,2)	
LDL-colesterol (mg/dl)					0,620
Normal	254 (99,2)	86 (98,9)	98 (98,0)	438 (98,9)	
Risco	2 (0,8)	1 (1,1)	2 (2,0)	5 (1,1)	
Triglicérides (mg/dl)					< 0,001
Normal	161 (60,5)	31 (31,3)	36 (34,3)	228 (48,5)	
Risco	105 (38,5)	68 (68,7)	69 (65,7)	242 (51,5)	
Índice de Castelli I					0,054
Normal	230 (86,5)	81 (81,8)	80 (76,2)	391 (83,2)	
Risco	36 (13,5)	18 (18,2)	25 (23,8)	79 (16,8)	
Índice de Castelli II					0,571
Normal	247 (96,5)	82 (94,3)	97 (97,0)	426 (96,2)	
Risco	9 (3,5)	5 (5,7)	3 (3,0)	17 (3,8)	
Razão TG/HDL-C					< 0,001
Normal	160 (60,2)	35 (35,4)	44 (41,9)	239 (50,9)	
Risco	106 (39,8)	64 (64,6)	61 (58,1)	231 (49,1)	
Relação ApoB/ApoA1					0,018
Normal	242 (91,3)	85 (85,7)	85 (81,0)	411 (87,8)	
Risco	23 (8,7)	14 (14,3)	20 (19,0)	57 (12,2)	
Escore de Risco de Framingham					< 0,001
Baixo risco	266 (100,0)	85 (85,9)	29 (27,6)	380 (80,9)	
Médio risco	0 (0,0)	12 (12,1)	51 (48,6)	63 (13,4)	
Alto risco	0 (0,0)	2 (2,0)	25 (23,8)	27 (5,7)	
Proteína C reativa (mg/L)					0,650
Baixo risco	40 (15,0)	11 (11,1)	17 (16,2)	68 (14,5)	
Médio risco	102 (38,3)	34 (34,3)	40 (38,1)	176 (37,4)	
Alto risco	124 (46,6)	54 (54,5)	48 (45,7)	226 (48,1)	
IMC (kg/m²)					< 0,001
Normal	25 (9,4)	7 (7,1)	54 (51,4)	86 (18,3)	
Risco	241 (90,6)	92 (92,9)	51 (48,6)	384 (81,7)	
Circunferência da cintura (cm)					0,071
Normal	12 (4,5)	0 (0,0)	6 (5,7)	18 (3,8)	
Risco	254 (95,5)	99 (100,0)	99 (94,3)	452 (96,2)	
Cintura hipertrigliceridêmica					< 0,001
Normal	162 (60,9)	31 (31,3)	39 (37,1)	232 (49,4)	
Risco	104 (39,1)	68 (68,7)	66 (62,9)	238 (50,6)	
Glicemia (mg/dL)					< 0,001
Baixo risco	104 (39,1)	15 (15,2)	21 (20,0)	140 (29,8)	
Alto risco	162 (61,9)	84 (84,8)	84 (80,0)	330 (70,2)	
Pressão arterial (mm/Hg)					< 0,001
Baixo risco	254 (95,5)	76 (76,8)	71 (67,6)	401 (85,3)	
Alto risco	12 (4,5)	23 (23,2)	34 (32,4)	69 (14,7)	

* Teste Qui quadrado (χ^2). TG: triglicérides; CT: colesterol total; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; IMC: índice de massa corporal.

Tabela 3 – Frequência dos indicadores de risco cardiovascular, segundo faixa etária, em homens Xavante das Reservas Indígenas de São Marcos e Sangradouro – MT, 2008-2012

Indicadores de Risco Cardiovascular	20 – 39 anos	40 – 59 anos	≥ 60 anos	Total	Valor de p*
Colesterol total (mg/dl)					0,871
Normal	238 (91,2)	100 (90,9)	78 (92,9)	416 (91,4)	
Risco	23 (8,8)	10 (9,1)	6 (7,1)	39 (8,6)	
HDL-colesterol (mg/dl)					0,035
Normal	78 (29,9)	38 (34,5)	38 (45,2)	154 (33,8)	
Risco	183 (70,1)	72 (65,5)	46 (54,8)	301 (66,2)	
LDL-colesterol (mg/dl)					0,448
Normal	242 (98,8)	93 (96,9)	77 (98,7)	412 (98,3)	
Risco	3 (1,2)	3 (3,1)	1 (1,3)	7 (1,7)	
Triglicérides (mg/dl)					0,003
Normal	120 (46,0)	41 (37,3)	52 (61,9)	213 (46,8)	
Risco	141 (54,0)	69 (62,7)	32 (38,1)	242 (53,2)	
Índice de Castelli I					0,128
Normal	225 (86,2)	94 (85,5)	79 (94,)	398 (87,5)	
Risco	36 (13,8)	16 (14,5)	5 (6,0)	57 (12,5)	
Índice de Castelli II					0,033
Normal	227 (92,7)	94 (97,9)	77 (98,7)	398 (95,0)	
Risco	18 (7,3)	2 (2,1)	1 (1,3)	21 (5,0)	
Razão TG/HDL-C					< 0,001
Normal	98 (37,5)	35 (31,8)	49 (58,3)	182 (40,0)	
Risco	163 (62,5)	75 (68,2)	35 (41,7)	274 (60,0)	
Relação ApoB/ApoA1					0,128
Normal	229 (88,4)	102 (92,7)	79 (95,2)	410 (90,7)	
Risco	30 (11,6)	8 (7,3)	4 (4,8)	42 (9,3)	
Escore de Risco de Framingham					< 0,001
Baixo risco	261 (100,0)	79 (71,8)	1 (1,2)	34 (74,9)	
Médio risco	0 (0,0)	24 (21,8)	21 (25,0)	45 (9,9)	
Alto risco	0 (0,0)	7 (6,4)	62 (73,8)	69 (15,2)	
Proteína C reativa (mg/L)					0,867
Baixo risco	47 (18,0)	19 (17,3)	17 (20,5)	83 (18,3)	
Médio risco	102 (39,1)	42 (38,2)	27 (32,5)	171 (37,7)	
Alto risco	112 (42,9)	49 (44,5)	39 (47,0)	200 (44,1)	
IMC (kg/m²)					< 0,001
Normal	33 (12,6)	10 (9,1)	42 (50,0)	85 (18,7)	
Risco	228 (87,4)	100 (90,9)	42 (50,0)	370 (81,3)	
Circunferência da cintura (cm)					< 0,001
Normal	118 (45,2)	27 (24,5)	41 (48,8)	186 (40,9)	
Risco	143 (54,8)	83 (75,5)	43 (51,2)	269 (59,1)	
Cintura hipertriglicéridêmica					0,001
Normal	164 (62,8)	54 (49,1)	64 (76,2)	282 (62,0)	
Risco	97 (37,2)	56 (50,9)	20 (23,8)	173 (38,0)	
Glicemia (mg/dL)					< 0,001
Baixo risco	160 (61,3)	46 (41,8)	36 (42,9)	242 (53,2)	
Alto risco	101 (38,7)	64 (58,2)	48 (57,1)	213 (46,8)	
Pressão arterial (mm/Hg)					< 0,001
Baixo risco	236 (90,4)	86 (78,2)	51 (60,7)	373 (82,0)	
Alto risco	25 (9,6)	24 (21,8)	33 (39,3)	82 (18,0)	

* Teste Qui quadrado (χ^2). TG: triglicérides; CT: colesterol total; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; IMC: índice de massa corporal.

Artigo Original

da população de estudo. No componente “idade”, eles receberam a pontuação indicada para indivíduos de 30 a 34 anos (zero). Nenhum Xavante na faixa etária de 20 a 39 anos apresentou elevado risco cardiovascular. Mesmo com elevada capacidade preditiva, o escore de Framingham apresenta limitações por não contemplar excesso de peso e sedentarismo, importantes fatores de risco cardiovascular.²³

Pesquisas têm evidenciado um aumento considerável da prevalência de sobrepeso e obesidade em populações indígenas.^{4,5,24} Estudos em comunidades específicas mostram que a proporção de adultos com sobrepeso e obesidade é bastante elevada, superando 50% em determinadas faixas etárias.²⁵⁻²⁷

A obesidade é um importante fator de risco para DCV s. Por um lado, está associada de forma independente com o risco para doença coronariana, fibrilação atrial e insuficiência cardíaca. Por outro, a obesidade, especialmente do tipo abdominal ou visceral, associa-se com outros fatores que contribuem para um maior risco cardiovascular, como hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus, hipertrigliceridemia e baixos níveis de HDL-c.²³

Mais recentemente, a CH também tem sido utilizada como indicador de risco cardiometabólico. A CH, definida como a presença simultânea de CC aumentada e elevadas concentrações de TG, pode ser utilizada para triagem de pessoas com probabilidade de serem portadoras da tríade metabólica aterogênica – hiperinsulinemia de jejum, hiperapolioproteína B e alta proporção de pequenas partículas de LDL-c. Por esse motivo, a CH tem sido utilizada como uma ferramenta prática, viável e de baixo custo para identificar indivíduos com maior risco cardiovascular.^{12,28} A prevalência de CH na população Xavante (50,6% em mulheres e 38,0% em homens) foram superiores às encontradas em outros estudos brasileiros.^{29,30}

Indivíduos diabéticos apresentam risco aumentado de duas a três vezes de sofrer um evento cardiovascular.³¹ Além disso, as doenças cardiovasculares e cerebrovasculares são importantes causas de óbito em portadores de diabetes mellitus, sendo responsáveis por até 80% das mortes.^{32,33}

A glicemia alterada é um problema de saúde de grande magnitude na população Xavante. No presente estudo, 70,2% das mulheres e 46,8% dos homens apresentaram diabetes ou tolerância diminuída à glicose, o que evidencia que este é um grupo particularmente vulnerável. Trata-se de uma prevalência bastante superior à verificada na população brasileira.³⁴

A HAS é também um importante fator de risco para o desenvolvimento de DCVs.¹⁷ A prevalência de HAS nos Xavante (14,7% em mulheres e 18,0% em homens) foi inferior aos valores médios observados na população brasileira adulta, na qual a prevalência encontra-se entre 20,0%³⁵ e 24,1%.³⁶

Comparando os resultados de estudos realizados entre os Xavante de Pimentel Barbosa, é possível observar uma tendência de aumento da prevalência de HAS. Em 1962, não foram encontrados casos de HAS.³⁷ Já em 2009, as prevalências chegaram a 8,1% entre os homens e 5,8% entre as mulheres.³⁸

Sugere-se que o perfil encontrado seja resultado de modificações sociais, culturais, econômicas e ambientais entre os Xavante, que culminaram na redução da atividade

física e mudanças nos hábitos alimentares, com aumento do consumo de alimentos industrializados, ricos em açúcar, gordura e sódio.^{4,27}

O estudo apresenta algumas limitações. Apesar do elevado número de Xavante participantes da pesquisa, a população de estudo equivale a aproximadamente 60% do total estimado de indivíduos com 20 ou mais anos de idade nessas reservas, existindo a chance de um possível viés de seleção, pelo fato de os indivíduos mais saudáveis terem possível menor interesse em participar do estudo. Também deve ser considerado o fato de que algumas aldeias menores e de acesso mais difícil não foram incluídas no estudo, influenciando a taxa de participação no inquérito. Quanto à dificuldade de comunicação entre indígenas e pesquisadores, que poderia ocasionar um viés de aferição, ela foi atenuada com a utilização de agentes indígenas de saúde, da própria comunidade, que acompanharam a coleta de dados. Um outro aspecto relevante é que, apesar dos indígenas terem sido orientados a estar em jejum para a coleta de sangue, não foi possível garantir que todos o fizeram da maneira correta, devido a barreiras culturais para entender a necessidade do jejum para realizar exames laboratoriais, como não terem uma programação regular de refeições. Dessa forma, é preciso cautela na interpretação dos níveis de TG e razão TG/HDL-c e CH. Outra limitação refere-se à não coleta de informação sobre o hábito de tabagismo, fator essencial de risco cardiovascular, tanto de forma isolada, quanto como componente do Escore de Risco de Framingham. Em relação ao escore, todos os indivíduos receberam a pontuação referente a não tabagistas, havendo, portanto, uma possível subestimação do risco cardiovascular segundo esse indicador.

Os resultados são bastante expressivos para essa população. Além disso, não foram encontrados estudos com uma avaliação de risco cardiovascular que contemplasse essa variedade de indicadores.

Conclusões

Os Xavante apresentam elevado risco cardiovascular segundo vários indicadores avaliados, como HDL-c, triglicérides, razão TG/HDL-c, PCR, IMC, CC, CH e glicemia.

Considerando que as DCVs são assintomáticas no início e responsáveis por significativa morbimortalidade, o presente levantamento de fatores de risco fornece subsídios para ações de prevenção e tratamento precoce, a fim de minimizar os danos causados por essas doenças entre os Xavante.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Soares LP, Moises RS, Vieira-Filho JPB, Franco LJ; Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados, Análise estatística e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Soares LP, Dal Fabbro AL, Silva AS, Sartorelli DS, Franco LF, Kuhn PC, Moises RS, Vieira-Filho JPB, Franco LJ; Obtenção de financiamento: Franco LJ; Redação do manuscrito: Soares LP, Franco LJ.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq (Proc. 476347/2007-6) e pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP (Proc. 2010/05634-0).

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Luana Padua Soares pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) sob o número de Parecer 598/2008 (Registro CONEP 14914 / Processo no 25000.103891/2008-41). 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. Simão AF, Precoma DB, Andrade JP, Correa Fº H, Saraiva JF, Oliveira GM, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. [I Brazilian Guidelines for cardiovascular prevention]. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101(6 Suppl 2):1-63.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) no Brasil 2011-2022. Brasília; 2011.
3. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, Fletcher G, Greenland P, Hiratzka LF, et al. Primary prevention of coronary heart disease: guidance from Framingham: a statement for healthcare professionals from the AHA task force on risk reduction. *Circulation.* 1998;97(18):1876-87.
4. Coimbra Jr CE, Flowers NM, Salzano FM, Santos RV. The Xavante in Transition: Health, Ecology and Bioanthropology in Central Brazil. Ann Arbor: University of Michigan Press; 2002.
5. Santos RV, Cardoso AM, Garnelo L, Coimbra Jr CE, Chaves MB. Saúde dos povos indígenas e políticas públicas no Brasil. In: Escorel S, Lobato LV, Noronha JC, Carvalho AI. (Org.). Políticas e Sistema de Saúde no Brasil. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2008. p. 1035-56.
6. Brasil, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. (IBGE). Censo Demográfico 2010 – Características gerais dos indígenas. Rio de Janeiro; 2010. p.1 - 245.
7. World Health Organization. (WHO). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a World Health Organization Consultation. Geneva; 2000. p. 252. (WHO Obesity Technical Report Series, n. 284).
8. Castelli WP, Abbott RD, McNamara PM. Summary estimates of cholesterol used to predict coronary heart disease. *Circulation.* 1983;67(4):730-4.
9. Hanak V, Munoz J, Teague J, Stanley A Jr, Bittner V. Accuracy of the triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio for prediction of the low-density lipoprotein phenotype B. *Am J Cardiol.* 2004;94(2):219-22.
10. Walldius G, Jungner I. Apolipoprotein B and apolipoprotein A-I: risk indicators of coronary heart disease and targets for lipid-modifying therapy. *J Intern Med.* 2004;255(2):188-205.
11. D'Agostino RB Sr, 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.
12. Lemieux I, Pascot A, Couillard C, Lamarche B, Tchernof A, Almeras N, et al. Hypertriglyceridemic waist: a marker of the atherogenic metabolic triad (Hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation.* 2000;102(2):179-84.
13. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. [V Brazilian Guidelines on Dyslipidemias and Prevention of Atherosclerosis]. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101(4 Suppl 1):1-20.
14. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation.* 2003;107(3):499-511.
15. Lipschitz DA. Screening for nutritional status in the elderly. *Prim Care.* 1994;21(1):55-67.
16. World Health Organization. (WHO). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva; 1999.
17. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de hipertensão. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(1 supl. 1):1-51.
18. Oberman A, Kreisberg RA. Hypertriglyceridemia and coronary heart disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(6):2089-112.
19. Rocha AK, Bós AJ, Huttner E, Machado DC. Prevalence of metabolic syndrome in indigenous people over 40 years of age in Rio Grande do Sul, Brazil. *Rev Panam Salud Publica.* 2011;29(1):41-5.
20. Santos KM, Tsutsui ML, Galvão PP, Mazzucchetti L, Rodrigues D, Gimeno SC. Degree of physical activity and metabolic syndrome: a cross-sectional study among the Khisêdjê group in the Xingu Indigenous Park, Brazil. *Cad Saude Publica.* 2012;28(12):2327-38.
21. Walldius G, Jungner I. The apoB/apoA-I ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid-lowering therapy - a review of the evidence. *J Intern Med.* 2006;259(5):493-519.
22. Lima LM, Carvalho MG, Sousa MO. Apo B/apo A-I ratio and cardiovascular risk prediction. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88(6):e187-90.
23. Zalesin KC, Franklin BA, Miller WM, Peterson ED, McCullough PA. Impact of obesity on cardiovascular disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008;37(3):663-84.
24. Brasil. Ministério da Saúde – Fundação Nacional de Saúde (FUNASA). Inquérito nacional de saúde e nutrição dos povos indígenas. Relatório Final. Brasília; 2009.
25. Salvo VL, Rodrigues D, Baruzzi RG, Pagliaro H, Gimeno SC. Metabolic and anthropometric profile of Suyá. Xingu Indigenous Park, Central Brazil. *Rev Bras Epidemiol.* 2009;12(3):458-68.
26. Lourenço AE, Santos RV, Orellana JD, Coimbra CE Jr. Nutrition transition in Amazonia: obesity and socioeconomic change in the Suruí Indians from Brazil. *Am J Hum Biol.* 2008;20(5):564-71.

27. Welch JR, Ferreira AA, Santos RV, Gugelmin SA, Werneck G, Coimbra CE Jr. Nutrition transition, socioeconomic differentiation, and gender among adult Xavante Indians, Brazilian Amazon. *Hum Ecol.* 2009;37(1):13-26.
28. Arsenault BJ, Lemieux I, Despres JP, Wareham NJ, Kastelein JJ, Khaw KT, et al. The hypertriglyceridemic-waist phenotype and the risk of coronary artery disease: results from the EPIC-Norfolk prospective population study. *CMAJ.* 2010;182(13):1427-32.
29. Mendes MS, Melendez JG. Cintura hipertrigliceridêmica e sua associação com fatores de risco metabólicos [Dissertação]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2009.
30. Oliveira JL, Lopes LL, Pelúzio MC, Hermsdorff HH. Hypertriglyceridemic waist phenotype and cardiometabolic risk in dyslipidemic subjects. *Rev Bras Cardiol.* 2014;27(6):395-402.
31. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham Study. *Circulation.* 1979;59(1):8-13.
32. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care.* 1993;16(2):434-44.
33. Malerbi D, Franco LJ. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30 to 69 yr. The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. *Diabetes Care.* 1992;15(11):1509-16.
34. Oliveira GF, Oliveira TR, Rodrigues FF, Corrêa LF, Ikejiri AT, Casulari LA. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in indigenous people from Aldeia Jaguapiru, Brazil. *Rev Panam Salud Publica.* 2011;29(5):315-21.
35. Passos VM, Assis TD, Barreto SM. Hypertension in Brazil: estimates from population-based prevalence studies. *Epidemiol Serv Saúde.* 2006;15(1):35-45.
36. Brasil. Ministério da Saúde. VIGITEL Brasil 2013: Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília; 2014.
37. Neel JV, Salzano FM, Junqueira PC, Ketter F, Maybury-Lewis D. Studies on the Xavante Indians of the Brazilian Mato Grosso. *Am J Hum Genet* 1964 Mar;16:52-140.
38. Oliveira MVG. Níveis tensionais e prevalência de hipertensão entre os Xavante, Terra Indígena Pimentel Barbosa, Mato Grosso [Dissertação]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca. Fundação Oswaldo Cruz; 2011.



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

Comportamento de Variáveis Pressóricas em Crianças e Adolescentes com Distrofia Muscular de Duchenne

Behavior of Blood Pressure Variables in Children and Adolescents with Duchenne Muscular Dystrophy

Fabiane R. R. H. Marui, Henrique Tria Bianco, Maria Teresa N. Bombig, Natascha G. F. Palmeira, José M. Thalenberg, Fernando Focaccia Pova, Maria Cristina de O. Izar, Francisco Antonio H. Fonseca, Acary S. B. de Oliveira, Rui M. S. Pova
Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: A distrofia muscular de Duchenne é alteração genética determinada por alteração no braço curto do cromossomo X (locus Xp21). O envolvimento do sistema cardiovascular caracteriza-se por degeneração/substituição fibrótica dos miócitos com consequente hipertrofia ventricular e hipertensão arterial.

Objetivo: Avaliar o comportamento de variáveis pressóricas em crianças e adolescentes com diagnóstico confirmado, pela monitorização ambulatorial da pressão arterial por 24 horas.

Métodos: Estudo coorte prospectivo e observacional, com seleção de 46 pacientes em acompanhamento ambulatorial, agrupados por faixa etária. A classificação da pressão arterial deu-se conforme o percentil de idade. Na interpretação da monitorização, foram incluídas as médias de pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, as cargas pressóricas sistólicas e diastólicas e o descenso do sono. As médias pressóricas foram calculadas para o período de 24 horas, vigília e sono. O descenso noturno foi definido como a queda maior que 10% para as médias durante o sono. O nível de significância adotado foi de $p < 0,05$.

Resultados: O descenso noturno para a pressão sistólica esteve presente em 29,9%. Aproximadamente 53% dos participantes apresentaram descenso atenuado e 15%, descenso invertido. As faixas etárias 9 a 11 anos e 6 a 8 anos concentraram o maior percentual de atenuação do descenso, 19,1% e 14,9%, respectivamente. Para a pressão diastólica, o descenso esteve presente em 53,2%, e encontramos 27,7% com descenso acentuado na faixa etária de 6 a 11 anos.

Conclusões: Considerando nossos achados, o diagnóstico precoce das anormalidades pressóricas pode ser ferramenta valiosa para a identificação e instalação de terapêutica apropriada visando aumento da sobrevida desses pacientes. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(6):551-557)

Palavras-chave: Doenças Cardiovasculares / genética; Distrofia Muscular de Duchenne / genética; Hipertensão; Criança; Masculino.

Abstract

Background: Duchenne muscular dystrophy is an X-chromosome-linked genetic disorder (locus Xp21). Involvement of the cardiovascular system is characterized by fibrous degeneration/replacement of myocytes with consequent ventricular hypertrophy and arterial hypertension.

Objective: To assess, by using 24-hour ambulatory blood pressure monitoring, the behavior of blood pressure variables in children and adolescents with a confirmed diagnosis of Duchenne muscular dystrophy.

Methods: Prospective observational cohort study, which selected 46 patients followed up on an outpatient basis, divided according to age groups. Blood pressure was classified according to the age percentile. The monitoring interpretation includes systolic and diastolic blood pressure means, systolic and diastolic blood pressure loads, and nocturnal dipping. The blood pressure means were calculated for the 24-hour, wakefulness and sleep periods. Nocturnal dipping was defined as a drop in blood pressure means during sleep greater than 10%. The significance level adopted was $p < 0.05$.

Results: Nocturnal dipping for systolic blood pressure was present in 29.9% of the participants. Approximately 53% of them had attenuated nocturnal dipping, and 15%, reverse nocturnal dipping. The age groups of 9-11 years and 6-8 years had the greatest percentage of attenuation, 19.1% and 14.9%, respectively. Regarding diastolic blood pressure, nocturnal dipping was identified in 53.2% of the children, being extreme in 27.7% of those in the age group of 6-11 years.

Conclusions: The early diagnosis of blood pressure changes can allow the appropriate and specific therapy, aimed at increasing the life expectancy of patients with Duchenne muscular dystrophy. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(6):551-557)

Keywords: Cardiovascular Diseases / genetics; Muscular Dystrophy, Duchenne / genetics; Hypertension; Child; Male.

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

Correspondência: Henrique Tria Bianco •

Setor de Lipídes, Aterosclerose, Biologia Vascular e Hipertensão Arterial. Disciplina de Cardiologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).
Rua Loefgren, 1350. CEP 04040-001, Vila Clementino, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: henriquetria@uol.com.br

Artigo recebido em 14/07/2017, revisado em 24/10/2017, aceito em 16/11/2017

DOI: 10.5935/abc.20180085

Introdução

A distrofia muscular de Duchenne (DMD) é uma alteração genética ligada ao cromossomo X e que afeta aproximadamente 1 em cada 3500 meninos nascidos vivos.¹

Clinicamente, é caracterizada por fraqueza muscular progressiva e irreversível como consequência da deficiência ou ausência da distrofina. É a doença neuromuscular mais frequente em seres humanos e apesar da predominância de acometimento sobre o sexo masculino, é ocasionalmente relatada em indivíduos do sexo feminino em casos de inativação ou anormalidades do cromossomo X. Essa anomalia está presente no braço curto do cromossomo X (*locus Xp21*). Sua prevalência global chega a ser de 63 casos por milhão de indivíduos. Essa desordem tem uma alta velocidade de mutação espontânea, estimando-se que aproximadamente um terço dos casos seja devido a novas mutações.²⁻⁴ Os primeiros sinais clínicos manifestam-se em idades precoces, com quedas frequentes, dificuldade para subir escadas, correr, levantar do chão e notadamente hipertrofia das panturrilhas. O comprometimento muscular é simétrico com início pelos músculos da cintura pélvica (quadril e pernas), atingindo mais tarde os membros superiores.

Por sua vez, a cardiomiopatia é característica também frequente na DMD. Enquanto alguns estudos estimam a sua incidência em 25% aos 6 anos e 59% aos 10 anos de idade, outros descrevem seu início aos 14 e 15 anos de idade.^{5,6} O envolvimento cardíaco ocorre em cerca de 90% dos pacientes sendo causa de morte em 50%. Entretanto, o reconhecimento clínico pode ser mascarado pela fraqueza muscular grave e por deformidades torácicas. As alterações histológicas cardíacas incluem hipertrofia dos miócitos, fibrose miocárdica, havendo substituição por tecido conjuntivo e gordura.⁷ Defeitos ou ausência da distrofina nos cardiomiócitos comprometem a função dos canais iônicos da membrana, notadamente no sarcolema, que é ativado por estiramento, respondendo ao estresse mecânico. Quando os cardiomiócitos com deficiência de distrofina ou sem ela são estirados durante o enchimento ventricular, os canais iônicos não se abrem adequadamente, gerando aumento do influxo de cálcio. O excesso de cálcio intracelular ativa um grupo de proteases induzidas por cálcio, as calpaínas, que degradam a troponina I e comprometem a contração.⁸⁻¹⁰

A importância dada à cardiomiopatia nas crianças com DMD tem se destacado nas últimas décadas, sobretudo devido ao aumento da sobrevida, consequente aos avanços nos cuidados ventilatórios e ortopédicos.¹¹ Na ausência de intervenção ventilatória, a morte normalmente ocorre no final da segunda ou no início da terceira década. A disfunção diastólica pode estar presente antes mesmo da disfunção sistólica ser detectada. O uso de fármacos com ação no eixo renina-angiotensina-aldosterona, como os inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou bloqueadores dos receptores da angiotensina, deve ser considerado objetivando reduzir a pós-carga antes do início dos sintomas.¹²

Por sua vez, a Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) é método que permite o registro indireto e intermitente da pressão arterial (PA) durante 24 horas, durante a vigília e sono. A MAPA em adultos, é método diagnóstico e de

seguimento bem estabelecido, sendo considerada o “padrão ouro” na mensuração da PA.¹³ Em 2008, a *American Heart Association* (AHA) publicou recomendações para a utilização da MAPA na população pediátrica, as quais foram revisadas em 2014.^{14,15} Muitas das recomendações na utilização de MAPA para adultos são aplicáveis às crianças. Pela dificuldade em se ter estudos clínicos randomizados em populações pediátricas, as recomendações utilizadas são baseadas em opiniões de especialistas. No entanto, alguns pontos devem ser considerados, como a seleção do equipamento, que deve ser leve (peso entre 168 e 457 gramas), com manguitos adequados à circunferência braquial.¹⁶

O uso de corticoide tem sido amplamente estudado e sabe-se que pode elevar a PA. A hipertrofia do ventrículo esquerdo e/ou direito pode promover o aparecimento de hipertensão arterial (HA) e/ou pulmonar ou insuficiências mitral e/ou tricúspide, culminando por vezes em insuficiência ventricular.^{17,18} Destaque para interessante estudo de Braat et al. que avaliaram a função renal em portadores de DMD, utilizando a MAPA em 20 pacientes, onde 9 apresentaram PA elevada - acima do percentil 95 - (desses, 8 utilizavam corticoide) e 13 apresentaram ausência do descenso noturno (DN - 10 tratados com corticoide).¹⁹

O conhecimento do comportamento da PA nesses pacientes torna-se fundamental, sobretudo pela possibilidade do tratamento precoce, contribuindo para melhorar a qualidade de vida e, sobretudo, objetivando a redução nas altas taxas de morbidade dessa população. Dessa forma, o objetivo de nosso estudo foi avaliar o comportamento de variáveis pressóricas pela MAPA de 24 horas em crianças e adolescentes com diagnóstico de DMD atendidas em ambulatório universitário especializado em distrofias musculares.

Métodos

Trata-se de estudo descritivo composto por todos os 46 meninos com diagnóstico confirmado de DMD e em acompanhamento ambulatorial. Por tratar-se de doença rara, consideramos a avaliação de todas as crianças e adolescentes em acompanhamento ambulatorial em centro universitário. Os meninos foram alocados em cinco faixas etárias, considerando a distribuição dos valores normais de PA para idade, conforme sugestão da AHA reportada previamente.^{14,15} O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética local e todas as informações pertinentes foram fornecidas aos pais ou responsáveis e a participação se deu após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. Antes da instalação da MAPA, foi realizada anamnese, verificação da altura e do peso das crianças que deambulavam (nos cadeirantes utilizou-se a altura histórica) e verificação da PA no consultório com aparelho digital OMROM modelo HEM 742INT®, utilizando-se manguito adequado à circunferência braquial, respeitando-se a proporção largura/comprimento de 1:2, correspondendo a 40% da circunferência braquial, e seu comprimento em pelo menos 80%. O monitor da MAPA Spacelabs 90207® foi instalado no braço “não dominante” com manguito também adequado à circunferência do braço, por profissional de enfermagem devidamente treinado, e programado para medidas a cada 15 minutos durante a

vigília e 30 minutos no período de sono. Foi entregue aos acompanhantes das crianças um diário para que anotassem os eventos mais importantes nas 24 horas, principalmente o horário em que os pacientes foram dormir e o horário em que acordaram.

Na interpretação da MAPA foram incluídas as médias de PA sistólica (PAS) e PA diastólica (PAD), as cargas pressóricas sistólica e diastólica (CPS e CPD, respectivamente) e descenso do sono (DN). As médias de PAS e PAD foram calculadas para o período de 24 horas, vigília e sono. A CPS e a CPD foram calculadas considerando a proporção de leituras acima do percentil 95. O DN foi definido como queda maior que 10% para as médias da PA durante o sono. Todos os parâmetros foram comparados com valores de normalidade para determinar se a PA estava normal ou elevada, assim como a presença ou ausência do DN. O DN foi também estratificado: em “presente” (queda da PA durante o sono entre 10% e 20% em relação à vigília), “ausente” (queda da PA durante o sono inexistente), “atenuado” (queda da PA > 0% e inferior a 10% durante o sono), “invertido” (PA no sono mais elevada que na vigília) ou “acentuado” (queda superior a 20%).

Análise estatística

As variáveis contínuas com distribuição normal foram representadas pelas médias $\pm$ desvio-padrão e as que não apresentavam distribuição normal pelas medianas e intervalo interquartil. As variáveis categóricas foram apresentadas por números absolutos e porcentagens. O nível de significância considerado nas análises estatísticas foi de 0,05. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para verificação de normalidade das variáveis e o teste do qui-quadrado de Pearson para se verificar a associação entre o uso de corticoide e a classificação da PA.

Utilizamos como comparador os valores pressóricos alocados no percentil 95 provenientes das recomendações da AHA, conforme ilustrado na Tabela 1, que estratificou as crianças e adolescentes em faixas etárias. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o *software* SPSS, versão 17.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, EUA)[®].

Resultados

As principais características dos participantes com DMD estão descritas na Tabela 2. Dos 46 participantes, 57,4%

eram cadeirantes e 69,6% faziam uso de corticoide, sendo a HA prévia de 6,4%, segundo informação dos responsáveis. O diagnóstico de DMD foi estabelecido por volta dos 7 anos, enquanto que os primeiros sintomas surgiram aproximadamente aos 2,7 anos. Houve relato de outros membros da família com DMD em 6,4% dos casos. Parcela significativa (63,8%) dos participantes realizava fisioterapia específica e 40,5% utilizavam algum aporte respiratório como *ambu e/ou bipap (Bilevel Positive Airway Pressure)*.

Para o estudo do comportamento da PA, a distribuição das médias da PAS e da PAD com seus respectivos desvios-padrão nas cinco faixas etárias, assim como a CPS e a CPD, podem ser observadas na Tabela 3. O DN para a PAS esteve presente em 29,9% das crianças com DMD. Mais da metade desses participantes (53,1%) apresentou DN atenuado e 15% DN invertido. Quando observamos a idade, as faixas etárias de 9 a 11 anos e de 6 a 8 anos concentraram o maior percentual de atenuação do DN, 19,1% e 14,9% respectivamente. Para a PAD, o DN esteve presente em 53,2% desses meninos; 27,7% apresentaram DN acentuado (maior percentual na faixa etária de 6 a 11 anos – 19,1%) e 14,9% DN atenuado.

Para a estratificação da PA, utilizou-se em conjunto as medidas no consultório e da MAPA. Embora as recomendações de diretrizes especializadas sugiram a classificação em um dos períodos da MAPA (vigília ou sono) ou nas 24 horas, a PA foi classificada em todos os períodos (Tabela 4). Quanto ao uso de corticoide, não houve associação entre o uso e a classificação da PA nas 24 horas ($p = 0,904$), vigília ($p = 0,720$) e sono ($p = 0,996$).

Discussão

A DMD é uma doença com prognóstico desfavorável, cuja idade de sobrevida compreende a segunda década da vida.²⁰ No entanto, os avanços no tratamento, como a ventilação não invasiva e a fisioterapia, por exemplo, têm proporcionado aos meninos com a doença chegarem aos 30 anos de idade. Considerando esse aumento da expectativa de vida, outros aspectos, além do comprometimento neuromuscular, precisam ser avaliados.²⁰

Embora a classificação da PA no consultório em pediatria tenha sido normatizada pela *National High Blood Pressure Education Program* em 2004, para a MAPA em crianças e adolescentes ainda não foi estabelecida uma padronização. Assim, utilizamos recomendações baseadas em opiniões de

Tabela 1 – Estadiamento de níveis de pressão arterial em crianças

Classificação	Pressão de consultório	Médias PAS e PAD pela MAPA	Cargas pressóricas (PAS e PAD)
Pressão arterial normal	< percentil 90	< percentil 95	< 25%
Hipertensão do “avental branco”	$\geq$ percentil 95	< percentil 95	< 25%
Pré-hipertensão	$\geq$ percentil 90 ou > 120/80 mmHg	< percentil 95	$\geq$ 25%
Hipertensão mascarada	< percentil 95	> percentil 95	$\geq$ 25%
Hipertensão ambulatorial	> percentil 95	> percentil 95	25-50%
Hipertensão ambulatorial severa	> percentil 95	> percentil 95	> 50%

Adaptado de: A Scientific Statement From the American Heart Association.¹⁵ PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; MAPA: monitorização ambulatorial da pressão arterial.

Artigo Original

especialistas, como por exemplo, as publicadas pela AHA em 2008. A classificação da PA em crianças, segundo essas recomendações, deve considerar, além dos valores das medidas no consultório, a média da MAPA de 24 horas, na vigília ou sono e a CPS ou a CPD.^{21,22}

Tabela 2 – Características basais dos pacientes

Grupos etários	
3 a 5 anos, n (%)	3 (6,5)
6 a 8 anos, n (%)	15 (32,6)
9 a 11 anos, n (%)	18 (39,1)
12 a 14 anos, n (%)	7 (15,2)
15 a 17 anos, n (%)	3 (6,5)
Características clínicas	
Diagnóstico prévio de HAS,* n (%)	3 (6,5)
Outros acometidos por DMD† na família	3 (6,5)
Uso de bipap‡	6 (13)
Uso de ambu	12 (26)
Cadeirantes	26 (56,5)
Fisioterapia motora	29 (63)
Uso de corticoide	32 (69,6)
Idade dos primeiros sintomas de DMD, md (IIQ)	7 (5-8)
Idade do diagnóstico de DMD, md (IIQ)	2,5 (1,2-4,5)

HAS*: hipertensão arterial sistêmica; DMD†: distrofia muscular de Duchenne; bipap‡: Bilevel Positive Airway Pressure. Os dados são expressos em números (n) e porcentagens (%); idade em mediana (md) e intervalo interquartil (IIQ).

