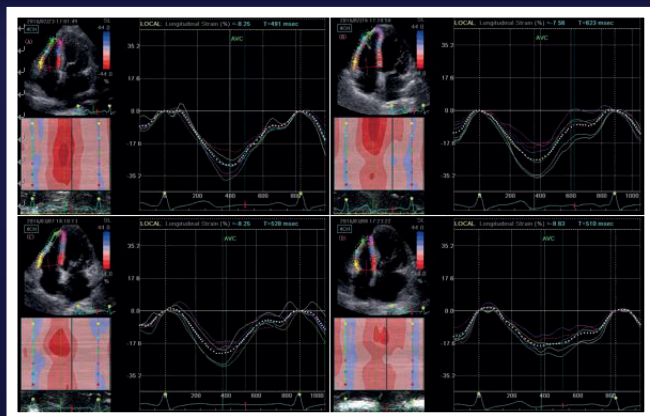




**Figura 1** – Curva do pico sistólico longitudinal ( $\epsilon$ ) obtida dos segmentos basal, medial e apical da parede livre do ventrículo direito por 2D-STE na visualização apical de quatro câmaras. (A) grupo A; (B) grupo B (lúpus eritematoso sistêmico – LES, sem hipertensão pulmonar); (C) grupo C (LES com hipertensão pulmonar leve); (D) grupo D (LES com hipertensão pulmonar moderada a grave). Pág. 79

## Editorial

Novo Fator de Impacto dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia (ABC Cardiol) - 1,318 - Uma Conquista da SBC para Nossa Comunidade Científica

## Artigo Especial

Resumo Executivo - Diretriz de Assistência Circulatoria Mecânica da Sociedade Brasileira de Cardiologia

## Artigo Original

Coorte de Pacientes Encaminhados para Investigação de Síndrome de Brugada em um Serviço Terciário de Eletrofisiologia – Registro de 19 Anos

## Minirevisão

Coorte de Pacientes Encaminhados para Investigação de Síndrome de Brugada em um Serviço Terciário de Eletrofisiologia - Registro de 19 Anos

## Artigos Originais

Regurgitação da Valva Neo-Aórtica a Médio e Longo Prazo após Cirurgia de Jatene: Prevalência e Fatores de Risco

Os Custos das Doenças Cardíacas no Brasil

## Minirevisão

Carga Econômica das Doenças Cardiovasculares no Brasil: A Telemedicina ou o Contato Telefônico Estruturado são a Solução?

## Artigo Original

Adropina e Irisina em Pacientes com Caquexia Cardíaca

## Minirevisão

Adropina e Irisina em Pacientes com Caquexia Cardíaca

## Artigo Original

Análise de Risco Genético da Doença Arterial Coronariana em um Estudo Populacional em Portugal, Usando um Score de Risco Genético com 31 Variantes

## Minirevisão

Risco Genético em Doença Arterial Coronariana

## Artigo Original

Efeitos da Coexistência de Diabetes Tipo 2 e Hipertensão sobre a Variabilidade da Frequência Cardíaca e Capacidade Cardiorrespiratória

## Minirevisão

Variabilidade da Frequência Cardíaca em Pacientes com Diabetes e Hipertensão

## Artigo Original

Avaliação Precoce da Função Ventricular Direita em Pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico pelo Strain e Strain Rate

## Minirevisão

Disfunção Ventricular Direita no Lúpus com Hipertensão Pulmonar

## Artigo Original

Massagem do Seio Carotídeo na Avaliação da Síncope: Um Método Diagnóstico Inespecífico e Duvidoso

## Minirevisão

Massagem do Seio Carotídeo na Avaliação da Síncope: Um Método Diagnóstico Inespecífico e Duvidoso

## Artigo Original

Influência do Diabetes Tipo 1 na Análise Simbólica e Complexidade da Variabilidade da Frequência Cardíaca em Jovens Adultos

## Minirevisão

Como Avaliar a Modulação Autonômica Cardíaca

## Ponto de Vista

Indicações do Uso de Inibidores da PCSK9 em Pacientes com Alto Risco e Muito Alto Risco Cardiovascular

## Correlação Clínico-radiográfica

Caso 4/2018 – Insuficiência Valvar Mitral Acentuada, por Valva em Arcada, em Menina de 8 Anos

## Relato de Caso

Assistência Circulatoria Mecânica Esquerda como Ponte para Candidatura na Miocardiopatia Chagásica

## Imagem

Avaliação Desafiadora de Regurgitação Aórtica: Mais que Uma Válvula Quadricúspide

## Carta ao Editor

Desafios para a Oclusão Percutânea do Apêndice Atrial Esquerdo: Imagem e Fluxo Residual



73° CONGRESSO  
BRASILEIRO DE  
CARDIOLOGIA

**Save The Date**

**14 a 16 de  
setembro de 2018**



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



# QUANDO O CONHECIMENTO É ATUALIZADO, SUA CARREIRA TAMBÉM SE RENOVA.

ASSOCIADOS SBC  
POSSUEM

10% DE  
DESCONTO\*

O PROCARDIOL é o **Programa de Atualização em Cardiologia** desenvolvido pelo Secad em parceria com a **Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC)** e profissionais consagrados.

Novos conteúdos são lançados a cada 3 meses e, ao final de um ano, o inscrito pode receber um certificado de 120 horas que vale até 10 pontos na Comissão Nacional de Acreditação (CNA).



**ESTUDE ONDE, COMO E  
QUANDO QUISER**



**CONTEÚDOS CHANCELADOS  
E DESENVOLVIDOS POR GRANDES  
NOMES DA ÁREA**



**GARANTIA DE UM PROCESSO  
DE APRENDIZAGEM LEVE E  
PRAZEROSO**



Chancelado pela



\*Condições válidas somente para associados adimplentes

 **Secad**

(51) 3025.2550

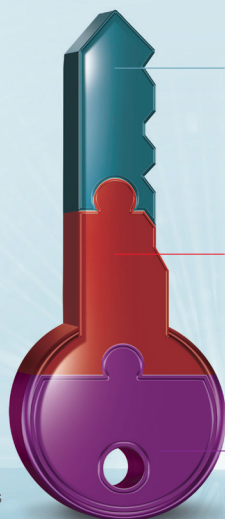
| [www.secad.com.br](http://www.secad.com.br)

| [info@secad.com.br](mailto:info@secad.com.br)



## FAMÍLIA NESINA® TAKEDA

Completa no  
cuidado do DM2<sup>4\*</sup>



**Nesina®**  
alogliptina

**Nesina Met®**  
alogliptina+cloridrato de metformina

**Nesina Pio®**  
alogliptina+pioglitazona

LANÇAMENTO

**APRESENTAÇÕES:**

12,5 mg; 25 mg<sup>1</sup>

**POSOLOGIA:**

1 comprimido 1x/dia<sup>1</sup>

**APRESENTAÇÕES:**

12,5 mg + 850 mg; 12,5 mg + 1.000 mg<sup>2</sup>

**POSOLOGIA:**

1 comprimido 2x/dia<sup>2</sup>

**APRESENTAÇÕES:**

25 mg + 15 mg; 25 mg + 30 mg<sup>3</sup>

**POSOLOGIA:**

1 comprimido 1x/dia<sup>3</sup>

\*Considerando que o portfólio Takeda Diabetes oferece 3 medicamentos para o tratamento do DM2: Nesina, Nesina Met e Nesina Pio, que atendem ao tratamento com monoterapia, terapia dupla ou tripla de acordo com as diretrizes de tratamento do DM2 AACE/ACE.

**Referências bibliográficas:** 1. Nesina® [Bula]. São Paulo: Takeda Pharma Ltda. 2. Nesina Met® [Bula]. São Paulo: Takeda Pharma Ltda. 3. Nesina Pio® [Bula]. São Paulo: Takeda Pharma Ltda. 4. Garber AJ, et al. consensus statement by the american association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2017 executive summary. Endocrine Practice, 2017. 23(2):207-238.

**NESINA® PIO® - Alogliptina + cloridrato de pioglitazona. Indicações:** para pacientes com 18 anos ou mais com diabetes mellitus tipo 2 como adjuvante à dieta e exercícios para melhorar o controle glicêmico em pacientes inadequadamente controlados com pioglitazona isoladamente, e para os quais a metformina é inapropriada devido a contraindicações ou intolerância; e em combinação com metformina (terapia de combinação tripla). **Contraindicações:** hipersensibilidade a alogliptina ou pioglitazona ou a qualquer um de seus excipientes; em pacientes com insuficiência cardíaca Classes I a IV de (NYHA). **Advertências e Precauções:** não deve ser utilizado para o tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 1 ou para o tratamento da cetoadidose diabética. Existem relatos pós-comercialização de pancreatite aguda. Se houver suspeita de pancreatite, Nesina Pio deve ser descontinuado. Cautela ao associar Nesina Pio com agentes que sabidamente causam hipoglicemia como insulina e sulfonilureias. Dose menor de insulina ou sulfonilureia pode ser necessária. Pode ocorrer retenção de fluidos e insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Pacientes com ICC devem ser monitorados e o tratamento com Nesina Pio deve ser interrompido no caso de piora dos sintomas; estudos observacionais de longa duração não encontram aumentos significativos do risco de câncer de bexiga em pacientes diabéticos utilizando pioglitazona. No entanto, dados de estudo de curta duração sugerem a possibilidade de um pequeno aumento no risco de câncer de bexiga. Nesina Pio não deve ser iniciada em pacientes com câncer de bexiga; o tratamento com Nesina Pio deve ser iniciado com cautela em pacientes com aumento dos níveis das enzimas hepáticas ou evidência de doença hepática; foi observado aumento de peso relacionado à dose de pioglitazona isoladamente ou em combinação com outros antidiabéticos orais; pioglitazona pode causar reduções nos níveis de hemoglobina e hematócrito. Pacientes com síndrome do ovário policístico podem retornar a ovulação após o tratamento com pioglitazona. As pacientes devem, portanto, estar conscientes do risco de gravidez; Nesina Pio é categorizado como risco C e não deve ser usado durante a gravidez. Nesina Pio não deve ser administrado em mulheres em fase de amamentação. **Interações medicamentosas:** Um inibidor de CYP2C8 (como genfibrozila) pode elevar a ASC de pioglitazona e um indutor de CYP2C8 (como rifampicina) pode reduzir a ASC de pioglitazona. A pioglitazona não afeta a farmacocinética da digoxina, varfarina, fempromumona ou metformina, e em coadministração com sulfonilureias não parece afetar a farmacocinética da sulfonilureia. Hipoglicemia pode ocorrer quando pioglitazona é administrada com sulfonilureia ou insulina. **Reações adversas:** edema, aumento de peso corporal, redução dos níveis de hemoglobina e hematócrito, aumento da creatina quinase (creatinafosquinase), insuficiência cardíaca, disfunção hepatocelular, edema macular, fraturas ósseas em mulheres, infecção do trato respiratório superior, sinusite, insônia, distúrbios visuais, câncer de bexiga, cefaleia, dor abdominal, doença de refluxo gastroesofágico, prurido, erupção cutânea. **Posologia e modo de usar:** Um comprimido (25mg + 15mg ou 25mg + 30mg) uma vez ao dia. Pode ser administrado com ou sem alimentos. Em pacientes com insuficiência renal moderada e grave ajuste de dose é necessário por causa da alogliptina. Este medicamento não deve ser partido ou mastigado. MS – 1.0639.0274. **SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. MEDICAMENTO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. NP\_1115\_0716\_VPS.**

**Contraindicação:** insuficiência cardíaca Classes I a IV de (NYHA). **Interação medicamentosa:** Hipoglicemia pode ocorrer quando administrado com sulfonilureia ou insulina.

**NESINA® - alogliptina. Indicações:** adjuvante à dieta e à prática de exercícios para melhorar o controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 em vários cenários clínicos. **Contraindicações:** indivíduos que apresentem histórico de hipersensibilidade à alogliptina ou aos demais componentes da fórmula. **Advertências e Precauções:** NESINA® não deve ser utilizado para o tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 1 ou para o tratamento da cetoadidose diabética. Existem relatos pós-comercialização de pancreatite aguda. Se houver suspeita de pancreatite, NESINA deve ser descontinuado. Cautela ao associar NESINA® com agentes que sabidamente causam hipoglicemia como insulina e sulfonilureias. Dose menor de insulina ou sulfonilureia pode ser necessária. Categoria "B" de risco para a gravidez. NESINA® não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. **Interações medicamentosas:** Não foram observadas interações medicamentosas com substratos ou inibidores da CYP testados ou com medicamentos excretados pela via renal. **Reações Adversas:** Monoterapia com alogliptina nos ensaios clínicos pivotais combinados e controlados de fase 3 - Frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): infecções no trato respiratório, nasofaringite, cefaleia, dor abdominal, doença de refluxo gastroesofágico, prurido, erupção cutânea. Pós-comercialização – Frequência desconhecida: hipersensibilidade, pancreatite aguda, disfunção hepática (incluindo insuficiência), doenças esfoliativas de pele, incluindo Síndrome de Stevens-Angioedema, urticária. **Posologia e modo de usar:** 25 mg uma vez ao dia. NESINA® pode ser administrado com ou sem alimentos. Em pacientes com insuficiência renal moderada e grave ajuste de dose é necessário. MS – 1.0639.0266. **SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. MEDICAMENTO SOB PRESCRIÇÃO. NS\_0414\_0115\_VPS**

**Contraindicação:** NESINA não deve ser usado por indivíduos que apresentem histórico de alergia (hipersensibilidade) à NESINA ou aos demais componentes da fórmula. **Interações medicamentosas:** Não foram observadas interações medicamentosas com substratos ou inibidores da CYP testados ou com medicamentos excretados pela via renal.

**NESINA® MET® - Alogliptina + cloridrato de metformina. Indicações:** adjuvante à dieta e à prática de exercício, para melhorar o controle glicêmico em pacientes adultos, a partir dos 18 anos, com diabetes mellitus tipo 2; que não conseguem o controle adequado com a dose máxima tolerada de metformina isolada; em combinação com a pioglitazona, em pacientes que não conseguem o controle adequado com a dose máxima tolerada de metformina e pioglitazona; em combinação com a insulina, quando a insulina numa dose estável e a metformina isolada não assegurarem o controle glicêmico. **Contraindicações:** hipersensibilidade à alogliptina, ou outro inibidor de DPP4, à metformina ou aos demais componentes da fórmula; cetoadidose diabética, pré-coma diabético; comprometimento renal moderado e grave e doença renal em fase terminal (depuração da creatinina  $< 60$  ml/min); doenças agudas ou crônicas com potencial para alterar a função renal ou causar hipóxia tecidual; comprometimento hepático; intoxicação alcoólica aguda, alcoolismo; **Advertências e Precauções:** não deve ser utilizado em pacientes com diabetes mellitus tipo 1. Caso suspeite de acidose metabólica, a administração de NESINA® MET® deve ser suspensa e o paciente deve ser imediatamente hospitalizado. NESINA® MET® não é recomendada em pacientes com comprometimento renal moderado e grave e doença renal em fase terminal (depuração da creatinina  $< 60$  ml/min). Alogliptina não foi estudada em pacientes com comprometimento hepático grave ( $> 9$  na escala de Child-Pugh), portanto, a sua utilização não é recomendada nestes pacientes. Como NESINA® MET® contém metformina, o tratamento deve ser suspenso 48 horas antes de uma cirurgia eletiva com anestesia geral, raqui-anestesia ou epidural ou realização de exames contrastados. Devido ao risco acrescido de hipoglicemia em associação com a pioglitazona ou insulina, pode ser considerada uma dose mais baixa de pioglitazona ou insulina quando em associação com NESINA® MET®. Se houver suspeita de pancreatite, deve-se interromper o tratamento. NESINA® MET® é Categoria "B" de risco para a gravidez e, portanto, não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Recomenda-se cautela ao se administrar NESINA® MET® a lactantes. **Interações medicamentosas:** Não foram observadas interações medicamentosas com substratos ou inibidores da CYP testados ou com medicamentos excretados pela via renal para alogliptina. A acidose lática pode ocorrer quando administrado metformina com agentes de contraste iodado ou álcool. A metformina pode diminuir as concentrações de vitamina B12. **Reações Adversas:** Monoterapia com alogliptina nos ensaios clínicos pivotais combinados e controlados de fase 3 - Frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): infecções no trato respiratório, nasofaringite, cefaleia, dor abdominal, doença de refluxo gastroesofágico, prurido, erupção cutânea. Sintomas gastrointestinais ocorrem mais frequentemente durante o início do tratamento e se resolvem espontaneamente na maioria dos casos. Foram relatados casos isolados de hepatite ou anormalidade dos testes de função hepática que se resolvem com a descontinuação da metformina. **Posologia e modo de usar:** duas vezes ao dia com uma refeição. A dose pode ser ajustada com base na eficácia e tolerabilidade, sem exceder a dose máxima diária recomendada de 25 mg de alogliptina e 2000 mg de cloridrato de metformina. Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado. MS – 1.0639.0272. **SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. MEDICAMENTO SOB PRESCRIÇÃO. NM\_0614\_1115\_VPS**

**Contraindicação:** Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na composição. **Interações medicamentosas:** pode ocorrer perda do controle glicêmico quando administrado com diuréticos, corticosteróides ou simpaticomiméticos.

Maio/2018  
BR/ALO/1804/0017

EM CASO DE DÚVIDAS LIGUE GRATUITAMENTE

**SAC: 0800-7710345**

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

Takeda Pharma Ltda. Rua do Estilo Barroco, 721 - 04709-011 - São Paulo - SP  
Mais informações poderão ser obtidas diretamente com nosso Departamento de Assuntos científicos através do e-mail: [documentacao.cientifica@takeda.com](mailto:documentacao.cientifica@takeda.com) ou por meio de nossos representantes.





# ABC Cardiol

Journal of Brazilian Society of Cardiology

REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA - Publicada desde 1948

## Sumário - Contents

### Editorial

#### **Novo Fator de Impacto dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia (ABC Cardiol) - 1,318 - Uma Conquista da SBC para Nossa Comunidade Científica**

*The New Impact Factor of the Arquivos Brasileiros de Cardiologia (ABC Cardiol), 1.318: An Achievement of the SBC for Our Scientific Community*

Carlos Eduardo Rochitte

.....página 1

### Artigo Especial - Special Article

#### **Resumo Executivo - Diretriz de Assistência Circulatoria Mecânica da Sociedade Brasileira de Cardiologia**

*Executive Summary – Guidelines for Mechanical Circulatory Support of the Brazilian Society of Cardiology*

Silvia Moreira Ayub-Ferreira

.....página 4

### Artigo Original - Original Article

#### **Coorte de Pacientes Encaminhados para Investigação de Síndrome de Brugada em um Serviço Terciário de Eletrofisiologia – Registro de 19 Anos**

*Cohort of Patients Referred for Brugada Syndrome Investigation in an Electrophysiology Service - 19-Year Registry*

Stefan Warpechowski Neto, Tiago Luiz Luz Leiria, Laura Lessa Gaudie Ley, Antonio Lessa Gaudie Ley, Luiza Zwan Dutra, Leonardo Martins Pires, Marcelo Lapa Kruse, Gustavo Glotz de Lima

.....página 13

### Minieditorial - Short Editorial

#### **Coorte de Pacientes Encaminhados para Investigação de Síndrome de Brugada em um Serviço Terciário de Eletrofisiologia - Registro de 19 Anos**

*Cohort of Patients Referred for Brugada Syndrome Investigation in an Electrophysiology Service – 19-Year Registry*

Alvaro Valentim Lima Sarabanda

.....página 19

### Artigo Original - Original Article

#### **Regurgitação da Valva Neo-Aórtica a Médio e Longo Prazo após Cirurgia de Jatene: Prevalência e Fatores de Risco**

*Mid- and Longterm Neo-Aortic Valve Regurgitation after Jatene Surgery: Prevalence and Risk Factors*

Cristiane Nunes Martins, Bayard Gontijo Filho, Roberto Max Lopes, Francisco das Chagas Lima e Silva

.....página 21

## Artigo Original - Original Article

### Os Custos das Doenças Cardíacas no Brasil

*The Economic Burden of Heart Conditions in Brazil*

Bryce Stevens, Lynne Pezzullo, Lara Verdian, Josh Tomlinson, Alice George, Fernando Bacal

.....página 29

## Minieditorial - Short Editorial

### Carga Econômica das Doenças Cardiovasculares no Brasil: A Telemedicina ou o Contato Telefônico Estruturado são a Solução?

*Economic Burden of Cardiovascular Diseases in Brazil: Are Telemedicine and Structured Telephone Support the Solution?*

Suzana Alves da Silva, Pedro Paulo Magalhães Chispim, Yang Ting Ju, Ary Ribeiro

.....página 37

## Artigo Original - Original Article

### Adropina e Irisina em Pacientes com Caquexia Cardíaca

*Adropin and Irisin in Patients with Cardiac Cachexia*

Ali Kemal Kalkan, Huseyin Altug Cakmak, Mehmet Erturk, Kübra Erol Kalkan, Fatih Uzun, Omer Tasbulak, Vesile Ornek Diker, Suleyman Aydin, Ahmet Celik

.....página 39

## Minieditorial - Short Editorial

### Adropina e Irisina em Pacientes com Caquexia Cardíaca

*Adropin and Irisin in Patients with Cardiac Cachexia*

Alfredo José Mansur

.....página 48

## Artigo Original - Original Article

### Análise de Risco Genético da Doença Arterial Coronariana em um Estudo Populacional em Portugal, Usando um Score de Risco Genético com 31 Variantes

*Genetic Risk Analysis of Coronary Artery Disease in a Population-based Study in Portugal, Using a Genetic Risk Score of 31 Variants*

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

.....página 50

## Minieditorial - Short Editorial

### Risco Genético em Doença Arterial Coronariana

*Genetic Risk in Coronary Artery Disease*

Paula F. Martinez e Marina P. Okoshi

.....página 62

## Artigo Original - Original Article

### Efeitos da Coexistência de Diabetes Tipo 2 e Hipertensão sobre a Variabilidade da Frequência Cardíaca e Capacidade Cardiorrespiratória

*Effects of Coexistence Hypertension and Type II Diabetes on Heart Rate Variability and Cardiorespiratory Fitness*

Daniela Bassi, Ramona Cabiddu, Renata G. Mendes, Natália Tossini, Vivian M. Arakelian, Flávia C. R. Caruso, José C. Bonjorno Júnior, Ross Arena, Audrey Borghi-Silva

.....página 64

## Minieditorial - Short Editorial

### Variabilidade da Frequência Cardíaca em Pacientes com Diabetes e Hipertensão

*Heart Rate Variability in Coexisting Diabetes and Hypertension*

Paula F. Martinez e Marina P. Okoshi

.....página 73

## Artigo Original - Original Article

### Avaliação Precoce da Função Ventricular Direita em Pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico pelo *Strain* e *Strain Rate*

*Early Assessment of Right Ventricular Function in Systemic Lupus Erythematosus Patients using Strain and Strain Rate Imaging*

Runlan Luo, Hongyan Cui, Dongmei Huang, Lihua Sun, Shengda Song, Mengyao Sun, Guangsen Li

.....página 75

## Minieditorial - Short Editorial

### Disfunção Ventricular Direita no Lúpus com Hipertensão Pulmonar

*Right Ventricular Dysfunction in Lupus Patients With Pulmonary Hypertension*

Silvio Henrique Barberato

.....página 82

## Artigo Original - Original Article

### Massagem do Seio Carotídeo na Avaliação da Síncope: Um Método Diagnóstico Inespecífico e Duvidoso

*Carotid Sinus Massage in Syncope Evaluation: A Nonspecific and Dubious Diagnostic Method*

Tan Chen Wu, Denise T. Hachul, Francisco Carlos da Costa Darrieux, Maurício I. Scanavacca

.....página 84

## Minieditorial - Short Editorial

### Massagem do Seio Carotídeo na Avaliação da Síncope: Um Método Diagnóstico Inespecífico e Duvidoso

*Carotid Sinus Massage in Syncope Evaluation: A Nonspecific and Dubious Diagnostic Method*

José Carlos Pachón Mateos

.....página 92

## Artigo Original - Original Article

### Influência do Diabetes Tipo 1 na Análise Simbólica e Complexidade da Variabilidade da Frequência Cardíaca em Jovens Adultos

*Influence of Type 1 Diabetes on the Symbolic Analysis and Complexity of Heart Rate Variability in Young Adults*

Elaine Aparecida de Oliveira, Anne Kastelianne França da Silva, Diego Giuliano Destro Christofaro, Laís Manata Vanzella, Rayana Loch Gomes, Franciele Marques Vanderlei, Luiz Carlos Marques Vanderlei

.....página 94

## Minieditorial - Short Editorial

### Como Avaliar a Modulação Autonômica Cardíaca

*How to evaluate Cardiac autonomic Modulation*

Esteban W. Rivarola

.....página 102

## Ponto de Vista - Viewpoint

### Indicações do Uso de Inibidores da PCSK9 em Pacientes com Alto Risco e Muito Alto Risco Cardiovascular

*Indications of PCSK9 Inhibitors for Patients at High and Very High Cardiovascular Risk*

Paulo Eduardo Ballvé Behr, Emilio Hideyuki Moriguchi, Iran Castro, Luiz Carlos Bodanese, Oscar Pereira Dutra, Paulo Ernesto Leães, Pedro Pimentel Filho

.....página 104

## Correlação Clínico-radiográfica - Clinicoradiological Correlation

### Caso 4/2018 – Insuficiência Valvar Mitral Acentuada, por Valva em Arcada, em Menina de 8 Anos

*Case 4/2018 – Important Mitral Valve Regurgitation Caused by Hammock Mitral Valve in 8 Year-Old Girl*

Edmar Atik, Alessandra Costa Barreto, Maria Angélica Binotto, Renata de Sá Cassar

.....página 109

## Relato de Caso - Case Report

### Assistência Circulatória Mecânica Esquerda como Ponte para Candidatura na Miocardiopatia Chagásica

*Left Ventricular Assist Device as a Bridge to Candidacy in End-stage Chagas Cardiomyopathy*

Fernando Antibas Atik, Claudio Ribeiro Cunha, Renato Bueno Chaves, Marcelo Botelho Ulhoa, Vitor Salvatore Barzilai

.....página 112

## Imagem - Image

### Avaliação Desafiadora de Regurgitação Aórtica: Mais que Uma Válvula Quadricúspide

*Challenging Evaluation of Aortic Regurgitation: More Than a Quadricuspid Valve*

Gonçalo Pestana, Carla Sousa, Teresa Pinho, Sara Maia, M. Júlia Maciel

.....página 115

## Carta ao Editor - Letter to the Editor

### Desafios para a Oclusão Percutânea do Apêndice Atrial Esquerdo: Imagem e Fluxo Residual

*Challenges For Percutaneous Left Atrial Appendage Closure: Imaging And Residual Flow*

Tarik Yildirim, Ibrahim Altun, Mustafa Ozcan Soylu

.....página 117



# 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

Mauricio Scanavacca

### Métodos Diagnósticos Não-Invasivos

João Luiz Cavalcante

### Pesquisa Básica ou Experimental

Marina Politi Okoshi

### Epidemiologia/Estatística

Marcio Sommer Bittencourt

### Hipertensão Arterial

Paulo Cesar B. V. Jardim

### Ergometria, Exercício e Reabilitação Cardíaca

Ricardo Stein

### Primeiro Editor (1948-1953)

† Jairo Ramos

## Conselho Editorial

### Brasil

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Celso 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

Cleoneice 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

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

Enio Bufolo – 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 (IAMSP), 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 Batlouini – 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 G. F. Cleland – Imperial College London, Londres – Inglaterra

Jorge Ferreira – Hospital de Santa Cruz, Carnaxide – Portugal

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

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

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

Maria Pilar Tornos – Hospital Quirónsalud Barcelona, Barcelona – Espanha

Nuno Bettencourt – Universidade do Porto, Porto – Portugal

Pedro Brugada – Universiteit Brussel, Brussels – Bélgica

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

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

Piero Anversa – University of Parma, Parma – Itália

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

## Sociedade Brasileira de Cardiologia

### Presidente

Oscar Pereira Dutra

### Vice-Presidente

José Wanderley Neto

### Diretor Científico

Dalton Bertolim Précoma

### Diretor Financeiro

Denilson Campos de Albuquerque

### Diretor Administrativo

Wolney de Andrade Martins

### Diretor de Relações Governamentais

José Carlos Quinaglia e Silva

### Diretor de Tecnologia da Informação

Miguel Antônio Moretti

### Diretor de Comunicação

Romeu Sergio Meneghelo

### Diretor de Pesquisa

Fernando Bacal

### Diretor de Qualidade Assistencial

Evandro Tinoco Mesquita

### Diretor de Departamentos Especializados

Audes Diógenes de Magalhães Feitosa

### Diretor de Relação com Estaduais e Regionais

Weimar Kunz Sebba Barroso de Souza

### Diretor de Promoção de Saúde Cardiovascular – SBC/Funcor

Fernando Augusto Alves da Costa

### Editor-Chefe dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Carlos Eduardo Rochitte

### Editor-Chefe do International Journal of Cardiovascular Sciences

Claudio Tinoco Mesquita

### Presidentes das Soc. Estaduais e Regionais

**SBC/AL** – Edvaldo Ferreira Xavier Júnior

**SBC/AM** – João Marcos Bemfica Barbosa Ferreira

**SBC/BA** – Emerson Costa Porto

**SBC/CE** – Maria Tereza Sá Leitão Ramos Borges

**SBC/DF** – Ederaldo Brandão Leite

**SBC/ES** – Fatima Cristina Monteiro Pedroti

**SBC/GO** – Gilson Cassem Ramos

**SBC/MA** – Aldryn Nunes Castro

**SBC/MG** – Carlos Eduardo de Souza Miranda

**SBC/MS** – Christiano Henrique Souza Pereira

**SBC/MT** – Roberto Candia

**SBC/NNE** – Maria Alayde Mendonça da Silva

**SBC/PA** – Moacyr Magno Palmeira

**SBC/PB** – Fátima Elizabeth Fonseca de Oliveira Negri

**SBC/PE** – Audes Diógenes de Magalhães Feitosa

**SBC/PI** – Luiza Magna de Sá Cardoso Jung Batista

**SBC/PR** – João Vicente Vitola

**SBC/RN** – Sebastião Vieira de Freitas Filho

**SBC/SC** – Wálmore Pereira de Siqueira Junior

**SBC/SE** – Sheyla Cristina Tonheiro Ferro da Silva

**SBC/TO** – Wallace André Pedro da Silva

**SOCERGS** – Daniel Souto Silveira

**SOCERJ** – Andréa Araujo Brandão

**SOCERON** – Fernanda Dettmann

**SOCESP** – José Francisco Kerr Saraiva

## Presidentes dos Departamentos Especializados e Grupos de Estudos

**SBC/DA** – Maria Cristina de Oliveira Izar

**SBC/DCC** – João Luiz Fernandes Petriz

**SBC/DCC/CP** – Andressa Mussi Soares

**SBC/DCM** – Marildes Luiza de Castro

**SBC/DECAGE** – Elizabeth da Rosa Duarte

**SBC/DEIC** – Salvador Rassi

**SBC/DERC** – Tales de Carvalho

**SBC/DFCVR** – Antoinette Oliveira Blackman

**SBC/DHA** – Rui Manuel dos Santos Pova

**SBC/DIC** – Marcelo Luiz Campos Vieira

**SBCCV** – Rui Manuel de Sousa S. Antunes de Almeida

**SOBRAC** – Jose Carlos Moura Jorge

**SBHCI** – Viviana de Mello Guzzo Lemke

**DCC/GAPO** – Pedro Silvio Farsky

**DERC/GECESP** – Antonio Carlos Avanza Jr

**DERC/GEEN** – Rafael Willain Lopes

**DERC/GERCPM** – Mauricio Milani

**DCC/GECEI** – Luiz Bezerra Neto

**DCC/GECO** – Roberto Kalil Filho

**DEIC/GEICPED** – Estela Azeka

**DCC/GEMCA** – Roberto Esporcatte

**DEIC/GEMIC** – Fabio Fernandes

**DCC/GERTC** – Juliano de Lara Fernandes

**DEIC/GETAC** – Silvia Moreira Ayub Ferreira

## Arquivos Brasileiros de Cardiologia

**Volume 111, Nº 1, Julho 2018**

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



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

Tel.: (21) 3478-2700

E-mail: [arquivos@cardiol.br](mailto:arquivos@cardiol.br)

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

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

### **Departamento Comercial**

Telefone: (11) 3411-5500

e-mail: [comercialsp@cardiol.br](mailto:comercialsp@cardiol.br)

### **Produção Editorial**

SBC – Tecnologia da Informação e

Comunicação

Núcleo Interno de Publicações

### **Produção Gráfica e Diagramação**

SBC – Tecnologia da Informação e  
Comunicação

Núcleo Interno de Design

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

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

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



Filiada à Associação  
Médica Brasileira

APOIO



Ministério da  
**Educação**

Ministério da  
**Ciência e Tecnologia**





# Novo Fator de Impacto dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia (ABC Cardiol) - 1,318 - Uma Conquista da SBC para Nossa Comunidade Científica

*The New Impact Factor of the Arquivos Brasileiros de Cardiologia (ABC Cardiol), 1.318: An Achievement of the SBC for Our Scientific Community*

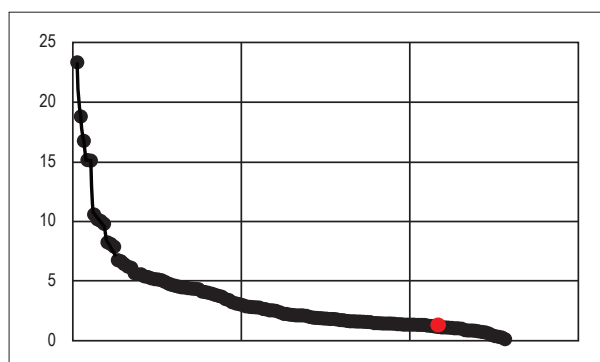
Carlos Eduardo Rochitte

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

A ABC Cardiol está indexada nas principais bases de dados, como ISI Web of Science, Cumulated Index Medicus – MEDLINE, Pubmed Central, EMBASE, SCOPUS, SCIELO e LILACS, e obteve o índice 1,318 de fator de impacto (FI) pelo JCR, além da classificação Qualis B2 pela Capes. De acordo com a recente lista divulgada pelo *Journal Citation Reports 2018*,<sup>1</sup> 12.271 periódicos foram ranqueados, com uma grande variabilidade de FI. Desse total, 130 periódicos pertenciam a área de Cardiologia e das Ciências Cardiovasculares, e foram liderados pelo *European Heart Journal*, com FI de 23,425. Cerca de 58% dessas publicações possuíam FI inferiores a 2,0, dentre as quais os *Arquivos Brasileiros de Cardiologia (ABC Cardiol)*, que apresentou o melhor FI dos periódicos da área de Cardiologia e Ciências Cardiovasculares existentes no Brasil, 1,318, com um total de 2.541 citações em 2017 (Figura 1).<sup>1</sup>

Houve um consistente incremento do FI do ABC Cardiol nos últimos 5 anos (Figura 2A),<sup>1</sup> fruto das políticas editoriais desenvolvidas, dentre as quais podem ser citadas: contribuições científicas publicadas revisadas por pares, membros do Conselho Editorial e de Revisores selecionados entre os mais importantes pesquisadores do Brasil e de fora do país, rápida avaliação dos trabalhos que são aceitos de acordo com relevância e originalidade, acurácia científica e nível de importância para o avanço da ciência, indexação nas principais bases de dados e publicação *open access* bilíngue sem custo para os autores. Cabe ressaltar que não houve foco em autocitação, como demonstrado na Figura 2B,<sup>2</sup> o que reforça que o novo fator de impacto é uma sólida conquista da nossa comunidade científica.

Há que se ressaltar que, no período de 2010 a 2017, os artigos originais foram as publicações de maior destaque no periódico, seguidos pelos artigos de revisão, ambos responsáveis pelo maior número de citações (Figura 3). Os artigos publicados estão divididos em 10 áreas de conhecimento, com cerca de 64% compostos por artigos das



**Figura 1** – Fator de impacto 2017 das revistas da área de cardiologia e ciência cardiovascular (JCR). Em vermelho, a posição da ABC Cardiol. Fonte: *Journal Citation Reports 2018*.<sup>1</sup>

áreas de cardiologia clínica, métodos diagnósticos, pesquisa básica e epidemiologia cardiovascular (Figura 4), em sua maioria oriundos dos programas de pós-graduação, da área da cardiologia, medicina e áreas afins, equivalendo a quase 60% dos artigos originais publicados (Figura 5). Desde 2015, a Sociedade Brasileira de Cardiologia realiza anualmente um encontro dos coordenadores de pós-graduação em ciências cardiovasculares para discussão da avaliação promovida pela CAPES, rumos dos periódicos da área e internacionalização, visando congrega os pesquisadores brasileiros com seu principal periódico nacional.

Visando à internacionalização do ABC Cardiol, parcerias internacionais foram estimuladas, representando 21% dos artigos publicados em 2017, com destaque para artigos advindos dos EUA, Portugal e Turquia (Figura 6), ressaltando-se, também, que 20% do corpo editorial são compostos por membros com afiliação estrangeira. Em 2017, a revista recebeu 650 artigos para avaliação, tendo 171 aprovados e 472 rejeitados, resultando em um índice de aprovação de 26%.

De acordo com a Plataforma *Web of Science*,<sup>3</sup> a média de citação por artigo foi de 3,47, havendo progressão do número de citações a cada ano. Esse incremento da visibilidade pode ser atribuído, em parte, ao site do periódico e à divulgação nas mídias sociais. Houve modernização do site, no ano de 2018, vinculando-o ao portal de publicações científicas da SBC,<sup>4</sup> que somou cerca de 45000 acessos em 2017. A ABC Cardiol mantém perfil no Facebook e Twitter,<sup>5,6</sup> e, em abril de 2018, foi criado também o perfil no Instagram,<sup>7</sup> onde

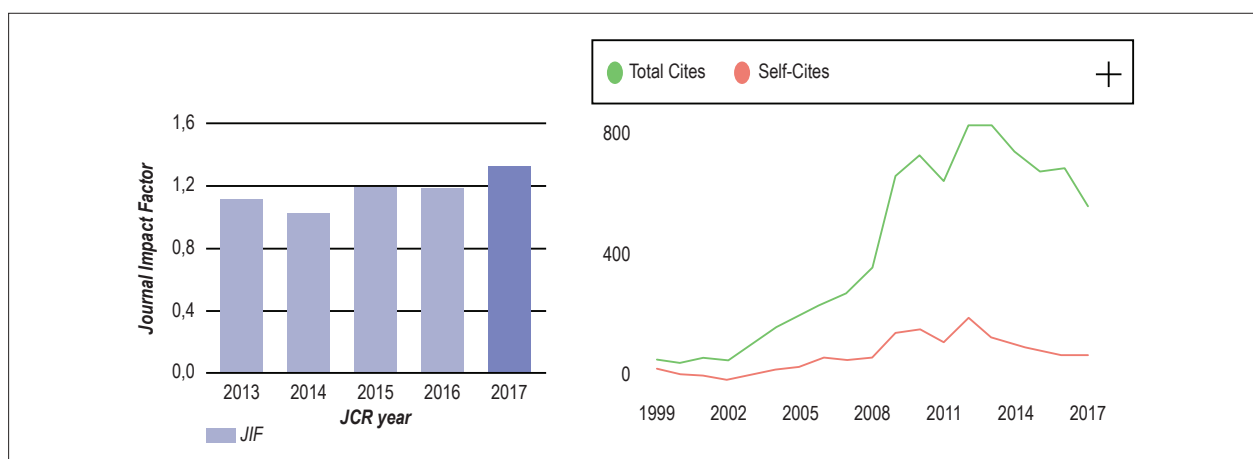
## Palavras-chave

Publicações Periódicas; Fator de Impacto de Revistas; Bases de Dados como Assunto; Políticas Editoriais.

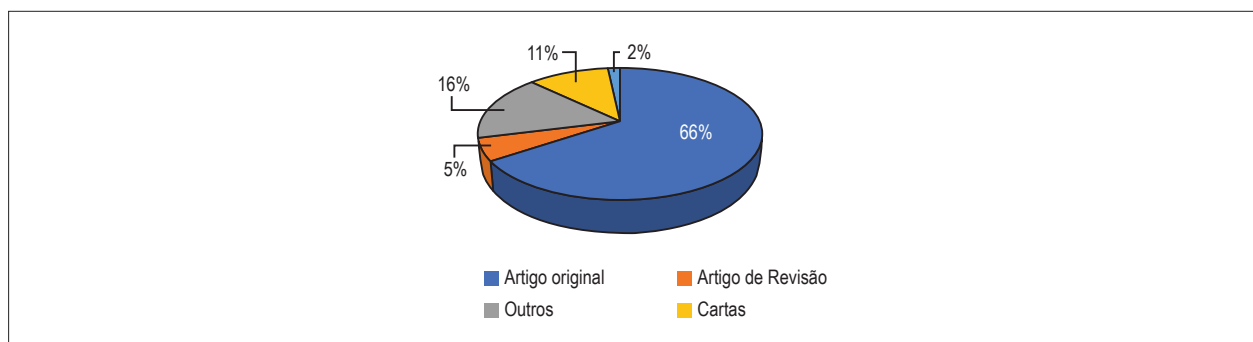
Correspondência: Carlos Eduardo Rochitte •

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

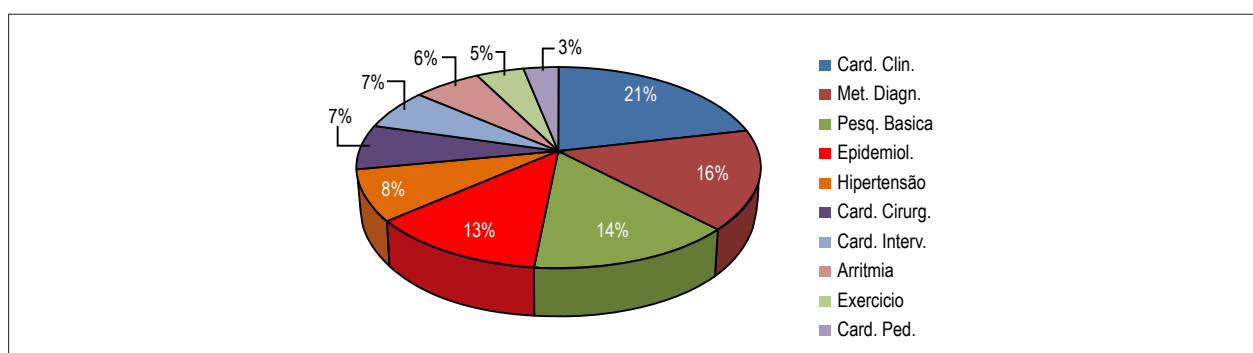
DOI: 10.5935/abc.20180129



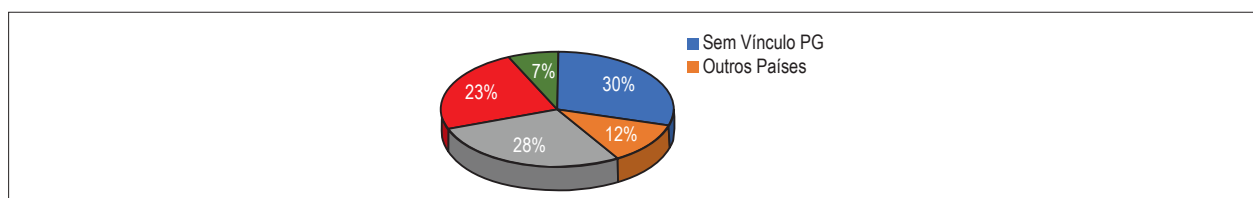
**Figura 2** – Painel A - Evolução do Fator de impacto da ABC Cardiol nos últimos 5 anos. Fonte: Journal Citation Reports 2018.<sup>1</sup> Painel B – Evolução das citações totais e autocitações. Fonte: Scimago.<sup>2</sup>



**Figura 3** – Artigos publicados (2010-2017).



**Figura 4** – Áreas do Conhecimento (2010-2017).



**Figura 5** – Origem das publicações (2010-2017)

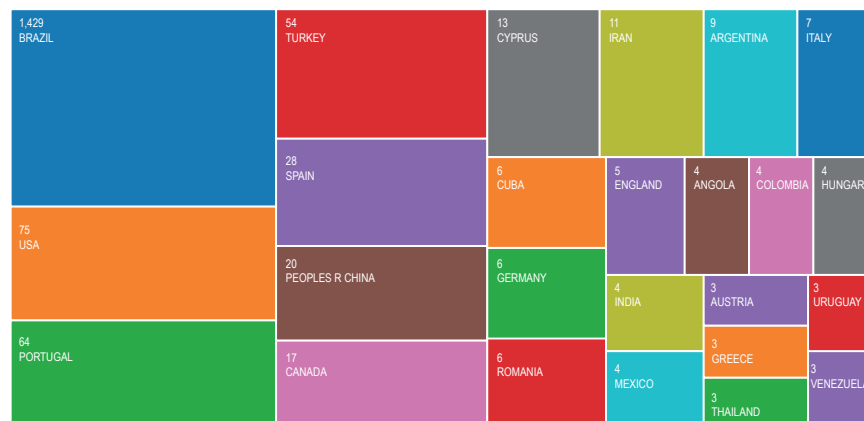


Figura 6 – Publicações por país (2010-2017). Fonte: Web of Science.

são mensalmente divulgados 4 artigos de destaque da edição, bem como vídeo de autores e editores, além de notícias do periódico e campanhas.

No entanto, muito ainda há por fazer para que seja possível o aumento tanto das citações como do FI da revista. Em junho de 2018, a ABC Cardiol passou a utilizar o sistema de gestão de manuscritos ScholarOne,<sup>8</sup> aceitar artigos *preprints* e coletar o ORCID dos autores. Pretende-se, ainda, implantar as estatísticas Altmetric no segundo semestre de 2018.

Esse resultado, comemorado com orgulho, deve-se, em grande parte, ao esforço conjunto dos editores-chefes, dos editores de área, do corpo editorial e de revisores, e

do time de colaboradores da revista, que com tanto afinho trabalharam nos últimos anos para que esse novo FI fosse divulgado. Referência e agradecimento especial devem ser feitos ao Prof. Luiz Felipe Moreira, que conduziu o ABC Cardiol nesta linha editorial bem-sucedida nos últimos 8 anos. Nosso agradecimento a toda a “família ABC Cardiol”, bem como aos diretores da SBC, que se mantiveram fiéis à missão da sociedade, que visa a ampliar e difundir o conhecimento em ciência cardiovascular, além de representar e promover o desenvolvimento do cardiologista brasileiro.

Agradecimentos: Dra. Gláucia Maria Moraes de Oliveira e Daniele Gullo de Oliveira pela ajuda na compilação dos dados.

## Referências

1. InCites: calibrate your strategic research vision [Internet]. (Acesso em 2018 jun 25). Disponível em: <http://incites.thomsonreuters.com>.
2. Scimago Journal & Country Rank (SJR) [Internet]. (Acesso em 2018 jun 25). Disponível em: <https://www.scimagojr.com>.
3. Web of Scienc [Internet]. (Acesso em 2018 jun 25). Disponível em: <https://login.webofknowledge.com>.
4. Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC). Publicações Científicas. [Internet]. (Acesso em 2018 jun 25). Disponível em: <http://publicacoes.cardiol.br/portal>.
5. Sociedade Brasileira de Cardiologia. (SBC). ABC Cardiol/Journal of Brazilian Society of Cardiology/Facebook [Internet]. (Acesso em 2018 jun 25). Disponível em: <https://www.facebook.com/arquivossbc/>
6. Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC). ABC Cardiol/Journal of Brazilian Society of Cardiology/Twitter. [Internet]. (Acesso em 2018 jun 25). Disponível em: <https://twitter.com/arquivossbc>.
7. Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC). ABC Cardiol/Journal of Brazilian Society of Cardiology/Instagram [Internet]. (Acesso em 2018 jun 25). Disponível em: <https://www.instagram.com/arquivos.sbc/>.
8. Clarivate Analytics. ScholarOne Manuscripts [Internet]. (Acesso em 2018 jun 25). Disponível em: <https://mc04.manuscriptcentral.com/abc-scielo>.



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

## Resumo Executivo - Diretriz de Assistência Circulatória Mecânica da Sociedade Brasileira de Cardiologia

*Executive Summary – Guidelines for Mechanical Circulatory Support of the Brazilian Society of Cardiology*

Silvia Moreira Ayub-Ferreira

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

Hospital Sírio-Libanês, São Paulo, SP - Brasil

### Avaliação de candidatos a dispositivos de assistência circulatória mecânica

Na insuficiência cardíaca (IC) avançada, os sete perfis clínicos (e seus modificadores) propostos pela INTERMACS (*Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support*) oferecem uma classificação conveniente e de fácil aplicação clínica do status da doença, do risco pré-operatório do implante do dispositivo de assistência circulatória mecânica (DACM) e do tempo em que a intervenção deve ser indicada (Quadro 1).<sup>1</sup>

Um dos principais fatores determinantes do sucesso do implante do DACM é a seleção apropriada do paciente. A correta seleção do paciente envolve três fatores principais: (1) identificar pacientes com IC avançada, para o qual o risco do implante do DACM suplanta a mortalidade da doença atual, tornando o procedimento benéfico; (2) garantir que a doença não esteja em estágio tão avançado, situação em que o implante do DACM resulta em morbidade e mortalidade ao paciente devido ao aumento do índice de complicações; (3) assegurar que não existam contraindicações ao implante do DACM.<sup>2,3</sup>

Insuficiência renal (IR) perioperatória, IC direita preexistente, disfunção hepática, uso de ventilação mecânica no período pré-operatório, extremos de peso e reoperação estão consistentemente relacionados a piores desfechos clínicos após implante de DACM.<sup>3-5</sup>

Os principais escores preditores de risco de implante de DACM estão descritos no quadro 2.

### Ecocardiograma

A avaliação de um paciente candidato ao DACM deve incluir um Estudo Ecocardiográfico Transtorácico (ETT) completo e complementação com Ecocardiograma Transesofágico (ETE).

Os efeitos de um DACM sobre a função do Ventrículo Direito (VD) dependem do balanço entre o benefício causado pela descompressão das câmaras esquerdas (diminuição

da pós-carga ao VD) e a maior carga volumétrica que chega ao Átrio Direito (AD; aumento de pré-carga do VD). A descompressão das câmaras esquerdas também gera mudanças na geometria das câmaras direitas, como o deslocamento dos Septos Interatrial (SIA) e Interventricular (SIV) para a esquerda, e alterações na estrutura do anel tricúspide, podendo piorar o grau de uma Insuficiência Tricúspide (IT) preexistente, gerando mais sobrecarga para o VD.<sup>10</sup>

Considerando que o débito cardíaco do VD determina a pré-carga ao Ventrículo Esquerdo (VE), uma redução significativa da função ventricular direita resulta em diminuição do débito pelo DACM. Estima-se que em torno de 30% dos pacientes que recebem um DACM à esquerda evolui com disfunção ventricular direita limitante. Por esses motivos, uma avaliação criteriosa da função do VD é mandatória antes do implante, sendo que, na presença de disfunção moderada a importante, deve-se estar preparado para o implante de suporte biventricular.<sup>11</sup>

Na avaliação da função do VD pré-implante de DACM, recomenda-se que sejam aferidas as dimensões do VD, e feita a avaliação semiquantitativa da contratilidade longitudinal e radial do VD, a qual deve ser complementada por índices quantitativos, como a Variação Fracional da Área (VFA; valores < 20% estão relacionados a um risco elevado de disfunção do VD após o implante),<sup>12</sup> Deslocamento Sistólico do Plano do Anel Tricúspide (TAPSE) pelo modo M, velocidade sistólica máxima do anel tricúspide lateral estimado pelo Doppler tecidual (s') e índice de performance do VD.<sup>13,14</sup>

### Preditores de disfunção de ventrículo direito pré-implante de dispositivo de assistência circulatória mecânica

A disfunção de VD é multifatorial e inclui fatores como aumento da pré-carga, isquemia ventricular e interdependência mecânica da geometria ventricular. Sua ocorrência é um dos problemas mais graves após implante de DACM para VE, ocorrendo em até 30% dos casos e estando relacionada com um aumento de seis vezes da morbidade e da mortalidade (aumento do risco de até 67%).<sup>11,15</sup>

Os fatores de risco e os principais escores de risco para disfunção de VD pós-implante de DACM estão descritos nos quadros 3 e 4.

O implante de DACM univentricular esquerdo deve ser realizado com cautela em pacientes com dilatação importante do VD, IT moderada a importante, anel da válvula tricúspide > 45 mm e PVC > 15 mmHg. Desse modo, as variáveis hemodinâmicas refletem diretamente o aumento da pré e pós-cargas, e as reduções na contratilidade de VD, enquanto as consequências da disfunção de VD como congestão venosa e hipoperfusão de órgãos são refletidas como alterações significativas das funções hepáticas e renais.<sup>15,21</sup>

### Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca/complicações; Insuficiência Cardíaca/terapia; Isquemia Miocárdica; Circulação Assistida/instrumentação; Contraindicações; Medição de Risco.

Correspondência: Silvia Moreira Ayub-Ferreira •

Rua Enéas Carvalho de Aguiar, 44. CEP 05403-000, São Paulo, SP - Brasil  
E-mail: silvia.ayub@incor.usp.br

DOI: 10.5935/abc.20180126

**Quadro 1 – Classificação de *Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support* (INTERMACS)**

| Perfil | Descrição                                         | Estado hemodinâmico                                                                                                                    | Tempo para intervenção                                                              |
|--------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 1      | Choque cardiogênico grave                         | Hipotensão persistente, apesar do uso de inotrópicos e/ou assistência circulatória mecânica temporária, associada à disfunção orgânica | Horas                                                                               |
| 2      | Declínio progressivo, apesar do uso de inotrópico | Declínio da função renal e hepática, estado nutricional e lactatemia, a despeito do uso de agentes inotrópicos em doses otimizadas     | Dias                                                                                |
| 3      | Estável às custas de inotrópico                   | Estabilidade clínica em vigência de terapia inotrópica mas com histórico de falência do desmame                                        | Semanas a meses                                                                     |
| 4      | Internações frequentes                            | Sinais de retenção hídrica, sintomas ao repouso e passagens frequentes a unidades de emergência                                        | Semanas a meses                                                                     |
| 5      | Em casa, intolerante aos esforços                 | Limitação marcante para atividades, porém confortável ao repouso, a despeito de retenção hídrica                                       | Urgência variável, dependente do estado nutricional e do grau de disfunção orgânica |
| 6      | Limitação aos esforços                            | Limitação moderada aos esforços e ausência de sinais de hipervolemia                                                                   | Urgência variável, dependente do estado nutricional e do grau de disfunção orgânica |
| 7      | NYHA III                                          | Estabilidade hemodinâmica e ausência da hipervolemia                                                                                   | Sem indicação                                                                       |

NYHA: New York Heart Association.

**Quadro 2 – Escores preditores de risco pós-implante de dispositivo de assistência circulatória mecânica**

| Escore de risco para terapia de destino <sup>6</sup>   | Escore de risco para terapia de ponte/destino (HMLI escore) <sup>7</sup> | Escore de risco pré-operatório <sup>8</sup>     | Escore de risco pré-operatório <sup>9</sup>           |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Risco de óbito hospitalar em 90 dias (fluxo pulsátil)  | Risco de óbito em 90 dias (fluxo contínuo)                               | Risco de óbito após implante (média de 84 dias) | Risco de óbito após implante (média de 100 dias)      |
| Plaquetas < 148.000/ $\mu$ L<br>OR: 7,7                | Idade (por 10 anos)<br>OR: 1,32                                          | Débito urinário < 30 mL/hora<br>RR: 3,9         | Falência respiratória/seps<br>OR: 11,2                |
| Albumina < 3,3 mg/dL<br>OR: 5,7                        | Albumina<br>OR: 0,49                                                     | PVC > 16 mmHg<br>RR: 3,1                        | Insuficiência cardíaca direita<br>OR: 3,2             |
| INR > 1,1<br>OR: 5,4                                   | Creatinina<br>OR: 2,1                                                    | Ventilação mecânica<br>RR: 3                    | Idade > 65 anos<br>OR: 3,01                           |
| Uso de vasodilatador<br>OR: 5,2                        | INR<br>OR: 3,11                                                          | Tempo de protrombina > 16 segundos<br>RR: 2,4   | Falência ventricular aguda pós-cardiotomia<br>OR: 1,8 |
| Pressão média da artéria pulmonar < 25 mmHg<br>OR: 4,1 | Volume do centro < 15 implantes<br>OR: 2,24                              | Reoperação<br>RR: 1,8                           | Infarto agudo do miocárdio<br>OR: 1,7                 |
| TGP > 45 U/mL<br>OR: 2,6                               |                                                                          | Leucócitos > 15.000<br>RR: 1,1                  |                                                       |
| Hematócrito < 34%<br>OR: 3,0                           |                                                                          | Temperatura > 101,5 F<br>RR: 0                  |                                                       |
| BUN > 51 U/dL<br>OR: 2,9                               |                                                                          |                                                 |                                                       |
| Uso de Inotrópicos intravenosos<br>OR: 2,9             |                                                                          |                                                 |                                                       |

HMLI: Heartmatell; OR: odds ratio; RR: risco relativo; PVC: pressão venosa central; INR: índice internacional normalizado; TGP: transaminase glutâmico pirúvica; BUN: Blood Urea Nitrogen.

Os parâmetros hemodinâmicos considerados ótimos em relação à função ventricular direita e que diminuiriam o risco de disfunção de VD pós-implantes seriam: PVC  $\leq$  8 mmHg;

PCP  $\leq$  18 mmHg; PVC/PCP  $\leq$  0,66; Resistência Vascular Pulmonar (RVP) < 2 unidades wood e trabalho indexado de VD  $\geq$  400 mL/m<sup>2</sup>.

**Quadro 3 – Fatores de risco para disfunção de ventrículo direito (VD) pós-implante de dispositivo de assistência circulatória mecânica<sup>16</sup>**

| Indicação de implante | Terapia de destino                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sexo                  | Feminino                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Suporte pré-implante  | Necessidade de vasopressor e uso de balão intra-aórtico<br>Respiratório: suporte ventilatório invasivo<br>Hepático: TGO $\geq$ 80 UI/L, bilirrubina $>$ 2,0 mg/dL<br>Renal: creatinina sérica $\geq$ 2,3 g/dL<br>Necessidade de terapia de substituição renal prévia |
| Disfunções orgânicas  | Nutricional: albumina $\leq$ 3,0 g/dL<br>Coagulação: plaquetas $<$ 120.000<br>Outros: aumento de BNP, PCR, procalcitonina                                                                                                                                            |
| Disfunção de VD       | Diâmetro diastólico do VD $>$ 35 mm, VFA $<$ 30%, átrio direito $>$ 50 mm                                                                                                                                                                                            |
| Medidas hemodinâmicas | PVC $\geq$ 15 mmHg ou PVC/PCP $\geq$ 0,63, trabalho indexado de VD $\leq$ 300 mmHg mL/m <sup>2</sup> ; pressões de artéria pulmonar baixas, baixo índice cardíaco ou RVP elevada                                                                                     |
| Outros                | Miocardiopatia não isquêmica, reoperação, IT importante, TEP prévio                                                                                                                                                                                                  |

TGO: transaminase glutâmico oxalacética; BNP: peptídeo natriurético cerebral; PCR: proteína C-reativa; FAC: variação fracional de área; PVC: pressão venosa central; PCP: pressão capilar pulmonar; RVP: resistência vascular pulmonar; IT: insuficiência tricúspide; TEP: tromboembolismo pulmonar.

**Quadro 4 – Principais escores de risco para falência de ventrículo direito (VD) após implante de dispositivo de assistência circulatória mecânica (DACM) para ventrículo esquerdo (VE)**

| Escore                                                                              | Variáveis                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Predição                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| University of Michigan, RV Failure Risk Score, Matthews et al. <sup>17</sup>        | Necessidade vasopressor: 4 pontos<br>TGP $\geq$ 80 IU/L: 2 pontos<br>Bilirrubinas $\geq$ 2,0 mg/dL: 2,5 pontos<br>Creatinina $\geq$ 2,3 mg/dL ou hemodiálise: 3 pontos                                                                                                                                     | Probabilidade de falência de VD<br>• $\geq$ 5,5 pontos: 7,6<br>• 4,0-5,0 pontos: 2,8<br>• $\leq$ 3,0 pontos: 0,49                        |
| Kormos et al. <sup>18</sup>                                                         | Preditores independentes pré-operatórios para disfunção precoce de VD: PVC/PCP $>$ 0,63<br>Suporte ventilatório<br>BUN $>$ 39 mg/dL                                                                                                                                                                        | Sobrevida 365 dias:<br>• Sem disfunção de VD: 78%<br>• Disfunção de VD precoce: 59% (p $<$ 0,001)                                        |
| University of Pennsylvania, RV Failure Risk Score, Fitzpatrick et al. <sup>19</sup> | Índice cardíaco $\leq$ 2,2 L/min/m <sup>2</sup> : 18 pontos<br>IRVS $\leq$ 0,25 mmHg-L/m <sup>2</sup> : 18 pontos<br>Disfunção de VD importante: 17 pontos<br>Creatinina sérica $\geq$ 1,9 mg/dL: 17 pontos<br>Cirurgia cardíaca prévia: 16 pontos<br>Pressão arterial sistólica $\leq$ 96 mmHg: 13 pontos | $<$ 30: 96%, assistência esquerda isolada<br>$\geq$ 65 pontos: 11%, assistência esquerda isolada                                         |
| Escore CRITT <sup>20</sup>                                                          | PVC $>$ 15 mmHg: 1 ponto<br>Disfunção VD grave: 1 ponto<br>Ventilação mecânica pré-operatória: 1 ponto<br>Insuficiência tricúspide importante: 1 ponto<br>Taquicardia ( $>$ 100 bpm) = 1 ponto                                                                                                             | 1-2 pontos: baixo risco de disfunção de VD<br>2-3 pontos: moderado risco de disfunção de VD<br>4-5 pontos: alto risco de disfunção de VD |

TGP: transaminase glutâmico pirúvica; PVC: pressão venosa central; PCP: pressão capilar pulmonar; BUN: Blood Urea Nitrogen; IRVS: índice resistência vascular sistêmica.

**Dispositivos temporários****Seleção de estratégia de dispositivos de assistência circulatória mecânica temporários**

Os DACM temporários podem ser utilizados no resgate hemodinâmico e para se obter estabilidade clínica, incluindo a possibilidade de recuperação da função cardíaca, bem como a realização do transplante, definindo, assim, três estratégias que podem ser sobrepostas:

1. **Ponte para decisão:** deve ser considerada em pacientes gravemente enfermos, cuja necessidade de suporte hemodinâmico é imediata, devido ao alto risco de

morte por falência cardíaca. Nesse contexto, diferentes cenários podem ocorrer (ausência de recuperação neurológica, disfunção de múltiplos órgãos, estabilização hemodinâmica com necessidade de outros dispositivos, entre outros), não sendo possível estabelecer, no momento do implante, qual a estratégia final de tratamento (por exemplo: pós-parada cardiorrespiratória).<sup>22</sup>

2. **Ponte para recuperação:** situação na qual existe a perspectiva de melhora da função ventricular após insulto agudo, sendo retirado o dispositivo com a melhora da função ventricular, como, por exemplo: disfunção ventricular pós-Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), Takotsubo e miocardite.<sup>23</sup>

3. **Ponte para transplante:** situação em que os dispositivos podem oferecer suporte hemodinâmico e estabilidade clínica até a realização do transplante cardíaco, no contexto da gravidade progressiva dos pacientes e pela indisponibilidade de realização do transplante em um curto prazo.

## Tipos de dispositivos de assistência circulatória mecânica temporários

As principais características dos DACM temporários disponíveis no Brasil estão no quadro 5.<sup>24</sup>

### Indicações e contraindicações

Conceitualmente, os DACM temporários estão indicados preferencialmente em pacientes INTERMACS 1 e 2, mas pacientes em INTERMACS 3, dependentes de altas doses de inotrópicos ou ao alto risco de instabilização podem ser considerados candidatos.

Dentre as contraindicações aos DACM temporários, devemos considerar situações clínicas que limitem a expectativa de vida, individualizando a decisão e, preferencialmente, envolvendo outros profissionais relacionados à comorbidade (por exemplo: oncologista e o prognóstico de uma neoplasia).

### Balão intra-aórtico

O mecanismo de ação do balão intra-aórtico (BIA) é a contrapulsão aórtica, o que aumenta a pressão diastólica na

raiz da aorta, propiciando aumento da perfusão coronariana, redução da pós-carga e consequente incremento no débito cardíaco na ordem de 15%.

Embora o uso do BIA ainda encontre espaço na prática clínica, principalmente nos pacientes mais jovens com choque cardiogênico menos intenso, a efetividade do método deve ser avaliada a partir da melhora de parâmetros objetivos de microperfusão tecidual. A não melhora dessas variáveis em curto período de tempo (horas) justifica o escalonamento para outros dispositivos mais invasivos.

### Recomendações para implante de balão intra-aórtico

| Recomendação                                                             | Classe | Nível de Evidência |
|--------------------------------------------------------------------------|--------|--------------------|
| Choque cardiogênico pós-IAM                                              | Ila    | B                  |
| Complicação mecânica pós-IAM com choque cardiogênico                     | Ila    | C                  |
| Angina refratária após tratamento padrão de síndrome coronariana aguda   | Ila    | C                  |
| Choque cardiogênico em miocardiopatia crônica isquêmica ou não isquêmica | Ila    | C                  |
| Suporte em intervenções de pacientes de alto risco cardíaco              | IIb    | C                  |

IAM: infarto agudo do miocárdio

## Quadro 5 – Dispositivos de assistência circulatória mecânica temporários disponíveis no Brasil

| Características      | BIA                                   | ECMO                                                                                                                                                                                                                                                     | TandemHeart™                                                                                                   | Impella 2.5®<br>Impella CP®<br>Impella 5.0®                    | CentriMag®                                                                                                                                                                                             | EXCOR®                                                                                                                                                                    |
|----------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mecanismo            | Pneumático                            | Centrífugo                                                                                                                                                                                                                                               | Centrífugo                                                                                                     | Axial                                                          | Centrífugo                                                                                                                                                                                             | Pulsátil                                                                                                                                                                  |
| Via de acesso        | Percutâneo                            | Percutâneo / direto por toracotomia                                                                                                                                                                                                                      | Percutâneo                                                                                                     | Percutâneo<br>Percutâneo<br>Dissecção                          | Direto por toracotomia                                                                                                                                                                                 | Direto por toracotomia                                                                                                                                                    |
| Cânula               | 7-9 F                                 | 18-21 F Inflow<br>15-22 F Outflow                                                                                                                                                                                                                        | 21 F Inflow<br>15-17 F Outflow                                                                                 | 12 F<br>14 F<br>21 F                                           | 24-34 F                                                                                                                                                                                                | 27-48 F Inflow<br>36-48 F Outflow                                                                                                                                         |
| Técnica de inserção  | Aorta descendente via artéria femoral | Percutâneo:<br>- Inflow: átrio direito via veia femoral ou jugular<br>- Outflow: aorta descendente via artéria femoral<br>Toracotomia:<br>- Inflow: átrio direito<br>- Outflow: artéria pulmonar (ACM-D) ou aorta ascendente (assistência biventricular) | Inflow: átrio esquerdo via veia femoral e punção transfixação do septo interatrial<br>Outflow: artéria femoral | Inserção retrógrada no ventrículo esquerdo via artéria femoral | ACM-E:<br>- Inflow: ventrículo esquerdo (acesso via átrio esquerdo ou ponta do ventrículo esquerdo)<br>- Outflow: aorta ascendente<br>ACM-D:<br>- Inflow: átrio direito<br>- Outflow: artéria pulmonar | ACM-E:<br>- Inflow: ventrículo esquerdo (ponta do ventrículo esquerdo)<br>- Outflow: aorta ascendente<br>ACM-D:<br>- Inflow: átrio direito<br>- Outflow: artéria pulmonar |
| Suporte hemodinâmico | 0,5 L/min                             | > 4,5 L/min                                                                                                                                                                                                                                              | 4 L/min                                                                                                        | 2,5 L/min<br>3,7 L/min<br>5,0 L/min                            | Até 8-10 L/min                                                                                                                                                                                         | Até 8 L/min                                                                                                                                                               |

BIA: balão intra-aórtico; ECMO: oxigenação por membrana extracorpórea; ACM-D: assistência circulatória mecânica direita; ACM-E: assistência circulatória mecânica esquerda.

## Dispositivos circulatórios percutâneos

### Definição e benefícios

Os dispositivos circulatórios percutâneos permitem um suporte ativo e não requerem sincronismo com o ciclo cardíaco. Os principais benefícios são manter a perfusão tecidual; aumentar a perfusão coronariana; e reduzir o consumo miocárdio de oxigênio, das pressões de enchimento e o estresse na parede ventricular, promovendo suporte circulatório no choque cardiogênico.<sup>25,26</sup>

### Recomendações para implante de dispositivos circulatórios percutâneos

| Recomendação                                                | Classe | Nível de Evidência |
|-------------------------------------------------------------|--------|--------------------|
| Choque cardiogênico pós-IAM                                 | Ila    | C                  |
| Suporte em intervenções de pacientes de alto risco cardíaco | Ilb    | C                  |

IAM: infarto agudo do miocárdio

## Tipos de dispositivos circulatórios percutâneos

### Impella®

Dispositivo composto por uma bomba de fluxo axial contínuo, que aspira sangue do VE para a aorta (trabalha em série com o VE). Permite fluxos de 2,5 L/min (Impella® 2.5), 4 L/min (Impella® CP) ou 5,0 L/min (Impella® 5.0). No Brasil, atualmente, o modelo disponível é o Impella® CP.<sup>24,27</sup>

### TandemHeart™

Sistema composto por cânula transeptal, bomba centrífuga, cânula arterial femoral e console. O dispositivo bombeia sangue do átrio esquerdo por meio de uma cânula inserida via transeptal para o sistema arterial ileofemoral. Tanto o TandemHeart™ como o VE contribuem com o fluxo para a aorta (trabalham em paralelo).<sup>24,27</sup>

## Oxigenação por membrana extracorpórea

### Definição, tipos e benefícios

A Oxigenação por Membrana Extracorpórea (ECMO) é um suporte mecânico invasivo temporário idealizado para fornecer suporte cardiopulmonar parcial ou total para pacientes com choque cardiogênico e/ou insuficiência respiratória aguda. Pode ser de dois tipos: venoarterial e venovenoso.