Um estudo que abordou a PA em meninos portadores de DMD documentou prevalência e correlações de valores baixos de medidas da PA no consultório com uma possível disfunção autonômica decorrente da DMD.²³ Para a PA no consultório, mais de 50% dos meninos tinham HA nos estágios 1 ou 2, e 12,8% tinham níveis limítrofes. A VII Diretriz Brasileira de Hipertensão substituiu o termo limítrofe por pré-hipertensão e estima sua prevalência entre 10% e 15% para a população infantil. Já a HA estabelecida atinge 3% a 5% das crianças.²⁴ Em nosso estudo, a média mais elevada para a PAS na vigília foi de $126,7 \pm 10,0$ na faixa etária de 12 a 14 anos, seguida por $122 \pm 18,6$ para a PA no consultório nas crianças entre 6 e 8 anos. Ao considerarmos o percentil para a idade, a média da PA à MAPA durante a vigília está dentro do esperado. Já a média para PA no consultório estava acima do percentil 95. Para a PAD, observamos a maior média dentro do percentil 95 ($78,5 \pm 12,4$) nas idades entre 6 e 8 anos, para a MAPA na vigília, seguido por $77,3 \pm 9,1$ nos meninos entre 15 e 17 anos na MAPA, a qual está acima do percentil estimado. Quanto à CPS e à CPD, em todas as faixas de idade tiveram mediana > 25% nas 24 horas, vigília ou sono. Considerando apenas a vigília, 38,3% das crianças apresentaram PA normal, 21,3%, HA grave e o mesmo percentual para hipertensão do avental branco.

A mediana do DN foi inferior a 10% para a PAS e superior a 10% para a PAD em todas as faixas etárias. De forma interessante, 68% dos meninos apresentaram ausência de DN de 10% na PAS. Em adultos, a ausência de DN é considerada fator de risco para a lesão em órgãos-alvo, além de aumentar o risco cardiovascular em indivíduos hipertensos e normotensos. Embora o uso de corticoide possa levar ao aumento de peso e à elevação da PA, é o único fármaco que pode retardar a progressão da fraqueza muscular, reduzir o desenvolvimento de escoliose e postergar a insuficiência respiratória.

Tabela 3 – Distribuição das variáveis pressóricas (consultório e MAPA) por faixa etária

Faixa etária (anos)	3-5 anos n = 3	6-8 anos n = 15	9-11 anos n = 18	12-14 anos n = 7	15-17 anos n = 3
PAS* consultório (mmHg)	117,3 $\pm$ 17,0	118,3 $\pm$ 14,6	118,2 $\pm$ 22,2	119,8 $\pm$ 18,2	123,3 $\pm$ 12,6
PAD† consultório (mmHg)	69,3 $\pm$ 9,5	73,2 $\pm$ 8,4	76,4 $\pm$ 16,6	71,4 $\pm$ 9,1	74,3 $\pm$ 4,5
MAPA PAS 24h (mmHg)	122,6 $\pm$ 20,0	117,7 $\pm$ 15,6	119,3 $\pm$ 19,6	117,4 $\pm$ 8,3	114,3 $\pm$ 8,5
MAPA PAD 24h (mmHg)	73,3 $\pm$ 10,1	71,2 $\pm$ 15,6	71,2 $\pm$ 13,3	71,7 $\pm$ 15,1	69,3 $\pm$ 5,9
MAPA PAS vigília (mmHg)	125,0 $\pm$ 19,5	121,0 $\pm$ 13,7	121,3 $\pm$ 19,8	120,1 $\pm$ 8,3	117,3 $\pm$ 6,5
MAPA PAD vigília (mmHg)	76,7 $\pm$ 13,0	75,5 $\pm$ 8,7	71,4 $\pm$ 13,6	74,8 $\pm$ 8,3	73 $\pm$ 4,4
MAPA PAS sono (mmHg)	119 $\pm$ 20,1	111,7 $\pm$ 18,1	114,2 $\pm$ 19,8	110,4 $\pm$ 10,8	109 $\pm$ 8,9
MAPA PAD sono (mmHg)	66,7 $\pm$ 10,7	61,2 $\pm$ 18,7	66,2 $\pm$ 13,8	62,9 $\pm$ 6,7	59,7 $\pm$ 8,1
CPS‡ 24h (> 50%), n (%)	2 (66,6)	5 (33,3)	7 (38,9)	0 (0)	0 (0)
CPD§ 24h (> 50%), n (%)	1 (33,3)	7 (46,7)	7 (38,9)	3 (21,4)	0 (0)
CPS vigília (> 50%), n (%)	2 (66,6)	5 (33,3)	6 (33,3)	0 (0)	0 (0)
CPD vigília (> 50%), n (%)	1 (33,3)	5 (33,3)	5 (27,8)	1 (14,3)	0 (0)
CPS sono (> 50%), n (%)	2 (66,6)	7 (46,7)	4 (22,2)	0 (0)	0 (0)
CPD sono (> 50%), n (%)	1 (33,3)	2 (13,3)	3 (16,7)	1 (14,3)	0 (0)

PAS*: pressão arterial sistólica; PAD†: pressão arterial diastólica; CPS‡: carga pressórica sistólica; CPD§: carga pressórica diastólica. Dados apresentados em número (n) e porcentagens; e média $\pm$ desvio-padrão.

Tabela 4 – Distribuição dos participantes com distrofia muscular de Duchenne conforme a classificação da pressão arterial pela MAPA 24 horas, vigília e sono

Classificação	MAPA 24h n (%)		MAPA vigília n (%)		MAPA sono n (%)	
Normal	13	28,3	17	36,9	16	34,8
Normal c/ CP* > 25%	2	4,3	1	2,2	1	2,2
Pré-hipertensão	6	13,0	4	8,7	7	15,2
Pré-hipertensão sem CP aumentada	4	8,7	0	0	0	0
HAS† do avental branco	9	19,6	10	21,7	6	13
Hipertensão mascarada	1	2,2	2	4,3	3	6,5
Hipertensão mascarada com CPS‡ > 50%	1	2,2	1	2,2	2	4,3
HAS grave	11	23,9	10	21,8	8	17,4
PAS§ vigília ou sono elevada sem CP aumentada	0	0	1	2,2	0	0
HAS somente pela MAPA	0	0	0	0	2	4,3
HAS com CPS < 25%	0	0	0	0	1	2,2
Total	46	100	46	100	46	100

CP*: carga pressórica; HAS†: hipertensão arterial sistêmica; CPS‡: carga pressórica sistólica; PAS§: pressão arterial sistólica. Dados apresentados em número (n) e porcentagens (%).

O seu mecanismo fundamenta-se na hipótese de que sua propriedade anti-inflamatória e ação imunossupressora promovem a proliferação de mioblastos e a redução da necrose.²⁵ Nosso estudo não mostrou relação associativa entre o uso de corticoide e a HA, elevação da carga pressórica e do DN. Embora parcela significativa dos meninos estivesse em uso de prednisona, sua administração era intermitente e nos primeiros dias do mês.

No entanto, se o corticoide não influenciou o comportamento da PA, qual o fator responsável pelo elevado número de hipertensos e medidas da PA fora do padrão de normalidade nessas crianças? O camundongo mdx desenvolve distrofia muscular recessiva ligada ao cromossomo X (*locus Xp21*) e não expressa distrofina. Embora não apresente intensa fibrose do tecido muscular e acúmulo de tecido adiposo, é considerado o modelo animal mais adequado da DMD. Estudo mecanístico com esses camundongos mostrou que a ausência da distrofina induz alteração na dilatação vascular mediada pelo óxido nítrico (NO). Quando submetido às variações de pressão, o vaso não mostrou adaptação a essas variações. Como o endotélio é essencial para a adaptação das artérias nas alterações crônicas do fluxo sanguíneo, a consequência em longo prazo dessa deficiência pode afetar a remodelação vascular induzida pelo fluxo sanguíneo, com consequência na resistência vascular.²⁶ Outros estudos demonstraram que o controle neurovascular simpático é anormal no músculo com deficiência de distrofina, o que é observado durante o exercício, quando a vasoconstrição simpática normalmente está ausente nos músculos em atividade, devido à ação de substâncias vasodilatadoras locais, como o NO.^{27,28} A deficiência de natureza neuronal da NO sintase, que se encontra reduzida na ausência de distrofina, parece ser a principal causa das deficiências na vasorregulação. No entanto, a modulação do tônus vascular

pode estar comprometida também devido à deficiência de distrofina em células do músculo liso arterial. A distrofina é normalmente expressa na túnica média dos vasos sanguíneos, estando ausente em vasos de camundongos mdx.^{29,30}

Considerando esses achados, talvez possamos explicar o elevado número de portadores de DMD com alteração da PA em nosso estudo. Outro aspecto que pode estar relacionado com a alteração endotelial é a ausência ou atenuação do DN nessas crianças. A DMD geralmente cursa com alterações no padrão respiratório durante o sono, como por exemplo, a apneia obstrutiva do sono (AOS), ocasionando efeitos deletérios para o sistema cardiovascular. A exacerbação da atividade simpática também ocorre na AOS, o que pode contribuir para que os valores pressóricos não diminuam no período noturno.

Limitações do estudo

Por se tratar de doença rara, consideramos nosso estudo com um possível gerador de hipótese. Importante destacar a falta de normatização no uso da MAPA em crianças. Dessa forma, seguimos a recomendação da AHA, que foi baseada na opinião de especialistas. Entretanto, esses dados precisam ser validados em outros estudos e talvez com maior poder amostral. Destacamos ainda, as dificuldades como aferição da altura dessas crianças, tendo em vista o grande número de cadeirantes. Dessa forma, utilizamos do expediente da “altura histórica”, reportada pelos pais ou seus responsáveis legais.

Outra limitação de nosso estudo foi a estratificação desses participantes em faixa etária. Por se tratar de doença com baixa incidência, dividimos por método de conveniência esses pacientes em grupos etários. Pela dificuldade em se ter estudos clínicos randomizados em populações pediátricas, as recomendações utilizadas são baseadas em opiniões de especialistas.

Conclusão

A análise das variáveis pressóricas, sobretudo pela MAPA, destaca-se como ferramenta útil na identificação dos pacientes sob maior risco. Considerando-se as alterações cardiovasculares sofridas por esses pacientes, a identificação das alterações pressóricas de forma precoce permitiria a intervenção terapêutica apropriada e específica nos pacientes portadores da DMD. Sugerimos ainda, o acompanhamento periódico desses pacientes, em escala multidisciplinar, na expectativa de identificação dessas anormalidades pressóricas, assegurando melhora na expectativa de vida e conforto a esses pacientes.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Marui FRRH, Povia RMS; Obtenção de dados: Marui FRRH, Thalenberg JM; Análise e interpretação dos dados: Marui FRRH, Bianco HT, Oliveira ASB, Povia RMS; Análise estatística: Marui FRRH, Bianco HT, Palmeira NGF, Povia RMS; Obtenção de financiamento: Marui FRRH, Povia RMS; Redação do manuscrito: Marui FRRH, Bombig MTN, Povia FF, Izar MCO, Fonseca FAH, Povia RMS; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Bianco HT,

Bombig MTN, Palmeira NGF, Thalenberg JM, Povia FF, Izar MCO, Fonseca FAH, Povia RMS.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo CNPq.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Fabiane R. R. H. Marui pela Universidade Federal de São Paulo.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) sob o número de protocolo CEP 0199/10, 21/05/10. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

1. Emery AE. Population frequencies of inherited neuromuscular diseases—a world survey. *Neuromuscul Disord.* 1991;1(1):19-29.
2. McDonald CM. Physical activity, health impairments, and disability in neuromuscular disease. *Am J Phys Med Rehabil.* 2002;81(11 Suppl):108-20.
3. Childers MK, Okamura CS, Bogan DJ, Bogan JR, Sullivan MJ, Kornegay JN. Myofiber. Injury and regeneration in a canine homologue of Duchenne muscular dystrophy. *Am J Phys Med Rehabil.* 2001;80(3):175-81.
4. Kueh SL, Head SI, Morley JW. GABA(A) receptor expression and inhibitory post-synaptic currents in cerebellar Purkinje cells in dystrophin-deficient mdx mice. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2008;35(2):207-10.
5. Nigro G, Comi LI, Politano L, Bain RJ. The incidence and evolution of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *Int J Cardiol.* 1990;26(3):271-7.
6. Connuck DM, Sleeper LA, Colan SD, Cox GF, Towbin JA, Lowe AM, et al; Pediatric Cardiomyopathy Registry Study Group. Characteristics and outcomes of cardiomyopathy in children with Duchenne or Becker muscular dystrophy: a comparative study from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Am Heart J.* 2008;155(6):998-1005.
7. Cox GF, Kunkel LM. Dystrophies and heart disease. *Curr Opin Cardiol.* 1997;12(3):329-43.
8. Feng J, Schaus BJ, Fallavollita JA, Lee TC, Canty JM Jr. Preload induces troponin I degradation independently of myocardial ischemia. *Circulation* 2001;103(16):2035-7.
9. Woolf PJ, Lu S, Cornford-Nairn R, Watson M, Xiao XH, Holroyd SM, et al. Alterations in dihydropyridine receptors in dystrophin-deficient cardiac muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;290(6):H2439-45.
10. Williams IA, Allen DG. Intracellular calcium handling in ventricular myocytes from mdx mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007; 292(2):H846-55.
11. American Academy of Pediatrics, Section on Cardiology and Cardiac Surgery. Cardiovascular health supervision for individuals affected by Duchenne or Becker muscular dystrophy. *Pediatrics.* 2005;116(6):1569-73.
12. Viollet L, Thrush PT, Flanigan KM, Mendell JR, Allen HD. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and/or beta blockers on the cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Cardiol.* 2012;110(1):98-102.
13. Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretrizes Brasileiras de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) e III Diretrizes Brasileiras de Monitorização Residencial da Pressão Arterial (MRPA). *Rev Bras Hipertens.* 2011;18(1):18-25.
14. Urbina E, Alpert B, Flynn J, Hayman L, Harshfield GA, Jacobson M, et al. American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee. Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: recommendations for standard assessment: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee of the council on cardiovascular disease in the young and the council for high blood pressure research. *Hypertension.* 2008;52(3):433-51.
15. Flynn JT, Daniels SR, Hayman LL, Maahs DM, McCrindle BW, Mitsnefes M, et al; American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension and Obesity in Youth Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young. Update: ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension and Obesity in Youth Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Hypertension.* 2014;63(5):1116-35.
16. Varda NM, Gregoric A. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure monitoring in infants and toddlers. *Pediatr Nephrol.* 2005;20(6):798-802.
17. Manzur AY, Kinali M, Muntoni F. Update on the management of Duchenne muscular dystrophy. *Arch Dis Child.* 2008;93(11):986-90.
18. Manzur AY, Kuntzer T, Pike M, Swan AV. Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;23(1):CD003725.
19. Braat E, Hoste L, De Waele L, Gheysens O, Vermeersch P, Goffin K, et al. Renal function in children and adolescents with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 2015;25(5):381-7.

20. American Academy of Pediatrics, Section on Cardiology and Cardiac Surgery. Cardiovascular health supervision for individuals affected by Duchenne or Becker muscular dystrophy. *Pediatrics*. 2005;116(6):1569-73.
21. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114(2 Suppl 4th Report):555-76.
22. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mancia G, Mengden T, et al. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. *J Hypertens*. 2005;23(4):697-701.
23. Masood SA, Kazmouz S, Heydemann P, Li H, Kenny D. Under-recognition of Low Blood Pressure Readings in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy. *Pediatr Cardiol*. 2015;36(7):1489-94.
24. Malachias MV, Souza WK, Plavnik FL, Rodrigues CI, Brandão AA, Neves MF, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. 7a Diretriz Brasileira de hipertensão arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(3 supl 3):1-83.
25. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, et al; DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurol*. 2010;9(2):177-89.
26. Loufrani L, Levy BI, Henrion D. Defect in microvascular adaptation to chronic changes in blood flow in mice lacking the gene encoding for dystrophin. *Circ Res*. 2002;91(12):1183-9.
27. Thomas GD, Sander M, Lau KS, Huang PL, Stull JT, Victor RG. Impaired metabolic modulation of alpha-adrenergic vasoconstriction in dystrophin-deficient skeletal muscle. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95(25):15090-5.
28. Thomas GD, Shaul PW, Yuhanna IS, Froehner SC, Adams ME. Vasomodulation by skeletal muscle-derived nitric oxide requires alpha-syntrophin-mediated sarcolemmal localization of neuronal Nitric oxide synthase. *Circ Res*. 2003;92(5):554-60.
29. Brenman JE, Chao DS, Xia H, Aldape K, Brecht DS. Nitric oxide synthase complexed with dystrophin and absent from skeletal muscle sarcolemma in Duchenne muscular dystrophy. *Cell* 1995;82(5):743-52.
30. Chang WJ, Iannaccone ST, Lau KS, Masters BS, McCabe TJ, McMillan K, et al. Neuronal nitric oxide synthase and dystrophin-deficient muscular dystrophy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996;93(17):9142-7.



Disfunção Endotelial e Inflamação Precedem a Elevação da Pressão Arterial Induzida por Dieta Hiperlipídica

Endothelial Dysfunction and Inflammation Precedes Elevations in Blood Pressure Induced by a High-Fat Diet

Jorge Camargo Oishi,¹ Cynthia Aparecida Castro,¹ Karina Ana Silva,¹ Victor Fabricio,¹ Evelin Capelari Cárnio,² Shane A. Phillips,³ Ana Claudia Garcia de Oliveira Duarte,¹ Gerson Jhonatan Rodrigues¹

Universidade Federal de São Carlos (UFSCar),¹ São Paulo, SP - Brasil

Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto,² SP - Brasil

University of Chicago Medical Center,³ Chicago, Illinois - USA

Resumo

Fundamento: A obesidade leva a um estado de inflamação crônica, disfunção endotelial e hipertensão.

Objetivo: Estabelecer a sequência de eventos relacionados a marcadores inflamatórios, disfunção endotelial e pressão arterial sistólica (PAS) na obesidade em um modelo experimental.

Métodos: Ratos Wistar machos (8 semanas de idade) receberam dieta padrão (Controle – CT, n = 35) ou uma dieta palatável hiperlipídica (DHL, n = 35) por 24 semanas. A cada seis semanas, 7 animais de cada grupo foram aleatoriamente selecionados para eutanásia. Foram determinados a PAS, e níveis séricos de interleucina-6, fator de necrose tumoral- α , proteína C reativa, adiponectina e óxido nítrico. As funções do músculo liso endotelial e vascular foram determinadas na aorta dissecada, e medida a peroxidação lipídica. A significância estatística foi estabelecida em $p < 0,05$.

Resultados: os níveis das citocinas pró-inflamatórias começaram a aumentar após seis semanas de dieta hiperlipídica, enquanto os níveis da citocina anti-inflamatória adiponectina diminuíram. Um resultado interessante foi a redução da função endotelial e do óxido nítrico após seis semanas no grupo DHL. Além disso, mostramos que a massa de tecido adiposo visceral total esteve negativamente correlacionada com função endotelial e positivamente correlacionada com a PAS.

Conclusão: Nossos resultados demonstram a progressão temporal dos efeitos deletérios e sua correlação com a obesidade. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(6):558-567)

Palavras-Chave: Hipertensão, Endotélio / anormalidades, Dieta Hiperlipídica, Óxido Nítrico, Dislipidemias.

Abstract

Background: Obesity leads to a chronic inflammatory state, endothelial dysfunction and hypertension.

Objective: To establish the time-course of events regarding inflammatory markers, endothelial dysfunction, systolic blood pressure (SBP) in obesity in only one experimental model.

Methods: We fed male Wistar rats (eight-week age) with a standard diet (Control - CT, n = 35), or palatable high-fat diet (HFD, n = 35) for 24 weeks. Every six weeks, 7 animals from each group were randomly selected for euthanasia. SBP and serum levels of interleukin -6, tumor necrosis factor- α , C-reactive protein, adiponectin and nitric oxide were determined. Endothelial and vascular smooth muscle functions were determined in dissected aorta and lipid peroxidation was measured. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results: Levels of pro-inflammatory cytokines began to increase after six weeks of a high-fat diet, while those of the anti-inflammatory cytokine adiponectin decreased. Interestingly, the endothelial function and serum nitric oxide began to decrease after six weeks in HFD group. The SBP and lipid peroxidation began to increase at 12 weeks in HFD group. In addition, we showed that total visceral fat mass was negatively correlated with endothelial function and positively correlated with SBP.

Conclusion: Our results show the time-course of deleterious effects and their correlation with obesity. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(6):558-567)

Keywords: Hypertension; Endothelium / abnormalities; Diet, High-Fat; Nitric Oxide; Dyslipidemias.

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

Correspondência: Jorge Camargo Oishi •

Rua Rosalino Belline, 455. CEP 13564-050, Santa Paula, São Carlos, SP – Brasil

E-mail: jorgeoishi@hotmail.com

Artigo recebido em 18/07/2017, revisado em 14/09/2017, aceito em 06/10/2017

DOI: 10.5935/abc.20180086

Introdução

Atualmente, a obesidade e as comorbidades associadas são um dos principais problemas de saúde em países desenvolvidos e em desenvolvimento, reduzindo tanto a qualidade como a expectativa de vida, e aumentando o risco de mortalidade.¹ A obesidade é caracterizada por acúmulo excessivo de tecido adiposo e está fortemente associada com o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, dislipidemia e hipertensão. Existe um meio pró-inflamatório associado à obesidade que parece piorar os desfechos cardiovasculares^{2,3} e, segundo a Organização Mundial da Saúde,⁴ as doenças cardiovasculares são atualmente uma das principais causas de mortalidade no mundo.

Um grande número de distúrbios metabólicos é causado pela obesidade. Entre eles, a disfunção endotelial exerce um papel importante no desenvolvimento de resistência insulínica e hipertensão.⁵ Há quase vinte e cinco anos, descobriu-se que as células endoteliais poderiam modular relaxamentos e contrações da musculatura lisa vascular, apresentando o conceito de que o controle do tônus vascular é dependente do endotélio da musculatura lisa vascular subjacente.⁶⁻⁸

O endotélio produz vários fatores de relaxamento (EDRFs, *endothelium-derived relaxing factors*), fatores de hiperpolarização (EDHFs), e fatores de contração (EDCFs). Por meio de um adequado equilíbrio entre a liberação de EDHFs e EDCFs, o endotélio exerce um papel fundamental na manutenção da homeostase circulatória. Qualquer alteração nesse equilíbrio pode resultar em disfunção endotelial.^{5,8}

Estudos prévios demonstraram o início de hipertensão e disfunção endotelial na obesidade induzida por dieta hiperlipídica.^{9,10} Contudo, se e em qual ordem elas ocorrem não foi bem definido, bem como ainda não foi determinada a relação temporal entre ganho de peso, disfunção endotelial e pressão sanguínea em resposta a uma dieta hiperlipídica. Portanto, o objetivo do presente estudo foi determinar a sequência em que ocorrem a inflamação, a disfunção endotelial, e o aumento da pressão sanguínea após uma dieta hiperlipídica usada para induzir a obesidade.

Métodos

Animais e tratamentos dietéticos

O protocolo experimental estava de acordo com as diretrizes do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) e foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de São Carlos (026/2013).

Setenta ratos machos Wistar com 8 semanas de vida, pesando entre 250 e 300g foram alocados em dois grupos experimentais com comida e água *ad libitum* por 24 semanas – controle (CT, n = 35) que recebeu uma dieta padrão ou DHL (n = 35) que recebeu uma dieta hiperlipídica, que consistiu em uma dieta padrão acrescida de amendoim, chocolate ao leite, e biscoitos em uma proporção de 3:2:2:1 conforme descrito anteriormente.¹¹ A dieta padrão e a dieta hiperlipídica continham, respectivamente, 20/20% de proteína, 4,5/20% de gordura e 55/40% de carboidrato.¹¹ Os valores energéticos das dietas foram de aproximadamente 4,07 kcal/g para a

dieta padrão e de 5,12 kcal/g para DHL. No tempo 0 e após cada 6 semanas, 7 ratos do grupo CT e 7 do grupo DHL foram submetidos à eutanásia aleatoriamente, e o sangue foi coletado para análise experimental.

Medidas de pressão sanguínea em ratos conscientes

A pressão arterial sistólica (PAS) indireta foi medida dois dias antes da eutanásia a cada 6 semanas, utilizando pletismografia de cauda (Power Lab 8/35, AD Instruments, Pty Ltda, CO), conforme descrito por Rodrigues et al.¹² A PAS média foi calculada a partir de quatro (em média) medidas sucessivas realizadas em cada animal.

Estudos de reatividade vascular

Os animais foram anestesiados com isoflurano e submetidos à eutanásia por decapitação. As aortas foram isoladas e limpas de tecido conjuntivo aderente, e colocadas em solução de Krebs, conforme descrito.¹³ As aortas foram seccionadas em anéis (≈ 4 mm de comprimento), colocadas em câmara contendo solução de Krebs a 37°C, aeradas continuamente com 95% de O₂ e 5% de CO₂, pH 7,4 em um miógrafo isométrico (modelo 610 DMT-EUA). O registro foi realizado por um sistema de aquisição de dados PowerLab8/SP (AD Instruments Pty Ltd., Colorado). Os anéis aórticos foram submetidos a uma tensão de 1,5 g, que foi reajustada a cada 15 minutos durante um período de equilíbrio de 60 minutos antes da adição da droga. Os experimentos foram realizados em anéis aórticos com endotélio intacto e também em anéis aórticos desprovidos de endotélio. A integridade endotelial foi avaliada pelo grau de relaxamento induzido por acetilcolina (ACH) a 1 μ mol/L na presença de tônus contrátil induzido por fenilefrina (0,1 μ M). Considerava-se que o anel possuía endotélio intacto se o relaxamento com acetilcolina fosse maior que 80%. Em aortas desprovidas de endotélio, o relaxamento com ACH foi menor que 5%. Após o teste de integridade endotelial, os anéis aórticos foram pré-contráídos com fenilefrina (100 nM). Quando o platô foi alcançado, curvas de concentração-efeito para nitroprussiato de sódio (SNP) doador de óxido nítrico (NO) foram construídas nos anéis aórticos sem endotélio. As curvas de concentração foram ajustadas com uma equação dose-resposta sigmoidal que revelou o efeito máximo (EMax) e o logaritmo negativo do agonista que produz metade da resposta máxima (pD2) usando o programa GraphPad Prism (GraphPad Software Inc, EUA).

Composição de Gordura Corporal

O tecido adiposo visceral (TAV) foi dissecado (tecido adiposo branco mesentérico, epididimal e retroperitoneal) e pesado para avaliar a adiposidade central.

Peroxidação lipídica da aorta (oxidação de íon ferroso em xilenol laranja – FOX)

As aortas foram isoladas e limpas de tecido conjuntivo aderente. A metodologia foi descrita por Jiang et al.¹⁴ A oxidação de íon ferroso em xilenol laranja (FOX) mede os peróxidos lipídicos (hidroperóxido de cumeno - HPC), um dos principais produtos da peroxidação lipídica. Para o teste padrão, os seguintes reagentes foram adicionados na sequência: 0,25 mM FeSO₄, 25 mM H₂SO₄, 0,1 mM xilenol laranja, e água até

completar o volume de 0,9 mL. Uma amostra do extrato de tecido (20-100 μ L) foi adicionada, e o volume final ajustado a 1 mL com água. Os brancos foram preparados substituindo-se o extrato de tecido por água. As amostras foram incubadas à temperatura ambiente até o final da reação (40 minutos), e a absorbância a 560 nm foi medida.

Nitrito e nitrato séricos (NOx)

Os níveis de óxido nítrico sérico foram obtidos medindo-se as concentrações séricas de seus produtos finais estáveis nitrito (NO_2^-) e nitrato (NO_3^-), coletivamente conhecidos como NOx, conforme descrito anteriormente.¹⁵ O método de quimioluminescência de NO/ozônio foi realizado utilizando-se o aparelho de análise de NO (NO Analyzer 280i, Sievers, Boulder, CO, EUA).

Determinação de adiponectina e citocinas inflamatórias

A quantificação de adiponectina e das citocinas inflamatórias – fator de necrose tumoral alfa ($\text{TNF-}\alpha$), interleucina 6 (IL-6) e proteína C-reativa (PCR) no soro foi realizada utilizando-se o kit de ensaio de imunoadsorção enzimática (ELISA). IL-6 e $\text{TNF-}\alpha$ foram avaliados utilizando-se kits comerciais OptEIA (BD Biosciences, Pharmingen, EUA). A adiponectina e a PCR foram analisadas utilizando-se kits Duo Set (R&D Systems, EUA). Todos os kits foram usados de acordo com as instruções do fabricante, e os resultados de todas as citocinas avaliadas expressos em pg/mL.

Avaliação morfológica e histológica

Os segmentos da aorta foram rapidamente limpos de tecidos adjacentes e sangue, cortados em anéis e fixados em formalina 37% e em blocos de parafina. Em seguida, seções de 4 μ m de espessura foram cortadas com um micrótomo (Leitz 1512, IMEB, EUA), transferidas para lâminas de microscópio e coradas com hematoxilina e eosina usando métodos padrões. Imagens de seções transversais dos segmentos arteriais foram capturadas usando uma câmera conectada a um microscópio ótico (Leica DM 2000). O diâmetro externo (DE) foi obtido medindo-se as superfícies da túnica adventícia e do diâmetro interno (DI) a partir da superfície endotelial. A espessura da camada média foi obtida dividindo-se a diferença (DE - DI) por dois ($\delta = \text{ED} - \text{ID}/2$). A razão camada média/lúmen foi calculada a partir dos dados da área. As imagens foram analisadas utilizando-se o programa ImageJ, conforme descrito anteriormente.¹⁶

Análise estatística

A normalidade da distribuição (de todas as variáveis quantitativas e contínuas) foi testada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Foi necessária uma amostra de 7 animais em cada grupo para conferir um poder estatístico de 85% com um alfa bicaudal de 0,05 para pD2 e de 90% para todas as outras variáveis analisadas neste estudo. As diferenças entre os grupos CT e DHL foram comparadas por análise de variância (ANOVA) de dois fatores com medidas repetidas. Quando diferenças eram apontadas, a análise

post-hoc de Newman-Keuls foi usada com significância estatística estabelecida em $p < 0,05$. Esses dados são expressos em média $\pm$ DP (programa Statistica 7.0, StatSoft, Inc, EUA). Os dados de reatividade vascular de pD2 e MaxE foram expressos em média $\pm$ DP com $p < 0,05$ estabelecido como significância estatística (Graphpad Prism 3.0). A correlação de Pearson foi realizada entre pD2 e a PAS, pD2 e VAT, pressão arterial e VAT, IL-6 e pD2, $\text{TNF-}\alpha$ e pD2, CRP e pD2, e entre adiponectina e pD2, com significância estatística de 5%.

Resultados

Tecido adiposo visceral total (TAV)

A soma dos pesos dos tecidos adiposos retroperitoneal, visceral e epididimal foi maior no grupo DHL que no grupo CT na sexta semana. Na semana 24, o peso do tecido adiposo foi 300% maior no grupo DHL que no grupo CT. TAV no grupo CT aumentou na semana 12 em comparação à semana 6, mas permaneceu inalterado até o final do experimento (Figura 1).

Status inflamatório

As citocinas inflamatórias IL-6, $\text{TNF-}\alpha$ e PCR estavam aumentadas no soro dos animais do grupo DHL nas semanas 6, 12, 18 e 24 em comparação ao grupo CT (Figuras 2 A, B, C). Por outro lado, os níveis de adiponectina sérica diminuíram no grupo DHL após 6, 12, 18 e 24 semanas de experimento (Figura 2D). No grupo CT, não houve alteração nos níveis de citocina.

Reatividade vascular

Não houve diferenças no relaxamento dependente do endotélio induzido pela acetilcolina (pD2) no grupo CT durante todo o período de experimento. Por outro lado, pD2 foi deficiente nas aortas dos animais obesos nas semanas 6, 12, 18 e 24 em comparação aos ratos controles. Além disso, observamos uma diminuição no pD2 durante o período experimental no grupo DHL (Figuras 3B, C).

Não foram observadas diferenças no efeito máximo de relaxamento (E_{max}) nos grupos CT e DHL. Nos anéis aórticos desprovidos de endotélio, não foram observadas diferenças de pD2 ou E_{max} ao relaxamento independente de endotélio induzido por SNP nos grupos CT e DHL em todas as semanas (Tabela 1).

Houve uma forte correlação negativa entre pD2 e PAS ($r = -0,722$, $p < 0,01$). Além disso, encontramos uma correlação negativa entre pD2 e TAV ($r = -0,729$, $p < 0,01$), entre pD2 e citocinas inflamatórias (pD2 e IL-6, $r = -0,74$; pD2 e $\text{TNF-}\alpha$, $r = -0,86$; pD2 e CRP, $r = -0,69$, $p < 0,05$), e uma correlação positiva entre pD2 e adiponectina ($r = 0,77$, $p < 0,01$).

Óxido nítrico sérico (NO) e peroxidação lipídica da aorta

A partir da quantificação dos metabólitos de NO, observamos que os níveis de NO diminuíram na sexta semana nos ratos DHL e permaneceram mais baixos durante o período experimental em comparação ao grupo CT. O tempo de

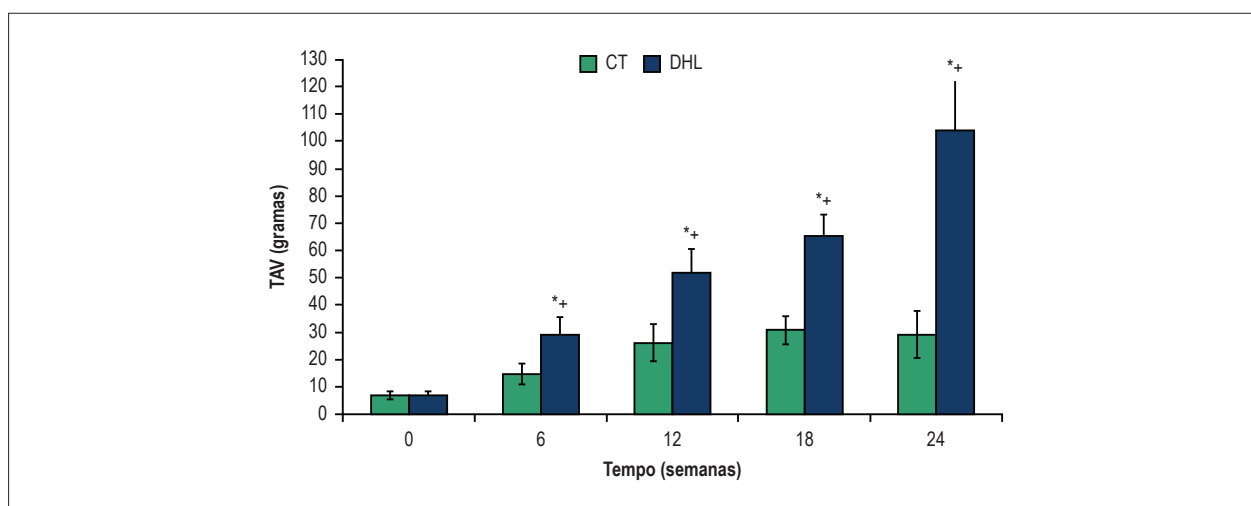


Figura 1 – Tecido adiposo visceral (TAV) nos grupos controle (CT) e dieta hiperlipídica (DHL) ao longo das semanas. *P < 0,05, comparado ao grupo CT; + p < 0,05, comparação intragrupa (0 vs. 6, 6 vs. 12, 12 vs. 18, 18 vs. 24 semanas). A cada seis semanas, 7 animais de cada grupo foram avaliados.

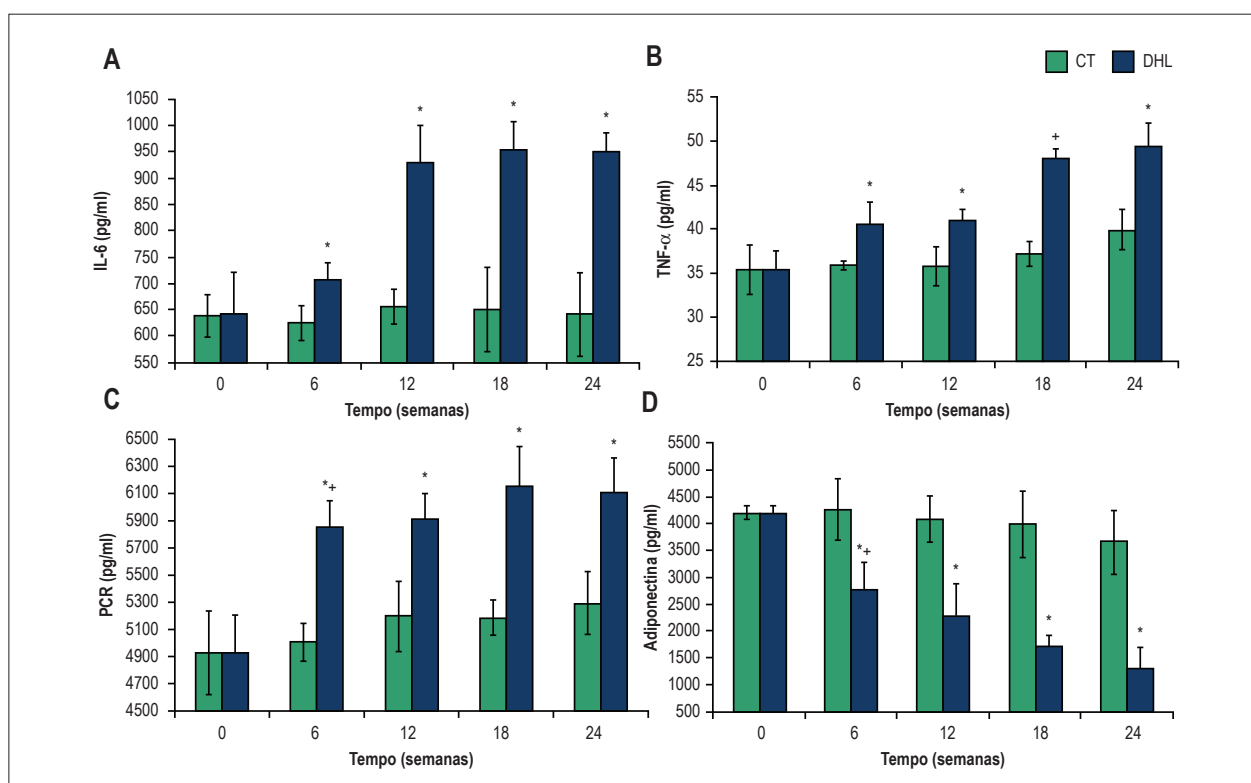


Figure 2 – Valores séricos das citocinas: IL-6 (A), fator de necrose tumoral-α (TNF-α) (B), proteína C reativa (PCR) (C) e adiponectina (D) nos grupos controle (CT) e dieta hiperlipídica (DHL). *P < 0,05, comparado ao grupo CT; + p < 0,05, comparação intragrupa (0 vs. 6, 6 vs. 12, 12 vs. 18, 18 vs. 24 semanas). A cada seis semanas, 7 animais de cada grupo foram avaliados.

experimento não teve efeito sobre as concentrações de NO nos grupos CT ou DHL (Figura 4).

Os níveis de peroxidação lipídica na aorta aumentaram na 12ª semana de dieta hiperlipídica e permaneceram altos durante o experimento em comparação ao grupo CT. No grupo DHL, houve um aumento na peroxidação lipídica na semana 12 em comparação à semana 6 (Figura 5).

Pressão arterial sistólica

Como mostrado na Figura 6, a dieta hiperlipídica induziu um aumento na PAS nas semanas 12, 18 e 24 no grupo DHL em comparação ao grupo CT. Além disso, observou-se uma correlação positiva entre PAS e TAV ($r = 0,756$, $p < 0,01$) no grupo DHL, e não foram observadas diferenças significativas na pressão arterial no grupo CT.

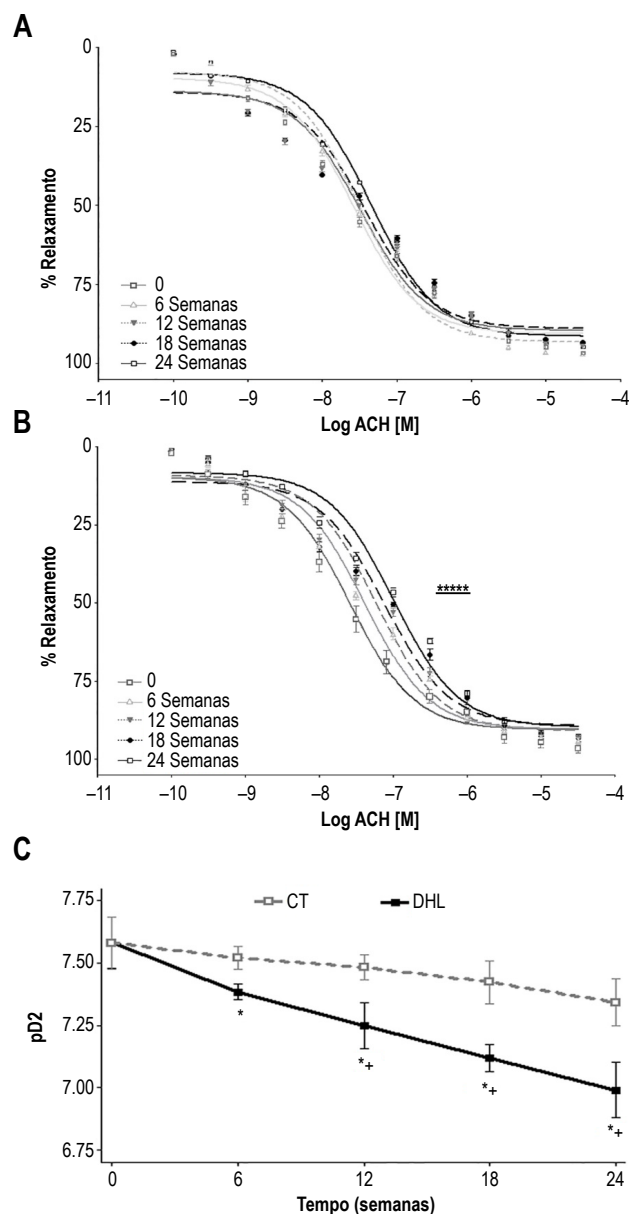


Figura 3 – Curva concentração-resposta à acetilcolina (relaxamento dependente de endotélio) nos anéis aórticos dos ratos do grupo controle (CT) (A) e grupo dieta hiperlipídica (DHL) (B) e metade da resposta máxima (pD2) em ambos os grupos (C). * $P < 0,05$, CT vs. DHL a cada 6 semanas; * $p < 0,05$, comparação intragrupo (0 vs. 6, 6 vs. 12, 12 vs. 18, 18 vs. 24 semanas). A cada seis semanas, 7 animais de cada grupo foram avaliados.

Alterações na estrutura vascular

A Tabela 2 mostra que a dieta hiperlipídica induziu um aumento na espessura da camada média da aorta após 18 e 24 semanas e diminuiu o DI após 24 semanas no grupo DHL em comparação ao grupo CT ($p < 0,05$). No grupo DHL, houve um aumento na espessura da camada íntima-média após 18 semanas de dieta hiperlipídica, uma redução no DI após 12 semanas, e um aumento na razão espessura da íntima-média/lúmen na aorta após 18 semanas de dieta hiperlipídica.

Discussão

Em nosso conhecimento, este é o primeiro estudo a identificar a ordem de ocorrência de mudanças na função e estrutura vascular, no estresse oxidativo e no status inflamatório durante a progressão da obesidade em um único modelo experimental. Nossos resultados mostraram que a inflamação e a disfunção endotelial precedem o desenvolvimento de hipertensão induzida por dieta hiperlipídica. A progressão da obesidade esteve associada

Tabela 1 – Metade da resposta máxima (pD2) e efeito máximo (Emax) nos anéis aórticos dos ratos do grupo controle (CT) e grupo dieta hiperlipídica (DHL). *P < 0,05, CT vs. DHL a cada 6 semanas; + p < 0,05, comparação intragrupo (0 vs. 6, 6 vs. 12, 12 vs. 18, 18 vs. 24 semanas)

Semanas	Endotélio intacto				Desprovidos de endotélio			
	pD2		Emax(%)		pD2		Emax(%)	
	CT	DHL	CT	DHL	CT	DHL	CT	DHL
0	7,58 ± 0,25	7,58 ± 0,22	90,67 ± 7,40	90,87 ± 7,14	8,69 ± 0,13	8,68 ± 0,23	103,8 ± 2,77	104,6 ± 3,38
6	7,52 ± 0,07	7,37 ± 0,18**	93,42 ± 6,80	90,31 ± 7,64	8,67 ± 0,21	8,66 ± 0,22	98,3 ± 4,10	100,2 ± 7,67
12	7,48 ± 0,18	7,23 ± 0,11**	89,17 ± 8,80	90,90 ± 7,67	8,69 ± 0,10	8,71 ± 0,13	102,5 ± 2,48	103,9 ± 3,43
18	7,42 ± 0,22	7,12 ± 0,15**	88,98 ± 9,90	89,34 ± 10,05	8,71 ± 0,10	8,69 ± 0,07	105,8 ± 3,70	104,3 ± 1,85
24	7,34 ± 0,19	6,99 ± 0,23**	91,46 ± 6,61	89,80 ± 8,59	8,69 ± 0,07	8,68 ± 0,14	105,9 ± 2,98	105,9 ± 2,11

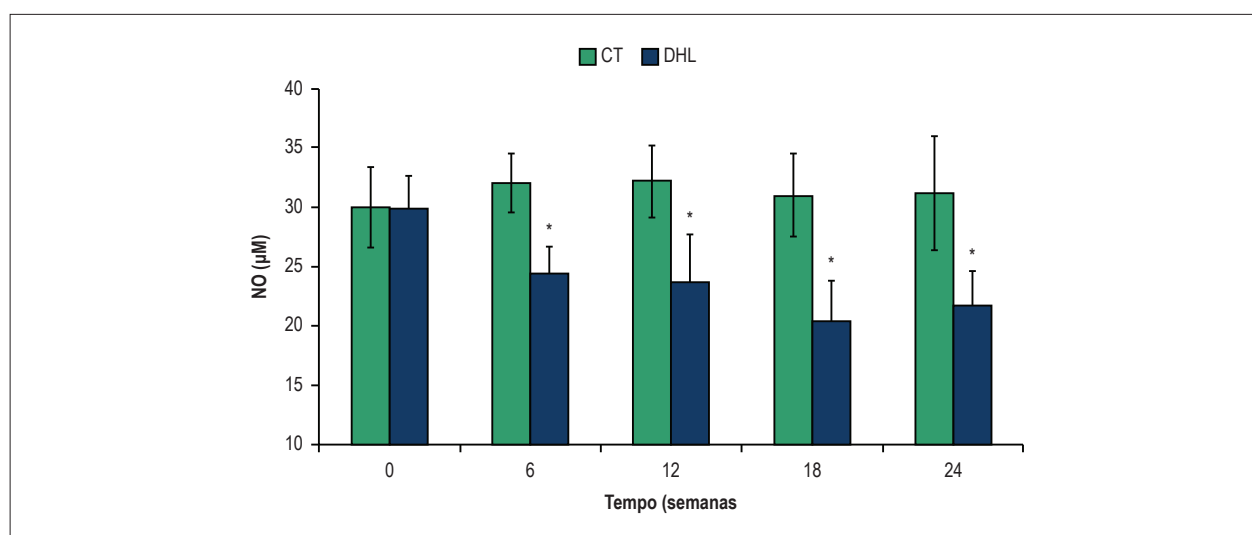


Figura 4 – Concentração sérica de óxido nítrico (NO) nos ratos do grupo controle (CT) e grupo dieta hiperlipídica (DHL) *P < 0,05, CT vs. DHL a cada 6 semanas; + p < 0,05, comparação intragrupo (0 vs. 6, 6 vs. 12, 12 vs. 18, 18 vs. 24 semanas). A cada seis semanas, 7 animais de cada grupo foram avaliados.

com maior predisposição a condições patológicas e a características comuns dos fatores de risco cardiovasculares, incluindo hipertensão e disfunção endotelial.¹⁷

A dieta hiperlipídica utilizada neste estudo induziu mudanças na adiposidade entre grupos CT e DHL, validando nosso modelo experimental. O risco de se desenvolver disfunções relacionadas à obesidade é proporcional ao grau de adiposidade¹⁸ e, particularmente, ao acúmulo de gordura na região visceral.¹⁹ No presente estudo, o grupo DHL apresentou maior massa de TAV nas semanas 6, 12, 18 e 24 que o grupo CT.

O estado inflamatório na obesidade é característico,¹⁹ marcado por uma baixa grau de inflamação, o que resulta na remodelação tecidual e deterioração metabólica sistêmica ao longo do tempo.²⁰ Assim, identificar o aumento da inflamação na obesidade é importante para o desenvolvimento de intervenção terapêutica.

O tecido adiposo é fundamental no desenvolvimento de inflamação ao induzir o aumento de citocinas pró-inflamatórias, incluindo TNF-α e IL-6,²¹ e uma diminuição

nas quimiocinas anti-inflamatórias, como a adiponectina.²² Além disso, o TNF-α parece contribuir para a elevação de PCR, a qual é um marcador de inflamação de baixo grau, mas também tem uma relação próxima com dislipidemia e disfunção endotelial.²³ Em camundongos, a DHL induziu um aumento no IL-6 após 2, 4 e 6 meses,²⁴ e nos níveis plasmáticos de mediadores TNF-α, IL-6 após 15 semanas.²⁵

No presente estudo, observamos que os níveis de citocinas inflamatórias TNF-α, IL-6 e PCR aumentaram após 6 semanas no grupo DHL e permaneceram elevados até 24 semanas, enquanto que a concentração de adiponectina diminuiu e permaneceu baixa nesse período. Esses resultados indicam um desenvolvimento precoce de uma inflamação de baixo grau neste modelo animal. O TNF-α está envolvido na resposta inflamatória sistêmica, e seus níveis estão aumentados no tecido adiposo em camundongos obesos em comparação a controles magros.²⁰ Por outro lado, a adiponectina, que melhora a função cardiovascular e possui efeitos anti-inflamatórios,²² diminuiu após 6 semanas no grupo DHL e permaneceu mais baixa até a semana 24.

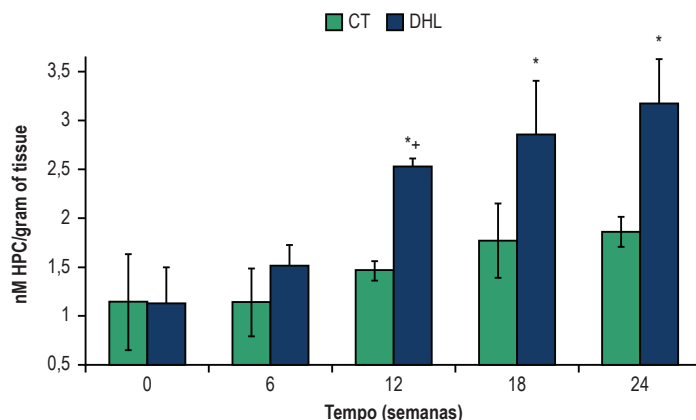


Figura 5 – Peroxidação lipídica nos anéis aórticos de ratos dos grupos controle (CT) e dieta hiperlipídica (DHL). * $P < 0,05$, CT vs. DHL a cada 6 semanas; * $p < 0,05$, comparação intragrupo (0 vs. 6, 6 vs. 12, 12 vs. 18, 18 vs. 24 semanas). A cada seis semanas, 7 animais de cada grupo foram avaliados. HPC: hidroperóxido de cumeno.

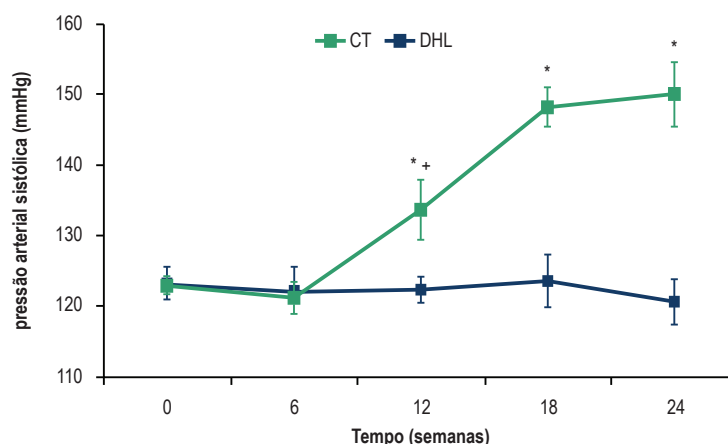


Figura 6 – Pressão arterial sistólica nos ratos dos grupos controle (CT) e dieta hiperlipídica (DHL) ao longo de 24 semanas. * $P < 0,05$, CT vs. DHL a cada 6 semanas; + $p < 0,05$, comparação intragrupo (0 vs. 6, 6 vs. 12, 12 vs. 18, 18 vs. 24 semanas). A cada seis semanas, 7 animais de cada grupo foram avaliados.

A obesidade também está associada com distúrbio na função da célula endotelial e promove disfunção endotelial por meio de desordens metabólicas, incluindo acúmulo de tecido adiposo, hipertensão, dislipidemia e diabetes, os quais estão associados ao estresse oxidativo.²⁵ O endotélio compreende a camada interna dos vasos sanguíneos, e forma a interface entre o sangue circulante e a parede vascular. Ele também atua como um órgão endócrino e parácrino, que regula a função vascular pela secreção de uma variedade de fatores tróficos e vasoativos que regulam o tônus vascular, adesão celular, proliferação de células musculares lisas e inflamação da parede vascular.⁸

A disfunção endotelial exerce um papel chave no desenvolvimento de várias doenças cardiovasculares. Na obesidade, muitos fatores podem afetar negativamente a função endotelial, incluindo mudanças na pressão sanguínea, nos níveis glicêmicos, no metabolismo lipídico e

no sistema inflamatório, níveis elevados de ácidos graxos e estresse oxidativo, que, por sua vez, causa uma redução na disponibilidade de NO.²⁶⁻²⁸

Observamos que 6 meses de dieta hiperlipídica foi suficiente para induzir a disfunção endotelial. Ainda, nossos resultados sugerem que um distúrbio no relaxamento à acetilcolina, observado nas aortas de ratos obesos, está relacionado a uma redução na produção de NO. O grupo DHL apresentou as concentrações séricas mais baixas de NO na 6ª semana, que permaneceram baixas até a 24ª semana. Concordantes com nossos achados, vários estudos mostraram uma disfunção endotelial induzida pela obesidade em diferentes momentos de seu desenvolvimento. Boustany-Kari et al.,²⁹ observaram função endotelial prejudicada em ratos alimentados com uma dieta hiperlipídica durante 11 semanas. Além disso, 16 semanas de uma dieta hiperlipídica em camundongos causou disfunção endotelial e aumento na pressão sistólica nesses animais.³⁰

Tabela 2 – Valores quantitativos obtidos da análise morfométrica da espessura da aorta dos ratos do grupo controle (CT, n = 7) e grupo dieta hiperlipídica (DHL, n = 7). Resultados são expressos em média $\pm$ DP. *P < 0,05, CT vs. DHL a cada 6 semanas; + p < 0,05, comparação intragrupo (0 vs. 6, 6 vs. 12, 12 vs. 18, 18 vs. 24 semanas)

Semanas	Espessura da camada média (μ m)		Diâmetro interno (ID) (μ m)		Razão camada média:lúmen	
	CT	DHL	CT	DHL	CT	DHL
0	157,99 $\pm$ 7,18	157,88 $\pm$ 4,75	2830,64 $\pm$ 75,20	2832,64 $\pm$ 75,98	0,056 $\pm$ 0,00	0,056 $\pm$ 0,01
6	163,51 $\pm$ 7,51	163,64 $\pm$ 11,98	2967,21 $\pm$ 177,85+	2919,31 $\pm$ 145,46	0,054 $\pm$ 0,00	0,056 $\pm$ 0,00
12	162,82 $\pm$ 6,67	164,64 $\pm$ 9,64	2976,80 $\pm$ 167,73	2876,36 $\pm$ 99,89+	0,055 $\pm$ 0,01	0,057 $\pm$ 0,00
18	161,65 $\pm$ 9,95	178,20 $\pm$ 5,26 *+	2987,53 $\pm$ 156,18	2854,40 $\pm$ 133,40	0,054 $\pm$ 0,00	0,062 $\pm$ 0,00*+
24	164,21 $\pm$ 9,51	181,96 $\pm$ 9,73 *	3045,25 $\pm$ 168,01	2835,53 $\pm$ 167,74*	0,054 $\pm$ 0,00	0,064 $\pm$ 0,01*

Ainda, níveis de TNF- α estão fortemente correlacionados com adiposidade e vasodilatação diminuída em artérias de resistência dos ratos, e níveis de IL-6 são proporcionais à adiposidade, cuja elevação resulta em implicações diretas na função endotelial.³¹ Por outro lado, níveis diminuídos de adiponectina estão associados à dislipidemia e a doenças cardiovasculares. Além disso, a adiponectina pode mediar um aumento na produção de NO pela modulação da fosforilação de Ser1177 pela AMPK; já IL-6 e TNF- α diminuem a fosforilação de eNOS Ser1177, resultando em atividade do eNOS diminuída e menos geração de NO.³²

Encontramos também uma forte correlação entre citocinas inflamatórias – TNF- α , IL-6, CRP e função endotelial (pD₂).

Nossos achados são consistentes com a literatura, que mostram que o tratamento com dieta hiperlipídica por 6 semanas foi capaz de aumentar TAV. Um resultado interessante foi a correlação inversa entre TAV e função endotelial (pD₂). Ainda, os níveis dessas adipocinas estavam alterados na sexta semana no grupo DHL, o que corrobora o conceito da disfunção endotelial relacionada à obesidade. Nós demonstramos neste estudo que esses eventos ocorrem em um estágio precoce do desenvolvimento da obesidade.

A obesidade também está fortemente associada com hipertensão, a qual é um fator de risco importante para o desenvolvimento de doenças coronarianas. De fato, 79% da hipertensão em homens resultou diretamente do excesso de peso.³³ A hipertensão, caracterizada por pressão elevada crônica, tem origem multifatorial, e a disfunção endotelial pode contribuir para sua gênese e manutenção.⁵ No presente estudo, a dieta hiperlipídica induziu a um aumento na PAS em 12 semanas, que continuou aumentando até atingir valores máximos em 18 semanas. Esses resultados estão de acordo com Boustany et al.,³⁴ que observaram um aumento na pressão sanguínea, e na atividade do sistema renina-angiotensina do tecido adiposo e sistêmico após 11 semanas de dieta hiperlipídica nos ratos. O estudo *Framingham Heart Study* descreveu uma forte relação entre os níveis de gordura corporal e pressão sanguínea tanto em homens como em mulheres, e que a adiposidade surgiu como um importante fator que pode ser controlado e que contribui com a hipertensão.³⁴ O mesmo ocorreu em nosso estudo, que mostrou uma forte correlação entre PAS e TAV.

Outro achado interessante de nosso estudo foi o fato de que alterações estruturais na aorta ocorreram após aumento na pressão sanguínea. Sabe-se que a hipertensão está associada com alterações estruturais nas artérias, que poderiam contribuir para a manutenção da hipertensão.³⁵ Além disso, a razão camada média/lúmen começou a aumentar (embora de uma maneira não significativa) em 12 semanas, coincidindo com o aumento na pressão sanguínea; esse aumento tornou-se significativo em 18 e 24 semanas. Chen et al.,³⁶ relataram que a dieta hiperlipídica induziu um aumento na espessura da camada média após 9 semanas. Nossos resultados estão de acordo com esses estudos.

A dieta hiperlipídica também pode induzir a patogênese vascular, incluindo efeitos sobre a aorta, levando a alterações na estrutura vascular. Estudos clínicos e experimentais mostraram que um índice de massa corporal aumentado está frequentemente associado com enrijecimento e aumento na espessura da parede arterial.³⁷

Estudos prévios envolvendo animais sugeriram que a hipertensão está associada com formação aumentada de espécies reativas de oxigênio (EROs) a partir de todas as camadas da parede vascular.³⁸ Em concordância com esses estudos, nossos resultados mostraram um aumento na peroxidação lipídica (usado como marcador de estresse oxidativo) em anéis aórticos, paralelamente ao aumento da PAS, iniciando nas 12 semanas. Além disso, Kobayasi et al.,³⁰ encontraram uma atividade antioxidante reduzida, inflamação vascular local aumentada, e um relaxamento dependente de endotélio deficiente em camundongos alimentados com dieta hiperlipídica em 16 semanas. A liberação de IL-6, principalmente a partir de adipócitos abdominais, pode ter um papel fundamental na relação entre estresse oxidativo e disfunção endotelial. IL-6 e TNF- α contribuem para a elevação da PCR, um marcador de estado inflamatório de baixo grau, e estão relacionados com disfunção endotelial.²³

Conforme mencionado anteriormente, a obesidade é comumente associada com estresse oxidativo,³⁹ o qual é capaz de modificar o tônus vascular impedindo a disponibilidade e/ou a sinalização de NO.³⁸ Observamos que a dieta hiperlipídica durante 6 semanas diminuiu os níveis de NO circulante sem efeitos significativos sobre a peroxidação lipídica nesse período de desenvolvimento da obesidade.

Assim, esses resultados sugerem que a diminuição nos níveis de NO antecede o aumento no estresse oxidativo. Durante o estresse oxidativo, a produção excessiva de EROs reduz a bioatividade de NO devido à sua rápida inativação oxidativa pela ERO superóxido (O_2^-).³⁸

Segundo Victor et al.,⁴⁰ enquanto os estoques de gordura visceral se expandem, os adipócitos geram níveis crescentes de EROs. No presente estudo, a dieta hiperlipídica levou ao acúmulo de gordura abdominal que poderia induzir a peroxidação lipídica na aorta em 12 semanas, o que persistiria até 24 semanas.

Uma limitação deste estudo foi o fato de que a massa de gordura visceral foi avaliada por dissecação do tecido adiposo. A absorciometria com raios X de dupla energia (DXA), método padrão ouro para avaliação de gordura corporal, forneceria dados mais completos sobre a composição corporal; mas, infelizmente, o método não pôde ser utilizado neste estudo.

Nossos dados sugerem que mesmo em fases iniciais de desenvolvimento (6 semanas), a obesidade pode gerar inflamação crônica e disfunção endotelial. Tal deficiência parece mais intimamente relacionada com citocinas inflamatórias e expansão do TAV.

Conclusão

O desenvolvimento da obesidade primeiramente levou a uma diminuição da função endotelial, que continuou a diminuir ao longo das semanas, e à inflamação sistêmica, seguido de um aumento na pressão sanguínea, peroxidação lipídica e mudanças na estrutura aórtica. Nosso estudo é relevante ao mostrar a relação da obesidade com inflamação crônica, disfunção endotelial e hipertensão. Apesar de muitos estudos na área, os resultados encontrados representam um

passo a mais em direção ao desenvolvimento de estratégias terapêuticas para prevenir essas condições.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Obtenção de financiamento: Oishi JC, Duarte ACGO, Rodrigues GJ; Obtenção de dados: Oishi JC, Castro CA, Silva KA, Fabricio V, Cárnio EC, Duarte ACGO, Rodrigues GJ; Análise e interpretação dos dados: Oishi JC, Castro CA, Silva KA, Fabricio V, Cárnio EC, Phillips SA, Duarte ACGO, Rodrigues GJ; Análise estatística: Oishi JC; Redação do manuscrito: Oishi JC, Castro CA, Silva KA, Fabricio V, Duarte ACGO, Rodrigues GJ; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Oishi JC, Castro CA, Silva KA, Cárnio EC, Phillips SA, Duarte ACGO, Rodrigues GJ.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo CNPq e parcialmente financiado pela FAPESP.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Pós-Doutorado de Jorge Camargo Oishi pela Universidade Federal de São Carlos.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Experimentação Animal da Universidade Federal de São Carlos sob o número de protocolo 026/2013.

Referências

1. Beleigoli AM, Boersma E, Diniz MD, Lima-Costa MF, Ribeiro AL. Overweight and class I obesity are associated with lower 10-year risk of mortality in Brazilian older adults: the Bambuí Cohort Study of Ageing. *PLoS One*. 2012;7(12):e52111. doi: 10.1371/journal.pone.0052111.
2. Field AE, Coakley EH, Must A, Spadano JL, Laird MA, Dietz WH, et al. Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10 year period. *Arch Intern Med*. 2001;161(13):1581-6. doi:10.1001/archinte.161.13.1581.
3. Iantorno M, Campia U, Di Daniele N, Nistico S, Forleo GB, Cardillo C, et al. Obesity, inflammation and endothelial dysfunction. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2014;28(2):169-76. PMID: 25001649.
4. World Health Organization. (WHO) Cardiovascular diseases. [Cited in 2016 Feb 10]. Available from: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en
5. Davel AP, Wenceslau CF, Akamine EH, Xavier FE, Couto, GK, Oliveira HT, et al. Endothelial dysfunction in cardiovascular and endocrine-metabolic diseases: an update. *Braz J Med Biol Res*. 2011;44(9):920-32. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X2011007500104>.
6. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980;288(5789):373-6. PMID: 6253831.
7. Vanhoutte PM. The endothelium—modulator of vascular smooth-muscle tone. *N Engl J Med*. 1988;319(8):512-3. doi: 10.1056/NEJM198808253190809.
8. Furchgott RF, Vanhoutte PM. Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *FASEB J*. 1989;3(9):2007-18. PMID: 2545495.
9. Costa RR, Villela NR, Souza MG, Boa BC, Cyrino FZ, Silva SV, et al. High fat diet induces central obesity, insulin resistance and microvascular dysfunction in hamsters. *Microvasc Res*. 2011;82(3):416-22. doi: 10.1016/j.mvr.2011.08.007.
10. Kurtel H, Rodrigues SF, Yilmaz CE, Yildirim A, Granger DN. Impaired vasomotor function induced by combination of hypertension and hypercholesterolemia. *J Am Soc Hypertens*. 2013;7(1):14-23. doi:10.1016/j.jash.2012.11.005.
11. Estadella D, Oyama LM, Bueno AA, Habitante CA, Souza GI, Ribeiro EB, et al. A palatable hyperlipidic diet causes obesity and affects brain glucose metabolism in rats. *Lipids Health Dis*. 2011;Sep 23;10:168. doi: 10.1186/1476-511X-10-168.
12. Rodrigues GJ, Pereira AC, Vercesi JA, Lima RG, Silva RS, Bendhack LM. Long-lasting hypotensive effect in renal hypertensive rats induced by nitric oxide released from a ruthenium complex. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2012;60(2):193-8. doi: 10.1097/FJC.0b013e31825bacc4.

13. Oishi JC, Buzinnari TC, Pestana CR, De Moraes TF, Vatanabe IP, Wink DA, et al. In vitro treatment with cis-[(Ru(H-dcbpy)-2(Cl)(NO))] improves the endothelial function in aortic rings with endothelial dysfunction. *J Pharm Pharm Sci.* 2015;18(5):696-704. PMID: 26670366.
14. Jiang ZY, Woollard AC, Wolff S. Lipid hydroperoxide measurement by oxidation of Fe²⁺ in the presence of xylenol orange. Comparison with the TBA Assay and a Iodometric Method. *Lipids.* 1991;26(10):853-6. PMID: 1795606.
15. Pereira FH, Batalhão ME, Cárnio EV. Correlation between body temperature, blood pressure and plasmatic nitric oxide in septic patients. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2014;22(1):123-8. doi: 10.1590/0104-1169.2896.2392.
16. Coura MA, Pacheco ME, Simões HF, Moraes JF, Campbell CS. Estudo morfoquantitativo da parede da aorta de ratos wistar idosos treinados com exercício aeróbico. *Motri.* 2012;8(4):71-9. doi: http://dx.doi.org/10.6063/motricidade.8(4).1554.
17. Huang PL. eNOS, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Trends Endocrinol Metab.* 2009;20(6):295-302. doi: 10.1016/j.tem.2009.03.005.
18. Gomez-Ambrosi J, Silva C, Galofre JC, Escalada J, Santos S, Millán D, et al. Body mass index classification misses subjects with increased cardiometabolic risk factors related to elevated adiposity. *Int J Obes. (Lond).* 2012;36(2):286-94. doi: 10.1038/ijo.2011.100.
19. Tchernof A, Despres JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev.* 2013;93(1):359-404. doi: 10.1152/physrev.00033.2011.
20. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol.* 2011;29:415-45. doi: 10.1146/annurev-immunol-031210-101322.
21. Jung UJ, Choi MS. Obesity and Its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *J Mol Sci.* 2014;15(4):6184-223. doi:10.3390/jms15046184.
22. Li FY, Lam KS, Xu A. Therapeutic perspectives for adiponectin: an update. *Curr Med Chem.* 2012;19(32):5513-23. doi: 10.2174/092986712803833173.
23. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature.* 2006;444(7121):875-80. doi: 10.1038/nature05487.
24. Barbosa-da-Silva S, Fraulob-Aquino JC, Lopes JR, Mandarim-de-Lacerda CA, Aguila MB. Weight cycling enhances adipose tissue inflammatory responses in male mice. *PLoS One.* 2012;7(7):e39837. doi: 10.1371/journal.pone.0039837.
25. Carvalho KM, Marinho Filho JD, de Melo TS, Araújo AJ, Quetz Jda S, da Cunha Mdo P, et al. The resin from protium heptaphyllum prevents high-fat diet-induced obesity in mice: scientific evidence and potential mechanisms. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015;2015:106157. doi: 10.1155/2015/106157.
26. Chantemele EJ, Stepp DW. Influence of obesity and metabolic dysfunction on the endothelial control in the coronary circulation. *Mol Cell Cardiol.* 2012;52(4):840-7. doi:10.1016/j.yjmcc.2011.08.018.
27. Bray GA. Medical consequence of obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(6):2583-9. doi: 10.1210/jc.2004-0535.
28. De Kreutzenberg SV, Crepaldi C, Marchetto S, Calò L, Tiengo A, Del Prato S, et al. Plasma free fatty acids and endothelium-dependent vasodilation: effect of chain-length and cyclooxygenase inhibition. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(2):793-8. doi: 10.1210/jcem.85.2.6352.
29. Boustany-Kary CM, Gong M, Akers WS, Guo Z, Cassis LA. Enhanced vascular contractility and diminished coronary artery flow in rats made hypertensive from diet-induced obesity. *Int J Obes (Lond).* 2007;31(11):1652-9. doi: 10.1038/sj.ijo.0803426.
30. Kobayashi R, Akamine EH, Davel AP, Rodrigues MA, Carvalho CR, Rossoni LV. Oxidative stress and inflammatory mediators contribute to endothelial dysfunction in high-fat diet-induced obesity in mice. *J Hypertens.* 2010;28(10):2111-9. doi: 10.1097/HJH.0b013e32833ca68c.
31. Stapleton PA, James ME, Goodwill AG, Frisbee JC. Obesity and vascular dysfunction. *Pathophysiology.* 2008;15(2):79-89. doi: 10.1016/j.pathophys.2008.04.007.
32. Prieto D, Contreras C, Sánchez A. Endothelial dysfunction, obesity and insulin resistance. *Curr Vasc Pharmacol.* 2014;12(3):412-26. doi: 10.2174/1570161112666140423221008.
33. Garrison RJ, Kannel WB, Stokes J 3rd, Castelli WP. Incidence and precursors of hypertension in young adults: the Framingham Offspring Study. *Prev Med.* 1987;16(2):235-51. doi: https://doi.org/10.1016/0091-7435(87)90087-9.
34. Boustany CN, Bharadwaj K, Daugherty A, Brown DR, Randall DC, Cassis LA. Activation of the systemic and adipose renin-angiotensin system in rats with diet-induced obesity and hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2004;287(4):R943-9. doi: 10.1152/ajpregu.00265.2004.
35. Arribas SM, Hinek A, Gonzalez MC. Elastic fibres and vascular structure in hypertension. *Pharmacol Ther.* 2006;111(3):771-91. doi: 10.1016/j.pharmthera.2005.12.003.
36. Chen J, Wang S, Luo M, Zhang Z, Dai X, Kong M, et al. Zinc deficiency worsens and supplementation prevents high-fat diet induced vascular inflammation, oxidative stress, and pathological remodeling. *Toxicol Sci.* 2016;153(1):124-36. doi: 10.1093/toxsci/kfw110.
37. Martínez-Martínez E, Miana M, Jurado-López R, Bartolomé MV, Souza Neto FV, Salas M, et al. The potential role of leptin in the vascular remodeling associated with obesity. *Int J Obes (Lond).* 2014;38(12):1565-72. doi: 10.1038/ijo.2014.37.
38. Schulz E, Gori T, Münzel T. Oxidative stress and endothelial dysfunction in hypertension. *Hypertens Res.* 2011;34(6):665-73. doi:10.1038/hr.2011.39.
39. Vincent HK, Innes KE, Vincent KR. Oxidative stress and potential interventions to reduce oxidative stress in overweight and obesity. *Diabetes Obes. Metab.* 2007;9(6):813-39. doi: 10.1111/j.1463-1326.2007.00692.x.
40. Victor VM, Apostolova N, Herance R, Hernandez-Mijares A, Rocha M. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in atherosclerosis: mitochondria-targeted antioxidants as potential therapy. *Curr Med Chem.* 2009;16(35):4654-67. doi: 10.2174/092986709789878265.



A Hipertrofia Cardíaca Induzida por Sobrecarga de Pressão Varia de Acordo com os Diferentes Tamanhos de Agulhas para Ligadura e os Pesos Corporais em Ratos

Pressure Overload-induced Cardiac Hypertrophy Varies According to Different Ligation Needle Sizes and Body Weights in Mice

Zhen Jia,¹ Zhijun Chen,² Hongfei Xu,¹ Malik Akuffu Armah,¹ Peng Teng,¹ Weidong Li,¹ Dongdong Jian,¹ Liang Ma,¹ Yiming Ni¹

Department of Cardio-Thoracic Surgery, The First Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University,¹ Zhejiang - China

Department of Cardio-Thoracic Surgery, Zhoushan Hospital,² Zhejiang - China

Resumo

Fundamentos: O modelo de hipertrofia cardíaca (HC) para ratos foi amplamente utilizado, proporcionando assim uma base de pesquisa efetiva para a exploração de HC.

Objetivo: pesquisar os efeitos do modelamento de HC sob constrição da aorta abdominal (CAA) usando diferentes agulhas e pesos em ratos.

Métodos: foram utilizadas quatro agulhas com diâmetros externos diferentes (0,35, 0,40, 0,45 e 0,50 mm) para CAA. Foram selecionados 150 ratos C57BL / 6 machos de acordo com o peso corporal (PC) e divididos em 3 níveis de peso: 18 g, 22 g e 26 g (n = 50 em cada grupo). Todos os níveis de peso foram divididos em 5 grupos: um grupo *sham* (n = 10) e 4 grupos CAA usando 4 intensidades de ligadura (n = 10 por grupo). Após a cirurgia, foram registradas as taxas de sobrevivência, foi realizada ecocardiografia, os corações foram dissecados e utilizados para detecção histológica, e os dados foram analisados estatisticamente, $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados: Todos os ratos morreram nos seguintes grupos de CAA: 18 g/0,35 mm, 22 g/0,35 mm, 26 g/0,35 mm, 22 g/0,40 mm e 26 g/0,40 mm. Todos os ratos com CAA, aqueles ligados com uma agulha de 0,50 mm, e aqueles que sofreram operação *sham* sobreviveram. Ocorreram diferentes taxas de mortalidade nos seguintes grupos de CAA: 18 g/0,40 mm, 18 g/0,45 mm, 18 g/0,50 mm, 22 g/45 mm, 22 g/0,50 mm, 26 g/0,45 mm e 26 g/0,50 mm. As proporções de peso do coração/peso corporal ($5,39 \pm 0,85$, $6,41 \pm 0,68$, $4,67 \pm 0,37$, $5,22 \pm 0,42$, $4,23 \pm 0,28$, $5,41 \pm 0,14$ e $4,02 \pm 0,13$) aumentaram significativamente em comparação com os grupos *sham* para ratos com os mesmos níveis de peso.