É uma tecnologia com instalação rápida, aplicável à maioria dos pacientes, e que rapidamente reverte a falência circulatória e/ou anóxia.

### Recomendações para implante de ECMO

| Recomendação                      | Classe | Nível de Evidência |
|-----------------------------------|--------|--------------------|
| Ponte para decisão ou recuperação | I      | C                  |
| Ponte para Transplante            | Ila    | C                  |

## Bombas circulatórias paracorpóreas

### Definição, tipos e benefícios

São dispositivos externos implantados cirurgicamente que promovem suporte hemodinâmico em indivíduos com choque cardiogênico refratário com alto risco de mortalidade.

A CentriMag® é uma bomba centrífuga de fluxo contínuo que utiliza levitação magnética para a rotação. Fornece um fluxo de até 10 L/min com baixa tensão de cisalhamento, minimizando a trombogenicidade e permitindo níveis moderados de anticoagulação e mínima hemólise durante o suporte.<sup>24</sup>

A Berlin Heart EXCOR® é uma bomba de fluxo pulsátil e que fornece até 8 L/min, com baterias acopladas a um sistema de transporte, o qual permite a deambulação por até 10 horas.

Outras bombas centrífugas convencionais podem ser utilizadas com o mesmo objetivo.

### Recomendações para implante de bombas circulatórias paracorpóreas

| Recomendação                      | Classe | Nível de Evidência |
|-----------------------------------|--------|--------------------|
| Ponte para decisão ou recuperação | Ila    | C                  |
| Ponte para Transplante            | Ila    | C                  |

## Dispositivos de longa permanência

### Tipos de dispositivos de assistência circulatória mecânica de longa permanência

Em relação aos DACM de longa permanência, observou-se, nos últimos anos, uma evolução nos modelos dos equipamentos, baseada em avanços tecnológicos importantes.

Os dispositivos sofreram aprimoramentos, principalmente em seus princípios de propulsão e tipo de fluxo, com redução de suas dimensões, tornando-se mais eficientes e com menores índices de complicações (Figura 1).

O quadro 6 descreve os DACM de longa permanência disponíveis no Brasil.

### Indicações e contraindicações

Na indicação de DACM de longa duração, alguns fatores são relevantes na tomada de decisão. No caso de ponte para

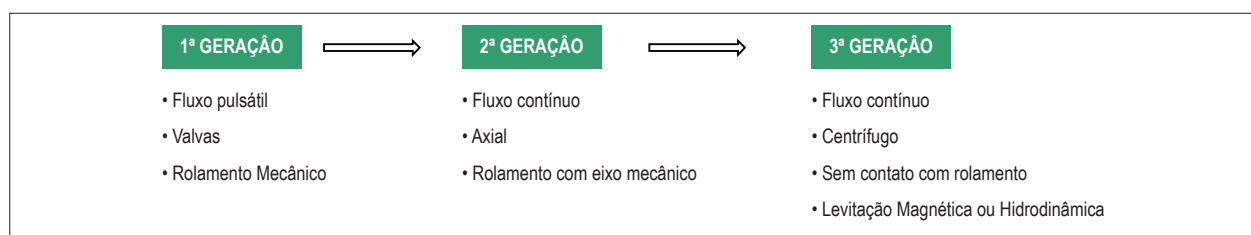


Figura 1 – Evolução dos dispositivos de assistência circulatória mecânica de longa duração

**Quadro 6 – Dispositivos de assistência circulatória mecânica de longa permanência disponíveis no Brasil.**

| Nome          | Empresa      | Tipo de bomba    | Tipo de suporte | Presença de rolamento           | Aprovação da Anvisa |
|---------------|--------------|------------------|-----------------|---------------------------------|---------------------|
| HeartMate II® | Thoratec     | Fluxo axial      | Esquerdo        | Sim                             | Sim                 |
| INCOR®        | Berlin Heart | Fluxo axial      | Esquerdo        | Não (levitação eletromagnética) | Sim                 |
| HeartWare®    | HeartWare    | Fluxo centrífugo | Esquerdo        | Não (levitação hidrodinâmica)   | Sim                 |

Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; NA: não aplicável.

transplante, a expectativa de tempo de espera em fila deve ser considerada. Em casos de expectativa de espera em fila menor que 30 dias, a indicação de DACM teria baixa relação de custo-benefício. Deve-se também ter em mente que a indicação desses dispositivos em pacientes INTERMACS 2 tem resultados mais desfavoráveis.

**Recomendações para DACM de longa permanência como ponte para transplante**

| Recomendação                                           | Classe     | Nível de Evidência |
|--------------------------------------------------------|------------|--------------------|
| Insuficiência cardíaca sistólica INTERMACS 2 e 3       | Classe IIa | C                  |
| Insuficiência cardíaca sistólica INTERMACS 4           | Classe IIb | C                  |
| Insuficiência cardíaca sistólica INTERMACS 1, 5, 6 e 7 | Classe III | C                  |

**Recomendações para DACM de longa permanência como terapia de destino**

| Recomendação                                           | Classe     | Nível de Evidência |
|--------------------------------------------------------|------------|--------------------|
| Insuficiência cardíaca sistólica INTERMACS 3           | Classe IIa | B                  |
| Insuficiência cardíaca sistólica INTERMACS 2           |            | C                  |
| Insuficiência cardíaca sistólica INTERMACS 4           | Classe IIb | C                  |
| Insuficiência cardíaca sistólica INTERMACS 1, 5, 6 e 7 | Classe III | C                  |

**Recomendações para DACM de longa permanência como ponte para decisão**

| Indicações                                             | Classe     | Nível de Evidência |
|--------------------------------------------------------|------------|--------------------|
| Insuficiência cardíaca sistólica INTERMACS 2 e 3       | Classe IIa | C                  |
| Insuficiência cardíaca sistólica INTERMACS 4           | Classe IIb | C                  |
| Insuficiência cardíaca sistólica INTERMACS 1, 5, 6 e 7 | Classe III | C                  |

Os pacientes candidatos a DACM devem ser avaliados quanto a presença de fatores que possam contraindicar ou influenciar na sobrevida após o implante. As principais contraindicações para implante de DACM de longa permanência estão no quadro 7.

**Seleção da estratégia de DACMs de longa permanência**

- Ponte para decisão:** Pode ser considerada em pacientes com condições clínicas proibitivas ao transplante cardíaco, porém, se modificáveis, permitem que o paciente se torne candidato ao transplante (por exemplo: hipertensão pulmonar e neoplasias com potencial de cura).
- Ponte para transplante:** Situação em que o dispositivo pode oferecer suporte hemodinâmico e estabilidade clínica até a realização do transplante cardíaco, no contexto da gravidade progressiva do paciente e da indisponibilidade de realização do transplante em um prazo curto.

**Quadro 7 – Contraindicações ao implante de dispositivo de assistência circulatória mecânica.**

|                  |                                                                                                     |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Absolutas</b> | Intolerância ao uso de cumarínicos                                                                  |
|                  | Ausência de cuidadores capacitado                                                                   |
|                  | Distúrbios psiquiátricos graves ou não aderência às recomendações da equipe                         |
|                  | Acidente vascular cerebral com déficit motor significativo ou com alteração da capacidade cognitiva |
|                  | Doença neoplásica com prognóstico não favorável                                                     |
|                  | Malformação vascular intestinal que predispõe a sangramentos                                        |
|                  | Doença pulmonar obstrutiva grave                                                                    |
|                  | Disfunção hepática grave                                                                            |
|                  | Infecção ativa                                                                                      |
|                  | Alterações hematológicas (plaquetas < 50 000 mm <sup>3</sup> e trombofilias)                        |
|                  | Disfunção ventricular direita moderada a grave                                                      |
|                  | Insuficiência renal em terapêutica dialítica                                                        |
| <b>Relativas</b> | Diabetes de difícil controle                                                                        |
|                  | Acidente vascular cerebral com déficit motor parcial                                                |
|                  | Desnutrição em grau avançado                                                                        |
|                  | Doença vascular arterial periférica significativa                                                   |

3. **Terapia de destino:** Situação em que o dispositivo pode oferecer suporte hemodinâmico e estabilidade clínica em paciente com insuficiência cardíaca refratária, que apresenta contraindicação para o TC, possibilitando maior sobrevida e melhor qualidade de vida, comparado com o tratamento clínico medicamentoso.

**Otimização e manejo do ventrículo direito**

A falência do VD ainda é um dos principais fatores que impactam na sobrevida dos pacientes após o implante de DACM.<sup>28</sup> Os critérios para esse diagnóstico são: sintomas e sinais de disfunção persistente de VD; PVC > 18 mmHg com índice cardíaco < 2,0 L/min.m<sup>2</sup> na ausência de arritmias ventriculares ou pneumotórax; necessidade de implantação de DACM à direita ou necessidade de óxido nítrico inalatório ou terapia inotrópica por mais de 1 semana após o implante do dispositivo.<sup>29</sup>

O implante de DACM gera aumento do débito cardíaco e consequente aumento do retorno venoso para o VD. Para contrapor este aumento de pré-carga, a complacência do VD precisa melhorar com a redução de sua pós-carga (redução das pressões de enchimento do VE e da pressão arterial pulmonar). No entanto, se o VE for esvaziado em demasia, o SIV pode se desviar para a esquerda, prejudicando a contratilidade do VD.<sup>29</sup>

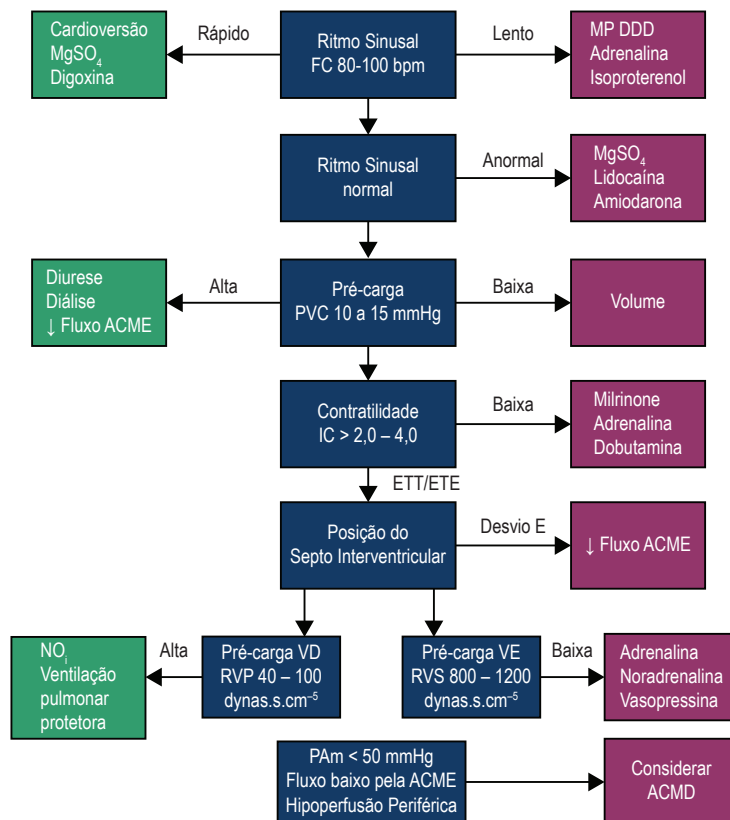
A otimização da pré- e pós-carga do VD, além de sua contratilidade, é crucial para a prevenção da falência de VD no período perioperatório. Deve-se manter PVC < 16 mmHg e pressão arterial pulmonar sistólica < 65 mmHg. Usar inotrópicos que provoquem vasodilatação pulmonar (milrinona ou dobutamina) e, ao mesmo tempo, mantenham adequada pressão arterial sistêmica (adrenalina) para manter a perfusão coronariana. Deve-se lançar mão de vasodilatadores pulmonares específicos, como óxido nítrico (Figura 2).<sup>30</sup>

**Complicações após implante de DACM de longa duração**

As principais complicações relacionadas a DACM estão no quadro 8.

**Proposta de critérios de priorização para transplante cardíaco em pacientes com dispositivos de assistência circulatória mecânica**

Com o aumento do número de implantes de DACM em nosso meio, esse documento propõe uma alteração nos critérios de priorização de pacientes em fila de transplante cardíaco. Esse novo critério está descrito no quadro 9.



**Figura 2** – Otimização e manejo do ventrículo direito. MgSO<sub>4</sub>: sulfato de magnésio; FC: frequência cardíaca; MP DDD: marca-passo bicameral com estimulação e sensibilidade de átrio e ventrículo direito; ACME: assistência circulatória mecânica esquerda; PVC: pressão venosa central; IC: índice cardíaco; ETT: ecocardiograma transtorácico; ETE: ecocardiograma transesofágico; Desvio E: desvio à esquerda; NO<sub>i</sub>: óxido nítrico inalatório; VD: ventrículo direito; RVP: resistência vascular pulmonar; VE: ventrículo esquerdo; RVS: resistência vascular sistêmica; ACMD: assistência circulatória mecânica direita; PAm pressão arterial média.

#### Quadro 8 – Complicações de dispositivos de assistência circulatória mecânica (DACM) de longa duração

| Sangramentos                    | Derrame pericárdico  | Insuficiência respiratória               |
|---------------------------------|----------------------|------------------------------------------|
| Disfunção de ventrículo direito | Hipertensão          | Tromboembolismo arterial não neurológico |
| Eventos neurológicos            | Arritmias            | Tromboembolismo venoso                   |
| Infecções                       | Infarto do miocárdio | Deiscência de ferida operatória          |
| Mau funcionamento do DACM       | Disfunção hepática   | Alteração psiquiátrica/comportamental    |
| Hemólise                        | Disfunção renal      |                                          |

#### Quadro 9 – Proposta de critérios de priorização para transplante cardíaco

| Prioridade | Critério                                                                                                                                                                                 |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1          | Pacientes em choque cardiogênico em uso de DACM paracorpóreos de curta ou média duração (incluindo balão intra-aórtico) DACM de longa permanência complicada na impossibilidade de troca |
| 2          | Choque cardiogênico em uso de inotrópicos ou vasopressores                                                                                                                               |
| 3          | DACM de longa permanência estável não complicada                                                                                                                                         |
| 4          | Insuficiência cardíaca avançada ambulatorial                                                                                                                                             |

DACM: dispositivos de assistência circulatória mecânica.

## Referências

- Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA, et al. Third INTERMACS Annual Report: the evolution of destination therapy in the United States. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30(2):115-23.
- Moskowitz AJ, Rose EA, Gelijns AC. The cost of long-term LVAD implantation. *Ann Thorac Surg*. 2001;71(3 Suppl):S195-8.
- Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, et al; Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Study Group. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345(20):1435-43.
- Reedy JE, Swartz MT, Termuhlen DF, Pennington DG, McBride LR, Miller LW, et al. Bridge to heart transplantation: importance of patient selection. *J Heart Transplant*. 1990;9(5):473-80.
- Lietz K, Miller LW. Patient selection for left-ventricular assist devices. *Curr Opin Cardiol*. 2009;24(3):246-51.
- Lietz K, Long JW, Kfoury AG, Slaughter MS, Silver MA, Milano CA, et al. Outcomes of left ventricular assist device implantation as destination therapy in the post-REMATCH era: implications for patient selection. *Circulation*. 2007;116(5):497-505.
- Cowger J, Sundareswaran K, Rogers JG, Park SJ, Pagani FD, Bhat G, et al. Predicting survival in patients receiving continuous flow left ventricular assist devices: the HeartMate II risk score. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(3):313-21.
- Oz MC, Goldstein DJ, Pepino P, Weinberg AD, Thompson SM, Catanese KA, et al. Screening scale predicts patients successfully receiving long-term implantable left ventricular assist devices. *Circulation*. 1995;92(9 Suppl):II169-73.
- Deng MC, Loebe M, El-Banayosy A, Gronda E, Jansen PG, Vigano M, et al. Mechanical circulatory support for advanced heart failure: effect of patient selection on outcome. *Circulation*. 2001;103(2):231-7.
- Santamore WP, Gray LA Jr. Left ventricular contributions to right ventricular systolic function during LVAD support. *Ann Thorac Surg*. 1996;61(1):350-6.
- Loforte A, Stepanenko A, Potapov EV, Musumeci F, Dranishnikov N, Schweiger M, et al. Temporary right ventricular mechanical support in high-risk left ventricular assist device recipients versus permanent biventricular or total artificial heart support. *Artif Organs*. 2013;37(6):523-30.
- Scalia GM, McCarthy PM, Savage RM, Smedira NG, Thomas JD. Clinical utility of echocardiography in the management of implantable ventricular assist devices. *J Am Soc Echocardiogr*. 2000;13(8):754-63.
- 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. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-70.
- Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(7):685-713.
- Feldman D, Pamboukian SV, Teuteberg JJ, Birks E, Lietz K, Moore SA, et al; International Society for Heart and Lung Transplantation. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for mechanical circulatory support: executive summary. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32(2):157-87.
- Argiriou M, Kolokotron SM, Sakellariadis T, Argiriou O, Charitos C, Zarogoulidis P, et al. Right heart failure post left ventricular assist device implantation. *J Thorac Dis*. 2014 Mar;6 Suppl 1:S52-9.
- Matthews JC, Koelling TM, Pagani FD, Aaronson KD. The right ventricular failure risk score a pre-operative tool for assessing the risk of right ventricular failure in left ventricular assist device candidates. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(22):2163-72.
- Kormos RL, Teuteberg JJ, Pagani FD, Russell SD, John R, Miller LW, et al; HeartMate II Clinical Investigators. Right ventricular failure in patients with the HeartMate II continuous-flow left ventricular assist device: incidence, risk factors, and effect on outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;139(5):1316-24.
- Fitzpatrick JR 3rd, Frederick JR, Hsu VM, Kozin ED, O'Hara ML, Howell E, et al. Risk score derived from pre-operative data analysis predicts the need for biventricular mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transplant*. 2008;27(12):1286-92.
- Atluri P, Goldstone AB, Fairman AS, MacArthur JW, Shudo Y, Cohen JE, et al. Predicting right ventricular failure in the modern, continuous flow left ventricular assist device era. *Ann Thorac Surg*. 2013;96(3):857-63.
- Holman WL, Acharya D, Siric F, Loyaga-Rendon RY. Assessment and management of right ventricular failure in left ventricular assist device patients. *Circ J*. 2015;79(3):478-86.
- Goldstein D, Neragi-Miandoab S. Mechanical bridge to decision: what are the options for the management of acute refractory cardiogenic shock? *Curr Heart Fail Rep*. 2011;8(1):51-8.
- Kar B, Basra SS, Shah NR, Loyalka P. Percutaneous circulatory support in cardiogenic shock: interventional bridge to recovery. *Circulation*. 2012;125(14):1809-17.
- Gilotra NA, Stevens GR. Temporary mechanical circulatory support: a review of the options, indications, and outcomes. *Clin Med Insights Cardiol*. 2014;8(Suppl 1):75-85.
- Thiele H, Lauer B, Hambrecht R, Boudriot E, Cohen HA, Schuler G. Reversal of cardiogenic shock by percutaneous left atrial-to-femoral arterial bypass assistance. *Circulation*. 2001;104(24):2917-22.
- Raess DH, Weber DM. Impella 2.5. *J Cardiovasc Transl Res*. 2009;2(2):168-72.
- Rihal CS, Naidu SS, Givertz MM, Szeto WY, Burke JA, Kapur NK, et al. Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI); Heart Failure Society of America (HFSA); Society of Thoracic Surgeons (STS); American Heart Association (AHA), and American College of Cardiology (ACC). 2015 SCAI/ACC/HFSA/STS Clinical Expert Consensus Statement on the Use of Percutaneous Mechanical Circulatory Support Devices in Cardiovascular Care: Endorsed by the American Heart Association, the Cardiological Society of India, and Sociedad Latino Americana de Cardiologia Intervencion; Affirmation of Value by the Canadian Association of Interventional Cardiology-Association Canadienne de Cardiologie d'intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(19):e7-e26.
- Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, et al. Seventh INTERMACS annual report: 15,000 patients and counting. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(12):1495-504.
- Patlolla B, Beygui R, Haddad F. Right-ventricular failure following left ventricle assist device implantation. *Curr Opin Cardiol*. 2013;28(2):223-33.
- Meineri M, Van Rensburg AE, Vegas A. Right ventricular failure after LVAD implantation: prevention and treatment. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2012;26(2):217-29.



## Coorte de Pacientes Encaminhados para Investigação de Síndrome de Brugada em um Serviço Terciário de Eletrofisiologia – Registro de 19 Anos

*Cohort of Patients Referred for Brugada Syndrome Investigation in an Electrophysiology Service - 19-Year Registry*

Stefan Warpechowski Neto, Tiago Luiz Luz Leiria, Laura Lessa Gaudie Ley, Antonio Lessa Gaudie Ley, Luiza Zwan Dutra, Leonardo Martins Pires, Marcelo Lapa Kruse, Gustavo Glotz de Lima

Instituto de Cardiologia - Fundação Universitária de Cardiologia (IC/FUC), Porto Alegre, RS - Brasil

### Resumo

**Fundamento:** Síndrome de Brugada (SBr) é uma condição arritmica definida por anormalidades do segmento ST-T em derivações  $V_1$ - $V_3$  associada a risco elevado de arritmias ventriculares e morte súbita. Dados locais quanto às características clínicas dos pacientes com padrão eletrocardiográfico (ECG) típico avaliados por estudo eletrofisiológico (EEF) são escassos.

**Objetivo:** Avaliar pacientes com padrão ECG sugestivo de SBr encaminhados para EEF em um centro especializado.

**Métodos:** Estudo de coorte de casos encaminhados para EEF por padrão ECG compatível com SBr, entre janeiro de 1998 e março de 2017.

**Resultados:** Dos 5506 procedimentos, 35 (0,64%) foram para investigação de SBr. Vinte e cinco (71,42%) eram homens. Idade média  $43,89 \pm 13,1$  anos. Apresentação ECG foi tipo I em 22 casos (62,85%), tipo II em 12 (34,30%) e tipo III em 1 (2,85%). Vinte e três (65,7%) eram assintomáticos, 6 (17,14%) apresentavam palpitações, 5 (14,3%) síncope, 3 (8,6%) história familiar de morte súbita. Estudo eletrofisiológico induziu taquiarritmias ventriculares em 16 casos (45,7%), sendo o período refratário ventricular médio de  $228 \pm 36$  ms. Utilizou-se ajmalina/procaïnâmica em 11 casos (31,4%), sendo o padrão ECG transformado em tipo I em 7 (63,6%). Dezesesseis casos (45,7%) receberam cardiodesfibrilador (CDI). Em seguimento médio de 5 anos, 1 dos 16 pacientes (6,25%) com CDI teve terapia apropriada para fibrilação ventricular. Nenhuma morte foi registrada. Outras arritmias ocorreram em 4 (11,4%) casos.

**Conclusões:** Homens são maioria, sendo o padrão ECG tipo I a principal indicação de EEF. Droga classe IA possui alta taxa de conversão do padrão ECG. A taxa de eventos no CDI foi de 6%. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(1):13-18)

**Palavras-chave:** Síndrome de Brugada; Taquicardia Ventricular; Morte Súbita.

### Abstract

**Background:** Brugada syndrome (SBr) is an arrhythmic condition characterized by ST-T segment abnormalities in the right precordial leads associated with a high risk of ventricular arrhythmias and sudden death. Local data regarding the clinical characteristics of patients with a typical electrocardiographic (ECG) pattern undergoing electrophysiological study are scarce.

**Objective:** To evaluate patients with an ECG pattern suggestive of SBr referred for electrophysiological evaluation in a specialized center.

**Methods:** Cohort study of patients referred for electrophysiological study because of an ECG pattern compatible with SBr between January 1998 and March 2017.

**Results:** Of the 5506 procedures, 35 (0.64%) were for SBr investigation, 25 of which (71.42%) were performed in men. The mean age was  $43.89 \pm 13.1$  years. The ECG patterns were as follows: type I, 22 (62.85%); type II, 12 (34.30%); and type III, 1 (2.85%). Twenty-three patients (65.7%) were asymptomatic, 6 (17.14%) had palpitations, 5 (14.3%) had syncope, and 3 (8.6%) had a family history of sudden death. Electrophysiological study induced ventricular tachyarrhythmias in 16 cases (45.7%), the mean ventricular refractory period being  $228 \pm 36$  ms. Ajmaline / procainamide was used in 11 cases (31.4%), changing the ECG pattern to type I in 7 (63.6%). Sixteen cases (45.7%) received an implantable cardioverter defibrillator (ICD). In a mean 5-year follow-up, 1 of the 16 patients (6.25%) with ICD had appropriate therapy for ventricular fibrillation. There was no death. Other arrhythmias occurred in 4 (11.4%) cases.

**Conclusions:** Most patients are men, and a type I ECG pattern is the main indication for electrophysiological study. Class IA drugs have a high ECG conversion rate. The ICD event rate was 6%. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(1):13-18)

**Keywords:** Brugada Syndrome; Ventricular Tachycardia; Sudden Death.

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

Correspondência: Tiago Luiz Luz Leiria •

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

E-mail: [pesquisa.leiria@gmail.com](mailto:pesquisa.leiria@gmail.com), [editoracao-pc@cardiologia.org.br](mailto:editoracao-pc@cardiologia.org.br)

Artigo recebido em 10/10/2017, revisado em 22/02/2018, aceito em 22/02/2018

DOI: 10.5935/abc.20180094

## Introdução

A síndrome de Brugada (SBr) é uma condição arritmica de base genética caracterizada por alterações eletrocardiográficas típicas do segmento ST-T nas derivações precordiais direitas (V1-V3), associada a risco aumentado de morte súbita decorrente de arritmias ventriculares, sobretudo taquicardia ventricular polimórfica, na ausência de cardiopatia estrutural.<sup>1</sup>

Descrita em 1992, a SBr está relacionada com a perda de função dos canais de sódio situados nas células ventriculares miocárdicas e resulta da diminuição da quantidade e expressão do canal, alteração na voltagem, atuação dependente do tempo e recuperação acelerada ou prolongada da inativação,<sup>2</sup> acarretando diminuição do influxo do cátion sódio e redução da duração fisiológica do potencial de ação. Embora de herança genética autossômica dominante, o conhecimento atual da doença reconhece cerca de dois terços dos casos como esporádicos (65%),<sup>3</sup> por mutações acarretando perda de função SCN5A codificadora dos canais de sódio – inicialmente rescrita em 1998<sup>4</sup> – ou por outras 350 mutações patogênicas em diversos outros genes codificadores de canais de sódio, potássio ou cálcio, em percentuais de alterações genéticas que respondem hoje por não mais do que 35%.

Por etiologia multifatorial que envolve a contribuição tanto de fatores genéticos como ambientais e hormonais, a expressividade clínica é muito variável com acometimento preferencial de homens (em proporções de 8-9:1),<sup>5</sup> manifestação clínica, em média, aos 40 anos e predomínio de desfechos de morte súbita durante o sono, induzida por vagotonia ou precipitada por eventos febris. A SBr responde hoje por cerca de 20% das mortes cardíacas súbitas em corações normais<sup>6</sup> e entre 4-12% de todas as mortes súbitas.<sup>7</sup>

O presente trabalho descreve a coorte de pacientes do Instituto de Cardiologia/Fundação Universitária de Cardiologia do Rio Grande do Sul (ICFUC), ao longo dos últimos 19 anos (1998-2017), submetidos a estudo eletrofisiológico após achado de padrão eletrocardiográfico típico de SBr em diferentes situações de atendimento médico e referenciados para avaliação a critério do médico assistente.

## Métodos

Estudo de coorte de pacientes encaminhados para estudo eletrofisiológico no laboratório de eletrofisiologia do ICFUC entre janeiro de 1998 e março de 2017. Dentre os 5506 exames realizados no período, 35 (0,67%) corresponderam à avaliação de pacientes com padrão eletrocardiográfico compatível (padrão de Brugada), incluídos no seguimento a partir da data do exame.

Critérios de inclusão foram: ausência de cardiopatia estrutural, ausência de história pessoal de morte súbita abortada, eletrocardiograma (ECG) compatível com padrão de Brugada tipo I, II ou III e realização de estudo eletrofisiológico sob protocolo preestabelecido de estimulação ventricular com três ciclos basais (600, 500 e 400 ms) com introdução de até três extra estímulos. Desafio diagnóstico com a infusão de antiarrítmicos de classe IA da classificação Vaughan Williams (ajmalina em dose de 1mg/kg ao longo de 10 minutos ou

procainamida 10mg/kg em 10 minutos) foi realizado nas apresentações eletrocardiográficas do tipo II, em concordância com os fármacos mais utilizados tanto nos trabalhos europeus quanto americanos.<sup>8</sup>

A partir da data do exame, seguimento temporal foi realizado através de consultas médicas, em intervalos regulares de seis meses, revisão de prontuário médico e/ou contato telefônico.

## Análise estatística

Nosso banco de dados foi armazenado em planilhas do Microsoft Excel e analisado usando o software Statistical Package for Social Sciences (SPSS), versão 20.0 (Armonk, NY, EUA: IBM Corp). As variáveis contínuas que foram descritas como média ( $\pm$  desvio padrão) foram comparadas utilizando-se o teste t para amostras independentes. As variáveis contínuas de distribuição não gaussiana foram descritas como mediana (intervalo interquartil [IQR]), sendo comparadas utilizando-se o teste U de Mann-Whitney. As variáveis categóricas foram descritas como porcentagens e comparadas com o teste qui-quadrado; as comparações entre grupos foram feitas usando o teste z, com uma análise post-hoc de Bonferroni para identificar a diferença estatística. Foi realizada a análise da sobrevida livre de eventos utilizando o método de Kaplan-Meier, sendo referidos a perspectiva da sobrevida percentual e o erro-padrão. As diferenças entre a frequência de eventos no tempo de acordo com as variáveis identificadas foram comparadas pelo teste de Log-rank. Consideramos  $p < 0,05$  como estatisticamente significativo.

## Desfechos no acompanhamento

Foram pesquisados por meio de revisão do prontuário eletrônico ou ligação telefônica a ocorrência dos seguintes eventos: morte, síncope, internação hospitalar por arritmia, presença de palpitações recorrentes com necessidade de atendimento médico. Naqueles pacientes que receberam um cardiodesfibrilador implantável (CDI), foi pesquisada a ocorrência de choque e, se disponível, se o evento foi considerado apropriado (choque por arritmia ventricular) ou inapropriado (choque por taquicardia supraventricular, sensibilidade aumentada para onda T ou interferência eletromagnética).

## Resultados

De um total de 35 pacientes incluídos na coorte, 22 (62,85%) apresentavam padrão eletrocardiográfico tipo I, 12 (34,30%) tipo II e 1 paciente (2,85%) com padrão tipo III. Quanto ao sexo, 25 (71,42%) eram do sexo masculino. A idade média foi de  $43,89 \pm 13,1$  anos e a grande maioria dos casos (65,71%) apresentava-se assintomática no momento da inclusão. Quanto aos sintomas, seis pacientes (17,14%) apresentavam palpitações, cinco (14,28%) relatavam síncope, e três (8,57%) informaram história familiar de morte súbita em familiar de primeiro grau. Dezesesseis pacientes (45,7%) apresentaram taquiarritmias ventriculares induzidas à estimulação – período refratário ventricular médio de  $228 \pm 36$  ms. Onze pacientes (31,4%) com padrão tipo II receberam ajmalina ou procainamida e, em sete deles (63,6%), houve transformação do ECG em tipo I.

## Artigo Original

A tabela 1 sumariza os achados clínicos, eletrocardiográficos e eletrofisiológicos dos pacientes incluídos no estudo. Não houve diferença entre os grupos com e sem indução de arritmia (Tabela 2).

Cardiodesfibrilador foi implantado em 16 casos (45,7%). Desses, apenas 2 não tiveram arritmia desencadeada (razão do implante história de morte súbita e síncope). Dois pacientes com arritmia ventricular (um deles com taquicardia ventricular não sustentada e outro com fibrilação ventricular) se negaram a receber o CDI a despeito da indicação clínica. Em seguimento médio de 5 anos, 1 dos 16 pacientes (6,25%) que receberam CDI teve terapia apropriada para fibrilação

ventricular e 1 (6,25%) não teve consulta após o implante (Figura 1). Nenhuma morte foi registrada no acompanhamento. Outros eventos arrítmicos ocorreram em 4 (11,4%) casos, entre eles episódios de taquiarritmias supraventriculares não sustentadas e complexos ventriculares prematuros frequentes. A discriminação de eventos entre pacientes com CDI pode ser vista na Figura 2.

## Discussão

Ainda é limitado o conhecimento quanto à taxa de eventos a longo prazo nos pacientes diagnosticados como portadores de SBr ou padrão eletrocardiográfico de Brugada, dado o relativo pouco tempo desde a descrição inicial, datada de 1992,<sup>1</sup> e limitação de seguimento dos trabalhos atuais, cujas maiores linhas temporais atingem não mais do que 3 anos, em sua maioria.

Heterogênea na sua prevalência ao redor do mundo, seja por traçados eletrocardiográficos não permanentes, alterações genéticas díspares ou por percentuais de pacientes não reconhecidos, potenciais eventos arrítmicos e morte súbita são perenes ao longo da vida nas populações acometidas e fazem com que seguimentos de longo prazo se tornem importantes no conhecimento da doença e na elaboração de ferramentas para estratificação de risco e abordagem terapêutica – sobretudo pelo acometimento de populações jovens e longo tempo de exposição a possíveis desfechos.

O predomínio masculino encontrado no presente trabalho, já presente na descrição inicial em percentual de 75%,<sup>1</sup> é concordante com os achados da literatura global, cujos percentuais variam conforme a localização geográfica, constituindo 84,3% dos pacientes em grande coorte japonesa,<sup>5</sup> 70% em coorte espanhola<sup>9</sup> ou 57,9% em trabalho belga<sup>10</sup> - a proporção mantém-se em populações geograficamente próximas, com coorte argentina com tamanho semelhante (43 pacientes), onde o percentual masculino atingiu 85%.<sup>11</sup> A idade média de 43,89 anos, da mesma forma, reflete os

**Tabela 1 – Características clínicas, eletrocardiográficas e do estudo eletrofisiológico**

| Apresentações Clínicas                    | N = 35            |
|-------------------------------------------|-------------------|
| Homens                                    | 25 (71,42%)       |
| Idade                                     | 43,89 ± 13,1 anos |
| Assintomáticos                            | 23 (65,7%)        |
| Síncope                                   | 5 (14,3%)         |
| Palpitação                                | 6 (17,14%)        |
| <b>Apresentações Eletrocardiográficas</b> |                   |
| Tipo I                                    | 22 (62,85%)       |
| Tipo II                                   | 12 (34,30%)       |
| Tipo III                                  | 1 (2,85%)         |
| <b>Estudo eletrofisiológico</b>           |                   |
| Taquiarritmia ventricular                 | 16 (45,7%)        |
| Período refratário                        | 228 ± 36 ms       |
| Intervalo HV                              | 49 ± 8,6 ms       |
| Ajmalina/Procainamida                     | 11 (31,4%)        |

**Tabela 2 – Características quanto à indução de arritmia ao estudo eletrofisiológico**

|                                   | Arritmia induzida | Arritmia não induzida | p                   |
|-----------------------------------|-------------------|-----------------------|---------------------|
| Número (%)                        | 16 (45,7)         | 19 (54,3)             |                     |
| Idade                             | 44,625 (± 13,69)  | 43,26 (± 13,30)       | 0,768 <sup>†</sup>  |
| Sexo masculino                    | 12 (75)           | 13 (68,42)            | 0,7304 <sup>†</sup> |
| <b>Padrão eletrocardiográfico</b> |                   |                       |                     |
| Tipo I                            | 10                | 11                    | 0,8034 <sup>†</sup> |
| Tipo II                           | 6                 | 7                     |                     |
| Tipo III                          | -                 | 1                     |                     |
| <b>Manifestação clínica</b>       |                   |                       |                     |
| Assintomático                     | 10                | 13                    | 0,99 <sup>†</sup>   |
| Palpitações                       | 2*                | 4**                   | 0,82 <sup>†</sup>   |
| Síncope                           | 3                 | 2**                   | 0,83 <sup>†</sup>   |
| HF morte súbita                   | 2*                | 1                     | 0,87 <sup>†</sup>   |

\* No grupo de pacientes com arritmia induzida, um apresentava associação de palpitações e morte súbita familiar. \*\* No grupo de pacientes sem arritmia induzida, um apresentava a associação de palpitações e síncope. HF: história familiar. †: Teste t de Student; ‡: Teste Qui-quadrado / exato de Fisher.

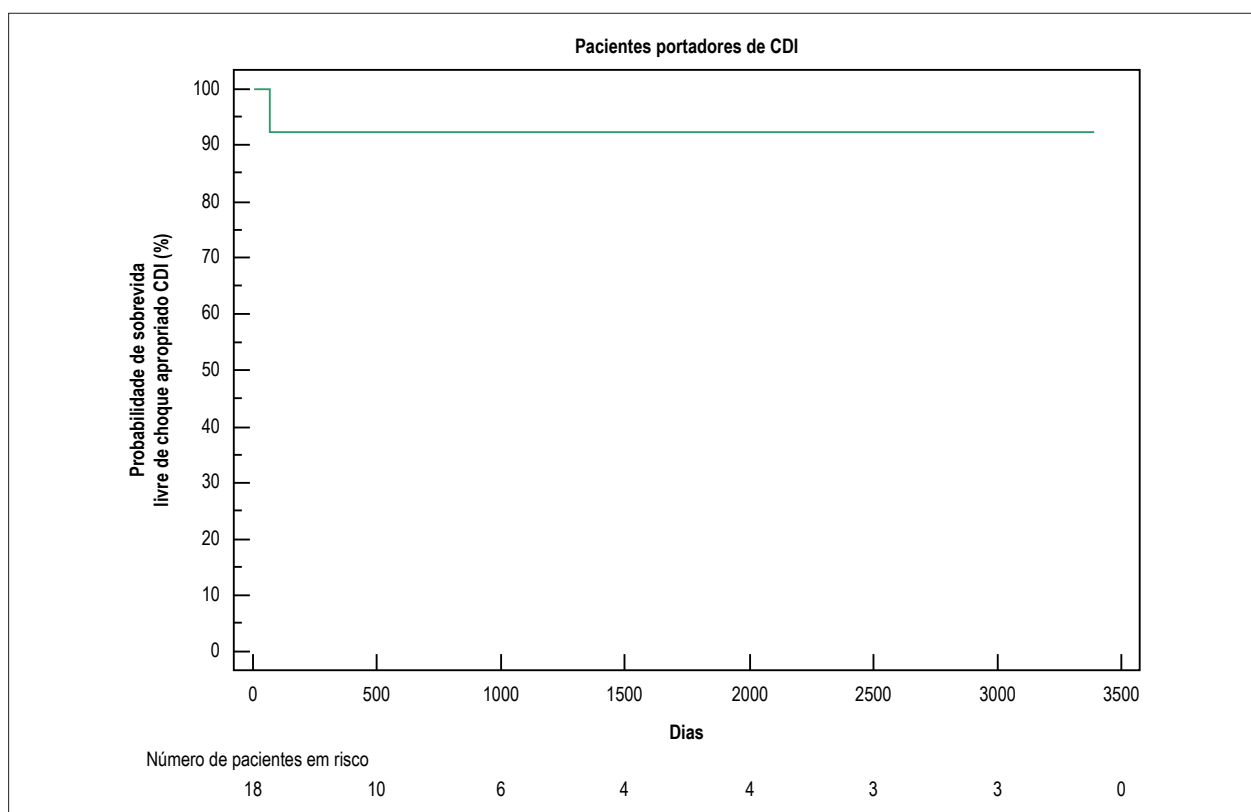


Figura 1 – Curva de sobrevida livre de eventos entre pacientes com cardiodesfibrilador implantável (CDI).

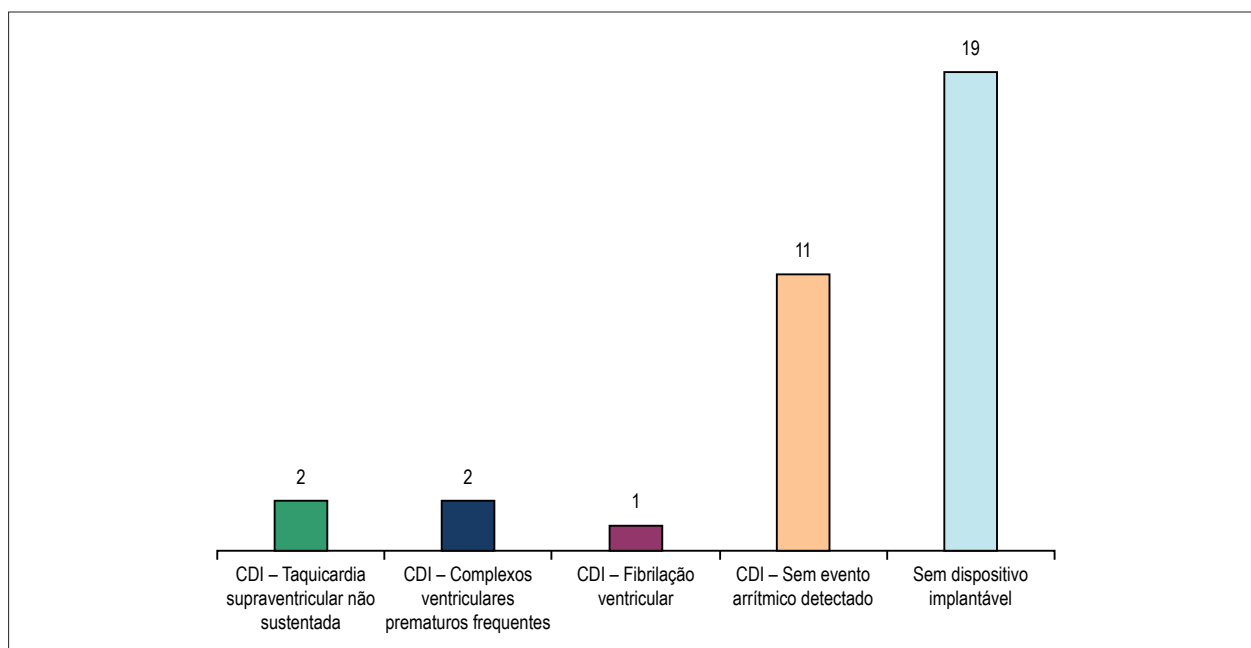


Figura 2 – Discriminação de eventos entre pacientes com cardiodesfibrilador implantável (CDI).

achados das diversas populações estudadas, mesmo naquelas com número maior de participantes,<sup>12-14</sup> mostrando, de maneira clara e repetida, o acometimento de pessoas jovens

em plena capacidade produtiva, reforçando a importância da correta identificação dos expostos a maiores riscos a partir de um perfil epidemiológico comum.

Embora a história de arritmias ventriculares do tipo fibrilação ou taquicardia seja um preditor de mortalidade nos pacientes acometidos, e as taxas de recorrência arritmica estejam em torno de 7,7% ao ano,<sup>14</sup> a grande maioria de nossos pacientes era assintomática no momento da avaliação eletrofisiológica. Se, por um lado, pacientes assintomáticos sem fator de risco adicional são hoje classificados como de baixo risco,<sup>14,15</sup> por outro é difícil prever o risco potencial pela avaliação única do ECG, tornando-se necessária uma abordagem de avaliação multifatorial na busca de outros agravantes, como história familiar de morte súbita, história pessoal de síncope ou arritmia induzida – já que o simples padrão eletrocardiográfico, isoladamente, parece não ser suficiente para a definição de alto risco de eventos.<sup>16</sup>

A incorporação das evoluções da cardiologia na busca por preditores de risco apresenta resultados divergentes em um cenário onde a identificação de suscetibilidade ainda é o principal ponto, uma vez que a terapêutica não apresentou mudanças significativas nos últimos anos, continua sem alternativa farmacológica efetiva e segue limitada aos dispositivos antiarrítmicos implantáveis. Esses, sabe-se, têm contribuição significativa, ainda que indiretamente, na qualidade de vida por repercussões sociais ou profissionais no dia a dia dos pacientes<sup>17</sup> – acrescentando argumentos ao já desafiador processo de identificação de seus reais beneficiários.

Em 2003, na avaliação de 547 pacientes com padrão de Brugada sem história prévia de morte súbita, com seguimento médio de 24 meses, o estudo eletrofisiológico positivo teve associação com desfechos arrítmicos em análise multivariada (risco seis vezes maior em intervalo de 2 anos versus duas e meia vezes no segundo melhor preditor, que foi história prévia de síncope).<sup>13</sup> Em coorte de 1029 pacientes,<sup>14</sup> com 72% de homem, idade média de 45 anos e 64% assintomáticos (perfil populacional semelhante ao nosso), estudo eletrofisiológico foi realizado em 638 indivíduos com positividade em 41% sem, no entanto, apresentar-se como preditor de risco em análise multivariada, restando apenas a história pessoal e o padrão eletrocardiográfico correlacionados com eventos.

Dois anos depois, estudo multicêntrico prospectivo<sup>15</sup> avaliou especificamente a acurácia da arritmia induzida na estimulação e a identificação de novos preditores de risco. O resultado foi de que a arritmia induzida não foi preditor de eventos em seguimento limitado a período de 36 meses (sendo que, dos pacientes com arritmia induzida, apenas 34% tiveram nova indução na repetição do protocolo), os mesmos achados de relação com ECG tipo I e história pessoal de síncope e o achado adicional positivo para período refratário ventricular inferior a 200ms e fragmentação de QRS. Dos 14 eventos, apenas 1 não apresentava padrão tipo I espontâneo, com número necessário tratar (NNT) de 25,2.

Por outro lado, em 2016, revisão sistemática de trabalhos prospectivos observacionais envolvendo 1312 pacientes de oito estudos, com n variando de 575 a 23 portadores de SBr, sem história prévia de morte súbita, submetidos a estimulação ventricular, mostrou que arritmia induzida correlacionou-se com eventos em seguimento médio de 38,3 meses, com riscos maiores nos pacientes induzíveis com um ou dois extra estímulos.<sup>18</sup> A análise global dos dados indica que o estudo eletrofisiológico é útil, sobretudo, nos pacientes com risco

intermediário, onde as características clínicas não são capazes de classificação dicotômica de alto ou baixo risco.

Em 2017, Sieira et al.,<sup>19</sup> propuseram um modelo de classificação de risco baseado em coorte de 400 pacientes de um único centro belga, com idade média e percentuais de indivíduos assintomáticos semelhantes aos da nossa coorte, onde fatores clínicos associados a desfechos foram categorizados em modelo de pontos incluindo as variáveis: padrão eletrocardiográfico tipo I, história de morte súbita em familiar de primeiro grau antes de 35 anos, arritmia induzida ao estudo eletrofisiológico, síncope, doença do nó sinusal e história de morte súbita. No escore proposto, somas iguais ou acima de 2 representam elevado risco de desfechos, com valor preditivo positivo de 90%, mantendo-se em 81% quando levado à validade externa.

No presente trabalho, a taxa de eventos do dispositivo implantável foi menor do que a descrita na literatura, incluindo trabalhos nacionais envolvendo pacientes com SBr,<sup>20</sup> e o paciente com terapia apropriada recebeu-a ainda no primeiro ano de acompanhamento. Apesar disso, o seguimento médio de 5 anos representou um ganho temporal em relação a muitos trabalhos semelhantes, permitindo a análise de eventos em janela de tempo maior – sabendo-se que os riscos são contínuos ao longo da vida – com a potencial vantagem de superar eventuais dados clínicos imprecisos – sobretudo a história familiar – visto que a informação é dependente do paciente e dados pregressos podem não estar bem caracterizados já na geração imediatamente anterior ao probando.

Embora controverso, o uso do estudo eletrofisiológico na estratificação vem se mostrando uma ferramenta útil na identificação de pacientes de alto risco e representa um claro sinal de que o ventrículo é mais excitável e, portanto, propenso a eventos arrítmicos.<sup>21</sup>

### Limitações

Dentre as limitações do trabalho, destaca-se o fato de a coorte não ser constituída por pacientes identificados por ECG, mas sim apenas aqueles que, no julgamento dos seus respectivos médicos assistentes, teriam no estudo eletrofisiológico uma ferramenta de auxílio da abordagem de estratificação de risco, fato que limitou o tamanho da amostra e pode constituir viés por selecionar os pacientes que despertaram maior preocupação quanto a futuros eventos. Outro fato a ser lembrado é que, dos 35 pacientes, 5 não seguiram acompanhamento na mesma instituição onde se realizou o estudo eletrofisiológico. Nesses casos, a coleta de dados limitou-se às informações telefônicas, sem os registros de prontuário eletrônico ou a interrogação dos dispositivos para conferência. Ainda, prescinde-se aqui de avaliação genética na população estudada, limitada pelos custos associados e por não estar acessível rotineiramente no sistema de saúde.

### Conclusão

A SBr é uma condição arritmica potencialmente fatal e as suas descrições aumentaram substancialmente nos últimos anos. Na presente coorte, semelhante à literatura mundial, a maioria dos pacientes é do sexo masculino e

apresentava padrão eletrocardiográfico tipo I espontâneo. Drogas antiarrítmicas da classe IA da classificação Vaughan Williams têm altas taxas de conversão eletrocardiográfica quando empregadas no desafio diagnóstico. A taxa de evento arritmico foi de 6,25% e a mortalidade foi menor do que a literatura vigente. O estudo eletrofisiológico na avaliação de risco, embora controverso, apresenta-se hoje como uma ferramenta útil na estratificação dos pacientes, sobretudo quando as características clínicas são pobres e não permitem estimar com precisão o risco de eventos futuros.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados, Análise estatística, Obtenção de financiamento, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Warpechowski Neto S, Lima GG, Ley LLG, Ley ALG, Dutra LZ, Pires LM, Kruse ML, Leiria TLL

## Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

## Vinculação acadêmica

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

## Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul sob o número de protocolo UP 5374/17. 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

- Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome: a multicenter report. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20(6):1391-6.
- Tse G, Liu T, Li KH, Laxton V, Chan YW, Keung W, et al. Electrophysiological mechanisms of Brugada syndrome: insights from pre-clinical and clinical studies. *Front Physiol*. 2016 Oct 18;7:467.
- Campuzano O, Brugada R, Iglesias A. Genetics of Brugada syndrome. *Curr Opin Cardiol*. 2010;25(3):210-5.
- Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, Brugada R, Brugada J, Brugada P, et al. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature*. 1998;392(6673):293-6.
- Matsuo K, Akahoshi M, Nakashima E, Suyama A, Seto S, Hayano M, et al. The prevalence, incidence and prognostic value of the Brugada-type electrocardiogram: a population-based study of four decades. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(3):765-70.
- Juang JM, Huang SK. Brugada syndrome—an underrecognized electrical disease in patients with sudden cardiac death. *Cardiology*. 2004;101(4):157-69.
- Vohra J, Rajagopalan S; CSANZ Genetics Council Writing Group. Update on the diagnosis and management of Brugada Syndrome. *Heart Lung Circ*. 2015;24(12):1141-8.
- Polovina MM, Vukicevic M, Banko B, Lip GH, Potpara TS. Brugada syndrome: a general cardiologist's perspective. *Eur J Intern Med*. 2017 Oct;44:19-27.
- Benito B, Sarkozy A, Mont L, Henkens S, Berruezo A, Tamborero D, et al. Gender differences in clinical manifestations of Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(19):1567-73.
- Sieira J, Conte G, Ciconte G, de Asmundis C, Chierchia GB, Baltogiannis G, et al. Clinical characterisation and long-term prognosis of women with Brugada syndrome. *Heart*. 2016;102(6):452-8.
- Abud AM, Carlessi A, Goyeneche R, Strada B, Arceluz M, Fernández A, et al. Retrospective analysis of patients with Brugada syndrome and implantable cardioverter defibrillator. *Rev Argent Cardiol*. 2014;82(1):21-5.
- Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, Pappone C, Della Bella P, Giordano U, et al. Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation*. 2002;105(11):1342-7.
- Brugada J, Brugada R, Brugada P. Determinants of sudden cardiac death in individuals with the electrocardiographic pattern of Brugada syndrome and no previous cardiac arrest. *Circulation*. 2003;108(25):3092-6.
- Probst V, Veltmann C, Eckardt L, Meregallo PG, Gaita F, Tan HL, et al. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. *Circulation*. 2010;121(5):635-43.
- Priori SG, Gasparini M, Napolitano C, Della Bella P, Ottonelli AG, Sassone B, et al. Risk Stratification in Brugada Syndrome: Results of the PRELUDE (Programmed Electrical stimulation preDictive valuE) Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(1):37-45.
- Delise P, Allocca G, Marras E, Giustetto C, Gaita F, Sciarra L, et al. Risk stratification in individuals with the Brugada type 1 ECG pattern without previous cardiac arrest: usefulness of a combined clinical and electrophysiologic approach. *Eur Heart J*. 2011;32(2):169-76.
- Probst V, Plassard-Kerdoncuif D, Mansourati J, Mabo P, Sache F, Fruchet C, et al. The psychological impact of implantable cardioverter defibrillator implantation on Brugada syndrome patients. *Europace*. 2011;13(7):1034-9.
- Sroubek J, Probst V, Mazzanti A, Delise P, Hevia JC, Ohkubo K, et al. Programmed ventricular stimulation for risk stratification in the Brugada Syndrome: a pooled analysis. *Circulation*. 2016; 133(7):622-30.
- Sieira J, Conte G, Ciconte G, Chierchia GB, Casado-Arroyo R, Baltogiannis G, et al. A score model to predict risk of events in patients with Brugada Syndrome. *Eur Heart J*. 2017;38(22):1756-1763.
- da Fonseca SM, Belo LG, Carvalho H, Araújo N, Munhoz C, Siqueira L, et al. Clinical follow-up of patients with implantable cardioverter-defibrillator. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88(1):8-16.
- Brugada R, Campuzano O, Sarquella-Brugada G, Brugada J, Brugada P. Brugada syndrome. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2014;10(1):25-8.



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

## Coorte de Pacientes Encaminhados para Investigação de Síndrome de Brugada em um Serviço Terciário de Eletrofisiologia - Registro de 19 Anos

*Cohort of Patients Referred for Brugada Syndrome Investigation in an Electrophysiology Service – 19-Year Registry*

Alvaro Valentim Lima Sarabanda

Instituto de Cardiologia do Distrito Federal, Fundação Universitária de Cardiologia (FUC), Brasília, DF – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Coorte de Pacientes Encaminhados para Investigação de Síndrome de Brugada em um Serviço Terciário de Eletrofisiologia – Registro de 19 Anos

A síndrome de Brugada (SBr) foi descrita por Pedro e Josep Brugada em 1992 como uma nova entidade clínica caracterizada por alterações eletrocardiográficas (ECG) específicas, como padrão de bloqueio de ramo direito e elevação persistente do segmento ST nas derivações precordiais direitas, associada ao risco aumentado de morte súbita.<sup>1</sup>

A SBr é um canalopatia autossômica dominante, com manifestação clínica na faixa etária de 30 a 40 anos e maior expressividade em homens. Atualmente, estima-se que seja responsável por cerca de 12% de todas as mortes súbitas cardíacas e até 20% das mortes súbitas cardíacas em indivíduos sem cardiopatia estrutural.<sup>2</sup> É difícil estabelecer a real prevalência da SBr na população geral, sendo estimada em 5 a 20 em cada 10.000 indivíduos.<sup>2</sup> Diversas alterações genéticas foram associadas à SBr, a maioria delas relacionada à codificação de proteínas do canal de sódio (INa), do canal de cálcio (ICa) ou dos canais de potássio (via de regra Ito) da membrana plasmática.<sup>2-5</sup>

A manifestação clínica usual da SBr é a síncope arritmica, a respiração agônica noturna ou a morte súbita secundárias à taquicardia ventricular (TV) polimórfica ou fibrilação ventricular (FV). Os sintomas ocorrem habitualmente durante o sono, no repouso durante o dia ou em situações nas quais ocorre aumento do tônus vagal, como na libação alcoólica ou em refeições copiosas. A febre também é um deflagrador comum, principalmente em crianças.<sup>2-5</sup>

O diagnóstico e a estratificação de risco da SBr baseiam-se principalmente na história clínica e no padrão ECG, os quais podem gerar controvérsia devido à penetrância incompleta da canalopatia e ao padrão dinâmico das manifestações ECG.<sup>2-5</sup> Embora três padrões ECG tenham sido descritos, o diagnóstico de SBr só é firmado nos pacientes com padrão ECG tipo 1 (*coved-type*), caracterizado por elevação côncava do segmento ST  $\geq 2$  mm em pelo menos uma das derivações precordiais direitas (V1, V2) posicionadas no 2º, 3º e 4º espaços intercostais, ocorrendo espontaneamente

ou após teste provocativo com administração intravenosa de drogas antiarrítmicas da classe I (ajmalina, flecainida ou procainamida). Os demais padrões ECG (tipos 2 e 3) não definem o diagnóstico de SBr.<sup>2-5</sup>

Na estratificação de risco e tratamento da SBr, são considerados de elevado risco de morte súbita e com indicação de implante do cardioversor desfibrilador implantável (CDI) para prevenção secundária os indivíduos com história de parada cardíaca recuperada (indicação Classe I) e aqueles com história de síncope e que apresentam padrão ECG tipo 1 (indicação Classe IIa). Diversos estudos reportaram que pacientes assintomáticos que possuem padrão ECG tipo 1 somente após infusão de antiarrítmicos da classe I apresentam um baixo risco de eventos arrítmicos durante o seguimento clínico.<sup>6-8</sup> Assim, nesses pacientes, o implante do CDI deve ser evitado pelo risco de complicações, tais como a ocorrência de choques inapropriados.<sup>3-5</sup>

No que concerne à importância da estimulação ventricular programada (EVP) durante o estudo eletrofisiológico invasivo na estratificação de risco e no manejo dos pacientes assintomáticos com SBr, seu papel ainda é controverso. Enquanto alguns estudos demonstraram que a indução de taquiarritmias ventriculares (TV polimórfica ou FV) durante a EVP é um preditor independente de eventos arrítmicos no seguimento clínico, salientando também o seu valor preditivo negativo,<sup>9,10</sup> outras séries contestaram esses achados.<sup>6,7</sup> Nesse contexto, vale a pena ressaltar os resultados de uma revisão sistemática recente de oito estudos prospectivos observacionais, incluindo um total de 1312 pacientes com SBr sem história de parada cardíaca, na qual observou-se que a indução de TV polimórfica ou FV durante a EVP era capaz de prever um risco aumentado de eventos arrítmicos (parada cardíaca ou choques do CDI) no seguimento clínico, com maior risco de eventos quando a indução de TV/FV ocorria com a utilização de somente um ou dois extra-estímulos. Por outro lado, os autores também verificaram que a não indução de TV/FV não era capaz de prever menor risco de eventos arrítmicos, em especial no subgrupo de pacientes com padrão ECG tipo 1 e história de síncope.<sup>8</sup> Assim, os mais recentes consensos de especialistas preconizam cautela na indicação do implante do CDI nos pacientes assintomáticos com SBr nos quais houve indução de taquiarritmias ventriculares durante a EVP, expressando que essa conduta deve ser considerada individualmente (indicação Classe IIb) no manejo desses pacientes.<sup>3-5</sup>

Deve ser ressaltado que, apesar de sua descrição pelos irmãos Brugada há mais de 25 anos,<sup>1</sup> a SBr continua sendo muito debatida no que diz respeito às suas alterações

### Palavras-chave

Síndrome de Brugada; Bloqueio de Ramo; Morte Súbita; Taquicardia Ventricular; Síncope.

Correspondência: Alvaro Valentim Lima Sarabanda •

AOS 02 Bloco B apto 604. CEP 70660-022, Octogonal, Brasília, DF – Brasil  
E-mail: sarabanda@uol.com.br, alvaro.sarabanda@icdf.org.br

DOI: 10.5935/abc.20180120

genéticas, aos mecanismos arritmogênicos e ao seu manejo clínico. Isso decorre do fato de que novas informações sobre a SBr continuam a ser reportadas e a sua compreensão está em constante evolução, impulsionada por novos achados clínicos e de pesquisa básica.<sup>2-8,10</sup>

Na presente edição dos *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, Warpechowski Neto et al.,<sup>11</sup> reportam as características clínicas, o manejo e o seguimento de pacientes portadores de padrão ECG sugestivo de SBr, os quais tinham sido encaminhados a um centro terciário para estratificação de risco com estudo

eletrofisiológico invasivo. No presente estudo, em concordância com a literatura mundial, a maioria dos pacientes era do gênero masculino, encontrava-se na faixa etária adulta e apresentava padrão ECG tipo 1 espontâneo. O trabalho em questão tem o mérito de oferecer uma visão oportuna e atual da complexidade encontrada no manejo clínico da SBr, discutindo as controvérsias da utilização da EVP na estratificação de risco dos pacientes assintomáticos, bem como do implante do CDI no tratamento daqueles com maior risco de arritmias fatais no seguimento clínico de longo prazo.

## Referências

1. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome: a multicenter report. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20(6):1391-6.
2. Brugada R, Campuzano O, Sarquella-Brugada G, Brugada J, Brugada P. Brugada syndrome. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2014;10(1):25-8.
3. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, et al. HRS/EHRA/APHS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart Rhythm*. 2013;10(12):1932-63.
4. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2015;36(41):2793-867.
5. Antzelevitch C, Yan GX, Ackerman MJ, Borggrefe M, Corrado D, Guo J, et al. J-Wave syndromes expert consensus conference report: emerging concepts and gaps in knowledge. *Europace*. 2017;19(4):665-94.
6. Probst V, Veltmann C, Eckardt L, Meregalli PG, Gaita F, Tan HL, et al. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. *Circulation*. 2010;121(5):635-43.
7. Priori SG, Gasparini M, Napolitano C, Della Bella P, Ottonelli AG, Sassone B, et al. Risk Stratification in Brugada Syndrome: results of the PRELUDE (Programmed ELectrical stimUlation preDICTive valuE) Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(1):37-45.
8. Sroubek J, Probst V, Mazzanti A, Delise P, Hevia JC, Ohkubo K, et al. Programmed ventricular stimulation for risk stratification in the Brugada Syndrome: a pooled analysis. *Circulation*. 2016;133(7):622-30.
9. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Determinants of sudden cardiac death in individuals with the electrocardiographic pattern of Brugada syndrome and no previous cardiac arrest. *Circulation*. 2003;108(25):3092-6.
10. Sieira J, Conte G, Ciccone G, Chierchia GB, Casado-Arroyo R, Baltogiannis G, et al. A score model to predict risk of events in patients with Brugada Syndrome. *Eur Heart J*. 2017;38(22):1756-63.
11. Warpechowski Neto S, Lima GG, Ley LL, Ley AL, Dutra LZ, Pires LM, et al. Coorte de pacientes encaminhados para investigação de síndrome de Brugada em um Serviço Terciário de Eletrofisiologia - Registro de 19 Anos. *Arq Bras Cardiol*. 2018; 111(1):13-18.



# Regurgitação da Valva Neo-Aórtica a Médio e Longo Prazo após Cirurgia de Jatene: Prevalência e Fatores de Risco

*Mid- and Longterm Neo-Aortic Valve Regurgitation after Jatene Surgery: Prevalence and Risk Factors*

Cristiane Nunes Martins,<sup>1</sup> Bayard Gontijo Filho,<sup>1</sup> Roberto Max Lopes,<sup>1</sup> Francisco das Chagas Lima e Silva<sup>2</sup>

BIOCOR Hospital de Doenças Cardiovasculares,<sup>1</sup> Belo Horizonte, MG - Brasil

Hospital Santa Casa de Belo Horizonte,<sup>2</sup> Belo Horizonte, MG - Brasil

## Resumo

**Fundamento:** A operação de Jatene tornou-se o procedimento cirúrgico de escolha para o reparo da transposição das grandes artérias (TGA) em neonatos e lactentes. Complicações tardias, principalmente relacionadas à via de saída pulmonar e às artérias coronarianas, já são bem reconhecidas. O comportamento da valva neo-aórtica tem sido motivo de crescente preocupação pelo seu potencial de necessidade de reoperações tardias.

**Objetivos:** Avaliar a prevalência e os fatores de risco associados à regurgitação da valva neo-aórtica em 127 pacientes em pós-operatório tardio de cirurgia de Jatene.

**Métodos:** Dos 328 sobreviventes da cirurgia de Jatene no Biocor Instituto operados de outubro de 1997 a junho de 2015, todos os pacientes em seguimento de pós-operatório foram contatados via ligação telefônica, sendo 127 elegíveis para o estudo. Os pacientes foram divididos em dois grupos, Grupo TGA simples e Grupo TGA complexa, com médias de *follow-up* de  $6,4 \pm 4,7$  anos e  $9,26 \pm 4,22$  anos, respectivamente. Foi realizada avaliação ecocardiográfica com medidas indexadas (escore Z) do anel da valva neo-aórtica, do seio de Valsalva, da região sinotubular e da aorta ascendente, bem como quantificação do grau de regurgitação da valva neo-aórtica.

**Resultados:** A incidência de leve regurgitação da valva neo-aórtica em nossa casuística foi de 29% em um *follow-up* de  $7,4 \pm 4,7$  anos. Regurgitação moderada foi observada em 24 pacientes, com idade média ( $\pm$  desvio-padrão) de  $9,81 \pm 4,21$  anos, sendo 19 (79%) no Grupo TGA complexa. Nesses pacientes, observou-se maior escore Z do anel aórtico. A taxa de reoperação por regurgitação da valva neo-aórtica associada a dilatação da aorta foi de 1,5%, sendo todos os casos no Grupo TGA complexa.

**Conclusão:** O estudo demonstra que, embora reoperações após cirurgia de Jatene por dilatação da neo-aorta e regurgitação da valva neo-aórtica tenham incidência baixa, esse é um fenômeno dependente de tempo, requerendo rígida vigilância desses pacientes. Na nossa casuística, um dos principais fatores de risco para regurgitação da valva neo-aórtica foi o diâmetro da artéria pulmonar no pré-operatório ( $p < 0,001$ ). (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(1):21-28)

**Palavras-chave:** Cardiopatias Congênitas; Cirurgia de Jatene; Transposição dos Grandes Vasos; Insuficiência da Valva Aórtica.

## Abstract

**Background:** Jatene surgery became the surgical procedure of choice to repair transposition of the great arteries (TGA) in neonates and infants. Late complications, mainly related to the pulmonary outflow tract and coronary arteries, are well known. The behavior of the neo-aortic valve is a cause of concern because of its potential for requiring late reoperation.

**Objectives:** To assess the prevalence and risk factors of neo-aortic valve regurgitation in 127 patients in the late postoperative period of the Jatene surgery.

**Methods:** Of the 328 survivors of the Jatene surgery at the Biocor Institute from October 1997 to June 2015, all patients undergoing postoperative follow-up were contacted via telephone, 127 being eligible for the study. The patients were divided into two groups, simple TGA and complex TGA groups, with follow-up means of  $6.4 \pm 4.7$  years and  $9.26 \pm 4.22$  years, respectively. Echocardiography was performed with adjusted measurements (Z-score) of the neo-aortic annulus, sinus of Valsalva, sinotubular region and ascending aorta, as well as quantification of the neo-aortic valve regurgitation grade.

**Results:** The incidence of mild neo-aortic valve regurgitation was 29% in a follow-up of  $7.4 \pm 4.7$  years. Moderate regurgitation was identified in 24 patients with age mean ( $\pm$  standard-deviation) of  $9.81 \pm 4.21$  years, 19 of whom (79%) in the complex TGA group. Those patients had a higher aortic annulus Z-score. The reoperation rate due to neo-aortic regurgitation associated with aortic dilation was 1.5%, all patients in the complex TGA group.

**Conclusion:** This study shows that, despite the low incidence of reoperation after Jatene surgery due to neo-aorta dilation and neo-aortic valve regurgitation, that is a time-dependent phenomenon, which requires strict vigilance of the patients. In this study, one of the major risk factors for neo-aortic valve regurgitation was the preoperative pulmonary artery diameter ( $p < 0.001$ ). (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(1):21-28)

**Keywords:** Heart Defects, Congenital; Transposition of Great Vessels; Transposition of Large Vessels, Aortic Valve Insufficiency.

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

Correspondência: Cristiane Nunes Martins •

Rua Mares de Montanha, 4790. CEP 34000-000, Vale dos Cristais, Nova Lima, MG – Brasil

E-mail: cristianemar@hotmail.com

Artigo recebido em 23/10/2017, revisado em 19/12/2017, aceito em 25/04/2018

DOI: 10.5935/abc.20180111

## Introdução

Historicamente, a transposição das grandes artérias (TGA) é conhecida há quase 300 anos.<sup>1</sup> Em 1797, Matthew Baillie descreveu uma condição na qual a aorta originava-se do ventrículo direito (VD) e a artéria pulmonar saía do ventrículo esquerdo (VE).<sup>2</sup> Em 1814, Farré utilizou o termo “transposição” para caracterizar a malformação descrita por Baillie. A história da correção cirúrgica da TGA inicia-se na década de 50 com os procedimentos paliativos e posteriormente com as técnicas de correção atrial (Mustard/Senning).<sup>3</sup>

O tratamento cirúrgico da TGA foi definitivamente modificado com a publicação da técnica de correção anatômica pelo Dr. Adib Jatene<sup>4</sup> em 1976, o que mudou, de forma definitiva, a evolução dos pacientes. Portanto, ao longo dos anos, a cirurgia de Jatene ficou consagrada como o procedimento de escolha com correções fisiológica e anatômica completas. Sua supremacia foi corroborada por resultados a longo prazo que mostram a preservação da boa função ventricular esquerda<sup>5</sup> e do ritmo sinusal e proporcionam uma baixa mortalidade, com uma taxa de sobrevida superior a 88% no acompanhamento de 10 e 15 anos.<sup>6</sup>

As complicações observadas no pós-operatório imediato são infrequentes e estão relacionadas principalmente à condição pré-operatória do paciente, ao tempo prolongado de circulação extracorpórea e à obstrução da artéria coronária, com consequente isquemia do miocárdio. Apesar da excelente evolução clínica da grande maioria dos pacientes a médio e longo prazo,<sup>5</sup> o índice de reoperações tardias ainda é significativo após a cirurgia de Jatene. As obstruções da via de saída do VD, as obstruções coronarianas e a dilatação progressiva da neo-aorta associada a insuficiência aórtica são os principais motivos de reintervenção. Embora, com as modificações técnicas, tenhamos observado uma redução importante nas reintervenções da via de saída do VD<sup>7</sup> e das obstruções coronarianas,<sup>8</sup> a evolução tardia progressiva da dilatação da neo-aorta e da insuficiência da valva neo-aórtica constituem fatores de grande preocupação.

O objetivo deste estudo foi investigar os possíveis fatores que poderiam contribuir para a progressão da regurgitação da valva neo-aórtica através de uma revisão retrospectiva de um grupo de pacientes operados em uma única instituição.

## Métodos

No período de outubro de 1997 a junho de 2015, foram submetidos à correção anatômica pela técnica de Jatene no Biocor Instituto 367 pacientes portadores de TGA, com número de alta hospitalar de 328. Este estudo observacional, prospectivo foi realizado entre novembro de 2015 e maio 2016 no Biocor Instituto de doenças cardiovasculares de Minas Gerais com parte de dados para dissertação de mestrado. Dos 328 sobreviventes, 251 estavam em controle ambulatorial regular. Participaram do estudo 127 pacientes que foram separados em dois grupos levando em consideração as suas semelhanças anatômicas.

No grupo da TGA simples, foram incluídos 84 pacientes portadores de TGA com septo interventricular intacto.

O grupo de TGA complexa incluiu 43 pacientes portadores de TGA associada à comunicação interventricular (CIV) de

tamanho médio a grande e os pacientes portadores de dupla via de saída do VD sem estenose pulmonar (Taussig Bing), com ou sem obstrução do arco aórtico.

Não participaram do estudo crianças com menos de 2 anos de pós-operatório (n = 18), pacientes submetidos a preparo ventricular (n = 3), pacientes que foram submetidos à técnica da plastia redutora da artéria pulmonar (n = 27), método idealizado para pacientes com grandes desproporções aorto-pulmonares, que foi iniciado no Biocor Instituto a partir de 2006, e os que por impossibilidade não puderam comparecer (n = 76). Houve (n = 75) perda de seguimento e (n = 2) óbito tardio.

### Recrutamento de dados pré-operatórios

Foi realizada revisão de prontuários para coleta de dados demográficos pré-, per- e pós-operatórios imediatos, como definição anatômica, idade em dias na correção cirúrgica, superfície corporal na data da cirurgia, medida indexada da artéria pulmonar e presença de anomalias associadas.

### Recrutamento de dados pós-operatórios

Na avaliação de pós-operatório, todos os pacientes foram submetidos a exame clínico feito por cardiologista pediátrico da instituição e foi realizada medida de peso e de altura para cálculo da superfície corporal. Foi feito também estudo ecocardiográfico transtorácico sem custo para o paciente. O deslocamento dos pacientes foi feito pelas secretarias de saúde dos respectivos municípios e, na impossibilidade, custeada pela própria autora. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética local, tendo sido implementado em plena conformidade com a Declaração de Helsinque, em pesquisa com seres humanos. Todos os indivíduos ou seus representantes legais deram seu consentimento informado para participar.

### Técnica cirúrgica

A técnica da cirurgia de Jatene empregada no Biocor Instituto foi basicamente a mesma em todo período do estudo. A manobra de Lecompte foi utilizada em quase todos os pacientes (96%) e o implante coronário foi realizado com a neo-aorta distendida e sempre nos seios de Valsalva e nunca na linha de sutura (“trap door”). A abordagem da CIV variou de acordo com sua localização anatômica, ocorrendo via átrio direito, aorta ou artéria pulmonar. A reconstrução pulmonar foi realizada com pericárdio autólogo (dois remendos ou *monopatch*)

### Metodologia do estudo ecocardiográfico

O exame ecocardiográfico foi realizado pela autora, ecocardiografista pediátrica da instituição, com aparelho modelo *Phillips HD11*, no Biocor Instituto, onde foram realizadas quatro medidas sequenciais da aorta, sendo quantificado o grau de regurgitação da valva neo-aórtica. O mesmo exame foi realizado por outro ecocardiografista de igual experiência, sendo as medidas comparadas.

Não houve discrepância entre as medidas dos examinadores, motivo pelo qual não foi necessária nova conferência em nenhum dos exames realizados, visto que as diretrizes relacionadas às medidas são bem claras.<sup>9</sup>

## Artigo Original

Medidas seriadas do anel neo-aórtico, do seio de Valsalva, da região sinotubular e da aorta ascendente foram realizadas no corte paraesternal do eixo longo do VE e indexadas para superfície corporal seguindo as diretrizes da Sociedade Americana de Ecocardiografia (ASE) (Figura 1). De acordo com essas diretrizes, considerou-se que a raiz da aorta se estende do local de implante dos folhetos aórticos com a via de saída do VE até a porção tubular da aorta (junção sinotubular).<sup>9</sup>

A raiz da aorta é uma estrutura geometricamente complexa que inclui: (1) anel da valva aórtica; (2) triângulos entre os folhetos; (3) folhetos aórticos semilunares e suas inserções; (4) seios aórticos de Valsalva; (5) junção sinotubular.<sup>10</sup>

As medidas aórticas foram realizadas nos seguintes locais: (1) anel da valva aórtica; (2) o diâmetro máximo do seio de Valsalva; (3) junção sinotubular (usualmente uma transição demarcada entre os seios de Valsalva e a porção tubular da aorta ascendente); (4) diâmetro máximo da aorta proximal ascendente, incluindo a anotação da distância entre o local de medida e a junção sinotubular.<sup>9</sup>

As medidas do anel aórtico, do seio de Valsalva, da região sinotubular e da aorta ascendente foram indexadas utilizando o escore Z.<sup>11,12</sup> Da mesma forma, as medidas do anel aórtico foram realizadas seguindo a recomendação da ASE.<sup>9</sup> Assim, foram feitas no modo *zoom*, utilizando a medida no meio da sístole, quando o anel está levemente maior e mais redondo do que na diástole, entre os pontos de articulação dos folhetos da valva aórtica (usualmente entre o ponto de articulação da cúspide coronariana direita e a borda do seio do lado das comissuras entre as cúspides do folheto esquerdo e não coronariano) em sua borda interna. Ainda segundo as recomendações, todas as outras medidas aórticas foram feitas no final da diástole, em um plano estritamente perpendicular ao eixo longo da aorta.<sup>9</sup>

A regurgitação da valva neo-aórtica foi avaliada pelo ecocardiograma com Color Doppler e quantificada em ausente ou trivial, leve, moderada e severa, dependendo da relação do jato regurgitante e do diâmetro da via de saída do VE.<sup>13</sup> Se a relação fosse menor que 0,25, a regurgitação foi quantificada como leve; entre 0,25 e 0,5, moderada; maior que 0,5, severa. Contudo, diante da possibilidade de subestimar o grau de regurgitação valvar nos pacientes com dilatação do anel aórtico, foi realizada análise do fluxo em aorta descendente pelo Doppler. Na presença de fluxo reverso holodiastólico na aorta descendente, a regurgitação foi considerada moderada ou importante.<sup>14</sup>

O grau de regurgitação foi comparado com o diâmetro da neo-aorta em suas respectivas medidas.

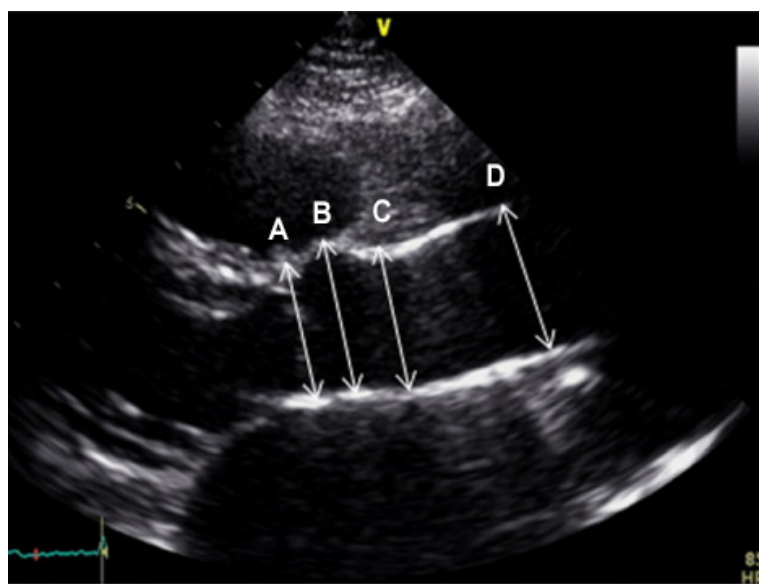
O cálculo da superfície corporal foi realizado utilizando a fórmula de Mosteller:  $A = \sqrt{(altura \times peso) / 3600}$ .<sup>15</sup>

### Análise estatística

Para coleta de dados e gerenciamento do banco de dados, utilizou-se o programa *Epi Info*, versão 6. Para as análises estatísticas, utilizaram-se os programas *Epi Info* e *Microsoft Office Excel*, versão 2000. Para elaboração e edição de tabelas, utilizou-se o programa *Microsoft Office Excel*, versão 2000.

As variáveis categóricas foram comparadas usando-se os testes estatísticos do Qui-Quadrado de Pearson e o teste Exato de Fisher, quando necessário. As contínuas foram comparadas pelo teste *t* de Student para amostras independentes quando a distribuição foi normal para a comparação de médias, o teste *t* pareado para amostras pareadas e o teste de Kruskal-Wallis para a comparação das medianas.

Análise de variância (ANOVA) foi usada para a comparação de vários grupos em um só tempo, com variáveis contínuas.



**Figura 1** – Medidas da aorta. Imagem da neo-aorta pelo ecocardiograma bidimensional no corte paraesternal do eixo longo do VE. São mostrados os locais das medidas: A- anel aórtico; B- seio de Valsalva; C- região sinotubular; D- aorta ascendente.

Foi considerado o valor  $p < 0,05$  como limiar de significância estatística.

## Resultados

### Análise de pré-operatório dos grupos de TGA simples e complexa

As características pré- e peroperatórias dos dois grupos estão apresentadas na Tabela 1, sendo: sexo, superfície corporal, idade e medida no anel pulmonar indexada à superfície corporal.

Dos 127 pacientes avaliados, 84 foram incluídos no grupo da TGA simples e 43 no grupo da TGA complexa. O tempo de seguimento foi de  $7,4 \pm 4,7$  anos.

As médias para superfície corporal foram de  $0,20 \pm 0,04 \text{ m}^2$  para o grupo da TGA simples e de  $0,21 \pm 0,08 \text{ m}^2$  para o grupo da TGA complexa.

Na comparação do escore Z do anel pulmonar no pré-operatório, como demonstrado na Tabela 1, observa-se que o grupo da TGA complexa apresenta maior escore Z, achado com significância estatística.

Na análise das anomalias associadas, essas foram encontradas em 21 pacientes (16,5%), como demonstrado na Tabela 2.

Dentre as anomalias associadas, a mais frequente foi a anomalia do arco aórtico, encontrada em 7 pacientes (5,5%), sendo 6 no grupo de TGA complexa.

### Análise de pós-operatório dos grupos de TGA simples e complexa

**Análise 2.1** - De acordo com a Tabela 3, as médias de idade para o grupo de TGA simples e de TGA com CIV foram  $6,4 \pm 4,73$  anos e  $9,26 \pm 4,22$  anos, respectivamente.

**Análise 2.2** - Na avaliação de pós-operatório, como demonstrado na Tabela 4, em que se comparou a relação entre o escore Z da artéria pulmonar no pré-operatório com a neo-aorta no pós-operatório nos 84 pacientes do grupo da TGA simples e nos 43 do grupo de TGA complexa, foi demonstrada significância estatística entre as médias.

**Análise 2.3** - Na avaliação do grau de regurgitação da valva neo-aórtica nos grupos de TGA simples e complexa, foi observado, como demonstrado na Tabela 5, que 74 pacientes do grupo de TGA simples (88%) e 16 pacientes do grupo de TGA complexa (37,2%) apresentavam regurgitação considerada ausente ou trivial. Regurgitação leve foi observada em 5 pacientes do grupo de TGA simples (5,9%) e em 8 pacientes (18,6%) do grupo da TGA complexa. Já regurgitação moderada esteve presente em 5 (5,9%) pacientes do grupo de TGA simples e em 19 (44,8%) no grupo de TGA com CIV.

A ausência de regurgitação ou regurgitação trivial predominou no grupo de TGA simples ( $p < 0,0001$ ).

**Análise 2.4** - No grupo de pacientes com regurgitação ausente ou trivial (90 pacientes), média  $\pm$  desvio-padrão do anel aórtico foi de  $1,72 \pm 0,98 \text{ cm}$ . Nos pacientes com regurgitação leve (13 pacientes), média  $\pm$  desvio-padrão foi de  $2,18 \pm 0,83 \text{ cm}$ , e, naqueles com regurgitação moderada (24 pacientes),  $2,60 \pm 1,40 \text{ cm}$ . Os resultados demonstram que, quanto maior o anel aórtico, maior o grau de regurgitação ( $p < 0,001$ ).

**Análise 2.5** - O grau de regurgitação da valva neo-aórtica, como demonstrado na Tabela 7, com as médias de idade dos pacientes operados demonstra relação entre regurgitação moderada e média de idade mais elevada ( $p = 0,0145$ ). Dos 127 pacientes estudados, 2 necessitaram de troca valvar por progressão da regurgitação da valva neo-aórtica durante a coleta de dados. Os 2 pacientes pertenciam ao grupo de TGA Complexa, sendo a taxa de reoperação de 1,5%.

**Tabela 1** – Médias, desvios-padrão e medianas dos pacientes dos grupos de TGA simples e TGA complexa submetidos à cirurgia de Jatene

| Variáveis                     | n  | Média $\pm$ desvio-padrão   | Mediana       | Teste estatístico   |
|-------------------------------|----|-----------------------------|---------------|---------------------|
| <b>Sexo</b>                   |    |                             |               |                     |
| <b>TGA simples</b>            |    |                             |               |                     |
| Masculino                     | 60 |                             |               | Qui-quadrado = 0,83 |
| Feminino                      | 24 |                             |               |                     |
| <b>TGA complexa</b>           |    |                             |               |                     |
| Masculino                     | 30 |                             |               |                     |
| Feminino                      | 13 |                             |               |                     |
| <b>Superfície corporal</b>    |    |                             |               |                     |
| TGA simples                   | 84 | $0,20 \pm 0,04 \text{ m}^2$ | 0,20          | $p = 0,86$          |
| TGA complexa                  | 43 | $0,21 \pm 0,08 \text{ m}^2$ | 0,20          |                     |
| <b>Escore Z anel pulmonar</b> |    |                             |               |                     |
| TGA simples                   | 84 | $1,6 \pm 0,6$               | $0,2 \pm 0,3$ | $p = 0,18$          |
| TGA complexa                  | 43 | $1,9 \pm 1,1$               | $0,3 \pm 0,4$ |                     |

(\*) Diferença com significância estatística. TGA: transposição das grandes artérias.

**Tabela 2 – Anomalias associadas nos grupos de TGA simples e de TGA complexa**

| Anomalias Associadas (n = 21)         | TGA simples | TGA complexa |
|---------------------------------------|-------------|--------------|
| Dextrocardia em <i>situs solitus</i>  | 2           | 0            |
| Dextrocardia em <i>situs inversus</i> | 0           | 1            |
| Justaposição de apêndices atriais     | 3           | 1            |
| Aorta em L-posição                    | 0           | 3            |
| Stradling tricúspide                  | 0           | 2            |
| Ventrículo superoinferior             | 0           | 2            |
| Anomalias do arco aórtico             | 1           | 6            |
| TOTAL                                 | 6           | 15           |

TGA: transposição das grandes artérias.

**Tabela 3 – Médias e desvios-padrão das idades dos pacientes dos grupos de TGA simples e de TGA complexa**

| Variáveis                | n  | Média ± desvio padrão | Teste estatístico  | Valor p  |
|--------------------------|----|-----------------------|--------------------|----------|
| <b>Idade no controle</b> |    |                       |                    |          |
| TGA simples              | 84 | 6,40 ± 4,73 anos      | Teste t de Student | < 0,0001 |
| TGA complexa             | 43 | 9,26 ± 4,22 anos      |                    | (*)      |

\*t = 3,34. TGA: transposição das grandes artérias.

**Tabela 4 – Comparação entre as médias do Z escore da artéria pulmonar (pré-operatório) e do Z escore do anel aórtico no pós-operatório nos pacientes dos grupos de TGA simples e de TGA complexa**

| Escore Z (TGA complexa) | Média ± desvio-padrão | Diferença entre as médias | Teste t pareado | Valor p  |
|-------------------------|-----------------------|---------------------------|-----------------|----------|
| Pré                     | 1,9 ± 1,1             | -0,3 ± 0,4                | 4,88            | < 0,0001 |
| Pós                     | 2,2 ± 1,3             |                           |                 |          |
| Escore Z (TGA simples)  | Média ± desvio-padrão | Diferença entre as médias | Teste t pareado | Valor p  |
| Pré                     | 1,6 ± 0,7             | -0,2 ± 0,3                | 4,81            | < 0,0001 |
| Pós                     | 1,8 ± 1,0             |                           |                 |          |

\*p < 0,0001. TGA: transposição das grandes artérias.

## Discussão

O primeiro relato de reintervenção por regurgitação da valva neo-aórtica após cirurgia de Jatene foi feito em 2009 em um adolescente (16 anos).<sup>16</sup> O mesmo relatório concluiu que a dilatação da neo-aorta estava presente em dois terços dos pacientes, e a regurgitação moderada foi observada em 15%, enfatizando a necessidade de acompanhamento cuidadoso nesse grupo de pacientes.

Embora a incidência global relatada de cirurgia para dilatação da neo-aorta e regurgitação da valva neo-aórtica após cirurgia de Jatene ainda seja baixa em 10 anos (2-2,5%),<sup>6,17-19</sup> vários grupos observaram que o desenvolvimento de regurgitação e dilatação da neo-aorta é um fenômeno dependente do tempo, sendo obrigatória uma rígida vigilância desses pacientes.<sup>6,20,21</sup> McMahon et al.,<sup>22</sup> encontraram aumento moderado da raiz neo-aórtica (escore Z entre 3 e 4) em 52% e aumento grave da raiz neo-aórtica (escore Z > 5) em 25%. Eles também demonstraram que o desenvolvimento de regurgitação significativa da valva neo-aórtica foi fortemente associado ao desenvolvimento

da dilatação da neo-aorta, o que também é confirmado por outros.<sup>23</sup> Schwartz et al.,<sup>24</sup> concluíram que, após cirurgia de Jatene, a dilatação da raiz da neo-aorta e a regurgitação da valva neo-aórtica continuam a se desenvolver ao longo do tempo, mas essa dilatação da raiz aórtica tende a não ser progressiva durante o seguimento tardio. No entanto, nessa série, o último acompanhamento foi de até 16 anos, enquanto Demo Walter et al.,<sup>19</sup> concluíram que a regurgitação da valva neo-aórtica pode se desenvolver em até 15 anos. Em nossa série, dois pacientes necessitaram de reintervenção para dilatação progressiva da raiz neo-aórtica associada a regurgitação da valva neo-aórtica em um seguimento de 9,81 ± 4,21 anos. O significado de vários fatores de risco no desenvolvimento da regurgitação da valva neo-aórtica tardia e dilatação da raiz aórtica, como dilatação da artéria pulmonar no pré-operatório, idade da cirurgia de Jatene além do 1º ano de vida, presença de CIV e TGA complexa, tem sido demonstrado em vários estudos,<sup>6,18-21</sup> mas esses achados não podem ser repetidos em outras grandes séries.<sup>8,23</sup> Em nossa série, assim como na de outros investigadores,<sup>6,21,23</sup> observamos que o

**Tabela 5 – Avaliação do grau de regurgitação entre os grupos de TGA simples e de TGA complexa nos 127 pacientes submetidos à cirurgia de Jatene**

| Grupos       | Regurgitação ausente/trivial | Regurgitação leve | Regurgitação moderada | Total |
|--------------|------------------------------|-------------------|-----------------------|-------|
| TGA simples  | 74 (82,2%)                   | 5 (38,4%)         | 5 (20,8%)             | 84    |
| TGA complexa | 16 (17,7%)                   | 8 (61,5%)         | 19 (79,1%)            | 43    |
| Total        | 90 (70,8%)                   | 13 (10,2%)        | 24 (18,9%)            | 127   |

Qui-quadrado = 34,85;  $p < 0,0001$

**Tabela 6 – Comparação entre as médias do escore Z do anel aórtico e o grau de regurgitação no seguimento em 127 pacientes em pós-operatório de cirurgia de Jatene**

| Grau de regurgitação | n  | Média ± Desvio-padrão | Análise de variância | F    |
|----------------------|----|-----------------------|----------------------|------|
| Ausente/trivial      | 90 | 1,72 ± 0,98 cm        | F                    | 6,66 |
| Leve                 | 13 | 2,18 ± 0,83 cm        |                      |      |
| Moderado             | 24 | 2,60 ± 1,40 cm        |                      |      |

F = 6,6. TGA: transposição das grandes artérias.

**Tabela 7 – Comparação entre as médias de idade no controle e o grau de regurgitação da valva neo-aórtica no seguimento em 127 pacientes submetidos à cirurgia de Jatene**

| Grau de regurgitação | n  | Média ± desvio-padrão | Análise de variância | F   |
|----------------------|----|-----------------------|----------------------|-----|
| Ausente/trivial      | 90 | 7,08 ± 4,74 anos      | F                    | 5,4 |
| Leve                 | 13 | 5,60 ± 4,16 anos      |                      |     |
| Moderado             | 24 | 9,81 ± 4,21 anos      |                      |     |

F = 5,4

fator mais relevante para a regurgitação da valva neo-aórtica foi a desproporção pulmonar/aorta no momento da cirurgia, que estava presente nos grupos de TGA complexa, especialmente quando associada às anomalias do arco aórtico.

Além disso, a CIV encontrada no grupo da TGA complexa está relacionada a dois fatores que aumentam o risco de associação com a regurgitação valvar: a dilatação da raiz pulmonar e a elevação da pressão da artéria pulmonar, que pode modificar o arranjo das fibras musculares e gerar um desarranjo permanente da artéria pulmonar, mesmo após a correção anatômica.<sup>25</sup>

A associação da regurgitação da valva neo-aórtica em pacientes sem fatores de risco, como na TGA simples, pode ser explicada por estudos histopatológicos que revelaram que a quantidade de colágeno nas raízes arteriais foi diminuída nos corações com TGA quando comparados com corações normais e que a ancoragem e a incorporação de ambas as raízes arteriais no miocárdio foram menores.<sup>26</sup> A dilatação comparável da raiz pulmonar na circulação sistêmica é observada após a operação de Norwood para a síndrome do coração esquerdo hipoplásico,<sup>27</sup> indicando que a artéria pulmonar colocada na circulação sistêmica é um fator de risco em si mesmo. Do ponto de vista morfológico e histológico, as valvas pulmonar e aórtica são indistinguíveis no nascimento. Em corações normais, os estudos demonstram mudanças macro e microscópicas nessas valvas, que ocorrem presumivelmente pelas mudanças pressóricas resultantes da transição da circulação fetal para a pós-natal, acarretando

valva pulmonar com folhetos finos, com menos colágeno e com menor quantidade de tecido elástico. Após a operação, essa valva mais delicada é integrada à circulação sistêmica, podendo ser danificada pelo regime de alta pressão.<sup>27</sup>

Em resumo, a etiologia da regurgitação da valva neo-aórtica e da dilatação da neo-aorta é muito provavelmente multifatorial. Além dos fatores de risco externos, existem problemas intrínsecos estruturais da raiz pulmonar na circulação sistêmica. Assim, de acordo com nossas observações clínicas, um aumento no número de intervenções cirúrgicas para tratamento da dilatação da raiz aórtica e regurgitação da valva neo-aórtica deve ser motivo de constante monitoramento em pacientes com ou sem fatores de risco adicional.

O presente estudo, à semelhança dos de outros investigadores,<sup>21-23</sup> evidencia que o fator mais relevante para a regurgitação da valva neo-aórtica foi a desproporção pulmonar/aorta no momento da cirurgia, observada nos grupos de TGA complexa, especialmente quando associada às anomalias do arco aórtico.

## Conclusão

Podemos observar, no presente trabalho, que o grupo de TGA complexa apresentou maior índice de escore Z na artéria pulmonar no pré-operatório quando comparado ao grupo da TGA simples, assim como maior incidência de anomalias associadas, como as anomalias do arco aórtico ( $p = 0,0064$ ), e ainda que a dilatação da neo-aorta se mantém no pós-operatório.

Os resultados demonstram que, quanto maior o anel aórtico, maior o grau de regurgitação ( $p < 0,001$ ). Houve ainda associação entre regurgitação moderada e média de idade mais elevada ( $p = 0,0145$ ), tanto no grupo de TGA simples quanto no grupo de TGA complexa, o que indica a necessidade de monitoramento constante desses pacientes.

### Limitação

O presente trabalho é resultado de seguimento prospectivo com coleta de dados de dois grupos de pacientes com características anatômicas distintas, submetidos a uma mesma técnica cirúrgica.

Algumas variações relacionadas à presença de insuficiência aórtica a longo prazo citadas por outros grupos (técnica de reimplante coronária e de fechamento da CIV e presença de cerclagem prévia da artéria pulmonar) não foram abordadas no presente trabalho.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Redação do manuscrito: Martins CN, Gontijo Filho B, Lopes RM, Lima e Silva FC; Obtenção de dados: Martins CN; Análise e interpretação dos dados: Martins CN, Gontijo Filho B, Lima e Silva FC; Análise

estatística: Martins CN, Lima e Silva FC; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Martins CN, Gontijo Filho B, Lima e Silva FC.

### 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 Cristiane Nunes Martins pelo Instituto de Ensino e Pesquisa (IEP) Santa Casa - MG.

### Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto de Ensino e Pesquisa Santa Casa-BH sob o número de protocolo 7.345. 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. Baillie M. The morbid anatomy of some of the most important parts of the human body. 2<sup>nd</sup> ed. London: Johnson and Nicol; 1797.
2. Jagers JJ, Cameron DE, Herlong JR, Ungerleider RM. Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: transposition of the great arteries. *Ann Thorac Surg.* 2000;69(4 Suppl):S205-35.
3. Baffes TG, Lev M, Paul MH, Miller RA, Riker WL, De Boer A, et al. Surgical correction of the transposition of the great vessels: a five-year survey. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1960 Sep; 40:298-309.
4. Jatene AD, Fontes VF, Paulista PP, Souza LC, Neger F, Galantier M, et al. Anatomic correction of transposition of the great vessels. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1976;72(3):364-70.
5. Pedra SR, Barreto RB, Santana MV, Pontes Junior SC, Pedra CA, Gimenes VM, et al. Estudo da função ventricular esquerda de pacientes com transposição das grandes artérias corrigida pela técnica de Jatene: resultados tardios. *Rev Bras Ecocardiogr.* 2004;17(4):47-56.
6. Losay J, Touchot A, Serraf A, Litvinova A, Lambert V, Piot JD, et al. Late outcome after arterial switch operation for transposition of the great arteries. *Circulation.* 2001;104(12 Suppl 1):121-6.
7. Gontijo Filho B, Fantini FA, Lora HM, Martins C, Lopes RM, Hayden E, et al. Reconstruction of the pulmonary artery in Jatene's operation. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2001;16(3):236-43.
8. Raju V, Burkhart HM, Durham LA 3<sup>rd</sup>, Eidem BW, Phillips SD, Li Z, et al. Reoperation after arterial switch: a 27-year experience. *Ann Thorac Surg.* 2013;95(6):2105-12.
9. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afila J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(1):1-39.e14.
10. El Khoury G, Glineur D, Rubay J, Verhelst R, d'Acoz Yd, Poncelet A, et al. Functional classification of aortic root/valve abnormalities and their correlation with etiologies and surgical procedures. *Curr Opin Cardiol.* 2005;20(2):115-21.
11. Tarasoutchi F, Montera MW, Grinberg M, Barbosa MR, Piñeiro DJ, Sánchez CRM, Barbosa MM, Barbosa CV, et al. [Brazilian Guidelines for Valve Disease - SBC 2011 / I Guideline Inter-American Valve Disease - 2011 SIAC]. *Arq Bras Cardiol.* 2011;97(5 Suppl 1): 1-67.
12. Chubb H, Simpson JM. The use of Z-scores in paediatric cardiology. *Ann Paediatr Cardiol.* 2012;5(2):179-184.
13. Tani LY, Minich LA, Day RW, Orsmond GS, Shaddy RE. Doppler evaluation of aortic insufficiency in children. *Am J Cardiol.* 1997;80(7):927-31.
14. Martin MM, Snider AR, Bove EL, Serwer GA, Rosenthal A, Peters J, et al. Two-dimensional and Doppler echocardiographic evaluation after arterial switch repair in infancy for complete transposition of the great arteries. *Am J Cardiol.* 1989;63(5):332-6.
15. Halls SB. Body surface area calculator for medication doses. [Internet]. [Cited in 2016 Dec 10]. Available from: <https://halls.md/body-surface-area/bsa.htm>
16. Vandekerckhove KD, Blom NA, Lalezari S, Koolbergen DR, Rijlaarsdam ME, Hazekamp MG. Long-term follow-up of arterial switch operation with an emphasis on function and dimensions of left ventricle and aorta. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;35(4):582-7.
17. Angeli E, Raisky O, Bonnet D, Sidi D, Vouhé PR. Late reoperations after neonatal arterial switch operation for transposition of the great arteries. *Eur Cardiothorac Surg.* 2008;34(1):32-6.

18. Mavroudis C, Stewart RD, Backer CL, Rudra H, Vargo P, Jacobs ML. Reoperative techniques for complications after arterial switch. *Ann Thorac Surg.* 2011;92(5):1747-54.
19. Delmo Walter EM, Huebler M, Alexi-Meshkishvili V, Sill B, Berger F, Hetzer R. Fate of the aortic valve following the arterial switch operation. *J Card Surg.* 2010;25(6):730-6.
20. Haas F, Wottke M, Poppert H, Meisner H. Long-term survival and functional follow-up in patients after the arterial switch operation. *Ann Thorac Surg.* 1999;68(5):1692-7.
21. Lange R, Cleuziou J, Hörer J, Holper K, Vogt M, Tassani-Prell P, et al. Risk factors for aortic insufficiency and aortic valve replacement after the arterial switch operation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;34(4):711-7.
22. McMahon CJ, Ravekes WJ, Smith EO, Denfield SW, Pignatelli RH, Altman CA, et al. Risk factors for neo-aortic root enlargement and aortic regurgitation following arterial switch operation. *Pediatr Cardiol.* 2004;25(4):329-35.
23. Marino BS, Wernovsky G, McElhinney DB, Jawad A, Kreb DL, Mantel SF, et al. Neo-aortic valvar function after the arterial switch. *Cardiol Young.* 2006;16(5):481-9.
24. Schwartz ML, Gauvreau K, del Nido P, Mayer JE, Colan SD. Long-term predictors of aortic root dilation and aortic regurgitation after arterial switch operation. *Circulation.* 2004;110(11 Suppl 1):II128-32.
25. Lalezari S, Mahtab EA, Bartelings MM, Wisse LJ, Hazekamp MG, Gittenberger-de Groot AC. The outflow tract in transposition of the great arteries: an anatomic and morphologic study. *Ann Thorac Surg.* 2009;88(4):1300-5.
26. Jenkins KL, Hanley FL, Colan SD, Mayer JE Jr, Castañeda AR, Wernovsky G. Function of the anatomic pulmonary valve in the systemic circulation. *Circulation.* 1991;84(5 Suppl):III173-9.
27. Cohen MS, Marino BS, McElhinney DB, Robbers-Visser D, van der Woerd W, Gaynor JW, et al. Neo-aortic root dilation and valve regurgitation up to 21 years after staged reconstruction for hypoplastic left heart syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(3):533-40.



## Os Custos das Doenças Cardíacas no Brasil

*The Economic Burden of Heart Conditions in Brazil*

Bryce Stevens,<sup>1</sup> Lynne Pezzullo,<sup>1</sup> Lara Verdian,<sup>1</sup> Josh Tomlinson,<sup>1</sup> Alice George,<sup>1</sup> Fernando Bacal<sup>2</sup>

Deloitte Access Economics Pty Ltd,<sup>1</sup> Austrália

Instituto do Coração (InCor) - HC-Faculdade de Medicina da USP,<sup>2</sup> São Paulo, SP – Brasil

### Resumo

**Fundamento:** As doenças cardíacas impõem limitações à qualidade de vida nos aspectos físicos, sociais, financeiros e de saúde no Brasil.

**Objetivos:** Este estudo avaliou o custo de quatro importantes doenças cardíacas no Brasil: hipertensão, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio e fibrilação atrial. Além disso, avaliou a relação de custo-efetividade de telemedicina e suporte telefônico estruturado para o manejo de insuficiência cardíaca.

**Métodos:** Um custo padrão da estrutura de enfermidade foi usado para avaliar os custos associados às quatro condições em 2015. Analisou-se a prevalência das quatro doenças e, em caso de infarto do miocárdio, também sua incidência. Avaliaram-se ainda as despesas associadas ao tratamento, a perda de produtividade a partir da redução do emprego, os custos do fornecimento de assistência formal e informal e o bem-estar perdido referentes às condições. A análise teve por base uma revisão de literatura-alvo, varredura de dados e modelagem. Todos os *inputs* e métodos foram validados por 15 clínicos consultores e outras partes interessadas no Brasil. A análise de custo-efetividade baseou-se em uma meta-análise e uma avaliação econômica de programas após a alta de pacientes com insuficiência cardíaca, considerados a partir da perspectiva do Sistema Único de Saúde do Brasil.

**Resultados:** Infarto do miocárdio acarretou o mais alto custo financeiro (R\$ 22,4 bilhões/6,9 bilhões de dólares), seguido de insuficiência cardíaca (R\$ 22,1 bilhões/6,8 bilhões de dólares), hipertensão (R\$ 8 bilhões/2,5 bilhões de dólares) e, finalmente, fibrilação atrial (R\$ 3,9 bilhões/1,2 bilhão de dólares). Telemedicina e suporte telefônico estruturado são intervenções custo-efetivas para o aprimoramento do manejo da insuficiência cardíaca.

**Conclusões:** As doenças cardíacas determinam substanciais custos financeiros e perda de bem-estar no Brasil e deveriam ser uma prioridade de saúde pública. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(1):29-36)

**Palavras-chave:** Doenças Cardiovasculares/economia; Hipertensão; Insuficiência Cardíaca; Infarto do Miocárdio; Fibrilação Atrial.

### Abstract

**Background:** Heart conditions impose physical, social, financial and health-related quality of life limitations on individuals in Brazil.

**Objectives:** This study assessed the economic burden of four main heart conditions in Brazil: hypertension, heart failure, myocardial infarction, and atrial fibrillation. In addition, the cost-effectiveness of telemedicine and structured telephone support for the management of heart failure was assessed.

**Methods:** A standard cost of illness framework was used to assess the costs associated with the four conditions in 2015. The analysis assessed the prevalence of the four conditions and, in the case of myocardial infarction, also its incidence. It further assessed the conditions' associated expenditures on healthcare treatment, productivity losses from reduced employment, costs of providing formal and informal care, and lost wellbeing. The analysis was informed by a targeted literature review, data scan and modelling. All inputs and methods were validated by consulting 15 clinicians and other stakeholders in Brazil. The cost-effectiveness analysis was based on a meta-analysis and economic evaluation of post-discharge programs in patients with heart failure, assessed from the perspective of the Brazilian Unified Healthcare System (Sistema Unico de Saude).

**Results:** Myocardial infarction imposes the greatest financial cost (22.4 billion reais/6.9 billion USD), followed by heart failure (22.1 billion reais/6.8 billion USD), hypertension (8 billion reais/2.5 billion USD) and, finally, atrial fibrillation (3.9 billion reais/1.2 billion USD). Telemedicine and structured telephone support are cost-effective interventions for achieving improvements in the management of heart failure.

**Conclusions:** Heart conditions impose substantial loss of wellbeing and financial costs in Brazil and should be a public health priority. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(1):29-36)

**Keywords:** Cardiovascular Diseases/economics; Hypertension; Heart Failure; Myocardial Infarction; Atrial Fibrillation.

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

Correspondência: Alice George •

8 Brindabella Circuit, 2609, Canberra Airport, Canberra – Austrália

E-mail: [algeorge@deloitte.com.au](mailto:algeorge@deloitte.com.au), [brstevens@deloitte.com.au](mailto:brstevens@deloitte.com.au)

Artigo recebido em 02/02/2017, revisado em 14/07/2017, aprovado em 31/07/2017

DOI: 10.5935/abc.20180104

## Introdução

As doenças cardíacas impõem limitações à qualidade de vida relacionadas a aspectos físicos, sociais, financeiros e de saúde dos indivíduos. Tais doenças resultam em um custo e um impacto na sociedade devidos às despesas com tratamento de saúde, perda de produtividade no emprego, custos do fornecimento de assistência formal e informal e perda de bem-estar. Atualmente as doenças circulatórias constituem o maior ônus para a saúde no mundo, sendo responsáveis por mais de 17 milhões de mortes a cada ano, o que representa metade de todas as mortes por doença não transmissível.<sup>1</sup>

No Congresso Mundial de Cardiologia e Saúde Cardiovascular de 2016, a Declaração do México para Saúde Circulatória foi assinada pelas principais organizações globais comprometidas em melhorar a saúde circulatória e em reduzir as mortes e a incapacidade por doenças cardíacas e acidente vascular encefálico no mundo. Tal iniciativa acha-se alinhada com o objetivo claro estabelecido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pelos países signatários para reduzir as mortes por doenças não transmissíveis em 25% até 2025.<sup>1</sup> Nossa análise identifica a carga atual das doenças cardíacas no Brasil e, consequentemente, os potenciais benefícios econômicos que resultariam da sua abordagem.

Este estudo visa avaliar o impacto econômico (sistema de saúde e produtividade) de quatro doenças cardíacas no Brasil, a partir de estimativas do custo anual para 2015: hipertensão (HTN), infarto do miocárdio (IM), fibrilação atrial (FA) e insuficiência cardíaca (IC). Além disso, analisa a relação de custo-efetividade de duas intervenções para IC: telemedicina (TM) e suporte telefônico estruturado (STE).

## Método

Esta pesquisa é parte de um estudo maior da América Latina, com identificação de resultados específicos para alguns países, como México, Chile, Peru, Venezuela, Colômbia, Equador, Panamá e El Salvador. Os resultados do Brasil foram apresentados no Congresso Europeu ISPOR em Viena em novembro de 2016 e no Congresso Cardiovascular Mundial em junho de 2016.

### Custo da doença

A análise baseou-se em estimar prevalência, incidência, perda de bem-estar, custos do sistema de saúde e perda de produtividade atribuídos às quatro doenças cardíacas. As estimativas de custo total foram ajustadas com base na comorbidade das condições. Subjacente ao estudo, houve uma pesquisa na literatura com termos de busca associados com país, região, epidemiologia e impacto econômico das quatro doenças cardíacas. As fontes incluíram PubMed, *websites* do governo, do sistema de saúde e de organizações de pacientes, assim como engenhos de busca da Internet em geral.

### Prevalência/incidência das doenças

A Tabela 1 apresenta as fontes usadas para estimar a prevalência ou incidência das condições. Sempre que possível, utilizaram-se taxas específicas do Brasil. Todas as estimativas foram checadas com as partes interessadas entrevistadas para

o projeto. As taxas identificadas foram aplicadas às projeções dos Prospectos sobre População Mundial das Nações Unidas.<sup>2</sup>

### Perda de bem-estar

Os pesos da incapacidade tiveram por base os estudos sobre Carga Global de Doença da OMS<sup>3,4</sup> (Tabela 2). Foram então multiplicados pelas estimativas de prevalência para que se identificassem os anos perdidos em virtude de incapacidade em 2015. Os anos de vida perdidos foram baseados na mortalidade relatada para cada condição.

### Custos do sistema de saúde

As altas e a permanência média de cada uma das quatro condições<sup>5</sup> foram combinadas às estimativas de custo para cada uma delas<sup>5</sup> para estimar seu peso individual no sistema de saúde como parte de todas as doenças tratadas. Isso foi então combinado com uma estimativa do total relevante de gasto com saúde no Brasil<sup>6</sup> para resultar no custo de tratamento de cada uma das quatro condições. Os custos de saúde foram estimados a partir da perspectiva dos pagadores da assistência à saúde, tanto públicos quanto privados. A decomposição dos custos teve por base aqueles relatados para o Brasil.<sup>7</sup> Este método reflete mais adequadamente os impactos com base no número, na permanência e na intensidade do custo de cada condição especificamente para o Brasil. Entretanto, dados sobre as despesas de saúde específicas de cada condição não estão disponíveis para outros componentes do sistema de saúde (e.g., cuidado primário). Assim, admitiu-se que a parte de cada condição na despesa total do sistema de saúde fosse a mesma que a sua cota no total da despesa hospitalar.

### Perda de produtividade

Consistente com o critério de 'emprego pleno ou quase pleno',<sup>a</sup> adotou-se uma abordagem de capital humano para estimar as perdas de produtividade. Cálculos envolvendo perda de produtividade foram baseados em taxas de emprego por faixa etária e sexo. Admitiu-se que portadores de doenças cardíacas, na ausência da condição, apresentavam a mesma probabilidade de estarem empregados que os outros de mesmo sexo e faixa etária. A renda salarial não recebida foi baseada em dados salariais para o Brasil.<sup>7</sup>

Absenteísmo associou-se com todas as condições. Para IC, foi estimado em 12,66 dias por ano para aqueles com IC NYHA III/IV, e em 3,04 dias por ano para aqueles com IC NYHA I/II.<sup>8</sup> O absenteísmo foi estimado em 3,03 dias por ano<sup>9</sup> para HTN, 75 dias por ano para pacientes hospitalizados<sup>9</sup> com IM, e 2,1 dias por ano<sup>10</sup> para FA. Identificou-se redução de participação no emprego, com indivíduos impossibilitados de continuar empregados devido à sua condição, para IC e IM, mas não para FA ou HTN. A taxa de participação no emprego para IC foi 13% mais baixa (tendo por base indivíduos com doença arterial coronariana).<sup>11</sup> Além disso, o estudo mostrou aumento da saída de indivíduos desempregados da força de trabalho, em especial aqueles com menos de 60 anos e aqueles engajados em trabalho manual. Quanto ao IM, a participação no emprego foi 21% mais baixa, tendo por base indivíduos com síndrome coronariana aguda (SCA) cinco anos após um evento.<sup>12</sup> Como as taxas de participação no emprego mais baixas tanto

<sup>a</sup> A Organização Internacional do Trabalho (ILO) reporta uma taxa de desemprego para o Brasil de 6,8% em 2014 (o ano mais recente relatado).

**Tabela 1 – Número de pessoas com as quatro condições cardíacas no Brasil, 2015**

| Condição                                                                    | Número de pessoas | Porcentagem da população adulta* |
|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------------------|
| IC                                                                          | 2.845.722         | 2,0                              |
| IM                                                                          | 334.978           | 0,2                              |
| FA                                                                          | 1.202.151         | 0,8                              |
| HTN                                                                         | 44.526.201        | 31,2                             |
| Total das condições                                                         | 48.909.052        | 34,3                             |
| Total de pessoas com qualquer condição (i.e., responsável por comorbidades) | 45.658.048        | 32,0                             |

\*Porcentagem reflete a evidência de estudos com populações com idade mínima de 20 anos. IC: insuficiência cardíaca; IM: infarto do miocárdio, FA: fibrilação atrial; HTN: hipertensão.

para doença arterial coronariana quanto SCA foram obtidas em estudos conduzidos com populações de países desenvolvidos, tais taxas foram ajustadas pelas taxas observadas de redução de participação no emprego para aqueles com incapacidade na Europa e América Latina, segundo relato da Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE).<sup>13</sup>

Renda não recebida devido a morte prematura foi baseada em estatística de mortalidade para cada condição e expectativa de vida segundo as tabelas de vida da OMS.<sup>14</sup> O número esperado de anos de vida que um indivíduo falecido deixou de viver foi multiplicado primeiro pelas taxas de emprego e depois pela média do salário semanal para homens e mulheres. A taxa de desconto de produtividade para ganhos futuros foi de 5,25% com base na diferença entre o crescimento do salário e a inflação, usando a média anualizada para ambos nos últimos cinco anos. O valor presente dos salários futuros foi baseado na taxa de crescimento real média de cinco anos.<sup>15</sup>

Os custos de assistência informal foram identificados para IC e IM. Para IC, atribuiu-se a cada indivíduo uma estimativa de 6,7 horas de assistência informal por semana.<sup>16</sup> Embora haja uma variedade de fontes para tal parâmetro, o estudo escolhido foi o mais robusto do ponto de vista metodológico, fornecendo uma estimativa similar àquela que poderia ser obtida de um estudo na América Latina.<sup>17</sup> Quanto ao IM, com base em um estudo de pacientes com doença arterial coronariana, as horas de assistência informal foram estimadas em 279 por ano por paciente.<sup>18</sup>

A receita de tributação não recebida teve por base a média da taxa de imposto de renda para um único indivíduo e a média da taxa de imposto indireto segundo a OCDE.<sup>19,20</sup> A responsabilidade fiscal estimada foi aplicada ao valor total estimado de ganhos perdidos para determinar o valor da tributação perdida. Aplicou-se ainda um ajuste para o número de indivíduos trabalhando na 'economia informal', que pode reduzir as receitas fiscais arrecadadas. As taxas de câmbio entre o dólar americano e a moeda local foram baseadas na média das taxas de câmbio diárias do Fundo Monetário Internacional de janeiro a novembro de 2015.

### Comorbidades

Como múltiplas condições podem afetar uma pessoa simultaneamente, o custo total das quatro condições

foi estimado ao revisar a literatura,<sup>21-23</sup> que identificou o número de indivíduos com duas, três ou quatro condições concomitantes como mostra a Figura 1. Onde a literatura não delineou as taxas concomitantes para as quatro condições, as fontes foram extrapoladas até que todas as combinações fossem derivadas.

### Análise de custo-efetividade para IC

Para a análise, a literatura-alvo foi revisada para identificar estudos de custo-efetividade que pudessem ser adaptados ao contexto mexicano, ou que pudessem informar o desenho do modelo de custo-efetividade e seus *inputs*. A revisão identificou uma meta-análise de rede relativamente recente e análise de custo-efetividade de programas de TM e STE após a alta de pacientes com IC, conduzidas pelo Instituto Nacional para Pesquisa em Saúde em 2013.<sup>24</sup> Esse estudo foi usado como base para a análise de custo-efetividade de STE e TM a partir da perspectiva do Sistema Único de Saúde.

### Estrutura do modelo

Construiu-se um modelo de Markov em TreeAge Pro©2015 para avaliar a relação de custo-efetividade de STE e TM em comparação ao cuidado padrão (CP) para uma hipotética coorte de pacientes que receberam alta nos 28 dias que se seguiram à hospitalização relacionada a IC. O modelo mostrado na Figura 2 considerou dois diferentes estados de saúde permanentes, 'vivo em casa' e 'falecido', além de dois estados de saúde temporários, 'hospitalização por IC' e 'hospitalização por todas as outras causas'. O modelo foi baseado em ciclos mensais com correções na metade do ciclo.

### Horizonte de tempo, duração e taxa de desconto

Como a IC é uma condição para toda a vida após sua instalação, o modelo capturou um horizonte de tempo de vida de 30 anos com os pacientes progredindo no modelo até que morressem ou chegassem ao final do horizonte de tempo de 30 anos. Admitiu-se que as intervenções de STE, TM e CP fossem oferecidas durante toda a duração do horizonte de tempo, fora da hospitalização. Tanto os custos do sistema de saúde quanto os anos de vida ajustados por qualidade (QALY) foram descontados a uma taxa anual de 5%.

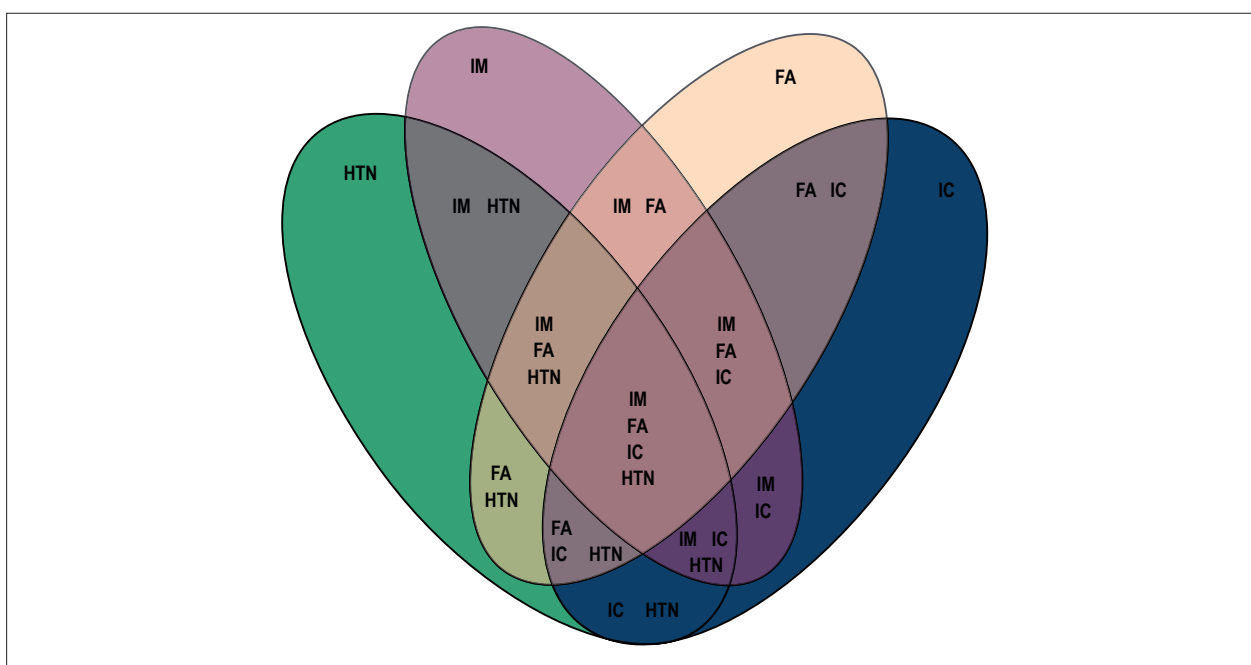


Figura 1 – Potenciais combinações de comorbidades. IC: insuficiência cardíaca; IM: infarto do miocárdio; FA: fibrilação atrial; HTN: hipertensão.

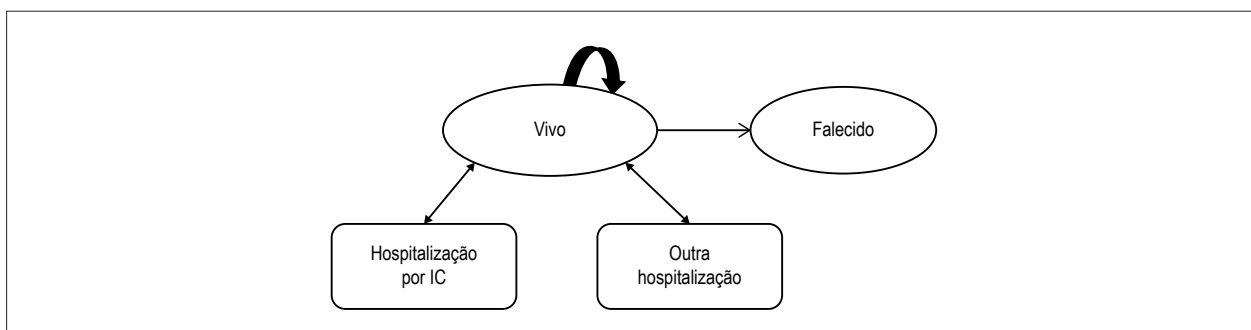


Figura 2 – Modelo de Markov para pacientes com insuficiência cardíaca (IC) com alta recente.

## Fontes de dados

### Estimativas de eficácia

A probabilidade mensal de morte com CP seguinte a uma hospitalização não fatal baseou-se em dados do estudo CHARM,<sup>25</sup> que acompanhou 7.572 pacientes por um período de 38 meses, tendo mostrado o mais alto risco de mortalidade após a alta hospitalar, com redução ao longo do tempo. O número médio de hospitalizações relacionadas a IC e a todas as outras causas baseou-se em uma meta-análise,<sup>26</sup> tendo sido estimado pelo Instituto Nacional para Pesquisa em Saúde.<sup>24</sup>

Os parâmetros de efetividade relacionados aos riscos de morte e hospitalização para as intervenções de STE e TM basearam-se em razões de risco para mortalidade por todas as causas, hospitalizações por todas as causas e hospitalizações relacionadas a IC durante o período de tratamento. As razões de risco foram estimadas a partir da meta-análise de rede do Instituto Nacional para Pesquisa em Saúde.<sup>24</sup>

### Estados de saúde

Os valores de estado de saúde para abordagens de tratamento com CP, STE e TM basearam-se no modelo econômico prévio de estratégias de TM conduzidas em uma meta-análise publicada,<sup>26</sup> que usou os índices de estado de saúde de 0,612 e 0,662 para os grupos CP e STE/TM, respectivamente. Como em análises econômicas prévias, um ajuste negativo de 0,1 foi aplicado para dar conta da ‘desutilidade’ associada com hospitalizações relacionadas à IC.<sup>24</sup>

### Utilização de recursos e custos

O STE e a TM consistem de três principais unidades de recursos de assistência à saúde:

- dispositivos e equipamento dentro da casa do paciente, que incluem o ponto central do dispositivo, periféricos e custos de comunicação;

## Artigo Original

- manutenção/monitoramento no centro de STE ou TM; e
- unidades de assistência médica para lidar com eventos ou alertas, como consultas de clínicos gerais ou enfermeiros, ou consultas ambulatoriais em hospitais.

As unidades de recursos que compõem o CP, o STE e a TM foram baseadas na literatura e seus custos foram obtidos no DATASUS, do departamento de informática do Ministério da Saúde brasileiro.

## Resultados

### Custo da enfermidade por insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, fibrilação atrial e hipertensão

Estima-se que as quatro doenças cardíacas afetem aproximadamente 45,7 milhões de pessoas no Brasil, 32% da população adulta.<sup>b</sup> Após ajustar para comorbidades, estimou-se, de maneira conservativa, que as doenças cardíacas resultaram em um custo financeiro de R\$ 56,2 bilhões (17,3 bilhões de dólares) em 2015 no Brasil. Desses, cerca de 62,9% devem-se a custo do sistema de saúde. Em 2015, a carga dessas quatro condições correspondeu a aproximadamente 5,5% do total nacional da despesa com assistência à saúde.

### Prevalência/incidência

Das quatro condições, a HTN apresenta a maior prevalência, seguida pela IC. A Tabela 1 mostra 48,9 milhões de condições afetando 45,7 milhões de pessoas, algumas das quais tinham mais de uma condição.

### Impacto econômico

O IM impõe o maior custo financeiro, seguindo pela IC, HTN e finalmente FA. A Tabela 2 mostra o custo por condição

por componente de custo, demonstrando que cada condição impacta indivíduos, governos e sociedade de maneira diferente. Os custos de saúde constituem a maior parte da despesa por IC, IM e FA, refletindo a natureza do sistema de saúde do Brasil.

A Tabela 3 mostra que a HTN tem o menor custo por caso, e o IM, o maior. Embora os custos por caso pareçam pequenos para HTN, refletem o custo total da condição dividido pelo número total de pessoas com a condição, estejam ou não recebendo tratamento. Esse custo por pessoa deve ser considerado nesse contexto 'médio', em lugar de refletir os verdadeiros custos de saúde a que fica sujeito um indivíduo em tratamento.

### Perda de bem-estar

Além disso, as doenças cardíacas analisadas impõem uma substancial perda de bem-estar, como mostra a Tabela 4. Dos 3,2 milhões de anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (DALY), ajustados para comorbidades, há 1,9 milhão de anos de vida saudável perdidos em virtude de incapacidade (YLD) e mais de 1,3 milhão de anos de vida perdidos em decorrência de morte prematura (YLL).

### Análise de custo-efetividade para insuficiência cardíaca

#### Resultado de caso-base

Considerando o horizonte de tempo de 30 anos, a estimativa dos custos acumulados descontados para as intervenções de TM e STE excedeu o de CP em R\$ 50.098 e R\$ 44.038, respectivamente, mas gerou QALY adicional de 1,91 e 1,63, respectivamente. Isso resultou em uma razão custo-efetividade incremental (RCEI) estimada de R\$ 26.437–81.984/QALY e R\$ 27.281/QALY para TM e STE, respectivamente, em comparação a CP, salientando-se um limiar de vontade de

**Tabela 2 – Custo financeiro das condições cardíacas no Brasil, 2015 (milhões de reais)**

| Categoria                                                        | IC     | IM     | FA    | HTN   | Total (não ajustado) | Total (ajustado para comorbidades)* |
|------------------------------------------------------------------|--------|--------|-------|-------|----------------------|-------------------------------------|
| Custos do sistema de saúde                                       | 14.469 | 16.119 | 3.697 | 1.098 | 35.382               | 35.382                              |
|                                                                  | 65%    | 72%    | 94%   | 14%   | 63%                  | 63%                                 |
| Perda de produtividade                                           | 7.663  | 6.257  | 225   | 6.927 | 21.071               | 20.858                              |
|                                                                  | 35%    | 28%    | 6%    | 86%   | 37%                  | 37%                                 |
| Renda perdida por indivíduo*                                     | 3.528  | 4.540  | 156   | 2.063 | 10.287               | 10.196                              |
|                                                                  | 16%    | 20%    | 4%    | 26%   | 18%                  | 18%                                 |
| Renda perdida por negócio*                                       | 333    | 403    | 31    | 4.378 | 5.145                | 5.050                               |
|                                                                  | 2%     | 2%     | 1%    | 55%   | 9%                   | 9%                                  |
| Custo de oportunidade da assistência informal por família/amigos | 2.404  | 196    |       |       | 2.600                | 2.596                               |
|                                                                  | 11%    | 1%     |       |       | 5%                   | 5%                                  |
| Receitas fiscais perdidas pelo governo**                         | 1.399  | 1.117  | 37    | 486   | 3.039                | 3.016                               |
|                                                                  | 6%     | 5%     | 1%    | 6%    | 5%                   | 5%                                  |
| Custo total                                                      | 22.132 | 22.375 | 3.921 | 8.025 | 56.454               | 56.241                              |

Resultados em milhões de reais. \*: Resultado de absenteísmo, participação reduzida no emprego e mortalidade prematura. \*\*: Devido à redução da renda de indivíduos com doenças cardíacas e seus cuidadores. \*: O total de comorbidades não chega ao total de condições individuais, pois uma pessoa pode ter mais de uma condição e a interação entre as condições causa a variação na estimativa total das quatro condições juntas. IC: insuficiência cardíaca; IM: infarto do miocárdio; FA: fibrilação atrial; HTN: hipertensão.

<sup>b</sup> A porcentagem reflete a evidência de estudos com populações com 20 anos ou mais de idade.

**Tabela 3 – Custo financeiro das condições cardíacas no Brasil por caso, 2015 (reais).**

|                                    | IC          | IM           | FA          | HTN       |
|------------------------------------|-------------|--------------|-------------|-----------|
| Custo do sistema de saúde por caso | 5.085 (65%) | 48.118 (72%) | 3.075 (94%) | 25 (14%)  |
| Custo da produtividade por caso    | 2.693 (35%) | 18.678 (28%) | 187 (6%)    | 156 (86%) |
| Custo financeiro total por caso    | 7.777       | 66.797       | 3.262       | 180       |

IC: insuficiência cardíaca; IM: infarto do miocárdio; FA: fibrilação atrial; HTN: hipertensão.

**Tabela 4 – Perda de bem-estar das condições cardíacas no Brasil, 2015.**

| Condição                           | YLD             | YLL             | DALY            |
|------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| IC                                 | 270.806 (14%)   | 251.136 (18%)   | 521.941 (16%)   |
| IM                                 | 2.128 (0,1%)    | 1.112.469 (80%) | 1.114.597 (34%) |
| FA                                 | 269.014 (14%)   | 28.237 (2%)     | 297.251 (9%)    |
| HTN                                | 1.380.312 (72%) |                 | 1.380.312 (42%) |
| Total (não ajustado)               | 1.922.260       | 1.391.842       | 3.314.102       |
| Total (ajustado por comorbidades)* | 1.901.386       | 1.340.453       | 3.241.838       |

IC: insuficiência cardíaca, IM: infarto do miocárdio, FA: fibrilação atrial, HTN: hipertensão. \*: O total de comorbidades não chega ao total de condições individuais, pois uma pessoa pode ter mais de uma condição e a interação entre as condições causa a variação na estimativa total das quatro condições juntas. YLD: anos de vida saudável perdidos em virtude de incapacidade; YLL: anos de vida perdidos em decorrência de morte prematura; DALY: anos de vida perdidos ajustados por incapacidade.

**Tabela 5 – Resultado de caso-base.**

|                                         | CP      | TM      | STE     |
|-----------------------------------------|---------|---------|---------|
| Custo total (R\$)                       | 5.832   | 55.930  | 49.870  |
| QALY total                              | 3,99    | 5,89    | 5,61    |
| Benefício monetário líquido             | 103.306 | 104.994 | 103.382 |
| Custos incrementais (R\$)               |         | 50.098  | 44.038  |
| QALY incremental                        |         | 1,89    | 1,61    |
| Custo incremental (R\$) por QALY        |         | 26.437  | 27.281  |
| Benefício monetário líquido incremental |         | 1.688   | 77      |

QALY: anos de vida ajustados por qualidade; CP: cuidado padrão; TM: telemedicina; STE: suporte telefônico estruturado.

pagar (WTP) de R\$ 27.328/QALY. O limiar foi baseado em uma a três vezes o PIB per capita do Brasil.<sup>6c</sup> O benefício monetário líquido incremental foi de R\$1.688 para TM vs CP e de R\$ 77 para STE vs CP (Tabela 5).

#### Análise multivariada de sensibilidade

Conduziu-se uma análise multivariada de cenário alternativo em que os custos de TM e de STE eram variados, assim como os estados de saúde. Nesse cenário, os custos das intervenções foram aumentados em 20% e assumiu-se que os valores dos estados de saúde para as estratégias eram os mesmos que aqueles para CP. Os resultados da análise desse cenário são apresentados na Tabela 6, que mostra que a RCEI aumenta de R\$ 26.437/QALY para R\$ 41.123/QALY para TM vs CP, e de R\$ 27.281/QALY para R\$ 40.309/QALY para STE vs CP.

Admitindo um limiar de WTP de R\$ 27.328-81.984/QALY, a análise de custo-efetividade sugere que TM e STE possam ser opções de tratamento custo-efetivo para o manejo de pacientes com IC.

## Discussão

Nosso estudo fornece uma estimativa inicial do custo de quatro doenças no Brasil. Ao analisá-las ao mesmo tempo em uma estrutura comum, fomos capazes de identificar o impacto total e os impactos de cada doença em relação às demais. Observamos que, enquanto o IM apresenta significativos custos de cuidados agudos, não tem significativos custos de cuidados informais como a IC ou a HTN. Ao contrário, embora a IC não tenha significativos custos de cuidados agudos como o IM, apresenta significativa perda de produtividade. Enquanto a HTN apresenta baixo custo de saúde por pessoa, tem um significativo custo total devido ao grande número de pessoas com a condição. Nossa análise demonstra que essas condições podem apresentar um grande impacto na produtividade e no bem-estar, além de seus custos no sistema de saúde, o que é um importante achado a partir da perspectiva societária. Se os legisladores focarem apenas nos custos de saúde de uma condição, ou no custo relativo do cuidado por pessoa,

<sup>c</sup> Como promovido pelo projeto da OMS Escolha de Intervenções Custo-Efetivas, uma intervenção que custa menos de três vezes o PIB nacional anual per capita é considerada custo-efetiva, enquanto aquela que custa menos de uma vez o PIB nacional anual per capita é considerada altamente custo-efetiva.

**Tabela 6 – Análise multivariada de sensibilidade**

|                                  | CP    | TM     | STE    |
|----------------------------------|-------|--------|--------|
| Custo total (R\$)                | 5.832 | 68.891 | 58.538 |
| QALY total                       | 3,99  | 5,45   | 5,30   |
| Custos incrementais (R\$)        |       | 60.059 | 52.706 |
| QALY incremental                 |       | 1,46   | 1,31   |
| Custo incremental (R\$) por QALY |       | 41.123 | 40.309 |

QALY: anos de vida ajustados por qualidade; CP: cuidado padrão; TM: telemedicina; STE: suporte telefônico estruturado.

podem deixar passar o impacto maior que tal condição exerce na economia, bem como seu verdadeiro custo ao serem considerados outros impactos fiscais.

Embora o estudo tenha focado o uso de conjuntos de dados administrativos para custos de saúde, pois há maior probabilidade de refletirem a alocação de custo por pagador, os próprios conjuntos de dados podem não refletir os reais custos para cada condição. Por exemplo, a codificação e o relato das condições acham-se sujeitos ao julgamento individual dos clínicos para a indicação da causa de base, da condição ativa ou da condição crônica como a condição primária, e tal escolha pode mudar o relato dos impactos atribuíveis. Uma revisão sistemática e meta-análise de banco de dados administrativos para IC identificou que os conjuntos de dados não capturam um quarto dos casos,<sup>27</sup> enquanto uma revisão sistemática de dados médicos eletrônicos para FA mostrou a existência de foco desproporcional em dados de pacientes hospitalizados, sendo necessária pesquisa adicional incorporando códigos de pacientes externos e achados eletrocardiográficos para identificar corretamente as apresentações de FA.<sup>28</sup> Logo, enquanto os custos relatados refletem o atual julgamento clínico e o relato administrativo, a alocação de custo atribuída a cada condição pode continuar a ser melhorada.

Ao atribuir gravidade relativa às condições, seu tratamento e impacto nas condições relacionadas devem ser considerados. O tratamento de uma dessas condições poderia aliviar o desenvolvimento futuro de outra, e detalhes das relações entre as condições ainda estão sendo estabelecidos. Por exemplo, enquanto a HTN é considerada um fator de risco comum para doenças cardíacas, há evidência cada vez maior sugerindo a associação entre FA e IM.<sup>29</sup> Logo, abordar a FA poderia aliviar futuros casos de IM e o custo correspondente a ele atribuído.

A maior limitação deste estudo foi a ampla disponibilidade de dados. Três pressupostos principais na metodologia tiveram que ser estabelecidos, o que pode ter tido um impacto nos resultados. Primeiro, nossas estimativas de custos de saúde foram guiadas por estatísticas hospitalares relatadas para cada uma das condições. Isso deve ser mais apropriado para condições que requeiram significativo manejo de cuidado agudo (e.g. IM), mas pode sub-representar o verdadeiro custo das condições com maior ênfase no cuidado primário ou manejo farmacológico, como a HTN. Segundo, comum a todas as estimativas de produtividade que usam uma abordagem de capital humano, a taxa de desemprego no Brasil pode ou não ser suficientemente baixa para ficar sujeita a uma perda permanente de produtividade. A partir da

perspectiva societária, uma perda de produtividade por doença cardíaca só equivale a uma perda de produtividade para a economia se a taxa de desemprego não aumenta de forma acelerada, de modo que qualquer redução em horas trabalhadas devido a enfermidade não possa ser repostas em longo prazo com a admissão ou o aumento de horas de outros trabalhadores substitutos. Terceiro, embora TM e STE tenham mostrado efeitos benéficos na redução da mortalidade por todas as causas para pacientes de IC que receberam alta recentemente no estudo original,<sup>24</sup> tais resultados foram estatisticamente inconclusivos. Embora tal incerteza quanto às estimativas tenha sido avaliada na análise de sensibilidade, essas estratégias terão que ser reexaminadas à medida que surjam novas evidências.

## Conclusão

Este estudo mostrou que, no Brasil, as doenças cardíacas exercem significativo impacto financeiro e no bem-estar, com um custo de R\$ 56,2 bilhões apenas em 2015 para as quatro condições. Prevenção ou melhor manejo das doenças cardíacas poderia resultar em significativos benefícios para melhorar o bem-estar e preservar a economia. A TM e o STE são mecanismos custo-efetivos para aprimorar o manejo da IC.