Conclusão: uma agulha de 0,45mm levou a HC mais óbvia do que as agulhas de 0,40 mm e 0,50mm e causou HC extraordinária em ratos de 18 g. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(6):568-576)

Palavras-chave: Cardiomegalia; Peso Corporal; Insuficiência Cardíaca; Agulhas/utilização; Ratos.

Abstract

Background: The cardiac hypertrophy (CH) model for mice has been widely used, thereby providing an effective research foundation for CH exploration.

Objective: To research the effects of CH modeling under abdominal aortic constriction (AAC) using different needles and weights in mice.

Methods: Four needles with different external diameters (0.35, 0.40, 0.45, and 0.50 mm) were used for AAC. 150 male C57BL/6 mice were selected according to body weight (BW) and divided into 3 weight levels: 18 g, 22 g, and 26 g (n = 50 in each group). All weight levels were divided into 5 groups: a sham group (n = 10) and 4 AAC groups using 4 ligation intensities (n = 10 per group). After surgery, survival rates were recorded, echocardiography was performed, hearts were dissected and used for histological detection, and data were statistically analyzed, $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: All mice died in the following AAC groups: 18g/0.35 mm, 22 g/0.35 mm, 26 g/0.35 mm, 22 g/0.40 mm, and 26 g/0.40 mm. All mice with AAC, those ligated with a 0.50-mm needle, and those that underwent sham operation survived. Different death rates occurred in the following AAC groups: 18 g/0.40 mm, 18 g/0.45 mm, 18 g/0.50 mm, 22 g/45 mm, 22 g/0.50 mm, 26 g/0.45 mm, and 26 g/0.50 mm. The heart weight/body weight ratios (5.39 ± 0.85 , 6.41 ± 0.68 , 4.67 ± 0.37 , 5.22 ± 0.42 , 4.23 ± 0.28 , 5.41 ± 0.14 , and 4.02 ± 0.13) were significantly increased compared with those of the sham groups for mice with the same weight levels.

Conclusion: A 0.45-mm needle led to more obvious CH than did 0.40-mm and 0.50-mm needles and caused extraordinary CH in 18-g mice. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(6):568-576)

Keywords: Cardiomegaly; Body Weight; Heart Failure; Needles/utilization; Rats

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

Correspondência: Yiming Ni •

Department of Cardio-Thoracic Surgery, The First Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou, Zhejiang 310003 - China

E-mail: 1183020@zju.edu.cn

Artigo recebido em 21/08/2017, revisado em 25/10/2017, aceito em 24/11/2017

DOI: 10.5935/abc.20180088

Introdução

A hipertrofia cardíaca (HC) é uma alteração patológica compensatória que geralmente é induzida por sobrecarga de pressão (SP), anormalidade neurohumoral e os efeitos das citocinas. Caracteriza-se por hipertrofia de cardiomiócitos e hiperplasia intersticial, e resulta em um coração aumentado e espessamento das paredes do coração. Clinicamente, a HC está envolvida no desenvolvimento de muitas doenças, como doença valvular, hipertensão, estenose arterial e hipertrofia miocárdica primária. Se essas doenças se desenvolvem em seu próprio ritmo, a função cardíaca (FC) irá gradualmente se descompensar, levando à insuficiência cardíaca (HF), que reduz a qualidade de vida e aumenta a taxa de mortalidade. Portanto, a HC é uma preocupação generalizada e tem sido explorada no nível molecular pelos pesquisadores. Devido à alta homologia genômica entre ratos e seres humanos, um modelo de HC estabelecido para ratos tem sido amplamente utilizado em experiências com animais, proporcionando assim uma base de pesquisa efetiva para a exploração de HC.

Atualmente, a HC induzida por SP é uma maneira comum de estabelecer o modelo. A constrição da aorta abdominal (CAA) é altamente recomendada pelos pesquisadores devido à alta taxa de sucesso e à capacidade de realizar cirurgia sem necessidade de toracotomia ou ventilação. No entanto, os efeitos de modelagem com diferentes intensidades de ligadura para certos pesos corporais (PCs) ainda não foram relatados. Portanto, utilizamos 3 ratos PC usados com frequência (18 g, 22 g e 26 g) e 4 diferentes tamanhos de agulha (0,35, 0,40, 0,45 e 0,50 mm) para estabelecer o modelo de HC para cada nível de peso para CAA, resumir as taxas de sobrevivência, e avaliar os efeitos da HC.

Métodos

Grupos de animais e manipulação

Cento e cinquenta ratos machos de tipo selvagem C57BL/6 foram obtidos do Shanghai SLAC Laboratory Animal Co. Ltd (Xangai, China). Todos os animais foram tratados e atendidos de acordo com o *Guia para o Cuidado e Uso de Animais de Laboratório* (National Institutes of Health, Washington, DC, 1996). Os protocolos experimentais foram aprovados pelo nosso Comitê Institucional de Cuidados e Uso Animal da Universidade de Zhejiang (Hangzhou, China). Os ratos foram selecionados de acordo com pesos de aproximadamente 18 g (intervalo 17,3-18,7 g), 22 g (intervalo, 20,8-23,0 g) e 26 g (intervalo, 25,1-27,0 g) e foram divididos nos seguintes três níveis de peso: 18g ($18,0 \pm 0,3$ g; n = 50), 22 g ($22,0 \pm 0,6$ g; n = 50) e 26 g ($26,1 \pm 0,5$ g; n = 50). Todos os níveis de peso foram divididos usando um método de randomização para criar um grupo *sham* (n = 10) e 4 grupos de CAA de acordo com as intensidades de ligadura (0,35, 0,40, 0,45 e 0,50mm; n = 10 por grupo). Em relação ao PC, não foram encontradas diferenças significativas entre os 5 grupos para cada nível de peso (Tabela S1) e os PC pré-operatórios de ratos que morreram e dos que sobreviveram não foram significativos (Tabela S2).

Os ratos foram anestesiados com 4% de hidrato de cloral (0,1 ml / 1 g de PC, injeção intraperitoneal). Quando os ratos

não responderam quando o dedo do pé foi comprimido, os membros foram fixados na placa de operação na posição supina e a pele foi preparada barbeando e desinfestando com álcool. Uma gaze estéril foi colocada no lado direito do abdômen e uma incisão medioventral foi criada cerca de 1,5 cm a partir do xifoide. A pele foi fixada com um espalhador e as vísceras foram puxadas suavemente com um cotonete e colocadas na gaze. Em seguida, a aorta abdominal foi isolada usando uma técnica de dissecação sem corte com microforceps curvados no microscópio. Uma sutura de seda de 6-0 foi enrolada e puxada para trás em torno da aorta 1 mm acima da artéria mesentérica superior. Uma agulha de acupuntura blunt de 2 mm (diâmetros externos: 0,35 mm, 0,40 mm, 0,45 mm e 0,50 mm; Huatuo; Suzhou Medical Appliance Factory, Suzhou, China; critério número GB2024-1994) foi então colocada ao lado da aorta. A sutura estava amarrada confortavelmente ao redor da agulha e da aorta. A agulha foi removida imediatamente após a ligadura, as vísceras foram substituídas, o peritôneo e a pele foram suturados, e os ratos foram colocados para se recuperar. A ligadura aórtica foi omitida apenas para o grupo *sham*. Após a cirurgia, as orelhas foram cortadas para diferenciar os ratos. Em seguida, os ratos foram colocados em uma incubadora a 30°C até que eles acordaram e foram devolvidos às suas gaiolas. O estado de sobrevivência foi registrado diariamente. Para observar o desenvolvimento físico de ratos sob diferentes condições, as diferenças de PC antes da cirurgia e na semana 8 pós-cirurgia foram calculadas como a mudança no PC.

Imagem ecocardiográfica

Após as semanas pós-operatório 4 e 8, os ratos foram pesados e anestesiados com 4% de hidrato de cloral e colocados em uma almofada de aquecimento após a preparação da pele. O ecocardiograma bidimensional transtorácico (2D) foi realizado utilizando o sistema ecocardiográfico ultra-som GE Vivid E9 (General Electric Company, Fairfield, CT, EUA) com a sonda GE 9L (transdutor de matriz linear de 8 MHz, General Electric Company). As varreduras do eixo longo paraesternal do modo M do ventrículo esquerdo no nível das cordas mitrais foram utilizadas para quantificar a espessura do septo interventricular no final da diástole (ESId), espessura do septo interventricular no final da sístole (ESIs), dimensão interna do ventrículo esquerdo no final da diástole (DIVEd), dimensão interna do ventrículo esquerdo no final da sístole (DIVEs), espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo no final da diástole (EPPVEd), espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo no final da sístole (EPPVEs), fração de ejeção (FE) e encurtamento fracionário (EF). Todos os ratos foram testados usando os mesmos parâmetros.

Peso cardíaco, peso cardíaco/peso corporal e peso cardíaco/comprimento tibial

Após a análise ecocardiográfica às 8 semanas após a cirurgia, os ratos foram sacrificados por deslocação cervical e os corações foram dissecados. Então, os tecidos auriculares e vasculares foram cortados cuidadosamente, deixando os ventrículos. Os corações foram enxaguados com solução salina tamponada com fosfato (SSTF), drenados apertando suavemente sobre papel absorvente, pesados, fotografados sob luz natural e fixados em paraformaldeído a 4%.

Os comprimentos tibiais (CTs, valor médio da tíbia bilateral) foram registrados. O peso cardíaco (PCo), PC e CT foram medidos e a relação PCo/PC e a relação PCo/CT foram calculadas para avaliar a resposta hipertrófica à SP.

Exame histológico do coração

Corações extraídos foram fixados em paraformaldeído a 4% por 24h e desidratados. Após os procedimentos histológicos de rotina, os corações foram incorporados em parafina e cortados em seções de 4 μ -m. As seções foram coradas com hematoxilina e eosina (HE) e picrosirius Red (PSR). As seções transversais cardíacas foram adquiridas em vistas microscópicas 20x a partir de seções HE e 5 espessuras do ventrículo esquerdo em cada visão foram selecionadas em amostragem sistemática e medidas usando Image-Pro Plus 6.0 (Media Cybernetics, Inc., Rockville, MD, EUA). Então, os valores médios foram calculados. As mudanças morfológicas dos cardiomiócitos foram adquiridas em vistas microscópicas 400 $\times$ a partir de seções HE. Os depósitos intersticiais e/ou perivasculares de colágeno foram capturados em vistas microscópicas 200 $\times$ sob luzes padrão. O colágeno foi corado com PSR, indicando fibrose. Pelo menos 6 visualizações foram selecionadas de forma cega, e cada fotografia foi analisada para revelar a proporção de colágeno vermelho para toda a área de tecido usando o Image-Pro Plus 6.0. Então, os valores médios foram calculados.

Análise estatística

O software estatístico SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA) foi utilizado para todas as análises estatísticas. O teste de Kolmogorov-Smirnov (K-S) foi utilizado para verificar a normalidade das variáveis quantitativas conforme apropriado. Os dados são apresentados como média $\pm$ desvio padrão (DP). A ANOVA unidirecional e os testes pós-hoc Tukey foram utilizados para avaliar as diferenças entre os grupos. $P < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

CAA excessivo pode levar à morte

Monitoramos as mortes de ratos após a cirurgia de acordo com critérios de insuficiência cardíaca aguda (ICA). Os dados (Tabela 1) mostraram que todos os óbitos ocorreram dentro de 5 dias, e uma alta incidência de óbito ocorreu durante o período inicial de 24 h pós-cirurgia.

CAA aumenta as dimensões cardíacas e reduz a função cardíaca

A ecocardiografia foi realizada no final das semanas pós-operatórias 4 e 8. Na semana 4 pós-operatório, os dados (Tabela 2) mostraram uma tendência de aumento do coração para ratos com CAA, incluindo espessamento da parede ventricular e um aumento na dilatação da câmara; no entanto, as diferenças em FE e EF não foram significativas, indicando que mudanças na estrutura do coração não tiveram um efeito pronunciado na função cardíaca nesse momento. Na semana 8 pós-cirurgia, a tendência do aumento do coração continuou; no entanto, os valores FE e EF para os grupos CAA diminuíram significativamente. Essa alteração na função cardíaca da semana 4 à semana 8 foi consistente com a função sistólica, começando a ser marcadamente afetada na semana 4 após a cirurgia de SP.

CAA aumenta o PCo, e as relações PCo/PC e PCo/CT

Geralmente, o aumento do PCo, e das relações PCo/PC e PCo/CT são os três principais indicadores de HC. Em nosso estudo, como é mostrado na Tabela 3, descobrimos que o CAA aumentou significativamente o PCo e causou uma relação PCo/PC e PCo/CT significativamente maior em comparação com os grupos *shams* para todos os níveis de peso. Os valores PCo, PCo/PC e PCo/CT para os grupos CAA 0,45 mm foram significativamente maiores que os dos grupos CAA 0,50 mm. Estes índices relacionados ao PCo para os grupos de 18 g/0,45 mm foram significativamente maiores mesmo que os dos grupos de 18 g/0,40 mm.

CAA leva à hipertrofia dos cardiomiócitos e aumenta os depósitos de colágeno

Para os ratos submetidos à cirurgia CAA, os corações demonstraram diferentes graus de aumento (Figura1A), aumento dos músculos papilares e espessamento das paredes ventriculares (Figura 1B). O espessamento da parede aumentou significativamente em comparação com o do grupo *sham* (Tabela 4). Os grupos *shams* apresentaram arquitetura normal dos cardiomiócitos em comparação com os grupos CAA. Foram observadas mudanças patológicas, incluindo cardiomiócitos e cardiomiócitos aumentados, desordenados e eosinofílicos, ricos em citoplasma e núcleos traquicromaticos e pantomórficos em cada um dos grupos CAA (Figura1C). Depósitos dispersos de colágeno nos espaços intersticial e perivasculares foram observados nos grupos *shams*. Em comparação, em alguns grupos

Tabela 1 – Mortes de ratos após a cirurgia

	Agulhas (mm) para 18 g			Agulhas (mm) para 22 g			Agulhas (mm) para 26 g		
	0,35	0,40	0,45	0,35	0,40	0,45	0,35	0,40	0,45
0-24 h	10	4	1	10	7	1	10	8	3
24 h-3 d	0	0	0	0	2	0	0	1	2
3 d-5 d	0	0	1	0	1	2	0	1	1

Não houve mortes de ratos no grupo CAA 0.50-mm ou no grupo *sham*. As mortes foram registradas durante 3 períodos (0-24h, 24h-3d e 3-5 d); 54 mortes ocorreram dentro de 0-24h após a cirurgia. O número total de óbitos foi de 65.

Tabela 2 – Resultados ecocardiográficos de ratos de 18 g, 22 g e 26 g

	18 g/0,40 mm (n = 6)	18 g/0,45 mm (n = 8)	18 g/0,50 mm (n = 10)	18 g/Sham (n = 10)	22 g/0,45 mm (n = 7)	22 g/0,50 mm (n = 10)	22 g/Sham (n=10)	26 g/0,4 5mm (n = 4)	26 g/0,50 mm (n = 10)	26 g/Sham (n = 10)
Semana 4										
ESId	0,92 ± 0,05*	0,96 ± 0,05*	0,86 ± 0,05	0,81 ± 0,04	0,82 ± 0,06	0,83 ± 0,04	0,78 ± 0,04	0,84 ± 0,03	0,80 ± 0,04	0,80 ± 0,04
ESIs	1,12 ± 0,05	1,24 ± 0,15*	1,08 ± 0,10	1,05 ± 0,04	1,06 ± 0,07*	1,00 ± 0,04	0,98 ± 0,03	1,15 ± 0,08	1,11 ± 0,07	1,08 ± 0,08
DIVEd	3,21 ± 0,31	3,33 ± 0,26	3,00 ± 0,16	3,08 ± 0,28	3,04 ± 0,20	3,01 ± 0,17	3,00 ± 0,19	3,40 ± 0,11*	3,11 ± 0,15	2,96 ± 0,22
DIVes	2,13 ± 0,26	2,37 ± 0,26*	2,03 ± 0,11	2,09 ± 0,21	1,92 ± 0,13	1,98 ± 0,14	2,07 ± 0,18	2,24 ± 0,18*	2,02 ± 0,13	1,93 ± 0,14
EPPVEd	0,94 ± 0,04*	1,01 ± 0,08*	0,87 ± 0,04	0,81 ± 0,09	0,85 ± 0,04	0,87 ± 0,05*	0,81 ± 0,07	0,90 ± 0,06	0,89 ± 0,05	0,87 ± 0,06
EPPVes	1,13 ± 0,06	1,24 ± 0,06*	1,08 ± 0,09	1,04 ± 0,03	1,04 ± 0,04	1,00 ± 0,07	1,04 ± 0,10	1,27 ± 0,04*	1,12 ± 0,07	1,10 ± 0,05
FE %	70,7 ± 3,8	66,0 ± 3,9	67,9 ± 3,5	68,5 ± 2,6	72,1 ± 4,5	68,3 ± 3,7	70,6 ± 3,6	70,5 ± 5,4	71,2 ± 3,1	73,1 ± 4,7
EF %	34,5 ± 2,4	31,2 ± 2,1*	34,5 ± 2,3	34,3 ± 2,4	36,9 ± 2,3	35,7 ± 3,0	36,7 ± 2,8	36,3 ± 2,6	37,5 ± 2,3	36,6 ± 3,2
Semana 8										
ESId	0,93 ± 0,08*	0,97 ± 0,05*	0,88 ± 0,04	0,83 ± 0,07	0,99 ± 0,06*	0,91 ± 0,02*	0,84 ± 0,07	0,93 ± 0,08	0,91 ± 0,06	0,85 ± 0,06
ESIs	1,18 ± 0,20	1,33 ± 0,14*	1,15 ± 0,07	1,10 ± 0,10	1,26 ± 0,07*	1,16 ± 0,10*	1,04 ± 0,08	1,19 ± 0,10	1,17 ± 0,11	1,14 ± 0,07
DIVEd	3,34 ± 0,24	4,12 ± 0,34*	3,30 ± 0,41	3,14 ± 0,15	3,26 ± 0,13	3,15 ± 0,13	3,23 ± 0,15	3,50 ± 0,12*	3,29 ± 0,16	3,20 ± 0,15
DIVes	2,13 ± 0,11	3,02 ± 0,27*	2,21 ± 0,40	1,94 ± 0,18	2,25 ± 0,11	2,11 ± 0,14	2,19 ± 0,12	2,50 ± 0,15*	2,33 ± 0,26	2,14 ± 0,15
EPPVEd	0,96 ± 0,08*	1,03 ± 0,08*	0,93 ± 0,04*	0,84 ± 0,08	0,99 ± 0,05*	0,96 ± 0,04*	0,90 ± 0,06	1,02 ± 0,07*	0,96 ± 0,04*	0,90 ± 0,04
EPPVes	1,23 ± 0,08*	1,35 ± 0,13*	1,20 ± 0,07*	1,07 ± 0,07	1,22 ± 0,06*	1,14 ± 0,07	1,07 ± 0,08	1,30 ± 0,08*	1,13 ± 0,05*	1,04 ± 0,06
FE %	64,7 ± 4,6*	60,9 ± 2,4*	67,6 ± 4,7*	75,5 ± 5,5	63,3 ± 3,0*	67,7 ± 3,3*	74,2 ± 3,2	62,8 ± 2,6*	67,5 ± 5,3*	73,1 ± 2,9
EF %	33,2 ± 3,0*	29,4 ± 1,9*	35,8 ± 4,3*	41,0 ± 5,5	32,9 ± 1,6*	35,5 ± 2,4*	40,8 ± 3,1	31,0 ± 3,2*	32,7 ± 3,8*	36,9 ± 2,5

ESId: espessura do septo interventricular no final da diástole; ESIs: espessura do septo interventricular no final da sístole; DIVEd: dimensão interna do ventrículo esquerdo no final da diástole; DIVes: dimensão interna do ventrículo esquerdo no final da sístole; EPPVEd: espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo no final da diástole; EPPVes: espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo no final da sístole; FE, fração de ejeção; EF, encurtamento fracionário. As dimensões cardíacas (incluindo ESId, ESIs, DIVEd, DIVes, EPPVEd e EPPVes) (mm) e os índices funcionais (incluindo FE e EF) modificaram-se por meio de ecocardiografia. Os dados foram analisados estatisticamente e apresentados como a média ± DP. Na semana 4, as dimensões cardíacas para os grupos CAA aumentaram significativamente em comparação com os grupos shams (*p < 0,05), na semana 8, mais dimensões cardíacas aumentaram significativamente, e os valores de FE e EF para os grupos CAA diminuíram significativamente comparativamente aos dos grupos shams para 3 níveis de peso (*p < 0,05).

Tabela 3 – Índices relacionados ao peso cardíaco de ratos de 18 g, 22 g e 26 g

	18 g/0,40 mm (n = 6)	18 g/0,45 mm (n = 8)	18 g/0,50 mm (n = 10)	18 g/Sham (n = 10)	22 g/0,45 mm (n = 7)	22 g/0,50 mm (n = 10)	22 g/Sham (n = 10)	26 g/0,45 mm (n = 4)	26 g/0,50 mm (n = 10)	26 g/Sham (n = 10)
PCo	136,5 ± 22,3*	170,0 ± 21,4**	124,0 ± 9,9*	103,5 ± 7,0	137,1 ± 7,4**	115,5 ± 7,6*	104,3 ± 7,4	153,5 ± 4,8**	114,3 ± 5,1*	103,2 ± 5,6
PCo/PC	5,39 ± 0,85*	6,41 ± 0,68**	4,67 ± 0,37*	3,86 ± 0,18	5,22 ± 0,42**	4,23 ± 0,28*	3,62 ± 0,26	5,41 ± 0,14**	4,02 ± 0,13*	3,59 ± 0,16
PCo/CT	63,8 ± 10,3*	74,4 ± 9,3**	57,6 ± 4,6*	47,8 ± 3,6	59,6 ± 3,3**	54,2 ± 3,8*	48,3 ± 3,9	65,6 ± 1,3**	49,2 ± 2,6*	44,1 ± 2,8

PCo: peso do coração; PC: peso corporal; CT: comprimento tibial; PCo (mg), PCo/PC (mg/g) e PCo/CT (mg/cm) foram medidos e calculados a partir de CAA e grupos shams de 3 níveis de PC. Os dados são apresentados como a média ± DP. * Comparados com o grupo sham no mesmo nível; PC, os índices relacionados ao peso cardíaco dos grupos CAA aumentaram significativamente (p < 0,05). ** Comparados com os grupos restantes no mesmo nível de PC, os índices relacionados ao peso do coração do grupo CAA 0,45-mm aumentaram significativamente (p < 0,05).

Tabela 4 – Espessura do ventrículo esquerdo (mm) com base no peso e tamanho da agulha

Peso	0,40 mm	0,45 mm	0,50 mm	Sham
18 g	1,81 ± 0,30*	1,86 ± 0,17*	1,59 ± 0,09*	1,27 ± 0,07
22 g		1,69 ± 0,24*	1,55 ± 0,19*	1,22 ± 0,14
26 g		1,82 ± 0,30*	1,59 ± 0,22*	1,34 ± 0,07

Os dados são apresentados como a média ± DP (n = 5). * P < 0,05 representa uma diferença significativa entre a constrição da aorta abdominal (CAA) e os grupos shams.

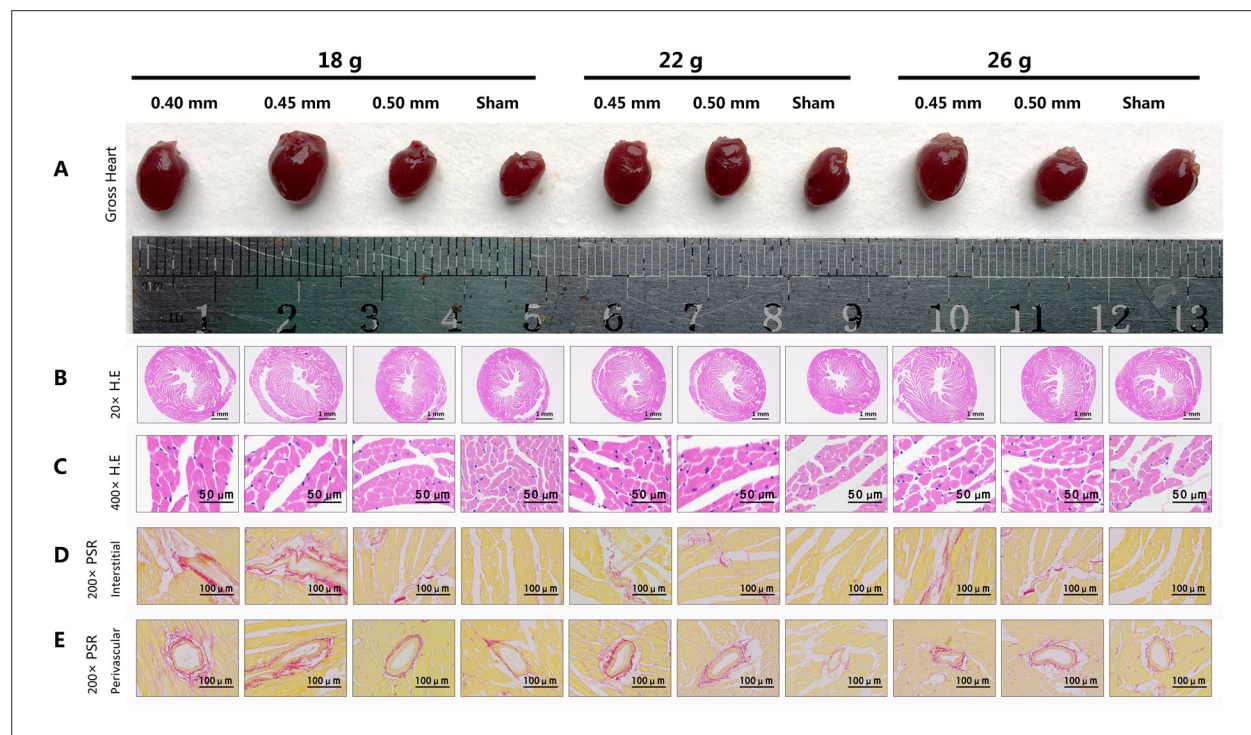


Figura 1 – Hipertrofia de cardiomiócitos e depósitos de colágeno no exame histológico. (A) Corpos grossos sob luz natural. (B) Vistas 20 x microscópicas das seções HE. (C) Vistas microscópicas de 400 x das seções HE. (D) Exibições microscópicas representativas de 200 x sob luzes padrão de seções PSR no espaço intersticial. (E) Exibições microscópicas representativas de 200 x sob luzes padrão de seções PSR no espaço perivascular. A fibrose é apresentada como vermelha nas seções do PSR.

CAA, uma maior quantidade e uma maior amplitude de depósitos vermelhos foram observados no espaço intersticial (Figura 1D) e observou-se colágeno espessado no espaço perivascular, especialmente na parede vascular externa (Figura 1E). A análise estatística indicou que o grupo CAA apresentou uma área de colágeno significativamente maior do que o grupo sham (Tabela 5). Estes resultados implicam que CAA é capaz de induzir HC induzida por SP e fibrose.

CAA pode restringir o desenvolvimento físico

A análise mostrou que com CAA 0,45mm, o PC aumentou significativamente em ratos de 18 g em relação aos ratos de 22 g e 26 g (Tabela 6), indicando que os grupos de 18 g tinham maior potencial de desenvolvimento. Nos grupos de ratos de 18 g, os dados mostraram que o valor de 18 g/0,40 mm foi significativamente menor que o dos grupos 18 g/0,45 mm e 18 g/sham, e que não houve diferenças significativas entre os 18 g/0,45 mm e 18 g/grupos sham

(Tabela 7), indicando que o grupo 18 g/0,45 mm teve desenvolvimento físico quase normal. O desenvolvimento do grupo 18 g/0,40 mm foi limitado.

Discussão

Neste estudo, realizamos CAA de acordo com 4 intensidades de ligadura diferentes para ratos de 3 diferentes níveis de peso para avaliar as taxas de sobrevivência de ratos com HC induzida por SP sob diferentes condições. Este é o primeiro estudo que mostra que existem diversidades de HC existem entre grupos sob ligaduras e PC diferentes.

CAA é amplamente utilizada na modelagem de HC induzida por SP em ratos. A ligadura da agulha é usualmente utilizada e a eficiência da modelagem é altamente dependente da intensidade da ligadura. No entanto, a constrição excessiva levará à morte,¹ e os achados da nossa pesquisa (Tabela 1) demonstraram esse ponto. Neste estudo, uma agulha de

Tabela 5 – Percentagem do depósito de colágeno no ventrículo esquerdo com base no peso e tamanho da agulha

Peso	0,40 mm	0,45 mm	0,50 mm	Sham
18 g	5,8 ± 2,2*	8,9 ± 1,3*	5,1 ± 1,3*	2,6 ± 1,0
22 g		5,2 ± 1,6*	4,9 ± 1,5*	2,5 ± 0,9
26 g		6,1 ± 1,0*	5,3 ± 1,8*	3,1 ± 0,8

Os dados são apresentados como a média ± DP (n = 6). * $p < 0,05$ representa uma diferença significativa entre a constrição da aorta abdominal (CAA) e os grupos shams.

0,35 mm causou a morte de todos os ratos nos três níveis de peso e a agulha de 0,40 mm causou a morte de todos os ratos nos grupos de 22 g e 26 g. Ao contrário, todos os ratos com CAA submetidos a cirurgia com uma agulha de 0,50 mm ou operação sham sobreviveram. Os ratos nos outros grupos apresentaram taxas de mortalidade diferentes. Em relação à seleção de agulhas para os intervalos PC deste estudo, uma agulha menor que 0,35 mm de diâmetro causou maior constrição e morte. No entanto, uma agulha com mais de 0,50 mm de diâmetro não alterou a taxa de sobrevivência, mas reduziu a eficiência de HC devido ao SP reduzido por uma constrição mais fraca. É por isso que escolhemos agulhas entre 0,35 mm e 0,50 mm.

A morte pode ocorrer após a CAA. Indubitavelmente, a CAA aumenta a pós-carga cardíaca. Para lidar com a biodinâmica adicional, o coração exerce uma série de mudanças adaptativas, incluindo ativação e hipertrofia de cardiomiócitos e hiperplasia da matriz extracelular.² Este mecanismo compensatório mantém o débito cardíaco (DC) efetivo por um período de tempo, mantendo a sobrevivência do organismo; é também a base para o estabelecimento do modelo HC. No entanto, quando a pós-carga súbita está fora do rango do ajuste de cardiomiócitos, a corrente sanguínea será limitada e causará constrição, resultando em ICA. A ICA é tipicamente caracterizada por mudanças rápidas nos sintomas de insuficiência cardíaca (IC).³ Sato et al.,⁴ consideraram a incidência de morte dentro de 5 dias como um critério de avaliação de ICA. ICA poderia melhorar moderadamente ou notavelmente no segundo dia, se for efetivamente controlada. A ICA leva a alta pressão ventricular e a alta pressão ventricular leva a alta pressão arterial pulmonar, levando a congestão pulmonar, que é uma das causas de morte após CAA.⁵ Liao et al.,⁶ sugeriram que o pneumoedema cardiogênico é a principal causa de morte pós-operatória para ratos SP. Além disso, a arritmia pode ocorrer como parte das mudanças eletrofisiológicas,⁷ e os sarcômeros de cardiomiócitos podem ser desordenados durante as mudanças patológicas.⁸ Estas são todas ameaças graves para a taxa de sobrevivência após a CAA. Nosso registro de tempos de morte de ratos (Tabela 1) mostrou o fenômeno de todas as mortes ocorrendo dentro de 5 dias. Uma alta incidência de morte ocorreu durante as 24h iniciais, o que está de acordo com os critérios de ICA acima mencionados. Além disso, há uma correlação positiva entre DC e PC;^{9,10} portanto, em comparação com os ratos de baixo peso, ratos de alto peso requerem mais DC e terão pós-carga cardíaca mais aumentada do que os ratos de baixo peso com a mesma constrição aórtica. Os resultados do estudo atual (Tabela 1) indicam que os ratos de maior peso apresentaram menor tolerância para CAA, o que se reflete nas taxas de mortalidade. Em relação aos ratos com CAA submetidos a

ligadura com uma agulha de 0,40 mm, todos os ratos nos grupos de 22 g e 26 g morreram. Entretanto, 6 dos 10 ratos sobreviveram no grupo de 18 g.

O diagnóstico de HC geralmente depende de mudanças na função cardíaca e na morfologia.¹¹ A ecocardiografia pode ser realizada in vitro de forma não invasiva durante a primeira avaliação de HC, e é especialmente utilizada para monitorar mudanças na função cardíaca.¹² Realizamos exames ecocardiográficos de ratos no final da semana 4 e da semana 8 pós-cirurgia. Os dados (dados da semana 4 na Tabela 2) mostraram que, no final da semana 4, surgiram fenômenos de paredes ventriculares espessadas, câmaras ventriculares aumentadas e diminuição das funções cardíacas em cada grupo CAA em comparação com os grupos shams, e essa diversidade era consistente com as mudanças cardíacas características que ocorrem com a sobrecarga de pressão crônica.^{13,14} Essas tendências se tornaram mais pronunciadas no final da semana 8 (dados da semana 8 na Tabela 2), quando FE e EF, que representam a função cardíaca, foram significativamente menores em comparação com os grupos shams. A HC também aumentou o PCo. No nosso estudo, o PCo, as relações PCo/PC e PCo/CT para os grupos CAA foram significativamente aumentados (Tabela 3). O remodelamento cardíaco é a alteração patológica mais típica de HC, incluindo hipertrofia de cardiomiócitos e aumento da matriz extracelular.¹⁵ Nossos resultados histológicos mostraram diâmetros externos aumentados e espessura ventricular em corações totais e seções transversais sob CAA (Figuras 1A e B). A coloração dos grupos CAA mostrou a patologia hipertrofica dos cardiomiócitos e dos núcleos (Figura 1C). A coloração com PSR dos grupos CAA mostrou depósitos extensos de colágeno (Figura 1D), particularmente no espaço perivascular (Figura 1E). A análise estatística mostrou que a espessura do ventrículo esquerdo (Tabela 4) e a porcentagem de depósito de colágeno (Tabela 5) foram significativamente aumentadas nos grupos CAA em comparação com o grupo sham. Em relação à formação de colágeno, Kuwahara et al.¹⁶ indicaram que os fibroblastos cardíacos são ativados no dia 3 após SP e que os tecidos fibrosos neoformativos afetam principalmente a função diastólica em vez da função sistólica durante as 4 semanas iniciais. Em seguida, a fibrose miocárdica excessiva está implicada na disfunção sistólica devido à sua tração mais intensa e a função cardíaca começa a se deteriorar significativamente. Quanto aos valores FE e EF para os grupos CAA (Tabela 2), as tendências descendentes da semana 4 para semana 8 estão em conformidade com essa teoria.

Escolher a agulha apropriada é fundamental para estabelecer o modelo HC. Com base nesses resultados, descobrimos que todos os ratos com CAA morreram quando

Artigo Original

Tabela 6 – Mudanças de peso corporal com CAA sob agulha de 0,45 mm

	18 g/0,45 mm (n = 8)	22 g/0,45 mm (n = 7)	26 g/0,45 mm (n = 4)
Mudança no PC (g)	8,4 ± 0,8*	4,4 ± 0,8	2,4 ± 0,3

PC: peso corporal; CAA: constrição da aorta abdominal. Os dados são apresentados como média ± DP. * $P < 0,05$ representa uma diferença significativa entre os grupos 18 g/0,45 mm e 22 g/0,45 mm e 26 g/0,45 mm.

Tabela 7 – Peso corporal e mudanças no PC em ratos de 18 g

	18 g/0,40 mm (n = 6)	18 g/0,45 mm (n = 8)	18 g/0,50 mm (n = 10)	18 g/Sham (n = 10)
PC antes da cirurgia (g)	18,1 ± 0,4	18,1 ± 0,3	18,0 ± 0,4	17,9 ± 0,4
PC na semana 8 (g)	25,3 ± 0,4*	26,5 ± 0,9	26,6 ± 0,8	26,8 ± 0,9
Mudança PC (g)	7,2 ± 0,6*	8,4 ± 0,8	8,6 ± 0,6	8,8 ± 0,9

PC: peso corporal. Mudanças no PC de ratos de 18 g antes e após a cirurgia para 8 semanas. Os dados são apresentados como a média ± DP. * $P < 0,05$ representa uma diferença significativa entre o grupo 18 g/0,40 mm e os grupos restantes após a cirurgia.

uma agulha de 0,35 mm foi usada para ligadura para todos os 3 níveis de peso e quando uma agulha de 0,40 mm foi usada para ligadura nos grupos de 22 g e 26 g; portanto, esses 5 grupos de emparelhamentos de agulhas-peso eram claramente inadequados para seu uso. O grupo de 18 g/0,40 mm apresentou HC óbvia comparado com o grupo sham e sua taxa de sobrevivência foi aceitável (6 em 10). No entanto, ainda deve ser excluído porque o grupo 18 g/0,45 mm apresentou HC mais óbvia e maiores taxas de sobrevivência (8 em cada 10) (Tabela 1, Tabela 3). As agulhas de 0,45 mm e 0,50 mm estão disponíveis para todos os 3 níveis de peso, mas ambas podem resultar em hipertrofia miocárdica definitiva. No entanto, os valores do PCo e das relações PCo/PC e PCo/CT para os ratos CAA ao usar a agulha de 0,45 mm foram significativamente maiores do que aqueles quando se usa uma agulha de 0,50 mm para cada nível de peso (Tabela 3). Portanto, para todos os 3 níveis de peso do nosso estudo, um modelo de HC pode ser estabelecido usando uma agulha de 0,50 mm e a taxa de sobrevivência dos ratos não será ameaçada. No entanto, uma agulha de 0,45 mm leva a um modelo de HC mais eficaz e de maior mortalidade do que a agulha de 0,50 mm.