Este estudo foi financiado pelo Grupo Novartis. Os autores são os únicos responsáveis pelo seu conteúdo.

## Agradecimentos

Os autores de Deloitte Access Economics desenharam o estudo, coletaram dados, realizaram a análise e esboçaram o manuscrito. Todos os autores leram, comentaram e aprovaram o manuscrito final. Esta pesquisa é parte de um estudo maior da América Latina, com identificação de resultados específicos para alguns países, como México, Chile, Peru, Venezuela, Colômbia, Equador, Panamá e El Salvador. Os resultados do Brasil foram apresentados no Congresso Europeu ISPOR em Viena em novembro de 2016 e no Congresso Cardiovascular Mundial em junho de 2016.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Stevens B, Pezzullo L, Verdian L; Obtenção de dados: Stevens B, Tomlinson J; Análise e interpretação dos dados: Stevens B, Pezzullo L, Verdian L, Tomlinson J; Análise estatística: Stevens B, Tomlinson J; Obtenção de financiamento: Pezzullo L; Redação do manuscrito: Stevens B, Verdian L, Tomlinson J, George A;

Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Stevens B, Pezzullo L, Bacal F.

### Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela Novartis Group.

### Vinculação acadêmica

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

### Aprovação ética e consentimento informado

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

## Referências

1. World Heart Federation. The Brazil Declaration. 2016. [Cited in 2017 Dec 12]. Available from: <http://www.world-heart-federation.org/wcc-2016/the-brazil-declaration/United Nations. Department of Economic and Social Affairs. World Population Prospects;2015>.
2. Salomon JA, Haagsma JA, Davis A, de Noordhout CM, Polinder S, Havelaar AH, et al. Disability weights for the Global Burden of Disease 2013 study. *Lancet Glob Health*. 2015;3(11):e712-23.
3. World Health Organization.(WHO). Global burden of disease 2004 update. Washington; 2004.
4. Brasil.Ministério da Saúde. Informações de Saúde [Internet]. DATASUS Tecnologia da Informação a Serviço do SUS. 2015 [Cited 2015 Sep 5]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defotm.exe?sih/cnv/niuf.def>
5. The World Bank. World Development Indicators [Internet]. 2015 [cited 2015 Sep 12]. Available from: <http://data.worldbank.org/topic>
7. World Health Organization. (WHO). Global Health Expenditures Database [Internet]. 2015 [Cited 2015 Jun 10]. Available from: <http://apps.who.int/nha/database/Select/Indicators/en>
8. Vuong TD, Wei F, Beverly CJ. Absenteeism due to functional limitations caused by seven common chronic diseases in US Workers. *J Occup Environ Med*. 2015;57(7):779-84.
9. Dennis C, Houston-Miller N, Schwartz RG, Ahn DK, Kraemer HC, Gossard D, et al. Early return to work after uncomplicated myocardial infarction. Results of a randomized trial. *JAMA*. 1988;260(2):214-20.
10. Rohrbacher NJ, Kleinman NL, White SA, March JL, Reynolds MR. The burden of atrial fibrillation and other cardiac arrhythmias in an employed population: associated costs, absences, and objective productivity loss. *J Occup Environ Med*. 2010;52(4):383-91.
11. Kruse M, Sørensen J, Davidsen M, Gyrd-Hansen D. Short and long-term labour market consequences of coronary heart disease: a register-based follow-up study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16(3):387-91.
12. Osler M, Mårtensson S, Prescott E, Carlsen K. Impact of gender, co-morbidity and social factors on labour market affiliation after first admission for acute coronary syndrome. A Cohort Study of Danish Patients 2001-2009. *PLoS One*. 2014;9(1):e86758.
13. OECD, *Sickness, Disability and Work: Breaking the Barriers: A Synthesis of Findings across OECD Countries*, OECD Publishing, Paris. 2010. DOI: <http://dx.doi.org/10.1787/9789264088856-en>
14. World Health Organisation. (WHO) Life Tables [Internet]. 2013. [Cited in 2017 Dec 13] Available from: <http://apps.who.int/gho/data/view.main.61060?lang=en>
15. International Labour Organization (ILO). Yearly Indicators [Internet]. ILOSTAT Database. 2015. [Cited in 2017 Dec 12]. Available from: [http://www.ilo.org/ilostat/faces/help\\_home/data\\_by\\_subject?\\_adf.ctrl-state=yec0m3bb1\\_4&\\_afLoop=1785972379138174](http://www.ilo.org/ilostat/faces/help_home/data_by_subject?_adf.ctrl-state=yec0m3bb1_4&_afLoop=1785972379138174)
16. Gure T, Kabeto M, Blaum C, Langa K. Degree of disability and patterns of caregiving among older americans with congestive heart failure. *J Gen Intern Med*. 2008;23(1):70-6.
17. Araujo D., Tavares LR, Verissimo R, Ferraz MB, Mesquita ET. Cost of heart failure in the unified health system. *Arq Bras Cardiol*. 2005;84(5):422-7.
18. Liu JLY, Maniadakis N, Gray A, Rayner M. The economic burden of coronary heart disease in the UK. *Heart*. 2002;88(6):597-605.
19. OECD. Personal Income Tax Statistics 2014. [Cited in 2017 Dec 10]. Available from: [http://stats.oecd.org/BrandedView.aspx?oecd\\_bv\\_id=tax-data-en&doi=data-00805-en](http://stats.oecd.org/BrandedView.aspx?oecd_bv_id=tax-data-en&doi=data-00805-en)
20. OECD. Consumption Tax Trends 2014. [Cited in 2017 Dec 11] Available from: <http://dx.doi.org/10.1787/ctt-2014-en>
21. Chow G V. Epidemiology of arrhythmias and conduction disorder in older adults. *Clin Geriatr Med*. 2012;28(4):539-53.
22. Picariello C, Lazzeri C, Attanà P, Chiostrì M, Gensini GF, Valente S. The impact of hypertension on patients with acute coronary syndromes. *Int J Hypertens*. 2011;1:7.
23. DeFrances CJ, Lucas CA, Buie VC, Golosinskiy A. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Natl Health Stat Report*. 2008;8(5):1-20.
24. Pandor A, Thokala P, Gomersall T, Baalbaki H, Stevens JW, Wang J, et al. Home telemonitoring or structured telephone support programmes after recent discharge in patients with heart failure: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2013;17(32):1-207.
25. Solomon SD, Dobson J, Pocock S, Skali H, McMurray JJV, Granger CB, et al. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2007;116(13):1482-7.
26. Klersy C, Silvestri AD, Gabutti G, Raisaro A, Curti M, Regoli F, et al. Economic impact of remote patient monitoring: an integrated economic model derived from a meta-analysis of randomized controlled trials in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(4):450-9.
27. McCormick N, Lacaille D, Bhole V, Anvina-Zubieta JA. Validity of Heart Failure Diagnoses in Administrative Databases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2014; 9(8):e104519.
28. Jensen PN, Johnson K, Floyd J, Heckbert SR, Carnahan R, Dublin S. A systematic review of validated methods for identifying atrial fibrillation using administrative data. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2012;21(1):141-7.
29. Violi F, Soliman EZ, Pignatelli P, Pastori D. Atrial fibrillation and myocardial infarction: a systematic review and appraisal of pathophysiologic mechanisms. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(5):pii:e003347.



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

## Carga Econômica das Doenças Cardiovasculares no Brasil: A Telemedicina ou o Contato Telefônico Estruturado são a Solução?

*Economic Burden of Cardiovascular Diseases in Brazil: Are Telemedicine and Structured Telephone Support the Solution?*

Suzana Alves da Silva,<sup>1</sup> Pedro Paulo Magalhães Chrispim,<sup>2</sup> Yang Ting Ju,<sup>1</sup> Ary Ribeiro<sup>3</sup>

Departamento de Epidemiologia do Hospital do Coração/Hcor,<sup>1</sup> São Paulo, SP - Brasil

Laboratório de Implementação do Conhecimento em Saúde do Hospital do Coração/Hcor,<sup>2</sup> São Paulo, SP - Brasil

Superintendência Comercial e de Serviços Ambulatoriais do Hospital do Coração/Hcor,<sup>3</sup> São Paulo, SP - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Os Custos das Doenças Cardíacas no Brasil

O estudo de Stevens et al.,<sup>1</sup> resulta de um projeto da Deloitte Consultoria financiado pela Novartis com o objetivo de estimar a carga econômica que insuficiência cardíaca, infarto agudo do miocárdio, fibrilação atrial e hipertensão arterial sistêmica (HAS) impõem aos países da América Latina e apresentar os resultados de custo-efetividade da telemedicina e do contato telefônico estruturado como intervenções com potencial de amenizá-la.<sup>1</sup> Seu foco nesta publicação é apresentar os resultados da avaliação considerando o cenário brasileiro.

Este estudo nos oferece a oportunidade de refletir sobre importantes questões relacionadas à qualidade, interpretação e aplicabilidade de estudos econômicos. Tais estudos têm ganhado cada vez mais relevância na incorporação/desincorporação de tecnologias, desenvolvimento de políticas de saúde e de programas de melhoria de qualidade assistencial. Além disso, são frequentemente utilizados em outros países como base de processos decisórios, embora isso ainda não seja uma rotina no Brasil.<sup>2</sup>

Várias diretrizes foram propostas nas últimas décadas a fim de aumentar a qualidade das publicações de estudos de avaliação econômica e a sua utilidade para o sistema de saúde. O *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards* (CHEERS)<sup>3</sup> é uma coletânea dessas recomendações, recentemente atualizadas e publicadas no JAMA,<sup>2</sup> as quais foram seguidas por Steven et al. apenas em parte.

As medidas utilizadas, por exemplo, foram retiradas de fontes não claramente relatadas pelos autores, que parecem ter desconsiderado outras comorbidades relacionadas, além da interposição das quatro condições em questão, tais como acidente vascular cerebral e insuficiência renal crônica, e a presença ou não de outras condições relevantes, tais como diabetes, apontada pelo NHS como uma das dez principais

causas de incapacidade permanente e elevado consumo dos recursos da saúde na atualidade.<sup>4</sup> Os níveis de gravidade e a heterogeneidade entre as regiões geográficas do país também parecem ter sido desconsiderados. A incidência de sequelas e a taxa de progressão dessas condições resultando em morbidade, óbitos e perda de qualidade de vida variam de acordo com a intensidade do tratamento ofertado e, portanto, diferem de região para região.<sup>5-7</sup>

Os resultados reportados do estudo na Venezuela<sup>8</sup> e no México<sup>9</sup> não foram citados ou discutidos pelos autores, apesar de as medidas de custo-utilidade obtidas serem idênticas ou muito próximas nos três países, sugerindo que, pelo menos em parte, os dados utilizados foram comuns às três avaliações.

O custeio com atenção primária parece ter sido inferido dos dados com despesas hospitalares, partindo-se da premissa de que os custos seriam iguais. Entretanto, em pelo menos uma revisão sistemática sobre a carga econômica da insuficiência cardíaca, as despesas hospitalares foram pelo menos três vezes maiores que as despesas ambulatoriais, incluindo os custos com procedimentos, exames e medicamentos.<sup>10</sup>

As estimativas de prevalência também parecem pouco acuradas. Segundo Picon et al.,<sup>11</sup> a prevalência de HAS vem diminuindo cerca de 3,7% a cada década no Brasil. Na década de 90, a prevalência de HAS foi estimada em 32,9%, enquanto que de 2000 a 2010, ela foi estimada em 28,7%, o que resultaria em uma prevalência esperada entre 2010 e 2020 menor do que aquela observada nas décadas anteriores. Os autores partiram de uma prevalência de 31,2% sem explicitar exatamente qual foi a fonte utilizada para tal informação.

Na análise de custo-efetividade, as intervenções não foram claramente definidas, havendo, inclusive, discordância entre aquilo que o estudo afirma avaliar ("telemedicina") e a tecnologia estudada pelo relatório do NHS na qual os autores dizem se basear ("telemonitoramento").<sup>12</sup> Especialmente para os estudos de custo-efetividade, dependendo da intervenção avaliada, os resultados podem variar diametralmente, mudando completamente as recomendações.

Além disso, os custos com sistema de saúde atribuíveis a essas quatro condições somaram 35 bilhões de reais em 2015, segundo os autores, o que representaria 1/3 do total do orçamento aprovado para a saúde pelo Congresso Nacional nesse mesmo ano,<sup>13</sup> sugerindo que as estimativas apresentadas estão superestimadas.

### Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares; Políticas de Saúde; Custo-Efetividade; Gestão da Qualidade; Telemedicina/tendências; Telefone/tendências.

Correspondência: Suzana Alves da Silva •

Rua Abrão Dib 4. Departamento de Epidemiologia. CEP 04004-060, Paraíso, SP - Brasil

Email: susilva@hcor.com.br

DOI: 10.5935/abc.20180136

Portanto, apesar da relevância do tema, o estudo de Stevens et al. não traz informações convincentes nem sobre a carga das doenças selecionadas nem sobre a razão de custo-efetividade da telemedicina ou do contato telefônico

estruturado para a abordagem dessas condições. Ele tem limitações importantes que impedem que seus resultados sejam interpretados de forma clara e aplicados no cenário nacional de maneira abrangente.

## Referências

1. Stevens B, Pezzullo L, Verdian L, Tomlinson J, George A, Bacal F. Deloitte Access Economics Pty Ltd. Os custos das doenças cardíacas no Brasil. *Arq Bras Cardiol.* 2018; 111(1):29-36.
2. Sanders GD, Neumann PJ, Basu A, Brock DW, Feeny D, Krahn M, et al. Recommendations for conduct, methodological practices, and reporting of cost-effectiveness analyses: second panel on cost-effectiveness in health and medicine. *JAMA.* 2016;316(10):1093-103.
3. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al; CHEERS Task Force. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Int J Technol Assess Health Care.* 2013;29(2):117-22.
4. 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.
5. Duncan BB, França EB, Passos VM, Cousin E, Ishitani LH, Malta DC, et al. The burden of diabetes and hyperglycemia in Brazil and its states: findings from the Global Burden of Disease Study 2015. *Rev Bras Epidemiol.* 2017;20(Suppl 01(Suppl 01):90-101.
6. Szwarcwald CL, Souza Junior PR, Marques AP, Almeida WD, Montilla DE. Inequalities in healthy life expectancy by Brazilian geographic regions: findings from the National Health Survey, 2013. *Int J Equity Health.* 2016;15(1):141.
7. de Andrade LO, Pellegrini Filho A, Solar O, Rígoli F, de Salazar LM, Serrate PC, et al. Social determinants of health, universal health coverage, and sustainable development: case studies from Latin American countries. *Lancet.* 2015;385(9975):1343-51.
8. Stevens B, Pezzullo L, Verdian L, Tomlinson J, George A, Parejo JA. La carga económica de las condiciones cardíacas en Venezuela. *Med Interna (Caracas).* 2017;33(1):42-50.
9. Stevens B, Pezzullo L, Verdian L, Tomlinson J, Estrada-Aguilar C, George A, et al. The economic burden of hypertension, heart failure, myocardial infarction, and atrial fibrillation in Mexico. *Arch Cardiol Mex.* 2018 Apr 11. [Epub ahead of print].
10. Shafie AA, Tan YP, Ng CH. Systematic review of economic burden of heart failure. *Heart Fail Rev.* 2018;23(1):131-45.
11. Picon RV, Fuchs FD, Moreira LB, Riegel G, Fuchs SC. Trends in prevalence of hypertension in Brazil: a systematic review with meta-analysis. *PLoS One.* 2012;7(10):e48255.
12. Pandor A, Thokala P, Gomersall T, Baalbaki H, Stevens JW, Wang J, et al. Home telemonitoring or structured telephone support programmes after recent discharge in patients with heart failure: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2013;17(32):1-207, v-vi.
13. Brasil. Senado Federal. Congresso Nacional aprova orçamento de 2015. [Citado em 2017 jan 10]. Disponível em: <https://www.senado.leg.br/noticias/materias/2015/03/17/congresso-nacional-aprova-orcamento-de-2015>.



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

## Adropina e Irisina em Pacientes com Caquexia Cardíaca

*Adropin and Irisin in Patients with Cardiac Cachexia*

Ali Kemal Kalkan,<sup>1</sup> Huseyin Altug Cakmak,<sup>2</sup> Mehmet Erturk,<sup>1</sup> Kübra Erol Kalkan,<sup>3</sup> Fatih Uzun,<sup>1</sup> Omer Tasbulak,<sup>1</sup> Vesile Ornek Diker,<sup>4</sup> Suleyman Aydin,<sup>5</sup> Ahmet Celik<sup>6</sup>

Mehmet Akif Ersoy Thoracic and Cardiovascular Disease Education and Training Hospital, Department of Cardiology,<sup>1</sup> Istanbul, Turkey

Mustafakemalpasa State Hospital, Department of Cardiology,<sup>2</sup> Bursa, Turkey

Şişli Hamidiye Etfal Education And Research Hospital, Department of Internal Medicine,<sup>3</sup> Istanbul, Turkey

Mehmet Akif Ersoy Thoracic and Cardiovascular Disease Education and Training Hospital, Department of Biochemistry,<sup>4</sup> Istanbul, Turkey

Firat University, School of Medicine, Department of Clinical Biochemistry,<sup>5</sup> Elazig, Turkey.

Mersin University, School of Medicine, Department of Cardiology,<sup>6</sup> Mersin, Turkey

### Resumo

**Fundamento:** A caquexia cardíaca é um importante preditor de redução de sobrevida em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER). O objetivo deste estudo foi avaliar os níveis de adropina e irisina em pacientes com ICFER caquéticos e não caquéticos, assim como a relação entre os níveis dessas proteínas e os parâmetros clínicos e laboratoriais nesses pacientes.

**Objetivos:** Os objetivos do presente estudo foram avaliar os níveis de adropina e irisina em indivíduos caquéticos e não caquéticos e as relações entre os níveis dessas proteínas e os parâmetros clínicos e laboratoriais em pacientes com ICFER.

**Métodos:** Os prontuários de pacientes atendidos no ambulatório de cardiologia para ICFER foram triados. Aqueles com ICFER caquéticos foram identificados e constituíram o grupo de estudo ( $n = 44$ ; idade média,  $65,4 \pm 11,2$  anos; 61,4% de homens). Aqueles com ICFER e sem perda de peso foram arrolados como grupo controle ( $n = 42$ ; idade média,  $61,0 \pm 16,5$  anos; 64,3% de homens). Os níveis séricos de adropina e irisina de todos os pacientes foram medidos. Considerou-se significativo um  $p$ -valor  $< 0,05$ .

**Resultados:** Os níveis séricos de adropina e irisina foram significativamente mais altos nos pacientes caquéticos do que nos controles [adropina (ng/l): 286,1 (231,3-404,0) vs 213,7 (203,1-251,3);  $p < 0,001$ ; irisina ( $\mu\text{g/ml}$ ): 2,6 (2,2-4,4) vs 2,1 (1,8-2,4);  $p = 0,001$ ]. Os níveis séricos de adropina e irisina correlacionaram-se positivamente com os níveis de peptídeo natriurético cerebral (BNP) e a classe funcional da New York Heart Association (NYHA), e negativamente com o índice de massa corporal (IMC) e os níveis séricos de albumina (todos os  $p$ -valores:  $< 0,001$ ). Na análise multivariada, a adropina foi o único preditor independente de caquexia nos pacientes com ICFER (OR: 1,021; IC 95%: 1,004–1,038;  $p = 0,017$ ).

**Conclusões:** Os resultados sugerem que a adropina e a irisina possam ser novos marcadores de caquexia cardíaca em pacientes com ICFER. Adropina e irisina estão relacionadas com a gravidade da insuficiência cardíaca. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(1):39-47)

**Palavras-chave:** Caquexia / complicações, Insuficiência Cardíaca / fisiopatologia, Hipertrofia Ventricular Esquerda, Função Ventricular Esquerda, Adropina, Peptídeos, Hormônios.

### Abstract

**Background:** Cardiac cachexia is an important predictive factor of the reduction in survival of patients with heart failure with reduced ejection fraction.

**Objectives:** The aims of the present study were to evaluate adropin and irisin levels in cachectic and non-cachectic subjects and the relationships between the levels of these proteins and clinical and laboratory parameters in patients with HFrEF.

**Methods:** The clinical records of patients who were admitted to the cardiology outpatient clinic for heart failure with reduced ejection fraction were screened. Cachectic patients were identified and assigned to the study group ( $n = 44$ , mean age,  $65.4 \pm 11.2$  y; 61.4% men). Heart failure with reduced ejection fraction patients without weight loss were enrolled as the control group ( $n = 42$ , mean age,  $61.0 \pm 16.5$  y; 64.3% men). The serum adropin and irisin levels of all patients were measured. A  $p$ -value  $< 0.05$  was considered significant.

**Results:** Serum adropin and irisin levels were significantly higher in the cachexia group than in the controls (Adropin (ng/L): 286.1 (231.3-404.0) vs 213.7 (203.1-251.3);  $p < 0.001$ , Irisin ( $\mu\text{g/mL}$ ): 2.6 (2.2-4.4) vs 2.1 (1.8-2.4);  $p = 0.001$ ). Serum adropin and irisin levels were positively correlated with brain natriuretic peptide (BNP) levels and New York Heart Association (NYHA) class and negatively correlated with body mass index (BMI) and serum albumin levels (all  $p$  values:  $< 0.001$ ). In a multivariate analysis, adropin was the only independent predictor of cachexia in the heart failure with reduced ejection fraction patients (OR: 1.021; 95% CI: 1.004–1.038;  $p = 0.017$ ).

**Conclusions:** The results suggest that adropin and irisin may be novel markers of cardiac cachexia in heart failure with reduced ejection fraction patients. Adropin and irisin are related with the severity of heart failure. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(1):39-47)

**Keywords:** Cachexia / complications; Heart Failure / physiopathology, Hypertrophy, Left Ventricular; Ventricular Function, Left; Adropin; Peptides; Hormones.

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

Correspondência: Mehmet Erturk •

Yesil Vadi Cad, Metrokent Sitesi C6 D69 Basak Mah. CEP 34000, Basaksehir – Istanbul

E-mail: drerturk@gmail.com

Artigo recebido em 09/07/2017, revisado em 14/12/2017, aceito em 24/01/2018

DOI: 10.5935/abc.20180109

## Introdução

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER), uma doença multifatorial e comum, é considerada um importante problema de saúde pública no mundo todo.<sup>1</sup> A caquexia cardíaca, caracterizada por perda muscular, com ou sem perda de massa gorda, é uma complicação grave da ICFER e representa risco de morte. Além disso, alguns estudos mostraram ser um importante e independente fator prognóstico de mortalidade cardiovascular após ajuste para idade, fração de ejeção ventricular esquerda e capacidade funcional para a prática de atividade física.<sup>2-4</sup>

A adropina é uma nova proteína ligada à membrana, que contém 76 aminoácidos, sendo codificada pelo gene envolvido na homeostase energética.<sup>5</sup> É predominantemente expressa no fígado, cérebro, artérias coronárias, endotélio vascular e coração (todas as camadas).<sup>6</sup> Um estudo recente relatou que níveis plasmáticos elevados de adropina em pacientes com ICFER foram positivamente correlacionados com a gravidade da doença, classificada segundo a *New York Heart Association* (NYHA).<sup>7</sup> A irisina é uma proteína termogênica, expressa no tecido adiposo, músculo cardíaco, coração e outros tecidos periféricos. As principais funções da irisina são o consumo de energia ao converter tecido adiposo branco em tecido adiposo marrom e a regulação do metabolismo de carboidratos, resultando em melhor homeostase da glicose e sensibilidade à insulina, além de perda de peso.<sup>6-11</sup>

A caquexia cardíaca na ICFER associa-se com comprometimento da homeostase energética devido ao desequilíbrio anabólico e catabólico, e os níveis séricos de adropina e irisina desempenham importante papel no equilíbrio energético e metabolismo. Com base nisso, levantamos a hipótese de que os níveis séricos de adropina e irisina difeririam entre pacientes com ICFER caquéticos e não caquéticos.

Este estudo teve como objetivos: 1) investigar os níveis séricos de adropina e irisina em pacientes com ICFER caquéticos e não caquéticos, e 2) investigar a relação entre os níveis séricos de adropina e irisina e os parâmetros clínicos e laboratoriais em pacientes com ICFER.

## Métodos

### Seleção de pacientes e protocolo do estudo

Para identificar pacientes caquéticos, triamos os prontuários médicos de indivíduos atendidos no ambulatório de cardiologia de um hospital universitário para o diagnóstico ou tratamento de ICFER. Subsequentemente, os pacientes foram contatados por telefone e solicitados a comparecer ao ambulatório. Aqueles com ICFER sem perda de peso foram arrolados como grupo controle.

Os critérios de inclusão foram o diagnóstico de ICFER de acordo com a Diretriz para Diagnóstico e Tratamento de Insuficiência Cardíaca Aguda e Crônica da ESC de 2012 e tratamento para ICFER por pelo menos 6 meses antes do arrolamento no estudo.<sup>12</sup> Os critérios de exclusão foram os seguintes: insuficiência cardíaca aguda descompensada, insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, hospitalização por síndrome coronariana aguda, valvulopatia

cardíaca primária, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença vascular periférica, doença musculoesquelética, doença inflamatória ou infecciosa aguda/crônica, doenças do tecido conjuntivo, neoplasias, cardiopatia congênita, insuficiência hepática, insuficiência renal aguda ou crônica terminal, trauma ou grande cirurgia recente e gravidez.

Dados demográficos, clínicos e laboratoriais e os tratamentos médicos administrados a cada paciente durante sua hospitalização-índice foram registrados em uma revisão sistemática dos prontuários médicos. Para determinar os valores da fração de ejeção ventricular esquerda, todos os indivíduos foram submetidos a ecocardiografia transtorácica (Vivid S5; General Electric, Wisconsin, EUA) por um profissional experiente. Determinou-se a fração de ejeção ventricular esquerda com o método de discos de Simpson e a ecocardiografia bidimensional.

Todos os pacientes tinham mais de 18 anos e assinaram o termo de consentimento livre e informado, que foi um pré-requisito para o arrolamento. O estudo estava de acordo com a Declaração de Helsinque, e o protocolo do ensaio foi aprovado pelo Comitê de Ética local.

### Medidas laboratoriais

As amostras de sangue foram obtidas por punção venosa em tubos contendo o anticoagulante ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA). As amostras foram colhidas da veia antecubital, com o paciente sentado, após jejum noturno de 12 horas. O soro foi obtido por centrifugação a 4000 rpm a 4°C por 20 minutos, sendo então armazenado a -80°C até a análise. Todos os parâmetros bioquímicos e hematológicos de rotina foram medidos no mesmo dia da coleta. Os parâmetros bioquímicos, incluindo glicemia de jejum, creatinina, colesterol total, colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL), colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL) e triglicerídeos (TG), foram medidos usando um auto-analisador com kits comerciais Abbott Diagnostics C8000i (Abbott, Alemanha). O colesterol-LDL foi estimado aplicando-se a fórmula de Friedewald para amostras com TG  $\leq$  400 mg/dl. Os parâmetros hematológicos foram obtidos usando-se o analisador hematológico Coulter LH 780 (Beckman Coulter Ireland, Inc., Mervue, Galway, Irlanda). Os níveis séricos do peptídeo natriurético cerebral (BNP) (pg/ml) foram medidos com os kits comerciais (Phoenix Pharmaceuticals, Inc., Burlingame, CA, EUA).

Os níveis séricos de adropina foram medidos com kits comerciais usando o método *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) (Human adropin ELISA kit, catálogo no. ck-e90267, Hangzhou Eastbiopharm Co., Blue Ocean International Times Mansion, China), com um baixo limite de sensibilidade de 2,49 ng/l. Todas as amostras foram medidas em duplicata em um único experimento. Os coeficientes de variação intra- e inter-ensaio desse kit foram  $< 10\%$  e  $< 12\%$ , respectivamente. O intervalo de detecção da adropina foi 5-1000 ng/l. Os níveis séricos de irisina foram detectados com um kit comercial, usando o método ELISA (Human irisin ELISA kit, catálogo no. CK-E90905, Hangzhou Eastbiopharm Co., Blue Ocean International Times Mansion, China). O limite de sensibilidade foi 0,023  $\mu$ g/ml, e os coeficientes

de variação intra-e inter-ensaio desse *kit* foram < 10% e < 12%, respectivamente. O intervalo de detecção da irisina foi 0,05-15 µg/ml.

### Definições

A caquexia cardíaca pode ser definida como doença subjacente e perda de peso involuntária não edematosa ≥ 6% nos 6-12 meses anteriores.<sup>12,13</sup>

Diagnosticou-se hipertensão se a pressão arterial sistólica fosse superior a 140 mmHg, a pressão arterial diastólica fosse superior a 90 mmHg, ou o paciente estivesse usando anti-hipertensivos. Definiu-se hiperlipidemia como níveis séricos de jejum de colesterol total > 200 mg/dl, LDL colesterol > 130 mg/dl, TG > 180 mg/dl ou uso de hipolipemiantes. Definiu-se diabetes mellitus como história prévia da doença, uso de insulina ou hipoglicemiantes orais, ou glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl em duas ocasiões em pacientes não tratados previamente.<sup>14</sup> Usaram-se medidas antropométricas para determinar índice de massa corporal (IMC), espessura da prega cutânea tricípita (PCT) e circunferência do braço (CB). Mediu-se a espessura da PCT com um plicômetro do tipo Holtain. A área muscular do braço (AMB) foi calculada pela fórmula  $(CB - PCT \times \pi) \frac{2}{4} \times \pi$ , sendo considerada um indicador de massa muscular corporal.<sup>15</sup> As alturas e os pesos dos participantes do estudo foram medidos, sendo o IMC calculado pela divisão do peso corporal em quilograma pelo quadrado da altura em metro (kg/m<sup>2</sup>).

### Análise estatística

As análises descritivas foram apresentadas como médias e desvios-padrão ou mediana e intervalo interquartil (IIQ, variando do percentil 25 ao 75). O tamanho do efeito padrão deste estudo foi determinado em 0,62 com poder de 80% e erro de 5% de acordo com a equação relatada por Pardo et al.<sup>16</sup> O tamanho da amostra foi estabelecido em um mínimo de 41 voluntários por grupo para detectar as diferenças nos níveis de irisina entre pacientes caquéticos e controle.

As variáveis categóricas foram expressas como números e porcentagens. Os métodos visual (histogramas e gráficos de probabilidade) e analítico (Kolmogorov-Smirnov) foram usados para determinar se as variáveis tinham distribuição normal. O teste T de amostras independentes foi usado para comparar as variáveis numéricas contínuas de distribuição normal, o teste U de Mann-Whitney foi usado para comparar as variáveis numéricas de distribuição não normal, e o teste do qui-quadrado foi usado para comparar as variáveis categóricas entre os dois grupos. Curvas '*receiver operating characteristic*' foram construídas para BNP, adropina e irisina. Ao se observar um ponto de corte significativo, registraram-se a sensibilidade, a especificidade e os valores preditivos positivo e negativo. Realizou-se análise de correlação de Spearman para determinar a associação dos níveis de adropina e irisina com as variáveis examinadas. Análises de regressão logística múltipla foram realizadas para identificar os fatores de risco independentes associados com caquexia. As variáveis que se mostraram estatisticamente significativas nas análises univariadas foram introduzidas na análise de regressão logística múltipla. Um nível geral de erro tipo I de 5% foi usado para inferir significância estatística, sendo um valor

de  $p < 0,05$  considerado significativo. As análises estatísticas foram realizadas usando-se a versão 20.0 do programa *Statistical Package for Social Sciences* (IBM SPSS 17 Statistics for Windows, Armonk, NY, EUA).

### Resultados

O presente estudo incluiu 86 pacientes com ICFER: 44 com caquexia cardíaca (idade média,  $65,4 \pm 11,2$  anos; 61,4% de homens) e 42 com peso corporal normal (idade média,  $61 \pm 16,5$  anos; 64,3% de homens). A Figura 1 mostra a diferença de peso entre os dois grupos. A Tabela 1 apresenta as características basais demográficas e clínicas dos grupos do estudo. Como esperado, IMC, PCT e AMB foram significativamente menores no grupo de caquexia cardíaca do que no não caquético. Além disso, a classe funcional segundo a NYHA dos grupos diferiu significativamente, com mais pacientes do grupo de caquexia cardíaca classificados como classe funcional III e IV da NYHA, e mais pacientes do grupo não caquético classificados como classe funcional I e II da NYHA.

A Tabela 1 apresenta as características laboratoriais basais dos dois grupos. Os níveis de hemoglobina, albumina e HDL colesterol foram significativamente mais altos nos indivíduos não caquéticos do que nos caquéticos. Ademais, os níveis séricos de BNP, adropina e irisina foram significativamente maiores no grupo caquético do que no não caquético [adropina (ng/l): 286,1 (231,3-404,0) vs 213,7 (203,1-251,3),  $p < 0,001$ ; irisina (µg/ml): 2,6 (2,2-4,4) vs 2,1 (1,8-2,4),  $p = 0,001$ ; BNP (pg/ml): 698,0 (340,0-1517,0) vs 1408,5 (725,0-4041,0),  $p = 0,001$ ]. A análise da associação entre os níveis de adropina e irisina e os parâmetros clínicos e laboratoriais dos pacientes (Tabela 2) revelou que a classe funcional da NYHA e os níveis de BNP correlacionaram-se de maneira significativa e positiva com os níveis de adropina e irisina. Entretanto, IMC, AMB, PCT e albumina sérica, que foram significativos indicadores clínicos e laboratoriais indiretos de caquexia cardíaca, correlacionaram-se de maneira significativa e inversa com os níveis de adropina e irisina. Além disso, os níveis de adropina e irisina correlacionaram-se diretamente com a ICFER, e os níveis de creatinina correlacionaram-se positivamente com os de irisina.

Para investigar o valor discriminativo dos níveis séricos de BNP, adropina e irisina em pacientes com ICFER caquéticos e não caquéticos, construiu-se uma curva '*receiver operating characteristic*' para sensibilidade e especificidade, usando-se as respectivas áreas sob a curva (AUC) (Figura 2 e Tabela 3). Os resultados indicaram que os níveis de adropina superiores a 229,4 pg/ml tinham sensibilidade de 77,3% e especificidade de 64,3% para caquexia cardíaca em pacientes com ICFER [AUC: 0,770; intervalo de confiança (IC) 95%: 0,668-0,872;  $p < 0,001$ ]. Ademais, a sensibilidade dos níveis de irisina superiores a 2,2 µg/ml foi de 75,0%, enquanto a especificidade foi de 52,4% para caquexia (AUC: 0,705; IC 95%: 0,596-0,815;  $p < 0,001$ ).

As variáveis que se mostraram estatisticamente significativas nas análises univariadas foram introduzidas na análise de regressão logística multivariada, na qual a adropina [odds ratio (OR) 1,021; IC 95%: 1,004-1,038;  $p = 0,017$ ] foi o único preditor independente da presença de caquexia nos pacientes com ICFER (Tabela 4).

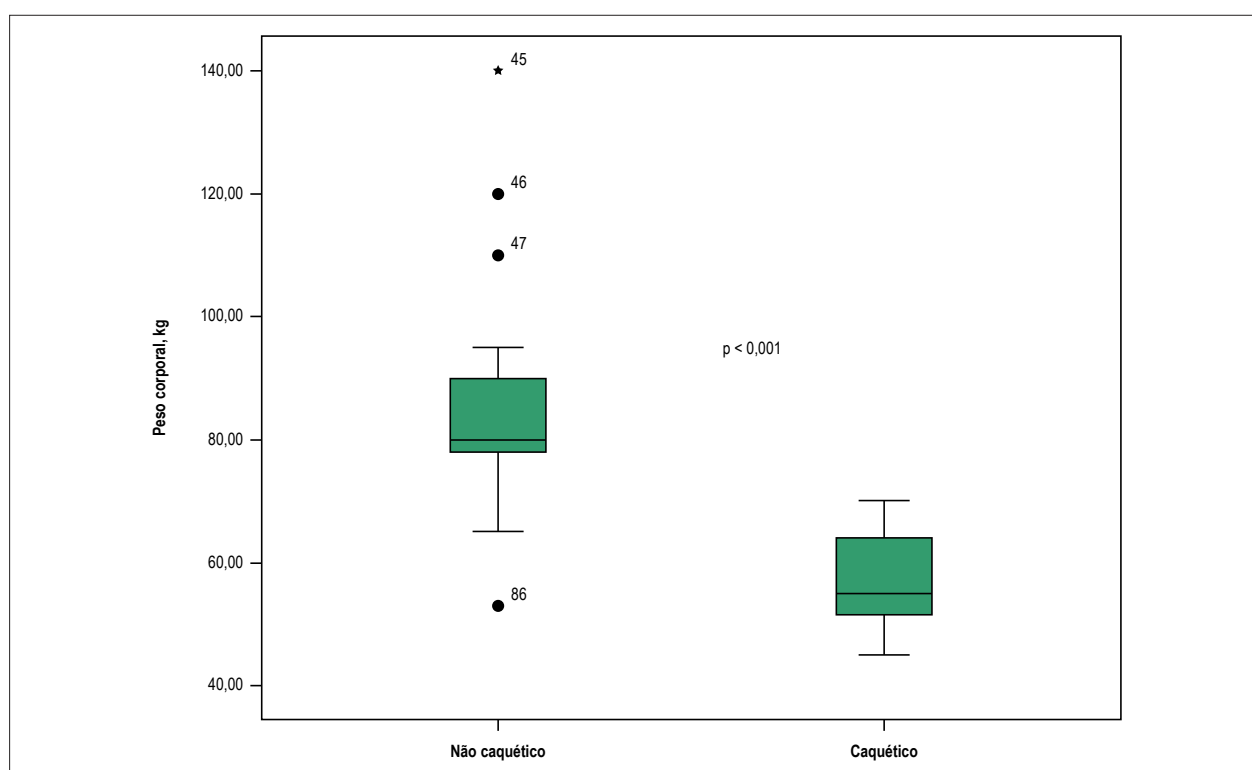


Figura 1 – Diferença de peso corporal entre os grupos caquético e não caquético.

## Discussão

Os principais achados deste estudo foram: 1) níveis séricos de adropina e irisina significativamente mais altos no grupo de caquexia do que no não caquético; 2) classe funcional da NYHA e níveis de BNP, que são indicadores validados da gravidade da ICFER, significativa e positivamente associados com os níveis de adropina e irisina; 3) relação direta entre os níveis de adropina e irisina; 4) sensibilidades de adropina e de irisina mais altas do que suas especificidades para prever caquexia cardíaca, além de sensibilidades de adropina e de irisina mais altas do que a sensibilidade do BNP; e 5) a adropina foi o único preditor independente da presença de caquexia em pacientes com ICFER.

A incidência anual de caquexia cardíaca em pacientes com classe funcional III-IV da NYHA foi relatada em 10%, sendo a prevalência de 12-15% entre aqueles com classe funcional II-IV da NYHA.<sup>13</sup> Vários fatores, incluindo comprometimento da ingestão e absorção de alimentos, ativação imunológica e neuro-hormonal, disfunção endotelial, aumento da resistência insulínica, desencadeamento da produção de citocinas pró-inflamatórias e desequilíbrio anabólico e catabólico, desempenham papel fundamental no complexo processo de caquexia cardíaca.<sup>13,17</sup> Isso se associa com mau prognóstico de curto e longo prazo, resposta desfavorável ao tratamento medicamentoso e má qualidade de vida.<sup>18</sup> Estudos prévios relataram elevação dos níveis de alguns hormônios e peptídeos, como adiponectina, grelina, leptina e melanocortina, em pacientes caquéticos com ICFER.<sup>17,19-20</sup> Entretanto, não há estudos sobre os níveis de adropina e

irisina nesses pacientes na literatura. No presente estudo, os níveis foram significativamente elevados nos pacientes com ICFER e caquexia cardíaca em comparação aos daqueles não caquéticos.

Sente et al.,<sup>21</sup> relataram que a deficiência energética cardíaca e muscular esquelética tem importante papel na fisiopatologia da insuficiência cardíaca, resultando em um estado hiperadrenérgico. Os níveis séricos dos ácidos graxos livres aumentam com o estado hiperadrenérgico e inibem a glicólise e a captação de glicose no coração e no músculo esquelético, com subseqüentes elevações da glicemia. Injúria pancreática multifatorial, associada a hiperglicemia, causa resistência insulínica sistêmica e miocárdica.<sup>22</sup> O conceito de insuficiência metabólica na ICFER inclui excesso de reatividade catabólica (lipólise) e deficiência anabólica, com o excesso de reatividade catabólica ativando as vias glicolítica e lipolítica, enquanto a deficiência anabólica induz perda de massa e função do músculo esquelético.<sup>18</sup>

A adropina é uma proteína recentemente identificada, implicada na manutenção da homeostase energética.<sup>5</sup> Um estudo de camundongos com deficiência de adropina sugeriu que esse hormônio peptídico seja necessário à manutenção da sensibilidade insulínica e proteção contra a intolerância à glicose.<sup>23</sup> Portanto, levantamos a hipótese de que os níveis de adropina possam aumentar como consequência de resistência insulínica em pacientes com ICFER.

Kumar et al.,<sup>5</sup> relataram que a superexpressão ou administração sistêmica de adropina em camundongos com obesidade induzida por dieta resultou em significativa melhora

**Tabela 1 – Características basais demográficas, clínicas e laboratoriais dos grupos do estudo**

|                                           | ICC sem caquexia (n = 42) | ICC com caquexia (n = 44) | p valor  |
|-------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|----------|
| Idade, (anos), média (DP)                 | 61,0 (16,47)              | 65,4 (11,18)              | 0,179    |
| Sexo masculino, n (%)                     | 27 (64,3)                 | 27 (61,4)                 | 0,779    |
| NYHA, classe I-II, n (%)                  | 30 (60)                   | 20 (40)                   | 0,015    |
| classe III-IV, n (%)                      | 12 (33,3)                 | 24 (66,7)                 |          |
| Etiologia isquêmica, n (%)                | 28 (66,7)                 | 26 (59,1)                 | 0,468    |
| <b>FEVE, n (%)</b>                        |                           |                           |          |
| Parâmetros antropométricos                | 31,7 (7,89)               | 31,4 (6,71)               | 0,882    |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> ), média (DP)      | 29,2 (4,25)               | 19,9 (1,12)               | < 0,001  |
| PCT (mm), média (DP)                      | 17,9 (3)                  | 13,4 (2,45)               | < 0,001  |
| AMB (cm <sup>2</sup> ), média (DP)        | 35,9 (8,7)                | 24,4 (4,03)               | < 0,001  |
| <b>Comorbidades</b>                       |                           |                           |          |
| Hipertensão, n (%)                        | 27 (64,3)                 | 26 (59)                   | 0,620    |
| Diabetes mellitus, n (%)                  | 18 (42,9)                 | 26 (59,1)                 | 0,290    |
| Insuficiência renal crônica, n (%)        | 14 (33,3)                 | 15 (34,1)                 | 0,941    |
| Doença pulmonar obstrutiva crônica, n (%) | 8 (19)                    | 8 (18,2)                  | 0,918    |
| <b>Parâmetros laboratoriais</b>           |                           |                           |          |
| Glicemia (mg/dl), média (DP)              | 155,3 (78,5)              | 150,3 (48,3)              | 0,685    |
| Creatinina (mg/dl), média (DP)            | 1,15 (0,63)               | 1,19 (0,8)                | 0,997    |
| Hemoglobina (%), média (DP)               | 11,9 (1,38)               | 11,3 (1,34)               | 0,049    |
| Leucócitos (mg/l), média (DP)             | 8,35 (4,2)                | 8,45 (3,98)               | 0,742    |
| Adropina (ng/l) mediana (IIQ)             | 213,7 (203,1-251,3)       | 286,1 (231,3-404,0)       | < 0,001* |
| Irisina (µg/ml), mediana (IIQ)            | 2,1 (1,8-2,4)             | 2,6 (2,2-4,4)             | 0,001*   |
| BNP (pg/ml), mediana (IIQ)                | 698,0 (340,0-1517,0)      | 1408,5 (725,0-4041,0)     | 0,001*   |
| Albumina (mg/dl), média (DP)              | 3,3 (0,46)                | 3,12 (0,36)               | 0,041    |
| Sódio (mEq/l), média (DP)                 | 138,7 (10,1)              | 135,7 (9,7)               | 0,136    |
| Colesterol total (mg/dl), média (DP)      | 164,5 (44,1)              | 153,2 (44,4)              | 0,240    |
| LDL-colesterol (mg/dl), média (DP)        | 108,4 (40,5)              | 101,1 (32,7)              | 0,366    |
| HDL-colesterol (mg/dl), média (DP)        | 36,2 (10,4)               | 31 (9,1)                  | 0,015    |
| <b>Triglicerídeos (mg/dl), média (DP)</b> |                           |                           |          |
| Terapia medicamentosa                     | 134,2 (50)                | 122,3 (56)                | 0,302    |
| Furosemida, n (%)                         | 35 (83,3)                 | 40 (90,9)                 | 0,293    |
| IECA/BRA, n (%)                           | 20 (47,6) / 11 (26,2)     | 28 (63,6) / 11 (25,2)     | 0,136    |
| Espironolactona, n (%)                    | 26 (61,9)                 | 30 (68,2)                 | 0,542    |
| Estatina, n (%)                           | 16 (38,1)                 | 18 (40,9)                 | 0,790    |
| Betabloqueador, n (%)                     | 33 (78,6)                 | 39 (88,6)                 | 0,206    |
| Ivabradina, n (%)                         | 15 (25)                   | 11 (25)                   | 0,289    |
| TRC, n (%)                                | 9 (21,4)                  | 6 (13,6)                  | 0,341    |

n: número; DP: desvio-padrão; IIQ: intervalo interquartil; NYHA: New York Heart Association; FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda; IMC: índice de massa corporal; PCT: prega cutânea tricipital; AMB: área muscular do braço; BNP: peptídeo natriurético cerebral; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; IECA: inibidor da enzima de conversão da angiotensina; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina; TRC: terapia de ressincronização cardíaca.  
\*: teste U de Mann-Whitney.

Tabela 2 – Correlações de adropina e irisina com os parâmetros clínicos e laboratoriais dos pacientes

|          |   | Idade | IMC    | AMB    | PCT    | Albumina | BNP    | NHYA   | Irisina | FEVE   | Creatinina |
|----------|---|-------|--------|--------|--------|----------|--------|--------|---------|--------|------------|
| Adropina | r | 0,077 | -0,463 | -0,386 | -0,415 | -0,250   | 0,676  | 0,762  | 0,669   | -0,042 | 0,177      |
|          | p | 0,480 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | 0,02     | <0,001 | <0,001 | <0,001  | 0,704  | 0,104      |
| Irisina  | r | 0,044 | -0,384 | -0,279 | -0,374 | -0,323   | 0,403  | 0,523  |         | 0,123  | 0,232      |
|          | p | 0,687 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | 0,002    | <0,001 | <0,001 |         | 0,259  | 0,031      |

IMC: índice de massa corporal; AMB: área muscular do braço; PCT: prega cutânea tricipital; BNP: peptídeo natriurético cerebral; NYHA: New York Heart Association; FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda.

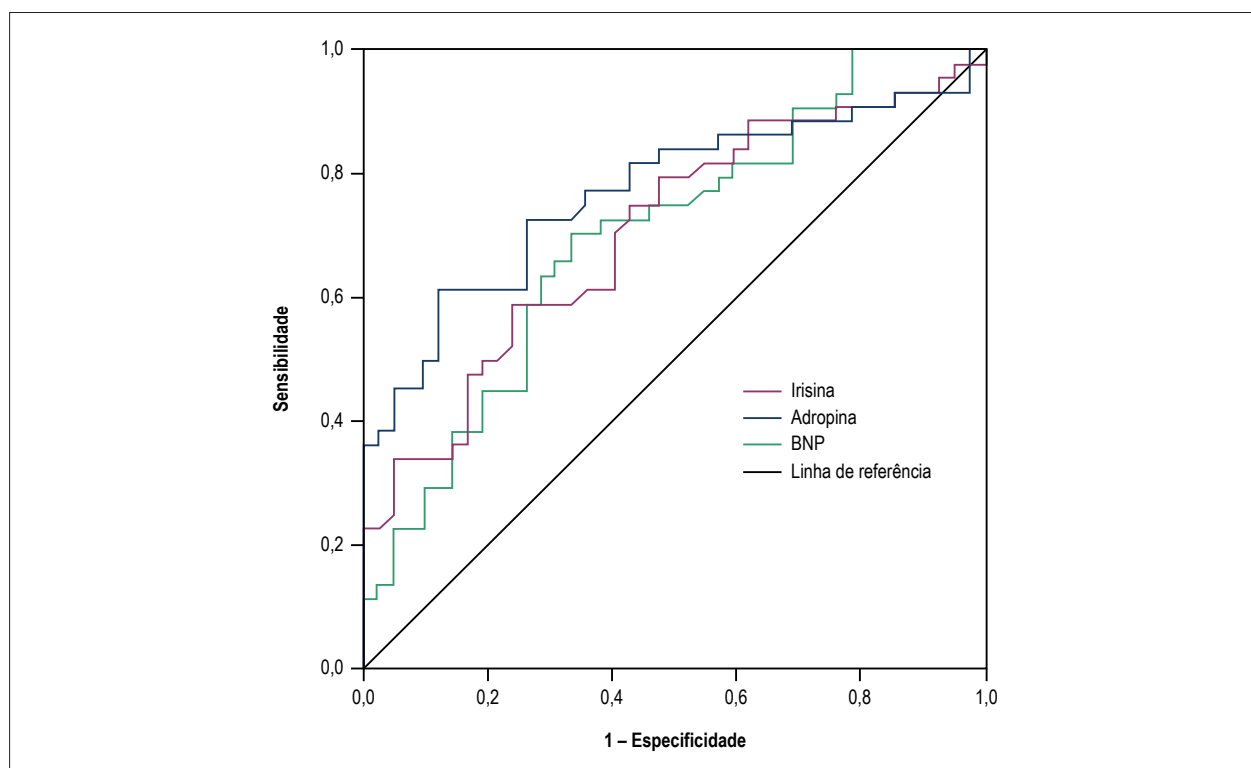


Figura 2 – Curva receiver-operating characteristic para valor discriminativo dos níveis séricos de adropina, irisina e BNP em pacientes com ICFER sistólica com e sem caquexia.

na sensibilidade insulínica e perda de peso. Logo, a perda de peso em pacientes caquéticos com ICFER poderia contribuir para a elevação dos níveis séricos de adropina. Os achados deste estudo apontam para a associação metabólica de aumento da adropina sérica com perda muscular e lipólise em pacientes caquéticos com ICFER.

Além dos importantes efeitos metabólicos da adropina, Lovren et al.,<sup>24</sup> atribuíram um potencial papel endotelial protetor a essa proteína que é provavelmente mediada pela superexpressão da sintase de óxido nítrico endotelial (eNOS). Aqueles autores sugeriram que a adropina possa auxiliar na proteção contra doenças vasculares ao elevar de maneira significativa a expressão da eNOS das células endoteliais das artérias coronárias.<sup>24</sup> Topuz et al.,<sup>9</sup> relataram níveis reduzidos de adropina em pacientes com diabetes tipo 2 e disfunção endotelial. Wu et al.,<sup>8</sup> mostraram uma associação inversa e independente entre os níveis de adropina e a gravidade da aterosclerose coronariana em pacientes diabéticos. Zhang et al.,<sup>25</sup> apresentaram resultados similares para pacientes

com doença arterial coronariana estável. Esses mesmos autores, em outro estudo, relataram uma importante associação entre os níveis reduzidos de adropina, a alta pontuação no escore SYNTHAX e a gravidade da doença arterial coronariana estável.<sup>26</sup> Yu et al.,<sup>27</sup> examinaram o papel da adropina no infarto agudo do miocárdio (IAM) e mostraram redução dos níveis séricos de adropina em casos de IAM.

Ao elevar a eNOS, a adropina pode melhorar a disfunção endotelial, o que foi amplamente relatado em pacientes com ICFER, assim como desacelerar a disfunção ventricular esquerda na ICFER.<sup>28</sup> Lian et al.,<sup>7</sup> correlacionaram os níveis elevados de adropina na ICFER com a gravidade da ICFER de acordo com a classe da NYHA e os níveis de BNP. O presente estudo revelou achados e relações similares em pacientes caquéticos com ICFER. Diferentemente do estudo de Lian et al.,<sup>7</sup> no qual os níveis de adropina e o IMC correlacionaram-se diretamente entre si, houve uma relação inversa entre os níveis de adropina e o IMC na caquexia cardíaca no presente estudo, como esperado.

**Tabela 3 – Análise da curva receiver-operating characteristic de adropina, irisina e peptídeo natriurético cerebral (BNP) para predição de caquexia**

| Variável | AUC   | EP    | IC 95%      | P valor | Sensibilidade | Especificidade | VPP   | VPN   |
|----------|-------|-------|-------------|---------|---------------|----------------|-------|-------|
| Adropina | 0,770 | 0,052 | 0,668-0,872 | 0,0001  | %77,3         | %64,3          | %69,4 | %73,0 |
| Irisina  | 0,705 | 0,056 | 0,596-0,815 | 0,001   | 75,0          | %52,4          | %62,3 | %66,7 |
| BNP      | 0,700 | 0,056 | 0,590-0,811 | 0,001   | %72,7         | %61,9          | 66,7  | %68,4 |

AUC: área sob a curva (area under the curve); EP: erro-padrão; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo.

**Tabela 4 – Análises de regressão logística para identificar os fatores de risco independentes associados com caquexia cardíaca**

|                  | Univariada |       |             | Multivariada |       |             |
|------------------|------------|-------|-------------|--------------|-------|-------------|
|                  | p          | OR    | IC 95%      | p            | OR    | IC 95%      |
| Albumina         | 0,044      | 0,331 | 0,113-0,972 | 0,387        | 0,571 | 0,161-2,029 |
| BNP              | 0,013      | 1,000 | 1,000-1,001 | 0,770        | 1,000 | 1,000-1,000 |
| Idade            | 0,151      | 1,023 | 0,992-1,056 |              |       |             |
| Sexo             | 0,779      | 1,133 | 0,472-2,720 |              |       |             |
| Irisina          | 0,025      | 1,865 | 1,081-3,218 | 0,776        | 0,880 | 0,378-2,047 |
| Adropina         | 0,002      | 1,016 | 1,006-1,026 | 0,017        | 1,021 | 1,004-1,038 |
| Creatinina       | 0,760      | 1,098 | 0,604-1,994 |              |       |             |
| Glicose          | 0,720      | 0,999 | 0,992-1,005 |              |       |             |
| FEVE             | 0,880      | 0,996 | 0,939-1,056 |              |       |             |
| Colesterol total | 0,239      | 0,994 | 0,984-1,004 |              |       |             |
| Triglicerídeos   | 0,302      | 0,996 | 0,987-1,004 |              |       |             |
| LDL              | 0,363      | 0,995 | 0,983-1,006 |              |       |             |
| HDL              | 0,022      | 0,941 | 0,893-0,991 | 0,102        | 0,950 | 0,893-1,010 |
| NYHA III - IV    | 0,016      | 3,000 | 1,226-7,339 | 0,463        | 0,550 | 0,111-2,717 |

BNP: peptídeo natriurético cerebral; FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; NYHA: New York Heart Association.

Embora a irisina seja predominantemente expressa no músculo e diretamente associada com a massa muscular, pode ser expressa em diferentes tecidos. Sabe-se que o tecido adiposo marrom dissipa energia na forma de calor através da ativação da proteína 1 desacopladora. Esse processo aumenta o gasto energético, reduz o peso corporal e melhora os parâmetros metabólicos, como a sensibilidade à insulina. No tecido adiposo branco, a irisina estimula as alterações fenotípicas *BAT-like* (tipo tecido adiposo marrom) através de um processo conhecido como 'tornar amarronzado'. Com base nessas propriedades, propôs-se que a irisina fosse um possível novo tratamento para diabetes e obesidade.<sup>29</sup> Embora alguns estudos tenham relatado correlações positivas entre irisina e IMC, outros obtiveram resultados contraditórios.<sup>6,29</sup> O presente estudo revelou uma correlação inversa entre irisina e IMC. Além disso, AMB, PCT e níveis séricos de albumina foram inversamente relacionados com irisina. Em pacientes com ICFER, perdas muscular, adiposa e óssea foram associadas com piores desfechos.<sup>30</sup> Ademais, um estudo recente demonstrou uma redução gradual nos níveis de irisina em pacientes com IAM, sugerindo que a irisina possa ser um novo marcador diagnóstico nesse contexto.<sup>31</sup> Em um estudo recentemente publicado, Shen et al.,<sup>32</sup> relataram níveis séricos de irisina significativamente mais altos em pacientes

que morreram por insuficiência cardíaca aguda (ICA) em comparação aos daqueles que sobreviveram à ICA, sendo preditores de mortalidade por todas as causas em 1 ano em pacientes com ICA. Naquele estudo, determinaram-se a irisina e o NT-pró-BNP por análise da curva ROC. O NT-pró-BNP (AUC: 0,670) apresentou apenas valor prognóstico moderado para risco de mortalidade por ICA em comparação ao nível sérico de irisina (AUC: 0,753).<sup>32</sup> Os achados daquele estudo são similares aos nossos. Isso pode ser consequência do metabolismo do tecido adiposo e da resistência insulínica. Estudos são necessários para determinar se os níveis de irisina resultam da reduzida massa muscular periférica em pacientes caquéticos com ICFER. Além disso, o nosso estudo mostrou que a adropina é melhor preditor do que a irisina e o BNP.

No nosso estudo, apenas a adropina mostrou ser preditor independente de caquexia em pacientes com insuficiência cardíaca. Ainda que a irisina tenha predito caquexia cardíaca na análise univariada, não o fez na análise multivariada. A irisina mostrou-se um biomarcador preditivo de mortalidade por todas as causas em 1 ano no estudo de Shen et al.<sup>32</sup> Tal diferença pode dever-se ao fato de que a molécula de adropina não foi usada na análise multivariada desse estudo. Investigação adicional é necessária para examinar essa relação.

À semelhança da adropina, a irisina correlacionou-se de maneira significativa e positiva com os níveis de BNP e a classe funcional da NYHA. Os peptídeos natriuréticos, como BNP, além dos peptídeos diuréticos e vasodilatadores, desencadeiam lipólise em seres humanos e desempenham um papel no metabolismo da gordura.<sup>7</sup> Logo, levantamos a hipótese de que a lipólise pelo BNP deve estar associada com a síntese de adropina e irisina em pacientes caquéticos com ICFER. Estudo adicional se faz necessário para elucidar o mecanismo preciso da liberação de adropina e irisina em pacientes com caquexia cardíaca.

### Limitações do estudo

O presente estudo tem limitações. Em primeiro lugar, sua amostra foi relativamente pequena. Entretanto, os resultados apontam para uma importante relação entre os níveis de adropina e irisina e a caquexia cardíaca em pacientes com ICFER. Em segundo, a falta de dados de seguimento sobre futuros eventos cardiovasculares adversos maiores, incluindo mortalidade ou hospitalização por ICFER, indica que o valor prognóstico dos níveis das duas proteínas não pôde ser avaliado.

### Conclusões

O presente estudo mostrou níveis séricos de adropina e irisina significativamente elevados nos pacientes caquéticos com ICFER, e que tais níveis estavam significativamente associados com marcadores previamente validados de gravidade da ICFER, como nível de BNP e classe funcional da NYHA. Esses resultados sugerem que a adropina e a irisina possam ser novos marcadores de caquexia cardíaca em pacientes com ICFER. A adropina e a irisina estão relacionadas com a gravidade da insuficiência cardíaca.

### Referências

1. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American College of Chest Physicians; International Society for Heart and Lung Transplantation; Heart Rhythm Society. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2005;112(12):e154-235.
2. Pureza V, Florea VG. Mechanisms for cachexia in heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2013;10(4):307-14.
3. von Haehling S, Doehner W, Anker SD. Nutrition, metabolism, and the complex pathophysiology of cachexia in chronic heart failure. *Cardiovasc Res*. 2007;73(2):298-309.
4. Anker SD, Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, Swan JW, Kox WJ, et al. Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure and their importance for cardiac cachexia. *Circulation*. 1997;96(2):526-34.
5. Kumar KG, Trevaskis JL, Lam DD, Sutton GM, Koza RA, Chouljenko VN, et al. Identification of adropin as a secreted factor linking dietary macronutrient intake with energy homeostasis and lipid metabolism. *Cell Metab*. 2008;8(6):468-81.
6. Aydin S. Three new players in energy regulation: preptin, adropin and irisin. *Peptides*. 2014 Jun;56:94-110.
7. Lian W, Gu X, Qin Y, Zheng X. Elevated plasma levels of adropin in heart failure patients. *Intern Med*. 2011;50(15):1523-7.
8. Wu L, Fang J, Chen L, Zhao Z, Luo Y, Lin C, et al. Low serum adropin is associated with coronary atherosclerosis in type 2 diabetic and non-diabetic patients. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52(5):751-8.
9. Topuz M, Celik A, Aslantas T, Demir AK, Aydin S, Aydin S. Plasma adropin levels predict endothelial dysfunction like flow-mediated dilatation in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Invest Med*. 2013;61(8):1161-4.
10. Celik A, Balin M, Kobat MA, Erdem K, Baydas A, Bulut M, et al. Deficiency of a new protein associated with cardiac syndrome X; called adropin. *Cardiovasc Ther*. 2013;31(3):174-8.
11. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1- dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012;481(7382):463-8.
12. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2012;14(8):803-69. Erratum in: *Eur J Heart Fail*. 2013;15(3):361-2.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Kalkan AK, Cakmak HA, Aydin S, Celik A; Obtenção de dados: Kalkan AK, Uzun F, Tasbulak O, Diker VO; Análise e interpretação dos dados: Kalkan AK, Cakmak HA, Erturk M, Tasbulak O, Diker VO; Análise estatística: Kalkan AK, Erturk M, Uzun F, Celik A; Obtenção de financiamento: Kalkan AK, Aydin S, Celik A; Redação do manuscrito: Kalkan AK, Erturk M, Kalkan KE, Aydin S, Celik A; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Kalkan AK, Kalkan KE.

### Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação acadêmica

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

### Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Mehmet Akif Ersoy Thoracic and Cardiovascular Disease Education and Training Hospital sob o número de protocolo 2015-23. 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.

13. Okoshi MP, Romeiro FC, Paiva SA, Okoshi K. Heart failure-induced cachexia. *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(5):476-82.
14. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Prev Cardiol.* 2012;19(4):585-667.
15. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Manuel Gómez J, et al. Bioelectrical impedance analysis: utilization in clinical practice. *Clin Nutr.* 2004;23(6):1430-53.
16. Pardo M, Crujeiras AB, Amil M, Aquera Z, Jimenez-Murcia S, Botella C, et al. Association of irisin with fat mass, resting energy expenditure, and daily activity in conditions of extreme body mass index. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:857270. Doi 10.1155/2014/857270. Epub 2014 Apr 22.
17. Invernizzi M, Carda S, Cisar C; Società Italiana per lo Studio della Sarcopenia e della Disabilità Muscolo-Scheletrica (SISDIM). Possible synergism of physical exercise and ghrelin-agonists in patients with cachexia associated with chronic heart failure. *Aging Clin Exp Res.* 2014;26(4):341-51.
18. Doehner W, Frenneaux M, Anker SD. Metabolic impairment in heart failure: the myocardial and systemic perspective. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(13):1388-400.
19. Szabó T, Scherbakov N, Sandek A, Kung T, von Haehling S, Lainscak M, et al. Plasma adiponectin in heart failure with and without cachexia: catabolic signal linking catabolism, symptomatic status, and prognosis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014;24(1):50-6.
20. Von Haehling S, Lainscak M, Springer J, Anker SD. Cardiac cachexia: a systematic overview. *Pharmacol Ther.* 2009;121(3):227-52.
21. Sente T, Van Berendocks AM, Hoymans VY, Vrints CJ. Adiponectin resistance in skeletal muscle: pathophysiological implications in chronic heart failure. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2016;7(3):261-74.
22. Ashrafian H, Frenneaux MP, Opie LH. Metabolic mechanisms in heart failure. *Circulation.* 2007;116(4):434-48.
23. Butler AA, Tam CS, Stanhope KL, Wolfe BM, Ali MR, O'Keefe M, et al. Low circulating adropin concentrations with obesity and aging correlate with risk factors for metabolic disease and increase after gastric bypass surgery in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(10):3783-91.
24. Lovren F, Pan Y, Quan A, Singh KK, Shukla PC, Gupta M, et al. Adropin is a novel regulator of endothelial function. *Circulation.* 2010;122(11 Suppl):S185-92.
25. Zhang C, Zhao L, Xu W, Li J, Wang B, Gu X, et al. [Correlation of serum adropin level with coronary artery disease]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2014;94(16):1255-7.
26. Zhao LP, Xu WT, Wang L, You T, Chan SP, Zhao X, et al. Serum adropin level in patients with stable coronary artery disease. *Heart Lung Circ.* 2015;24(10):975-9.
27. Yu HY, Zhao P, Wu MC, Liu J, Yin W. Serum adropin levels are decreased in patients with acute myocardial infarction. *Regul Pept.* 2014;190-191:46-9.
28. Kubo SH, Rector TS, Bank AJ, Williams RE, Heifetz SM. Endothelium-dependent vasodilation is attenuated in patients with heart failure. *Circulation.* 1991;84(4):1589-96.
29. Novelle MG, Contreras C, Romero-Picó A, López M, Diéguez C. Irisin, two years later. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:746281.
30. Anker SD, Sharma R. The syndrome of cardiac cachexia. *Int J Cardiol.* 2002;85(1):51-66.
31. Aydin S, Aydin S, Kobat MA, Kalayci M, Eren MN, Yilmaz M, et al. Decreased saliva/serum irisin concentrations in the acute myocardial infarction promising for being a new candidate biomarker for diagnosis of this pathology. *Peptides.* 2014 Jun; 56:141-5.
32. Shen S, Gao R, Bei Y, Li J, Zhang H, Zhou Y, et al. Serum Irisin Predicts Mortality Risk in Acute Heart Failure Patients. *Cell Physiol Biochem.* 2017;42(2):615-22.



## Adropina e Irisina em Pacientes com Caquexia Cardíaca

*Adropin and Irisin in Patients with Cardiac Cachexia*

Alfredo José Mansur

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC FMUSP), São Paulo, SP – Brasil  
Minieditorial referente ao artigo: Adropina e Irisina em Pacientes com Caquexia Cardíaca

Cardiologistas que atuam na prática clínica cuidam de pacientes com insuficiência cardíaca que perdem peso e não raramente culminam na condição denominada caquexia cardíaca. Por vezes, o diagnóstico diferencial com outras doenças consumptivas pode levar a extensa investigação diagnóstica.

O tema é de interesse na literatura médica há décadas<sup>1</sup> e sua importância permanece reconhecida no decorrer do tempo.<sup>2-7</sup> Médicos que tiveram a oportunidade de décadas de observação notaram nos portadores de insuficiência cardíaca por doenças valvares o ganho de peso depois de intervenções cirúrgicas bem-sucedidas que reverteriam a insuficiência cardíaca. Em outras palavras, a reversão da insuficiência cardíaca manifestava-se também no ganho de peso. Observação clínica ambulatorial recente [Correia GF

& Lima NNC, dados não publicados] em 36 pacientes no decorrer de meses verificou a variação do peso corpóreo com o tratamento medicamentoso atual incluindo os betabloqueadores (Figura 1).

Diferentes mecanismos metabólicos podem ser mediadores dessa manifestação clínica.<sup>8,9</sup>

Neste fascículo dos *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, Kalkan et al.,<sup>10</sup> acrescentam aos estudos na área o resultado da pesquisa de duas proteínas que atuam nos mecanismos de homeostase energética – a adropina<sup>11</sup> e a irisina.<sup>12</sup> Verificaram que a concentração das proteínas diferiu entre os 44 pacientes com caquexia (índice de massa corpórea 19,9; desvio-padrão 1,12) em relação aos 42 pacientes sem caquexia (índice de massa corpórea 29,2; desvio-padrão 4,25). Na regressão logística multivariada, a adropina permaneceu associada à caquexia, ainda que com uma baixa razão de risco.

Entre as limitações do estudo de Kalkan et al.,<sup>10</sup> podemos citar a etiologia não informada da insuficiência cardíaca, casuística pequena e ausência de dados de seguimento no longo prazo, de modo que os resultados apresentados são importantes, mas iniciais, exploratórios e podem ser desenvolvidos em estudos adicionais e contribuir para o entendimento dos mecanismos metabólicos da perda de peso em pacientes com insuficiência cardíaca.

### Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Adropina; Caquexia; Prognóstico; Perda de Peso.