Normalmente, com o modelo HC induzido por SP, as agulhas mais finas criam estenose aórtica mais severa e conduzem a HC mais pronunciada e vice-versa. No entanto, observamos um fenômeno interessante: o nível de HC do grupo 18 g/0,45 mm foi anormalmente maior do que o grupo 18 g/0,40 mm (ratos de 18 g na Tabela 3). Quanto à análise dos dados de PC com CAA (Tabela 6), as mudanças no PC em ratos de 18 g durante as semanas 0 a 8 foram significativamente maiores do que as dos ratos de 22 g e 26 g, indicando que os ratinhos de 18 g têm maior potencial de desenvolvimento físico após a cirurgia e que o desenvolvimento físico é frequentemente acompanhado de desenvolvimento de órgãos.¹⁷ Portanto, o coração de ratos de 18 g também possui maior potencial de desenvolvimento. Para o mesmo nível de peso, a mudança de PC no grupo 18 g/0,45 mm durante as semanas 0 a 8 foi significativamente maior que a do grupo 18 g/0,40 mm (mudança de PC na

Tabela 7). Como foi mencionado, o PC está positivamente relacionado ao DC; portanto, talvez a ligadura maior tenha limitado o DC no grupo 18 g/0,40 mm, que também limitou o desenvolvimento físico e o desenvolvimento de órgãos, incluindo o desenvolvimento do coração. No final da semana 8, não houve diferença significativa no PC para o grupo 18 g/0,45 mm e o 18g/grupo sham; ambos tiveram PC significativamente maior do que o grupo 18 g/0,40 mm (PC na semana 8 na Tabela 7). A agulha de 0,45 mm não tinha limites óbvios em ratos de 18 g, mas a vantagem de PC para o grupo de 18 g/0,45 mm em comparação com o grupo de 18 g/0,40 mm depende de maior DC e requer mais miocárdio hipertrófico para suporte. Assim, para estabelecer modelos de HC para CAA em ratos com potencial de desenvolvimento, como ratos de 18 g, pode haver uma região de intensidade de ligadura especial que pode causar HC mais óbvia do que as duas regiões adjacentes. No entanto, esse fenômeno deve incluir múltiplos fatores e merece maiores estudos.

Conclusão

Estabelecemos modelos de HC usando 4 tamanhos de agulha de ligadura e 3 pesos para ratos. Os dados mostraram que ambas as agulhas de 0,45 mm e 0,50 mm levam a HC. No entanto, a agulha de 0,45 mm traz um modelo mais efetivo e provoca HC óbvia em ratos de 18 g.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Zhen J, Yiming N; Obtenção de dados: Zhen J, Chen Z, Hongfei X, Dongdong J; Análise e interpretação dos dados: Zhen J, Chen Z; Análise estatística: Zhen J, Chen Z, Peng T; Obtenção de financiamento: Hongfei X; Redação do manuscrito: Zhen J, Dongdong J; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Armah MA, Weidong L, Liang M.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo The National Natural Science Foundation of China (número 81570343).

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Zhen Jia pela Zhejiang University.

Aprovação Ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do First Affiliated Hospital, College of Medicine, Zhejiang University sob o número de protocolo 2014-17. 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. Zhao CZ, Zhao XM, Yang J, Mou Y, Chen B, Wu HD, et al. Inhibition of farnesyl pyrophosphate synthase improves pressure overload induced chronic cardiac remodeling. *Sci Rep*. 2016 Dec 23;6:39186. doi: 10.1038/srep39186.
2. Frey N, Olson EN. Cardiac hypertrophy: the good, the bad, and the ugly. *Annu Rev Physiol*. 2003;65:45-79. doi: 10.1146/annurev.physiol.65.092101.142243.
3. Alla F, Zannad F, Filippatos G. Epidemiology of acute heart failure syndromes. *Heart Fail Rev*. 2007;12(2):91-5. doi: 10.1007/s10741-007-9009-2.
4. Sato N, Lam CS, Teerlink JR, Greenberg BH, Tsutsui H, Oh BH, et al. Evaluating the efficacy, safety, and tolerability of serelaxin when added to standard therapy in Asian patients with acute heart failure: design and rationale of RELAX-AHF-ASIA trial. *J Card Fail*. 2017;23(1):63-71. doi: 10.1016/j.cardfail.2016.10.016.
5. Yamamoto K, Ohishi M, Katsuya T, Ito N, Ikushima M, Kaibe M, et al. Deletion of angiotensin-converting enzyme 2 accelerates pressure overload-induced cardiac dysfunction by increasing local angiotensin II. *Hypertension*. 2006;47(4):718-26. doi: 10.1161/01.HYP.0000205833.89478.5b.
6. Liao Y, Bin J, Asakura M, Xuan W, Chen B, Huang Q, et al. Deficiency of type 1 cannabinoid receptors worsens acute heart failure induced by pressure overload in mice. *Eur Heart J*. 2012;33(24):3124-33. doi: 10.1093/eurheartj/ehr246.
7. Martinez-Rubio A, Schwammenthal Y, Schwammenthal E, Block M, Reinhardt L, Garcia-Alberola A, et al. Patients with valvular heart disease presenting with sustained ventricular tachyarrhythmias or syncope: results of programmed ventricular stimulation and long-term follow-up. *Circulation*. 1997;96(2):500-8. doi: https://doi.org/10.1161/01.CIR.96.2.500.
8. Massengill MT, Ashraf HM, Chowdhury RR, Chrzanowski SM, Kar J, Warren SA, et al. Acute heart failure with cardiomyocyte atrophy induced in adult mice by ablation of cardiac myosin light chain kinase. *Cardiovasc Res*. 2016;111(1):34-43. doi: 10.1093/cvr/cvw069.
9. Foppa M, Arora G, Gona P, Ashrafi A, Salton CJ, Yeon SB, et al. Right ventricular volumes and systolic function by cardiac magnetic resonance and the impact of sex, age, and obesity in a longitudinally followed cohort free of pulmonary and cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(3):e003810. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.115.003810.
10. Karimian S, Stein J, Bauer B, Teupe C. Impact of severe obesity and weight loss on systolic left ventricular function and morphology: assessment by 2-dimensional speckle-tracking echocardiography. *J Obes*. 2016;2016:2732613. doi: 10.1155/2016/2732613.
11. Elliott P, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*. 2004;363(9424):1881-91. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16358-7.
12. Zhao B, Wang S, Chen J, Ji Y, Wang J, Tian X, et al. Echocardiographic characterization of hypertrophic cardiomyopathy in Chinese patients with myosin-binding protein C3 mutations. *Exp Ther Med*. 2017;13(3):995-1002. doi: 10.3892/etm.2017.4089.
13. Hunter JJ, Chien KR. Signaling pathways for cardiac hypertrophy and failure. *N Engl J Med*. 1999;341(17):1276-83. doi: 10.1056/NEJM199910213411706.
14. Huang CK, Chen BY, Guo A, Chen R, Zhu YQ, Kutschke W, et al. Sildenafil ameliorates left ventricular T-tubule remodeling in a pressure overload-induced murine heart failure model. *Acta Pharmacol Sin*. 2016;37(4):473-82. doi: 10.1038/aps.2016.13.
15. Tsotetsi OJ, Woodiwiss AJ, Netjhardt M, Qubu D, Brooksbank R, Norton GR. Attenuation of cardiac failure, dilatation, damage, and detrimental interstitial remodeling without regression of hypertrophy in hypertensive rats. *Hypertension*. 2001;38(4):846-51. doi: https://doi.org/10.1161/hy1001.092649.
16. Kuwahara F, Kai H, Tokuda K, Kai M, Takeshita A, Egashira K, et al. Transforming growth factor-beta function blocking prevents myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in pressure-overloaded rats. *Circulation*. 2002;106(1):130-5. doi: https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000020689.12472.E0.
17. Minior VK, Levine B, Ferber A, Guller S, Divon MY. Nucleated red blood cells as a marker of acute and chronic fetal hypoxia in a rat model. *Rambam Maimonides Med J*. 2017;8(2). doi: 10.5041/RMMJ.10302.

Materiais Suplementares

Tabela S1 – Peso corporal dos ratos antes da cirurgia

Peso	0,35 mm	0,40 mm	0,45 mm	0,50 mm	Sham
18 g	18,0 ± 0,4	18,0 ± 0,3	18,1 ± 0,3	18,0 ± 0,4	17,9 ± 0,4
22 g	22,1 ± 0,4	22,0 ± 0,6	21,9 ± 0,6	22,2 ± 0,7	22,1 ± 0,6
26 g	26,0 ± 0,7	26,1 ± 0,5	26,0 ± 0,5	25,9 ± 0,3	26,3 ± 0,5

Não foram encontradas diferenças significativas entre os 5 grupos de acordo com as comparações em pares de cada nível de peso ($p > 0,05$); portanto, o peso corporal pode ser considerado um índice para o mesmo nível de peso. Os dados são apresentados como a média ± DP (g) ($n = 10$). Os pesos corporais não diferiram significativamente um do outro ($p > 0,05$).

Tabela S2 – Pesos corporais dos ratos antes da constrição aórtica abdominal

Peso	Sobrevivência	Morte
18 g	18,1 ± 0,3 ($n = 24$)	18,0 ± 0,3 ($n = 16$)
22 g	22,1 ± 0,7 ($n = 17$)	22,0 ± 0,5 ($n = 23$)
26 g	25,9 ± 0,4 ($n = 14$)	26,1 ± 0,6 ($n = 26$)

Os dados retrospectivos mostraram que a diferença entre o peso na morte e sobrevida não era significante para cada nível de peso ($p > 0,05$), indicando que as diferenças de peso individuais para o mesmo nível de peso não influenciavam a morte pós-operatória. Os dados são apresentados como média ± DP (g).



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

**BAIXE
GRÁTIS**

Arquivos Brasileiros de
Cardiologia

International Journal of
Cardiovascular Sciences

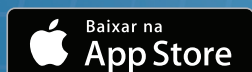
Jornal SBC

Diretrizes da SBC

Pocket Book

ABC Imagem
Cardiovascular

Outras Publicações



Ultrassom Pulmonar em Pacientes com Insuficiência Cardíaca - Revisão Sistemática

Pulmonary Ultrasound in Patients with Heart Failure - Systematic Review

Rafael Tostes Muniz,^{1,2} Evandro Tinoco Mesquita,¹ Celso Vale Souza Junior,² Wolney de Andrade Martins^{1,2}

Programa de Pós-graduação em Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal Fluminense (UFF),¹ Niterói, RJ - Brasil

Complexo Hospitalar de Niterói,² Niterói, RJ - Brasil

Resumo

A congestão pulmonar é um achado clínico importante em paciente com insuficiência cardíaca (IC). Exame físico e radiografia do tórax têm acurácia limitada na detecção da congestão. A ultrassonografia pulmonar (UP) vem sendo incorporada à prática clínica na avaliação da congestão pulmonar. Este artigo teve como objetivo realizar revisão sistemática sobre a utilização da UP em pacientes com IC, nos diferentes cenários. Foi realizada uma pesquisa nas bases de dados MEDLINE e LILACS no mês de fevereiro de 2017 envolvendo artigos publicados entre 2006 e 2016. Foram encontrados 26 artigos na presente revisão, 11 deles no cenário da emergência e 7 em cenário ambulatorial, com valor diagnóstico e prognóstico definido e valor terapêutico pouco estudado. A UP aumentou a acurácia em 90% em relação ao exame físico e à radiografia do tórax para o diagnóstico da congestão, sendo mais sensível e precoce. A qualificação do executor da UP não interferiu na acurácia diagnóstica. O achado de linhas B ≥ 15 teve correlação com BNP elevado (≥ 500) e relação E/e' ≥ 15 , com impacto prognóstico em pacientes com IC ambulatoriais e na alta hospitalar. Conclui-se que, na avaliação da congestão pulmonar na IC, a UP tem valor incremental na abordagem diagnóstica e prognóstica em todos os cenários encontrados.

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é uma das principais causas de hospitalização em adultos no Brasil. O registro BREATHE é o primeiro a incluir uma ampla amostra de pacientes hospitalizados com IC descompensada de diferentes regiões do Brasil,¹ sendo a primeira causa de hospitalização em pacientes acima de 65 anos,² um quarto dos quais é re-hospitalizado em 30 dias.³ Na Europa, 44% dos pacientes com IC são re-hospitalizados pelo menos uma vez em 12 meses.⁴ A dispnéia aguda ou progressiva devido a congestão pulmonar

é o principal fator para os pacientes procurarem atendimento nas emergências.⁵ A congestão subclínica está associada a um pior desfecho clínico.^{3,4}

O exame físico e a radiografia do tórax são amplamente utilizados pelos emergencistas; mostram-se, entretanto, de baixa acurácia para o diagnóstico da congestão pulmonar. Ademais, a radiografia do tórax frequentemente depende da avaliação do radiologista, o que atrasa a tomada de decisão.⁶

A ultrassonografia pulmonar (UP) foi anteriormente tida como de baixa utilidade clínica em livros textos clássicos de cardiologia.⁵ Entretanto, há cerca de 20 anos, com o trabalho de Daniel Lichtenstein em 1997,⁶ a UP passou a ser amplamente estudada na avaliação da síndrome intersticial alveolar, a qual engloba a congestão pulmonar de origem cardíaca,⁶ nos cenários de terapia intensiva e sala de emergência, assim como em pacientes internados, na pré-alta hospitalar e nos pacientes ambulatoriais com IC.

A principal aplicação da UP para o cardiologista é a avaliação das linhas B.⁷⁻⁹ A análise da linha B - sinal do cometa - permitiu a detecção de síndrome alveolar intersticial e o acesso à água pulmonar extravascular.^{6,7} As linhas B são descritas com um artefato de reverberação hiperecoica semelhante ao feixe de laser vertical, que se origina da linha pleural, estende-se para a parte inferior da tela sem desvanecimento e move-se de forma sincrônica com o deslizamento do pulmão.¹⁰ Várias linhas B estão presentes na congestão pulmonar e podem auxiliar na detecção, semiquantificação e monitorização da água pulmonar extravascular, no diagnóstico diferencial de dispnéia e na estratificação prognóstica de IC crônica e aguda.^{6,11} É considerado como zona ou campo positivo quando se identificam três ou mais linhas B.^{7,10,12}

Metodologias diferentes têm sido aplicadas à UP para a análise das linhas B, desde o cenário pré-hospitalar, onde se avaliam 2 campos pulmonares apenas^{13,14} até avaliações mais detalhadas com 28 campos, conforme descrito por Jambrik^{12,15} (Figura 1). No entanto, a maioria dos trabalhos usou a metodologia de 8 campos conforme a Figura 2.

A UP tem se mostrado de melhor acurácia que o exame físico e a radiografia pulmonar para o diagnóstico de congestão pulmonar, mesmo quando realizada por médicos poucos experientes no método ou por médicos não radiologistas.^{16,17} Esse método agrega valor aos neuropeptídeos [peptídeo natriurético tipo B (BNP) e NTpró-BNP] no diagnóstico,¹⁸ prognóstico e tratamento dos pacientes com IC descompensada.

O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão sistemática acerca da utilização da UP em pacientes com IC

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Congestão Pulmonar; Água Extravascular Pulmonar; Pulmão / diagnóstico por imagem; Ultrassonografia; Pulmão / radiografia.

Correspondência: Rafael Tostes Muniz •

Hospital Universitário Antônio Pedro - Rua Marques de Paraná, 330, 4º andar - prédio anexo. CEP 24240-670, Niterói, RJ - Brasil

E-mail: dr.rtmuniz@gmail.com

Artigo recebido em 14/11/2017, revisado em 13/03/2018, aceito em 21/03/2018

DOI: 10.5935/abc.20180097

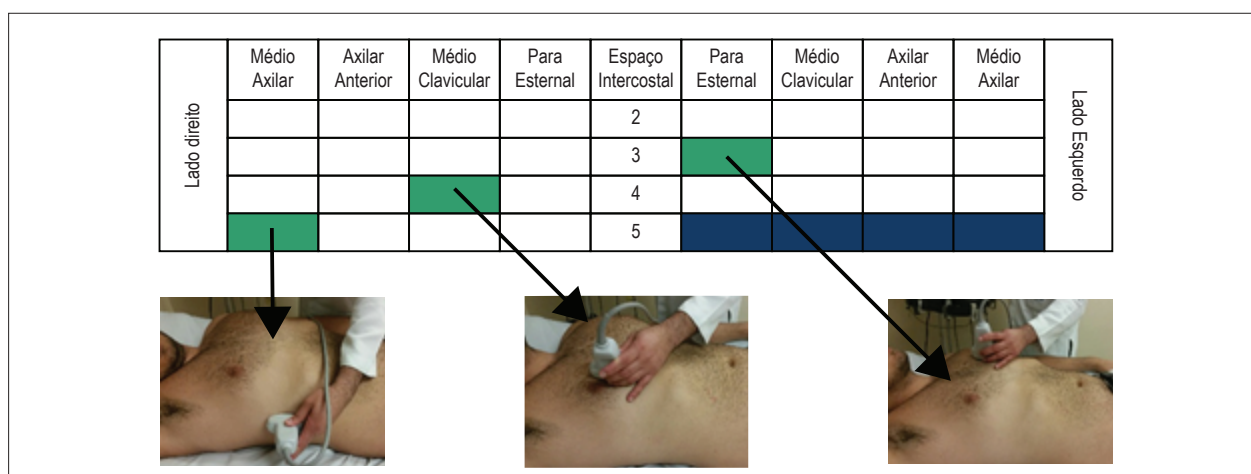


Figura 1 – Esquema de 28 campos (zonas) para avaliação de ultrassonografia pulmonar adaptado segundo Jambrik et al.¹⁵

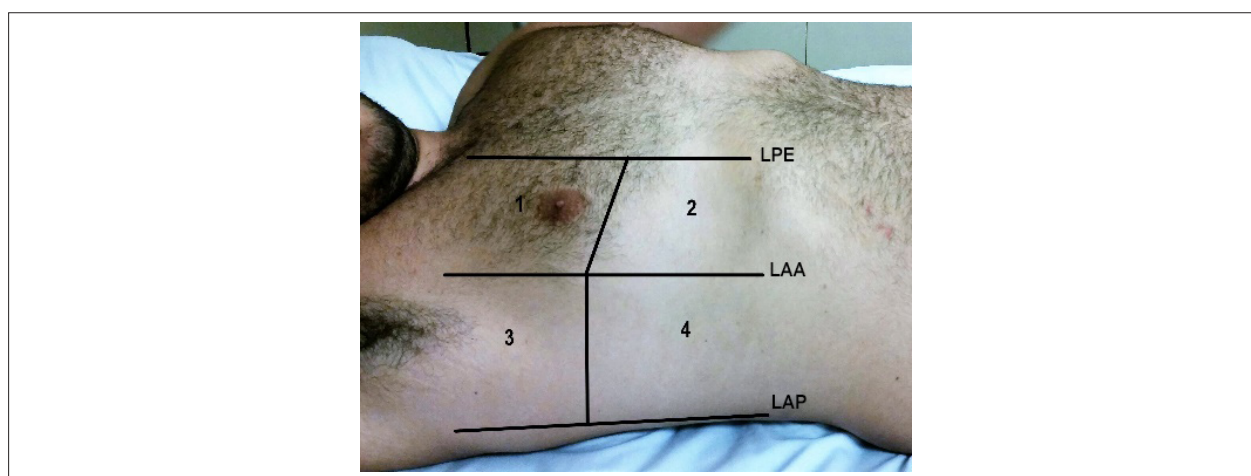


Figura 2 – Esquema de oito campos (zonas) para avaliação de ultrassonografia pulmonar adaptado de Volpicelli et al.¹² Legenda: LPE: linha paraesternal; LAA: linha axilar anterior; LAP: linha axilar posterior.

em diferentes cenários clínicos, buscando identificar seu papel no diagnóstico, no prognóstico e na orientação terapêutica. Nossa hipótese é que a UP aplicada à análise da congestão pulmonar em diferentes cenários clínicos em pacientes com IC possa oferecer real contribuição à prática clínica.

Métodos

Levantamento bibliográfico

Foram pesquisadas as bases de dados MEDLINE (acessado via PubMed) e LILACS. Os descritores utilizados foram “heart failure”, “pulmonary ultrasound”, “thoracic ultrasound”. A pesquisa nas bases de dados foi realizada com os seguintes conectores: (heart failure) AND (pulmonary ultrasound) AND (thoracic ultrasound). Adotaram-se como critérios de inclusão dos estudos: artigos escritos em inglês, português ou espanhol, que abordaram a UP na avaliação da dispnéia ou congestão em pacientes com IC. Os dados foram extraídos de forma padronizada, por dois investigadores independentes responsáveis pela avaliação da qualidade metodológica dos manuscritos.

Foram excluídos artigos em duplicidade, revisões, editoriais, carta ao editor e aqueles feitos em animais e em populações menores de 18 anos. A busca na literatura foi realizada em fevereiro de 2017, incluindo artigos de 2006 a 2016.

A seleção dos artigos ocorreu respeitando-se duas etapas. Na primeira, foi realizada leitura dos resumos e foram excluídos aqueles que não se enquadraram nos critérios de inclusão. Na segunda etapa, os estudos restantes foram lidos na íntegra e, da mesma forma, foram excluídos aqueles que não se adequaram aos critérios de inclusão, segundo modelo PRISMA (Figura 3).

Resultados

Avaliação interobservador na ultrassonografia pulmonar e comparação com outros métodos diagnósticos

Gustafsson et al.,¹⁹ verificaram que enfermeiros especializados em IC, treinados por 4 horas em UP, atingiram nível substancial de análise interobservador quando

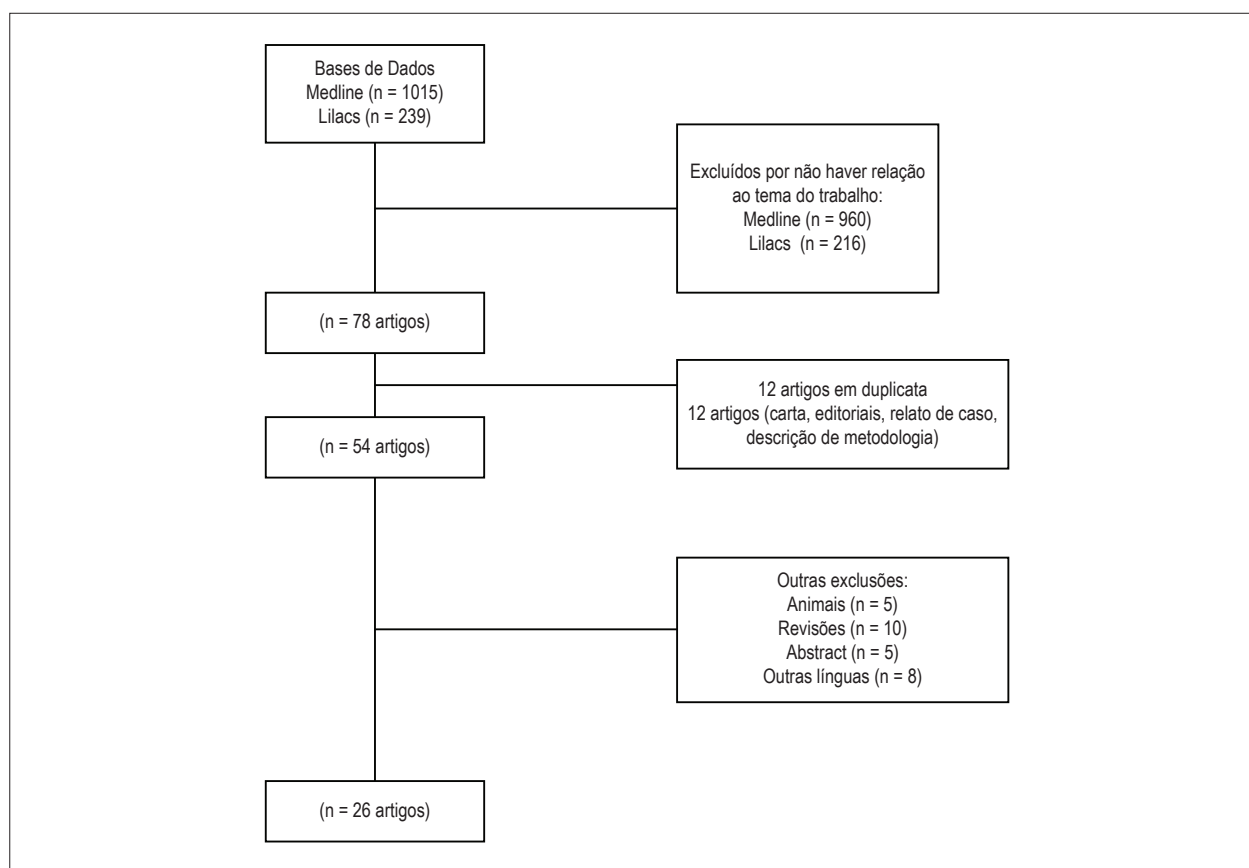


Figura 3 – Elaboração da busca estrutural segundo o modelo PRISMA de revisões sistemáticas.

comparados a cardiologistas para análise de linhas B e derrame pleural ($k = 0,71$ e $0,66$, respectivamente).¹⁹ Esses resultados e demais dados estão apresentados na Tabela 1.

Platz et al.,²⁰ ao analisarem as linhas B com dados do doppler cardiográfico, encontraram correlação com diâmetro diastólico final (DDF) do ventrículo esquerdo (VE; $p = 0,036$) e diâmetro sistólico final do VE ($p = 0,026$), com espessamento da parede septal ($p = 0,009$), índice de massa do VE ($p = 0,001$), índice de volume do átrio esquerdo ($p = 0,005$), velocidade da regurgitação tricúspide ($p = 0,005$) e pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP; $p = 0,003$).

Platz et al.,^{21,22} concluíram, em dois trabalhos distintos, que a duração dos vídeos (“clips”) é mais importante que o tipo de aparelho usado na análise das linhas B e que as linhas B se correlacionam com pressões do átrio direito, pressão arterial diastólica e sistólica pulmonar e pressão venosa central, mas não se correlacionaram com a pressão de oclusão da artéria pulmonar nem com o índice cardíaco.

Em nossa experiência inicial, a congestão pulmonar detectada à UP correlacionou-se mais com a PSAP do que com o DDF, 86% e 58% respectivamente.

Ultrassonografia pulmonar e avaliação diagnóstica

Foi identificado derrame pleural em 100% dos pacientes com IC descompensada em cenário pré-hospitalar,¹³ e

Prosen et al.,¹⁸ concluíram que a UP tem potencial para diferenciar dispneia de origem cardiogênica ou pulmonar, principalmente quando associado ao uso do BNP, onde se observou aumento da sensibilidade e especificidade diagnóstica para associação do UP com o BNP.

No cenário da emergência, Pivetta et al.,²³ observaram aumento da acurácia diagnóstica e 19% dos pacientes foram reclassificados quanto ao diagnóstico após a realização da UP. Russel et al.,²⁴ encontraram uma mudança de conduta na fase aguda em torno de 47% dos casos. Gallard et al.,²⁵ encontraram uma acurácia de 90% quando a UP foi comparada ao exame clínico (67%, $p = 0,001$) e quando comparada ao exame clínico acrescido de NT-próBNP e radiografia do tórax (81%, $p = 0,04$). Oskan et al.,²⁶ ao compararem o desempenho diagnóstico entre UP e ausculta, encontraram sensibilidade de 100% e 89% vs. 75% e 73%, respectivamente, para o diagnóstico de IC descompensada e pneumonia. Tanto Gullet et al.,¹⁶ quanto Chiem et al.,¹⁷ encontraram concordância entre o executor com pouca experiência ou recém-treinado e o especialista na análise interobservador para o diagnóstico de pacientes dispneicos na sala de emergência. Quanto ao diagnóstico de IC descompensada em pacientes dispneicos na emergência, Anderson et al.,²⁷ encontraram valores semelhantes para a UP ($S = 70\%$) e o BNP > 500 pg/mL ($S = 75\%$). E Martindale et al.,²⁸ encontraram superioridade da UP (74%) versus radiografia do tórax (58%) na concordância global com o padrão-ouro para o

Tabela 1 – Resumo dos artigos encontrados e seus respectivos resultados

Avaliação diagnóstica de dispneia pré-hospitalar (ICA ou ICCD)

UP foi útil para o diagnóstico em 68% dos pacientes dispneicos pré-hospitalar sem atraso no tratamento e/ou transporte, onde a presença de DP em pacientes com IC descompensada foi de 100%, em pacientes com SCA (17%) e em pacientes com DPOC (20%; $p < 0,01$), sendo o DP marcador diagnóstico em pacientes com IC descompensada.¹³

Sensibilidade de 100% e especificidade de 95% para o diagnóstico de IC pela UP foram comparáveis às do NT-próBNP ($> 1,000$ pg/mL), $S = 92\%$ e $E = 89\%$, e superior às dos critérios de Boston modificado: $S = 85\%$ e $E = 86\%$. A combinação de UP e NT-próBNP teve S e E de 100%.¹⁸

Avaliação diagnóstica de dispneia na emergência (ICA ou ICCD)

Estudos apresentaram S variando de 70% a 96,2% e E de 54% a 75%,^{23,25,27,29,31} sendo que a reclassificação diagnóstica variou de 19% a 47%,^{23,24} havendo mudança de tratamento em 43%,²⁴ com valores comparáveis aos do BNP > 500 ($S = 75\%$ e $E = 83\%$).²⁷

Acurácia de 90% da UP versus 67% ($p = 0,0001$) para exame clínico, e acurácia de 81% ($p = 0,04$) para a combinação de exame clínico, NT-próBNP e raioX.²⁵

A UP foi superior para o diagnóstico de ICCD com $S = 100\%$ e de PNM com $S = 75\%$ comparada ao estetoscópio ($S = 89\%$ e $S = 73\%$, respectivamente).²⁶

A concordância interobservador foi melhor nas zonas torácicas anterior/superior, por ambos os pares perito/perito e perito/iniciante,¹⁶ sendo que a UP feita por iniciantes versus especialista teve S e E de 79-85% e 84-88%, respectivamente,^{17,37} VPP de 64-75% e VPN de 90,9-94%.^{17,29}

A concordância global com o padrão-ouro na interpretação de edema pulmonar na UP foi 74%, superior à do raioX (58%, $p < 0,0001$).²⁸

UP e US de VCI integradas apresentou $S = 94,3\%$, $E = 91,9\%$, VPN = 91,9% e VPP = 94,3% para diferenciar ICA de doença pulmonar,²⁹ e a DVJ-US é teste sensível ($S = 98,2\%$) para identificar edema pulmonar em pacientes dispneicos com suspeita de ICA congestiva.³⁰

Estudos revelaram LR(+) da UP de 3,88-4,8% e LR(-) da UP de 0,20-0,50%^{24,31} para um diagnóstico de ICA ou ICCD, sendo superior à LR(+) do NT-próBNP [$= 2,3$] e semelhante à LR(-) do NT-próBNP [$= 0,24$].³¹

Avaliação diagnóstica na terapia intensiva (ICA ou ICCD)

Concordância da UP com diagnóstico final foi de 84%, tendo o edema pulmonar cardiogênico $S = 86\%$ e $E = 87\%$,³² e valores de VCI > 9 mm, no modo-B, tiveram $S = 84,4\%$ e $E = 92,9\%$ [LR(+) = 11,8, LR(-) = 0,16] para diagnóstico de dispneia cardiogênica.³³

Avaliação diagnóstica ambulatorial

O desfecho primário (internação por ICCD e morte por todas as causas) ocorreu 4x mais nos pacientes no terceiro tercil do que nos pacientes no primeiro tercil com ≥ 3 linhas B ($p < 0,001$), que ficaram menos tempo vivos e menos dias fora do hospital ($p < 0,001$).³⁶

O achado de linhas B ou DP ou ambos aumentou o risco de morte ou hospitalização ($p < 0,05$)¹⁹ e correlacionou-se de forma pareada com as estimativas de PCAP ($p < 0,001$) e com o índice de impedância de fluidos ($p < 0,001$); o alerta de impedância detectou deterioração clínica de IC com $S = 92\%$ e ≥ 5 linhas B mostrou $S = 83\%$.³⁵

A descompensação da IC esteve presente em 68% dos pacientes quando o número de linhas B foi ≥ 15 , tendo correlação com o NT-próBNP > 1000 ($p < 0,0001$) e a relação $E/e' > 15$ ($p < 0,0001$).³⁴

Avaliação prognóstica

A sobrevida livre de eventos (morte por todas as causas ou reinternação) em pacientes com IC e com ≥ 30 linhas B foi menor que em pacientes com < 30 linhas B ($p < 0,0001$) em 3 meses¹⁰ e em pacientes com ≥ 15 linhas B em 6 meses,¹¹ sendo que um número ≥ 30 linhas B foi preditor de morte juntamente com BNP > 700 ($p = 0,002$).¹⁰

Avaliação terapêutica

Houve redução do número de linhas B com o tratamento ($p < 0,05$), havendo correlação linear do escore da UP com o escore radiológico ($p < 0,05$), o escore clínico ($p < 0,05$) e o nível de BNP ($p < 0,05$).⁸

Avaliação da UP em comparação com outros métodos diagnósticos

Achado de aumento de linhas B correlacionou-se com VDFVE ($p = 0,036$);²⁰ diâmetro sistólico final VE ($p = 0,026$);²⁰ PP ($p = 0,009$);²⁰ índice massa VE ($p = 0,001$);²⁰ índice volume AE ($p = 0,005$);²⁰ velocidade da RT ($p = 0,005$);²⁰ medida de AD, PDAP, PAMP, RVP, todos $p < 0,005$,²¹ e PSAP ($p = 0,003$ - $0,005$);^{20,21} e, para cada linha B, houve aumento de 1 mmHg na PSAP e 0,1 ui Woods na RVP.²¹

Não houve diferença estatística na análise de número de linhas B entre os tipos de aparelhos de US usados, seja 4 ou 8 zonas avaliadas ($p = 0,67$),²² mas houve diferença na duração do clip 4 versus 2 segundos ($p < 0,001$ para 4 e 8 zonas) e clip 6 versus 4 segundos ($p = 0,057$ para 4 zonas e $p = 0,018$ para 8 zonas).²²

ICA: insuficiência cardíaca aguda; ICCD: insuficiência cardíaca crônica descompensada; IC: insuficiência cardíaca; UP: ultrassonografia pulmonar; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; DP: derrame pleural; SCA: síndrome coronariana aguda; S: sensibilidade; E: especificidade; VPN: valor preditivo negativo; VPP: valor preditivo positivo; NT-próBNP: N-terminal pró-peptídeo natriurético cerebral; LR(+): razão de verossimilhança positiva; LR(-): razão de verossimilhança negativa; US: ultrassom; raioX: radiografia do tórax; PNM: pneumonia; VCI: veia cava inferior; DVJ-US: distensão da veia jugular ao ultrassom; PCAP: pressão capilar da artéria pulmonar; BNP: peptídeo natriurético tipo B; VDFVE: volume diastólico final do ventrículo esquerdo; PP: parede posterior; VE: ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo; RT: regurgitação tricúspide; AD: átrio direito; PDAP: pressão diastólica da artéria pulmonar; PAMP: pressão arterial pulmonar média; RVP: resistência vascular pulmonar; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; ui: unidades internacionais.

diagnóstico de edema pulmonar. Kajimoto et al.,²⁹ constataram que a ultrassonografia de veia cava inferior (VCI) aliada à UP aumenta a sensibilidade diagnóstica na IC aguda versus doença pulmonar primária. Jang et al.,³⁰ constataram que a medida longitudinal e transversal da veia jugular interna no final da expiração é teste sensível para identificar edema pulmonar em radiografia do tórax em pacientes com suspeita de IC. Liteplo et al.,³¹ observaram a superioridade da UP comparada ao NT-próBNP para diferenciar IC crônica de doença pulmonar obstrutiva crônica, com verossimilhança positiva [LR(+)] de 3,88

(99% [IC] = 1,55 a 9,73), enquanto o NT-próBNP teve uma LR(+) de 2,3 (95% [IC] = 1,41 a 3,76).

Em ambiente de terapia intensiva, Dexheimer Neto et al.,³² usaram o protocolo BLUE em pacientes dispneicos e encontraram uma concordância da UP com o diagnóstico final de pneumonia ou edema agudo pulmonar de 84% (kappa total = 0,81). E Yamanoglu et al.,³³ detectaram a origem cardíaca da dispneia através do índice de colapsabilidade da VCI (sensibilidade = 84,4% e especificidade = 92,9%).

Artigo de Revisão

Temos observado em nossa prática clínica que a UP aumenta a acurácia diagnóstica de congestão pulmonar, sendo superior ao estetoscópio tanto na emergência quanto na unidade de terapia intensiva cardiológica.

No cenário ambulatorial, Miglioranza et al.,³⁴ verificaram que o número de linhas B ≥ 15 correlacionou-se ao NT-próBNP > 1000 ($p < 0,001$), à relação E/e' > 15 ($p = 0,001$) e à avaliação clínica ($p < 0,001$), com sensibilidade de 85% e especificidade de 83%, para o risco de IC descompensada. Maines et al.,³⁵ obtiveram correlação da presença das linhas B com o índice de impedância dos fluidos ($p < 0,001$) em pacientes ambulatoriais com IC.

Ultrassonografia pulmonar e avaliação prognóstica

No âmbito ambulatorial, Platz et al.,³⁶ identificaram que pacientes que apresentaram mais de três linhas B tiveram quatro vezes mais chances de internação por IC ou mortes por todas as causas, ressaltando-se que 81% desses não apresentaram alterações compatíveis na ausculta pulmonar. Gustafsson et al.,³⁷ verificaram em 104 pacientes que a presença de linhas B ou derrame pleural ou ambos se correlacionou com risco aumentado de morte ou hospitalização (HR: 3-4; $p < 0,05$). Gargani et al.,⁹ e Corio et al.,¹⁰ ambos em 2015, encontraram valor prognóstico na alta hospitalar, quando linhas B ≥ 30 e ≥ 15 , respectivamente, para morte por todas as causas ou internação em 3 meses ($p < 0,001$) e 6 meses livre de eventos ($p < 0,001$).

Em nossa casuística, encontramos um número médio de linhas B de $12,2 \pm 7,3$, no momento da alta hospitalar. Cinco pacientes reinternaram em 90 dias, com uma média livre de eventos de $63,6 \pm 25,7$ dias e valor médio de BNP de $450,10 \pm 409,96$ pg/mL.

Ultrassonografia pulmonar e avaliação terapêutica

Volpicelli et al.,⁸ concluíram haver redução das linhas B após instituição do tratamento e correlação dessa melhora

com outros parâmetros, como o escore radiológico de congestão ($p < 0,05$), o escore clínico ($p < 0,05$) e o nível de BNP ($p < 0,05$).

Discussão

Esta revisão sistemática teve como objetivo identificar as evidências científicas sobre UP na IC. Os resultados mostram o aumento da acurácia no diagnóstico da IC no ambiente pré-hospitalar e hospitalar, com valor incremental no prognóstico na alta dos pacientes com IC descompensada e um provável papel para guiar o tratamento nos pacientes portadores de IC.

Nota-se que, ao longo desses 10 últimos anos, houve um aumento progressivo de publicações sobre UP na IC, conforme a Figura 4, sendo, porém, muitos trabalhos de revisão clínica,^{7,38,39} descrição metodológica⁴⁰ e editoriais.

Diversos são os cenários de aplicabilidade da UP na avaliação de pacientes dispneicos com IC descompensada ou IC presumida. A aplicação emergencial foi a mais estudada conforme a Figura 5. Acredita-se que um dos fatores seja a baixa acurácia do exame físico e da radiografia do tórax⁶ para um diagnóstico rápido e mais preciso.^{23,24} Um estudo de revisão que envolveu 100 pacientes na sala de emergência e usou ultrassom cardíaco portátil revelou que a UP pode rapidamente auxiliar no diagnóstico de IC e facilitar o tratamento mais adequado e precoce.³⁸

Ainda nesse contexto de avaliação emergencial, Miglioranza et al.,³⁴ e Facchini et al.,⁴¹ concluíram haver correlações positivas entre dados da UP e níveis de neuropeptídeos. Essa informação pode ser útil, principalmente quando não se dispõe dos peptídeos natriuréticos para avaliação inicial. Outro autor⁴² também aplicou a UP no cenário emergencial e constatou que a identificação de múltiplas linhas B bilateralmente foi preditor sensível, mas não específico, para elevação do BNP > 500 pg/mL. Esse foi o primeiro

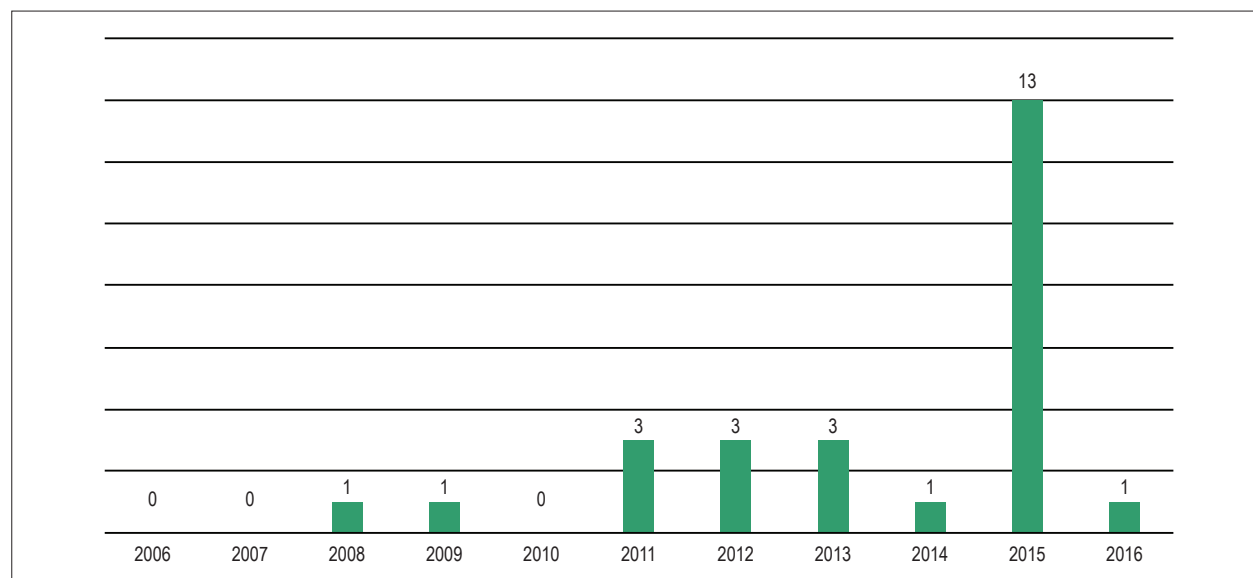


Figura 4 – Distribuição de publicações específicas sobre ultrassonografia pulmonar aplicada à insuficiência cardíaca ao longo do período (2006-2016).

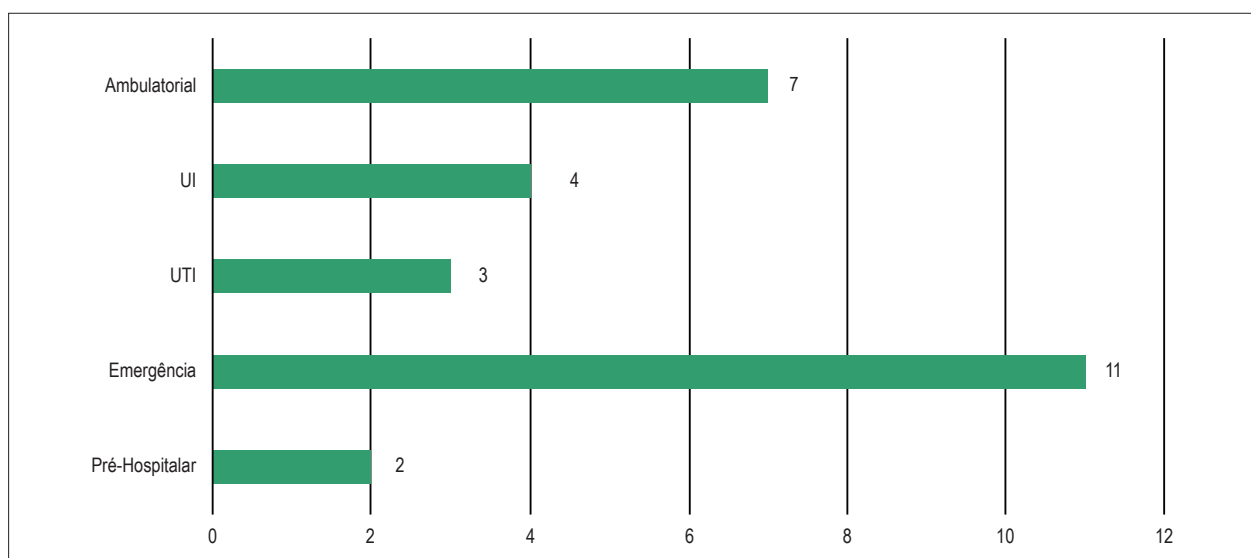


Figura 5 – Distribuição do número de publicações sobre ultrassonografia pulmonar aplicada à insuficiência cardíaca conforme cenário de avaliação. UI: unidade de internação; UTI: unidade de tratamento intensivo.

trabalho publicado que correlacionou as linhas B com BNP.⁴² Também há confirmação de que a presença de síndrome intersticial alveolar, identificada pela presença de linhas B, pode representar um teste preciso e reprodutível na discriminação entre dispnéia cardiogênica e não cardiogênica na sala de emergência, com sensibilidade de 93,6%, especificidade de 84%, valor preditivo positivo de 87,9% e valor preditivo negativo de 91,3%,⁴³ e esses achados também possuem correlação com classe funcional da NYHA, fração de ejeção ventricular esquerda e graus de disfunção diastólica.⁴⁴

Diversos trabalhos^{5,18,23,24} correlacionaram a presença de linhas B na UP com marcador sensível para o diagnóstico de IC descompensada; no entanto, a presença de linhas B não é exclusiva da IC descompensada. Elas também ocorrem na síndrome da angústia respiratória do adulto e na fibrose intersticial pulmonar.¹²

Em outro estudo de revisão com pacientes ambulatoriais com IC, concluiu-se que a UP tem grande potencial diagnóstico à beira do leito para identificar sinais de congestão pulmonar, podendo vir a ser “state-of-the-art” como marcador de fluido intersticial, e esse padrão de linha B geralmente desaparece após tratamento adequado da IC aguda, revelando-se instrumento diagnóstico alternativo de fácil utilização com aplicabilidade terapêutica.⁸ Em trabalho recente de revisão sistemática, foi constatado que os achados da UP podem modificar-se rapidamente com a terapia para IC, e que a identificação de congestão residual em pacientes de alta hospitalar com IC aguda ou pacientes ambulatoriais com IC crônica pode indicar aqueles sob maior risco de eventos adversos.⁴⁵

Autores como Gullet et al.,¹⁶ e Bedetti et al.,⁴⁶ concluíram ótima correlação entre dois observadores com diferentes expertises em UP para análise de linhas B à beira do leito, em pacientes com IC tanto conhecida quanto presumida.

Num trabalho em pacientes dialíticos estáveis, o achado de linhas B à UP correlacionou-se com a pressão arterial diastólica

pré-diálise ($p = 0,015$) e com a combinação de fração de ejeção reduzida e o percentual de volume sanguíneo reduzido no final da hemodiálise ($p = 0,028$).⁴⁷

Tivemos a oportunidade de treinar dois médicos não especialistas em UP para avaliação de congestão. Percebemos que 4 horas de teoria e 15 exames práticos foram satisfatórios para que eles apresentassem acurácia semelhante na quantificação da congestão pulmonar. Nossos exames são validados por um radiologista especialista pela AMB, reforçando nosso compromisso com áreas de atuação e necessidade de proficiência-capacitação.

Também podemos constatar, em nossa prática médica, que a UP é superior ao estetoscópio na avaliação da congestão pulmonar, que a presença de linhas B (valor médio de $12,2 \pm 7,3$) foi marcador de reinternação para um quarto dos pacientes em 90 dias, e que a presença de congestão moderada foi preditor de reinternação em 100% dos casos.

Ultrassonografia pulmonar e recomendações baseadas em evidências

O primeiro documento a apresentar recomendações baseadas em evidências sobre o uso clínico da UP no “point-of-care” foi de Volpicelli et al.,¹² Esses autores determinaram os níveis de evidência para cada aplicabilidade, tendo ficado definido que, na avaliação da síndrome intersticial, a técnica do exame de ultrassonografia consiste idealmente em avaliação de 8 regiões, podendo variar de 2 a 28. Uma região positiva é definida pela presença de três ou mais linhas B em um plano longitudinal entre duas costelas.

A definição ultrassonográfica da linha B e de zona positiva - presença de ≥ 3 linhas por campo analisado - foram critérios usados por todos os autores da presente revisão. Também o critério de definição de síndrome intersticial alveolar (≥ 3 linhas por campo analisado bilateralmente) foi comum entre os autores.

Limitações

A presente revisão sistemática teve como limitação o reduzido tamanho amostral. A falta de padronização dos escores utilizados para análise semiquantitativa também foi fator limitante.

Conclusão

O uso da UP na avaliação de pacientes dispneicos e aqueles com IC em diferentes cenários clínicos na abordagem diagnóstica e prognóstica possui valor incremental na sensibilidade, especificidade e acurácia para o diagnóstico da congestão pulmonar em pacientes com IC.

A UP agrega valor ao diagnóstico, facilitando a tomada de decisão na avaliação do paciente agudo e dispneico, onde a IC é um dos diagnósticos diferenciais, minimizando erros de tratamento e melhorando o desfecho clínico desse modelo de paciente.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Muniz RT, Mesquita ET; Obtenção de dados e análise e interpretação dos dados:

Muniz RT, Mesquita ET, Souza Junior CV; Redação do manuscrito e revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Muniz RT, Mesquita ET, Martins WA.

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 Rafael Tostes Muniz pela Universidade Federal Fluminense.

Aprovação ética e consentimento informado

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

Referências

1. Albuquerque DC, Neto JD, Bacal F, Rohde LE, Bernardes-Pereira S, Berwanger O, et al. I Brazilian registry of heart failure - clinical aspects, care quality and hospitalization outcomes. *Arq Bras Cardiol.* 2015;104(6):433-42.
2. Tavares LR, Victor H, Linhares JM, de Barros CM, Oliveira MV, Pacheco LC, et al. Epidemiology of decompensated heart failure in the city of Niterói - EPICA - Niterói Project. *Arq Bras Cardiol.* 2004;82(2):125-8, 121-4.
3. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. ACCF/AHA Guideline for Management of Heart Failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(16):e147-239.
4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(8):891-975.
5. Leidi F, Casella F, Cogliati C. Bedside lung ultrasound in the evaluation of acute decompensated heart failure. *Intern Emerg Med.* 2016;11(4):597-601.
6. Lichtenstein D, Mézière G, Biderman P, Gepner A, Barré O. The comet-tail artifact, an ultrasound sign of alveolar-interstitial syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156(5):1640-6.
7. Picano E, Frassi F, Agricola E, Gligorova S, Gargani L, Mottola G. Ultrasound lung comets: a clinically useful sign of extravascular lung water. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006;19(3):356-63.
8. Volpicelli G, Caramello V, Cardinale L, Mussa A, Bar F, Frascisco MF. Bedside ultrasound of the lung for the monitoring of acute decompensated heart failure. *Am J Emerg Med.* 2008;26(5):585-91.
9. Gargani L, Pang PS, Frassi F, Miglioranza MH, Dini FL, Landi P, et al. Persistent pulmonary congestion before discharge predicts rehospitalization in heart failure: a lung ultrasound study. *Cardiovasc Ultrasound.* 2015 Sep 4;13:40.
10. Coiro S, Rossignol P, Ambrosio G, Carluccio E, Alunni G, Murrone A, et al. Prognostic value of residual pulmonary congestion at discharge assessed by lung ultrasound imaging in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(11):1172-81.
11. Gargani L. Lung ultrasound: a new tool for the cardiologist. *Cardiovascular Ultrasound.* 2011 Feb 27;9:6.
12. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, Lichtenstein DA, Mathis G, Kirkpatrick AW, et al; International Liaison Committee on Lung Ultrasound (ILC-LUS) for International Consensus Conference on Lung Ultrasound (ICC-LUS). International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med.* 2012;38(4):577-91.
13. Neesse A, Jerrentrup A, Hoffmann S, Sattler A, Görg C, Kill C, et al. Prehospital chest emergency sonography trial in Germany: a prospective study. *Eur J Emerg Med.* 2012;19(3):161-6.
14. Laursen CB, Hänselmann A, Posth S, Mikkelsen S, Videbæk L, Berg H. Prehospital lung ultrasound for the diagnosis of cardiogenic pulmonary oedema: a pilot study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2016 Aug 2;24:96.
15. Jambrik Z, Monti S, Coppola V, Agricola E, Mottola G, Miniati M, et al. Usefulness of ultrasound lung comets as a nonradiologic sign of extravascular lung water. *Am J Cardiol.* 2004;93(10):1265-70.
16. Gullett J, Donnelly JP, Sinert R, Hosek B, Fuller D, Hill H, et al. Interobserver agreement in the evaluation of B lines using bedside ultrasound. *J Crit Care.* 2015;30(6):1395-9.
17. Chiem AT, Chan CH, Ander DS, Kobylivker AN, Manson WC. Comparison of expert and novice sonographers' performance in focused lung ultrasonography in dyspnea (FLUID) to diagnose patients with acute heart failure syndrome. *Acad Emerg Med.* 2015;22(5):564-73.
18. Prosen G, Klemen P, Štrnad M, Grmec S. Combination of lung ultrasound (a comet tail sign) and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in differentiating acute heart failure from chronic obstructive pulmonary disease and asthma as cause of acute dyspnea in prehospital emergency setting. *Crit Care.* 2011;15(2):R114. Erratum in: *Crit Care.* 2011;15(6):450.
19. Gustafsson M, Alehagen U, Johansson P. Pocket-sized ultrasound examination of fluid imbalance in patients with heart failure: a pilot and feasibility study of heart failure nurses without prior experience of ultrasonography. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2015;14(4):294-302.
20. Platz E, Hempel D, Pivetta E, Rivero J, Solomon SD. Echocardiographic and lung ultrasound characteristics in ambulatory patients with dyspnea or prior heart failure. *Echocardiography.* 2014;31(2):133-9.

21. Platz E, Lattanzi A, Agbo C, Takeuchi M, Resnic FS, Solomon SD, et al. Utility of lung ultrasound in predicting pulmonary and cardiac pressures. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(11):1276-84.
22. Platz E, Pivetta E, Merz AA, Peck J, Rivero J, Cheng S. Impact of device selection and clip duration on lung ultrasound assessment in patients with heart failure. *Am J Emerg Med.* 2015;33(11):1552-6.
23. Pivetta E, Goffi A, Lupia E, Tizzani M, Porrino G, Ferreri E. Lung ultrasound implemented diagnosis of acute decompensated heart failure in the ED: A SIMEU Multicenter Study. SIMEU Group for Lung Ultrasound in the Emergency Department in Piedmont. *Chest.* 2015;148(1):202-10.
24. Russell FM, Ehrman RR, Cosby K, Ansari A, Tseeng S, Christain E, et al. Diagnosing acute heart failure in patients with undifferentiated dyspnea: a lung and cardiac ultrasound (LuCUS) Protocol. *Acad Emerg Med.* 2015;22(2):182-91.
25. Gallard E, Redonnet JP, Bourcier JE, Deshaies D, Largeteau N, Amalric JM, et al. Diagnostic performance of cardiopulmonary ultrasound performed by the emergency physician in the management of acute dyspnea. *Am J Emerg Med.* 2015;33(3):352-8.
26. Özkan B, Ünlüer EE, Akyol PY, Karagöz A, Bayata MS, Akoğlu H, et al. Stethoscope versus point-of-care ultrasound in the differential diagnosis of dyspnea: a randomized trial. *Eur J Emerg Med.* 2015;22(6):440-3.
27. Anderson KL, Jenq KY, Fields JM, Panebianco NL, Dean AJ. Diagnosing heart failure among acutely dyspneic patients with cardiac, inferior vena cava, and lung ultrasonography. *Am J Emerg Med.* 2013;31(8):1208-14.
28. Martindale JL, Noble VE, Liteplo A. Diagnosing pulmonary edema: lung ultrasound versus chest radiography. *Eur J Emerg Med.* 2013;20(5):356-60.
29. Kajimoto K, Madeen K, Nakayama T, Tsudo H, Kuroda T, Abe T. Rapid evaluation by lung, cardiac and inferior vena cava (LCI) integrated ultrasound for differentiating heart failure from pulmonary disease as the cause of acute dyspnea in the emergency setting. *Cardiovasc Ultrasound.* 2012;10(1):49.
30. Jang T, Aubin C, Naunheim R, Lewis LM, Kaji AH. Jugular vein ultrasound and pulmonary oedema in patients with suspected congestive heart failure. *Eur J Emerg Med.* 2011;18(1):41-5.
31. Liteplo AS, Marill KA, Villen T, Miller RM, Murray AF, Croft PE, et al. Emergency thoracic ultrasound in the differentiation of the etiology of shortness of breath (ETUDES): sonographic B-lines and N-terminal pro-brain-type natriuretic peptide in diagnosing congestive heart failure. *Acad Emerg Med.* 2009;16(3):201-10.
32. Dexheimer Neto FL, Andrade JM, Raupp AC, Townsend RS, Beltrami FG, Brisson H, et al. Diagnostic accuracy of the Bedside Lung Ultrasound in Emergency protocol for the diagnosis of acute respiratory failure in spontaneously breathing patients. *J Bras Pneumol.* 2015;41(1):58-64.
33. Yamanoglu A, Çelebi Yamanoglu NG, Parlak I, Pinar P, Tosun A, Erkan B, et al. The role of inferior vena cava diameter in the differential diagnosis of dyspneic patients, best sonographic measurement method? *Am J Emerg Med.* 2015;33(3):396-401.
34. Miglioranza MH, Gargani L, Sant'Anna RT, Rover MM, Martins VM, Mantovani A. Lung ultrasound for the evaluation of pulmonary congestion in outpatients: a comparison with clinical assessment, natriuretic peptides, and echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6(11):1141-51.
35. Maines M, Catanzariti D, Angheben C, Valsecchi S, Comisso J, Vergara G. Intrathoracic impedance and ultrasound lung comets in heart failure deterioration monitoring. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2011;34(8):968-74.
36. Platz E, Lewis EF, Uno H, Peck J, Pivetta E, Merz AA, et al. Detection and prognostic value of pulmonary congestion by lung ultrasound in ambulatory heart failure patients. *Eur Heart J.* 2016;37(15):1244-51.
37. Gustafsson M, Alehagen U, Johansson P. Imaging congestion with a pocket ultrasound device: prognostic implications in patients with chronic heart failure. *J Card Fail.* 2014;21(7):548-54.
38. Mancuso FJ, Siqueira VN, Moisés VA, Gois AF, Paola AA, Carvalho AC, et al. Focused cardiac ultrasound using a pocket-size device in the emergency room. *Arq Bras Cardiol.* 2014;103(6):530-7.
39. Volpicelli G, Melniker LA, Cardinale L, Lamorte A, Frascisco MF. Lung ultrasound in diagnosing and monitoring pulmonary interstitial fluid. *Radiol Med.* 2013;118(2):196-205.
40. Frasure SE, Matilsky DK, Siadecki SD, Platz E, Saul T, Lewis RE. Impact of patient positioning on lung ultrasound findings in acute heart failure. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2015;4(4):326-32.
41. Facchini C, Malfatto G, Giglio A, Facchini M, Parati G, Branzi G. Lung ultrasound and transthoracic impedance for noninvasive evaluation of pulmonary congestion in heart failure. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2016;17(7):510-7.
42. Manson WC, Bonz JW, Carmody K, Osborne M, Moore CI. Identification of sonographic B-lines with linear transducer predicts elevated B-type natriuretic peptide level. *West J Emerg Med.* 2011;12(1):102-6.
43. Cibinel GA, Casoli G, Elia F, Padoan M, Pivetta E, Lupia E, et al. Diagnostic accuracy and reproducibility of pleural and lung ultrasound in discriminating cardiogenic causes of acute dyspnea in the Emergency Department. *Intern Emerg Med.* 2012;7(1):65-70.
44. Frassi F, Gargani L, Gligorova S, Ciampi Q, Mottola G, Picano E. Clinical and echocardiographic determinants of ultrasound lung comets. *Eur J Echocardiogr.* 2007;8(6):474-9.
45. Platz E, Merz AA, Jhund PS, Vazir A, Campbell R, McMurray JJ. Dynamic changes and prognosis value of pulmonary congestion by ultrasound in acute and chronic heart failure: systematic review. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(9):1154-63.
46. Bedetti G, Gargani L, Corbisiero A, Frassi F, Poggianti E, Mottola G. Evaluation of ultrasound lung comets by hand-held echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound.* 2006 Aug 31;4:34-9.
47. Weitzel WF, Hamilton J, Wang X, Bull JL, Vollmer A, Bowman A, et al. Quantitative lung ultrasound comet measurement: method and initial clinical results. *Blood Purif.* 2015;39(1-3):37-44.



Atualização do Impacto do Consumo de Ovos de Galinha Inteiros no Perfil Lipídico: Até que Ponto são Impactantes?

Update of the Impact of Consumption of Whole Chicken Eggs on the Lipid Profile: to What Extent are They Impacting?

Heitor Oliveira Santos

Universidade Federal de Uberlândia (UFU), Uberlândia, MG - Brasil

Introdução

A literatura mais antiga (meados de 1980-1990) mostra que o aumento da ingestão de colesterol dietético pode aumentar o colesterol total sérico e a LDL.^{1,2} Já, alguns posicionamentos mais atuais questionam a recomendação da ingestão diária de colesterol, assim como o impacto do ovo de galinha inteiro, indagando se é um alimento de classificação maléfica ou benéfica nesse âmbito.^{3,4} No meio de temas controversos, é primordial analisar variáveis, como o consumo alimentar no geral e o quanto a ingestão do colesterol dietético é impactante nos parâmetros do perfil lipídico, assim obtendo uma informação mais fidedigna, principalmente quando o foco é a conduta clínica.

Um dos alimentos mais conhecidos por conter colesterol é o ovo, e é na gema que o colesterol se concentra. O ovo de galinha é o mais consumido mundialmente, sendo um alimento de preço acessível, sobretudo, de cocção prática e bom perfil nutricional.³

Dentre os tipos de cocções, destaca-se o ovo frito, mexido, cozido, pochê, assado, na forma de omelete e suflês, além de ser um ingrediente de diversas preparações. Os aspectos nutritivos do ovo de galinha são amplos. É uma fonte rica em proteínas de alto valor biológico, gorduras insaturadas, vitaminas lipossolúveis (principalmente vitamina A e E), vitamina B12 e componentes antioxidantes.³

Surgiram estudos de grande caráter amostral, exibindo ajustes interessantes através da ingestão de ovos de galinha. Dados provenientes de metodologia observacional e intervenção em humanos respaldam as novas pesquisas.^{5,6}

Dessa forma, procurou-se analisar qual é o impacto da ingestão de ovos de galinha inteiros no perfil lipídico a partir de estudos mais antigos e recentes.

Estudos pré-estabelecidos: discussão de pesquisas em meados dos anos 2000

Em 2000, baseado em um levantamento de 167 estudos que abrangem a ingestão do colesterol em mais de

4000 indivíduos, McNamara⁷ mostrou que a cada 100 mg da ingestão do colesterol dietético o colesterol total no plasma variou em apenas 2,2 mg/dL. Uma unidade de ovo de galinha inteiro (~50 g) contém um teor de colesterol equivalente à quantidade analisada no estudo de McNamara,⁷ apresentando aproximadamente 100-150mg de colesterol,⁸ portanto, podendo ser um dos principais alimentos que proporcionou o aumento da ingestão de colesterol dietético.^{7,8}

No tocante a lipoproteínas LDL e HDL, a adição de 100mg de colesterol por dia provindo da dieta na população geral de McNamara⁷ aumentou os níveis da LDL em 1,9 mg/dL e HDL em 0,4 mg/dL. Não obstante, a média da alteração da proporção de LDL:HDL por 100 mg de colesterol dietético diário nos pacientes foi de 2,60 para 2,61, ou seja, ambos valores, literalmente, ínfimos para desfecho de problemas cardiovasculares, como placa de ateroma e acidente vascular cerebral.⁷

McNamara⁷ também mostra a relação da resposta ao colesterol dietético perante a heterogeneidade, cuja as pessoas são divididas em hiper-responsivas e hipo-responsivas. Segundo o autor, 15% a 25% da população é sensível para o colesterol da dieta, na qual ocorre aumento genético da produção de apolipoproteína E4 e apolipoproteína B. Todavia, o impacto da ingestão de colesterol dietético diário a cada 100 mg aumentou apenas 1,4 mg/dL dos níveis de colesterol total nos indivíduos hipo-responsivos e 3,9 mg/dL nos hiper-responsivos.⁷

No entanto, McNamara⁷ não enfatiza se o principal alimento responsável pelo colesterol dietético foi o ovo de galinha. Um tema a analisar é a resposta do perfil lipídico de pacientes com dislipidemia à ingestão de ovos. Em 1997, Knopp et al.,⁹ já tinham dados para essa questão.

Knopp et al.,⁹ realizaram um estudo muito bem controlado envolvendo um total de 130 pacientes com hipercolesterolemia e hiperlipidemia combinada. Por seis semanas empregou-se uma dieta baseada nas recomendações tradicionais como um todo, e a partir desse período randomizaram os pacientes a receberem dois ovos de galinha inteiros diariamente por semana ou no máximo um ovo de galinha inteiro por semana, tendo duração de 12 semanas. Analisaram o perfil lipídico antes e após a intervenção e observaram que os pacientes com hipercolesterolemia que consumiram dois ovos diários aumentaram a média dos níveis da HDL de 48 para 52 mg/dL ($p = 0,003$), ao passo que não alterou outros marcadores, tais como, LDL, colesterol total, VLDL e apolipoproteína B. Por outro lado, os pacientes com hiperlipidemia combinada que consumiram dois ovos por dia aumentaram em média o colesterol total de 238 para 250 mg/dL

Palavras-chave

Colesterol / química, Ovos / utilização, Proteínas do Ovo, Proteínas Dietéticas do Ovo, Antioxidantes.

Correspondência: Heitor Oliveira Santos •

Av. Pará, 1720. CEP 38400-902, Uberlândia, MG – Brasil

E-mail: heitoroliveirasantos@gmail.com

Artigo recebido em 10/07/2017, revisado em 02/09/2017, aceito em 28/09/2017

DOI: 10.5935/abc.20180092

($p = 0,001$), LDL em 150 para 162 ng/dL ($p = 0,001$), HDL de 42 para 45 ng/dL ($p = 0,02$), e apolipoproteína B ($p = 0,05$). Observou-se a diminuição da VLDL de 103 para 95mg/dL ($p = 0,007$) neste estudo, o que provavelmente não era esperado.⁹

Estudos atuais: de grandes amostras populacionais à intervenção com bom controle da ingestão de ovos de galinha inteiros

Recente estudo mostrou que o consumo entre dois a quatro ($n = 4493$) e maior que quatro ovos ($n = 214$) inteiros de galinha por semana não aumentou a incidência de doenças cardiovasculares comparado a indivíduos com hábito de consumo menor que dois ovos por semana ($n = 2509$). Vale ressaltar que este estudo é do renomado grupo PREDIMED (PREvención con Dieta MEDiterránea), no qual os indivíduos seguiam um estilo alimentar mediterrâneo, portanto, havendo consumo habitual de azeite de oliva e oleaginosas. Logo, o aumento do consumo de ovos era acompanhado por um bom estilo alimentar, o qual foi comprovado pelo controle de macronutrientes e tipo de lipídios ingeridos, como relevante percentual de gorduras monoinsaturadas (~20% do valor calórico total) e moderada em saturadas (~10% do valor calórico total).⁵

A despeito do estudo do grupo PREDIMED,⁵ em um estudo também com considerável amostra ($n = 1231$) é disposto que quanto maior o consumo de ovos de galinha inteiros, maior foi a área da placa de ateroma na carótida (consumo semanal entre um a cinco ovos exibiu maior área da placa comparado com meio ovo semanal). Entretanto, no estudo falta o controle de exercício físico, circunferência da cintura e o principal, hábitos dietéticos. Não obstante, o aumento da área da placa foi relacionado com maior idade e histórico de fumar.¹⁰

Outro recente estudo mostrou que a ingestão diária de dois a três ovos inteiros de galinha aumentou a funcionalidade da HDL e carotenoides plasmáticos, os quais são fatores anti-inflamatórios e antioxidantes. Trinta e oito participantes saudáveis participaram de um estudo em que inicialmente ficaram um período de 2 semanas sem comer ovo, e posteriormente consumiram um ovo inteiro de galinha por 4 semanas, e progressivamente dois e três ovos inteiros diariamente a cada 4 semanas; a intervenção durou um total de 14 semanas. Em comparação com o momento da privação da ingestão de ovos, o consumo de um a três ovos/dia resultou em concentrações aumentadas dos níveis da LDL grande (21-37%), HDL grande (6-13%) e apolipoproteína AI (9-15%), ao passo que a ingestão de dois a três ovos/dia promoveu um aumento da apolipoproteína AII em 11% e a luteína e zeaxantina plasmática em 20-31%, enquanto a ingestão de três ovos/dia resultou no aumento de 9-16% na atividade de paraoxonase-1 sérica em comparação com a ingestão de um a dois ovos/dia. A ingestão de um ovo/dia foi suficiente para aumentar a função da HDL e a concentração de partículas da LDL grande. Já, a ingestão diária menor que três ovos/dia favoreceu à melhora do perfil da partícula de LDL menos aterogênica, melhorou a função da HDL e aumentou os níveis de antioxidantes plasmáticos em adultos jovens e saudáveis.⁶

Esta recente intervenção adiciona à literatura um impacto mais detalhado biologicamente em função do consumo de ovos de galinha inteiros, pois vai além de marcadores clássicos do perfil lipídico na prática clínica, analisando precursores das lipoproteínas e caráter antioxidante.⁶ O aumento dos níveis da paraoxonase-1 e apolipoproteína AI em função da ingestão dos ovos são benéficos, pois são precursores da formação da HDL, proporcionando maior funcionalidade.^{11,12} A respeito do aumento dos valores da LDL grande, ele não representa um fator ruim, e sim uma modulação benéfica da molécula, pois quanto maior o volume dela, menor é a propensão à penetração endotelial nas artérias, diferentemente da LDL de menor volume (i.e., a sdLDL, a lipoproteína de baixa densidade pequena e densa).¹³

Posicionamento de diretrizes diante do consumo de colesterol

A V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose incentiva a ingestão de colesterol < 300 mg/d para pacientes no geral, sendo que para dislipidêmicos o incentivo é < 200 mg/d.¹⁴ Em concordância com as recomendações mais recentes na literatura médica, um novo consensual da *American Heart Association*,¹⁵ baseado principalmente nas diretrizes dietéticas da *Dietary Guidelines for Americans*,¹⁶ no período de 2015 a 2020, o consumo de colesterol ainda é limitado igualmente ao preconizado pela V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose.¹⁴ Porém, tais recomendações não especificam de onde o colesterol dietético é proveniente, por exemplo, se é principalmente de uma alimentação do estilo ocidental rica em frituras como um todo, ou se é de um tipo de alimentação com equilíbrio nutricional rica em substâncias funcionais. O próprio posicionamento recente da *American Heart Association* incentiva a alimentação mediterrânea, citando o grupo PREDIMED, a qual, paralelamente, pode ser baseada com considerável frequência semanal da ingestão de ovos inteiros.^{15,16}

Discussão

Analisar um alimento de forma isolada requer ajustes pormenorizados, e o ovo é um alimento que, indubitavelmente, permanece em resultados polêmicos. Existem duas vertentes, uma mais cautelosa e outra que superestima o potencial do ovo como alimento. Seguir as recomendações tradicionais da ingestão de colesterol tem certa importância, entretanto, deve-se considerar o estilo de vida como um todo.

Provavelmente, em indivíduos que praticam exercício físico e têm bom controle alimentar, a ingestão rotineira de ovos inteiros não ocasionará malefícios no perfil lipídico, uma vez que, presumivelmente, o organismo se encontra em um bom equilíbrio redox, sendo um fator protetor para desfechos cardiovasculares.¹⁷

Até mesmo em indivíduos idosos, o consumo diário de ovos, pelo menos de forma não abusiva, pode ser insignificante na alteração do perfil lipídico.¹⁸ Em um estudo cross-over composto por 33 idosos (média de 79 anos), o consumo diário de um ovo de galinha inteiro, durante cinco semanas, não alterou nenhum marcador tradicional do perfil lipídico comparado ao mesmo período sem a ingestão de ovos, e ainda aumentou marcadores antioxidantes séricos (+26% de luteína e +38% de zeaxantina).¹⁹

Dada a importância do equilíbrio redox como protetor ao lado cardiovascular, talvez, o consumo de ovos inteiros também não seja algo preocupante para pacientes com dislipidemias, pois como citado, seu consumo exibe benéfica modulação antioxidante às lipoproteínas. O estudo PREDIMED é um bom embasamento, abrangendo pacientes de meia idade além de grande amostra. Em referência ao consumo de ovos inteiros no estilo da alimentação mediterrânea, consome-se em média dois a quatro ovos por semana, ao passo que menos que duas porções de doces e de carne vermelha e menos que uma porção de carne processada são consumidas. A ingestão de carne branca é de duas porções e as porções de legumes, peixes ou mariscos são de duas ou mais por semana.¹⁹ Portanto, a exemplo do estudo do PREDIMED, se o indivíduo tem bons hábitos alimentares como um todo, a ingestão de ovos inteiros com considerável frequência semanal parece ser segura. Todavia, a prescrição de ovos na prática clínica é um fator muito individual, dependendo principalmente de ajustes lipídicos e proteicos.