**Correspondência:** Alfredo José Mansur •

Unidade Clínica de Ambulatório Geral - Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44.  
CEP 05403-000, São Paulo, SP - Brasil  
E-mail - ajmansur@incor.usp.br

DOI: 10.5935/abc.20180121

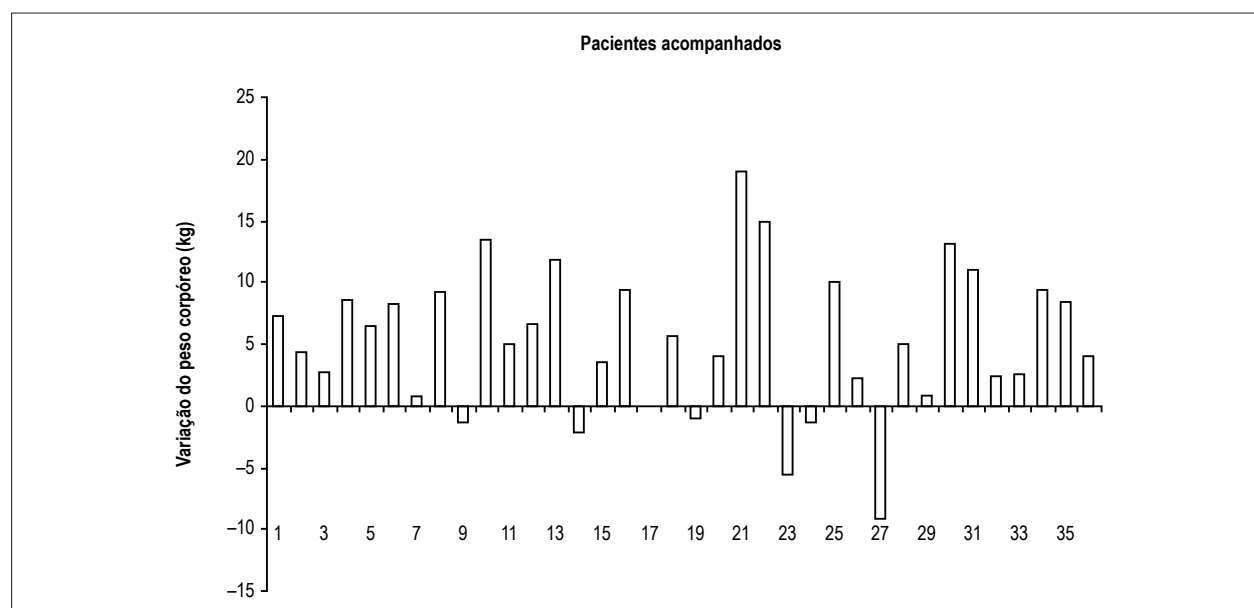


Figura 1 – Variação de peso corporal entre 2 observações.

### Referências

1. Pittman JC, Cohen P. The pathogenesis of cardiac cachexia. *N Engl J Med*. 1964 Aug 20;271:403-9.
2. Velloso LG, Csengeri LF, Alonso RR, Ciscato CM, Barreto AC, Bellotti G, et al. [Malnutrition in dilated cardiomyopathy. Correlation with echocardiographic indices of left ventricular function]. *Arq Bras Cardiol*. 1992;58(3):189-92.
3. Anker SD, Negassa A, Coats AJ, Afzal R, Poole-Wilson PA, Cohn JN, et al. Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study. *Lancet*. 2003;361(9363):1077-83.
4. Velloso LG, de Oliveira MT Jr, Munhoz RT, Morgado PC, Ramires JA, Barretto AC. [Nutritional repercussion in advanced heart failure and its value in prognostic assessment]. *Arq Bras Cardiol*. 2005;84(6):480-5.
5. Velloso LG, Pereira-Barretto AC, de Oliveira MT Jr, Munhoz RT, Morgado PC, Ramires JA. [Score for nutritional status evaluation: the role played in the prognostic stratification of dilated cardiomyopathy and advanced heart failure patients]. *Arq Bras Cardiol*. 2006;87(2):178-84.
6. Okoshi MP, Capalbo RV, Romeiro FG, Okoshi K. Cardiac cachexia: perspectives for prevention and treatment. *Arq Bras Cardiol*. 2017;108(1):74-80.
7. Coats AJ. Cardiac cachexia: a window to the wasting disorders cardiac cachexia (letter) *Arq Bras Cardiol*. 2018;110(1):102-3.
8. von Haehling S, Lainscak M, Springer J, Anker SD. Cardiac cachexia: a systematic overview. *Pharmacol Ther*. 2009;121(3):227-52.
9. von Haehling S, Anker SD. Treatment of cachexia: an overview of recent developments. *Int J Cardiol*. 2015 Apr 1;184:736-42.
10. Kalkan AK, Cakmak HA, Erturk M, Kalban KE, Uzun F, Tasbulak O, et al. Adropina e irisina em pacientes com caquexia cardíaca. *Arq Bras Cardiol*. 2018; 111(1):39-47.
11. Lovren F, Pan Y, Quan A, Singh KK, Shukla PC, Gupta M, et al. Adropin is a novel regulator of endothelial function. *Circulation*. 2010;122(11 Suppl):S185-92.
12. Rodrigues KC, Pereira RM, de Campos TD, de Moura RF, da Silva AS, Cintra DE, et al. The role of physical exercise to improve the browning of white adipose tissue via POMC Neurons. *Front Cell Neurosci*. 2018 Mar 28;12:88.



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

# Análise de Risco Genético da Doença Arterial Coronariana em um Estudo Populacional em Portugal, Usando um Score de Risco Genético com 31 Variantes

*Genetic Risk Analysis of Coronary Artery Disease in a Population-based Study in Portugal, Using a Genetic Risk Score of 31 Variants*

Andreia Pereira,<sup>1</sup> Maria Isabel Mendonça,<sup>1</sup> Sofia Borges,<sup>1</sup> Sónia Freitas,<sup>1</sup> Eva Henriques,<sup>1</sup> Mariana Rodrigues,<sup>1</sup> Ana Isabel Freitas,<sup>2</sup> Ana Célia Sousa,<sup>1</sup> António Brehm,<sup>2</sup> Roberto Palma dos Reis<sup>3</sup>

Unidade de Investigação, Hospital Dr. Nélio Mendonça,<sup>1</sup> Funchal – Portugal

Laboratório de Genética Humana, Universidade da Madeira,<sup>2</sup> Funchal – Portugal

Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa,<sup>3</sup> Lisboa – Portugal

## Resumo

**Fundamento:** O escore de risco genético pode quantificar a predisposição do indivíduo em desenvolver doença arterial coronariana; no entanto, sua utilidade como preditor de risco independente permanece inconclusiva.

**Objetivo:** Avaliar o incremento no valor preditivo de um escore de risco genético aos fatores de risco tradicionais associados à doença arterial coronariana.

**Métodos:** Trinta e três variantes genéticas previamente associadas à doença arterial coronariana foram analisadas em uma população caso-controle com 2888 indivíduos. Um escore de risco genético multiplicativo foi calculado e dividido em quartis, com o 1º quartil como a classe de referência. O risco coronário foi determinado por análise de regressão logística. Uma segunda regressão logística foi realizada com fatores de risco tradicionais e o último quartil do escore de risco genético. Com base nesse modelo, duas curvas ROC foram construídas com e sem o escore de risco e comparadas pelo teste de DeLong. A significância estatística foi considerada quando os valores de *p* eram inferiores a 0,05.

**Resultados:** O último quartil do score de risco genético multiplicativo revelou um aumento significativo no risco de doença arterial coronariana (OR = 2,588; IC 95%: 2,090-3,204; *p* < 0,0001). A curva ROC baseada nos fatores de risco tradicionais estimou uma AUC de 0,72, que aumentou para 0,74 quando o score de risco genético foi adicionado, revelando um ajuste melhor do modelo (*p* < 0,0001).

**Conclusões:** Em conclusão, um escore de risco genético com múltiplos loci foi associado a um risco aumentado de doença coronariana na nossa população. O modelo usual de fatores de risco tradicionais pode ser melhorado pela incorporação de dados genéticos. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(1):50-61)

**Palavras-chave:** Doença da Artéria Coronariana / história, Doença da Artéria Coronariana / morbidade, Mortalidade, Polimorfismo Genético, Epidemiologia, Fatores de Risco.

## Abstract

**Background:** Genetic risk score can quantify individual's predisposition to coronary artery disease; however, its usefulness as an independent risk predictor remains inconclusive.

**Objective:** To evaluate the incremental predictive value of a genetic risk score to traditional risk factors associated with coronary disease.

**Methods:** Thirty-three genetic variants previously associated with coronary disease were analyzed in a case-control population with 2,888 individuals. A multiplicative genetic risk score was calculated and then divided into quartiles, with the 1st quartile as the reference class. Coronary risk was determined by logistic regression analysis. Then, a second logistic regression was performed with traditional risk factors and the last quartile of the genetic risk score. Based on this model, two ROC curves were constructed with and without the genetic score and compared by the DeLong test. Statistical significance was considered when *p* values were less than 0.05.

**Results:** The last quartile of the multiplicative genetic risk score revealed a significant increase in coronary artery disease risk (OR = 2.588; 95% CI: 2.090-3.204; *p* < 0.0001). The ROC curve based on traditional risk factors estimated an AUC of 0.72, which increased to 0.74 when the genetic risk score was added, revealing a better fit of the model (*p* < 0.0001).

**Conclusions:** In conclusion, a multilocus genetic risk score was associated with an increased risk for coronary disease in our population. The usual model of traditional risk factors can be improved by incorporating genetic data. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(1):50-61)

**Keywords:** Coronary Artery Disease / history; Coronary Artery Disease / morbidity; Mortality; Polymorphism, Genetic; Epidemiology; Risk Factors.

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

Correspondência: Andreia Pereira •

Avenida Luís de Camões, nº 57. CEP 9004-514, Funchal – Portugal

E-mail: andreiapereira21@gmail.com

Artigo recebido em 14/06/2017, revisado em 12/10/2017, aceito em 22/02/2018

DOI: 10.5935/abc.20180107

### Introdução

A doença arterial coronariana (DAC) tornou-se um importante problema de saúde pública em todo o mundo, com crescente prevalência e alta morbidade e mortalidade. Fatores de risco tradicionais (FRTs) não são suficientes para identificar indivíduos assintomáticos em alto risco. Estudos epidemiológicos e estudos com famílias já mostraram que o fator genético responde por aproximadamente 50% da susceptibilidade à doença cardíaca.<sup>1</sup> O conhecimento da predisposição genética a doenças cardíacas é fundamental para sua prevenção e tratamento adequados.

Apesar de pouco se conhecer sobre a base genética da doença coronariana, houve progressos com a identificação de genes candidatos e estudos de associação genômica ampla (GWAS).<sup>2</sup> De fato, muitas variantes genéticas foram identificadas em várias regiões genômicas associadas com DAC.<sup>2</sup>

Até o momento, o risco atribuível a qualquer variante individual é baixo. No entanto, a descoberta e a combinação de múltiplos loci com efeitos relativamente baixos a um escore de risco genético (ERG) global permitiria a identificação de populações em alto risco e melhoraria a avaliação de risco individual.

Portanto, o objetivo deste estudo foi desenvolver um ERG com base em variantes comuns, previamente associados com DAC, avaliar se o escore é independente de FRTs e se melhora a capacidade preditiva de um modelo baseado somente nesses fatores.

### Métodos

#### População do estudo

A população do estudo foi selecionada a partir do GENEMACOR (GENEs na população madeirense com doença arterial CORonariana), um estudo populacional caso-controle em desenvolvimento com 2888 participantes, 1566 casos (idade média  $53,3 \pm 8,0$  anos, 79,1% homens) e 1322 controles (idade média  $52,7 \pm 7,8$  anos, 76,4% homens). Os casos foram selecionados entre pacientes que receberam alta após serem internados por infarto do miocárdio / angina instável diagnosticados segundo critérios previamente descritos,<sup>3</sup> ou com DAC confirmada por angiografia com uma ou mais lesão coronariana de estenose  $\geq 70\%$  em uma ou mais artéria coronária importante ou seus ramos principais. A ausência de ateroma ou presença de ateroma sem alteração de fluxo foram excluídas das análises. O grupo controle foi composto de voluntários sadios, sem sintoma ou história de DAC, selecionados da mesma população. Todos os controles foram submetidos à avaliação clínica quanto a fatores de risco cardiovasculares convencionais, à eletrocardiografia (ECG) e, em casos de dúvida, a um teste de estresse (exercício), a um eco-stress ou à tomografia computadorizada para determinação do escore de cálcio. Casos e controles foram pareados por sexo e idade.

Como critérios de inclusão foi considerada idade limite de 65 anos e ser um residente permanente na Ilha da Madeira a fim de se evitar mistura genética. Análise de Componentes Principais (ACP) foi usada para análise de estratificação da

população quanto à possível mistura genética e detecção de outliers genéticos significativos ( $< 5\%$ ).<sup>4</sup>

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética do hospital segundo Declaração de Helsinki e todos os pacientes assinaram o termo de consentimento.

#### Coleta de dados

Os dados foram coletados de todos os indivíduos utilizando-se um formulário padrão que incluiu dados demográficos, características clínicas e fatores de riscos (sexo, idade, nível de atividade física, tabagismo, hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes, história familiar de DAC, índice de massa corporal) (IMC), frequência cardíaca e velocidade de onda de pulso (VOP).

Foram considerados “tabagistas” participantes fumantes ou aqueles que pararam de fumar há menos de 5 anos.<sup>5</sup>

Hipertensão essencial foi considerada quando os pacientes apresentavam esse diagnóstico na inclusão no estudo e/ou estavam em uso de medicamento anti-hipertensivo há mais de 3 meses, ou foram diagnosticados recentemente com pressão sanguínea sistólica ou diastólica  $\geq 140/90$  mmHg em pelo menos 3 ocasiões.<sup>6</sup>

Dislipidemia foi definida para a população controle como níveis de lipoproteína de baixa densidade (LDL)  $> 140$  mg/dL, lipoproteína de alta densidade (HDL)  $< 45$  mg/dL para mulheres e  $< 40$  mg/dL para homens, triglicerídeos  $> 150$  mg/dL e apolipoproteína (Apo) B  $> 100$  mg/dL. Os pacientes (em alto risco) foram considerados dislipidêmicos se os níveis de LDL fossem maiores que 100 mg/dL, HDL  $< 45$  mg/dL para mulheres e  $< 40$  mg/dL para homens, triglicerídeos  $> 150$  mg/dL, Apo B  $> 100$  mg/dL e colesterol não-HDL (colesterol total-HDL)  $> 130$  mg/dL.<sup>7</sup>

Todos os indivíduos foram classificados como diabéticos se estivessem em uso de hipoglicemiantes orais ou insulina, ou se seus níveis plasmáticos de glicose fossem superiores a 7,0 mmol/L ou 126 mg/dL.<sup>8</sup>

História familiar de doença cardiovascular (DCV) prematura foi considerada àqueles com pai ou irmão que receberam diagnóstico de DCV em idade inferior a 55 anos ou mãe ou irmã em idade inferior a 65 anos.

A definição de outros FRTs foi baseada com base em critérios padrões, como descrito anteriormente.<sup>9,10</sup>

#### Análise bioquímica

As amostras de sangue foram extraídas após 12 horas de jejum. As análises bioquímicas foram realizadas no laboratório central do hospital, de acordo com técnicas padrões. Para determinar os níveis de colesterol total, HDL, LDL, triglicerídeos e glicose, as amostras de sangue foram colocadas em tubos secos, centrifugados 30 minutos após coleta a 3500 g, e em seguida quantificadas por técnica enzimática por um analisador automático (Beckman Coulter). Os marcadores bioquímicos tais como lipoproteína-a – Lp(a), (Apo B), e proteína C reativa ultrasensível (PCR-us) foram quantificadas por imunoturbidimetria também utilizando-se um sistema automático “AU 5400” (Beckman Coulter).

### Seleção de polimorfismo de nucleotídeo único (SNP)

Foram utilizadas duas abordagens para identificar SNPs para ERGs. Na primeira abordagem, fizemos uma busca no banco de dados do *National Human Genome Research Institute* que incluiu SNPs identificados por GWAs e catalogados com base no fenótipo e/ou traço, pelas palavras chave: “doença arterial coronariana”, “doença coronariana”, “infarto do miocárdio”, e “infarto precoce”. A segunda abordagem incluiu SNPs identificados por abordagens de genes candidatos, incluídos em um ERG publicado para DAC.

Os critérios de inclusão incluíram genes descritos em estudos prévios com um *Odds Ratio* (OR) para DAC  $\geq 1,1$  e uma frequência do alelo menos comum (MAF, *minor allele frequency*)  $> 5\%$ . Genes com baixo equilíbrio de Hardy-Weinberg ( $p < 0,002$ ) (após correção de Bonferroni) foram excluídos.

No total, 33 SNPs foram selecionados de acordo com suas possíveis funções relacionadas à DAC – ciclo celular, migração celular e inflamação – rs1333049 (9p21.3), rs4977574 (CDKN2B), rs618675 (GJA4), rs17228212 (SMAD3), rs17465637 (MIA3), rs12190287 (TCF21), rs3825807 (ADAMTS7), rs11556924 (ZC3HC1), rs12526453 (PHACTR1); genes envolvidos no status pró-oxidativo (rs1801133 (MTHFR 677), rs1801131 (MTHFR 1298), rs705379 (PON 1), rs662 (PON 192), rs854560 (PON 55), rs6922269 (MTHFD1L); genes associados com fatores de risco modificáveis tais como metabolismo lipídico, hipertensão e diabetes/obesidade – rs3798220 (LPA), rs2114580 (PCSK9), rs20455 (KIF6), rs7412/rs429358 (APOE), rs964184 (ZNF259), rs599839 (PSRC1), rs5186 (AT1R), rs699 (AGT), rs4340 (ACE), rs4402960 (IGF2BP2), rs1326634 (SLC30A8), rs266729 (ADIPOQ), rs7903146 (TCF7L2), rs17782313 (MC4R), rs1801282 (PPARG), rs1884613 (HNF4A), rs8050136 (FTO) e rs1376251 (TAS2R 50) (Tabela suplementar 1).

### Análises genéticas

As análises genéticas foram realizadas no laboratório de genética humana da Universidade da Madeira. O DNA genômico foi extraído de uma amostra de 80  $\mu\text{L}$  de sangue periférico utilizando-se um método padrão com fenol-clorofórmio. Um ensaio de genotipagem de SNPs pelo sistema TaqMan foi realizado utilizando-se sondas e *primers* marcados conforme fabricante (*TaqMan SNP Genotyping Assays*, *Applied Biosystems*).

Todas as reações foram realizadas utilizando-se a técnica de PCR em tempo real pelo sistema e programa Applied Biosystems 7300 (*Applied Biosystems*, Foster City, EUA) sem nenhum conhecimento prévio dos dados clínicos dos indivíduos. A qualidade das técnicas de genotipagem foi controlada pela inclusão de um controle branco (non-template) em cada placa de 96 poços. Todos os ensaios TaqMan foram realizados com duplicatas (cegas), correspondendo a 20% das amostras. Alguns genótipos de SNPs foram confirmados aleatoriamente pelo procedimento convencional de sequenciamento direto do DNA, sendo que 10-15% de todas as amostras foram reamplificadas por sequenciamento. As taxas de acurácia (*call rates*) para SNPs no ERG foram 98-100%; uma taxa de 95% foi estabelecida como controle de qualidade.

### Cálculo do escore de risco genético

Avaliamos vários modelos para elaborar o ERG com base em escores ponderados e não ponderados, considerando cada padrão de herança de cada locus gênico. Um escore aditivo (ERGA) foi gerado, isto é, para cada uma das 31 variantes, foi estabelecido um escore de 0, 1 e 2 com base na existência de 0, 1 ou 2 alelos de risco, calculando-se a soma acumulada dos alelos de risco nessas variantes. Cada indivíduo poderia receber um ERG de 0 a 62. Além disso, um ERG multiplicativo (ERGM) foi calculado, multiplicando-se o risco relativo para cada genótipo.

Para validar o cálculo do escore de risco, selecionamos uma amostra aleatória de 597 pacientes (20%).

### Análise estatística

As variáveis categóricas foram expressas em frequências e porcentagens e comparadas pelo teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher. As variáveis contínuas foram expressas em média  $\pm$  desvio padrão (DP) ou mediana (1º quartil – 3º quartil) e comparadas pelo teste t para amostras não pareada ou o teste de Mann-Whitney, conforme apropriado. O teste de Kolmogorov-Smirnov e o teste de Levene foram usados para testar normalidade e homogeneidade das variáveis. Todas as análises foram consideradas significativas se os valores de p fossem menores que 0,05.

Regressão logística binária foi usada para determinar o efeito (combinado e separado) das variáveis sobre o risco para DAC angiográfica. O ERG foi delineado como uma variável contínua e em quartis, usando-se o primeiro quartil como categoria de referência. As análises multivariadas foram usadas para ajuste do modelo quanto a 7 covariáveis também associadas com DAC.

Desenvolvemos características de operação do receptor (curvas ROC) e calculamos a área sob a curva (AUC) para modelos de regressão logística incluindo FRTs com e sem o ERG (quartis). As curvas ROC foram comparadas em pares usando o teste DeLong.<sup>11</sup> A calibração do modelo foi testada pelo teste de Hosmer-Lemeshow. Um valor de p menor que 0,05 foi considerado estatisticamente significativo. Colinearidade entre as variáveis foi medida avaliando-se tolerância e fator de inflação da variância (FIV).

Associações dos SNPs com DAC foram consideradas significativas para  $p < 0,05$  e em conjunto com os modelos de ERG para  $p < 0,0015$  aplicando-se a correção de Bonferroni. Para MAF de 30%, o estudo apresentou poder de 70% para detectar um OR para DAC de 1,3 e  $> 90\%$  para OR  $> 1,35$ , para alfa bicaudal  $< 0,05$  para 2000 casos e 1000 controles. Esses cálculos foram realizados usando o programa *G power Statistical Power Analyses*.

O potencial do ERG em melhorar a estratificação de risco individual foi medido pelo método *net reclassification improvement* (NRI),<sup>12</sup> definido como a porcentagem de indivíduos em cada subgrupo que mudaram de categorias quando um novo modelo de ERG foi adicionado. Ainda, a melhora integrada de discriminação (*integrated discrimination improvement*, IDI), definida como a melhora incremental no valor prognóstico do ERG, foi comparada entre casos e controles. O NRI foi calculado para variáveis categóricas e não categóricas (contínuas).

utilizando-se o programa PredictABEL disponível em software R (versão 3.2.0). As análises estatísticas foram realizadas usando os programas SPSS versão 19.0 (IBM), o MedCalc versão 13.3.3.0 e o software R versão 3.1.2.

## Resultados

### Característica basal da população

A Tabela 1 apresenta as características basais de nossa população. Conforme o esperado, não houve diferença entre casos e controles quanto ao sexo e idade, pois esse era um dos critérios de seleção. Uma maior frequência de dislipidemia, diabetes, hipertensão, sedentarismo, tabagismo, consumo de álcool, e história familiar de DCV prematura foi encontrada nos pacientes com DAC que nos controles ( $p < 0,0001$ ). Ainda, VOP, IMC e relação cintura-quadril foram mais frequentes nos controles, com diferença estatisticamente significativa (Tabela 1). Valores das outras variáveis bioquímicas analisadas – hemoglobina, leucócitos, fibrinogênio, homocisteína e PCR-us  $> 3$  foram significativamente mais elevados no grupo de pacientes com DAC que nos controles ( $p < 0,05$ ) (Tabela 1).

### Cálculo e análise do escore de risco genético

Desvios do equilíbrio Hardy-Weinberg para os 33 genótipos em loci individuais foram avaliados pelo teste do qui-quadrado e valores de  $p < 0,02$  com correção de Bonferroni para todos os SNPs foram incluídos. A variante genética LPA foi excluída das análises devido ao baixo valor de  $p$  no modelo Hardy-Weinberg ( $p < 0,002$ ). O desequilíbrio de ligação para SNPs (mutuamente ajustados) ao longo dos genes foi avaliado. O gene CDKN2B foi excluído devido ao forte desequilíbrio de ligação com outro SNP selecionado, rs1333049, que reside na região 9p21. Os demais 31 SNPs foram incluídos na análise (Tabela Suplementar 1).

No presente estudo, o ERGM apresentou a maior AUC para avaliar o risco de DAC, com uma especificidade de 62,3% e sensibilidade de 54% (dados não apresentados) e, por isso, esse modelo foi calculado nas análises subsequentes (Tabela 2 Suplementar). O ERGM de 31 SNPs foi significativamente mais alto nos casos de DAC que nos controles ( $0,67 \pm 0,73$  vs  $0,48 \pm 0,53$ ;  $p < 0,0001$ ), mesmo após discriminação por quartil e sexo (Tabela 2).

Distribuição normal de alelos de risco na amostra total incluindo casos e controles está apresentada na Figura 1. Embora os pacientes com DAC apresentaram valores de ERGM mais baixos, alelos de risco foram mais prevalentes nesse grupo que nos controles. Nos pacientes com DAC, uma média de 27 alelos de risco foi observado em 52% dos indivíduos, e uma média de 26 alelos de risco foi observado em 52% dos controles (Figura 1).

Quando analisados em decis, o ERGM mostrou que o aumento no número de alelos de risco esteve significativamente associado com DAC como mostrado pelos valores de  $p$  interdecis – 1º decil: OR = 0,612 (0,439 – 0,853),  $p = 0,004$ ; 9º decil: OR = 0,957 (1,400 – 2,734),  $p < 0,0001$  e último decil: OR = 2,472 (1,755 – 3,482),  $p < 0,0001$  (Figura 2).

Análise de regressão logística foi realizada com quartis de ERGM, usando o primeiro quartil como categoria de referência. Os resultados mostraram um aumento no risco para DAC com significância estatística ao longo dos quartis (2º, 3º e 4º), com respectivos valores de ORs de IC de 1,372 (1,114 – 1,689), 1,878 (1,522 – 2,317) e 2,588 (2,090 – 3,204), respectivamente (dados não apresentados).

Um modelo preditivo multivariado para DAC, incorporando os quartis de ERGM e FRTs está apresentado na Tabela 3. O quarto quartil do ERGM apresenta contribuição intermediária ao fenótipo de DAC – OR = 2,727 (2,162 – 3,439), maior que dislipidemia – OR = 1,298 (1,023 – 1,646) e hipertensão – OR = 2,067 (1,744 – 2,450). A contribuição reduzida de dislipidemia no risco de DAC pode ser devido ao uso rotineiro de estatina nos pacientes com DAC. O ajuste para as variáveis de confusão (sexo, idade, frequência cardíaca, VOP, baixo nível de atividade física, IMC e história familiar de DAC) mostrou aumentos discretos no OR para os FRTs e segundo e terceiro quartis do ERGM.

Utilizamos o FIV para testar a multicolinearidade entre as variáveis incluídas no modelo de regressão logística ajustado pelo ERGM desenvolvido no estudo. A tolerância e o FIV foram  $> 0,1$  e  $< 10$ , respectivamente, mostrando ausência de colinearidade entre as variáveis incluídas no modelo.

Duas curvas ROC foram traçadas com base nos FRTs com e sem o ERGM (Figura 3). A primeira curva ROC estimou uma AUC de 0,72, aumentada para 0,74 quando o ERGM foi adicionado, revelando um melhor ajuste do modelo ( $p < 0,0001$ ) (Figura 3).

O NRI e seu valor  $p$  foram usados para avaliar melhora na capacidade preditiva ocorrida após a adição de um conjunto de biomarcadores ao modelo de predição existente. A adição dos quartis de ERGM ao FRT melhorou a classificação do risco dos modelos (Tabela 4). Esse novo marcador forneceu um NRI contínuo de 31% (IC 95%: 23,8-38,3%;  $p < 0,0001$ ) com reclassificação de 14,6% dos pacientes com DAC e 16,4% dos indivíduos controles (Tabela 4).

NRI também foi calculado usando variáveis categóricas e aplicado neste estudo caso-controle, e definido como a porcentagem de indivíduos de cada grupo que mudaram de categoria na adição de um novo marcador (escore de quartil de DAC). Mudança para uma melhor categoria (maior entre os pacientes que nos controles) foi calculada para se avaliar o potencial impacto para o uso clínico. O NRI mostrou melhor capacidade de melhorar a classificação dos indivíduos ao promover a reclassificação de 19,5% dos pacientes da categoria de risco 50-75% à categoria de maior risco (75-100%). Ainda, 14,1% dos indivíduos saudáveis mudaram para uma categoria de menor risco, da categoria 25-50% para a categoria de risco  $< 25\%$  (Tabela 5).

Ainda, a inclusão de quartis de ERGM ao FRT resultou em um IDI de 2,5% (IC 95%: 1,9-3,1%;  $p < 0,0001$ ) (dados não apresentados).

## Discussão

Anos atrás, polimorfismos em vias biológicas plausíveis, importantes na aterosclerose, foram genotipados para

Tabela 1 – Características basais da população estudada

| Variáveis                                      | Casos (n = 1566)      | Controles (n = 1322)  | Valor de p |
|------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|------------|
| Idade, anos                                    | 53,3 ± 8,0            | 52,7 ± 7,8            | 0,053      |
| Sexo masculino, n (%)                          | 1238 (79,1%)          | 1010 (76,4%)          | 0,087      |
| Dislipidemia <sup>†</sup> , n (%)              | 1398 (89,3)           | 1103 (83,4)           | 0,0001     |
| Colesterol total, mg/dL                        | 180,0 (154,0 – 213,0) | 205,0 (181,0 – 234,0) | < 0,0001   |
| LDL, mg/dL                                     | 104,6 (82,8 – 128,7)  | 127,2 (104,7 – 152,3) | < 0,0001   |
| HDL, mg/dL                                     | 41,0 (35,0 – 49,0)    | 48,0 (41,0 – 57,0)    | < 0,0001   |
| Triglicerídeos, mg/dL                          | 141,0 (102,0 – 210,0) | 121,0 (89,0 – 174,0)  | < 0,0001   |
| Apolipoproteína B, mg/dL                       | 93,9 (75,5 – 113,3)   | 92,5 (43,0 – 115,8)   | < 0,0001   |
| Lipoproteína (a), mg/dL                        | 20,4 (9,2 – 62,0)     | 12,8 (8,8 – 29,3)     | < 0,0001   |
| Diabetes, n (%)                                | 533 (34,0)            | 175 (13,2)            | < 0,0001   |
| Glicose de jejum, mg/dL                        | 106,0 (96,0 – 129,0)  | 99,0 (91,0 – 109,0)   | < 0,0001   |
| Hipertensão, n (%)                             | 1114 (71,1)           | 700 (53,0)            | < 0,0001   |
| PAS, mmHg                                      | 137,9 ± 20,8          | 136,2 ± 18,1          | 0,024      |
| PAD, mmHg                                      | 82,6 ± 11,8           | 83,9 ± 11,1           | 0,002      |
| Frequência cardíaca, bpm                       | 68,8 ± 12,5           | 72,3 ± 11,5           | < 0,0001   |
| VOP, m/s                                       | 8,6 ± 1,9             | 8,3 ± 1,7             | < 0,0001   |
| Tabagismo <sup>*</sup> , n (%)                 | 730 (46,6)            | 309 (23,4)            | < 0,0001   |
| Nível de atividade física <sup>*</sup> , n (%) | 573 (36,6)            | 761 (57,6)            | < 0,0001   |
| Álcool, g/dia                                  | 24,7 ± 49,7           | 18,2 ± 28,2           | < 0,0001   |
| IMC, kg/m <sup>2</sup>                         | 28,6 ± 4,2            | 28,1 ± 4,5            | 0,007      |
| Cintura/Altura                                 | 0,61 ± 0,06           | 0,59 ± 0,07           | < 0,0001   |
| História familiar, n (%)                       | 373 (23,8)            | 167 (12,6)            | < 0,0001   |
| Hemoglobina, g/dl                              | 14,6 (13,8 – 15,4)    | 14,7 (14 – 15,4)      | 0,001      |
| Leucócitos, 10 <sup>3</sup> /μl                | 7,1 (6 – 8,3)         | 6,6 (5,6 – 7,8)       | < 0,0001   |
| Fibrinogênio, mg/dl                            | 387 (337 – 444)       | 361 (315 – 409)       | < 0,0001   |
| Homocisteína, μmol/L                           | 12,2 (10 – 14,9)      | 11,4 (9,7 – 13,6)     | < 0,0001   |
| PCR-us, mg/L > 3, n (%)                        | 648 (41,4)            | 496 (37,5)            | 0,035      |

<sup>†</sup> Controles: LDL > 140 mg/dL, HDL < 40 para homens e < 45 para mulheres; triglicerídeos > 150 mg/dL, APO B > 100mg/dL. Casos: LDL > 100 mg/dL; triglicerídeos > 150 mg/dL, HDL < 40 mg/dL para homens e < 45 mg/dL para mulheres; APO B > 100 mg/dL, não-HDL > 130 mg/dL. <sup>\*</sup> Mais que 40min/semana; <sup>\*</sup> Fumantes atuais ou que parou há menos de 5 anos; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; VOP: velocidade de onda de pulso; IMC: índice de massa corporal; PCR-us: proteína C reativa ultrasensível. As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste do qui-quadrado. Variáveis contínuas foram apresentadas em média ± desvio padrão (teste t de Student) e variáveis bioquímicas em mediana (1º quartil – 3º quartil) (teste de Mann-Whitney). Significância estatística: p < 0,05.

determinar sua associação com DAC. Essa abordagem de genes candidatos revelou cerca de 30 loci de SNPs de alta confiabilidade com efeitos significativos sobre a aterosclerose.<sup>13</sup> Contudo, seguindo-se uma abordagem tradicional de genes candidatos, foram obtidos resultados conflitantes ou com fracas associações; estudos de replicação são necessários para validação consistente desses resultados.

Em 2004, Mendonça et al. genotiparam, pela primeira vez, polimorfismos I/D da enzima conversora de angiotensina (ECA) em uma população portuguesa, relatando resultados similares àqueles descritos na literatura.<sup>14</sup>

Após o desenvolvimento de microarranjos (arrays) de alta capacidade em 2008,<sup>15</sup> GWAS examinaram milhões de polimorfismos simultaneamente em várias subpopulações

étnicas com um delineamento caso-controle. O nível de significância mínima padronizado estabelecido em  $1 \times 10^{-5}$  deu confiabilidade à genética cardiovascular e a colocou em evidência.<sup>16</sup>

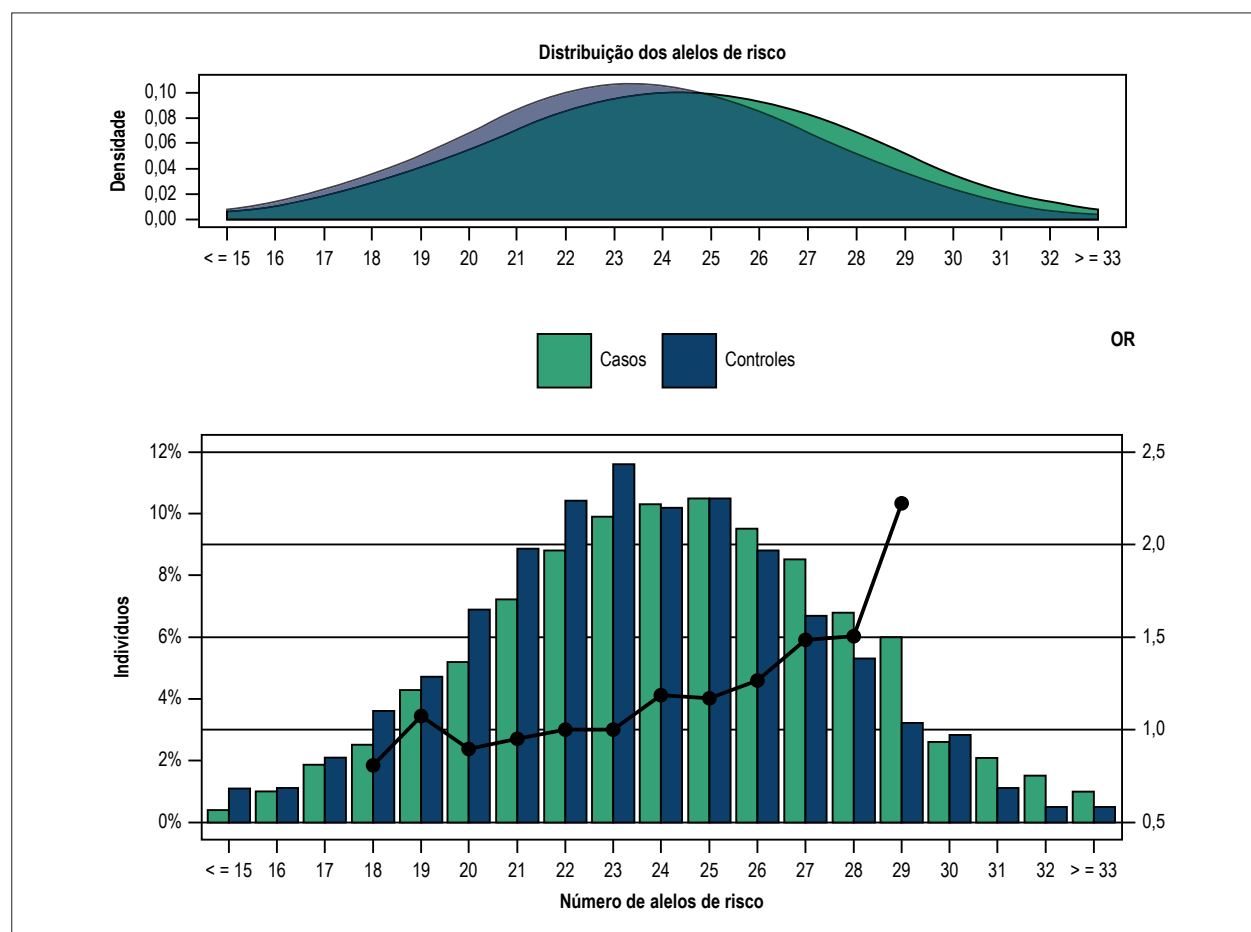
Em 2007, Samani et al.,<sup>17</sup> identificaram, pela primeira vez, loci cromossômicos fortemente associados com DAC no estudo *Wellcome Trust Case Control Consortium* (WTCCC) (que envolveu 1926 pacientes com DAC e 2938 controles) e conduziram replicação no estudo *German MI (Myocardial Infarction) Family Study*.<sup>17</sup>

Nos anos seguintes, a associação de um número surpreendente de variantes genéticas com DAC foi identificada. A variante 9p21 foi a variante mais frequentemente relatada nas populações. O enorme consórcio do Wellcome

**Tabela 2 – Distribuição do escore de risco genético multiplicativo (ERGM) para casos e controles por quartis e gênero**

| Variáveis          | Casos (n = 1566) | Controles (n = 1322) | Valor de p |
|--------------------|------------------|----------------------|------------|
| ERGM               | 0,67 ± 0,73      | 0,48 ± 0,53          | < 0,0001   |
| 1º Quartil         | 0,18 ± 0,05      | 0,17 ± 0,05          |            |
| 2º Quartil         | 0,33 ± 0,05      | 0,33 ± 0,05          |            |
| 3º Quartil         | 0,52 ± 0,07      | 0,52 ± 0,07          | < 0,0001   |
| 4º Quartil         | 1,35 ± 1,02      | 1,18 ± 0,88          |            |
| ERGM para homens   | 0,67 ± 0,77      | 0,48 ± 0,44          | < 0,0001   |
| ERGM para mulheres | 0,65 ± 0,58      | 0,51 ± 0,74          | 0,006      |

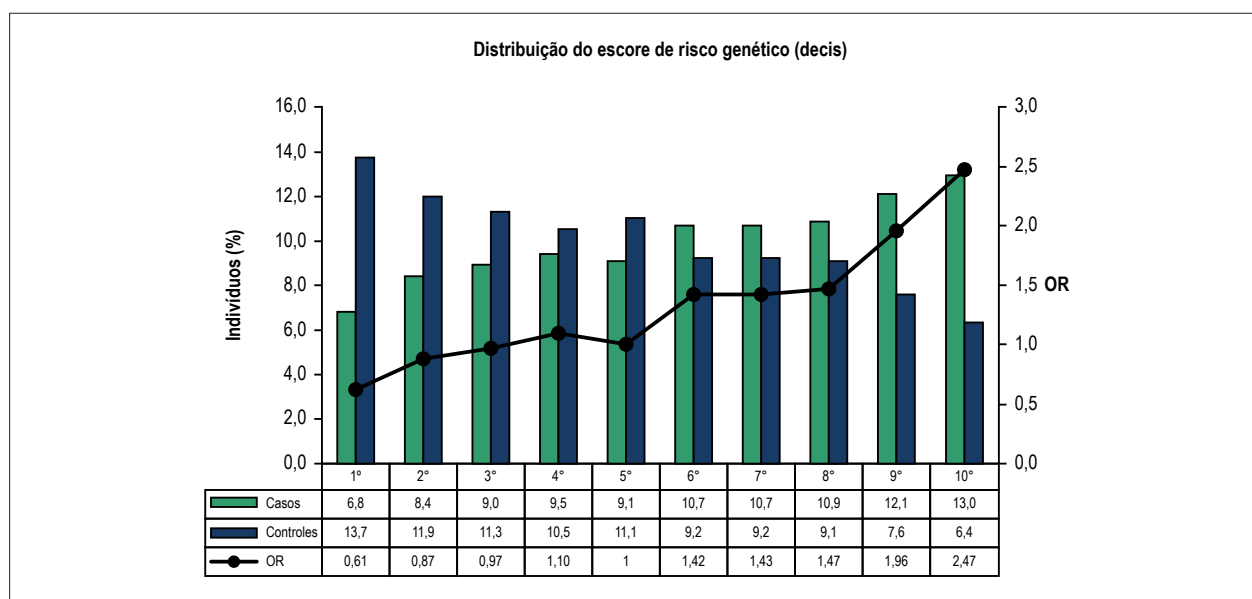
ERGM expressos em média ± desvio padrão (teste t de Student). Significância estatística:  $p < 0,05$ .



**Figura 1 – Distribuição dos alelos de risco por casos e controles.** Um modelo de regressão logística foi usado para determinar o risco de doença arterial coronariana pelo número de alelos de risco em comparação ao número de alelos de referência (23 alelos, em relação à mediana dos controles). Cada ponto representa o odds ratio (obtido por análise de regressão) para doença arterial coronariana.

Trust, juntamente com três outros grupos europeus de pesquisadores, reuniram-se no projeto CARDIOGRAM que confirmou, em uma grande amostra (> 22000 casos) de indivíduos de ascendência europeia, um aumento de 29% no risco de infarto do miocárdio por cópia da variante rs1333049 9p21 ( $p = 2 \times 10^{-20}$ ).<sup>18</sup>

Nosso grupo de pesquisadores reproduziu essa análise da variante 9p21 na população portuguesa e encontrou uma prevalência de 35,7% do genótipo CC nos pacientes com DAC, com um OR ajustado de 1,34,  $p = 0,010$ . O OR ajustado para FRT do genótipo CC foi de 1,7 ( $p = 0,018$ ) e do genótipo CG, encontrou-se um OR



**Figura 2** – Distribuição do escore de risco genético em decis por casos e controles. Utilizou-se um modelo de regressão logística com o 5º decil para os controles como classe de referência.

**Tabela 3** – Análise multivariada realizada com escore de risco genético multiplicativo (ERGM) e fatores de risco tradicionais

| Variáveis      | OR* (IC 95%)          | Valor de p | OR* (IC 95%)          | Valor de p |
|----------------|-----------------------|------------|-----------------------|------------|
| ERGM (Quartis) | -----                 | -----      | -----                 | < 0,0001   |
| 2º             | 1,355 (1,082 – 1,698) | 0,008      | 1,406 (1,107 – 1,786) | 0,005      |
| 3º             | 1,934 (1,539 – 2,429) | < 0,0001   | 2,006 (1,575 – 2,554) | < 0,0001   |
| 4º             | 2,727 (2,162 – 3,439) | < 0,0001   | 2,657 (2,083 – 3,389) | < 0,0001   |
| Tabagismo      | 3,440 (2,887 – 4,100) | < 0,0001   | 3,651 (3,030 – 4,401) | < 0,0001   |
| Diabetes       | 3,138 (2,559 – 3,847) | < 0,0001   | 3,436 (2,763 – 4,273) | < 0,0001   |
| Hipertensão    | 2,067 (1,744 – 2,450) | < 0,0001   | 2,187 (1,816 – 2,633) | < 0,0001   |
| Dislipidemia   | 1,298 (1,023 – 1,646) | 0,032      | 1,344 (1,044 – 1,731) | 0,022      |
| Constante      | 0,186                 | < 0,0001   |                       |            |

Teste de Wald (forward) (SPSS vs. 19.0); Controles: LDL > 140 mg/dL, HDL < 40 para homens e < 45 para mulheres; triglicerídeos > 150 mg/dL, APO B > 100mg/dL. Casos: LDL > 100 mg/dL; triglicerídeos > 150 mg/dL, HDL < 40 mg/dL para homens e < 45 mg/dL para mulheres; APO B > 100 mg/dL, não-HDL > 130 mg/dL. OR\*: odds ratio ajustado para idade e sexo; OR\*: Odds ratio ajustado para sexo, idade, frequência cardíaca, velocidade de onda de pulso, estilo de vida sedentário, índice de massa corporal, e história familiar. IC: intervalo de confiança. Significância estatística: p < 0,05.

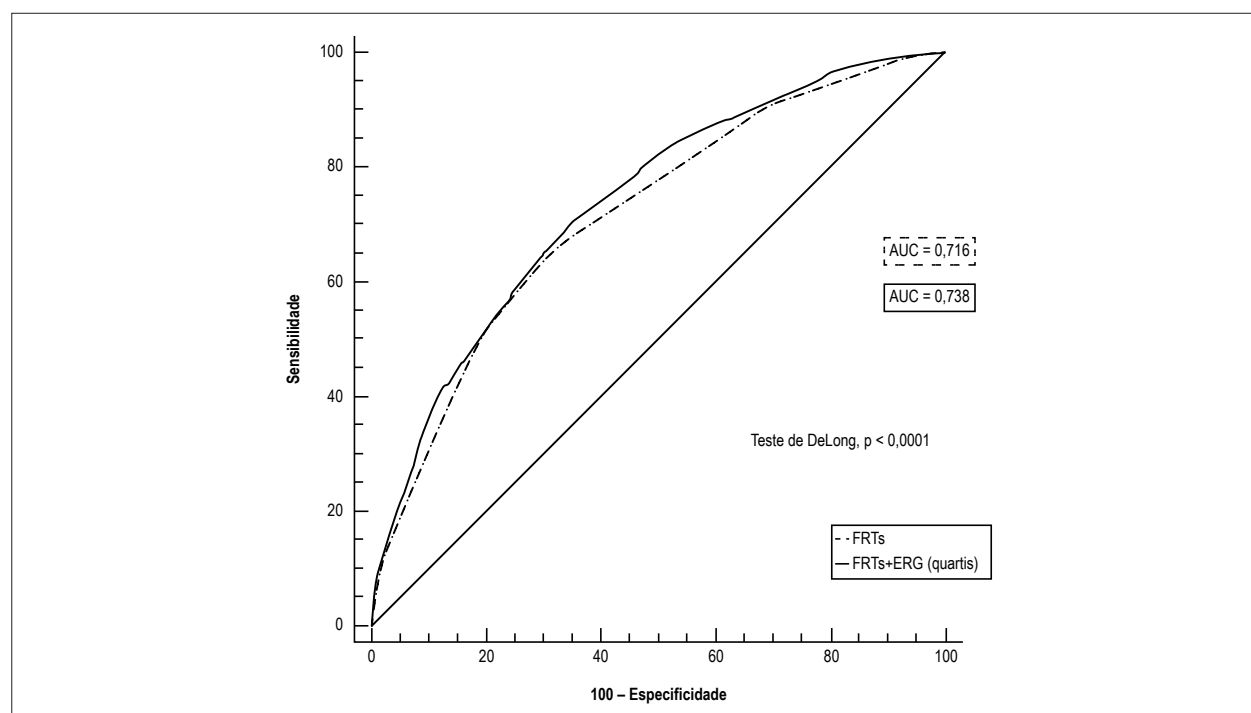
de 1,5 ( $p = 0,048$ ). Os autores concluíram que, apesar de o mecanismo subjacente ao risco não ser conhecido, encontrou-se resultado consistente desse alelo de risco na estratificação de risco para DAC, mesmo em populações muito diferentes. A presença de genótipo CC ou CG parece, então, ser útil na predição do risco de se desenvolver DAC na população portuguesa.<sup>19</sup>

A meta-análise de GWAS para DAC mais recente identificou 46 associações significativas e 104 associações potenciais com risco aumentado para DAC.<sup>20,21</sup>

Em nosso estudo, observamos um aumento contínuo e gradual no risco de DAC com o aumento no número de alelos para risco de DAC. Indivíduos no decil mais baixo estão naturalmente protegidos, ao passo que aqueles no

decil superior do ERG apresentaram um risco de 2,472 (1,755 – 3,482). Apesar de haver sobreposição na distribuição do escore de casos e controles, o ERG está significativamente associado com o risco para DAC, e pode ser utilizado na identificação de indivíduos com maior risco, em termos de estilo de vida e intervenções terapêuticas.

Nossos resultados são similares a de outros estudos em populações caucasianas em que o ERG com 13, 29 ou 109 NPs<sup>22-24</sup> eram independentes, e promoveram um pequeno aumento no poder preditivo de FRTs observado por aumentos na AUC, mudanças no index-C ou métodos estatísticos discriminatórios mais modernos como medidas de reclassificação ou de discriminação melhorada (*improved discrimination*).



**Figura 3** – Curvas ROC baseadas no modelo basal (fatores de risco tradicionais, FRTs) e após inclusão do escore de risco genético (ERG) (quartis) na predição de risco para doença arterial coronariana. As duas curvas são baseadas nos modelos de regressão logística incorporando-se fatores de risco tradicionais (diabetes, dislipidemia, tabagismo e hipertensão) com e sem o escore de risco genético. AUC: área sob a curva. O teste de DeLong usado na comparação entre as duas AUCs ( $p < 0,0001$ )

**Tabela 4** – Índice de reclassificação líquida livre de categorias (category-free net reclassification index, cfNRI) após adição dos quartis do escore de risco genético

| Grupo               | n    | Maior risco n (%) | Menor risco n (%) | p (cfNRI) | cfNRI (%) | cfNRI (IC 95%) |
|---------------------|------|-------------------|-------------------|-----------|-----------|----------------|
| Pacientes com DAC   | 1566 | 897 (57,3%)       | 669 (42,7%)       | < 0,0001  | 14,6%     | (9,7-19,5%)    |
| Controles saudáveis | 1322 | 553 (41,8%)       | 769 (58,2%)       | < 0,0001  | 16,4%     | (11,2-21,8%)   |
| Total               | 2888 | ---               | ---               | < 0,0001  | 31%       | (23,8-38,3%)   |

DAC: doença arterial coronariana; IC: intervalo de confiança; para essa análise, utilizou-se a função “improveProb” do programa R “Hmisc”.

Relatamos um OR mais alto para o 4º quartil do ERG (2,59) comparado ao OR de 1,66 relatado por Ripatti et al.,<sup>22</sup> no quartil mais elevado. Ao se comparar o peso relativo do ERG na análise logística multivariada, encontramos um OR um pouco mais baixo para tabagismo, hipertensão e dislipidemia. No estudo de Ripatti et al.,<sup>22</sup> um ERG ponderado também mostrou-se um preditor independente mesmo após ajuste por idade, sexo e FRTs em uma população do norte europeu. O risco relativo do ERG baseado em 13SNPs também foi mais baixo que aquele de dislipidemia em comparação aos efeitos da hipertensão.<sup>22</sup>

Neste estudo, conseguimos aumentar o poder de definição dos FRTs. Por exemplo, adotamos uma definição ampla de dislipidemia, incluindo os níveis de Apo B conforme indicado nas diretrizes de 2016.<sup>7</sup> Além disso, nós só consideramos como “ex-fumantes” os indivíduos com mais de 5 anos sem fumar, a fim de considerar um risco de DCV semelhante ao de um não fumante.<sup>5</sup>

Thanassoulis et al.,<sup>24</sup> demonstraram que, ao adicionar um ERG baseado em 13 SNPs, 89 SNPs associados com fatores de risco modificáveis não aumentaram o poder do ERG – HR 1,01 (IC 95% CI 0,99 – 1,03;  $p = 0,48$ ). Esse fato revelou que a fraca associação de polimorfismos com fatores de risco para DAC na análise do ERG poderia estar mascarada por um efeito relativamente mais forte de outros polimorfismos. Diante da ausência de uma associação significativa dos perfis lipídicos com risco para DAC, Jansen et al. relataram em 2015 que vários SNPs associados com diabetes mellitus tipo 2 estavam relacionados com o risco para DAC.<sup>25</sup> Recentemente, em uma análise de associação genômica ampla, Webb et al.,<sup>26</sup> identificaram 6 novos loci significativamente associados com DAC. O estudo confirmou presença de pleiotropia entre perfil lipídico, fenótipo de pressão sanguínea, índice de massa corporal, diabetes e tabagismo.<sup>26</sup> Nosso ERG reúne SNPs relacionados a fatores de riscos e a fatores que não são de risco, corroborando interações entre genótipos e fenótipos.

**Tabela 5 – Tabela de reclassificação comparando-se risco predito para doença arterial coronariana com e sem os quartis do escore de risco genético**

| Risco predito (sem ERG)      | Reclassificação do risco predito (com ERG) |        |        |         | % aumento | % redução |
|------------------------------|--------------------------------------------|--------|--------|---------|-----------|-----------|
| Pacientes com DAC (n = 1566) | < 25%                                      | 25-50% | 50-75% | 75-100% |           |           |
| < 25%                        | 6                                          | 11     | 0      | 0       | 0,7%      | 0%        |
| 25-50%                       | 44                                         | 335    | 123    | 0       | 7,9%      | 2,8%      |
| 50-75%                       | 0                                          | 59     | 471    | 305     | 19,5%     | 3,8%      |
| 75-100%                      | 0                                          | 0      | 9      | 203     | 0%        | 0,6%      |
| NRI dos pacientes com DAC    |                                            |        | 20,9%  |         |           |           |
| Controles sadios (n = 1322)  |                                            |        |        |         |           |           |
| < 25%                        | 65                                         | 36     | 0      | 0       | 2,7%      | 0%        |
| 25-50%                       | 186                                        | 504    | 88     | 0       | 6,7%      | 14,1%     |
| 50-75%                       | 0                                          | 60     | 268    | 79      | 6%        | 4,5%      |
| 75-100%                      | 0                                          | 0      | 1      | 35      | 0%        | 0,1%      |
| NRI controles                |                                            |        | 3,3%   |         |           |           |
| NRI total                    |                                            |        | 24,2%  |         |           |           |

DAC: doença arterial coronariana; NRI: Net Reclassification Improvement (melhora na reclassificação).

### Limitações do estudo

A principal utilidade clínica do ERG em nossa população observada foi uma melhora discreta na estratificação de risco. Comparado à estratificação de FRTs, o ERG parece ser uma melhor ferramenta para identificação de indivíduos em risco aumentado (maior que a média) para DAC. O número e o tipo de SNPs incluídos no estudo foram limitados e um número maior de SNPs de hits genéticos deve ser incluído em estudos futuros. No entanto, até o momento, a maior capacidade de se analisar múltiplos SNPs no ERG não foi traduzida em maior capacidade de predição de risco.

Finalmente, o presente estudo não incluiu análises gene-gene ou gene-ambiente. Tais análises aumentariam a significância estatística e, por isso, sua inclusão, bem como a de FRTs no ERG melhoraria nossa capacidade de prever o risco individualmente e com precisão.

### Conclusões

Um ERG baseado em múltiplas variantes de risco genético associou-se com risco aumentado de DCV em uma população portuguesa. Um ERG calculado com os 31 SNPs estudados apresentou associação significativa com DAC, e 25% dos indivíduos que carregam os alelos de maior risco têm, aproximadamente, 2,5 vezes maior risco para DAC em comparação àqueles situados no quartil mais baixo. O ERG promoveu uma pequena melhora na capacidade preditiva de risco em comparação ao modelo inicial, e pode melhorar a estratificação de risco individual. Esses resultados destacam o valor potencial de se incluir a informação genética aos modelos tradicionais.

### Agradecimentos

Agradecemos à Elsa Sousa, quem realizou todos os procedimentos administrativos, e à Rita Freitas (CIDEHUS,

Universidade de Évora, Portugal), quem revisou o manuscrito quanto à análise estatística.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Redação do manuscrito: Pereira A; Obtenção de dados: Pereira A, Freitas AI, Sousa AC, Brehm A; Análise e interpretação dos dados e Análise estatística: Pereira A, Freitas S, Henriques E, Rodrigues M; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Pereira A, Mendonça MI, Borges S, Brehm A, Reis RP.

### Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Andreia Pereira pela Universidade Nova de Lisboa.

### Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do SESARAM, EPE sob o número de protocolo 50/2012. 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. Lawrence C, Boerwinkle E. Gene-environment interactions and gene therapy in atherosclerosis. *Cardiol Rev*. 1994;2:130-7.
2. Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature*. 2007;447(7145):661-78.
3. Myocardial infarction redefined. A consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2000;21(18):1502-13.
4. Abdi H, Williams LJ. Principal component analysis. *WIREs Computacional Statistics*. 2010;2:433-59.
5. Mons U, Muezzinler A, Gellert C, Schöttker B, Abnet CC, Bobak M, et al; CHANCES Consortium. Impact of smoking and smoking cessation on cardiovascular events and mortality among older adults: meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies of the CHANCES consortium. *BMJ*. 2015;350:h1551.
6. 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;290(2):197.
7. Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486-97.
8. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, DeFronzo R, Kahn R, et al; Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26(11):3160-7.
9. National Institute of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute North American Association for the Study of Obesity. The Practical Guide: Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. NHLBI Obesity Education Initiative. Bethesda (MD); 2000. NIH Publication Number: 00-4084.
10. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement: validation and clinical application studies. *Hypertension*. 1995;26(3):485-90.
11. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988;44(3):837-45.
12. Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, Steyerberg EW. Extensions of net reclassification improvement calculations to measure usefulness of new biomarkers. *Stat Med*. 2011;30(1):11-21.
13. Humphries SE, Morgan L. Genetic risk factors for stroke and carotid atherosclerosis: insights into pathophysiology from candidate gene approaches. *Lancet Neurol*. 2004;3(4):227-35.
14. Mendonça I, Freitas AI, Sousa AC, Gomes S, Faria P, Drumond A, et al. Polymorphism of the ACE gene is associated with extent and severity of coronary disease. *Rev Port Cardiol* 2004;23(12):1605-11.
15. Keating BJ, Tischfield S, Murray SS, Bhargava T, Price TS, Glessner JT, et al. Concept, design and implementation of a cardiovascular gene-centric 50 k SNP array for large-scale genomic association studies. *PLoS One*. 2008;3(10):e3583.
16. McCarthy MI, Abecasis GR, Cardon LR, Goldstein DB, Little J, Ioannidis JP, et al. Genome-wide association studies for complex traits: consensus, uncertainty and challenges. *Nat Rev Genet*. 2008;9(5):356-69.
17. Samani NJ, Erdmann J, Hall AS, Hengstenberg C, Mangino M, Mayer B, et al; WTCCC and the Cardiogenics Consortium. Genomewide association analysis of coronary artery disease. *N Engl J Med* 2007;357(5):443-53.
18. Preuss M, König IR, Thompson JR, Erdman J, Absher D, Assimes TL, et al; CARDIoGRAM Consortium. Design of the Coronary ARtery Disease Genome-Wide Replication And Meta-Analysis (CARDIoGRAM) Study: A Genome-wide association meta-analysis involving more than 22 000 cases and 60 000 controls. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010;3(5):475-83.
19. Mendonça I, dos Reis RP, Pereira A, Café H, Serrão M, Sousa AC, et al. Associação independente da variante rs1333049, no locus 9p21, com a doença coronária, numa população portuguesa. *Rev Port Cardiol*. 2011;30(6):575-91.
20. Deloukas P, Kanoni S, Willenborg C, Farrall M, Assimes TL, Thompson JR, et al; CARDIoGRAMplusC4D Consortium. Large-scale association analysis identifies new risk loci for coronary artery disease. *Nat Genet*. 2013;45(1):25-33.
21. Roberts R. Genetics of coronary artery disease. *Circ Res*. 2014;114(12):1890-903.
22. Ripatti S, Tikkanen E, Orho-Melander M, Havulinna AS, Silander K, Sharma A, et al. A multilocus genetic risk score for coronary heart disease: case-control and prospective cohort analyses. *Lancet*. 2010;376(9750):1393-400.
23. Vaarhorst AA, Lu Y, Heijmans BT, Dollé ME, Böhringer S, Putter H, et al. Literature-based genetic risk scores for coronary heart disease: the Cardiovascular Registry Maastricht (CAREMA) prospective cohort study. *Circ Cardiovasc Genet*. 2012;5(2):202-9.
24. Thanassoulis G, Peloso GM, Pencina MJ, Hoffman U, Fox CS, Cupples LA. A genetic risk score is associated with incident cardiovascular disease and coronary artery calcium: the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Genet*. 2012;5(1):113-21.
25. Jansen H, Loley C, Lieb W, Pencina MJ, Nelson CP, Kathiresan S, et al; CARDIoGRAM consortium. Genetic variants primarily associated with type 2 diabetes are related to coronary artery disease risk. *Atherosclerosis*. 2015;241(2):419-26.
26. Webb TR, Erdmann J, Stirrups KE, Stitzel NO, Masca NG, Jansen H, et al. Systematic evaluation of pleiotropy identifies 6 further loci associated with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(7):823-36.



**Tabela Suplementar 1 – Lista das 33 variantes genéticas associadas com doença arterial coronariana, usadas para o desenvolvimento do escore de risco genético na população do estudo**

| ID SNP              | Gene mais próximo | Cr | Posição               | OR Genotípico (IC95%)            | Valor de p | OR Alélico (IC95%)  | Valor de p | MAF (%) | Mecanismo de ação potencial |
|---------------------|-------------------|----|-----------------------|----------------------------------|------------|---------------------|------------|---------|-----------------------------|
| rs1333049           | 9p21.3            | 9  | 22125504              | 1,147 (1,036-1,270)*             | 0,008      | 1,155 (1,041-1,282) | 0,007      | 45,8    | Celular                     |
| rs4977574           | CDKN2B            | 9  | 22098575              | 1,161 (1,049-1,286)*             | 0,004      | 1,172 (1,056-1,302) | 0,003      | 42,0    | Celular                     |
| rs618675            | GJA4              | 1  | 34922761              | 1,143 (0,792-1,649)*             | 0,475      | 1,046 (0,918-1,191) | 0,502      | 19,6    | Celular                     |
| rs17228212          | SMAD3             | 15 | 65245693              | 1,202 (0,888-1,629)*             | 0,234      | 1,025 (0,910-1,155) | 0,684      | 25,3    | Celular                     |
| rs17465637          | MIA3              | 1  | 222650187             | 1,088 (0,971-1,220)*             | 0,148      | 1,088 (0,971-1,220) | 0,147      | 28,6    | Celular                     |
| rs12190287          | TCF21             | 6  | 134256218             | 1,230 (1,100-1,375)*             | < 0,0001   | 1,226 (1,098-1,368) | 0,0003     | 32,7    | Celular                     |
| rs3825807           | ADAMTS7           | 15 | 76876166              | 1,073- (0,967-1,191)*            | 0,185      | 1,074 (0,967-1,194) | 0,181      | 41,2    | Celular                     |
| rs11556924          | ZC3HC1            | 7  | 130023656             | 1,227 (1,058-1,423)*             | 0,007      | 1,157 (1,037-1,290) | 0,009      | 34,3    | Celular                     |
| rs1332844           | PHACTR1           | 6  | 12927312              | 1,113 (1,003-1,235)*             | 0,044      | 1,113 (1,003-1,236) | 0,043      | 44,3    | Celular                     |
| rs2114580           | PCSK9             | 1  | 55167236              | 1,079 (0,821-1,417)*             | 0,587      | 0,974 (0,866-1,096) | 0,665      | 26,3    | Lipídios                    |
| rs3798220           | LPA               | 6  | 160540105             | 1,484 (1,212-1,816)*             | < 0,0001   | 2,167 (1,452-3,235) | < 0,0001   | 2,1     | Lipídios                    |
| rs20455             | KIF6              | 6  | 39357302              | 1,129 (0,896-1,424)*             | 0,306      | 1,060 (0,949-1,184) | 0,302      | 32,8    | Lipídios                    |
| rs7412/<br>rs429358 | APOE <sup>1</sup> | 19 | 44908822/<br>44908684 | 1,261 (1,062-1,497) <sup>#</sup> | 0,008      | 1,231 (1,056-1,435) | 0,008      | 13,4    | Lipídios                    |
| rs964184            | ZNF259            | 11 | 116778201             | 1,131 (0,986-1,298)*             | 0,078      | 1,130 (0,986-1,295) | 0,079      | 17,7    | Lipídios                    |
| rs599839            | PSRC1             | 1  | 109279544             | 1,059 (0,933-1,203)*             | 0,375      | 1,058 (0,933-1,201) | 0,379      | 21,4    | Lipídios                    |
| rs1801133           | MTHFR 677         | 1  | 11796321              | 1,178 (1,017-1,365) <sup>#</sup> | 0,029      | 1,114 (0,998-1,243) | 0,055      | 33,5    | Oxidação                    |
| rs1801131           | MTHFR 1298        | 1  | 11794419              | 0,944 (0,816-1,093) <sup>#</sup> | 0,443      | 0,958 (0,854-1,075) | 0,465      | 28,0    | Oxidação                    |
| rs705379            | PON -108          | 7  | 96324583              | 1,135 (0,950-1,355) <sup>#</sup> | 0,163      | 1,068 (0,962-1,184) | 0,217      | 46,4    | Oxidação                    |
| rs662               | PON 192           | 7  | 95308134              | 0,836 (0,652-1,072)*             | 0,157      | 0,927 (0,828-1,037) | 0,186      | 30,1    | Oxidação                    |
| rs854560            | PON 55            | 7  | 95316772              | 1,161 (1,044-1,290)*             | 0,006      | 1,161 (1,044-1,290) | 0,006      | 40,4    | Oxidação                    |
| rs6922269           | MTHFD1L           | 6  | 150931849             | 1,067 (0,804-1,416)*             | 0,653      | 0,996 (0,887-1,118) | 0,943      | 27,3    | Oxidação                    |
| rs5186              | AT1R              | 3  | 148742201             | 1,245 (0,906-1,710)*             | 0,177      | 1,062 (0,942-1,198) | 0,323      | 24,7    | SRA                         |
| rs699               | AGT               | 1  | 230710048             | 0,932 (0,798-1,090) <sup>#</sup> | 0,380      | 0,969 (0,873-1,076) | 0,552      | 42,9    | SRA                         |
| rs4340              | ACE               | 17 | 61565892              | 1,165 (1,001-1,355)*             | 0,048      | 1,083 (0,973-1,205) | 0,143      | 38,1    | SRA                         |
| rs4402960           | IGF2BP2           | 3  | 185793899             | 1,124 (0,876-1,443)*             | 0,358      | 1,020 (0,911-1,141) | 0,736      | 30,8    | Diab/Obes                   |
| rs1326634           | SLC30A8           | 8  | 117172544             | 1,213 (0,914-1,609) <sup>#</sup> | 0,181      | 1,081 (0,961-1,217) | 0,195      | 25,8    | Diab/Obes                   |
| rs266729            | ADIPOQ            | 3  | 186841685             | 1,209 (1,041-1,403) <sup>#</sup> | 0,013      | 1,165 (1,030-1,318) | 0,015      | 23,3    | Diab/Obes                   |
| rs7903146           | TCF7L2            | 10 | 112998590             | 0,961 (0,862-1,072)*             | 0,480      | 0,962 (0,863-1,072) | 0,482      | 35,3    | Diab/Obes                   |
| rs17782313          | MC4R              | 18 | 60183864              | 1,314 (0,931-1,855)*             | 0,120      | 1,016 (0,896-1,152) | 0,806      | 21,6    | Diab/Obes                   |
| rs1801282           | PPARG             | 3  | 12351626              | 1,427 (0,717-2,843) <sup>#</sup> | 0,309      | 1,164 (0,970-1,396) | 0,102      | 8,8     | Diab/Obes                   |
| rs1884613           | HNF4A             | 20 | 44351775              | 1,159 (0,987-1,360) <sup>#</sup> | 0,072      | 1,106 (0,960-1,273) | 0,163      | 16,2    | Diab/Obes                   |
| rs8050136           | FTO               | 16 | 53782363              | 1,194 (1,026-1,390) <sup>#</sup> | 0,022      | 1,129 (1,016-1,255) | 0,025      | 39,7    | Diab/Obes                   |
| rs1376251           | TAS2R 50          | 12 | 11030119              | 1,556 (0,767-3,155)*             | 0,217      | 1,080 (0,920-1,267) | 0,349      | 11,9    | Diab/Obes                   |

SNP: Polimorfismo de nucleotídeo único; Cr: cromossomo; OR: Odds Ratio; IC: intervalo de confiança; MAF: frequência do alelo menos comum; SRA: sistema renina-angiotensina; Diab/Obes: Diabetes/Obesidade; \*Modelo aditivo; #Modelo recessivo; #Modelo dominante; <sup>1</sup>Resultante de um haplótipo. A tabela apresenta a os loci de susceptibilidade para doença arterial coronariana, ORs genotípico e alélico e valores p para o principal SNP dentro de cada locus obtidos de estudos de associação genômica ampla e estudos de genes candidatos. ORs genotípicos apresentados para os modelos aditivo, recessivo e dominante. O mecanismo de ação potencial baseia-se no que já se sabe sobre a função do gene, incluindo fatores "celulares" (genes associados com ciclo celular, migração celular e inflamação); "Oxidação" (genes envolvidos no status pró-oxidativo e fatores de risco modificáveis tais como metabolismo dos "Lipídios" ("SRA") e Diabetes/Obesidade.

**Tabela Suplementar 2** – Regressão logística e respectivos odds ratio (OR), e curvas ROC com respectivas áreas sob a curva (AUC) para os modelos de escore de risco genético

| Modelos de ERG               | OR (IC95%)         | Valor de p <sup>1</sup> | AUC (IC95%)        | Sensibilidade (%) | Especificidade (%) | Valor de p <sup>2</sup> |
|------------------------------|--------------------|-------------------------|--------------------|-------------------|--------------------|-------------------------|
| Multiplicativo               | 1,78 (1,52 – 2,10) | < 0,0001                | 0,61 (0,59 – 0,62) | 54,0              | 62,3               | < 0,0001                |
| Aditivo                      | 1,06 (1,04 – 1,09) | < 0,0001                | 0,56 (0,54 – 0,58) | 58,7              | 50,5               | < 0,0001                |
| Ponderado (Melhor OR)        | 1,02 (0,94 – 1,10) | 0,660                   | 0,57 (0,55 – 0,59) | 41,0              | 70,3               | < 0,0001                |
| Ponderado (Beta)             | 2,23 (1,88 – 2,65) | < 0,0001                | 0,60 (0,58 – 0,61) | 43,0              | 71,5               | < 0,0001                |
| Ponderado (OR da literatura) | 1,35 (1,12 – 1,62) | 0,001                   | 0,54 (0,52 – 0,55) | 53,4              | 54,1               | 0,008                   |
| Ponderado (clássico)         | 3,01 (2,32 – 3,89) | < 0,0001                | 0,59 (0,57 – 0,61) | 59,4              | 54,4               | < 0,0001                |

ROC: Característica de Operação do Receptor; AUC: Área sob a curva; ERG: escore de risco genético; IC: Intervalo de Confiança; Valor de P<sup>1</sup>: obtido por regressão logística para avaliar OR; valor p<sup>2</sup>: obtido pela curva ROC para verificar a significância estatística da área sob a curva. Significância estatística  $p < 0,05$ .

## Risco Genético em Doença Arterial Coronariana

### *Genetic Risk in Coronary Artery Disease*

Paula F. Martinez<sup>1</sup> e Marina P. Okoshi<sup>2</sup>

Faculdade de Fisioterapia da Universidade de Mato Grosso do Sul,<sup>1</sup> Campo Grande, MS - Brasil

Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP),<sup>2</sup> Botucatu, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: *Análise de Risco Genético da Doença Arterial Coronariana em um Estudo Populacional em Portugal, Usando um Score de Risco Genético com 31 Variantes*

A doença arterial coronariana (DAC) é a principal causa de morte no mundo, sendo mais comumente causada por aterosclerose nas artérias coronárias. A DAC tem etiologia complexa, devendo-se principalmente a uma combinação de fatores de risco tradicionais e predisposição genética. Os fatores de risco tradicionais incluem diabetes tipo 2, dislipidemia, hipertensão arterial e tabagismo.<sup>1</sup> Entretanto, esses fatores não são suficientes para identificar indivíduos assintomáticos com alto risco e não explicam todos os casos de DAC. A influência da hereditariedade na suscetibilidade à DAC é responsável por 40% a 50% dos casos.<sup>2</sup>

Polimorfismos são variações genéticas comuns, presentes em mais de 1% da população.<sup>3</sup> O polimorfismo é uma substituição de nucleotídeo que não altera a estrutura primária do aminoácido da proteína resultante.<sup>3</sup> O polimorfismo de nucleotídeo único (SNP, sigla em inglês) é uma variação no DNA em um único nucleotídeo que ocorre em posição específica do genoma. O SNP pode ser um marcador de suscetibilidade a doença.<sup>3</sup> Populações de indivíduos saudáveis e afetados podem ser avaliadas por genotipagem de SNP em um gene e suas sequências reguladoras.<sup>4</sup> Estudos de associação genômica ampla (GWAS, sigla em inglês) foram usados para criar escores de risco genético para melhorar a predição de risco de DAC.<sup>4-6</sup> Entretanto, seu valor como preditor independente de risco para DAC não é claro.

Nesta edição dos *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, Pereira et al.,<sup>7</sup> apresentam interessante estudo sobre a geração de um escore de risco genético multilocus baseado em variantes comuns já associadas com DAC. Os autores avaliaram se o escore de risco genético era independente dos fatores de risco tradicionais

e se aprimorava a predição de risco de DAC em comparação ao modelo usando apenas o modelo com fatores de risco tradicionais.

Após avaliar dados do Instituto Nacional de Pesquisa do Genoma Humano, os autores analisaram 33 variantes genéticas previamente associadas com DAC. A população estudada foi selecionada do GENEMACOR (*GENES in a population from the Portuguese island of MAdeira with CORonary artery disease*), um estudo populacional caso-controle com 1.566 casos e 1.322 controles. O risco coronariano foi determinado por análise de regressão logística. Duas curvas ROC foram construídas, uma com e outra sem o escore de risco genético, sendo o teste de DeLong usado para compará-las. A área sob a curva ROC do fator de risco tradicional foi estimada em 0,72, que estatisticamente aumentou para 0,74 quando o escore de risco genético foi adicionado, revelando melhor adequação do modelo. A força do estudo está na avaliação de amostra grande e homogênea, pois apenas residentes permanentes da Ilha da Madeira foram incluídos.

Os escores de risco genético têm sido muito estudados, resultando em grande progresso para a melhor compreensão do papel da influência genética na DAC e da função de cada novo *locus*.<sup>4,8-13</sup> Entretanto, o papel da maioria das variantes genéticas no desenvolvimento da doença permanece desconhecido.<sup>10</sup> Além disso, a presença ou ausência de um fator de risco tradicional pode determinar se um fator genético vai contribuir ou não para a doença.<sup>5</sup>

Embora no estudo de Pereira et al.,<sup>7</sup> a adição do escore de risco genético tenha resultado em um escore estatisticamente superior para a identificação de pacientes de alto risco, a diferença entre as duas curvas de fator de risco foi pequena. Portanto, considerando o baixo controle dos fatores de risco tradicionais na população geral e o alto custo financeiro envolvido na determinação de escores de risco genético, é importante manter o foco na prevenção e no controle dos fatores de risco tradicionais até que o papel dos escores de risco genético seja melhor esclarecido.

### Palavras-chave

Doença da Artéria Coronária/genética; Polimorfismo Genético; Estudo de Associação Genômica Ampla.

**Correspondência:** Marina P. Okoshi •

Departamento de Clínica Médica. Rubião Júnior, S/N. CEP 18618-000, Rubião Júnior, Botucatu, SP – Brasil  
E-mail: mpoliti@fmb.unesp.br

**DOI:** 10.5935/abc.20180130

### Agradecimento

Agradecemos a Colin Edward Knaggs pela editoração em inglês. Financiamento por Fundect/MS (Proc. n. 23/200.495/2014) e CNPq (Proc. n. 308674/2015-4).

### Referências

1. Erdmann J, Kessler T, Munoz Venegas L, Schunkert H. A decade of genome-wide association studies for coronary artery disease: The challenges ahead. *Cardiovasc Res*. Mar 30. [Epub ahead of print].
2. Myers RH, Kiely DK, Cupples LA, Kannel WB. Parental history is an independent risk factor for coronary artery disease: the framingham study. *Am Heart J*. 1990;120(4):963-9.
3. Nabel EG. Principles of cardiovascular molecular biology and genetics. In: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P. (editors). *Braunwald's heart disease. a textbook of cardiovascular disease*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p. 57-69.
4. McPherson R, Tybjaerg-Hansen A. Genetics of coronary artery disease. *Circ Res*. 2016;118(4):564-78.
5. Björkegren JLM, Kovacic JC, Dudley JT, Schadt EE. Genome-wide significant loci: How important are they? Systems genetics to understand heritability of coronary artery disease and other common complex disorders. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(8):830-45.
6. Borghini A, Andreassi MG. Genetic polymorphisms offer insight into the causal role of microRNA in coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2018 Feb;269:63-70.
7. Pereira A, Mendonça MI, Borges S, Freitas S, Henriques E, Rodrigues M, et al. Genetic risk analysis of coronary artery disease in a population-based study in Portugal, using a genetic risk score of 31 variants. *Arq Bras Cardiol*. 2018; 111(1):50-61.
8. Zhao C, Zhu P, Shen Q, Jin L. Prospective association of a genetic risk score with major adverse cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(51):e9473.
9. Guo Y, Wang F, Li L, Gao H, Arckacki S, Wang LZ, et al. Genome-wide linkage analysis of large multiple multigenerational families identifies novel genetic loci for coronary artery disease. *Sci Rep*. 2017;7(1):5472.
10. Yao C, Chen BH, Joehanes R, Otlu B, Zhang X, Liu C, et al. Integromic analysis of genetic variation and gene expression identifies networks for cardiovascular disease phenotypes. *Circulation*. 2015;131(6):536-49.
11. Howson JM, Zhao W, Barnes DR, Ho WK, Young R, Paul DS, et al. Fifteen new risk loci for coronary artery disease highlight arterial-wall-specific mechanisms. *Nat Genet*. 2017;49(7):1113-9.
12. LeBlanc M, Zuber V, Andreassen BK, Witte EL, Zeng L, Bettella F, et al. Identifying novel gene variants in coronary artery disease and shared genes with several cardiovascular risk factors. *Circ Res*. 2016;118(1):83-94.
13. Fairbrozy RH, White J, Palmen J, Kalea AZ, Humphries SE. Identification of the functional variant(s) that explain the low-density lipoprotein receptor (LDLR) GWAS SNP rs6511720 association with lower LDL-C and risk of CHD. *PLoS One*. 2016;11(12):e0167676.



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

# Efeitos da Coexistência de Diabetes Tipo 2 e Hipertensão sobre a Variabilidade da Frequência Cardíaca e Capacidade Cardiorrespiratória

*Effects of Coexistence Hypertension and Type II Diabetes on Heart Rate Variability and Cardiorespiratory Fitness*

Daniela Bassi,<sup>1</sup> Ramona Cabiddu,<sup>2</sup> Renata G. Mendes,<sup>2</sup> Natália Tossini,<sup>2</sup> Vivian M. Arakelian,<sup>3</sup> Flávia C. R. Caruso,<sup>2</sup> José C. Bonjorno Júnior,<sup>4</sup> Ross Arena,<sup>5</sup> Audrey Borghi-Silva<sup>2</sup>

Departamento de Fisioterapia, Universidade Ceuma,<sup>1</sup> São Luís, MA - Brasil

Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos,<sup>2</sup> São Carlos, SP - Brasil

Departamento de Fisioterapia, Universidade Nove de Julho,<sup>3</sup> São Paulo, SP - Brasil

Departamento de Medicina, Universidade Federal de São Carlos,<sup>4</sup> São Carlos, SP - Brasil

Departamento de Fisioterapia, Universidade de Illinois em Chicago,<sup>5</sup> Chicago, IL - EUA

## Resumo

**Fundamento:** A diabetes mellitus tipo 2 (DM2) está associada com disfunção autonômica cardíaca, que é um preditor independente de mortalidade em doenças crônicas. No entanto, ainda não se sabe se a coexistência de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e DM2 altera a modulação cardíaca autonômica.

**Objetivos:** O objetivo deste estudo foi avaliar a influência de HAS sobre a modulação da função autonômica cardíaca e capacidade cardiopulmonar em indivíduos com DM2.

**Métodos:** 60 pacientes de ambos os sexos foram avaliados e alocados em dois grupos; pacientes DM2 ( $n = 32$ ;  $51 \pm 7,5$  anos) e pacientes DM2 + HAS ( $n = 28$ ;  $51 \pm 6,9$  anos). Intervalos RR foram obtidos durante repouso e em posição supina. Índices lineares e não lineares da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) foram registrados utilizando-se o programa Kubios HRV software. A troca gasosa pulmonar foi medida a cada inspiração, utilizando-se um sistema telemétrico portátil durante o teste incremental máximo de exercício em cicloergômetro. A análise estatística incluiu o teste Shapiro-Wilk seguido do teste *t* de Student, a correlação de Pearson e a regressão linear.

**Resultados:** Encontramos que pacientes do grupo DM2+HAS apresentaram valores mais baixos de intervalos RR (801,1 vs 871,5 ms), entropia de Shannon (3,0 vs 3,2) e DP1 da dimensão fractal em comparação aos pacientes do grupo DM2. Foram encontradas correlações negativas entre alguns índices não lineares da VFC e índices da capacidade do exercício.

**Conclusão:** A HAS afeta negativamente a função autonômica cardíaca em pacientes diabéticos, os quais já são propensos a desenvolverem disfunção autonômica. Estratégias são necessárias para melhorar a função autonômica cardíaca nessa população. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(1):64-72)

**Palavras-chave:** Hipertensão/prevalência; Diabetes Mellitus Tipo 2; Doenças Cardiovasculares; Fatores de Risco; Sistema Nervoso Autônomo; Frequência Cardíaca.

## Abstract

**Background:** Type 2 diabetes Mellitus (T2DM) is associated with cardiac autonomic dysfunction, which is an independent predictor of mortality in chronic diseases. However, whether the coexistence of systemic arterial hypertension (HTN) with DM2 alters cardiac autonomic modulation remains unknown.

**Objective:** The aim of this study was to evaluate the influence of HTN on cardiac autonomic modulation and cardiorespiratory fitness in subjects with DM2.

**Methods:** 60 patients of both genders were evaluated and allocated to two groups: DM2 patients ( $n = 32$ ;  $51 \pm 7.5$  years old) and DM2 + HTN patients ( $n = 28$ ;  $51 \pm 6.9$  years old). RR intervals were obtained during rest in supine position. Linear and nonlinear indices of heart rate variability (HRV) were computed using Kubios HRV software. Pulmonary gas exchange was measured breath-by-breath, using a portable telemetric system during maximal incremental exercise testing on a cycle ergometer. Statistical analysis included Shapiro-Wilk test followed by Student's *t* Test, Pearson correlation and linear regression.

**Results:** We found that patients in the DM2+HTN group showed lower values of mean RR intervals (801.1 vs 871.5ms), Shannon entropy (3 vs 3.2) and fractal dimension SD 1 (9.5 vs 14.5), when contrasted with patients in the DM2 group. Negative correlations were found between some HRV nonlinear indices and exercise capacity indices.

**Conclusion:** HTN negatively affects the cardiac autonomic function in diabetic patients, who are already prone to develop autonomic dysfunction. Strategies are need to improve cardiac autonomic functionality in this population. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(1):64-72)

**Keywords:** Hypertension/prevalence; Diabetes Mellitus, Type 2; Cardiovascular Diseases; Risk Factors; Autonomic Nervous System; Heart Rate.

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

Correspondência: Daniela Bassi •

Rua Francisco Marigo, 1188 - Jardim Cruzeiro do Sul, CEP 13.572.090. São Carlos, SP - Brasil

Email: danielabassifisio@gmail.com

Artigo recebido em 13/09/2017, revisado em 26/12/2017, aceito em 14/03/2018

DOI: 10.5935/abc.20180105

## Introdução

A prevalência de hipertensão em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é de até três vezes maior que em pacientes sem DM2.<sup>1</sup> A coexistência de hipertensão em pacientes diabéticos aumenta significativamente a probabilidade do desenvolvimento de doença cardiovascular (DCV).<sup>2</sup>

A associação entre essas duas condições pode causar efeitos deletérios sobre o sistema cardiovascular, acelerando o processo de aterosclerose envolvido tanto no DM2 como na hipertensão.<sup>3</sup> Além disso, sabe-se que a neuropatia autonômica cardíaca (NAC), que resulta de danos nas fibras autonômicas que inervam o coração e vasos sanguíneos, é uma séria complicação da DM2 e hipertensão arterial sistêmica (HAS).<sup>4,5</sup>

O sistema nervoso autonômico tem papel importante no sistema circulatório e na regulação da pressão sanguínea.<sup>6</sup> Danos nas fibras autonômicas que inervam o coração e os vasos sanguíneos levam a anormalidades no controle da frequência cardíaca (FC) e dinâmica vascular.<sup>7</sup> Análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é uma ferramenta amplamente utilizada para avaliar a regulação autonômica cardíaca.<sup>8</sup> Essa análise é comumente realizada por modelos lineares, tais como domínio no tempo e análise espectral. No entanto, métodos não lineares foram propostos como novas ferramentas para investigar a complexidade da dinâmica da FC.<sup>9</sup>

Muitos estudos já relataram que uma VFC reduzida está associada com várias doenças, incluindo DCVs, tais como hipertensão<sup>10</sup> e diabetes.<sup>11</sup> Contudo, apesar da evidência de que a VFC esteja diminuída na presença de qualquer uma dessas condições, ainda não se sabe se está alterada na coexistência de DM2 e HAS.

Além disso, já está bem estabelecido que a capacidade de exercício, a qual é um forte preditor de mortalidade cardiovascular e mortalidade geral,<sup>12</sup> está reduzida em pacientes com DM2 em comparação a indivíduos não diabéticos<sup>13</sup> e a indivíduos hipertensos.<sup>14</sup> Apesar de se desconhecer as causas dessa redução, uma desregulação na função autonômica cardíaca pode ter papel importante no desenvolvimento de doenças cardíacas em pacientes diabéticos, consequentemente afetando a capacidade de exercício.<sup>15</sup>

Recentemente, novas variáveis obtidas no teste de exercício cardiopulmonar (TECP), tais como potência circulatória (PC) (do inglês *circulatory power*) e potência ventilatória (PV) (*ventilatory power*) têm sido usadas na avaliação clínica de pacientes com insuficiência cardíaca como importantes marcadores de limitação no exercício.<sup>16</sup> Esses índices poderiam fornecer uma medida valiosa da função cardiopulmonar na coexistência de DM2 e HAS.

Considerando essa lacuna no conhecimento, o objetivo primário neste estudo foi avaliar a modulação autonômica cardíaca em pacientes com DM2 com e sem HAS. O objetivo secundário foi verificar se os índices de VFC correlacionam-se com a capacidade de exercício nesses pacientes.

Nossa hipótese é a de que pacientes com DM2 e HAS teriam controle autonômico cardíaco em comparação a pacientes diabéticos e que existiria uma correlação entre os índices de VFC e a capacidade de exercício.

## Métodos

### Delineamento

O presente estudo é um estudo transversal.

### Participantes

Um total de 60 pacientes (média  $\pm$  DP  $51 \pm 7$  anos; 42 homens e 18 mulheres) diagnosticados com DM2, acompanhados no ambulatório cardiovascular da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), concordaram em participar do estudo. Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com a presença de HAS: 1) DM2 ( $n = 32$ ; 20 homens e 12 mulheres) e DM2 + HAS ( $n = 28$ ; 20 homens e 8 mulheres). O tempo de DM2 e HAS foi registrado com base no relato dos próprios pacientes. Os experimentos foram conduzidos no Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar da UFSCar.

Os critérios de inclusão para ambos os grupos consistiram em idade entre 40 e 60 anos e com diagnóstico clínico de DM2 – estabelecido com base na glicemia de jejum e na hemoglobina A1c (HbA1c), de acordo com diretrizes atuais – em uso de hipoglicemiantes e clinicamente estáveis por no mínimo 6 meses. Todos os pacientes eram sedentários (relatado pelos pacientes). No grupo DM2 + HAS, os indivíduos diabéticos apresentavam diagnóstico clínico de HAS e estavam em terapia hipoglicemiante e hipertensiva. Os critérios de exclusão foram história de doença coronariana ou outras doenças respiratórias concomitantes.

### Registro do intervalo RR

Os intervalos RR foram registrados continuamente utilizando-se um sistema de telemetria Polar S810i (Polar Electro Oy, Kempele, Finlândia), a uma taxa de 500Hz, e esses foram usados para obtenção dos índices de VFC. O sinal do intervalo RR foi registrado continuamente durante 10 minutos, com paciente em repouso, posição supina, e respiração espontânea. Os participantes foram instruídos a não conversarem desnecessariamente durante a avaliação para se evitar interferência no sinal da frequência cardíaca.

### Análise da VFC

Os sinais do intervalo RR foram transferidos para um microcomputador e revistos por um examinador independente para verificar a qualidade dos sinais e detectar qualquer anormalidade. Os segmentos que apresentaram qualquer anormalidade foram descartados. Os dados foram transferidos para o programa de análise de VFC Kubios (MATLAB, versão 2 beta, Kuopio, Finlândia) e uma série (estável e livre de artefatos) de 256 intervalos RR sequenciais foram selecionados e analisados. Para avaliar os tacogramas, foi usada uma abordagem multivariada, que permite uma avaliação abrangente da função autonômica cardíaca.

As propriedades dinâmicas não lineares da VFC foram analisadas calculando-se entropia aproximada (EnAp),<sup>17</sup> dimensão de correlação (DC)<sup>18</sup> e gráfico de Poincaré.<sup>19</sup> A EnAp quantifica a regularidade das séries de tempo e representa um único index da complexidade e previsibilidade

do sinal. Valores elevados de EnAp indicam alta regularidade, enquanto que valores mais baixos indicam um sinal mais regular. Assim, valores mais altos de EnAp refletem melhor estado de saúde e da função cardíaca.<sup>17</sup> A DC representa uma medida de dimensionalidade do espaço ocupado pelos vetores de estado ou o número de graus de liberdade de uma série temporal, também referido como dimensão fractal. Um DC mais alto reflete maior grau de liberdade do nóculo sinoatrial cardíaco e, portanto, uma maior gama de respostas adaptativas possíveis aos estímulos internos e externos em um meio de constantes mudanças.<sup>20</sup>

Os gráficos de Poincaré foram construídos para cada série de intervalo RR e os seguintes descritores foram computados: (i) DP1 – desvio padrão medindo a dispersão dos pontos perpendicular à linha de identidade. Esse parâmetro é geralmente interpretado como uma medida de VFC em curto prazo, influenciado principalmente por arritmia sinusal respiratória (modulação parassimpática); e (ii) DP2 – desvio padrão medindo a dispersão dos pontos ao longo da linha de identidade, interpretado como uma medida da VFC de longo e de curto prazo. A entropia de Shannon (ES) foi computada para quantificar o grau de complexidade de distribuição da distribuição das amostras dos sinais.<sup>21</sup>

Parâmetros de VFC no domínio tempo foram calculados, incluindo: (i) média e desvio padrão dos intervalos RR (RR DP), em ms; (ii) raiz quadrada das médias do quadrado das diferenças dos intervalos RR sucessivos (RMSSD), em ms; e (iii) parâmetros geométricos, incluindo a integral do histograma dos intervalos RR dividida pela altura do histograma (RR tri index), e a largura da base do histograma (TINN), em ms. Uma análise espectral foi realizada nos tacogramas, para calcular o poder espectral na banda de frequência entre 0,03 Hz e 0,14 Hz (banda de alta frequência), ambos expressos em unidades normalizadas.<sup>22</sup> STD-RR representa o índice máximo da VFC e reflete todos os componentes cíclicos responsáveis pela variabilidade no período de registro; RMSSD reflete alterações no tônus autonômico mediado predominantemente pelo nervo vago; os índices geométricos da VFC são uma estimativa da VFC global. Contudo, os valores de referência para esses parâmetros disponíveis na literatura foram obtidos de indivíduos saudáveis com idade entre 40 e 60 anos - RMSSD entre 33,39 e 28,77 (ms) para homens e de 30 a 25,80 (ms) para mulheres; HFnu de 22,85 a 24,51 para homens e de 27,74 a 27,94 para mulheres; LFnu de 77,07 a 75,49 para homens e de 72,26 a 72,06 para mulheres; LF/HF de 3,36 a 3,08 para homens e de 2,60 a 2,58 para mulheres.<sup>23</sup> Valores de referência para as variáveis não lineares também estão disponíveis apenas para a mesma idade – DP1 de 24,01 a 20,56 para homens e 21,55 a 18,44 (ms) para mulheres, e DP2 de 198,61 a 185,20 para homens e de 176,15 a 165,41 (ms) para mulheres.<sup>24</sup>

### Exames laboratoriais

As amostras de sangue foram obtidas após uma noite de jejum. A HbA1c foi medida em um laboratório central por cromatografia líquida de alta performance de troca iônica (Variant II, Bio Rad, Berkeley, Califórnia), combinado a um método com detector por fluorescência certificado pelo *National Glycohemoglobin Standardization Program*.<sup>25</sup>

A resistência insulínica foi avaliada pelo HOMA-IR, pela fórmula  $\text{Iglicose plasmática (mg/dL)} \times \text{insulina plasmática de jejum } (\mu\text{U/ml}) / 22,5$ .<sup>25</sup> Glicose plasmática foi medida por método enzimático utilizando o analisador automático AU 680® (Beckman Coulter, Suarlée, Namur, Bélgica), e a insulina plasmática de jejum foi medida por quimioluminescência (UniCel® DxI 800, Pasadena, Califórnia, EUA). Colesterol total (C-total), colesterol relacionado à lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), colesterol relacionado à lipoproteína de alta densidade (HDL-C), e triglicerídeos foram medidos por método enzimático pelo AU 680® (Beckman Coulter, Suarlée, Namur, Bélgica). Critérios da Sociedade Brasileira de Diabetes foram usados como referência para indicação de controle metabólico – HbA1c 7% ou 53 mmol/mol e glicemia de jejum < 110 mg/dL.<sup>26</sup>

### Teste de exercício cardiorrespiratório

Teste incremental (limitado por sintomas) foi realizado com um ergômetro (Recumbent Corival of MedGraphics - Minnesota, EUA). A troca de gases e as variáveis ventilatórias foram registradas durante o teste por um sistema computacional calibrado (Sistema Analítico Metabólico Greenhouse – módulo telemétrico para estudos de campo - Oxycon-Mobile, Jaeger, Hoechberg, Alemanha).

No dia anterior do TECP, os indivíduos foram levados para a sala de teste para familiarização dos procedimentos e equipamentos. Todos foram orientados para: (i) evitarem bebidas contendo cafeína e bebidas alcoólicas ou qualquer outro estimulante (bebidas, alimentos ou medicamentos) na noite anterior e no dia da coleta de dados; e (ii) não realizarem atividades que demandassem esforço físico moderado ou intenso no dia anterior ao da coleta de dados. Os testes foram realizados em condições de umidade relativa do ar e temperatura controladas. Antes do TECP, o protocolo de exercício foi descrito para cada participante por um membro do grupo.<sup>27</sup>

O  $\text{VO}_2$  máximo foi definido como o valor mais alto durante os últimos 15 segundos de exercício.<sup>28</sup> Para a ventilação média foi considerada a média de períodos de 15 segundos para  $\text{V}_E$  e  $\text{VCO}_2$  no início e pico do exercício em um editor de planilhas (Microsoft Excel, Microsoft Corp., Bellevue, WA, EUA).

### Desfechos analisados

**Desfecho primário:** Os desfechos primários foram os índices da VFC que refletem a função autonômica cardíaca.

**Desfecho secundário:** Como medida secundária, a capacidade do exercício foi avaliada por PC e PV. Ambos podem ser usados como preditores de mortalidade e prognóstico, conforme demonstrado anteriormente.<sup>16</sup>

### Análise estatística

Os dados são apresentados em média  $\pm$  DP. Todos foram verificados quanto à normalidade, e as comparações entre os grupos (DM2 vs DM2+HAS) foram realizadas por testes t não pareados. As variáveis categóricas foram apresentadas como porcentagem (número absoluto), e comparações

dessas variáveis entre os grupos foram realizadas pelo teste do qui-quadrado. Análises estatísticas foram realizadas pelo programa Statistica 5.5 (StatSoft Inc., Tulsa, EUA).

O coeficiente de correlação de Pearson foi utilizado para avaliar a relação entre índices lineares e não lineares e variáveis cardiorrespiratórias. A magnitude das correlações foi determinada considerando-se a seguinte classificação –  $r \leq 0,35$  baixa ou fraca;  $0,36 \leq r \leq 0,67$  moderado;  $r \geq 0,68$  forte ou alto;  $r \geq 0,9$  muito alto;  $r = 1$  e perfeito.<sup>29</sup> A probabilidade de um erro tipo I foi estabelecida em 5% para todos os testes ( $\alpha = 0,05$ ).

## Resultados

### Características dos indivíduos

Um total de 60 pacientes foram avaliados em um período de 1 ano. A Tabela 1 mostra as características clínicas dos indivíduos dos dois grupos (DM2 e DM2+HAS).

Não houve diferenças significativas de características basais entre os grupos (idade, altura, duração da DM2). No entanto, o IMC foi mais alto nos pacientes com ambas as doenças ( $p = 0,03$ ), embora nenhum outro teste tenha sido realizado para melhor caracterizar a composição corporal dos participantes. Não houve diferenças significativas quanto aos outros fatores de risco para DVC e ao uso de hipoglicemiantes orais. Além disso, níveis de insulina e o HOMA-IR foram significativamente mais altos no grupo DM2+HAS que no grupo DM2, o que indica maior resistência insulínica. Não houve diferenças significativas quanto à glicemia de jejum, C-total, C-LDL, C-HDL e HbA1c. Os índices de VFC estão apresentados na Tabela 2. Os valores médios dos intervalos RR e dos índices não lineares DP1, entropia de Shannon e EnAp foram significativamente mais baixos no grupo DM2+HAS quanto comparados ao DM2.

### Teste de exercício cardiopulmonar

A Tabela 3 mostra a comparação entre os grupos em relação aos picos das variáveis obtidas durante o TECP. Em comparação ao grupo DM2, o grupo DM2+HAS apresentou valores significativamente mais altos de pico da pressão arterial sistólica (PAS) ( $p = 0,05$ ) e de pressão arterial diastólica (PAD) em repouso ( $p = 0,02$ ).

Considerando somente o grupo DM2, observamos que a EnAp influenciou a inclinação ( $R^2 = -0,40$ ,  $p < 0,05$ ) e a CV ( $R^2 = -0,48$ ,  $p < 0,02$ ) (Figura 1). Quando os dois grupos foram considerados, observamos que os índices não lineares influenciaram a CV ( $R^2 = -0,10$ ,  $p < 0,03$ ) e a inclinação de  $V_e/VCO_2$  ( $R^2 = -0,08$ ,  $p < 0,05$ ) (Figura 2).

Não houve diferença entre os grupos quanto ao  $VO_{2r}$ ,  $VCO_{2r}$ , à taxa de troca respiratória (RER), inclinação, PC e PV. A análise de regressão *stepwise* foi realizada para avaliar possíveis influências dos índices de VFC sobre as variáveis do TECP, o que ocorreu com três das variáveis, influenciadas pelos fatores de risco. Ainda, as seguintes influências foram determinadas – a inclinação foi influenciada pelo DP1 (efeitos de interação:  $R^2 = -0,28$ ,  $p < 0,005$ ) e a CV ( $R^2 = -0,32$ ,  $p < 0,03$ ), quando ambos os grupos foram considerados juntos.

## Discussão

### Resumo dos achados

Os principais achados do presente estudo foram: (i) indivíduos com DM2 associada à HAS, mesmo controlada, mostraram maior disfunção na dinâmica linear e não linear da FC em comparação aos pacientes somente com DM2; (ii) novos parâmetros obtidos do TECP. Em nosso conhecimento, este é o primeiro estudo a enfatizar a importância clínica da avaliação precoce da função do sistema nervoso cardíaco, uma vez que a associação entre DM2 e HAS altera a modulação autonômica cardíaca.

### Relevância do presente estudo

Este é o primeiro estudo, em nosso conhecimento, a avaliar a dinâmica linear e não linear da VFC na coexistência de HAS e DM2. Estudos prévios relataram disfunção autonômica cardíaca em indivíduos diabéticos e em indivíduos hipertensos;<sup>30</sup> o estudo é relevante ao mostrar uma influência simultânea de HAS e DM2 sobre os índices não lineares da VFC e sobre novos parâmetros obtidos no TECP. Além disso, a PV e a PC, índices que combinam parâmetros do TECP com hemodinâmica sistêmica durante o exercício representa medidas fisiológicas importantes relacionadas à capacidade de se responder, sinergicamente, à exaustão aeróbica. No presente estudo, esses índices mostraram-se como importantes marcadores de limitação cardiocirculatória ao exercício tanto no DM2 e como na HAS.

### Efeitos da coexistência de DM2 e HAS sobre a dinâmica linear e não linear da VFC

A VFC está reduzida em pacientes com DM2<sup>31</sup> e em pacientes com HAS,<sup>32</sup> e sua redução está associada com baixo prognóstico cardiovascular.<sup>33</sup> O desequilíbrio autonômico pode ser uma via comum final para morbidade e mortalidade aumentadas na presença de várias condições, incluindo DCV.<sup>34</sup>

Apesar de um estudo prévio<sup>35</sup> ter mostrado maior sensibilidade dos parâmetros domínio da frequência e domínio do tempo da VFC, neste estudo, não encontramos mudanças significativas nesses parâmetros. Roy e Ghatak,<sup>36</sup> em um estudo com pacientes com diabetes mellitus tipo 1, diagnosticados há cinco anos ou mais, mostraram que os índices espectrais da VFC foram melhores indicadores da prevalência de NAC em comparação a testes de reflexo cardiovascular. Enquanto isso, o uso da análise espectral da VFC apenas para o diagnóstico de NAC deveria ser considerado, uma vez que estudos prévios<sup>30,37</sup> mostraram baixa reprodutibilidade da avaliação da VFC por análise espectral. A presença de NAC está intimamente associada com complicações macrovasculares, mortalidade por arritmia cardíaca fatal, hipoglicemia grave, e morte súbita.<sup>38</sup>

Contudo, índices não lineares mostraram-se melhores métodos em comparação a métodos convencionais para identificar alterações sutis na modulação autonômica em muitas condições patológicas, tal como na doença arterial cardiovascular.<sup>39</sup> Análise não linear forneceu um novo entendimento sobre a dinâmica da VFC em muitas condições

Tabela 1 – Características demográficas, antropométricas e clínicas

| Variáveis                      | DM2 (n = 32) | DM2+HAS (n = 28) | Valor de p |
|--------------------------------|--------------|------------------|------------|
| Sexo (homens/mulheres)         | 20/12        | 20/8             | 0,464      |
| Ano (anos)                     | 51 ± 7,5     | 51 ± 6,9         | 0,660      |
| Peso (kg)                      | 79,3 ± 9,6   | 86,2 ± 14*       | 0,033      |
| Altura (m)                     | 1,7 ± 0,1    | 1,7 ± 0,1        | 0,450      |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> )       | 28,5 ± 4,4   | 31 ± 3,8*        | 0,031      |
| Duração da DM2 (anos)          | 5,7 ± 5,3    | 6,6 ± 6,4        | 0,334      |
| Duração da HAS (anos)          | -            | 3 ± 2,6          | -          |
| PAS (mmHg)                     | 129 ± 16     | 140 ± 20         | 0,021      |
| PAD (mmHg)                     | 87 ± 7       | 94 ± 12          | 0,011      |
| <b>Medicamentos</b>            |              |                  |            |
| <b>Antiglicêmicos % (n)</b>    |              |                  |            |
| Biguanidas                     | 87,5 (28)    | 75 (21)          | 0,312      |
| Sulfonilureias                 | 50 (16)      | 57,1 (16)        | 0,613      |
| Inibidores da DPP-4            | 6,2 (2)      | -                | -          |
| <b>Antihipertensivos % (n)</b> |              |                  |            |
| ARAI                           | -            | 50 (14)          | -          |
| Diuréticos                     | -            | 25 (7)           | -          |
| Inibidores de ECA-I            | -            | 21,4 (6)         | -          |
| Inibidores de renina           | -            | 10,7 (3)         | -          |
| β-bloqueador                   | -            | 7,1 (2)          | -          |
| <b>Fatores de risco- % (n)</b> |              |                  |            |
| Tabagismo                      | -            | -                | -          |
| História familiar de DAC       | 21,88 (7)    | 25 (7)           | 1,000      |
| Sedentarismo                   | 100 (32)     | 100 (28)         | 1,000      |
| Dislipidemia                   | 43,75 (14)   | 46,43 (13)       | 1,000      |
| <b>Exames laboratoriais</b>    |              |                  |            |
| HbA1c (%)                      | 8 ± 2,14     | 8,7 ± 1,6        | 0,394      |
| Insulina (μU/mL)               | 12 ± 8       | 19,1 ± 12,5*     | 0,010      |
| GPJ (mg/dL)                    | 160 ± 69,4   | 164,6 ± 50,7     | 0,774      |
| QUICKI                         | 0,34 ± 0,07  | 0,29 ± 0,02*     | 0,011      |
| HOMA-IR                        | 4 ± 4        | 8 ± 6,6*         | 0,020      |

Dados expressos em média ± desvio padrão. DM2: diabetes mellitus tipo 2; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IMC: índice de massa corporal; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; DPP4: dipeptidil peptidase; ARAII: antagonista de receptor de angiotensina II; ECA: enzima conversora de angiotensina; DAC: doença arterial coronariana; HbA1c: hemoglobina glicada; QUICKI: índice quantitativo de avaliação da sensibilidade insulínica (quantitative insulin sensitivity check index); GPJ: glicemia plasmática de jejum; HOMA-IR: modelo homeostático de avaliação de resistência insulina (homeostatic model assessment insulin resistance). \*p < 0,05, teste t de Student não pareado ou teste do qui-quadrado.

fisiológicas e patológicas, e novas informações prognósticas e analíticas a abordagens tradicionais.<sup>40</sup> Em nosso estudo, os índices não lineares estavam reduzidos no grupo DM2 e HAS em comparação ao grupo DM2. Além disso, observamos que os índices não lineares da VFC eram mais sensíveis na detecção de diferenças na disfunção autonômica entre pacientes com diabetes e pacientes com diabetes associada à HAS. EnAp e ES indicaram mudanças que sugerem que a coexistência de ambas as doenças está associada com menor complexidade.<sup>41</sup>

Da mesma forma, Roy e Ghatak,<sup>36</sup> mostraram que os métodos de análise não lineares foram efetivos em identificar diferenças nos padrões de VFC entre pacientes diabéticos e indivíduos saudáveis pareados controles. Recentemente, nosso grupo verificou que pacientes com DM2 e baixo controle glicêmico estão mais susceptíveis a um pior controle autonômico da FC, demonstrado tanto por índices lineares como não lineares.<sup>31</sup> No entanto, este estudo é o primeiro a analisar a coexistência de HAS e DM2 por análise linear e não linear.

**Tabela 2 – Índices lineares e não lineares da VFC para ambos os grupos na condição de repouso**

| Variáveis               | DM2 (n = 32)  | DM2+HAS (n = 28) | Valor de p |
|-------------------------|---------------|------------------|------------|
| <b>Linear</b>           |               |                  |            |
| Intervalo RR médio (ms) | 871,5 ± 105,8 | 801,1 ± 89,0*    | 0,010      |
| RMSSD (ms)              | 17,9 ± 11,1   | 21,2 ± 15,2      | 0,358      |
| DP RR                   | 29,3 ± 21,5   | 31,5 ± 23,2      | 0,718      |
| BF (un)                 | 66,3 ± 19,8   | 59,7 ± 22,9      | 0,247      |
| AF (un)                 | 33,7 ± 19,8   | 40,3 ± 22,9      | 0,241      |
| TINN                    | 110,5 ± 59,8  | 121,3 ± 67,5     | 0,523      |
| RR Tri                  | 5,5 ± 2,6     | 7,1 ± 4,5        | 0,082      |
| <b>Não lineares</b>     |               |                  |            |
| DP1                     | 14,5 ± 8,2    | 9,5 ± 4,4*       | 0,021      |
| DP2                     | 40,4 ± 20,0   | 43,0 ± 23,1      | 0,662      |
| ES                      | 3,2 ± 0,3     | 3,0 ± 0,3*       | 0,012      |
| EnAp                    | 14,5 ± 8,2    | 9,5 ± 4,4*       | 0,021      |
| EnAm                    | 1,4 ± 0,3     | 1,5 ± 0,3        | 0,601      |
| DC                      | 1,2 ± 1,3     | 1,6 ± 1,6        | 0,271      |

Dados expressos em média ± DP. VFC: variabilidade da frequência cardíaca; RMSSD: raiz quadrada das médias do quadrado das diferenças dos intervalos RR sucessivos; BF un: unidade normalizada na banda de baixa frequência; AF un: unidade normalizada na banda de alta frequência; TINN: largura da base do histograma dos intervalos RR; RR tri: integral do histograma dos intervalos RR dividido pela altura do histograma; DP: desvio padrão da variabilidade instantânea do intervalo RR; ES: entropia de Shannon; EnAp: entropia aproximada; EnAm: entropia amostral; DC: dimensão da correlação; \*  $p < 0,05$ , teste t de Student não pareado).

**Tabela 3 – Respostas do teste de exercício cardiopulmonar**

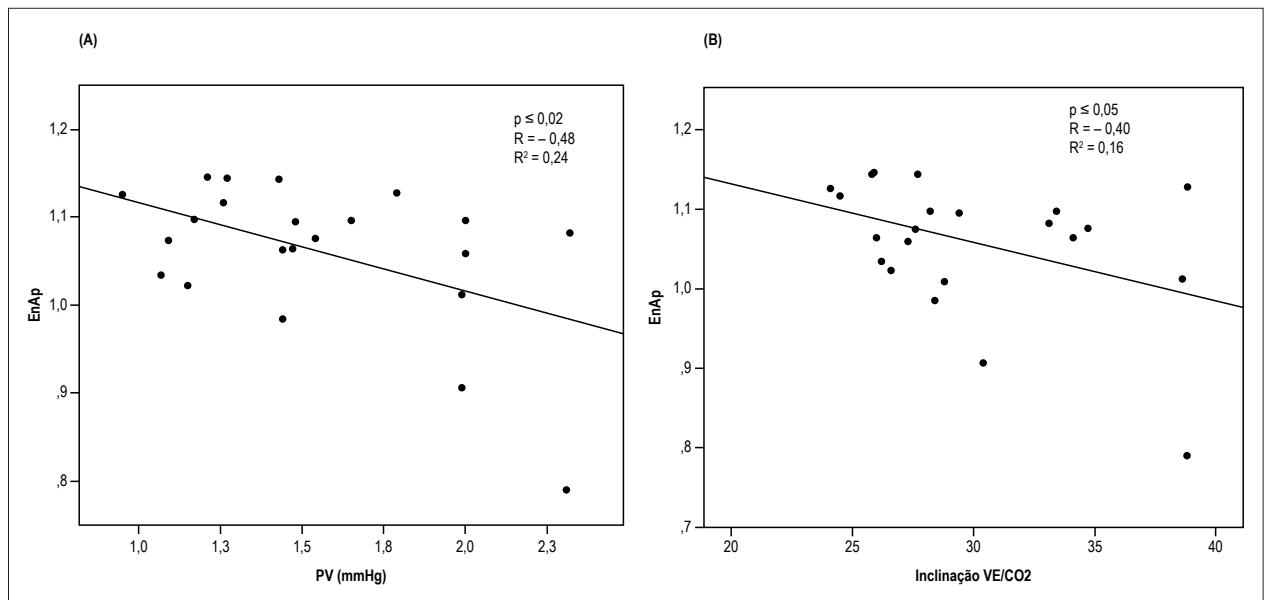
| Variáveis                                                 | DM2 (n = 32)    | DM2+HAS (n = 28) | Valor de p |
|-----------------------------------------------------------|-----------------|------------------|------------|
| VO <sub>2</sub> (ml.Kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> ) | 22,6 ± 7,5      | 20,4 ± 3,5       | 0,18       |
| VCO <sub>2</sub> (mL.min <sup>-1</sup> )                  | 2126,7 ± 673,5  | 2186,8 ± 510,3   | 0,72       |
| V <sub>E</sub> (L.min <sup>-1</sup> )                     | 63,9 ± 19,7     | 69,5 ± 15,7      | 0,26       |
| RER                                                       | 1,2 ± 0,1       | 1,2 ± 0,1        | 0,59       |
| Inclinação V <sub>E</sub> /VCO <sub>2</sub>               | 28,4 ± 4,6      | 29,9 ± 4,6       | 0,27       |
| PC (mmHg.ml.kg <sup>-1</sup> min <sup>-1</sup> )          | 4902,7 ± 2004,9 | 4642,3 ± 1157,1  | 0,58       |
| PV (mmHg)                                                 | 1,4 ± 0,5       | 1,5 ± 0,4        | 0,26       |
| PAS repouso (mmHg)                                        | 130,03 ± 16,08  | 137,6 ± 17,4     | 0,10       |
| PAD repouso (mmHg)                                        | 86,7 ± 7,6      | 92,7 ± 11,2‡     | 0,02       |
| PAS máxima (mmHg)                                         | 209 ± 32,1      | 225,4 ± 24,6‡    | 0,04       |
| PAD máxima (mmHg)                                         | 100,38 ± 16,35  | 104,1 ± 16,4     | 0,41       |
| Carga de exercício (watts)                                | 125,4 ± 37,4    | 126,5 ± 36,5     | 0,92       |

Dados expressos em média ± DP. ‡ Teste t de Student não pareado. DM2: diabetes mellitus tipo 2; HAS: hipertensão arterial sistêmica; VO<sub>2</sub>: consumo de oxigênio; VCO<sub>2</sub>: produção de dióxido de carbono; RER: taxa de frequência respiratória; inclinação VE/VCO<sub>2</sub>: relação entre ventilação minuto / produção de dióxido de carbono do início do exercício ao pico de exercício; PC: potência circulatória; PV: potência ventilatória; mmHg: PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica.

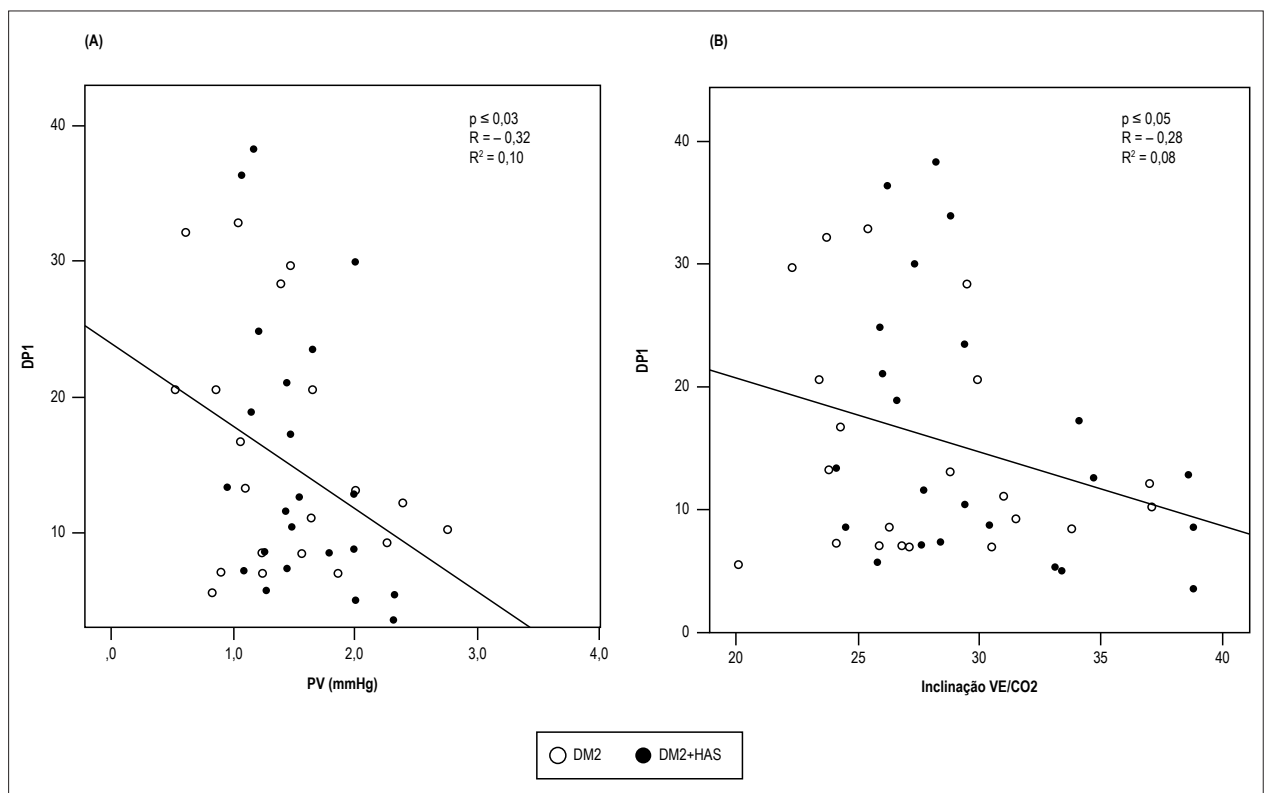
O estudo *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) mostrou que o controle glicêmico é capaz de reduzir a incidência de NAC.<sup>42</sup> Estudos prévios destacaram que uma de aproximadamente 11% nos níveis de HbA1c melhoraram a VFC em pacientes com diabetes tipo 1.<sup>43</sup>

Além disso, Vinik et al.,<sup>4</sup> mostraram que as taxas de prevalência e mortalidade da NAC podem ser maiores

em indivíduos com DM2, provavelmente devido à maior duração de alterações anormais glicêmicas antes do diagnóstico. Nossos resultados mostram que, mesmo após um curto período de diagnóstico de DM2, ambos os grupos demonstram baixo controle glicêmico, o que pode afetar negativamente a VFC e, consequentemente, aumentar o risco cardiovascular dos pacientes.



**Figura 1 –** A) Relação inversa significativa da entropia aproximada (EnAp) com potência ventilatória (PV). B) e com inclinação da relação entre ventilação minuto / produção de dióxido de carbono em resposta à intensidade máxima de exercício em pacientes com diabetes tipo 2.



**Figura 2 –** A) Relação inversa significativa do desvio padrão medindo a dispersão dos pontos perpendicular à linha de identidade (DP1) com potência ventilatória (PV). B) e com inclinação da relação entre ventilação minuto / produção de dióxido de carbono (VE/VCO2) em resposta à intensidade máxima de exercício em pacientes com diabetes tipo 2 (DM2) e hipertensão arterial sistêmica (DM2+HAS) (●) e pacientes com DM2.

### Efeitos da coexistência de HAS e DM2 sobre o TECP

O TECP representa uma maneira fácil e não invasiva de se obter informações sobre capacidade de exercício e função cardiopulmonar prejudicadas.<sup>44</sup> Ugur-Altun et al.,<sup>45</sup> demonstraram uma correlação negativa entre resistência insulínica e capacidade máxima de exercício em pacientes diabéticos. Um resultado interessante de nosso estudo foi o fato de não termos encontrado diferenças entre os grupos na capacidade máxima de exercício, talvez porque ambos os grupos apresentaram controle glicêmico ruim, conforme mostrado pelos níveis de HbA1c, apesar de o grupo DM2+HAS ter apresentado maior resistência insulínica que no grupo DM2.

A PC, a qual está relacionada com o débito cardíaco e a pressão arterial média no pico de exercício, é considerada um melhor preditor de mortalidade em comparação ao pico de consumo de oxigênio.<sup>46</sup> Em nosso estudo, não encontramos diferenças na PC ou PV entre os grupos; contudo, correlações negativas foram observadas de PC e PV com índices não lineares da VFC. Castello-Simões et al.,<sup>16</sup> estudaram pacientes com DCV (sem insuficiência cardíaca) e mostraram que tanto a PC e a PV podem ser valiosas na avaliação não somente da importância funcional da doença como também da tolerância ao exercício, uma vez que uma modulação deficiente do sistema nervoso autônomo está relacionada com PC e PV reduzidas.

Este estudo apresenta algumas limitações que devem ser citadas. Primeiramente, informações relevantes como a data de diagnóstico de DM2 e HAS e o status de atividade física foram relatados pelo próprio paciente, o que pode introduzir um viés de memória. Além disso, somente o IMC foi utilizado para caracterizar fisicamente os pacientes. No entanto, para fornecer uma descrição completa, outras medidas de composição corporal devem ser consideradas. Segundo, neste estudo, um grupo controle composto por indivíduos sem diabetes mellitus ou HAS poderia esclarecer melhor a influência potencial desses fatores de risco sobre os índices de VFC.

### Conclusão

Em resumo, foram observadas alterações autonômicas cardíacas na coexistência de DM2 e HAS em comparação

a pacientes com DM2 somente. Além disso, a alteração na dinâmica da VFC observada em condições de repouso pode ter consequências negativas nas respostas cardiopulmonar e cardiopulmonar dos pacientes.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Bassi D, Cabiddu R, Mendes RG, Arakelian VM, Caruso FCR, Borghi-Silva A; Obtenção de dados: Bassi D, Mendes RG, Arakelian VM, Caruso FCR, Bonjorno Júnior JC, Borghi-Silva A; Análise e interpretação dos dados: Bassi D, Mendes RG, Tossini N, Arakelian VM, Arena R, Borghi-Silva A; Análise estatística: Bassi D, Mendes RG, Arakelian VM, Arena R, Borghi-Silva A; Obtenção de financiamento: Bassi D, Borghi-Silva A; Redação do manuscrito: Bassi D, Cabiddu R, Mendes RG, Tossini N, Arakelian VM, Caruso FCR, Bonjorno Júnior JC, Borghi-Silva A; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Bassi D, Cabiddu R, Mendes RG, Caruso FCR, Bonjorno Júnior JC, Arena R, Borghi-Silva A.

### Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de financiamento

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

### Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Daniela Bassi pela Universidade Federal de São Carlos.

### Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Centro Universitário de Araraquara sob o número de protocolo 1318/1. 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. Lastra G, Syed S, Kurukulasuriya LR, Manrique C, Sowers JR. Type 2 diabetes mellitus and hypertension: an update. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014;43(1):103-22.
2. Savoia C, Touyz RM. Hypertension, diabetes mellitus, and excess cardiovascular risk: importance of baseline systolic blood pressure. *Hypertension*. 2017;70(5):882-3.
3. Sowers JR, Epstein M. Diabetes mellitus and associated hypertension, vascular disease, and nephropathy. An update. *Hypertension*. 1995;26(6 Pt 1):869-79.
4. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. 2003;26(5):1553-79.
5. Carthy ER. Autonomic dysfunction in essential hypertension: a systematic review. *Ann Med Surg (Lond)*. 2013;3(1):2-7.
6. Mori H, Saito I, Eguchi E, Maruyama K, Kato T, Tanigawa T. Heart rate variability and blood pressure among Japanese men and women: a community-based cross-sectional study. *Hypertens Res*. 2014;37(8):779-84.
7. Amiya E, Watanabe M, Komuro I. The relationship between vascular function and the autonomic nervous system. *Ann Vasc Dis*. 2014;7(2):109-19.
8. Dong JG. The role of heart rate variability in sports physiology. *Exp Ther Med*. 2016;11(5):1531-6.
9. Valenza G, Citi L, Garcia RG, Taylor JN, Toschi N, Barbieri R. Complexity variability assessment of nonlinear time-varying cardiovascular control. *Sci Rep*. 2017;7:42779.
10. Logvinenko A, Mishchenko L, Kupchynskaja E, Gulkevych O, Ovdienko T, Bezrodny V, et al. [pp.16.21]. Heart rate variability in patients with resistant with arterial hypertension. *J Hypertens*. 2017 Sep. [Cited in 2017 Nov 3].

Available from: [https://journals.lww.com/hypertension/Abstract/2017/09002\\_PP\\_16\\_21\\_HEART\\_RATE\\_VARIABILITY\\_IN\\_PATIENTS-WITH.653.aspx](https://journals.lww.com/hypertension/Abstract/2017/09002_PP_16_21_HEART_RATE_VARIABILITY_IN_PATIENTS-WITH.653.aspx).

11. Arroyo-Carmona RE, López-Serrano AL, Albarado-Ibañez A, Mendoza-Lucero FM, Medel-Cajica D, López-Mayorga RM, et al. Heart rate variability as early biomarker for the evaluation of diabetes mellitus progress. *J Diabetes Res*. 2016;2016:8483537.
12. Snader CE, Marwick TH, Pashkow FJ, Harvey SA, Thomas JD, Lauer MS. Importance of estimated functional capacity as a predictor of all-cause mortality among patients referred for exercise thallium single-photon emission computed tomography: report of 3,400 patients from a single center. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(3):641-8.
13. Jin L, Min G, Wei C, Min H, Jie Z. Exercise training on chronotropic response and exercise capacity in patients with type 2 diabetes mellitus. *Exp Ther Med*. 2017;13(3):899-904.
14. Regensteiner JG, Sippel J, McFarling ET, Wolfel EE, Hiatt WR. Effects of non-insulin-dependent diabetes on oxygen consumption during treadmill exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 1995;27(6):875-81.
15. Fang ZY, Prins JB, Marwick TH. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Endocr Rev*. 2004;25(4):543-67.
16. Castello-Simões V, Minatel V, Karsten M, Simões RP, Perseguini NM, Milan JC, et al. Circulatory and ventilatory power: characterization in patients with coronary artery disease. *Arq Bras Cardiol*. 2015;104(6):476-85.
17. Pincus SM. Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991;88(6):2297-301.
18. Bolea J, Pueyo E, Orini M, Bailón R. Influence of heart rate in non-linear HRV indices as a sampling rate effect evaluated on supine and standing. *Front Physiol*. 2016;7:501.
19. Gomes RL, Marques Vanderlei LC, Garner DM, Ramos Santana MD, de Abreu LC, Valenti VE. Poincaré plot analysis of ultra-short-term heart rate variability during recovery from exercise in physically active men. *J Sports Med Phys Fitness*. 2017 Apr 26. [Epub ahead of print].
20. Schubert C, Lambert M, Nelesen RA, Bardwell W, Choi JB, Dimsdale JE. Effects of stress on heart rate complexity: a comparison between short-term and chronic stress. *Biol Psychol*. 2009;80(3):325-32.
21. Zhang XD. Entropy for the complexity of physiological signal dynamics. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1028:39-53.
22. Simões RP, Mendes RG, Castello-Simões V, Catai AM, Arena R, Borghi-Silva A. Use of heart rate variability to estimate lactate threshold in coronary artery disease patients during resistance exercise. *J Sports Sci Med*. 2016;15(4):649-57.
23. Piskorski J, Guzik P. Geometry of the Poincaré plot of RR intervals and its asymmetry in healthy adults. *Physiol Meas*. 2007;28(3):287-300.
24. Sammito S, Böckelmann I. Reference values for time- and frequency-domain heart rate variability measures. *Heart Rhythm*. 2016;13(6):1309-16.
25. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9.
26. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2015-2016. [internet]. [Citado em 2017 nov 10]. Disponível em: <http://www.dibetes.org.br/profissionais/imagens/docs/DIRETRIZES-SBD-2015-2016.pdf>
27. Caruso FR, Arena R, Phillips SA, Bonjorno JC, Mendes RG, Arakelian VM, et al. Resistance exercise training improves heart rate variability and muscle performance: a randomized controlled trial in coronary artery disease patients. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2015;51(3):281-9.
28. Guazzi M, Arena R. CardioPulse. New clinical cardiopulmonary exercise testing joint statement from the European Society of Cardiology and American Heart Association. *Eur Heart J*. 2012;33(21):2627-8.
29. Taylor R. Interpretation of the correlation coefficient: a basic review. *J Diagnostic Med Sonogr*. 1990;6(1):35-9.
30. Takahashi N, Nakagawa M, Saikawa T, Ooie T, Yufu K, Shigematsu S, et al. Effect of essential hypertension on cardiac autonomic function in type 2 diabetic patients. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(1):232-7.
31. Bassi D, Arakelian VM, Mendes RG, Caruso FC, Bonjorno Júnior JC, Zangrando KT, et al. Poor glycemic control impacts linear and non-linear dynamics of heart rate in DM type 2. *Rev Bras Med Esporte*. 2015;21(4):313-7.
32. Schroeder EB, Liao D, Chambless LE, Prineas RJ, Evans GW, Heiss G. Hypertension, blood pressure, and heart rate variability: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Hypertension*. 2003;42(6):1106-11.
33. Forsblom CM, Sane T, Groop PH, Tötterman KJ, Kallio M, Saloranta C, et al. Risk factors for mortality in Type II (non-insulin-dependent) diabetes: evidence of a role for neuropathy and a protective effect of HLA-DR4. *Diabetologia*. 1998;41(11):1253-62.
34. Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int J Cardiol*. 2010;141(2):122-31.
35. Cambri LT, Oliveira FR de, Gevaerd M da S. Cardiac autonomic modulation in rest and metabolic control in subjects with type 2 diabetes. *HU Revista, Juiz de Fora*. 2008;34(2):115-21.
36. Roy B, Ghatak S. Nonlinear methods to assess changes in heart rate variability in type 2 diabetic patients. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(4):317-27.
37. Ding W, Zhou L, Bao Y, Zhou L, Yang Y, Lu B, et al. Autonomic nervous function and baroreflex sensitivity in hypertensive diabetic patients. *Acta Cardiol*. 2011;66(4):465-70.
38. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation*. 2007;115(3):387-97.
39. Pantoni CB, Mendes RG, Di Thommazo-Luporini L, Simões RP, Amaral-Neto O, Arena R, et al. Recovery of linear and nonlinear heart rate dynamics after coronary artery bypass grafting surgery. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2014;34(6):449-56.
40. Voss A, Schulz S, Schroeder R, Baumert M, Caminal P. Methods derived from nonlinear dynamics for analysing heart rate variability. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*. 2009;367(1887):277-96.
41. Park YS, Hoh JK. Complex and irregular heart rate dynamics in fetuses compromised by maternal anemia as a high-risk pregnancy. *J Perinat Med*. 2015;43(6):741-8.
42. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, et al; Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-86.
43. Burger AJ, Weinrauch LA, D'Elia JA, Aronson D. Effect of glycemic control on heart rate variability in type I diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy. *Am J Cardiol*. 1999;84(6):687-91.
44. Corrà U, Mezzani A, Giordano A, Bosimini E, Giannuzzi P. Exercise haemodynamic variables rather than ventilatory efficiency indexes contribute to risk assessment in chronic heart failure patients treated with carvedilol. *Eur Heart J*. 2009;30(24):3000-6.
45. Ugur-Altun B, Altun A, Tatli E, Arikian E, Tugrul A. Relationship between insulin resistance assessed by HOMA-IR and exercise test variables in asymptomatic middle-aged patients with type 2 diabetes. *J Endocrinol Invest*. 2004;27(5):455-61.
46. Lang CC, Karlin P, Haythe J, Lim TK, Mancini DM. Peak cardiac power output, measured noninvasively, is a powerful predictor of outcome in chronic heart failure. *Circ Heart Fail*. 2009;2(1):33-8.



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

## Variabilidade da Frequência Cardíaca em Pacientes com Diabetes e Hipertensão

### *Heart Rate Variability in Coexisting Diabetes and Hypertension*

Paula F. Martinez<sup>1</sup> e Marina P. Okoshi<sup>2</sup>

Faculdade de Fisioterapia, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul,<sup>1</sup> Campo Grande - Brasil

Departamento de Clínica Médica - Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual de São Paulo (UNESP),<sup>2</sup> Botucatu, SP - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Efeitos da Coexistência de Diabetes Tipo 2 e Hipertensão sobre a Variabilidade da Frequência Cardíaca e Capacidade Cardiorrespiratória

O sistema nervoso autônomo regula a frequência cardíaca através da resposta simpática e parassimpática a diferentes estímulos. A flutuação entre os intervalos dos batimentos cardíacos consecutivos, denominada variabilidade da frequência cardíaca (VFC), é ferramenta valiosa para avaliar a atividade do sistema nervoso autônomo.<sup>1</sup> Uma diminuição da VFC é um marcador de tônus parassimpático reduzido e de tônus simpático aumentado, há muito considerado como tendo impacto negativo no prognóstico da doença cardiovascular.<sup>2</sup>

Em 1996, a Sociedade Europeia de Cardiologia e a Sociedade Norte-Americana de Marca-Passo e Eletrofisiologia sugeriram padrões para a avaliação, a interpretação fisiológica e o uso clínico da análise da VFC nos domínios 'tempo' e 'frequência' em registros de curto e longo prazo.<sup>3</sup> Sugeriu-se que algumas medidas não lineares funcionavam melhor do que as tradicionais para a predição de eventos adversos futuros em vários grupos de pacientes. Mais recentemente, novas ferramentas computacionais foram obtidas a partir de dinâmica não linear e sistemas complexos.<sup>4</sup> Embora a base fisiológica das medidas não lineares da VFC seja menos compreendida do que a das medidas convencionais, especula-se que a dinâmica não linear forneça melhor compreensão do comportamento não linear que comumente ocorre nos sistemas humanos devido à sua natureza dinâmica e complexa.<sup>5,6</sup> Alinhado com isso, observou-se uma boa concordância entre algumas medidas não lineares de VFC e o escore de risco cardiovascular de Framingham, sugerindo que eles pudessem ser utilizados para triar risco cardiovascular.<sup>7</sup> Em 2015, o *e-Cardiology Working Group* da Sociedade Europeia de Cardiologia e a Associação Europeia de Ritmo Cardíaco lançaram uma revisão crítica das novas metodologias para analisar a VFC, incluindo taxa de entropia, escala fractal e *plot* de Poincaré, e sua aplicação em diferentes estudos fisiológicos e clínicos.<sup>8</sup>

### Palavras-chave

Hipertensão; Diabetes Mellitus; Doença Crônica; Frequência Cardíaca; Sistema Nervoso Autônomo.

Correspondência: Marina P. Okoshi •

Departamento de Clínica Médica - Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP. Rubião Junior, S/N. CEP 18.618-687, Botucatu, SP - Brasil  
e-mail: mpoliti@fmb.unesp.br

DOI: 10.5935/abc.20180118

Alterações nos índices dos domínios 'tempo' e 'frequência' da VFC foram observadas com frequência em doenças crônicas, como diabetes e hipertensão, sendo associadas com disfunção cardíaca autônoma.<sup>9,10</sup> Como a coexistência de diabetes mellitus e hipertensão arterial sistêmica é muito comum, alguns estudos compararam a VFC de pacientes diabéticos tipo 2 com e sem hipertensão, chegando a resultados contraditórios ao usar análise da VFC nos domínios 'tempo' e 'frequência'.<sup>11-13</sup> Entretanto, o uso da dinâmica não linear para análise da VFC na coexistência de diabetes tipo 2 e hipertensão ainda carece de estudo.

Nesta edição dos *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, Bassi et al.,<sup>14</sup> publicaram um estudo que avalia a influência da hipertensão arterial sistêmica na modulação cardíaca autônoma e na capacidade cardiopulmonar de pacientes diabéticos tipo 2, que foram divididos em dois grupos: normotenso ( $n = 32$ , idade =  $51 \pm 7,5$  anos) e hipertenso ( $n = 28$ , idade =  $51 \pm 6,9$  anos). Os dois grupos apresentaram controle glicêmico inadequado (grupo normotenso: hemoglobina glicada =  $8,00 \pm 2,14\%$ ; grupo hipertenso: hemoglobina glicada =  $8,70 \pm 1,60\%$ ;  $p = 0,39$ ), tendo o grupo hipertenso maior resistência insulínica [grupo normotenso: índice de resistência insulínica (HOMA-IR) =  $4,0 \pm 4,0$ ; grupo hipertenso: HOMA-IR =  $8,0 \pm 6,6$ ;  $p = 0,02$ ]. Esses autores descobriram que indivíduos com hipertensão e diabetes apresentaram menor SD1 (derivada do *plot* de Poincaré) e entropia de Shannon, ambas sendo medidas não lineares da VFC, em comparação aos pacientes diabéticos não hipertensos. Além disso, SD2 (derivada do *plot* de Poincaré) e entropia aproximada correlacionaram-se negativamente com as variáveis de capacidade de exercício.

Embora não se tenha avaliado um grupo controle, os resultados sugerem que a hipertensão arterial sistêmica comprometa ainda mais a VFC em diabéticos. Tais dados reforçam os achados epidemiológicos, mostrando que a combinação de diabetes mellitus e hipertensão induz maior remodelamento cardíaco do que qualquer uma das condições isoladas.<sup>15</sup> Além disso, a insuficiência cardíaca é mais prevalente em pacientes com as duas doenças. Estudos adicionais são necessários para estabelecer o papel da disfunção nervosa autônoma como preditora de mau prognóstico em pacientes com diabetes e hipertensão coexistentes.

### Agradecimento

Suporte financeiro através de FUNDECT (Proc. n. 23/200.495/2014) e CNPq (Proc. n. 308674/2015-4).

## Referências

1. Xhyheri B, Manfrini O, Mazzolini M, Pizzi C, Bugiardini R. Heart rate variability today. *Prog Cardiovasc Dis*. 2012;55(3):321-31.
2. Huikuri HV, Stein PK. Heart rate variability in risk stratification of cardiac patients. *Prog Cardiovasc Dis*. 2013;56(2):153-9.
3. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J*. 1996;17(3):354-81.
4. Mirvis DM, Goldberger AL. Electrocardiography. In: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, Braunwald E. (editors). *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p. 126-67.
5. Perkiomaki JS. Heart rate variability and non-linear dynamics in risk stratification. *Front Physiol*. 2011;2:81.
6. Higgins JP. Nonlinear systems in medicine. *Yale J Biol Med*. 2002;75(5-6):247-60.
7. Jelinek HF, Md Imam H, Al-Aubaidy H, Khandoker AH. Association of cardiovascular risk using non-linear heart rate variability measures with the Framingham risk score in a rural population. *Front Physiology*. 2013;4:186.
8. Sassi R, Cerutti S, Lombardi F, Malik M, Huikuri HV, Peng CK, et al. Advances in heart rate variability signal analysis: joint position statement by the e-Cardiology ESC Working Group and the European Heart Rhythm Association co-endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace*. 2015;17(9):1341-53.
9. Wilson LC, Peebles KC, Hoye NA, Manning P, Sheat C, Williams MJ, et al. Resting heart rate variability and exercise capacity in type 1 diabetes. *Physiol Rep*. 2017;5(8):e13248.
10. Anaruma CP, Ferreira MJ Jr, Sponton CH, Delbin MA, Zanesco A. Heart rate variability and plasma biomarkers in patients with type 1 diabetes mellitus: effect of a bout of aerobic exercise. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016 Jan;111:19-27.
11. Takahashi N, Nakagawa M, Saikawa T, Ooie T, Yufu K, Shigematsu S, et al. Effect of essential hypertension on cardiac autonomic function in type 2 diabetic patients. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(1):232-7.
12. Istenes I, Korei AE, Putz Z, Németh N, Martos T, Keresztes K, et al. Heart rate variability is severely impaired among type 2 diabetic patients with hypertension. *Diabetes Metab Res Rev* 2014;30(4):305-15.
13. Solanki JD, Basida SD, Mehta HB, Panjwani SJ, Gadhavi BP. Comparative study of cardiac autonomic status by heart rate variability between under-treatment normotensive and hypertensive known type 2 diabetics. *Indian Heart J*. 2017;69(1):52-6.
14. Bassi D, Cabiddu R, Mendes RG, Tossini N, Arakelian VM, Caruso FC, et al. Efeitos da coexistência de diabetes tipo 2 e hipertensão sobre a variabilidade da frequência cardíaca e capacidade cardiorrespiratória. *Arq Bras Cardiol*. 2018; 111(1):64-72.
15. Rosa CM, Xavier NP, Campos DH, Fernandes AA, Cezar MD, Martinez PF, et al. Diabetes mellitus activated fetal gene program and intensifies cardiac remodeling and oxidative stress in aged spontaneously hypertensive rats. *Cardiovasc Diabetol*. 2013 Oct 17;12:152.