A ingestão de colesterol dietético principalmente utilizando-se o ovo como fonte pode alterar o perfil lipídico através do aumento dos marcadores no geral. No entanto, ao se avaliar o

impacto biológico real isto parece ser praticamente insignificante. Fatores genéticos podem aumentar o colesterol, LDL e triglicerídeos séricos dos indivíduos por causa de maior ingestão de colesterol, porém, mesmo assim não chega a ser alarmante.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Santos HO.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Referências

1. Ginsberg HN, Karmally W, Siddiqui M, Holleran S, Tall AR, Blaner WS, et al. Increases in dietary cholesterol are associated with modest increases in both LDL and HDL cholesterol in healthy young women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995;15(2):169-78. PMID: 7749822.
2. Edington J, Geekie M, Carter R, Benfield L, Fisher K, Ball M, et al. Effect of dietary cholesterol on plasma cholesterol concentration in subjects following reduced fat, high fibre diet. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1987;294(6568):333-6. PMID: 3028545.
3. Griffin BA. Eggs: good or bad? *Proc Nutr Soc.* 2016;75(3):259-64. doi: 10.1017/S0029665116000215.
4. Fernandez ML. Rethinking dietary cholesterol. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2012;15(2):117-21. doi: 10.1097/MCO.0b013e32834d2259.
5. Díez-Espino J, Basterra-Gortari FJ, Salas-Salvado J, Buil-Cosiales P, Corella D, Schröder H, et al; PREDIMED Investigators. Egg consumption and cardiovascular disease according to diabetic status: the PREDIMED study. *Clin Nutr.* 2017;36(4):1015-21. doi: 10.1016/j.clnu.2016.06.009.
6. DiMarco DM, Norris GH, Millar CL, Blesso CN, Fernandez ML. Intake of up to 3 eggs per day is associated with changes in HDL function and increased plasma antioxidants in healthy, young adults. *J Nutr.* 2017;147(3):323-9. doi: 10.3945/jn.116.241877.
7. McNamara DJ. The impact of egg limitations on coronary heart disease risk: do the numbers add up? *J Am Coll Nutr.* 2000;19(5 Suppl):540S-548S. PMID: 11023005.
8. Miranda JM, Anton X, Redondo-Valbuena C, Roca-Saavedra P, Rodriguez JA, Lamas A, et al. Egg and egg-derived foods: effects on human health and use as functional foods. *Nutrients.* 2015;7(1):706-29. doi: 10.3390/nu7010706.
9. Knopp RH, Retzlaff BM, Walden CE, Dowdy AA, Tsunehara CH, Austin MA, et al. A double-blind, randomized, controlled trial of the effects of two eggs per day in moderately hypercholesterolemic and combined hyperlipidemic subjects taught the NCEP step I diet. *J Am Coll Nutr.* 1997;16(6):551-61. PMID: 9430083.
10. Spence JD, Jenkins DJ, Davignon J. Egg yolk consumption and carotid plaque. *Atherosclerosis.* 2012;224(2):469-73. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.07.032.
11. Reddy ST, Wadleigh DJ, Grijalva V, Ng C, Hama S, Gangopadhyay A, et al. Human paraoxonase-3 is an HDL-associated enzyme with biological activity similar to paraoxonase-1 protein but is not regulated by oxidized lipids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21(4):542-7. PMID: 11304470.
12. DiDonato JA, Huang Y, Aulak K, Even-Or O, Gerstenecker G, Gogonea V, et al. The Function and Distribution of Apolipoprotein A1 in the Artery Wall are Markedly Distinct from those in Plasma. *Circulation.* 2013;128(15):1644-55. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002624.
13. Krauss RM. Dietary and genetic probes of atherogenic dyslipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(11):2265-72. doi: 10.1161/01.ATV.0000186365.73973.f0.
14. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. [V Brazilian Guidelines on Dyslipidemias and Prevention of Atherosclerosis]. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101(4 Suppl 1):1-20. doi: http://dx.doi.org/105935/abc20135010.
15. Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JH, Appel LJ, Creager MA, Kris-Etherton PM, et al; American Heart Association. Dietary fats and cardiovascular disease: a presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation.* 2017;136(3):e1-e23. doi: 10.1161/CIR.0000000000000510.
16. Office of Disease Prevention and Health Promotion (ODPHP). Advisory Report. Report Index. [Internet]. [Accessed in 2017 Jun 24]. Available from: <https://health.gov/dietaryguidelines/2015-scientific-report/>
17. Hunter PM, Hegele RA. Functional foods and dietary supplements for the management of dyslipidaemia. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(5):278-88. doi: 10.1038/nrendo.2016.210.
18. Goodrow EF, Wilson TA, Houde SC, Vishwanathan R, Scollin PA, Handelman G, et al. Consumption of one egg per day increases serum lutein and zeaxanthin concentrations in older adults without altering serum lipid and lipoprotein cholesterol concentrations. *J Nutr.* 2006;136(10):2519-24. PMID: 16988120.
19. Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulos A, Dernini S, et al; Mediterranean Diet Foundation Expert Group. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr.* 2011;14(12A):2274-84. doi: 10.1017/S1368980011002515.



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

Caso 3/2018 - Mulher de 60 Anos Portadora de Cardiopatia Chagásica, Internada por Descompensação da Insuficiência Cardíaca, Caquexia e Infecção Pulmonar

Case 3/2018 – A 60-year-old Female with Chagasic Heart Disease, Admitted Due to Heart Failure Decompensation, Cachexia and Pulmonary Infection

Gustavo Alonso Arduine e Vera Demarchi Aiello

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 feminino, 60 anos, com cardiopatia chagásica e caquexia, internada por descompensação de insuficiência cardíaca atribuída a broncopneumonia. Apresentou parada cardíaca em atividade elétrica sem pulsos após biópsia pulmonar.

A paciente fazia seguimento no InCor desde os 48 anos de idade, com diagnóstico de doença de Chagas. Queixou-se inicialmente de palpitações, que cessaram após a prescrição de amiodarona. Era portadora também de hipertensão arterial sistêmica.

Os exames laboratoriais revelaram: potássio, 5,2 mEq/l; sódio, 144 mEq/l; creatinina, 0,8 mg/l; hemoglobina, 16,2 g/dl; hematócrito, 48%; glicemia, 87 mg/dl; colesterol, 200 mg/dl; triglicérides, 53 mg/dl; TSH, 1,16 microUI/ml; T4 livre, 1,1 ng/dl; ALT, 8 UI/l; AST, 10 UI/l.

O ECG da época revelou alterações difusas da repolarização ventricular.

O ecocardiograma (agosto 2004) revelou as seguintes medidas: aorta, 28 mm; átrio esquerdo, 52 mm; espessura do septo, 11 mm; parede posterior, 7 mm; ventrículo esquerdo (diástol/síst), 71/62 mm; fração de ejeção de ventrículo esquerdo (FEVE), 26%, com acinesia posterior (basal), inferior (basal) e lateral (basal) e pequeno aneurisma de ponta; ventrículo direito, 28 mm (dilatado e hipocinético); insuficiência mitral acentuada; e pressão sistólica de ventrículo direito, 65 mmHg.

A radiografia de tórax (2012) revelou cardiomegalia (Figura 1).

O holter no mesmo período revelou frequentes extrasístoles ventriculares e taquicardias ventriculares não sustentadas.

Permaneceu assintomática até 2013 (57 anos de idade) em uso de hidroclorotiazida (25 mg), espironolactona

(25 mg), carvedilol (12,5 mg), enalapril (20 mg) e amiodarona (100 mg) diários. Em abril de 2013, apresentou parada cardíaca ressuscitada, precedida de mal-estar geral e registro de taquicardia ventricular sustentada, tendo sido implantado desfibrilador com programação de marca-passo cardíaco por episódios de bradicardia (ICD-T – ICD com estimulação antibradicardia, antitaquicardia e choque) e receitados 600 mg de amiodarona por dia.

Cinco dias antes desse episódio, apresentou sangramento digestivo alto com hematemese e a endoscopia revelou úlcera gástrica sem sangramento ativo e com base limpa (Forrest III), com menor risco de ressangramento.

Apresentou choque apropriado em maio de 2014 e, como a paciente estivesse tomando dose de amiodarona abaixo da prescrita, essa foi aumentada. A paciente, contudo, não tolerou por dispnéia e foi indicado estudo eletrofisiológico para possível ablação de vias de manutenção de taquicardia ventricular sustentada.

A radiografia de tórax revelou congestão pulmonar e cardiomegalia mais acentuada (Figura 2).

O ecocardiograma (4 agosto 2014) revelou: aorta, 27 mm; átrio esquerdo, 43 mm; espessura do septo interventricular, 9 mm, e da parede posterior, 8 mm; diâmetros do ventrículo esquerdo, 68/57 mm; FEVE, 30%. O ventrículo esquerdo apresentava hipertrofia excêntrica e função sistólica diminuída à custa de aneurisma em parede infero-lateral (segmentos médio e basal) e aneurisma apical. O ventrículo direito foi descrito como normal. A valva mitral apresentava insuficiência de grau moderado. A pressão de artéria pulmonar foi 25 mmHg.

A angiotomografia de coronárias (28 julho 2014) não revelou lesões coronárias. No estudo eletrofisiológico (31 julho 2014), os extra-estímulos desencadearam taquicardia ventricular sustentada mal tolerada, que necessitou cardioversão elétrica. O mapeamento eletroanatômico revelou cicatriz associada a potenciais tardios baixos e lentos na parede lateral (médio e basal), ântero-lateral (médio e basal) e infero-lateral (médio e basal). Como havia muita proximidade com sub-ramos do ramo circunflexo, não foram realizados pulsos de radiofrequência por via epicárdica, os quais foram aplicados por via endocárdica. Após os procedimentos, novos estímulos não mais desencadearam taquicardia ventricular semelhante àquela inicialmente observada, contudo foram desencadeadas várias taquicardias de morfologias diferentes e mal toleradas que também necessitaram de cardioversão.

No retorno ambulatorial (novembro 2014), a paciente queixou-se de dispnéia aos grandes esforços e tontura às mudanças da posição supina para ortostática.

Palavras-chave

Doença De Chagas; Cardiomiopatia Chagásica; Insuficiência Cardíaca; Caquexia; Pneumonia.

Editor da Seção: Alfredo José Mansur (ajmansur@incor.usp.br)

Editores Associados: Desidério Favarato (dclfavarato@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.20180100

Correlação Anatomoclínica

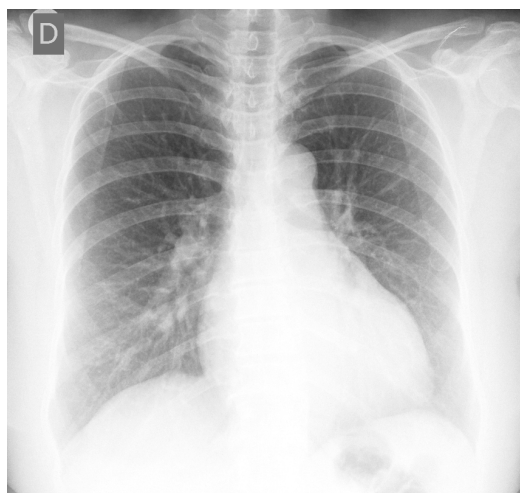


Figura 1 – RX tórax PA: aumento de trama vascular pulmonar e cardiomegalia (+++).

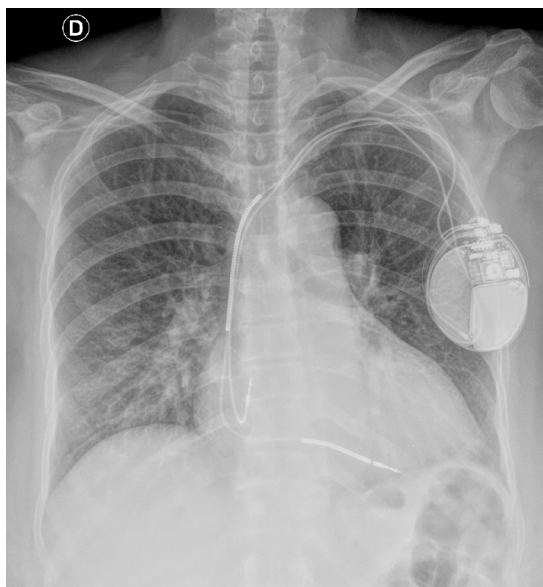


Figura 2 – RX tórax PA: presença de marca-passo cardíaco, piora da congestão pulmonar, cardiomegalia (+++).

O exame físico (11 novembro 2014) revelou: peso, 70 kg; altura, 1,7 m; pressão arterial, 102/80 mmHg; frequência cardíaca, 68 bpm. A ausculta pulmonar foi normal e a ausculta cardíaca mostrou ritmo cardíaco regular sem bulhas anormais e presença de sopro sistólico mitral (+ +/4+). O exame abdominal foi normal, sem edemas, pulsos palpáveis e simétricos. Pelas queixas e medidas de pressão arterial, foi suspensa a hidroclorotiazida e mantidas as outras medicações.

Os exames laboratoriais (outubro 2014) revelaram: hemoglobina, 13,2 g/dl; hematócrito, 43%; leucócitos, 7.220/mm³, com diferencial normal; plaquetas, 200.000/mm³; colesterol total,

180 mg/dl; HDL-colesterol, 73 mg/dl; LDL-colesterol, 88 mg/dl; triglicérides, 95 mg/dl; glicemia, 94 mg/dl; creatinina, 0,96 mg/dl; sódio, 141 mEq/l; potássio, 4,8 mEq/l; AST, 79 UI/l; ALT, 111 UI/l; ácido úrico, 4,2 mg/dl; proteína Creativa, 6,78 mg/l; TSH, 2,85 µg/ml; T4 livre, 1,62 mg/dl.

Em consultas ambulatoriais (outubro 2015 e 18 março 2016), estava sem queixas de dispnéia, dor precordial, palpitações ou síncope, mas ainda se queixava de tonturas. A avaliação do desfibrilador/marca-passo foi normal.

A radiografia de tórax (2015) revelou congestão pulmonar e cardiomegalia (Figura 3).

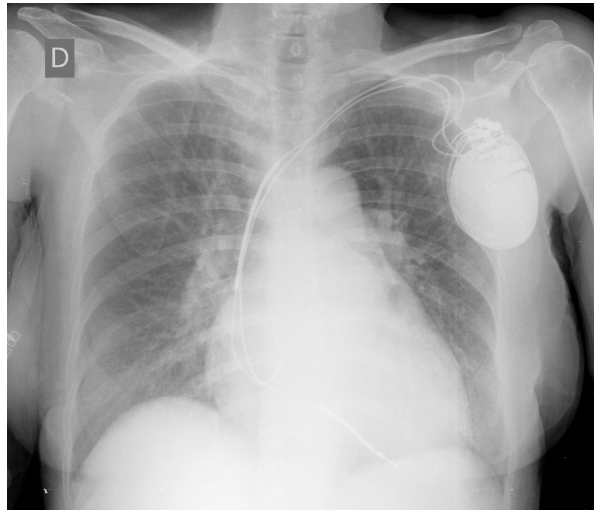


Figura 3 – RX tórax PA: aumento e cefalização da trama vascular pulmonar.

A paciente foi internada em 22 de setembro de 2016 para tratamento de descompensação da insuficiência cardíaca e broncopneumonia. Referia piora progressiva da dispneia até ocorrer aos pequenos esforços. Negava dor torácica ou febre, mas referia tosse seca, inapetência e perda de peso. O exame físico revelou paciente emagrecida, em regular estado geral, taquipneica, peso de 53 kg, frequência cardíaca de 72 bpm, pressão arterial de 95/60 mmHg, saturação de O₂ de 92%, crepitações em bases pulmonares, bulhas cardíacas rítmicas, com presença de sopro sistólico mitral (+++/6+). O abdome era flácido, com fígado doloroso, palpado a 2 cm do rebordo costal. Havia edema (+++/4+) em membros inferiores.

Fazia uso de amiodarona (200 mg), enalapril (5 mg), hidroclorotiazida (25 mg), levotiroxina (25 µg), metoprolol (100 mg), sinvastatina (20 mg), varfarina (5 mg).

O ECG (22 setembro) revelou: ritmo sinusal; frequência cardíaca, 63 bpm; sinais indiretos de sobrecarga atrial direita (Peñaloza-Tranchesi); baixa voltagem dos complexos QRS no plano frontal; provável área eletricamente inativa lateral; bloqueio da divisão ântero-superior do ramo esquerdo (Figura 4). O ECG de alguns dias depois revelou marca-passo funcionante com estímulo atrial se propagando para o ventrículo (AAI) (Figura 5).

A radiografia de tórax (22 setembro 2016) revelou presença de desfibrilador/marca-passo com eletrodos em átrio e ventrículo esquerdos, congestão pulmonar, área de hipotransparência sugestiva de pneumonia em campo pulmonar inferior direito (broncograma aéreo), elevação do brônquio-fonte esquerdo (sugestivo de aumento de átrio esquerdo) e aumento global de área cardíaca, com maior participação do ventrículo direito (Figura 6).

Os exames laboratoriais (22 setembro) revelaram: hemoglobina, 8,2 g/dl; hematócrito, 26%; leucócitos, 17.500/mm³ (neutrófilos 79%, eosinófilos 0%, linfócitos 15% e monócitos 6%); plaquetas, 344.000/mm³; ureia, 33 mg/dl; creatinina, 0,71 mg/dl; AST, 148 UI/l; ALT, 136 UI/l; gama GT, 36 UI/l; fosfatase

alcalina, 75 mg/dl; proteínas totais, 6,9 g/dl; albumina, 3,1 g/dl; proteína C reativa, 124,39 mg/l; sódio, 140 mEq/l; potássio, 3,6 mEq/l. Gasimetria arterial: pH 7,54; pCO₂ 31,1 mmHg; pO₂ 62,3 mmHg; saturação de O₂, 93%; bicarbonato, 26,2 mmol/l; excesso de base, 3,9 mmol/l.

Devido à suspeita diagnóstica de pneumonia, foram iniciados os antibióticos ceftriaxona e claritromicina.

A paciente evoluiu com melhora da dispneia e do edema, mas com episódios de hipotensão arterial e persistência da tosse seca e de hipertermia discreta (37,6°C).

A avaliação do desfibrilador/marca-passo revelou que haviam ocorrido 14 episódios de taquicardia ventricular em julho de 2016: 12 abolidos por “burst” (estímulos com alta frequência) e 2 com choques de 31 J.

O ecocardiograma (26 setembro 2016) revelou: aorta, 26 mm; átrio esquerdo, 60 mm; ventrículo direito basal 43 mm e médio 33 mm; espessura de septo interventricular, 10 mm; parede posterior, 7 mm; ventrículo esquerdo (diást/síst), 73/60 mm; FEVE, 40%. Havia aumento acentuado de átrios, ventrículo esquerdo dilatado com discinesia de parede lateral (segmento basal), acinesia inferior (segmento basal) e aneurisma de ápice. Ventrículo direito de função normal. As valvas mitral e tricúspide apresentavam insuficiência acentuada por falha de coaptação de cúspides. A pressão sistólica de artéria pulmonar foi estimada em 47 mmHg. Não foram observadas alterações no pericárdio.

Nos dias subsequentes à internação, os exames laboratoriais continuaram a demonstrar leucocitose (ao redor de 19000), anemia, hipoalbuminemia (1,9 g/dl) e proteína C reativa elevada (acima de 150 mg/l).

Nova radiografia revelou hipotransparência nodular em base direita (Figura 7).

A tomografia de tórax (28 setembro 2016) revelou: presença de marca-passo com eletrodos endocavitários em câmaras direitas, dilatação do tronco da pulmonar

Correlação Anatomoclínica

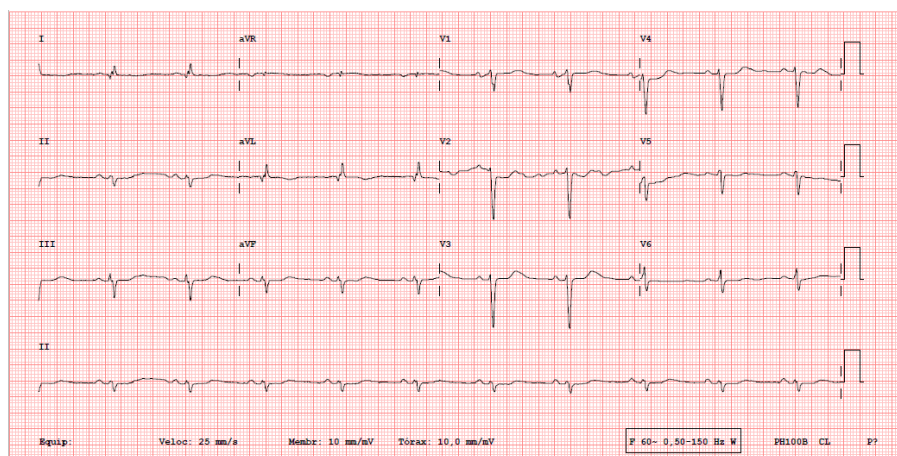


Figura 4 – ECG: ritmo sinusal, baixa voltagem dos complexos QRS no plano frontal, provável área eletricamente inativa lateral, bloqueio de ramo direito, bloqueio da divisão ântero-superior do ramo esquerdo.

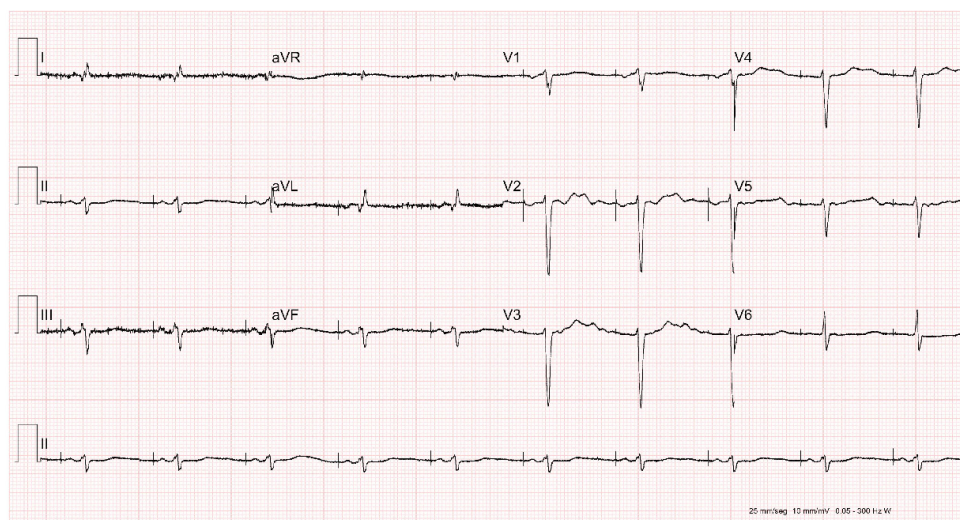


Figura 5 – ECG: marcapasso funcionando com estímulo atrial propagando normalmente para ventrículo.

(41 mm); traqueia e brônquios principais permeáveis e de calibre normal, além de espessamento difuso da parede dos brônquios, hilos pulmonares aumentados, calcificações hilares podendo ser linfonodais sequelares. Havia nódulo irregular medindo cerca de 2,3x2,5x1,9 cm na transição entre o segmento medial e o lateral do lobo médio e opacidade em vidro fosco difusa com espessamentos septais de permeio, notadamente nas bases, compatíveis com congestão. Existia ainda área hiperdensa periférica, junto à superfície pleural do lobo superior direito, sugestiva de sangramento parenquimatoso subagudo ou, ainda, depósito de amiodarona. A vascularização pulmonar estava aumentada e havia pequeno derrame pleural bilateral. Descritos também nódulos hipoatenuantes hepáticos de avaliação limitada neste estudo sem contraste, além de

calcificações nodulares esparsas no parênquima hepático, que apresenta densidade difusamente aumentada (aspecto sugestivo com depósito de amiodarona no parênquima). Dilatação das veias cava inferior e hepáticas. Ectasia da vesícula biliar. Não havia linfonodomegalias. O coração era aumentado difusamente com predomínio de átrio esquerdo.

Como a paciente estivesse muito emagrecida, com diminuição moderada da FEVE e imagem pulmonar alterada, iniciou-se a pesquisa de causas de síndromes consumptivas outras que não a insuficiência cardíaca. Os exames do escarro (três amostras em dias diferentes) foram negativos para bacilos álcool-ácido resistentes. A bacterioscopia do escarro revelou flora habitual local: bacilos Gram-positivos, cocos Gram-positivos, bacilos Gram-negativos, diplococos Gram-negativos e cocobacilos Gram-negativos.

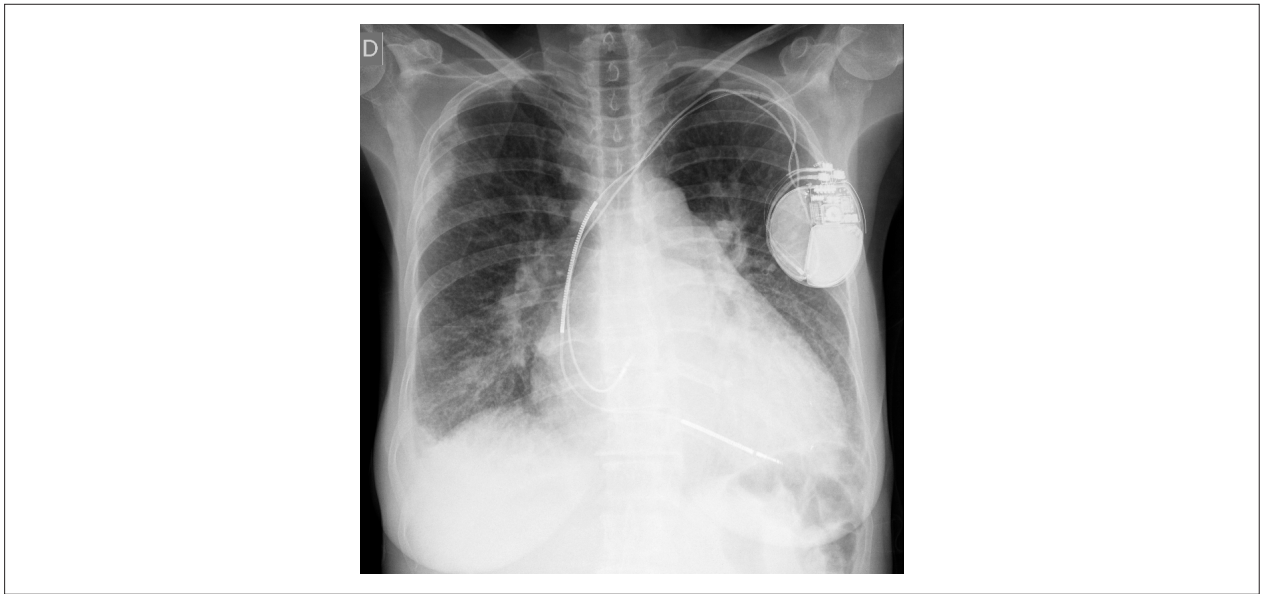


Figura 6 – RX tórax PA: presença de marcapasso cardíaco, congestão pulmonar e cardiomegalia (+++/+4).

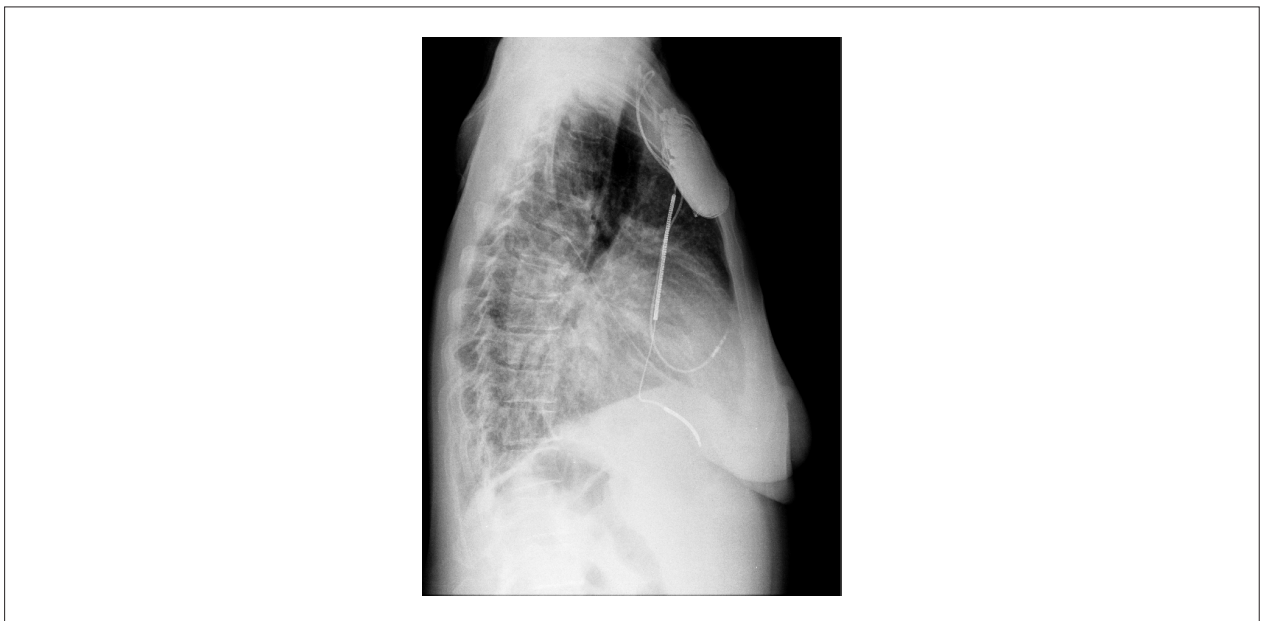


Figura 7 – RX tórax perfil: semelhantes às anteriores, somente diferindo pela presença de hipotransparência arredondada em base direita.

A paciente foi submetida a biópsia do nódulo pulmonar (12 outubro 2016), que revelou processo inflamatório crônico granulomatoso com extensa área de necrose. A pesquisa de fungos foi negativa e a de BAAR estava em andamento.

Na noite de 12 de outubro de 2016, cerca de 12 horas após a biópsia, a paciente acordou com mal-estar indefinido. Os sinais vitais iniciais eram pressão arterial de 50/40 mmHg, saturação de O₂ de 99% com cateter de O₂, taquicardia e taquipneia. Evoluiu para parada cardiorrespiratória com ritmo elétrico sem pulso. Mesmo com realização de ressuscitação, evoluiu para assistolia e faleceu.

Aspectos clínicos

Iniciamos a discussão pela lista de problemas: 60 anos, dispneia, tosse seca, perda ponderal, subfebril, anemia, aumento dos hilos pulmonares, calcificações hilares (linfonodos sequelares) e nódulo pulmonar (granuloma com necrose). Como antecedentes, existiam doença de Chagas (não havia confirmação, pois não tinha sorologia para doença de Chagas), hipertensão arterial sistêmica, insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida, com áreas de acinesia e aneurisma de ponta e taquicardia ventricular sustentada prévia.

Correlação Anatomoclínica

Dentre as doenças granulomatosas, a sarcoidose possui sintomas inespecíficos, como febre, emagrecimento, sudorese noturna e fadiga. Outros sintomas dependem dos órgãos acometidos, como no comprometimento pulmonar (tosse seca, dispneia, dor torácica), ocular (dor ocular, distúrbios da visão), cutâneo, musculoesquelético (dores articulares, mialgias) e linfonodomegalia.¹ Embora o acometimento cardíaco seja diagnosticado em porcentual que varia de 5% a 10% dos casos, em achados de autópsias atinge valores entre 10% e 76%, podendo provocar bloqueio de ramo, distúrbios da repolarização, arritmias e cardiomiopatia.^{2,3} A sarcoidose cardíaca isolada pode ocorrer em até 25% dos casos e, portanto, a ausência de sarcoidose extracardíaca não exclui o acometimento do coração.^{4,5}

A característica clínica mais comum da sarcoidose cardíaca é a insuficiência cardíaca biventricular, com ou sem evidência de envolvimento não cardíaco. Além disso, a regurgitação mitral pode ser grave e causada por envolvimento do músculo papilar, uma possibilidade para a insuficiência mitral da paciente.⁶ Arritmias ventriculares (taquicardia ventricular sustentada ou não sustentada e batimentos prematuros ventriculares) são a segunda apresentação clínica mais comum da sarcoidose cardíaca, ocorrendo em aproximadamente 30% dos casos.⁷

Os achados ecocardiográficos em pacientes com sarcoidose cardíaca são variáveis e podem incluir áreas focais de edema, resultando em aumento da espessura da parede e mimetização de cardiomiopatia hipertrófica (por exemplo, hipertrofia septal assimétrica), ou, em padrões mais avançados de envolvimento, áreas focais de acinesia, discinesia ou aneurisma.⁸

Apesar de ter sido muitas vezes descrito como uma cardiomiopatia restritiva, o fenótipo mais comum da doença cardíaca sarcoidótica é a cardiomiopatia dilatada, com ocasional formação de aneurisma.⁶

Como a descrição dessa doença citada acima possui muitos pontos em comum com os achados da paciente, a hipótese aventada é de sarcoidose sistêmica com acometimento cardíaco e pulmonar, não se podendo afastar as causas infecciosas do acometimento respiratório, dentre elas, a mais comum e prevalente ainda no Brasil, a tuberculose, que também forma granulomas.

Deve ser salientado, no entanto, que os granulomas sarcoidóticos são em geral “duros”, ou seja, não apresentam necrose, e que, portanto, a biópsia ganglionar não favorece esse diagnóstico. (Dr. Gustavo Alonso Arduine)

Hipótese diagnóstica: sindrômica: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; etiológica: sarcoidose sistêmica (cardíaca e pulmonar). (Dr. Gustavo Alonso Arduine)

Quadro final: Choque misto: séptico e cardiogênico (Dr. Gustavo Alonso Arduine)

Necrópsia

A necrópsia mostrou paciente emagrecida, com sinal cutâneo de punção torácica por agulha em hemitórax direito. À abertura do tórax observou-se presença de coágulos sanguíneos na pleura parietal e coleção de sangue na cavidade pleural direita, totalizando cerca de 1400 ml.

O exame do coração revelou cardiomegalia moderada (450 g de peso), com dilatação biventricular discreta e aneurisma com afilamento da parede miocárdica lateral esquerda em uma área de aproximadamente 4x3 cm (Figura 8). Nesse local, encontramos substituição fibrosa do miocárdio. A valva mitral mostrava sinais de insuficiência secundária à dilatação do anel. Nas câmaras direitas, havia cabos metálicos de marca-passo, um deles impactado no átrio e o outro na porção trabeculada do ventrículo (Figura 9). Na sua passagem pela valva tricúspide, o cabo estava a ela aderido e recoberto por bainha de tecido esbranquiçado. Não havia trombos cavitários.

O exame dos pulmões revelou a presença de um nódulo mal delimitado de coloração pardacenta e com centro necrótico no lobo médio direito, medindo 2,5 cm no maior eixo (Figura 10).

Os linfonodos hilares e subcarinais estavam aumentados de volume, eram confluentes e exibiam extensas áreas nodulares e esbranquiçadas (Figura 11).

O fígado exibia superfície finamente granulosa e pesou 2.223 g.

Ao exame histológico do miocárdio, havia hipertrofia de cardiomiócitos com fibrose focal de intensidade variável. Discreto infiltrado inflamatório miocárdico estava presente focalmente.

A avaliação microscópica dos pulmões e dos linfonodos mostrou inflamação crônica granulomatosa extensa com necrose caseosa, inclusive na área nodular do parênquima pulmonar (Figura 12). A pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes foi positiva, com pequena quantidade de bacilos nas lesões caseosas (não demonstrados).

Ainda microscopicamente, o fígado mostrou transformação nodular difusa, com expansão dos espaços-porta e lesão difusa de hepatócitos caracterizada pela presença de múltiplos corpos eosinofílicos citoplasmáticos (corpúsculos de Mallory) (Figura 13). (Profa. Dra. Vera Demarchi Aiello)

Diagnósticos anatomopatológicos:

- Cardiopatia crônica de provável etiologia chagásica com aneurisma da parede lateral;
- Tuberculose produtivo-caseosa em pulmões e linfonodos mediastinais;
- Hepatopatia crônica em cirrotização, com características de lesão celular secundária ao uso crônico de amiodarona;
- Hemotórax. (Profa. Dra. Vera Demarchi Aiello)

Comentários

A paciente em questão apresentava cardiopatia crônica com arritmia e tratamento específico com marca-passo e drogas antiarrítmicas. O agravamento da sua condição clínica deveu-se ao desenvolvimento de tuberculose produtivo-caseosa em pulmões e linfonodos mediastinais, que foi motivo da investigação diagnóstica final. A hipótese clínica de sarcoidose foi afastada pelo achado dos agentes infecciosos (bacilos álcool-ácido resistentes) nas lesões granulomatosas.