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

# Avaliação Precoce da Função Ventricular Direita em Pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico pelo *Strain* e *Strain Rate*

*Early Assessment of Right Ventricular Function in Systemic Lupus Erythematosus Patients using Strain and Strain Rate Imaging*

Runlan Luo, Hongyan Cui, Dongmei Huang, Lihua Sun, Shengda Song, Mengyao Sun, Guangsen Li

Department of Ultrasound, the Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian, Liaoning – China

## Resumo

**Fundamento:** A função ventricular direita é fator crucial do prognóstico do lúpus eritematoso sistêmico (LES).

**Objetivos:** Avaliar a função ventricular direita em pacientes com LES e diferentes graus de hipertensão pulmonar (HP) por avaliação do *strain* e do *strain rate*.

**Métodos:** Um total de 102 pacientes com LES e 30 voluntários saudáveis foram estudados entre outubro de 2015 e maio de 2016. Os pacientes foram divididos em três grupos de acordo com a pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) estimada por ecocardiografia: grupo controle (A); PSAP  $\leq 30$  mmHg (grupo B,  $n = 37$ ); PSAP 30-50 mmHg (HP leve; grupo C,  $n = 34$ ); e PSAP  $\geq 50$  mmHg (HP moderada a grave; grupo D,  $n = 31$ ). Foram medidos, nos segmentos basal, medial e apical da parede livre do ventrículo direito, o pico sistólico longitudinal ( $\epsilon$ ) e o *strain rate* (SR), incluindo o SR sistólico (SRs), o SR diastólico precoce (SRp) e o SR diastólico tardio (SRT) pela técnica de ecocardiografia bidimensional com rastreamento de “pontos” (*two-dimensional speckle tracking echocardiography*, 2D-STE) pela visualização apical de quatro câmaras. Um  $p < 0,05$  foi adotado como estatisticamente significativo.

**Resultados:** Os parâmetros  $\epsilon$ , SRs, SRp e SRT foram significativamente menores nos grupos C e D em comparação aos grupos A e B. O  $\epsilon$  de cada segmento foi significativamente menor no grupo D que no grupo C, ao passo que não houve diferença no SRs, SRp ou SRT entre os grupos C e D.

**Conclusões:** O *strain* e o SR obtidos por 2D-STE puderam detectar precocemente disfunção ventricular direita em pacientes com LES e HP, contribuindo para o tratamento clínico e prognóstico desses pacientes. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(1):75-81)

**Palavras-chave:** Função Ventricular Direita / fisiologia; Lúpus Eritematoso Sistêmico; Hipertensão Pulmonar, Ecocardiografia.

## Abstract

**Background:** Right ventricular function is a crucial factor of the prognosis of systemic lupus erythematosus (SLE).

**Objectives:** To evaluate the right ventricular function in SLE patients with different degrees of pulmonary hypertension (PH) by strain and strain rate imaging.

**Methods:** A total of 102 SLE patients and 30 healthy volunteers were studied between October 2015 and May 2016. Patients were divided into three groups according to pulmonary artery systolic pressure (PASP) estimated by echocardiography: group control (A); PASP  $\leq 30$  mmHg (group B,  $n = 37$ ); PASP 30-50 mmHg (mild PH; group C,  $n = 34$ ); and PASP  $\geq 50$  mmHg (moderate-to-severe PH; group D,  $n = 31$ ). Longitudinal peak systolic strain ( $\epsilon$ ) and strain rate (SR), including systolic strain rate (SRs), early diastolic strain rate (SRe) and late diastolic strain rate (SRa) were measured in the basal, middle and apical segments of the right ventricular free wall in participants by two-dimensional speckle tracking echocardiography (2D-STE) from the apical four-chamber view. A  $p < 0.05$  was set for statistical significance.

**Results:** The parameters of  $\epsilon$ , SRs, SRe, and SRa were significantly decreased in groups C and D compared with groups A and B. The  $\epsilon$  of each segment was significantly lower in group D than in group C, while there were no differences in SRs, SRe and SRa between groups C and D.

**Conclusions:** Strain and strain rate imaging could early detect the right ventricular dysfunction in SLE patients with PH, and provide important value for clinical therapy and prognosis of these patients. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(1):75-81)

**Keywords:** Ventricular Function, Right / physiology; Lupus Erythematosus, Systemic; Hypertension, Pulmonary; Echocardiography.

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

Correspondência: Guangsen Li •

Department of Ultrasound, the second Affiliated Hospital of Dalian Medical University. 116027, Dalian, Liaoning – China

E-mail: liguanshen009@163.com

Artigo recebido em 11/07/2017, revisado em 07/03/2018, aceito em 07/03/2018

DOI: 10.5935/abc.20180091

## Introdução

Lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune que envolve muitos órgãos e sistemas, tais como pulmões, músculos, pele, articulações e coração, especialmente o ventrículo direito (VD). Além disso, a função ventricular direita é um fator crucial no prognóstico de pacientes com LES.<sup>1</sup> A hipertensão pulmonar (HP) é uma complicação comum e muito grave do LES e sua prevalência varia entre 0,5 a 43%.<sup>2</sup> A HP é um fator independente de mortalidade por LES, com uma taxa de sobrevivência em 3 anos de 44,9%.<sup>3</sup> Combinado à HP, o LES pode causar disfunção ventricular direita, e sua mortalidade tem forte relação com a função do VD.<sup>4</sup> Assim, a detecção precoce de disfunção subclínica do VD é importante para o estabelecimento de estratégia terapêutica e melhora do prognóstico de pacientes com LES e HP.

Apesar de a ressonância magnética cardíaca e a angiografia de radionuclídeos de equilíbrio serem consideradas padrão ouro na avaliação da função sistólica do VD, a ecocardiografia ainda é amplamente utilizada por ser um método simples, de baixo custo e não invasivo.<sup>5</sup> Contudo, a avaliação do VD é limitada por sua fina parede e complexa anatomia – um formato triangular pelo plano lateral e formato crescente no plano transversal.<sup>6</sup> Estudos relataram que a medida do *strain* e do *strain rate* pela técnica de rastreamento de pontos por ecocardiografia bidimensional (*two-dimensional speckle tracking echocardiography*, 2D-STE), um novo método menos dependente do ângulo e da variação intra- e entre examinadores, pode detectar precocemente, qualitativamente e com confiabilidade, a disfunção do VD.<sup>7-9</sup> Neste artigo, *strain* refere-se particularmente ao *strain* longitudinal de pico sistólico longitudinal ( $\epsilon$ ), e representa o grau de deformação miocárdica. *Strain rate* (SR) é a velocidade de encurtamento do miocárdio, isto é, representa a mudança na deformação ao longo do tempo.<sup>10</sup> O SR inclui o SR sistólico (SRs), o SR diastólico precoce (SRp) e o SR diastólico tardio (SRt), que reflete a contração cardíaca durante sístole e diástole respectivamente.<sup>11</sup>

No presente estudo, nosso objetivo foi avaliar a função ventricular direita pelo *strain* e SR obtidos do 2D-STE em pacientes com LES e HP estimada por ecocardiografia.

## Métodos

### População do estudo

Foram considerados elegíveis para o estudo, 102 pacientes (91 mulheres) com LES com idade entre 20 e 52 anos (média  $43,2 \pm 9,3$  anos) e 30 voluntários sadios controle (grupo A) pareados por idade (27 mulheres) com idade entre 23 e 51 anos (média  $42,1 \pm 10,5$  anos), pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP)  $22,54 \pm 4,31$  mmHg. O estudo foi conduzido entre outubro de 2015 e maio de 2016 em nosso hospital. Os critérios de elegibilidade para o diagnóstico de LES seguiram os critérios estabelecidos pelo *Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)* de 2012.<sup>12</sup> Os critérios de exclusão incluíram insuficiência ventricular esquerda, doenças cardíacas congênitas, doença coronariana, cardiomiopatia e doença valvar cardíaca, derrame pericárdico,

uso de drogas cardiotoxícas, história de hipertensão, miocardite infecciosa e doenças pulmonares obstrutivas. Oito pacientes com resultados ecocardiográficos de baixa qualidade e dez pacientes que não aceitaram a participar do estudo foram excluídos.

Os pacientes selecionados foram divididos em três grupos com base na PSAP estimada por ecocardiografia – Grupo B incluiu 37 pacientes com PSAP  $\leq 30$  mmHg, o qual foi considerado como um grupo sem HP (33 mulheres, idade entre 21 e 51 anos, idade média  $45,3 \pm 8,4$  anos, PSAP média  $23,61 \pm 3,11$  mmHg); Grupo C incluiu 34 pacientes com  $30 < \text{PASP} < 50$  mmHg, considerado como grupo com HP leve (30 mulheres, idade entre 20 e 52 anos, idade média  $41,3 \pm 9,6$  anos, PSAP média  $45,11 \pm 5,50$  mmHg); e Grupo D incluiu 31 pacientes com PSAP  $\geq 50$  mmHg, que foi considerado como o grupo com HP moderada a grave (28 mulheres, idade entre 23 e 51 anos, idade média  $43,3 \pm 7,5$  anos, PSAP  $72,95 \pm 7,92$  mmHg).

Todos os participantes assinaram o consentimento informado após receberam uma explicação detalhada do protocolo do estudo. A proposta do delineamento, os métodos de coleta dos dados, e análise do estudo foram aprovados pelo Comitê de Ética do hospital.

### Aquisição e análise das imagens

Os exames de ecocardiografia bidimensional foram realizados utilizando-se o sistema Vivid 7 (GE Vingmed Ultrasound, Horten, Noruega) equipado com um transdutor M3S de 1,7-3,4 MHz. Após um período de repouso de 15 minutos em posição supina em uma sala tranquila a 23°C, a pressão arterial (PA) e a frequência cardíaca (FC) de todos os pacientes foram medidas três vezes, e calculada a média dessas medidas. Um eletrocardiograma também foi registrado simultaneamente. As medidas e as fórmulas foram calculadas segundo recomendações para quantificação das câmaras cardíacas da *American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging (ASE-EACVI)*.<sup>13</sup> Durante o registro ecocardiográfico em decúbito lateral esquerdo a uma taxa de quadros estável, o diâmetro diastólico final do VD foi obtido no terço médio da diástole, aproximadamente entre o maior diâmetro da base e o ápice do VD, ao nível dos músculos papilares ao final da diástole na visualização apical de quatro câmaras com o ápice do ventrículo esquerdo (VE) ao centro do campo. A espessura da parede anterior do VD foi obtida abaixo do anel tricúspide, a uma distância aproximadamente igual ao comprimento da válvula tricúspide anterior totalmente aberta e paralelamente à parede livre do VD visualizada por um plano subcostal em quatro câmaras. Ambos os parâmetros foram medidos por uma ecocardiografia bidimensional convencional, em escalas de cinza.<sup>13</sup> A excursão sistólica do anel tricúspide (TAPSE) e o pico de velocidade sistólica (onda S) também foram medidas pela porção lateral do anel tricúspide por ecocardiograma modo M e imagens Doppler tecidual (TDI) de onda pulsada na visualização apical de quatro câmaras, respectivamente. A variação da área do VD (RVFAC, *right ventricular fractional area change*) foi medida e calculada na visualização apical de quatro câmaras do RVFA =  $100 \times [\text{área diastólica final (ADF)} - \text{área sistólica final (ASF)}] / \text{ADF}$ .<sup>13</sup> A fração de ejeção

do VD obtida por ecocardiografia tridimensional (3D FEVD) também foi medida:  $3D\ FEVD\ (\%) = 100 \times [\text{volume diastólico final (VDF)} - \text{volume sistólico final (VSF)}] / \text{VDF}$ .<sup>13</sup> A fração de ejeção do ventrículo direito (FEVD) foi medida pelo método de Simpson. A PSAP foi estimada de acordo com a equação simplificada de Bernoulli:  $PSAP = 4 \times V^2$  ( $V$  = velocidade máxima de regurgitação tricúspide) + pressão atrial direita (PAD). A PAD foi estimada por ecocardiografia com base no diâmetro e na variação respiratória no diâmetro da veia cava inferior (VCI). Um diâmetro da VCI  $< 2.1$  cm com colapso inspiratório inferior a 50% ou menor que 20% durante inspiração profunda sugere uma elevada PAD (15 mmHg). Para valores de diâmetro de VCI e de colapso diferentes desses, foi usado um valor intermediário (8 mmHg).<sup>14</sup>

Todas as imagens foram armazenadas digitalmente em discos rígidos em análise *offline* (EchoPAC versão 8, GE Vingmed Ultrasound). Imagens dinâmicas bidimensionais foram registradas para análise posterior. Uma taxa de quadros de 40-80 quadros por segundo foi usada na aquisição das imagens. Todos os dados do 2D-STE foram medidos pela média de três batimentos. Selecionamos o ciclo cardíaco mais estável para traçar a curva do *strain*. Após se delimitar manualmente o endocárdio do VD em visualização de quatro câmaras, uma região de interesse (ROI) foi gerada automaticamente. Somente o *strain* da parede livre do VD foi analisado. Segmentos da parede livre do VD foram definidos manualmente limitando-se o endocárdio e a extensão do miocárdio. As medidas de  $\epsilon$ , SRs, SRp e SRt foram aferidas na parede livre do VD para segmentos basal, medial e apical, respectivamente, na visualização apical de quatro câmaras.

### Análise estatística

Os dados foram analisados utilizando-se o programa SPSS 17.0 para Windows (SPSS, Chicago, IL, EUA). O teste t de Student não pareado foi usado para variáveis contínuas, e todas apresentaram distribuição normal. As variáveis numéricas foram apresentadas em média  $\pm$  desvio padrão (DP). Análise de variância simples (one-way ANOVA) foi usada para testar diferenças estatisticamente significativas entre os quatro grupos. Dados contínuos foram comparados entre os grupos usando o teste de Student-Newman-Keuls para se verificar diferenças estatisticamente significativas. Todos os testes estatísticos aplicados foram bicaudais, e um valor de  $p < 0,05$  foi estabelecido para indicar significância estatística.

## Resultados

### Características dos pacientes

Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos quanto à idade, sexo, índice de massa corporal (IMC), área de superfície corporal (ASC), pressão arterial sistólica (PAS), e pressão arterial diastólica. No entanto, a FC no grupo D foi significativamente maior em comparação aos três grupos (Tabela 1).

### Parâmetros ecocardiográficos convencionais

Não houve diferenças significativamente estatísticas na FEVE entre os grupos. A espessura da parede anterior do VD e o diâmetro diastólico final do VD foram significativamente maiores no grupo D que nos outros grupos, ao passo que TAPSE, RVFAC, Doppler pulsado da onda S, e a 3D FEVD estavam significativamente menores no grupo D em comparação aos demais grupos. Não houve diferenças significativas na espessura da parede anterior do VD, no diâmetro diastólico final do VD, TAPSE, RV FAC, Doppler pulsado da onda S, e 3D FEVD entre os grupos A, B e C (Tabela 2).

### Parâmetros do 2D-STE

A média do *strain* longitudinal e do SR de cada segmento nas regiões basais, mediais e apicais da parede livre do VD foi calculada em cada grupo (Tabela 3; Figura 1).

Não houve diferenças significativas de todos os parâmetros entre os grupos A e B. Por outro lado,  $\epsilon$ , SRs, SRp e SRt em cada segmento foram significativamente menores nos grupos C e D que nos grupos A e B. O parâmetro  $\epsilon$  em cada segmento no grupo D foi significativamente menor que no grupo C, apesar de não haver diferenças significativas de SRs, SRp e SRt de cada segmento entre os grupos C e D.

## Discussão

Estudo prévio<sup>15</sup> demonstrou que a função do VD é um fator decisivo para a gravidade e o prognóstico de pacientes com LES e HP, e que o *strain* e SR avaliados por 2D-STE refletiriam, com precisão, a deformação do miocárdio do VD, e detectariam disfunção ventricular direita subclínica.<sup>16</sup> Assim, a avaliação da função do VD e da HP estimada por ecocardiografia em pacientes com LES e HP é importante para

**Tabela 1 – Comparação de parâmetros fisiológicos de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (grupos B, C e D) com grupo controle (grupo A) ( $\bar{x} \pm s$ )**

| Parâmetros              | Grupo A (n = 30)  | Grupo B (n = 37)  | Grupo C (n = 34)  | Grupo D (n = 31)                |
|-------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|---------------------------------|
| Idade média, anos       | 42,1 $\pm$ 10,50  | 45,3 $\pm$ 8,40   | 41,3 $\pm$ 9,60   | 43,3 $\pm$ 7,50                 |
| PAD, mm Hg              | 80,32 $\pm$ 3,66  | 79,92 $\pm$ 3,19  | 79,78 $\pm$ 4,97  | 82,52 $\pm$ 3,89                |
| PAS, mm Hg              | 130,95 $\pm$ 5,27 | 128,4 $\pm$ 5,94  | 125,85 $\pm$ 9,07 | 128,39 $\pm$ 8,58               |
| FC, batimentos/min      | 69,92 $\pm$ 9,57  | 73,13 $\pm$ 10,87 | 74,09 $\pm$ 8,61  | 89,52 $\pm$ 12,01 <sup>§*</sup> |
| ASC, m <sup>2</sup>     | 1,59 $\pm$ 0,26   | 1,67 $\pm$ 0,25   | 1,79 $\pm$ 0,38   | 1,66 $\pm$ 0,37                 |
| IMC, kg/ m <sup>2</sup> | 26,38 $\pm$ 2,28  | 25,26 $\pm$ 2,94  | 25,56 $\pm$ 3,81  | 26,22 $\pm$ 1,46                |

§:  $p < 0,05$  vs. Grupo A; \*:  $p < 0,05$  vs. Grupo B; \*:  $p < 0,05$  vs. Grupo C. PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica; FC: frequência cardíaca; ASC: área de superfície corporal; IMC: índice de massa corporal.

**Tabela 2 – Comparação de parâmetros convencionais dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (grupos B, C e D) e grupo controle (grupo A) ( $\bar{x} \pm s$ )**

| Parâmetros                      | Grupo A (n = 30) | Grupo B (n = 37) | Grupo C (n = 34) | Grupo D (n = 31)               | Valores de referência <sup>®</sup> |
|---------------------------------|------------------|------------------|------------------|--------------------------------|------------------------------------|
| FEVE, %                         | 64,51 $\pm$ 3,11 | 63,69 $\pm$ 6,61 | 62,11 $\pm$ 4,87 | 63,01 $\pm$ 4,86               | $\geq$ 50                          |
| EPAVD, cm                       | 0,36 $\pm$ 0,05  | 0,40 $\pm$ 0,03  | 0,43 $\pm$ 0,06  | 0,69 $\pm$ 0,09 <sup>§#</sup>  | 0,1-0,5                            |
| DDFVD, cm                       | 2,98 $\pm$ 0,43  | 3,11 $\pm$ 0,45  | 3,22 $\pm$ 0,39  | 3,65 $\pm$ 0,36 <sup>§#</sup>  | 1,9-3,5                            |
| TAPSE, cm                       | 2,24 $\pm$ 0,21  | 2,21 $\pm$ 0,19  | 1,76 $\pm$ 0,22  | 1,2 $\pm$ 0,18 <sup>§#</sup>   | > 1,7                              |
| RV FAC, %                       | 50,45 $\pm$ 4,67 | 49,24 $\pm$ 4,81 | 42,69 $\pm$ 5,07 | 34,43 $\pm$ 3,95 <sup>§#</sup> | > 35                               |
| Doppler pulsado de onda S, cm/s | 13,35 $\pm$ 2,14 | 12,92 $\pm$ 1,90 | 11,48 $\pm$ 2,06 | 9,33 $\pm$ 1,81 <sup>§#</sup>  | > 9,5                              |
| RV 3D EF, %                     | 46,18 $\pm$ 2,28 | 45,80 $\pm$ 2,21 | 44,34 $\pm$ 2,14 | 31,19 $\pm$ 4,36 <sup>§#</sup> | $\geq$ 40                          |

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; EPAVD: espessura da parede anterior do ventrículo direito; DDFVD: diâmetro diastólico final do ventrículo direito; TAPSE: excursão sistólica do anel tricúspide; RV FAC: variação da área do ventrículo direito; Doppler pulsado de onda S: pico da velocidade sistólica do anel tricúspide por Doppler tecidual pulsado; RV 3D EF: fração de ejeção do ventrículo direito obtida por ecocardiografia tridimensional. <sup>§</sup>:  $p < 0,05$  vs. Grupo A. <sup>#</sup>:  $p < 0,05$  vs. Grupo B. <sup>\*</sup>:  $p < 0,05$  vs. Grupo C. Valores de referência obtidos de diretrizes estabelecidas na China, que se diferem dos valores de diretrizes internacionais.

**Tabela 3 – Comparação de strain e strain rate dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (grupos B, C e D) e grupo controle (grupo A) ( $\bar{x} \pm s$ )**

| strain               | Grupo A (n = 30)  | Grupo B (n = 37)  | Grupo C (n = 34)               | Grupo D (n = 31)                |
|----------------------|-------------------|-------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| $\epsilon$ , %       |                   |                   |                                |                                 |
| Basal                | -33,87 $\pm$ 5,89 | -32,19 $\pm$ 7,38 | -25,77 $\pm$ 7,67 <sup>†</sup> | -19,55 $\pm$ 4,89 <sup>§#</sup> |
| Medial               | -31,67 $\pm$ 7,00 | -29,09 $\pm$ 7,30 | -22,89 $\pm$ 8,05 <sup>†</sup> | -17,67 $\pm$ 6,83 <sup>§#</sup> |
| Apical               | -25,45 $\pm$ 6,99 | -27,51 $\pm$ 2,47 | -19,64 $\pm$ 8,65 <sup>†</sup> | -15,91 $\pm$ 6,33 <sup>§#</sup> |
| SRs, s <sup>-1</sup> |                   |                   |                                |                                 |
| Basal                | -2,33 $\pm$ 0,34  | -2,43 $\pm$ 0,44  | -1,84 $\pm$ 0,41 <sup>†</sup>  | -1,73 $\pm$ 0,47 <sup>§</sup>   |
| Medial               | -1,78 $\pm$ 0,34  | -1,67 $\pm$ 0,56  | -1,59 $\pm$ 0,37 <sup>†</sup>  | -1,36 $\pm$ 0,31 <sup>§</sup>   |
| Apical               | -1,53 $\pm$ 0,54  | -1,54 $\pm$ 0,55  | -1,33 $\pm$ 0,38 <sup>†</sup>  | -1,16 $\pm$ 0,36 <sup>§</sup>   |
| SRp, s <sup>-1</sup> |                   |                   |                                |                                 |
| Basal                | 2,44 $\pm$ 0,74   | 2,43 $\pm$ 0,69   | 1,95 $\pm$ 0,49 <sup>†</sup>   | 1,85 $\pm$ 0,52 <sup>§</sup>    |
| Medial               | 2,04 $\pm$ 0,58   | 2,06 $\pm$ 0,49   | 1,73 $\pm$ 0,54 <sup>†</sup>   | 1,66 $\pm$ 0,46 <sup>§</sup>    |
| Apical               | 1,84 $\pm$ 0,69   | 1,83 $\pm$ 0,67   | 1,33 $\pm$ 0,65 <sup>†</sup>   | 1,29 $\pm$ 0,55 <sup>§</sup>    |
| SRT, s <sup>-1</sup> |                   |                   |                                |                                 |
| Basal                | 1,66 $\pm$ 0,64   | 1,63 $\pm$ 0,66   | 1,44 $\pm$ 0,56 <sup>†</sup>   | 1,42 $\pm$ 0,55 <sup>§</sup>    |
| Medial               | 1,55 $\pm$ 0,70   | 1,56 $\pm$ 0,65   | 1,28 $\pm$ 0,41 <sup>†</sup>   | 1,21 $\pm$ 0,52 <sup>§</sup>    |
| Apical               | 1,88 $\pm$ 0,49   | 1,85 $\pm$ 0,67   | 1,60 $\pm$ 0,56 <sup>†</sup>   | 1,54 $\pm$ 0,54 <sup>§</sup>    |

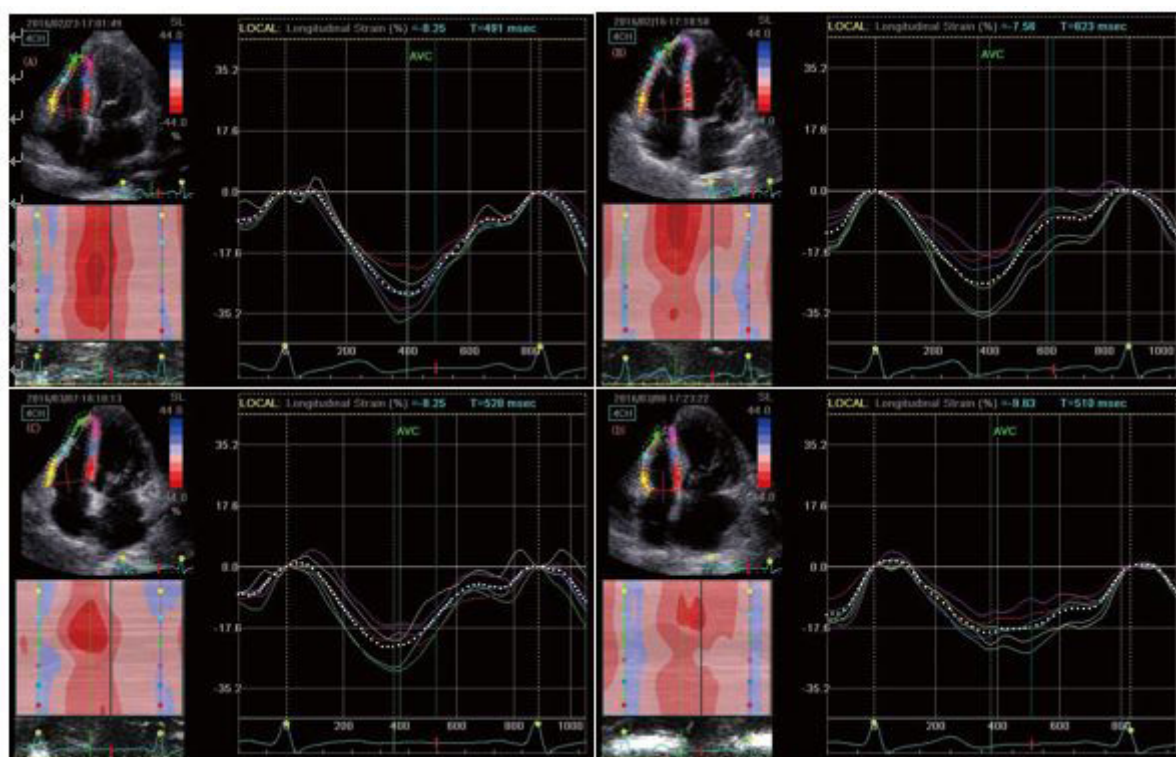
SRs: strain rate sistólico; SRp: strain rate diastólico precoce; SRT: strain rate. <sup>§</sup>:  $p < 0,05$  vs. Grupo A; <sup>†</sup>:  $p < 0,05$  vs. Grupo B. <sup>#</sup>:  $p < 0,05$  vs. Grupo C.

estabelecer a estratégia de tratamento, prevenir disfunção ventricular direita e insuficiência do VD, e aumentar a taxa de sobrevivência de pacientes com LES e HP. Em nosso conhecimento, isso não foi estudado anteriormente.

No presente estudo, observamos que não houve diferenças estatisticamente significativas de idade, sexo, IMC, ASC, PAS, e PAD entre os quatro grupos. No entanto, a FC no grupo D foi significativamente maior que nos outros três grupos. Foi relatado que a FC pode afetar o  $\epsilon$ , e a FC aumentada está relacionada ao  $\epsilon$  reduzido, o que representa o grau de deformação.<sup>17-20</sup> Tal fato também indica que o grau de deformação do grupo D estava reduzido.

A função do VD é manter o fluxo sanguíneo da circulação pulmonar normal, o que depende principalmente de três fatores: da pré-carga, da contração e da pós-carga.<sup>21</sup> A HP é uma complicação comum e grave do LES, caracterizada por aumento progressivo da resistência vascular pulmonar e da PSAP.<sup>22</sup> Seu mecanismo é muito complexo e intimamente relacionada à inflamação e ao sistema imune.<sup>23,24</sup>

Em nosso estudo, encontramos que a espessura da parede anterior do VD e o diâmetro diastólico final do VD foram significativamente maiores no grupo D que nos demais grupos, ao passo que TAPSE, RV FAC, Doppler pulsado de onda S e 3D FEVD foram significativamente



**Figura 1** – Curva do pico sistólico longitudinal ( $\epsilon$ ) obtida dos segmentos basal, medial e apical da parede livre do ventrículo direito por 2D-STE na visualização apical de quatro câmaras. (A) grupo A; (B) grupo B (lúpus eritematoso sistêmico – LES, sem hipertensão pulmonar); (C) grupo C (LES com hipertensão pulmonar leve); (D) grupo D (LES com hipertensão pulmonar moderada a grave).

menores no grupo D em comparação aos outros grupos. No entanto, não houve diferenças significativas na espessura da parede anterior do VD, no diâmetro diastólico final do VD, TAPSE, RV FAC, Doppler pulsado de onda S e 3D EFVD entre os grupos A, B e C. Isso mostra que houve remodelação do VD e disfunção sistólica do miocárdio no VD. Podemos interpretar que, devido a longos aumentos na PSAP em pacientes com LES e HP, ocorre aumento na sobrecarga do VD, diminuição na complacência vascular pulmonar, e aumento compensatório na contratilidade do VD. Isso resulta na expansão do VD e no aumento da espessura da sua parede para manutenção de sua função normal.<sup>18,22,25</sup> Com o aumento progressivo da PSAP, o miocárdio afetado do VD sofre hipóxia, que causa aumento no volume do VD, insuficiência da valva tricúspide, e aumento na pré-carga do VD. Esse quadro progride para aumento no diâmetro do átrio direito e agravamento na disfunção do miocárdio, levando à remodelação e descompensação da função ventricular direita, à redução da contratilidade do VD, e finalmente à disfunção clínica do VD.<sup>22,26</sup> Com base em dados convencionais, o grupo D apresentou disfunção do VD. Além disso, valores reduzidos da TAPSE, RV FAC e do Doppler pulsado da onda S são também indicativos de um prognóstico ruim, e a 3D FEVD diminuída provocou a disfunção ventricular direita nos pacientes do grupo D, enquanto que a função do VD no grupo C manteve-se normal.

Neste estudo prospectivo, com base nos dados de 2D-STE, encontramos que  $\epsilon$ , SRs, SRp e SRT em cada segmento foram significativamente menores nos grupos C e D que nos grupos A e B, e não houve diferenças significativas nesses parâmetros entre os grupos A e B. O parâmetro  $\epsilon$  de cada segmento no grupo D também foi significativamente maior que no grupo C, apesar de não ter havido diferenças significativas de SRs, SRp e SRT de cada segmento entre os grupos C e D. Como mencionado anteriormente,  $\epsilon$  representa o grau de deformação, e o SR representa a contratilidade ventricular.<sup>27</sup> Isso significa que os graus de deformação do VD nos grupos C e D eram significativamente menores em comparação aos grupos A e B. Isso implica que a função do VD em ambos os grupos C e D estava prejudicada, principalmente no grupo D. Esse dado está de acordo com os achados de Pirat et al.,<sup>28</sup> A diferença de  $\epsilon$  entre os grupos C e D em nosso estudo pode estar relacionada às diferenças significativas de FC e PSAP nesses grupos. Enquanto foi demonstrado que a SR independe de carga, FC e outros fatores, uma FC reduzida e alterações na carga foram relacionadas com um  $\epsilon$  reduzido.<sup>17-20</sup> A avaliação do *strain* e ST por 2D-STE detectou precocemente disfunção ventricular direita no grupo C (grupo com HP leve) em comparação à técnica ecocardiográfica convencional.

#### Limitações do estudo

Houve várias limitações neste estudo. Primeiro, a HP não foi determinada por cateterismo cardíaco direito, mas

estimada por ecocardiografia. Segundo, o VD não foi avaliado por ressonância magnética cardíaca para fins de comparação. No entanto, esses podem não representar limitações, uma vez que o estudo teve como objetivo avaliar e comparar a função ventricular direita de pacientes com LES e diferentes graus de HP estimada por 2D *strain* e SR obtidos por 2D-STE. Terceiro, não foram coletados dados clínicos dos pacientes com LES, tais como anticorpos antifosfolípidos. Ainda, a estimativa da HP por 2D-STE pode ser influenciada por alguns fatores, como o padrão respiratório do paciente. Finalmente, alguns participantes tais como pacientes obesos podem não serem capazes de serem avaliados por esse método, uma vez que esse exige qualidade de imagem de alta resolução.

## Conclusão

O *strain* e o SR obtidos por 2D-STE podem detectar precocemente disfunção ventricular direita em pacientes com LES e HP, particularmente aqueles com HP leve. Esse achado tem importante valor para a realização de terapia precoce na prática clínica, melhora do prognóstico e da qualidade de vida dos pacientes com LES e HP.

## Referências

- Plazak W, Gryga K, Milewski M, Podolec M, Kostkiewicz M, Podolec P, et al. Association of heart structure and function abnormalities with laboratory findings in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2011;20(9):936-44.
- Ahmed S, Palevsky HI. Pulmonary arterial hypertension related to connective tissue disease: a review. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014;40(1):103-24.
- Chung SM, Lee CK, Lee EY, Yoo B, Lee SD, Moon HB. Clinical aspects of pulmonary hypertension in patients with systemic lupus erythematosus and in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Clin Rheumatol*. 2006;25(6):866-72.
- D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med*. 1991;115(5):343-9.
- Kittipovanonth M, Bellavia D, Chandrasekaran K, Villarraga HR, Abraham TP, Pellikka PA. Doppler myocardial imaging for early detection of right ventricular dysfunction in patients with pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(9):1035-41.
- Moiduddin N, Texter KM, Zaidi AN, Hershenson JA, Stefaniak CA, Hayes J, et al. Two-dimensional speckle strain and dyssynchrony in single right ventricles versus normal right ventricles. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(6):673-9.
- Lopez-Candales A, Dohi K, Bazaz R, Edelman K. Relation of right ventricular free wall mechanical delay to right ventricular dysfunction as determined by tissue Doppler imaging. *Am J Cardiol*. 2005;96(4):602-6.
- Rajdev S, Nanda NC, Patel V, Singh A, Mehmood F, Vengala S, et al. Tissue Doppler assessment of longitudinal right and left ventricular strain and strain rate in pulmonary artery hypertension. *Echocardiography*. 2006;23(10):872-9.
- Gokdeniz T, Erkol A, Kalaycioglu E, Cagri Aykan A, Gul I, Boyaci F, et al. Relation of epicardial fat thickness to subclinical right ventricular dysfunction assessed by strain and strain rate imaging in subjects with metabolic syndrome: a two-dimensional speckle tracking echocardiography study. *Echocardiography*. 2015;32(2):248-56.
- Abraham TP, Nishimura RA. Myocardial strain: can we finally measure contractility? *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(3):731-4.
- Rychik J, Zeng S, Bebbington M, Szawast A, Quartermain M, Natarajan S, et al. Speckle tracking-derived myocardial tissue deformation imaging in twin-twin transfusion syndrome: differences in strain and strain rate between donor and recipient twins. *Fetal Diagn Ther*. 2012;32(1-2):131-7.
- Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2677-86.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afkalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-70. Erratum in: *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(4):412. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(9):969.
- Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69(2):177.
- Batyrallyev TA, Ekinsi E, Patarai SA, Pershukov IV, Sidorenko BA, Preobrazhenskii DV. [Pulmonary hypertension and right ventricular failure. Part XIV. Differentiated therapy of primary (idiopathic) and associated forms of pulmonary arterial hypertension]. *Kardiologia*. 2008;48(3):78-84.
- Tham EB, Smallhorn JF, Kaneko S, Valiani S, Myers KA, Colen TM, et al. Insights into the evolution of myocardial dysfunction in the functionally single right ventricle between staged palliations using speckle-tracking echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(3):314-22.
- Eyskens B, Ganame J, Claus P, Boshoff D, Gewillig M, Mertens L. Ultrasonic strain rate and strain imaging of the right ventricle in children before and after percutaneous closure of an atrial septal defect. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006;19(8):994-1000.
- Harrison A, Hatton N, Ryan JJ. The right ventricle under pressure: evaluating the adaptive and maladaptive changes in the right ventricle in pulmonary arterial hypertension using echocardiography (2013 Grover Conference series). *Pulm Circ*. 2015;5(1):29-47.

## Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo National Health and Family Planning Commission of Dalian City Liaoning.

## Vinculação acadêmica

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

## Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital of Dalian Medical University sob o número de protocolo 2015-3. 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.

19. Weidemann F, Jamal F, Sutherland GR, Claus P, Kowalski M, Hatle L, et al. Myocardial function defined by strain rate and strain during alterations in inotropic states and heart rate. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002;283(2):H792-9.
20. Andersen NH, Terkelsen CJ, Sloth E, Poulsen SH. Influence of preload alterations on parameters of systolic left ventricular long-axis function: a Doppler tissue study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17(9):941-7.
21. Bourji KI, Hassoun PM. Right ventricle dysfunction in pulmonary hypertension: mechanisms and modes of detection. *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21(5):446-53.
22. Vonk Noordegraaf A, Galie N. The role of the right ventricle in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev*. 2011;20(122):243-53.
23. Min HK, Lee JH, Jung SM, Lee J, Kang KY, Kwok SK, et al. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: an independent predictor of patient survival. *Korean J Intern Med*. 2015;30(2):232-41.
24. Shahane A. Pulmonary hypertension in rheumatic diseases: epidemiology and pathogenesis. *Rheumatol Int*. 2013;33(7):1655-67.
25. Hardegree EL, Sachdev A, Villarraga HR, Frantz RP, McGoon MD, Kushwaha SS, et al. Role of serial quantitative assessment of right ventricular function by strain in pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol*. 2013;111(1):143-8.
26. Manes A, Marinelli A, Palazzini M, Negro L, Leci E, Gambetti S, et al. Pulmonary arterial hypertension. Part II: Medical and surgical treatment. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2009;10(6):366-81.
27. Rimbaz RC, Mihaila S, Enescu OA, Vinereanu D. A new comprehensive 12-segment approach to right ventricular systolic and diastolic functions by 2D speckle tracking echocardiography in healthy individuals. *Echocardiography*. 2016;33(12):1866-73.
28. Pirat B, McCulloch ML, Zoghbi WA. Evaluation of global and regional right ventricular systolic function in patients with pulmonary hypertension using a novel speckle tracking method. *Am J Cardiol*. 2006;98(5):699-704.



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

## Disfunção Ventricular Direita no Lúpus com Hipertensão Pulmonar

*Right Ventricular Dysfunction in Lupus Patients With Pulmonary Hypertension*

Silvio Henrique Barberato

Cardioeco – Centro de Diagnóstico Cardiovascular, Curitiba, PR – Brasil

Minieditorial referente ao artigo “Avaliação Precoce da Função Ventricular Direita em Pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico pelo Strain e Strain Rate”

A importância do ventrículo direito (VD) na fisiologia cardiovascular foi subestimada por décadas. Antes considerado apenas um conduto, sabe-se atualmente que seu desempenho é fundamental para manter a função cardíaca global intacta. Em paralelo, demonstrou-se que a função sistólica do VD é um determinante essencial de desfechos clínicos em diversos cenários<sup>1</sup> e deve, portanto, ser considerada no manejo individualizado dos pacientes. Assim, a necessidade do diagnóstico da disfunção do VD é evidente. Pela ampla disponibilidade, a ecocardiografia é a modalidade de imagem mais utilizada na prática clínica para a avaliação do tamanho e função do VD. Essa análise pode ser dificultada devido à complexa anatomia do VD, de forma que importantes sociedades internacionais de imagem cardiovascular têm recomendado a adição rotineira e sistemática de diversas medidas e técnicas ecocardiográficas.<sup>2,3</sup> Essa abordagem inclui parâmetros convencionais, tais como diâmetro basal do VD (normal  $\leq 41$  mm), excursão sistólica do plano anular tricúspide (TAPSE - normal  $\geq 17$  mm) e parâmetros avançados, tais como onda s da parede livre do VD ao Doppler tecidual (normal  $\geq 9,5$  cm/s), fração de ejeção ao ecocardiograma 3D (normal  $\geq 45\%$ ) e *strain* longitudinal da parede livre do VD (normal  $\geq -20\%$ ), entre outros.

Nesse cenário, *strain* (porcentual de encurtamento sistólico) e *strain rate* (taxa de velocidade desse encurtamento), calculados por meio do rastreamento de pontos pela ecocardiografia bidimensional (2D *speckle tracking* ou 2D-STE), emergem como alternativas de destaque na análise da função sistólica do VD. O *strain* longitudinal da parede livre do VD, ou seja, excluindo o septo interventricular, mostrou valor prognóstico em pacientes com sinais e sintomas de doença cardiopulmonar, tais como insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, hipertensão pulmonar, cardiopatias congênitas, cardiomiopatia

arritmogênica do VD e amiloidose.<sup>1</sup> O *strain* longitudinal do VD é um parâmetro menos dependente do ângulo, com menor variabilidade intra- e interobservador, e aparentemente capaz de detectar precocemente a disfunção ventricular direita. Suas desvantagens incluem a alta dependência da qualidade de imagem e a variabilidade entre os *softwares* dos equipamentos disponíveis no mercado.<sup>3</sup> Recente consenso internacional foi elaborado para padronizar o emprego do 2D-STE na obtenção do *strain* do VD.<sup>4</sup> É recomendado o uso específico do corte apical 4 câmaras focado no VD para a correta aferição das medidas do *strain*. Extremo cuidado deve ser tomado na definição da região de interesse (sigla em inglês ROI) da borda endocárdica (sugere-se ROI de 5 mm), devido ao formato e às paredes finas do VD. O pericárdio deve ser excluído da análise, sob o risco de subestimativa do *strain*.

O estudo de Luo et al.,<sup>5</sup> publicado nesta edição dos *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, demonstra que a avaliação de *strain* e *strain rate* por 2D-STE pode detectar precocemente disfunção ventricular direita em portadores de lúpus eritematoso sistêmico (LES) associado a hipertensão pulmonar (HP) discreta (pressão sistólica da artéria pulmonar [PSAP] entre 30 e 50 mmHg) e subclínica. Importante ressaltar que, à luz dos demais parâmetros convencionais e não convencionais de tamanho e função sistólica do VD, a disfunção ventricular direita só foi diagnosticada em indivíduos com HP moderada a grave (PSAP  $\geq 50$  mmHg). É preciso reconhecer pequena limitação metodológica na estimativa da pressão no átrio direito, que assumiu apenas dois valores (8 ou 15 mmHg) pela análise da dinâmica da veia cava inferior. Isso pode ter superestimado a PSAP em alguns pacientes, mas tal viés não invalida os resultados do estudo. Dados apontam que as taxas de sobrevida dos pacientes com LES que desenvolvem HP parecem ser menores do que as dos portadores de HP primária.<sup>6</sup> Os achados de Luo et al.,<sup>5</sup> permitem especular que a disfunção ventricular direita seja o mediador do alto risco de mortalidade nesse grupo de indivíduos. Em termos práticos, os achados do estudo sugerem que o uso do *strain* na análise da função sistólica do VD no LES pode selecionar os pacientes em fase subclínica que demandam vigilância atenta e terapia precoce para prevenir o desenvolvimento de insuficiência ventricular direita e complicações cardiovasculares. Novas investigações são necessárias para aprofundar o conhecimento fisiopatológico da disfunção ventricular direita no contexto clínico do LES e testar o papel de estratégias de intervenção direcionadas para a redução da mortalidade.

### Palavras-chave

Disfunção Ventricular Direita/fisiopatologia; Lupus Eritematoso; Doenças Cardiovasculares; Pneumopatias; Hipertensão Pulmonar; Ecocardiografia; Strain; Strain Rate.

Correspondência: Silvio Henrique Barberato •

Rua Rezala Simão, 1316/ Casa 28. CEP 80330-180, Santa Quitéria, Curitiba, PR – Brasil

E-mail: silviohb@cardiol.br

DOI: 10.5935/abc.20180125

### Referências

1. Venkatachalam S, Wu G, Ahmad M. Echocardiographic assessment of the right ventricle in the current era: Application in clinical practice. *Echocardiography*. 2017;34(12):1930-47.
2. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(7):685-713.
3. 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.e14.
4. Badano LP, Kolias TJ, Muraru D, Abraham TP, Aurigemma G, Edvardsen T, et al. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(6):591-600.
5. Luo R, Cui H, Huang D, Sun L, Song S, Sun M, et al. Early Assessment of Right Ventricular Function in Systemic Lupus Erythematosus Patients using Strain and Strain Rate Imaging. *Arq Bras Cardiol*. 2018; 111(1):75-81.
6. Chung SM, Lee CK, Lee EY, Yoo B, Lee SD, Moon HB. Clinical aspects of pulmonary hypertension in patients with systemic lupus erythematosus and in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Clin Rheumatol*. 2006; 25 (6), 866-72.



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

# Massagem do Seio Carotídeo na Avaliação da Síncope: Um Método Diagnóstico Inespecífico e Duvidoso

*Carotid Sinus Massage in Syncope Evaluation: A Nonspecific and Dubious Diagnostic Method*

Tan Chen Wu, Denise T. Hachul, Francisco Carlos da Costa Darrieux, Maurício I. Scanavacca

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

## Resumo

**Fundamento:** A hipersensibilidade do seio carotídeo (HSC) é um achado frequente na avaliação da síncope. Entretanto, o valor da resposta positiva é ainda incerto no contexto clínico. Novo critério diagnóstico para tentar refinar a resposta vasodepressora (VD) foi proposto por Solari et al. com determinação da queda sintomática da pressão arterial sistólica (PAS) a níveis  $\leq 85$  mmHg como ponto de corte.

**Objetivo:** Determinar e comparar a resposta à massagem do seio carotídeo (MSC) em pacientes com e sem síncope de acordo com os critérios vigentes e propostos.

**Métodos:** A MSC foi realizada em 99 pacientes com síncope e 66 pacientes sem síncope. A HSC foi definida como cardioinibitória (CI), se assistolia  $\geq 3$  segundos, ou VD, se queda da PAS  $\geq 50$  mmHg.

**Resultados:** Não foram observadas diferenças na resposta hemodinâmica entre os grupos durante a MSC, com 24,2% e 25,8% de resposta CI, e 8,1% e 13,6% de resposta VD nos grupos sintomático e assintomático, respectivamente ( $p = 0,466$ ). Considerou-se  $p < 0,05$  estatisticamente significativo. Durante as manobras, 45 (45,45%) e 34 (51,5%) pacientes nos grupos sintomático e assintomático atingiram PAS  $\leq 85$  mmHg. Sintomas foram relatados principalmente por pacientes em que a MSC reduziu a PAS para menos de 90 mmHg e/ou causou assistolia  $> 2,5$  segundos, independentemente do padrão da resposta ou história de síncope prévia.

**Conclusão:** As respostas à MSC em pacientes com e sem síncope foram semelhantes. Portanto, a HSC pode ser uma condição inespecífica. A correlação clínica mais precisa e outros métodos para avaliação, como monitoramento por ECG de longa duração, podem ser necessários para confirmação da HSC como causa da síncope. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(1):84-91)

**Palavras-chave:** Síncope; Seio Carotídeo / fisiopatologia; Acidentes por Quedas; Idoso; Hipotensão.

## Abstract

**Background:** Carotid sinus hypersensitivity (CSH) is a frequent finding in the evaluation of syncope. However, its significance in the clinical setting is still dubious. A new criterion was proposed by Solari et al. with a symptomatic systolic blood pressure (SBP) cut-off value of  $\leq 85$  mmHg to refine the vasodepressor (VD) response diagnosis.

**Objective:** To determine and compare the response to carotid sinus massage (CSM) in patients with and without syncope according to standard and proposed criteria.

**Methods:** CSM was performed in 99 patients with and 66 patients without syncope. CSH was defined as cardioinhibitory (CI) for asystole  $\geq 3$  seconds, or as VD for SBP decrease  $\geq 50$  mmHg.

**Results:** No differences in the hemodynamic responses were observed during CSM between the groups, with 24.2% and 25.8% CI, and 8.1% and 13.6% VD in the symptomatic and asymptomatic groups, respectively ( $p = 0.466$ ). A  $p$  value  $< 0.050$  was considered statistically significant. During the maneuvers, 45 (45.45%) and 34 (51.5%) patients in the symptomatic and asymptomatic groups achieved SBP below  $\leq 85$  mmHg. Symptoms were reported especially in those patients in whom CSM caused a SBP decrease to below 90 mmHg and/or asystole  $> 2.5$  seconds, regardless of the pattern of response or the presence of previous syncope.

**Conclusion:** The response to CSM in patients with and without syncope was similar; therefore, CSH may be an unspecific condition. Clinical correlation and other methods of evaluation, such as long-lasting ECG monitoring, may be necessary to confirm CSH as the cause of syncope. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(1):84-91)

**Keywords:** Syncope; Carotid Sinus / physiopathology; Accidental Falls; Aged; Hypotension.

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

**Correspondência:** Tan Chen Wu •

Unidade de Arritmias Cardíacas do InCor-HC-FMUSP - Av. Dr Enéas de Carvalho Aguiar, 44. CEP 05403-000, São Paulo, SP - Brasil

E-mail: [tanchen.cardio@gmail.com](mailto:tanchen.cardio@gmail.com), [tan.wu@cardiol.br](mailto:tan.wu@cardiol.br)

Artigo recebido em 01/09/2017, revisado em 20/10/2017, aceito em 08/12/2017

DOI: 10.5935/abc.20180114

## Introdução

A hipersensibilidade do seio carotídeo (HSC), um fenômeno ligado à idade, é raramente diagnosticado em pacientes com menos de 50 anos.<sup>1</sup> Foi aceita como causa de síncope e quedas inexplicadas do idoso, com prevalência chegando a 45% em alguns relatos.<sup>2</sup>

A relevância clínica de uma resposta positiva à massagem do seio carotídeo (MSC) em pacientes com síncope ainda é controversa, a despeito de publicações prévias. Ainda que a prevalência de HSC relatada em pacientes com síncope varie de 23% a 41%,<sup>3-8</sup> foi descrita em 17% dos indivíduos normais, em 20% dos pacientes com doença cardiovascular e em 38% dos pacientes com doença arterial carotídea importante.<sup>9-11</sup> Recentemente, alguns estudos propuseram uma modificação do critério diagnóstico de acordo com os achados hemodinâmicos durante a MSC,<sup>12,13</sup> com um ponto de corte para a queda sintomática da pressão arterial sistólica (PAS) a níveis  $\leq 85$  mmHg para definição da forma vasodepressora (VD), em lugar da atual definição que é por queda da PAS  $\geq 50$  mmHg. Para esclarecer as implicações práticas da MSC e da HSC na avaliação de síncope, este estudo teve por objetivo determinar a prevalência de HSC e analisar os padrões de resposta hemodinâmica à MSC e os sintomas em pacientes com mais de 50 anos com e sem síncope ou pré-síncope, atendidos em uma unidade de referência terciária.

## Métodos

Os comitês científico e de ética da nossa instituição aprovaram este estudo. Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Pacientes com idade  $\geq 50$  anos e com pelo menos dois episódios de síncope ou pré-síncope no ano anterior, encaminhados à Unidade de Arritmia e Síncope do Instituto do Coração (InCor) – Hospital da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, foram selecionados como o grupo sintomático. O número de pacientes foi determinado por amostragem por conveniência. Pacientes com as seguintes características foram excluídos: cardiopatia estrutural, como cardiomiopatia dilatada com fração de ejeção ventricular esquerda  $\leq 50\%$ ; valvulopatia moderada ou significativa; infarto do miocárdio nos 6 meses anteriores; angina instável; acidente vascular encefálico; sopro carotídeo; e diagnóstico prévio de estenose de carótida. Além disso, pacientes em uso crônico de betabloqueadores, digital, bloqueadores dos canais de cálcio ou alfa-metildopa, que não pudessem descontinuí-los, assim como aqueles com um marca-passo artificial, foram excluídos.

Para o grupo assintomático, 66 pacientes sem história de síncope ou pré-síncope foram selecionados do ambulatório de geriatria da mesma instituição. Os critérios de exclusão para esse grupo foram os mesmos aplicados ao grupo sintomático.

## Massagem do seio carotídeo

A MSC foi realizada entre 13 e 17 horas. As medicações cardíacas, como betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio (diltiazem e verapamil), digoxina e

alfa-metildopa, foram suspensas por 3 dias antes do procedimento. Todas as massagens foram realizadas pelo mesmo médico. Registraram-se eletrocardiograma contínuo e medida não invasiva, batimento a batimento da pressão arterial por fotopletismografia digital (Finapres Monitor® Ohmeda, EUA)<sup>14</sup> ou dispositivo vascular (Task Force Monitor® CNSystems Medizintechnik GmbH, Graz, Áustria).<sup>15-17</sup>

A pressão arterial foi monitorada nos primeiros 3 minutos com o paciente submetido à inclinação ortostática a 70° na mesa de inclinação com suporte para os pés para avaliar a presença de hipotensão ortostática (HO), definida por queda da PAS  $\geq 20$  mmHg ou queda da pressão arterial diastólica (PAD)  $\geq 10$  mmHg nos primeiros 3 minutos em posição ortostática.<sup>18</sup>

A MSC foi realizada por 5 segundos, com o paciente em posição ortostática a 70° depois de 5 minutos em ortostase, após estabilização da pressão arterial e da frequência cardíaca, no ponto com maior impulsão carotídea na borda anterior do músculo esternocleidomastoideo. A pressão arterial e a frequência cardíaca foram monitoradas durante todo o tempo. A MSC do lado direito foi seguida por MSC do lado esquerdo (ou vice-versa) após pelo menos 1 minuto ou até que os valores da frequência cardíaca e da pressão arterial retornassem ao basal. Realizou-se MSC duas vezes de cada lado para avaliar a reprodutibilidade do método. Completou-se a sequência mesmo quando da positividade de uma massagem. Após cada episódio de MSC, perguntava-se aos pacientes a respeito de sintomas relacionados à manobra. A HSC foi classificada em aqueles com cardioinibitória (CI) se presença de assistolia  $\geq 3$  segundos ou em HSC VD se redução da PAS  $\geq 50$  mmHg.<sup>19</sup>

A pressão arterial foi registrada de maneira contínua, imediatamente antes de cada MSC e até que atingir o valor mais baixo registrado durante ou logo após a manobra. A magnitude da resposta da pressão arterial foi obtida pela diferença entre a PAS basal e a PAS mínima durante a MSC ( $\Delta$ PAS). Da mesma forma, os intervalos RR foram registrados, e a magnitude da resposta da frequência cardíaca foi obtida pela diferença entre o intervalo RR antes da MSC e o intervalo RR máximo durante a MSC ( $\Delta$ RR).

## Análise estatística

Os dados foram analisados usando Excel 2003 e o programa SPSS para Windows, versão 15.0. As medidas nominais são apresentadas como frequências absoluta (n) e relativa (%), e as medidas numéricas como média, desvio-padrão, mediana e valores mínimo e máximo. As características clínicas e as respostas à MSC (ordem, resultados e sintomas associados à MSC) foram comparadas entre os grupos usando-se o teste do qui-quadrado e o teste de verossimilhança. As medidas numéricas entre os grupos foram resumidas por estatística descritiva e comparadas usando o teste *t* de Student, o teste qui-quadrado para variáveis categóricas e o teste de Mann-Whitney para variáveis contínuas. Os testes não paramétricos foram usados para as variáveis sem distribuição normal (teste de Kolmogorov-Smirnov). O coeficiente de correlação intraclassa foi usado para analisar a reprodutibilidade da resposta à MSC. Considerou-se estatisticamente significativo um valor de  $p < 0,050$ .

## Resultados

No grupo sintomático, quase todos os pacientes (93,9%) tinham síncope, com uma média de 5,4 episódios (mediana = 3) no ano anterior à avaliação. A Tabela 1 mostra as características clínicas basais dos 99 pacientes sintomáticos e dos 66 assintomáticos.

Os pacientes do grupo sintomático apresentaram as quedas mais significativas da pressão arterial após inclinação a 70°. A Figura 1 apresenta as alterações médias de PAS e PAD após estímulo ortostático. O grupo sintomático teve maior ocorrência de HO, 29 pacientes (29,2%), dos quais 19 atingiram ao critério diagnóstico de queda de PAS  $\geq 20$  mmHg, e 10 outros pacientes atingiram ao critério diagnóstico de queda de PAD  $\geq 10$  mmHg. Apenas 8 pacientes (12,1%) do grupo assintomático tiveram um diagnóstico de HO, que resultou da queda da PAS em 7 deles ( $p = 0,014$ ).

## Massagem do seio carotídeo

Os grupos não diferiram quanto às respostas obtidas durante a MSC ( $p = 0,466$ ) (Figura 2). A resposta à MSC foi considerada normal em 64,8% dos pacientes de toda a amostra, 67,7% do grupo sintomático e 60,6% do grupo assintomático. Mais de 32% dos pacientes nos dois grupos apresentaram uma resposta anormal à MSC, com predomínio de respostas CI.

Os homens, se comparados às mulheres, apresentaram mais respostas anormais à MSC (53,8% vs. 23,0%, respectivamente,  $p < 0,001$ ). Predomínio de resposta CI foi também observado mais em homens do que em mulheres (43,1% vs. 13,0%, respectivamente). As respostas à MSC não diferiram significativamente quanto à idade. Da mesma forma, não houve associação entre HSC e doenças subjacentes, como hipertensão, diabetes e doença arterial coronariana (Tabela 2).

As respostas à MSC não diferiram (Figura 3) quando se comparou a queda da PAS ( $\Delta$ PAS) e da frequência cardíaca ( $\Delta$ RR) entre os grupos sintomático e assintomático. Todos os pacientes estavam em ritmo sinusal, exceto dois do grupo sintomático, que apresentaram fibrilação atrial, que foi persistente em um paciente e paroxística no outro.

Durante as manobras, 45 (45,45%) pacientes sintomáticos e 34 (51,5%) assintomáticos apresentaram redução de PAS para níveis  $\leq 85$  mmHg. A Tabela 3 mostra as proporções de pacientes que alcançaram PAS  $\leq 85$  mmHg na série de MSC. O reflexo VD aumentou de 8,0% para 31,3% no grupo sintomático e de 13,6% para 28,7% no grupo assintomático,

ao se aplicar o ponto de corte da PAS  $\leq 85$  mmHg para o diagnóstico de HSC, quando comparado ao critério clássico de queda na PAS  $\geq 50$  mmHg. Portanto, a mudança no ponto de corte aumentou o diagnóstico de HSC em 21,2% (total 53,5%) e 15,2% (total 54,5%) nos grupos sintomático e assintomático, respectivamente.

Embora as respostas anormais tenham sido similares nos dois grupos, os pacientes sintomáticos relataram mais sintomas durante a MSC (41,4% vs. 27,3%,  $p = 0,063$ ). Os sintomas relatados variaram de leve desconforto a síncope. No grupo sintomático, 20 pacientes relataram pré-síncope, 16 pacientes informaram tontura e 3 pacientes reportaram sintomas inespecíficos. No grupo assintomático, 5 pacientes relataram pré-síncope, 10 pacientes, tontura, e 2 pacientes, sintomas inespecíficos. Apenas 2 pacientes no grupo sintomático tiveram síncope, que ocorreu com pausas ventriculares de 8,2 e 8,1 segundos. Os sintomas foram relatados tanto em pacientes com respostas normal ou anormal, com relato de sintomas em 17,8% dos casos com resposta fisiológica, 78% nas respostas CI e 47,1% nas respostas VD. Da mesma forma, muitos pacientes apresentaram resposta positiva sem sintomas associados especialmente aqueles com resposta VD (82,2% do normal, 22% de CI e 52,9% de VD). Os sintomas resultantes de MSC ocorreram principalmente quando a PAS caiu abaixo de 90 mmHg e/ou os intervalos RR se estenderam por mais de 2500 ms (Tabela 4).

A reprodutibilidade imediata da resposta à MSC foi avaliada repetindo-se a MSC durante o mesmo procedimento. A reprodutibilidade da resposta de frequência cardíaca foi discretamente superior se comparada à resposta da pressão arterial, com coeficientes de correlação intraclasse de 0,68 para a  $\Delta$ PAS à direita, 0,71 para a  $\Delta$ PAS à esquerda, 0,83 para a  $\Delta$ RR à direita, e 0,81 para a  $\Delta$ RR à esquerda. Os dados de frequência cardíaca demonstram níveis aceitáveis de conformidade (acima de 0,75). Observou-se reprodutibilidade da resposta anormal de pressão arterial (HSC VD) em 40,8% (20/49 casos), e da resposta anormal de frequência cardíaca (HSC CI) em 48,5% (50/103 casos).

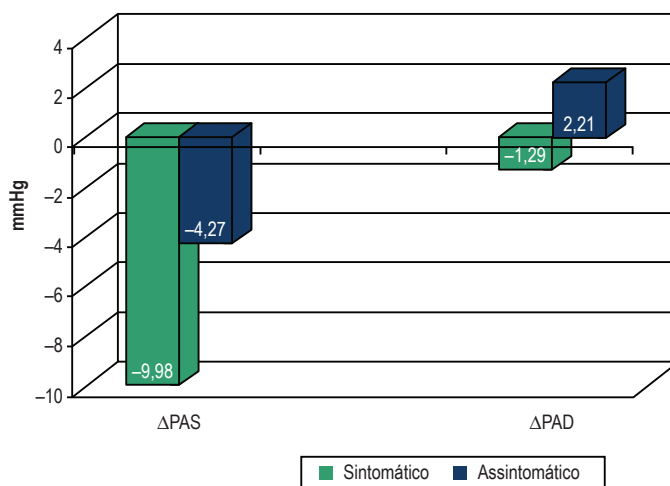
## Discussão

O diagnóstico e o tratamento de síncope ainda constituem um desafio na prática médica. Nos pacientes idosos, a identificação do diagnóstico subjacente pode ser mais complexa devido às múltiplas comorbidades, apresentações atípicas, amnésia por perda de consciência e dificuldades em lembrar do episódio e caracterizá-lo.

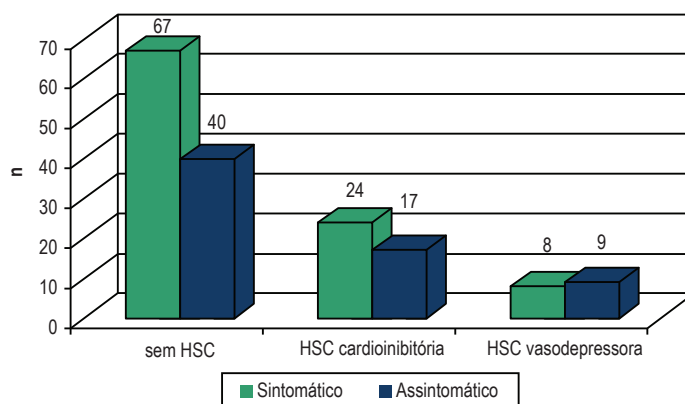
**Tabela 1 – Características clínicas dos grupos sintomático e assintomático**

| Variável                                          | Sintomático (n = 99)           | Assintomático (n = 66)        | p     |
|---------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------|
| Idade, média $\pm$ dp (mediana) (mínimo – máximo) | 69,67 $\pm$ 10,26 (70) (50–93) | 73,01 $\pm$ 9,68 (74) (52–92) | 0,037 |
| Homem, n (%)                                      | 41 (41,4%)                     | 23 (34,8)                     | 0,396 |
| Hipertensão                                       | 73 (73,7%)                     | 54 (81,8%)                    | 0,227 |
| Diabetes                                          | 13 (13,1)                      | 20 (30,3)                     | 0,007 |
| Doença arterial coronariana                       | 5 (5,1)                        | 11(16,7)                      | 0,014 |

Teste do qui-quadrado; dp: desvio-padrão.



**Figura 1** – Magnitudes das respostas das pressões arteriais sistólica e diastólica (PAS e PAD, respectivamente) à inclinação de 70° nos grupos sintomático e assintomático. Note a significativa queda na PAS ( $p < 0,001$ ) e na PAD ( $p = 0,001$ ) no grupo sintomático em comparação ao grupo assintomático.



**Figura 2** – Resultados da massagem do seio carotídeo de acordo com o tipo de resposta obtida nos grupos sintomático e assintomático. HSC: hipersensibilidade do seio carotídeo.

A ocorrência de HO é um importante fator de risco para quedas e síncope, especialmente em idosos, com 18,2% de prevalência.<sup>20-23</sup> Neste estudo, observamos mais do que o dobro de prevalência (29,2% vs. 12,1%) de HO nos pacientes sintomáticos em comparação aos assintomáticos. Tal achado confirma a importância de se investigar HO nos idosos com síncope, reforçando a HO como uma das causas mais frequentes de síncope naquela faixa etária.

Diferentemente dos resultados observados na investigação de HO, respostas similares foram obtidas durante a MSC nos grupos sintomático e assintomático. Tal achado pode reforçar as hipóteses de que a HSC não seja um marcador diagnóstico de uma síndrome clínica. Com proposta semelhante para avaliar a prevalência de HSC e o valor diagnóstico da MSC, Tan et al.,<sup>24</sup> relataram respostas alteradas em 25% dos pacientes encaminhados para avaliação de síncope e

quedas inexplicadas. Essa prevalência de HSC foi menor quando comparada à de outro estudo<sup>25</sup> em indivíduos acima dos 65 anos, provenientes de amostragem aleatória de uma comunidade não selecionada. Naquele estudo, os autores observaram HSC em 39% dos pacientes, e, num subgrupo sem história de síncope ou queda, 35% tinham hipersensibilidade à MSC, enquanto 36% tinham sintomas relacionados à MSC. Portanto, um teste positivo para HSC pode não determinar necessariamente a causa da síncope, deixando para o clínico a difícil decisão de aceitar o teste como confirmação da causa de síncope, podendo induzir a um diagnóstico incorreto.