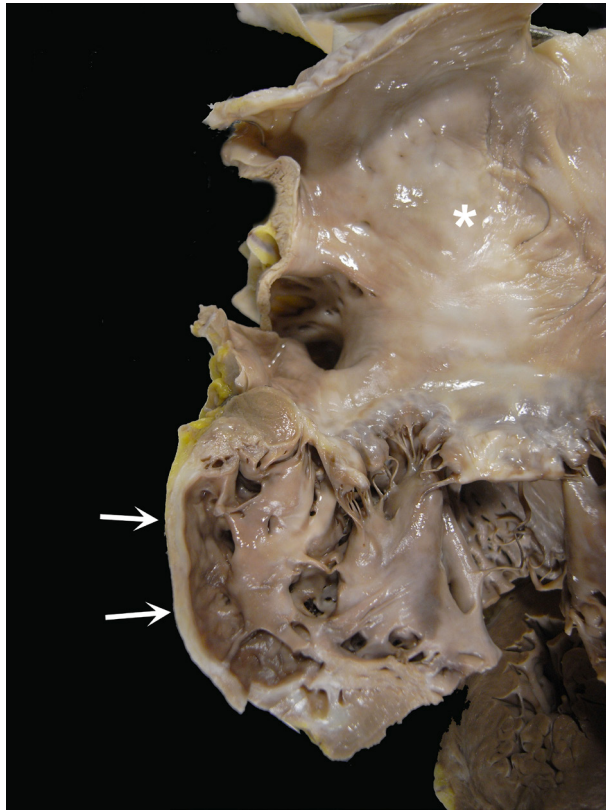


Figura 8 – Aspecto macroscópico da lesão afilada da parede lateral do ventrículo esquerdo, onde há substituição fibrosa do miocárdio (setas). O átrio esquerdo (asterisco) está bastante dilatado.



Figura 9 – Câmaras cardíacas direitas com dois cabos metálicos de marcapasso endocárdico, um impactado no átrio e outro no ápice do ventrículo. T- valva tricúspide.

Correlação Anatomoclínica

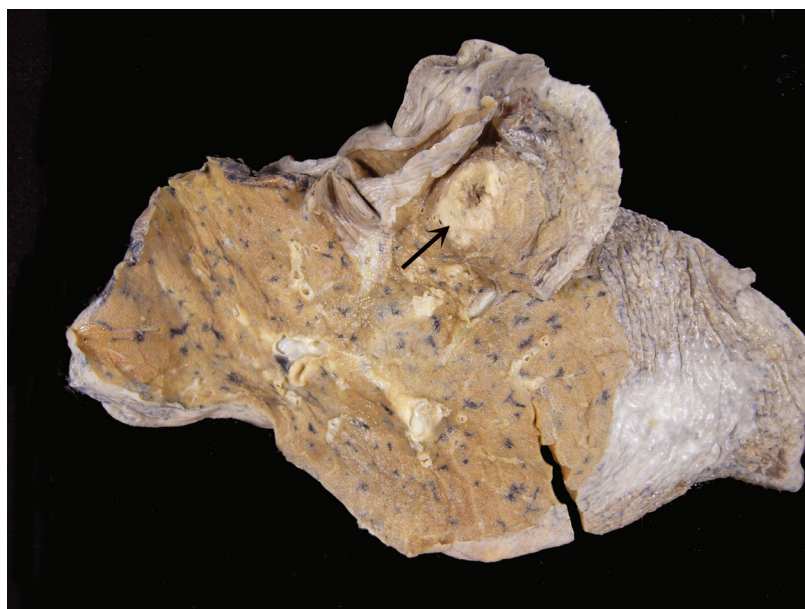


Figura 10 – Superfície de corte do pulmão com lesão nodular mostrando centro necrótico (seta).

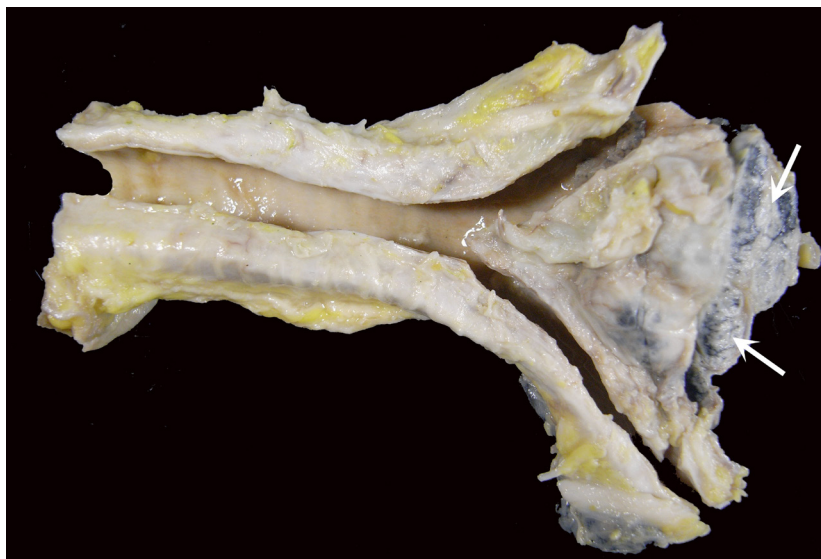


Figura 11 – Traqueia aberta pela face posterior. Em região subcarinal, há linfonodos confluentes com áreas nodulares esbranquiçadas (setas).

Embora não existisse miocardite difusa ao exame histológico, o diagnóstico mais provável é mesmo a cardiopatia chagásica, a julgar pelo aspecto morfológico macroscópico com substituição fibrosa da parede lateral/inferior do ventrículo esquerdo e pela presença de fibrose intersticial difusa, embora tais achados não sejam característicos.

Os achados histológicos no parênquima hepático apontam para um tipo de lesão celular descrita na toxicidade a drogas. Como existe relato de esta paciente ter recebido amiodarona no decorrer da sua doença, concluímos que essa droga está relacionada à lesão hepática. Esse tipo de lesão é caracterizado por transformação nodular (cirrose) e por hepatite com numerosos

Correlação Anatômoclínica

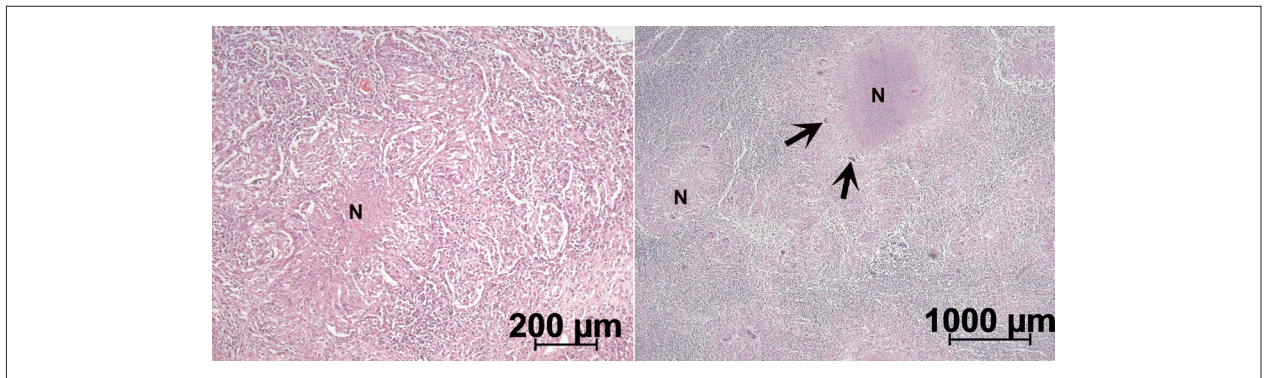


Figura 12 – Inflamação crônica granulomatosa em pulmão (painel esquerdo) e linfonodo (painel direito). Notam-se numerosas células gigantes (setas) e focos de necrose caseosa (N). Coloração pela hematoxilina-eosina, aumentos das objetivas 10X e 5X.

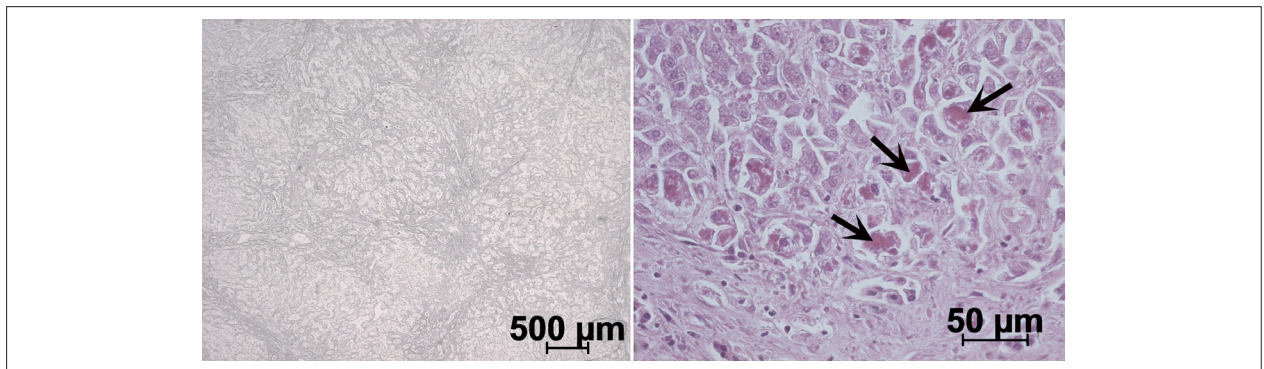


Figura 13 – Fotomicrografias do fígado. No painel da esquerda nota-se transformação nodular do parênquima e, no da direita, hepatócitos com múltiplos corpúsculos avermelhados (corpúsculos de Mallory - setas). Coloração pela reticulina (painel da esquerda) e pela hematoxilina-eosina (painel da direita). Aumentos das objetivas respectivamente 5X e 40X.

corpúsculos de Mallory. Tais corpúsculos eram no passado conhecidos como tendo associação com a etiologia alcoólica da hepatopatia; porém, diversos estudos mostraram o papel patogênico da amiodarona e seus metabólitos no desenvolvimento da doença hepática.^{9,10} O acúmulo dessas substâncias se dá em hepatócitos, células de Kupffer e células ductais, havendo inibição da remoção de lipídeos lisossomais. A hepatotoxicidade acontece em 1% a 3% dos pacientes tratados com amiodarona, e parece ser

dependente da dose (acumulativa). Já para toxicidade pulmonar, a prevalência é maior e estimada em 5% a 7%. Acreditamos que a lesão hepática deva ter contribuído para as alterações da coagulação que culminaram no hemotórax.

Infelizmente não houve tempo suficiente para iniciar o tratamento específico contra tuberculose, que poderia trazer impacto positivo na evolução dessa paciente. (Profa. Dra. Vera Demarchi Aiello)

Referências

1. Thomas KW, Hunninghake GW. Sarcoidosis. JAMA. 2003;289(24):3300-03.
2. Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. N Engl J Med. 1997;336(17):1224-34. Erratum in: N Engl J Med. 1997;337(2):139.
3. Dengue JC, Baughman RP, Lynch JP 3rd. Cardiac involvement in sarcoidosis. Semin Respir Crit Care Med. 2002;23(6):513-27.
4. Okada DR, Bravo PE, Vita T, Agarwal V, Osborne MT, Taqueti VR, et al. Isolated cardiac sarcoidosis: A focused review of an under-recognized entity. J Nucl Cardiol. 2016 Sep 9. [Epub ahead of print].
5. Kandolin R, Lehtonen J, Graner M, Schildt J, Salmenkivi K, Kivistö SM, et al. Diagnosing isolated cardiac sarcoidosis. J Intern Med. 2011;270(5):461-8.
6. Juneau D, Nery P, Russo J, de Kemp RA, Leung E, Beanlands RS, et al. How common is isolated cardiac sarcoidosis? Extra-cardiac and cardiac findings on clinical examination and whole-body ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. Int J Cardiol. 2018 Feb 15;253:189-193.
7. Kandolin R, Lehtonen J, Airaksinen J, Vihinen T, Miettinen H, Ylitalo K, et al. Cardiac sarcoidosis: epidemiology, characteristics, and outcome over 25 years in a nationwide study. Circulation. 2015;131(7):624-32.
8. Agarwal A, Sulemanjee NZ, Cheema O, Downey FX, Tajik AJ. Cardiac sarcoid: a chameleon masquerading as hypertrophic cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy in the same patient. Echocardiography. 2014;31(5):E138-41.
9. Vorperian VR, Havighurst TC, Miller S, January CT. Adverse effects of low dose amiodarone: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 1997;30(3):791-8.
10. Hussain N, Bhattacharyya A, Prueksaritanond S. Amiodarone-induced cirrhosis of liver: what predicts mortality? ISRN Cardiol. 2013;2013:617943.



Miocardite Eosinofílica: Relato de Caso e Revisão da Literatura

Eosinophilic Myocarditis: Clinical Case and Literature Review

Paulo Dinis, Rogério Teixeira, Luís Puga, Carolina Lourenço, Maria Carmo Cachulo, Lino Gonçalves

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Hospital Geral, Coimbra - Portugal

Introdução

A miocardite eosinofílica é uma doença rara e potencialmente letal, que se caracteriza pela infiltração do miocárdio por eosinófilos.¹ A associação entre a eosinofilia e a lesão miocárdica está bem estabelecida, podendo apresentar diversas etiologias, desde hipersensibilidade e doenças autoimunes até neoplasias e infeções.^{1,2} Em alguns casos a etiologia permanece desconhecida, denominando-se síndrome hipereosinofílica idiopática. As manifestações clínicas apresentam um amplo espectro, desde sintomatologia leve até sintomas graves como dor retroesternal, perturbações do ritmo, e morte súbita.^{2,3} O diagnóstico definitivo é realizado por meio da biópsia endomiocárdica.¹ A ressonância magnética cardíaca é uma alternativa válida, identificando as principais alterações estruturais provocadas pela miocardite.⁴ O tratamento engloba a terapêutica neuro-humoral, o manejo das complicações cardíacas, e em casos selecionados a corticoterapia sistémica.⁵ A seguir apresentamos o caso de um paciente com sintomatologia sugestiva de infarto do miocárdio, mas que no decorrer da investigação teve o diagnóstico de miocardite eosinofílica.

Relato de caso

Paciente de 79 anos, do género feminino, que recorreu ao Serviço de Urgência com queixas de epigastralgia com duas semanas de evolução, e agravamento na última madrugada. Negava outra sintomatologia acompanhante. Como antecedentes pessoais apresentava dislipidemia não medicada, e asma intrínseca com início na idade adulta. Estava medicada com broncodilatadores e uma associação de um B₂-agonista com corticoide inalado em baixas doses.

Ao exame objetivo apresentava taquicardia, confirmada no eletrocardiograma, com ritmo sinusal de 125 batimentos por minuto. Analiticamente com leucocitose ($13,2 \times 10^3/\text{uL}$) e eosinofilia ($2,8 \times 10^3/\text{uL}$ ou 23%), proteína C-reativa (0,8 mg/dL) e elevação dos marcadores de necrose miocárdica (troponina I de 7,6 ng/mL). O ecocardiograma transtorácico revelou uma disfunção sistólica grave do

ventrículo esquerdo com fração de ejeção estimada em 30-35%, hipocontratilidade do septo interventricular e um aumento da espessura concêntrica das paredes ventriculares. Não era evidente doença valvular. Foi colocada como primeira hipótese tratar-se de uma síndrome coronária aguda, pelo que foi iniciada terapêutica anti-iscémica com dupla antiagregação plaquetar, enoxaparina e a paciente foi alocada a uma estratégia invasiva. A coronariografia não revelou doença coronária epicárdica. Após isto, o diagnóstico de miocardite eosinofílica numa paciente com componente atópico conhecido era provável. Foi admitida em regime de internação para tratamento e estudo. Iniciou-se terapêutica neuro-humoral, beta-bloqueante e diurética, mantendo-se a aspirina.

No terceiro dia de internação realizou ressonância magnética cardíaca que identificou focos subepicárdicos de edema e de realce tardio no miocárdio do ventrículo esquerdo (Figura 1); mostrou também um pequeno derrame pericárdico na parede livre do ventrículo direito. A fração de ejeção foi quantificada em 33%. No mesmo dia foi submetida a uma biópsia endomiocárdica com colheita de fragmentos de miocárdio do ventrículo direito, cujo resultado confirmou o diagnóstico de miocardite eosinofílica (Figura 2). Iniciou corticoterapia sistémica com prednisolona endovenosa (1 mg/kg/dia) com progressiva melhoria do seu estado geral. No 12º dia de internação repetiu o ecocardiograma que demonstrou melhoria ligeira da função sistólica global do ventrículo esquerdo (fração de ejeção estimada em 35-40%). Teve alta medicada para o domicílio com prednisolona em esquema de desmame, e com consulta de seguimento de cardiologia e doenças autoimunes.

O estudo serológico autoimune realizado foi negativo. Após sete meses de corticoterapia, o ecocardiograma apresentou melhoria significativa (fração de ejeção estimada em 45-50%), e diminuição da hipertrofia concêntrica.

Discussão

No caso descrito a paciente tinha antecedentes de asma, o qual pode ter sido o ponto de partida para a hipereosinofilia. Também apresentava um desconforto epigástrico, que pode ser uma apresentação atípica de uma síndrome coronária aguda.⁶ Os achados eletrocardiográficos encontrados, taquicardia sinusal, não são específicos nem sensíveis.¹ Analiticamente era evidente a leucocitose e a eosinofilia com elevação da troponina I, que é explicada pela infiltração dos eosinófilos no miocárdio. Esta infiltração permite a libertação de grânulos tóxicos, proteínas catiónicas, citocinas pró-inflamatórias e radicais livres de oxigénio que vão provocar disfunção a nível mitocondrial, lesão e necrose dos miócitos.⁷

Palavras-chave

Eosinofilia, Miocardite, Síndrome Hipereosinofílica / mortalidade, Síndrome Hipereosinofílica / tratamento farmacológico, Imagem por Ressonância Magnética.

Correspondência: Paulo Dinis •

Rua Vila de Manteigas, nº 28, 2º Dto. CEP 6300-617, Guarda – Portugal

E-mail: paulogdinis@gmail.com

Artigo recebido em 09/05/2017, revisado em 08/06/2017, aceito em 13/06/2017

DOI: 10.5935/abc.20180089

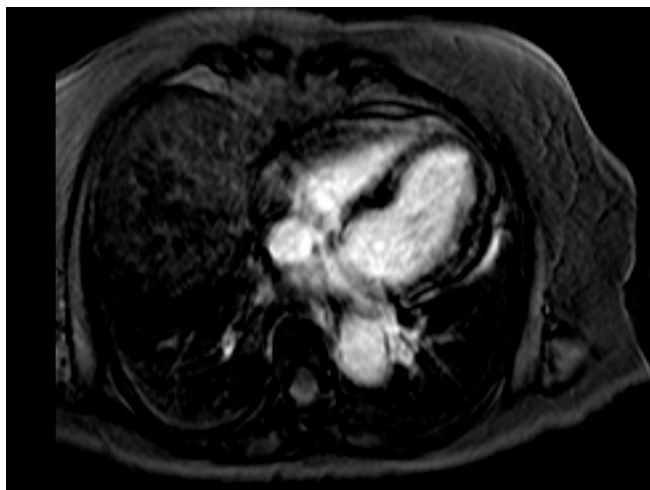


Figura 1 – Ressonância magnética cardíaca com focos subepicárdicos de edema e de realce tardio do miocárdio no ventrículo esquerdo.

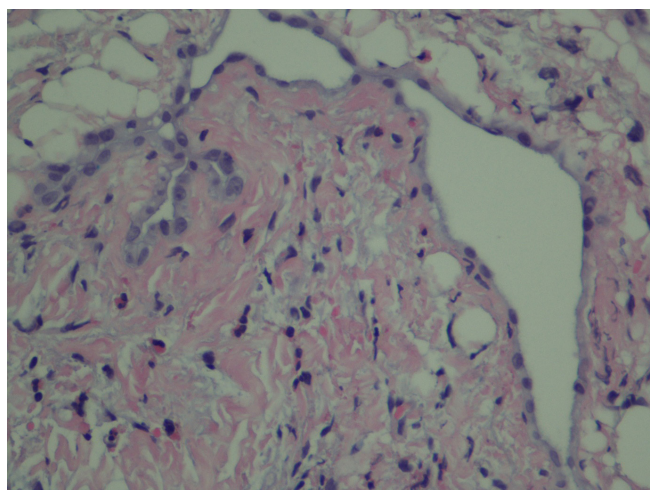


Figura 2 – Biópsia endomiocárdica com presença de eosinófilos.

Os exames complementares de diagnóstico são importantes na avaliação desta patologia. O ecocardiograma possibilita excluir outras causas, monitorar a dimensão das cavidades, a espessura das paredes ventriculares, presença de derrame pericárdico e avaliar a função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo. A ressonância magnética cardíaca proporciona uma combinação de segurança, definição anatômica e caracterização tecidual do miocárdio.⁴ Permitiu identificar o edema e os focos difusos de realce tardio que refletiam a necrose e fibrose do miocárdio.⁴ A presença de derrame pericárdico e disfunção sistólica do ventrículo esquerdo reforçam a evidência de se tratar de uma miocardite. Em pacientes estáveis é razoável realizar a ressonância magnética cardíaca antes da biópsia, visto que a primeira pode ajudar a identificar patologia focal por meio do realce tardio.

No entanto, em pacientes instáveis a biópsia deve ser prioritária.¹ A biópsia endomiocárdica é o único método que permite o diagnóstico definitivo e a identificação da etiologia subjacente. Tem uma sensibilidade estimada em 50% devido a erros da amostra.^{1,2} Apesar de ser o *gold standard*, na prática clínica nem sempre é realizada, existindo recomendações^{1,8} para a sua execução, que são dependentes da clínica e dos resultados dos exames complementares. A apresentação pseudo-isquêmica da paciente, com elevação dos marcadores de necrose miocárdica e exclusão de doença coronária epicárdica, e as alterações nos exames de imagem verificados, preenchem os critérios para realização da biópsia.^{1,8,9} Nestes casos, a ressonância magnética cardíaca e a biópsia endomiocárdica em conjunto apresentam sinergias que ultrapassam as limitações que cada exame apresenta separadamente.⁹

Relato de Caso

O tratamento e prognóstico da miocardite eosinofílica depende da sua etiologia. Na fase aguda é importante a restrição da atividade física.¹ Em doentes selecionados, particularmente os que apresentam virologia negativa e suspeita de etiologia autoimune, o tratamento precoce com corticoides tem apresentado resultados favoráveis.^{5,10} Devido à estabilidade clínica e hemodinâmica da paciente, e após exclusão infecciosa, decidimos protelar o início dos corticoides até à confirmação da miocardite eosinofílica. Na literatura está descrito que um período de terapêutica imunossupressora de seis meses pode trazer melhorias significativas ao nível da função ventricular esquerda (aumento de 15-20% da fração de ejeção),¹⁰ o que foi o verificado neste caso. Permanece a dúvida se esta melhoria se deve apenas ao corticoide ou se também está associada ao início de terapêutica para a insuficiência cardíaca, nomeadamente os beta-bloqueantes. O mecanismo de ação dos corticoides na miocardite não está totalmente esclarecido, no entanto pensa-se que interferem com a eosinofiloiose; antagonizam as vias de desenvolvimento e maturação; e promovem a redistribuição dos eosinófilos do sangue periférico.¹⁰

Durante o seguimento, todos os pacientes devem ser sujeitos a avaliações clínicas com eletrocardiograma e ecocardiograma. Se houver agravamento clínico ou imagiológico, poderá ser necessário a reinternação hospitalar

e a repetição da ressonância magnética cardíaca e/ou da biópsia endomiocárdica.^{1,9}

Conclusão

A miocardite eosinofílica é uma patologia rara, sub-diagnosticada, e que pode ser letal se não for detectada e tratada a tempo.

Contribuição dos autores

Obtenção de dados e Redação do manuscrito: Dinis P, Puga L; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Dinis P, Teixeira R, Lourenço C, Cachulo MC, Gonçalves 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 académica

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

Referências

1. Caforio A, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix S, et al; European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013;34(33):2636-48, 2648a-2648d. doi: 10.1093/eurheartj/ehd210.
2. Rezaizadeh H, Sanches-Ross M, Kaluski E, Klapholz M, Haider B, Gerula C. Acute eosinophilic myocarditis: diagnosis and treatment. *Acute Card Care*. 2010;12(1):31-6. doi: 10.3109/17482940903578998.
3. Thambidorai SK, Korlakunta HL, Arouni AJ, Hunter WJ, Holmberg MJ. Acute eosinophilic myocarditis mimicking myocardial infarction. *Tex Heart Inst J* 2009;36(4):355-7. PMID: 19693316.
4. Friedrich MG, Sechtem U, Schultz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, et al; International Consensus Group on Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White paper. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(17):1475-87. doi: 10.1016/j.jacc.2009.02.007.
5. Aggarwal H, Jain D, Kaverappa V, Jain P, Kumar A, Yadav S, et al. Idiopathic hyper eosinophilic syndrome presenting as severe Loeffler's endocarditis. *Arq Bras Cardiol*. 2013;100(4):e43-6. PMID: 23681213.
6. El-Menyar A, Zubaid M, Sulaiman K, AlMahmeed W, Singh R, Alsheikh-Ali AA, et al; Gulf Registry of Acute Coronary Events (Gulf RACE) Investigators. Atypical presentation of acute coronary syndrome: a significant independent predictor of in-hospital mortality. *J Cardiol*. 2011;57(2):165-71. doi: 10.1016/j.jjcc.2010.11.008.
7. Arima M, Kanoh T. Eosinophilic myocarditis associated with dense deposits of eosinophilic cationic protein (ECP) in endomyocardium with high serum ECP. *Heart*. 1999;81(6):669-71. PMID: 10336931.
8. Butterfield JH, Kane GC, Weiler CR. Hypereosinophilic syndrome: endomyocardial biopsy versus echocardiography to diagnose cardiac involvement. *Postgrad Med*. 2017;129(5):517-23. doi: 10.1080/00325481.2017.1317215.
9. Baccouche H, Mahrholdt H, Meinhardt G, Merher R, Voehringer M, Hill S, et al. Diagnostic synergy of non-invasive cardiovascular magnetic resonance and invasive endomyocardial biopsy in troponin-positive patients without coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2009;30(23):2869-79. doi: 10.1093/eurheartj/ehp328.
10. Frustaci A, Russo M, Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. *Eur Heart J*. 2009;30(16):1995-2002. doi: 10.1093/eurheartj/ehp249.



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

Diagnóstico Desafiador de Infarto do Miocárdio Devido à Artéria Circunflexa Esquerda Anômala

Challenging Diagnosis of Myocardial Infarction Due to Anomalous Left Circumflex Artery

Maksymilian P. Opolski,¹ Kajetan Grodecki,² Mateusz Spiewak,¹ Mariusz Furmanek,³ Ilona Michalowska¹

Institute of Cardiology,¹ Varsóvia, Polônia

Medical University of Warsaw,² Varsóvia, Polônia

Medical Center for Postgraduate Education,³ Varsóvia, Polônia

Homem de 45 anos sem história médica apresentou dor torácica retroesternal e elevação do segmento ST em derivações inferolaterais no ECG. A angiografia coronária invasiva, juntamente com a tomografia de coerência óptica realizada como parte do estudo clínico, mostraram artérias coronárias normais, e foi diagnosticado infarto do miocárdio com artérias coronárias não obstrutivas (MINOCA) (Figura 1 A-B). Devido à dor torácica contínua, foi realizada uma angiografia por tomografia computadorizada de descarte triplo (CTA) para excluir a dissecação aórtica e a embolia pulmonar. Aliás, detectou-se uma artéria circunflexa esquerda anômala (CxE) que se originou no seio direito de Valsalva com suspeita de estenose grave (Figura 1 C-E). A angiografia seletiva da CxE confirmou uma lesão grave no segmento distal do vaso (Figura 1 F), no entanto, dada a resolução dos sintomas do paciente, foi tomada a decisão de terapia médica com agentes antiplaquetários duplos. Na alta, a ressonância magnética cardíaca revelou uma fração de ejeção do ventrículo esquerdo (53%) ligeiramente reduzida, com edema miocárdico e infarto transmural da parede lateral basal e média (Figura 1 G-H).

CxE surgindo do seio aórtico direito é uma anomalia coronária mais frequente (AAC) encontrada em até 0,7% da população.

Embora a CxE anômala seja considerada benigna, o ângulo severo e o curso tortuoso dos vasos podem predispor a aterosclerose acelerada. Neste caso, a CxE anômala foi omitida devido à canulação super seletiva da artéria coronária direita e um grande ramo intermediário foi incorretamente classificado como CxE levando a revascularização tardia e lesão miocárdica irreversível. Este caso destaca que a AAC poderia ser incluída no diagnóstico diferencial da MINOCA e revela o potencial do descarte triplo de CTA na detecção da CAA.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Opolski MP, Spiewak M; Obtenção de dados: Opolski MP, Spiewak M, Furmanek M, Michalowska I; Análise e interpretação dos dados e revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Opolski MP, Grodecki K, Spiewak M, Furmanek M, Michalowska I; Obtenção de financiamento: Opolski MP; Redação do manuscrito: Opolski MP, Grodecki K.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela Research Grant "Iuventus Plus" da Polish Ministry of Science and Higher Education [IP2014 034073].

Vinculação acadêmica

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

Palavras-chave

Infarto do Miocárdio / Diagnóstico; Anomalias das Artérias Coronárias; Angiografia Coronária; Ressonância Magnética Cardíaca.

Correspondência: Maksymilian P. Opolski •

Alpejska 42, 04-628, Warsaw – Poland

E-mail: opolski.mp@gmail.com, maxopol@gmail.com

Artigo recebido em 19/08/2017, revisado em 12/12/2017, aceito em 12/12/2017

DOI: 10.5935/abc.20180093

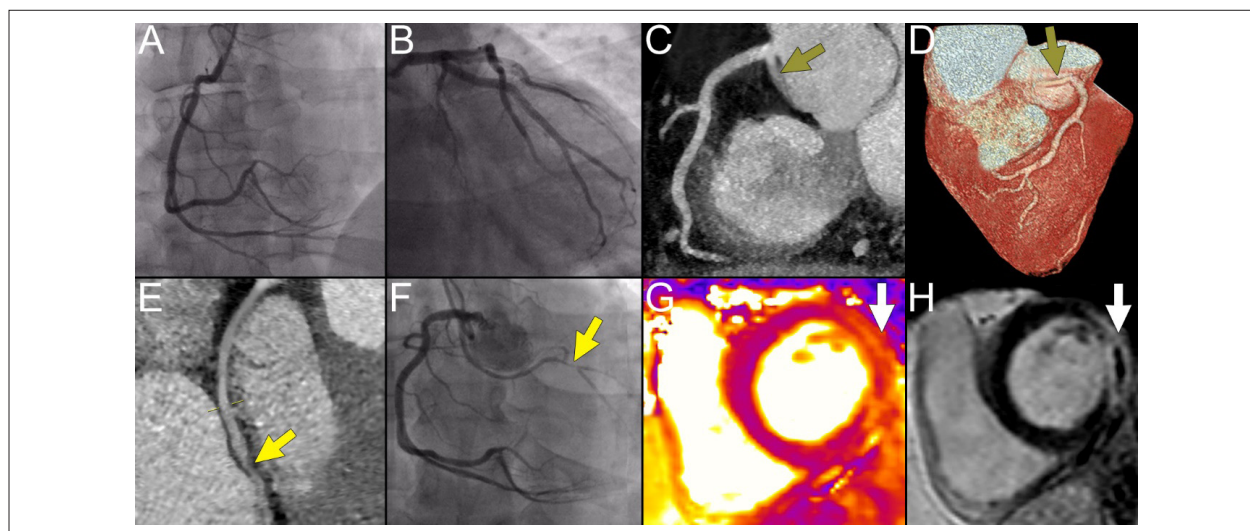


Figura 1 – Angiografia coronária, angiotomografia computadorizada coronária e achados de ressonância magnética cardíaca do paciente com diagnóstico desafiador de infarto do miocárdio e artéria circunflexa esquerda anômala.



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

Medidas de QTc e QTcd e suas Relações com Hipertrofia Ventricular Esquerda em Pacientes em Hemodiálise

QTc and QTcd Measurements and Their Relationships with Left Ventricular Hypertrophy in Hemodialysis Patients

Sora Yasri¹ e Viroj Wiwanitkit²

KMT Primary Care Center,¹ Bangkok, Tailândia

Hainan Medical University,² Haikou, China

Caro Editor,

Lemos a publicação sobre “Medidas de QTc e QTcd e suas Relações com a Hipertrofia Ventricular Esquerda em Pacientes em Hemodiálise”, que é muito interessante.¹ Alonso et al.,¹ concluíram que “Descobrimos que o intervalo

QTc, em contraste com o QTcd, é uma medida reprodutível e confiável e mostrou uma correlação fraca, mas positiva, com o IMVE em pacientes em HD”. Esse estudo utilizou um grupo de controle não-pareado; portanto, pode-se esperar o viés de seleção. De fato, a hipertrofia pode ser esperada em um paciente em hemodiálise que poderia ter síndrome metabólica e doença vascular subjacentes.² Para testar a reprodutibilidade, é necessária a repetição da análise e há uma necessidade de avaliar a precisão intra- e inter-análise. No presente relato, não é possível concluir que o teste tenha boa reprodutibilidade.

Palavras-chave

Hipertrofia Ventricular Esquerda; Diálise Renal; Eletrocardiografia.

Correspondência: Sora Yasri •

KMT Primary Care Center. 10330, Bangkok, Tailândia

Email: sorayasri@outlook.co.th

Artigo recebido em 02/10/2017, revisado em 14/03/2018, aceito em 14/03/2018

DOI: 10.5935/abc.20180096

Referências

1. Alonso MAG, Lima VAC, Carreira MAM, Lugon JR. Reproducibility and reliability OF QTc and QTcd measurements and their relationships with left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients. *Arq Bras Cardiol.* 2017;109(3):222-30.
2. Chirakamjanakorn S, Navaneethan SD, Francis GS, Tang WH. Cardiovascular impact in patients undergoing maintenance hemodialysis: clinical management considerations. *Int J Cardiol.* 2017;232:12-23.

Carta-resposta

Agradecemos seus comentários sobre o nosso trabalho.

Nosso relato foi um estudo caso-controle com pacientes em hemodiálise recrutados de um único centro de diálise e um grupo controle pareado por sexo e idade sem doença renal evidente. Para avaliação da reprodutibilidade e confiabilidade das medidas de QTc e QTcd, os testes de correlação e concordância intra- e inter-observador foram realizados empregando-se a correlação de Pearson, coeficiente Kappa de Cohen e diagrama de Bland-Altman. Dois observadores (sem ter conhecimento dos resultados um do outro) mediram manualmente o intervalo QT e a sua dispersão no mesmo traçado eletrocardiográfico em dois momentos diferentes, com um intervalo de uma semana entre as medições. A maioria dos estudos anteriores que consideraram a reprodutibilidade das medidas de QTc e QTcd, utilizou apenas um método de avaliação, especialmente o teste do coeficiente de correlação, sem contemplar os testes de concordância. Aplicamos três tipos diferentes de testes, com dois observadores diferentes

chegando a uma provável conclusão de boa reprodutibilidade do QTc. Em contraste, o QTcd não parece ser uma medida confiável e reprodutível.

O presente estudo traz algumas limitações, como o número relativamente pequeno de pacientes e os critérios de exclusão. Estudos futuros realizados em populações maiores de pacientes são necessários para determinar o tempo ideal para medir esses parâmetros (pré-diálise, durante a diálise ou pós-diálise), assim como a padronização dos pontos de corte para esses parâmetros, técnicas de mensuração e correção para a frequência cardíaca.

Atenciosamente,

Maria Angélica Gonçalves Alonso

Valentine de Almeida Costa de Castro Lima

Maria Angela Magalhães de Queiroz Carreira

Jocemir Ronaldo Lugon



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

Calendário

Congresso Brasileiro de Insuficiência Cardíaca - DEIC 2018

De 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

<http://www.congressodic.com.br/>

73º Congresso Brasileiro de Cardiologia

De 14 a 16 de Setembro de 2018

CICB - Centro Internacional de Convenções do Brasil (DF)

<http://cardio2018.com.br>

XV Congresso Brasileiro de Cardiogeriatría - DECAGE 2018

12 a 13 de outubro de 2018

Florianópolis (SC)

<http://departamentos.cardiol.br/decage2014/>

XV Congresso do Departamento de Hipertensão Arterial da SBC

01 a 02 de novembro de 2018

Salvador (BA)

<http://departamentos.cardiol.br/sbc-dha/>

XXV Congresso Brasileiro de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular Pediátrica

1 a 3 de novembro de 2018

Maceió (AL)

<https://pebmed.com.br/event/xxv-congresso-brasileiro-de-cardiologia-e-cirurgia-cardiovascular-pediatria/>

Vol. 111, Nº 1, Julho 2018

Arritmia Clínica

Coorte de Pacientes Encaminhados para Investigação de Síndrome de Brugada em um Serviço Terciário de Eletrofisiologia – Registro de 19 Anos

Stefan Warpechowski Neto, Gustavo Glotz de Lima, Laura Lessa Gaudie Ley, Antonio Lessa Gaudie Ley, Luiza Zwan Dutra, Leonardo Martins Pires, Marcelo Lapa Kruse, Tiago Luiz Luz Leiria

Insuficiência Cardíaca

Adropina e Irisina em Pacientes com Caquexia Cardíaca

Mehmet Erturk

Genética/Biologia Molecular

Análise de Risco Genético da Doença Arterial Coronariana em um Estudo Populacional em Portugal, Usando um Score de Risco Genético com 31 Variantes

Andreia Pereira, Maria Isabel Mendonça, Sofia Borges, Sónia Freitas, Eva Henriques, Mariana Rodrigues, Ana Isabel Freitas, Ana Célia Sousa, António Brehm, Roberto Palma dos Reis

Outras Técnicas de Imagem Cardiovascular

Avaliação Precoce da Função Ventricular Direita em Pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico pelo *Strain* e *Strain Rate*

Runlan Luo, Hongyan Cui, Dongmei Huang, Lihua Sun, Shengda Song, Mengyao Sun, Guangsen Li