Solari et al.,<sup>26</sup> propuseram um ponto de corte com a queda sintomática da PAS para valores  $\leq 85$  mmHg como o mais adequado para identificar a forma VD da HSC em um estudo com 164 pacientes submetidos à MSC que apresentaram

**Tabela 2 – Distribuição das respostas à massagem do seio carotídeo (MSC) por idade, sexo e doenças subjacentes, como hipertensão, diabetes e doença arterial coronariana**

| Variável                    | Resposta à MSC |      |                 |      |                |      | TOTAL | p                  |
|-----------------------------|----------------|------|-----------------|------|----------------|------|-------|--------------------|
|                             | Sem HSC        |      | Cardioinibidora |      | Vasodepressora |      |       |                    |
|                             | n              | %    | n               | %    | n              | %    |       |                    |
| Idade                       |                |      |                 |      |                |      |       | 0,356 <sup>#</sup> |
| 50–59                       | 22             | 78,5 | 5               | 17,9 | 1              | 3,5  | 28    |                    |
| 60–69                       | 30             | 69,7 | 9               | 20,9 | 4              | 9,3  | 43    |                    |
| 70–79                       | 31             | 56,3 | 15              | 27,3 | 9              | 16,3 | 55    |                    |
| ≥ 80                        | 24             | 61,5 | 12              | 30,8 | 3              | 7,6  | 39    |                    |
| Sexo                        |                |      |                 |      |                |      |       | < 0,001*           |
| Masculino                   | 30             | 46,1 | 28              | 43,1 | 6              | 9,2  | 65    |                    |
| Feminino                    | 77             | 77,0 | 13              | 13,0 | 11             | 11,0 | 100   |                    |
| Hipertensão                 |                |      |                 |      |                |      |       | 0,849 <sup>#</sup> |
| -                           | 25             | 65,7 | 10              | 26,3 | 3              | 7,8  | 38    |                    |
| +                           | 82             | 64,5 | 31              | 24,4 | 14             | 11,0 | 127   |                    |
| Diabetes                    |                |      |                 |      |                |      |       | 0,095 <sup>#</sup> |
| -                           | 90             | 68,1 | 28              | 21,2 | 14             | 10,6 | 132   |                    |
| +                           | 17             | 51,5 | 13              | 39,4 | 3              | 9,0  | 33    |                    |
| Doença arterial coronariana |                |      |                 |      |                |      |       | 0,401 <sup>#</sup> |
| -                           | 99             | 66,4 | 35              | 23,5 | 15             | 10,0 | 149   |                    |
| +                           | 8              | 50,0 | 6               | 37,5 | 2              | 12,5 | 16    |                    |
| Total                       | 103            | 62   | 41              | 25   | 21             | 13   | 165   |                    |

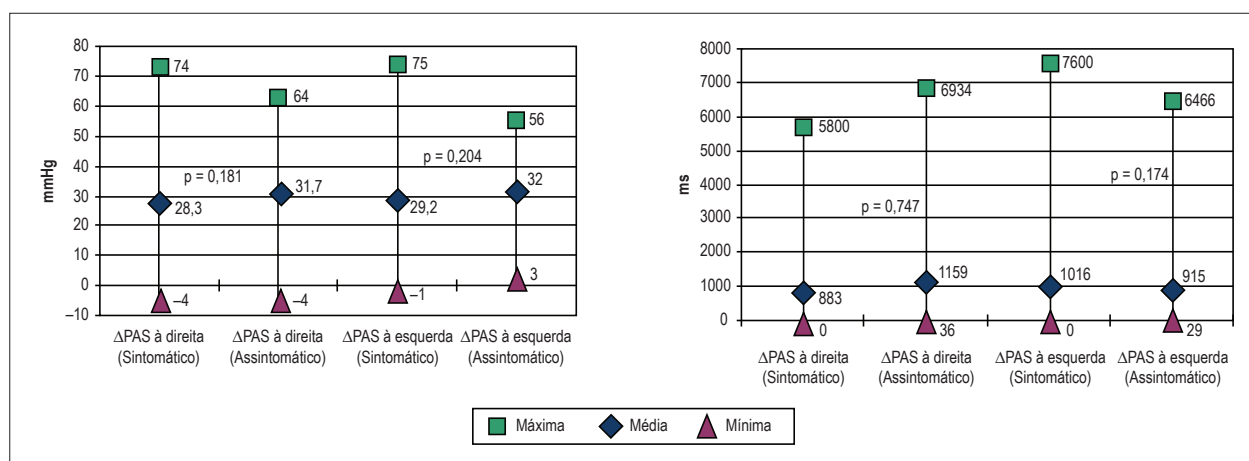
HSC: hipersensibilidade do seio carotídeo; # teste de verossimilhança; \* teste do qui-quadrado.

sintomas na presença de hipotensão ou bradicardia (Método dos Sintomas), ou diagnóstico de síndrome do seio carotídeo. O método não requer qualquer ponto de corte para assístolia ou queda da PAS induzida por MSC, e a positividade do teste baseia-se na reprodução dos sintomas. Os autores concluíram que um terço dos pacientes com a forma VD isolada não pôde ser diagnosticado com HSC através do critério clássico de pressão arterial (queda da PAS  $\geq$  50 mmHg) em comparação com o critério do ponto de corte de PAS  $\leq$  85 mmHg. Assim, propuseram essa metodologia objetiva e padronizada para classificação do componente do reflexo VD para ser utilizada na prática clínica.<sup>26</sup> Poucos estudos de larga escala avaliaram o valor diagnóstico da MSC. Quando positiva, sugere uma tendência ou predisposição para a síndrome do seio carotídeo; entretanto, não estabelece tal positividade como a causa da síncope, sem protocolo “ideal”, pois existe uma troca inexorável entre sensibilidade e especificidade na ausência de um teste “padrão ouro” para validá-la prospectivamente em populações com síndrome do seio carotídeo definida rigorosamente. Da mesma forma, a reprodução de sintomas espontâneos para confirmar o diagnóstico como recomendado pela Sociedade Europeia de Cardiologia com o Método dos Sintomas pode ser imprecisa nessa população, pois sintomas prodromáticos estão ausentes em até 93% dos pacientes com síndrome do seio carotídeo, muitos com frequente déficit de memória e

cognitivo, confundindo a correlação. Além disso, qualquer causa de hipotensão pode resultar em sintomas semelhantes àqueles determinados por HSC, com os primeiros sintomas de hipoperfusão retinal e cerebral esperados na posição ortostática quando a PAS cair para menos de 80 mmHg. Uma associação entre comprometimento da autorregulação cerebral e apresentação sintomática de HSC foi demonstrada por Tan et al.,<sup>27</sup> em um estudo usando Doppler transcraniana durante hipotensão sistêmica induzida por pressão negativa nos membros inferiores. Os autores demonstraram menor fluxo sanguíneo cerebral em indivíduos com HSC sintomáticos do que em indivíduos com HSC assintomáticos em resposta a reduções comparáveis na pressão arterial sistêmica, e sugeriram que os sintomáticos têm uma maior suscetibilidade a síncope ou quedas quando comparados aos assintomáticos, devido à menor capacidade para manter o fluxo cerebral ante um desafio hipotensor.

No nosso estudo, observamos que sintomas resultantes de MSC ocorreram principalmente quando a PAS caiu abaixo de 90 mmHg e/ou os intervalos RR estenderam-se por mais de 2500 ms, a despeito do diagnóstico associado com a MSC. Além disso, a HSC é provocada por massagem manual, um estímulo altamente variável. Essa pode ser a razão para a baixa reprodutibilidade da resposta positiva, como mostrado neste estudo.

## Artigo Original



**Figura 3** – Magnitudes da resposta da pressão arterial sistólica (ΔPAS) (acima) e da resposta da frequência cardíaca (ΔRR) (abaixo) nos grupos sintomático e assintomático durante massagem do seio carotídeo.

**Tabela 3** – Proporção de pacientes com pressão arterial sistólica (PAS) ≤ 85 mmHg na série de massagem do seio carotídeo (MSC)

|               | PAS mínima ≤ 85 mmHg durante MSC |                     |                      |                      | Total n (%) |
|---------------|----------------------------------|---------------------|----------------------|----------------------|-------------|
|               | MSC direita 1 n (%)              | MSC direita 2 n (%) | MSC esquerda 1 n (%) | MSC esquerda 2 n (%) |             |
| Assintomático | 24 (36,3)                        | 24 (36,3)           | 20 (30,3)            | 16 (30,3)            | 66 (100)    |
| Sintomático   | 33 (33,3)                        | 34 (34,3)           | 26 (26,2)            | 29 (29,2)            | 99 (100)    |

**Tabela 4** – Correlação entre a ocorrência de sintomas durante a massagem do seio carotídeo e a pressão arterial sistólica (PAS) mínima e o intervalo RR máximo obtidos durante a massagem

|                                     | Sintomas      | Média ± DP   | Mediana | Mínimo | Máximo | n   | p        |
|-------------------------------------|---------------|--------------|---------|--------|--------|-----|----------|
| Mínima PAS à direita (mmHg)         | assintomático | 102,5 ± 12,9 | 101     | 59     | 180    | 106 | < 0,001* |
|                                     | sintomático   | 86,4 ± 23,6  | 85      | 42     | 151    | 59  |          |
|                                     | Total         | 96,7 ± 23,7  | 96      | 42     | 180    | 165 |          |
| Mínima PAS à esquerda (mmHg)        | assintomático | 101,8 ± 20,7 | 98      | 64     | 185    | 106 | < 0,001* |
|                                     | sintomático   | 89,0 ± 20,3  | 87,5    | 51     | 178    | 58  |          |
|                                     | Total         | 97,3 ± 21,4  | 95      | 51     | 185    | 164 |          |
| Máximo intervalo RR à direita (ms)  | assintomático | 1326 ± 768   | 1154    | 625    | 5455   | 106 | < 0,000# |
|                                     | sintomático   | 2639 ± 1762  | 1800    | 880    | 7500   | 59  |          |
|                                     | Total         | 1795 ± 1369  | 1225    | 625    | 7500   | 165 |          |
| Máximo intervalo RR à esquerda (ms) | assintomático | 1238 ± 564   | 1111    | 6326   | 4520   | 106 | < 0,000# |
|                                     | sintomático   | 2772 ± 1891  | 1840    | 811    | 8160   | 59  |          |
|                                     | Total         | 1786 ± 1419  | 1200    | 632    | 8160   | 165 |          |

DP: desvio-padrão; \* teste t de Student; # teste de Mann-Whitney.

Embora a HSC tenha sido observada em pacientes com síncope e os sintomas tenham sido reproduzidos durante a MSC, não há relato demonstrando que as alterações hemodinâmicas vistas em laboratório ocorram espontaneamente. Na tentativa de estabelecer a relação entre HSC e quedas ou síncope, Schoon et al. testaram a hipótese de que a virada da cabeça desencadeia episódios hipotensivos em idosos com HSC, tendo concluído que a virada da cabeça pode causar episódios hipotensivos em

idosos. A virada da cabeça levou à hipotensão em 39% do total de 96 pacientes, com queda média da PAS de 36 mmHg (variação 20-76; DP ± 13), com ocorrência similar em idosos saudáveis (44% de um total de 25 pacientes) e queda média da PAS de 35 mmHg (variação 20-85; DP ± 19). O problema do desenho observacional é não permitir obter conclusões a respeito das relações causais entre hipotensão por virada da cabeça e síncope e quedas. Também encontraram discrepância entre a ocorrência de hipotensão por virada

da cabeça e os sintomas relacionados.<sup>28</sup> Da mesma forma a correlação positiva entre HSC e síncope e/ou quedas precisa ser redefinida devido ao acúmulo de evidências de que a MSC causa resposta positiva similar na população assintomática com o atual critério para diagnóstico de HSC. O ponto de corte para queda sintomática de PAS para níveis  $\leq 85$  mmHg para identificar a forma VD de HSC pode levar a excesso de diagnóstico e a erro diagnóstico, sem conferir benefícios ao tratamento, podendo determinar efeitos adversos que superam os benefícios. Outras opções, como monitoramento por ECG de longa duração com documentação dos eventos espontâneos, são a única maneira de confirmar o diagnóstico e a sua correlação com os achados laboratoriais.

## Conclusão

Não foi demonstrada diferença na resposta à MSC entre pacientes com e sem síncope ou pré-síncope. A Hipersensibilidade do seio carotídeo pode ser uma condição inespecífica na avaliação de síncope. Os melhores pontos de corte para assistolia e queda da PAS com base ou não na reprodução de sintomas ainda constituem um desafio na prática médica. Consequentemente, a correlação clínica e outros métodos de avaliação, como monitoramento por ECG de longa duração, podem ser necessários para confirmar a HSC como causa de síncope.

## Limitações do estudo

O grupo controle foi composto por indivíduos não completamente saudáveis, mas sem cardiopatia significativa e clinicamente estáveis. Sabe-se que os idosos têm em média três comorbidades por pessoa. Os pacientes assintomáticos neste estudo foram recrutados em um ambulatório de geriatria. A instituição é um centro terciário de cardiologia de referência, apresentando os pacientes, em geral, uma substancial complexidade clínica. Mesmo com os critérios de exclusão, que levaram à inclusão apenas de pacientes sem cardiopatia significativa e clinicamente estáveis por ocasião da seleção, observamos mais pacientes com diabetes e doença arterial coronariana no grupo assintomático. Por outro lado, os do grupo assintomático foram discretamente mais velhos do que os do grupo sintomático, com idade média de 73,0 e 69,6 anos, respectivamente. A despeito dessa diferença, os pacientes dos dois grupos são representativos da população idosa, na qual se acredita que a manobra vagal positiva defina o diagnóstico etiológico de síncope. A presença de comorbidades sistêmicas subjacentes no grupo assintomático pode ser uma preocupação importante. A idade avançada e a presença de doenças sistêmicas simultâneas nesses pacientes reforçam a

hipótese de que a HSC possa ser não muito mais do que um achado laboratorial relacionado ao envelhecimento e às doenças vasculares. Reconhecemos ainda que a diferença de idade e de comorbidades entre os grupos possa constituir viés, mas temos certeza de que os dois grupos são representativos da população idosa, na qual a síncope inexplicada é um grande desafio.

Neste estudo, a MSC foi realizada com os pacientes inclinados a 70° após 5 minutos na posição ortostática, diferentemente de outros estudos em que a MSC foi realizada na posição supina. Assim, nossos achados podem ser diferentes e, conseqüentemente, não poderiam ser aplicados para a MSC na posição supina. Escolhemos a posição ortostática, por ser a mais sensível para detectar HSC de acordo com o estudo de Parry et al.,<sup>29</sup> que demonstraram especificidade e sensibilidade do teste positivo inicialmente na posição supina de 74% e 100%, respectivamente, enquanto que o teste positivo na posição ortostática apresentou 100% de especificidade e de sensibilidade. Por tal razão, realizamos a MSC apenas na posição ortostática neste estudo.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Análise e interpretação dos dados: Wu TC, Hachul DT; Obtenção de dados, Análise estatística, Obtenção de financiamento e Redação do manuscrito: Wu TC; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Wu TC, Hachul DT, Darrieux FCC, Scanavacca MI.

## Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

## Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Tan Chen Wu pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

## Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo sob o número de protocolo de pesquisa nº 424/01. 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. Humm AM, Mathias CJ. Unexplained syncope –is screening for sinus hypersensitivity indicated in all patients aged over 40 years? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(11):1267-70. doi: 10.1136/jnnp.2006.093518.
2. McIntosh S, Da Costa D, Kenny RA. Outcome of an integrated approach to the investigation of dizziness, falls and syncope in elderly patients referred to a 'syncope' clinic. *Age Ageing*. 1993;22(1):53-8. doi: 10.1093/ageing/22.1.53.
3. McIntosh SJ, Lawson J, Kenny RA. Clinical characteristics of vasodepressor, cardioinhibitory, and mixed carotid sinus syndrome in the elderly. *Am J Med*. 1993;95(2):203-8. PMID: 8356984.
4. Graux P, Mekerke W, Lemaire N, Beaugeard D, Cornaert P, Dubeaux PA, et al. [Carotid sinus syndrome. Contribution of arterial pressure monitoring to intracavitary electrophysiological exploration]. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1989;82(2):193-9. PMID: 2500079.
5. Huang SK, Ezri MD, Hauser RG, Denes P. Carotid sinus hypersensitivity in patients with unexplained syncope: clinical, electrophysiologic, and long-term follow-up observation. *Am Heart J*. 1988;116(4):989-96. PMID: 3177198.
6. Volkmann H, Schnerch B, Kuhnert H. Diagnostic value of carotid sinus hypersensitivity. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1990;13(12 Pt 2):2065-70. doi: 10.1111/j.1540-8159.1990.tb06943.x.
7. Kumar NP, Thomas A, Mudd P, Morris RO, Masud T. The usefulness of carotid sinus massage in different patients groups. *Age Ageing*. 2003;32(6):666-9. doi: https://doi.org/10.1093/ageing/afg114.
8. Richardson DA, Bexton RS, Shaw FE, Kenny RA. Prevalence of cardioinhibitory carotid sinus hypersensitivity in patients 50 years or over presenting to the accident and emergency department with "unexplained" or "recurrent" falls. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1997;20(3 Pt 2):820-3. doi: 10.1111/j.1540-8159.1997.tb03912.x.
9. Brignole M, Menozzi C. Methods other than tilt testing for diagnosing neurocardiogenic (neurally mediated) syncope. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1997;20(3 Pt 2):795-800. doi: 10.1111/j.1540-8159.1997.tb03906.x.
10. Brignole M, Gigli G, Altomonte F, Barra M, Sartore B, Prato R, et al. [Cardioinhibitory reflex provoked by stimulation of carotid sinus in normal subjects and those with cardiovascular disease]. *G Ital Cardiol*. 1985;15(5):514-9. PMID: 4054489.
11. Brown KA, Maloney JA, Smith HC, Haritzler GO, Ilstrup DM. Carotid sinus reflex in patients undergoing coronary angiography: relationship of degree and location of coronary artery disease to response to carotid sinus massage. *Circulation*. 1980;62(4):697-703. doi: https://doi.org/10.1161/01.CIR.62.4.697.
12. Wieling W, Krediet CT, Solari D, de Lange FJ, Dijk N, Thijs RD, et al. At the heart of the arterial baroreflex: a physiological basis for a new classification of carotid sinus hypersensitivity. *J Intern Med*. 2013;273(4):345-58. doi: 10.1111/joim.12042.
13. Solari D, Maggi R, Oddone D, Solano A, Croci C, Donato P, et al. Assessment of the Vasodepressor Reflex in Carotid Sinus Syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7(3):505-10. doi: 10.1161/CIRCEP.113.001093.
14. Silke B, McAuley D. Accuracy and precision of blood pressure determinations with the Finapres: an overview using re-sampling statistics. *J Hum Hypertens*. 1998;12(6):403-9. doi: 10.1038/sj.jhh.1000600.
15. Parati G, Casadei R, Groppelli A, Di Rienzo M, Mancia G. Comparison of finger and intra-arterial blood pressure monitoring at rest and during laboratory testing. *Hypertension*. 1989;13(6 Pt 1):647-55. doi: https://doi.org/10.1161/01.HYP.13.6.647.
16. Parati G, Ongaro G, Bilo G, Glavina F, Castiglioni P, Di Rienzo M, et al. Non-invasive beat-to-beat blood pressure monitoring: new developments. *Blood Press Monit*. 2003;8(1):31-6. doi: 10.1097/01.mbp.0000057014.67622.59.
17. The consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. *Neurology*. 1996;46(5):1470. doi: https://doi.org/10.1212/WNL.46.5.1470.
18. Morillo CA, Camacho ME, Wood MA, Gilligan DM, Ellenbogen KA. Diagnostic utility of mechanical pharmacological and orthostatic stimulation of the carotid sinus in patient with unexplained syncope. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(5):1587-94. doi: https://doi.org/10.1016/S0735-1097(99)00365-4.
19. Moya A, Sutton R, Ammirati F, Blanc JJ, Brignole M, Dahm JB, et al. Guidelines of the diagnosis and management of syncope (version 2009). *Eur Heart J*. 2009;30(21):2631-71. doi: 10.1093/eurheartj/ehp298.
20. Rutan GH, Hermanson B, Bild DE, Kittner SJ, LaBaw F, Tell GS. Orthostatic hypotension in older adults: the cardiovascular health study. CHS Collaborative Research Group. *Hypertension*. 1992;19(6 Pt 1):508-19. doi: https://doi.org/10.1161/01.HYP.19.6.508.
21. Allcock LM, O'Shea D. Diagnostic yield and development of a neurocardiovascular investigation unit for older adults in a district hospital. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2000;55(8):M548-62. doi: https://doi.org/10.1093/gerona/55.8.M458.
22. Sarasin FP, Louis-Simonet M, Carballo D, Slama S, Junod AF, Unger PF. Prevalence of orthostatic hypotension among patients presenting with syncope in the ED. *Am J Emerg Med*. 2002;20(6):497-501. doi: http://dx.doi.org/10.1053/ajem.2002.34964.
23. Atkins D, Hanusa B, Sefcik T, Kapoor W. Syncope and orthostatic hypotension. *Am J Med* 1991;91(2):179-85. PMID: 1867243.
24. Tan MP, Newton JL, Reeve P, Murray A, Chadwick TJ, Parry SW. Results of carotid sinus massage in a tertiary referral unit—is carotid sinus syndrome still relevant? *Age Ageing*. 2009;38(6):680-6. doi: 10.1093/ageing/afp160.
25. Kerr SR, Pearce MS, Brayne C, Davis R, Kenny RA. Carotid sinus hypersensitivity in asymptomatic older persons. *Arch Intern Med*. 2006;166(5):515-20. doi: 10.1001/archinte.166.5.515.
26. Solari D, Maggi R, Oddone D, Solano A, Croci F, Donato P, et al. Assessment of the vasodepressor reflex in carotid sinus syndrome. *Cir Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7(3):505-10. doi: 10.1161/CIRCEP.113.001093.
27. Tan MP, Chadwick TJ, Kerr SR, Parry SW. Symptomatic presentation of carotid sinus hypersensitivity is associated with impaired cerebral autoregulation. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(3):e000514. doi: 10.1161/JAHA.113.000514.
28. Schoon Y, Olde Rikkert MG, Rongen S, Lagro J, Schalk B, Claassen JA. Head turning-induced hypotension in elderly people. *PLoS One*. 2013;8(8):e72837. doi:10.1371/journal.pone.0072837.
29. Parry SW, Richardson DA, O'Shea D, Sen B, Kenny RA. Diagnosis of carotid sinus hypersensitivity in older adults: carotid sinus massage in the upright position is essential. *Heart*. 2000;83(1):22-3. doi: 10.1136/heart.83.1.22.



## Massagem do Seio Carotídeo na Avaliação da Síncope: Um Método Diagnóstico Inespecífico e Duvidoso

*Carotid Sinus Massage in Syncope Evaluation: A Nonspecific and Dubious Diagnostic Method*

José Carlos Pachón Mateos

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

Hospital do Coração de São Paulo (HCor), São Paulo, SP - Brasil

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

Minieditorial referente ao artigo: Massagem do Seio Carotídeo na Avaliação da Síncope: Um Método Diagnóstico Inespecífico e Duvidoso

Neste estudo, Wu et al.<sup>1</sup> questionam o valor da massagem do seio carotídeo (MSC) na investigação de síncope. O estudo foi muito bem feito, com dois grupos razoavelmente equivalentes, com e sem história de síncope, submetidos ao mesmo tipo de MSC bilateral, sob rigorosa avaliação dos sintomas, do ritmo cardíaco e da pressão arterial. Os autores observaram que não houve diferença na resposta à MSC entre os grupos com e sem síncope prévia. Dessa forma, concluem que a MSC na avaliação da síncope inexplicada seria um método diagnóstico inespecífico e duvidoso. Os resultados são claros e bem estruturados.

Estamos de acordo com a conclusão dos autores diante dos achados deste estudo. As limitações aventadas são absolutamente legítimas. Não há dúvida de que a MSC é um método empírico, de resultado muitas vezes incerto e é muito importante que estudos como este sirvam para alertar quanto às limitações desta manobra. Entretanto, por que então continua sendo incluída nas diretrizes? Certamente porque é um procedimento simples, bem tolerado, de baixo custo, com baixo risco desde que respeitadas a técnica e as contraindicações, que pode ser realizado de forma rápida durante o *tilt*-teste, podendo esclarecer o diagnóstico em até 30% dos casos de pacientes idosos com síncope de origem desconhecida.<sup>2</sup> Contudo, como todo e qualquer método de investigação, tem naturalmente importantes limitações que precisam ser consideradas com bastante critério. É fundamental lembrar que a resposta à MSC depende de vários fatores do operador e do paciente e somente tem valor quando é positiva, quando reproduz os sintomas espontâneos e quando o paciente tem clínica

compatível com síncope reflexa. Além do mais, não tem poder de exclusão.

Dessa forma, apesar das limitações, a MSC continua válida conforme as diretrizes da ESC, as quais consideram que está indicada como classe I, nível de evidência B, em pacientes com mais de 40 anos com síncope de origem desconhecida compatível com provável origem reflexa.<sup>3</sup> A síndrome do seio carotídeo (SSC) é confirmada se a MSC causa bradicardia (assístolia) e/ou hipotensão que reproduza os sintomas espontâneos, e os pacientes com características clínicas compatíveis com mecanismo reflexo da síncope, classe I, nível de evidência B. Embora as complicações neurológicas sejam muito raras, é importante evitar a manobra em pacientes que já tiveram acidente isquêmico cerebral, que apresentam sopro carotídeo ou importante vasculopatia carotídea. A história de síncope com MSC positiva reproduzindo os sintomas confirma o diagnóstico de SSC; entretanto, a MSC positiva sem história de síncope caracteriza somente hipersensibilidade do seio carotídeo. Essa, em paciente idoso com síncope inexplicada, pode ser um dado inespecífico e deve ser considerada com cautela na avaliação do mecanismo da síncope, pois está presente em até 40% dos casos.<sup>4</sup>

A diretriz da ACC/AHA/HRS para avaliação e tratamento do paciente com síncope também considera a MSC necessária para o diagnóstico da SSC,<sup>5</sup> que é diagnosticada pela reprodução da síncope durante a manobra se houver uma resposta cardioinibitória > 3 segundos, um bloqueio atrioventricular, uma resposta vasodepressora significativa (queda maior ou igual a 50 mmHg na pressão sistólica) ou uma associação com resposta mista.

Um dado muito importante que também temos observado em nossa prática clínica e que foi comprovado pelos autores é que a resposta vasodepressora medida de forma absoluta pela queda da pressão sistólica para  $\leq 85$  mmHg parece mais específica do que a queda relativa de 50 mmHg tradicionalmente considerada por diversos estudos.

Dessa forma, consideramos que o presente estudo tem grande valor no sentido de chamar a atenção do especialista quanto às limitações da MSC.

### Palavras-chave

Síncope/etiologia; Síncope/fisiopatologia; Seio carotídeo / fisiologia; Arritmias Cardíacas/complicações.

**Correspondência:** José Carlos Pachón M •

Rua Juquís, 204/4. CEP 04081-010, Indianópolis, São Paulo, SP - Brasil  
E-mail: pachon@usp.br

**DOI:** 10.5935/abc.20180134

### Referências

1. Wu TC, Hachul DT, Darrieux FC, Scanavacca MI. Carotid sinus massage in syncope evaluation: a nonspecific and dubious diagnostic method. *Arq Bras Cardiol.* 2018; 111(1):84-91.
2. Paling D, Vilches-Moraga A, Akram Q, Atkinson O, Staniland J, Paredes-Galán E. Carotid sinus syndrome is common in very elderly patients undergoing tilt table testing and carotid sinus massage because of syncope or unexplained falls. *Aging Clin Exp Res.* 2011;23(4):304-8.
3. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A, et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J.* 2018;39(21):1883-948.
4. Kerr SR, Pearce MS, Brayne C, Davis RJ, Kenny RA. Carotid sinus hypersensitivity in asymptomatic older persons: implications for diagnosis of syncope and falls. *Arch Intern Med.* 2006;166(5):515-20.
5. Shen WK, Sheldon RS, Benditt DG, Cohen MI, Forman DE, Goldberger ZD, et al. 2017 ACC/AHA/HRS Guideline for the Evaluation and Management of Patients With Syncope: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2017;136(5):e60-122. Erratum in: *Circulation.* 2017;136(16):e271-2.



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

# Influência do Diabetes Tipo 1 na Análise Simbólica e Complexidade da Variabilidade da Frequência Cardíaca em Jovens Adultos

*Influence of Type 1 Diabetes on the Symbolic Analysis and Complexity of Heart Rate Variability in Young Adults*

Elaine Aparecida de Oliveira, Anne Kastelianne França da Silva, Diego Giuliano Destro Christofaro, Laís Manata Vanzella, Rayana Loch Gomes, Franciele Marques Vanderlei, Luiz Carlos Marques Vanderlei

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP), Presidente Prudente, SP - Brasil

## Resumo

**Fundamento:** O diabetes melito tipo 1 pode promover alterações autonômicas, que podem ser avaliadas pela variabilidade da frequência cardíaca. Dentre os métodos da variabilidade da frequência cardíaca, têm ganhado destaque a análise simbólica e a entropia de Shannon, baseadas na dinâmica do caos.

**Objetivo:** Comparar índices da variabilidade da frequência cardíaca obtidos por meio da análise simbólica e da entropia de Shannon, entre jovens com diabetes melito tipo 1 e jovens saudáveis, associados à análise de índices lineares; e verificar se há associações entre os índices obtidos pela análise simbólica e pela entropia de Shannon e índices lineares em indivíduos diabéticos.

**Métodos:** Foram analisados dados da variabilidade da frequência cardíaca de 39 jovens com diabetes melito tipo 1 e 43 jovens saudáveis, obtidos por meio de um cardiófrequencímetro. Foram calculados os índices lineares (desvio padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo expresso em milissegundo; raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes em um intervalo de tempo expresso em milissegundo; componentes de baixa e alta frequência, em milissegundo ao quadrado; e unidades normalizadas e razão entre componente de baixa e alta frequência) e não lineares (entropia de Shannon e análise simbólica – padrão sem variação; com uma ou duas variações; e com duas variações diferentes) da variabilidade da frequência cardíaca. A significância estatística adotada foi fixada em 5%, e o intervalo de confiança em 95%.

**Resultados:** Foram observados valores significativamente menores no Grupo DM1 em comparação aos jovens saudáveis para os índices desvio padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo [37,30 (29,90) vs. 64,50 (36,20);  $p = 0,0001$ ], raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes em um intervalo de tempo [32,73 (17,43) vs. 55,59 (21,60);  $p = 0,0001$ ], componente de baixa frequência [402,00 (531,00) vs. 1.203,00 (1.148,00);  $p = 0,0001$ ], componente de alta frequência [386,00 (583,00) vs. 963,00 (866,00);  $p = 0,0001$ ] e padrão com duas variações diferentes [15,33 (9,22) vs. 20,24 (12,73);  $p = 0,0114$ ], sendo o efeito desta diferença considerado grande (desvio padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo, raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes em um intervalo de tempo e componente de baixa frequência), médio (componente de alta frequência) e pequeno (padrão com duas variações diferentes). A concordância das associações entre os índices lineares e não lineares foi considerada elevada para o índice componente de alta frequência - unidades normalizadas ( $r = -0,776$ ), com o índice padrão sem variação, e moderada para os índices raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes em um intervalo de tempo ( $r = 0,550$ ), desvio padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo ( $r = 0,522$ ), componente de alta frequência - unidades normalizadas ( $r = 0,638$ ) com o índice padrão com duas variações similares, assim como para os índices raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes em um intervalo de tempo ( $r = 0,627$ ) e componente de alta frequência - unidades normalizadas ( $r = 0,601$ ) com o índice padrão com duas variações diferentes.

**Conclusão:** O diabetes melito tipo 1 influenciou nos índices lineares e na análise simbólica, mas ainda não na complexidade da variabilidade da frequência cardíaca. Além disso, índices de variabilidade da frequência cardíaca apresentaram correlação com a dinâmica simbólica. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(1):94-101)

**Palavras-chave:** Diabetes Mellitus / complicações; Diabetes / diagnóstico; Diabetes / terapia; Adulto Jovem; Frequência Cardíaca; Sistema Nervoso Autônomo.

Correspondência: Anne Kastelianne França da Silva •

Rua Roberto Simonsen, 305. CEP 19060-900, Centro Educacional, Presidente Prudente, SP – Brasil

E-mail: anne\_franca@hotmail.com, annkastelianne@gmail.com

Artigo recebido em 28/08/2017, revisado em 28/03/2018, aceito em 09/05/2018

DOI: 10.5935/abc.20180117

## Abstract

**Background:** Type 1 diabetes mellitus can cause autonomic changes, which can be assessed by heart rate variability. Among the heart rate variability assessment methods, the symbolic analysis and Shannon entropy, based on the Chaotic dynamics, have gained prominence.

**Objective:** To compare heart rate variability indexes, obtained through symbolic analysis and Shannon entropy, in young adults with type 1 diabetes mellitus and healthy young individuals, associated with the analysis of linear indexes; and to verify if there are associations between the indexes obtained by the symbolic analysis and by Shannon entropy and linear indexes in diabetic individuals.

**Methods:** Heart rate variability data from 39 young adults with type 1 diabetes mellitus and 43 healthy young individuals were analyzed, using a cardio-frequency meter. Linear indexes (standard deviation of all normal RR intervals recorded in a time interval expressed in milliseconds; square root of the mean of the squared differences between adjacent normal RR intervals in a time interval expressed in milliseconds; low and high frequency components in millisecond squared; and normalized units and ratio between low and high frequency components) and nonlinear ones (Shannon entropy and symbolic analysis – standard without variation; with one or two variations; and with two different variations) of the heart rate variability were calculated. The statistical significance was set at 5%, and the confidence interval was 95%.

**Results:** Significantly lower values were observed in the DM1 group compared to healthy young adults for the standard deviation indexes of all normal RR intervals recorded in a time interval [37.30 (29.90) vs. 64.50 (36.20);  $p = 0.0001$ ], square root of the mean of the squared differences between adjacent normal RR intervals in a time interval [32.73 (17.43) vs. 55.59 (21.60);  $p = 0.0001$ ], low frequency component [402.00 (531.00) vs. 1,203.00 (1,148.00);  $p = 0.0001$ ], high frequency component [386.00 (583.00) vs. 963.00 (866.00);  $p = 0.0001$ ] and the pattern with two different variations [15,33 (9,22) vs. 20,24 (12,73);  $p = 0.0114$ ], with the effect of this difference being considered large (standard deviation of all normal RR intervals recorded in a time interval, square root of the mean of the squared differences between adjacent normal RR intervals in a time interval and low frequency component), medium (high frequency component) and small (standard with two different variations). The agreement of the associations between the linear and non-linear indexes was considered elevated for the high frequency component index - normalized units ( $r = -0.776$ ), with the standard index without variation, and moderate for the indexes square root of the mean of the squared differences between adjacent normal RR intervals in a time interval ( $r = 0.550$ ), standard deviation of all normal RR intervals recorded in a time interval ( $r = 0.522$ ), high frequency component - normalized units ( $r = 0.638$ ) with the index standard with two similar variations, as well as for the indexes square root of the mean of the squared differences between adjacent normal RR intervals in a time interval ( $r = 0.627$ ) and high frequency component - normalized units ( $r = 0.601$ ) with the index standard with two different variations.

**Conclusion:** Type 1 diabetes mellitus influenced linear indexes and symbolic analysis, but not yet in the complexity of heart rate variability. Additionally, heart rate variability indexes correlated with the symbolic dynamics. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(1):94-101)

**Keywords:** Diabetes Mellitus / complications; Diabetes / diagnosis; Diabetes / therapy; Young Adult; Heart Rate; Autonomic Nervous System.

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

## Introdução

O Diabetes Melito Tipo 1 (DM1) é caracterizado pela destruição autoimune das células produtoras de insulina, podendo ser resultante tanto de processos ambientais quanto genéticos. Esta condição atinge cerca de 382 milhões de pessoas mundialmente, acometendo, com maior frequência, crianças, adolescentes e adultos jovens.<sup>1</sup>

Indivíduos com DM1 podem apresentar complicações como a Neuropatia Autonômica Cardiovascular (NAC), originada por danos às fibras nervosas autonômicas relacionadas ao sistema cardiovascular, resultando em distúrbios em sua regulação neuro-humoral.<sup>2</sup> A NAC pode interferir na qualidade de vida e no prognóstico do indivíduo, apresentando algumas manifestações clínicas, como taquicardia em repouso, intolerância ao exercício, acidente vascular cerebral e morte súbita de origem cardíaca, entre outras.<sup>3</sup>

A Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC), uma ferramenta simples, reprodutível e não invasiva, que mostra as oscilações existentes entre batimentos cardíacos consecutivos (intervalos R-R) relacionadas às influências do Sistema Nervoso Autônomo (SNA) sobre o nódo sinusal,<sup>4</sup> é indicada para avaliar precocemente o estado autonômico em indivíduos diabéticos.<sup>5</sup> Suas análises podem ser realizadas por métodos lineares, nos domínios do tempo e da frequência, e não lineares, no domínio do caos,<sup>6</sup> dentre os quais se destacam a análise simbólica e a entropia.<sup>7</sup>

A análise simbólica vem sendo estudada recentemente e se destaca por conseguir distinguir ambos os componentes do SNA<sup>6</sup> e quantificar seu comprometimento em função da patologia, mostrando ser efetiva na avaliação do comportamento autonômico e parecendo apropriada para elucidar os mecanismos fisiopatológicos neurais.<sup>6,8</sup> Já a Entropia de Shannon (ES) demonstra o grau de complexidade da distribuição das amostras de um sinal,<sup>9</sup> o que permite identificar condições que possam interferir na regulação cardiovascular.<sup>9</sup>

Poucos estudos utilizaram estes métodos para avaliar indivíduos com diabetes.<sup>10,11</sup> Utilizando a análise simbólica para investigar indivíduos com Diabetes Melito Tipo 2 (DM2) sem NAC, Moura-Tonello et al.,<sup>10</sup> apontaram que esta população apresenta maior modulação simpática e redução da modulação parassimpática e da variabilidade global. Em indivíduos com DM2 e NAC, as análises por meio de entropia mostraram menor complexidade desses indivíduos em comparação com indivíduos com DM2 sem NAC.<sup>11</sup>

A VFC é uma técnica que permite avaliar o comportamento autonômico e pode ser analisada por métodos lineares e não lineares.<sup>4</sup> Também é bem estabelecido que índices de VFC podem estar alterados em diversas condições – dentre elas o diabetes melito. Além disso, a literatura aponta que a ES e a análise simbólica, uma nova metodologia de análise da VFC para avaliação do comportamento autonômico, está alterada em DM2, mas é desconhecida a utilização destes métodos de análise da VFC em pacientes com DM1.

Tendo em vista que o DM1 acomete com maior frequência crianças e jovens, e que tal população está sujeita a diversas complicações, inclusive alterações autonômicas, que podem levar à NAC, estudos desta natureza se fazem necessários, a fim de identificar se a utilização de novos métodos de análise da atividade autonômica são capazes de observar alterações no comportamento do SNA de jovens com DM1 sem NAC, bem como quais alterações podem ocorrer na modulação autonômica desses indivíduos.

Informações dessa natureza são importantes, pois, além de acrescentarem elementos à literatura relacionada ao tema exposto, podem determinar se esta forma de análise é capaz de ser uma ferramenta de relevância para identificar e auxiliar na compreensão da influência da DM1 na modulação autonômica.

O objetivo do estudo foi comparar índices de VFC obtidos por meio da análise simbólica e ES, entre jovens com DM1 e jovens saudáveis, associados à análise de índices obtidos no domínio do tempo e da frequência, assim como verificar se há correlações entre eles para os jovens com DM1. A hipótese inicial foi a de que a análise simbólica e a ES poderiam identificar alterações autonômicas em portadores de DM1, em comparação a indivíduos saudáveis, assim como os índices tradicionais da VFC, e que existam boas correlações entre tais índices.

## Métodos

Para desenvolver este estudo observacional transversal, foram recrutados, por conveniência, 43 jovens adultos com diagnóstico de DM1 alocados no Grupo DM1 e 45 jovens saudáveis sem DM1 distribuídos no Grupo Controle. Para participarem do estudo, os voluntários do Grupo DM1 deveriam possuir diagnóstico clínico de DM1 confirmado por diagnóstico médico e/ou exame sanguíneo e sem diagnóstico e sinais clínicos de neuropatia autonômica cardíaca. Ambos os grupos deveriam ter ausência de doenças cardiorrespiratórias e não ser tabagista e/ou etilista. Somente séries de intervalos RR com mais de 95% de batimentos sinusais foram incluídas no estudo, ou seja, séries com variações na captação maior que 5% foram deixadas de lado.<sup>12</sup>

Para o recrutamento do Grupo DM1, foram contactados médicos endocrinologistas e Unidades Básicas de Saúde e, para o Controle, foram convidados alunos de uma universidade pública. Para a realização do cálculo amostral em função da ausência de estudos com ES ou análise simbólica com DM1, foi utilizado o índice que corresponde à raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre os iRRs normais adjacentes (RMSSD), que é um índice clássico na análise de VFC. Para o índice RMSSD, considerando diferença de 19,85 milissegundos, para um desvio padrão de 25,30 milissegundos,<sup>13</sup> com risco alfa de 5% e beta de 80%, o tamanho amostral resultou em, ao menos, 25 indivíduos para cada grupo, mas, para eventuais erros de leitura do dispositivo, este número foi aumentado em ambos os grupos.

Todos os procedimentos utilizados neste estudo seguiram a declaração de Helsinki e foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências e Tecnologia (FCT/UNESP), Campus de Presidente Prudente (CAAE:

22530813.9.0000.5402; parecer 417.031). Os indivíduos assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Inicialmente, os voluntários passaram por uma entrevista para coleta das seguintes informações: idade, sexo, tempo de diagnóstico (para os diabéticos) e uso de medicamentos. Foram mensuradas, ainda, a massa corporal (balança digital Welmy R/I 200, Brasil) e a estatura (estadiômetro Sanny, Brasil), para obtenção do Índice de Massa Corporal (IMC).<sup>14</sup> Posteriormente a estas avaliações, os voluntários foram submetidos ao protocolo experimental, que consistiu na avaliação da modulação autonômica, por meio da monitorização da Frequência Cardíaca (FC) batimento a batimento, utilizando o cardiofrequencímetro Polar S810i (Polar Electro, Finlândia), e do uso da série de intervalos RR obtida para análise da VFC.<sup>15</sup>

Para a realização desta etapa, os voluntários foram orientados a manterem-se em silêncio, acordados, em repouso, com respiração espontânea por 30 minutos, em decúbito dorsal para a captação da FC. Todos os voluntários foram instruídos a não consumir substâncias estimulantes do SNA, como café, chá, refrigerante e achocolatados, e a não realizar atividades físicas 24 horas antes da avaliação, para não interferir na modulação autonômica cardíaca.

As avaliações foram realizadas individualmente em uma sala com temperatura entre 21°C e 23°C, e umidade entre 40 e 60%, no período da tarde, entre 13 e 18h para minimizar as influências do ritmo circadiano.<sup>16</sup>

Após a captação da FC pelo cardiofrequencímetro, foram selecionados mil intervalos RR consecutivos do período de maior estabilidade do sinal e foi realizada filtragem digital com filtro moderado pelo software Polar Precision Performance™ SW (versão 4.01.029) seguida de manual, para eliminação de batimentos ectópicos prematuros e artefatos.

Para avaliar o comportamento não linear da VFC, foram utilizadas a análise simbólica e a ES. A avaliação da análise simbólica se baseia em quantificar as informações carreadas em uma série temporal, na transformação dos iRR previamente selecionados em números inteiros de zero a seis, a partir dos quais são construídos padrões simbólicos (sequência de três símbolos).

Todos os possíveis padrões foram agrupados sem perdas em quatro famílias, de acordo com o número e o tipo de variações entre os símbolos subsequentes,<sup>9</sup> a saber: (1) padrões, sem variação (0V), ou seja três símbolos iguais, por exemplo, "4,4,4"; (2) padrões com uma variação (1V), ou seja dois símbolos subsequentes iguais e outro diferente, por exemplo, "4,2,2"; (3) padrões com duas variações similares (2LV) ou seja, os três símbolos formam uma rampa ascendente ou descendente, por exemplo, "1,3,4" ou "5,4,2"; (4) padrões com duas variações diferentes (2ULV), ou seja os três símbolos formam um pico ou um vale, por exemplo, "3,5,3" ou "4,1,2".

O padrão referente à atuação do ramo simpático é representado pela família 0V, e a atuação do ramo parassimpático é representado pelos padrões 2LV e 2ULV. Já a atuação conjunta dos ramos do SNA é apresentada pela família 1V.<sup>9</sup> As frequências de ocorrência destas famílias (0V%, 1V%, 2LV% e 2ULV%) foram avaliadas neste estudo. Para calcular estes índices, foi contado o número de vezes

que um padrão, pertencente a uma família específica, foi encontrado, utilizando um *software* específico de análise não linear.<sup>9</sup>

Outra variável calculada no mesmo *software* foi a ES que representa a complexidade de distribuição dos padrões. A ES foi utilizada para quantificar a complexidade/regularidade das flutuações da taxa do coração. Com base no quadro de Shannon, a entropia é a medida de informação de uma determinada mensagem – uma mensagem com uma baixa entropia/informação é caracterizada pela repetição.<sup>9</sup>

Para a análise dos índices lineares da VFC, foram utilizados, no domínio do tempo, os índices RMSSD e o desvio padrão da média dos intervalos RR normais (SDNN).<sup>4</sup>

Já para o domínio da frequência, foram utilizados os componentes espectrais de baixa (LF: 0,04 a 0,15 Hz) e alta frequência (HF: 0,15 a 0,40 Hz), em milissegundos ao quadrado e unidades normalizadas (u.n.) e a razão entre esses componentes (LF/HF). A análise espectral foi calculada usando o algoritmo da Transformada Rápida de Fourier.<sup>4</sup> O *software HRV analysis* (Kubios, Biosignal Analysis and Medical Image Group, Department of Physics, University of Kuopio, Finlândia) foi utilizado para cálculo desses índices.<sup>17</sup>

#### Análise dos dados

Para caracterização dos voluntários analisados, foi utilizado o método estatístico descritivo, e os resultados foram apresentados em números absolutos, médias e desvio padrão para dados com distribuição normal (estatura, RMSSD, LF u.n., HF u.n., 2LV e ES) e mediana e intervalo interquartil para aqueles com distribuição não normal (idade, massa corporal, IMC, SDNN, LF ms<sup>2</sup>, HF ms<sup>2</sup>, LF/HF, 0V, 1V e 2ULV).

Para comparação entre os grupos (controle e DM1), inicialmente foi determinada a normalidade dos dados por meio do teste Shapiro-Wilk. Quando a distribuição normal foi aceita, o teste *t* de Student para grupos independentes foi aplicado e, nas situações em que a distribuição normal não foi aceita, foi aplicado o teste de Mann-Whitney. Foi analisado o tamanho do efeito da diferença entre as comparações pelo *d* de Cohen e adotado com elevada magnitude valores acima de 0,80.<sup>18</sup>

Para verificar a relação e a concordância entre os índices, foram realizadas correlações entre os índices lineares e não lineares da VFC e, para isso, foi aplicada a correlação de Pearson, para os dados com distribuição normal, ou correlação de Spearman, para aqueles que não aceitaram esta distribuição, sendo considerado como forte correlação valores de *r* de 0,7 a 1, moderada de 0,4 a 0,6 e fraca de 0,1 a 0,3. Foi calculado o Coeficiente de Correlação Intraclass (CCI).

A significância estatística adotada foi fixada em 5%, e o Intervalo de Confiança em 95% (IC95%). A análise dos dados foi realizada por meio dos softwares: MiniTab versão 13.20 (Minitab, Pa, Estados Unidos) e Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versão 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, Estados Unidos).

## Resultados

Dos 88 voluntários avaliados, seis apresentaram erros na série de intervalos RR maior que 5% e foram excluídos. Desta forma, foram analisados dados de 39 jovens com DM1 (20 mulheres) e de 43 jovens saudáveis (22 mulheres), cujas características podem ser encontradas na tabela 1. O grupo com DM1 apresentou maiores valores de massa corporal e IMC (*p* < 0,05).

Dos jovens com DM1, 38,46% utilizavam outros medicamentos além da insulina. Medicação para controle da pressão arterial (12,82%) e do colesterol (7,69%) também eram utilizadas por estes indivíduos. Além disso, 20,51% utilizavam medicamentos para distúrbios da tireoide, 12,82% anticoncepcional e 20,51% para causas diversas, como rinite, polineuropatia diabética, neuropatia periférica e epilepsia.

A tabela 2 representa os valores dos índices lineares no domínio do tempo da VFC para ambos os grupos. Observaram-se valores significativamente menores no grupo DM1 em comparação com o grupo controle para ambos os índices (SDNN e RMSSD). O efeito da diferença entre os grupos foi considerado elevado, sendo demonstrado pelo valor obtido de *d* = 1,210 e *d* = 1,203 para os índices SDNN e RMSSD, respectivamente.

A tabela 3 representa os valores dos índices lineares no domínio da frequência da VFC para ambos os grupos. Observaram-se valores significativamente menores no Grupo DM1 em comparação com o controle para os índices LFms<sup>2</sup> e HFms<sup>2</sup>. Em relação ao efeito da diferença entre os grupos, foi obtido *d* = 0,9703 para o índice LFms<sup>2</sup>, demonstrando um efeito grande, e, para o índice HFms<sup>2</sup>, *d* = 0,7759, considerado um efeito médio. Para os demais índices, o efeito foi considerado pequeno, com *d* < 0,2.

A tabela 4 representa os valores obtidos com a análise simbólica e ES da VFC para ambos os grupos. Observaram-se valores significativamente menores no Grupo DM1 em comparação com o Controle para o índice 2ULV, mas esta diferença foi considerada de pequeno efeito (*d* = 0,4803).

A tabela 5 apresenta os valores de *r*, CCI e IC95% obtidos na correlação dos índices lineares com a ES e os índices obtidos

**Tabela 1 – Características dos Grupos Controle e Diabetes Mellito Tipo 1 (DM1)**

| Variáveis                | Controle (n = 43) | DM1 (n = 39)  | Valor de p |
|--------------------------|-------------------|---------------|------------|
| Idade, anos*             | 21,00 (5,00)      | 21,00 (7,00)  | 0,5397     |
| Massa corporal, kg*      | 60,30 (22,80)     | 68,15 (22,90) | 0,0129     |
| Estatura, m†             | 1,69 (0,09)       | 1,73 (0,17)   | 0,4680     |
| IMC, kg/m <sup>2</sup> * | 22,19 (4,67)      | 24,19 (5,84)  | 0,0216     |

Valores em negrito representam *p* < 0,05. \*Mediana (intervalo interquartil); † média (desvio padrão). IMC: índice de massa corporal.

**Tabela 2 – Valores dos índices lineares da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo dos grupos controle e diabetes melito tipo 1 (DM1)**

| Índice | Controle (n = 43) | DM1 (n = 39)  | Valor de p | Cohen's d<br>Tamanho do efeito |        |
|--------|-------------------|---------------|------------|--------------------------------|--------|
| SDNN*  | 64,50 (36,20)     | 37,30 (29,90) | 0,0001     | 1,21                           | Grande |
| RMSSD† | 55,59 (21,60)     | 32,73 (17,43) | 0,0001     | 1,203                          | Grande |

Valores em negrito representam  $p < 0,05$ . \*Mediana (intervalo interquartil); †média (desvio padrão). SDNN: desvio padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo, expresso em milissegundo; RMSSD: raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, em um intervalo de tempo, expresso em milissegundo.

**Tabela 3 – Valores dos índices lineares da variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência dos grupos controle e diabetes melito tipo 1 (DM1)**

| Índice               | Controle (n = 43)  | DM1 (n = 39)    | Valor de p | Cohen's d<br>Tamanho do efeito |         |
|----------------------|--------------------|-----------------|------------|--------------------------------|---------|
| LF ms <sup>2</sup> * | 1.203,00 (1148,00) | 402,00 (531,00) | 0,0001     | 0,9703                         | Grande  |
| HF ms <sup>2</sup> * | 963,00 (866,00)    | 386,00 (583,00) | 0,0001     | 0,7759                         | Médio   |
| LF u.n.†             | 49,76 (16,72)      | 54,54 (14,83)   | 0,1770     | -0,332                         | Pequeno |
| HF u.n.†             | 50,23 (16,72)      | 45,45 (14,84)   | 0,1770     | 0,3325                         | Pequeno |
| LF/HF*               | 0,97 (1,05)        | 1,13 (0,82)     | 0,3071     | -0,537                         | Pequeno |

Valores em negrito representam  $p < 0,05$ . \*Mediana (intervalo interquartil); †média (desvio padrão). LF: componente de baixa frequência; HF: componente de alta frequência.

**Tabela 4 – Valores da análise simbólica e entropia de Shannon dos grupos controle e diabetes melito tipo 1 (DM1)**

| Índice | Controle (n = 43) | DM1 (n = 39)  | Valor de p | Cohen's d<br>Tamanho do efeito |         |
|--------|-------------------|---------------|------------|--------------------------------|---------|
| 0V%*   | 17,93 (13,33)     | 23,04 (18,24) | 0,1290     | -0,352                         | Pequeno |
| 1V%*   | 47,69 (7,62)      | 48,79 (4,81)  | 0,4920     | -0,091                         | Pequeno |
| 2LV%†  | 11,99 (6,49)      | 11,73 (6,71)  | 0,8613     | 0,0393                         | Pequeno |
| 2ULV%* | 20,24 (12,73)     | 15,33 (9,22)  | 0,0114     | 0,4803                         | Pequeno |
| ES†    | 3,74 (0,40)       | 3,61 (0,45)   | 0,1663     | 0,3053                         | Pequeno |

Valores em negrito representam  $p < 0,05$ . \*média (desvio padrão); †mediana (intervalo interquartil). 0V: padrão sem variação; 1V: padrão com 1 variação; 2LV: padrão com duas variações similares; 2ULV: padrão com duas variações diferentes; ES: entropia de Shannon.

na análise simbólica para o Grupo DM1. A concordância apresentada pelos valores do CCI foi considerada moderada para as associações dos índices RMSSD, SDNN, HF u.n. com o índice 2LV. O mesmo foi encontrado na associação dos índices RMSSD e HF u.n. com o índice 2ULV. Elevada concordância foi encontrada para o índice para LF u.n. com o índice 0V. Ademais, os índices 0V, 2LV, 2ULV e ES apresentaram correlação moderada com os índices SDNN, RMSSD, LF e HF em ms<sup>2</sup> e u.n. e a relação LF/HF, a exceção do índice 2ULV com o índice SDNN, ES com o índice HFms<sup>2</sup>, e 0V com o índice HFms<sup>2</sup>, que apresentaram correlação fraca. Correlação forte foi encontrada para os índices 0V com LF u.n., HF u.n. e LF/HF, para o índice 2LV com LFms<sup>2</sup> e para o índice ES com LF/HF. O índice 1V foi o único que não apresentou correlação significativa com os demais índices lineares da VFC e o 2ULV apenas para o índice HFms<sup>2</sup>.

## Discussão

Este trabalho teve como objetivo comparar índices da VFC obtidos por meio da análise simbólica e ES entre jovens com DM1 e jovens saudáveis, associados à análise de índices obtidos no domínio do tempo (RMSSD e SDNN) e da frequência (LF, HF em ms<sup>2</sup> e em u.n., e LF/HF), além de verificar a existência de correlações entre eles nos indivíduos diabéticos.

Nossos resultados mostram que indivíduos com DM1 apresentam redução da atividade parassimpática (RMSSD, HFms<sup>2</sup> e 2ULV), simpática (LFms<sup>2</sup>) e global (SDNN) do SNA. Também apresentaram que os índices 0V (simpático), 2LV (parassimpático), 2ULV (parassimpático) e ES apresentam correlação moderada com os índices SDNN, RMSSD, LF e HF em ms<sup>2</sup> e u.n. e LF/HF, sendo a concordância desta associação considerada moderada para os índices RMSSD, HF u.n., 2LV e 2ULV, e elevada para LF u.n. e 0V.

**Tabela 5 – Associação dos índices lineares e não lineares da variabilidade da frequência cardíaca do grupo com diabetes melito tipo 1**

| Índice                   | 0V%             | 1V%          | 2LV%           | 2ULV%          | ES           |
|--------------------------|-----------------|--------------|----------------|----------------|--------------|
| <b>SDNN</b>              |                 |              |                |                |              |
| r                        | -0,494          | 0,043        | 0,522          | 0,357          | 0,478        |
| CCI                      | -1,204          | 0,058        | 0,410          | 0,295          | 0,037        |
| IC95%                    | -3,204- -0,156  | -0,795-0,506 | -0,126-0,690   | -0,345-0,630   | -0,836-0,495 |
| <b>RMSSD</b>             |                 |              |                |                |              |
| r                        | -0,690          | -0,081       | 0,550          | 0,627          | 0,650        |
| CCI                      | -3,337          | -0,072       | 0,539          | 0,617          | 0,065        |
| IC95%                    | -7,271- -1,274  | -1,045-0,438 | 0,122-0,759    | 0,270-0,799    | -0,782-0,510 |
| <b>LF ms<sup>2</sup></b> |                 |              |                |                |              |
| r                        | -0,692          | 0,034        | 0,721          | 0,495          | 0,669        |
| CCI                      | -0,054          | 0,000        | 0,000          | 0,021          | 0,002        |
| IC95%                    | -1,009-0,447    | -0,907-0,476 | -0,849-0,491   | -0,866-0,487   | -0,903-0,477 |
| <b>HF ms<sup>2</sup></b> |                 |              |                |                |              |
| r                        | -0,365          | 0,036        | 0,469          | 0,202          | 0,381        |
| CCI                      | -0,032          | 0,001        | 0,020          | 0,010          | 0,001        |
| IC95%                    | -0,967-0,459    | -0,905-0,476 | -0,869-0,486   | -0,888-0,481   | -0,905-0,476 |
| <b>LF u.n.</b>           |                 |              |                |                |              |
| r                        | 0,776           | -0,080       | -0,638         | -0,601         | -0,640       |
| CCI                      | 0,871           | -0,295       | -1,840         | -1,575         | -0,081       |
| IC95%                    | 0,754-0,932     | -1,470-0,321 | -4,416- -0,489 | -3,911- -0,350 | -1,062-0,433 |
| <b>HF u.n.</b>           |                 |              |                |                |              |
| r                        | -0,776          | 0,080        | 0,638          | 0,601          | 0,640        |
| CCI                      | -6,750          | 0,228        | 0,648          | 0,612          | 0,075        |
| IC95%                    | -13,779- -3,064 | -0,473-0,595 | 0,329-0,815    | 0,260-0,796    | -0,764-0,515 |
| <b>LF/HF</b>             |                 |              |                |                |              |
| r                        | 0,776           | -0,080       | -0,688         | -0,601         | -0,704       |
| CCI                      | 0,321           | -0,712       | -0,658         | -0,294         | -0,702       |
| IC95%                    | -0,294-0,644    | -2,264-0,102 | -2,161-0,131   | -1,468-0,321   | -2,246-0,107 |

Valores em negrito representam  $p < 0,05$ . 0V: padrão sem variação; 1V: padrão com uma variação; 2LV: padrão com duas variações similares; 2ULV: padrão com duas variações diferentes; ES: entropia de Shannon; SDNN: desvio padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo, expresso em milissegundo; CCI: coeficiente de correlação intraclass; IC95%: intervalo de confiança de 95%; RMSSD: raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, em um intervalo de tempo, expresso em milissegundo; LF: componente de baixa frequência; HF: componente de alta frequência; u.n.: unidades normalizadas.

Os indivíduos com DM1 apresentaram ainda maiores valores de massa corporal e IMC em relação aos saudáveis, o que também foi mostrado no estudo de Javorka et al.,<sup>19</sup> para a variável IMC, ao avaliarem 17 jovens ( $22,4 \pm 1,0$  anos) com DM1.

A partir da análise da VFC, foi possível observar valores significativamente menores no Grupo DM1 quando comparado com o Controle, tanto para os índices SDNN, RMSSD no domínio do tempo, quanto para os índices LFms<sup>2</sup> e HFms<sup>2</sup> no domínio da frequência, indicando redução da atividade global, simpática e parassimpática do SNA, com o efeito dessa diferença considerado médio (HFms<sup>2</sup>) e grande (SDNN, RMSSD e LFms<sup>2</sup>).

Resultados semelhantes foram apontados por outros estudos.<sup>19-21</sup> Jaiswal et al.,<sup>20</sup> ao avaliarem 354 jovens com DM1 ( $18,8 \pm 3,3$  anos), observaram redução nos índices SDNN, RMSSD, HF u.n., LF u.n. e LF/HF. Javorka et al.,<sup>19</sup> ao avaliarem amostra menor de 17 indivíduos com DM1 ( $22,4 \pm 1,0$  anos), apontaram que foi possível observar redução significativa dos índices SDNN, RMSSD, LFms<sup>2</sup> e HFms<sup>2</sup>. Também Dungan et al.,<sup>21</sup> ao avaliarem 33 indivíduos com DM1 com idade superior a 18 anos também encontraram redução do índice HFms<sup>2</sup>. Estes resultados demonstram que existe alteração autonômica em DM1.

Apesar dos resultados semelhantes, em nosso estudo não foi possível observar diferença estatisticamente significativa entre os grupos ao analisarmos os índices LF e HF em unidades normalizadas e na relação LF/HF.

Outros métodos de análise da VFC abordado neste estudo foram os não lineares: ES e análise simbólica. Esta foi descrita recentemente por Porta et al.,<sup>9</sup> e baseia-se em quantificar as informações carregadas em uma série temporal e, com isso, permite a construção de padrões, denominados símbolos (0V, 1V, 2LV e 2ULV), por meio de cálculos específicos,<sup>9</sup> que indicam o comportamento autonômico.

Os valores obtidos com a análise simbólica neste estudo se mostraram significativamente menores no Grupo DM1 em comparação com o Controle para o índice 2ULV, mostrando diminuição parassimpática, porém a magnitude desta diferença foi pequena. Redução parassimpática por meio da análise simbólica também foi observada por outros autores.<sup>10,19</sup>

Javorka et al.,<sup>19</sup> ao compararem a análise simbólica em jovens com DM1 ( $21,9 \pm 0,9$  anos) com jovens saudáveis da mesma faixa etária, observaram redução de 2LV%, que reflete a modulação simpática e parassimpática, com predomínio parassimpático. Resultado semelhante foi observado no estudo de Moura-Tonello et al.<sup>10</sup> que, ao compararem adultos ( $50,53 \pm 6,96$  anos) com DM2 com adultos saudáveis, apontaram que, nos diabéticos, houve redução de 2LV% e aumento de 0V%, o que reflete a atividade simpática.

Já em relação à ES, utilizada para quantificar a complexidade/regularidade das flutuações da taxa do coração,<sup>8</sup> não foi encontrada diferença estatisticamente significativa ao comparar o Grupo DM1 com o grupo saudável. Corroborando nossos resultados, outros autores também apontaram ausência de alteração na complexidade avaliada por meio de ES, tanto em adultos com DM2<sup>10</sup> quanto em jovens com DM1.<sup>19</sup> Estes resultados sugerem que, apesar do desequilíbrio autonômico, identificado por meio dos outros índices da VFC, a complexidade autonômica parece ainda não influenciar nessas populações.

Outro ponto abordado neste estudo foi a existência de concordância nas correlações entre os índices lineares e não lineares (análise simbólica). Foi observada concordância moderada nas correlações dos índices RMSSD e HF u.n. com os índices 2ULV e 2LV da análise simbólica, e SDNN com 2ULV, além de elevada concordância na correlação entre os índices LF u.n. e 0V. Estes resultados demonstram que os índices obtidos por meio da análise simbólica apresentam concordâncias moderada e elevada com os índices obtidos nos domínios do tempo e da frequência, indicando que eles também podem ser utilizados na análise do SNA, pois apresentaram resultados semelhantes ao das análises lineares e foram capazes de identificar alterações na modulação autonômica, assim como os índices tradicionais da VFC.

Alterações da VFC têm sido apontadas como um forte indicador de risco relacionado a eventos cardiovasculares, tanto em indivíduos saudáveis quanto naqueles com alguma doença já instalada.<sup>22</sup> Esta condição aumenta o risco de morte súbita por arritmias cardíacas e está associada à elevação das taxas de mortalidade por outras causas,<sup>23</sup> indicando que a disfunção autonômica cardíaca em pacientes já em risco, como no DM,

pode ser um agente complicador.<sup>24</sup> A redução da VFC é descrita como o primeiro sinal da NAC,<sup>25</sup> a qual a taxa de mortalidade é cinco vezes maior do que em pacientes que não possuem essa complicação,<sup>26</sup> sendo sugerida como um dos testes de diagnóstico em um posicionamento da *American Diabetes Association®* (ADA).<sup>26</sup>

Algumas limitações devem ser apontadas, como o caráter transversal do estudo, que impossibilitou o acompanhamento dos indivíduos por um tempo maior, não permitindo saber se a influência do DM1 no SNA permaneceria ou pioraria em longo prazo. Ainda, as características antropométricas, como peso e IMC, foram diferentes entre os grupos e maior no grupo com DM1, no entanto, os valores médios estão dentro dos valores normais, ou seja, abaixo dos valores considerados para obesidade e sobrepeso ( $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$ ).<sup>14</sup>

Apesar das limitações apontadas, alguns pontos positivos devem ser ressaltados, como a utilização de novos métodos de análise não linear da VFC, como a análise simbólica, que se mostrou capaz de identificar alterações autonômicas no DM1, podendo ser utilizada para avaliação e acompanhamento desta população. Além disso, pudemos observar que a análise simbólica apresentou concordância moderada e elevada com alguns índices avaliados neste estudo, indicando que este método deve ser incluído nas análises da VFC, associado aos tradicionais índices do domínio do tempo e frequência, sendo fundamental no acompanhamento clínico da condição do SNA nessa população. No entanto, considerando o reduzido número de estudos com essa população utilizando métodos como análise simbólica, novas pesquisas devem ser incentivadas, para que mais informações possam ser divulgadas a respeito deste método em outras faixas etárias e populações.

## Conclusão

Os resultados encontrados mostram que o diabetes melito tipo 1 influencia nos índices lineares (domínio do tempo e frequência) e na análise simbólica, mas ainda não influencia na complexidade da variabilidade da frequência cardíaca. A análise simbólica se correlaciona com índices lineares da variabilidade da frequência cardíaca.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e análise e interpretação dos dados: Oliveira EA, Silva AKF, Christofaro DGD, Vanderlei FM, Vanderlei LCM; Obtenção de dados: Oliveira EA, Silva AKF, Vanzella LM, Gomes RL; Análise estatística: Oliveira EA, Silva AKF, Christofaro DGD, Vanderlei LCM; Obtenção de financiamento: Oliveira EA, Silva AKF, Vanderlei LCM; Redação do manuscrito: Oliveira EA, Silva AKF, Vanzella LM, Gomes RL, Vanderlei FM, Vanderlei LCM; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Oliveira EA, Silva AKF, Christofaro DGD, Vanzella LM, Gomes RL, Vanderlei FM, Vanderlei LCM.

## Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), número do processo 2013/19055-0 e parcialmente financiado pelo Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC).

### Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Anne Kastelianne França da Silva pela Faculdade de Ciências e Tecnologia e UNESP-Presidente Prudente.

### Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Ciências e Tecnologia (FCT/UNESP), Campus Presidente Prudente sob o número de protocolo CAAE: 22530813.9.0000.5402; processo 417.031. 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. Sociedade Brasileira de Diabetes. (SBD). Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes. Diabetes Mellito tipo 1 e tipo 2. São Paulo: AC Farmacêutica; 2015.
2. Rolim LC, Sá JR, Chacra AR, Dib SA. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: risk factors, clinical impact and early diagnosis. *Arq Bras Cardiol*. 2008;90(4):e23-31.
3. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation*. 2007;115(3):387-97.
4. Vanderlei LC, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD, Godoy MF. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2009;24(2):205-17.
5. Roy B, Ghatak S. Nonlinear methods to assess changes in heart rate variability in type 2 diabetic patients. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(4):317-27.
6. Guzzetti S, Borroni E, Garbelli PE, Ceriani E, Della Bella P, Montano N, et al. Symbolic dynamics of heart rate variability: A probe to investigate cardiac autonomic modulation. *Circulation*. 2005;112(4):465-70.
7. Porta A, Tobaldini E, Guzzetti S, Furlan R, Montano N, Gnechchi-Ruscone T. Assessment of cardiac autonomic modulation during graded head-up tilt by symbolic analysis of heart rate variability. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293(1):H702-8.
8. Porta A, Guzzetti S, Furlan R, Gnechchi-Ruscone T, Montano N, Malliani A. Complexity and non linearity in short-term heart period variability: comparison of methods based on local non linear prediction. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2007;54(1):94-106.
9. Porta A, Guzzetti S, Montano N, Furlan R, Pagani M, Malliani A, et al. Entropy, entropy rate, and pattern classification as tools to typify complexity in short heart period variability series. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2001;48(11):1282-91.
10. Moura-Tonello SC, Takahashi AC, Francisco CO, Lopes SL, Del Vale AM, Borghi-Silva A, et al. Influence of type 2 diabetes on symbolic analysis and complexity of heart rate variability in men. *Diabetol Metab Syndr*. 2014;6(1):13.
11. Khandoker AH, Jelinek HF, Palaniswami M. Identifying diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy by heart rate complexity analysis. *Biomed Eng Online*. 2009 Jan 29;8:3.
12. Godoy MF, Takakura IT, Correa PR. The relevance of nonlinear dynamic analysis (Chaos Theory) to predict morbidity and mortality in patients undergoing surgical myocardial revascularization. *Arq Ciênc Saúde*. 2005;12(4):167-71.
13. Souza NM, Pastre CM, Kastelianne A, Fernanda A, Bernardo B, Vanderlei FM, et al. Geometric indexes of heart rate of variability identifies autonomic alterations in young patients with type 1 diabetes mellitus. *Curr Res Cardiol*. 2016;3(2):38-42.
14. Brazilian Association for the Study of Obesity and metabolic syndrome. ABESO. III Brazilian guidelines on obesity. 3rd ed. São Paulo: AC Pharmaceuticals; 2009.
15. Vanderlei LC, Silva RA, Pastre CM, Azevedo FM, Godoy MF. Comparison of the Polar S810i monitor and the ECG for the analysis of heart rate variability in the time and frequency domains. *Braz J Med Biol Res*. 2008;41(10):854-9.
16. Ewing DJ, Neilson JM, Shapiro CM, Stewart JA, Reid W. Twenty four hour heart rate variability: effects of posture, sleep, and time of day in healthy controls and comparison with bedside tests of autonomic function in diabetic patients. *Br Heart J*. 1991;65(5):239-44.
17. Tarvainen MP, Niskanen JP, Lipponen JA, Ranta-Aho PO, Karjalainen PA. Kubios HRV - Heart rate variability analysis software. *Comput Methods Programs Biomed*. 2014;113(1):210-20.
18. Maher JM, Markey JC, Ebert-May D. The other half of the story: Effect size analysis in quantitative research. *CBE Life Sci Educ*. 2013;12(3):345-51.
19. Javorka M, Trunkvalterova Z, Tonhajzerova I, Javorkova J, Javorka K, Baumert M. Short-term heart rate complexity is reduced in patients with type 1 diabetes mellitus. *Clin Neurophysiol*. 2008;119(5):1071-81.
20. Jaiswal M, Urbina EM, Wadwa RP, Talton JW, D'Agostino RB, Hamman RF, et al. Reduced heart rate variability among youth with type 1 diabetes: The SEARCH CVD study. *Diabetes Care*. 2013;36(1):157-62.
21. Dungan KM, Osei K, Sagrillo C, Binkley P. Effect of the approach to insulin therapy on glycaemic fluctuations and autonomic tone in hospitalized patients with diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(6):558-63.
22. Pumpura J, Howorka K, Groves D, Chester M, Nolan J. Functional assessment of heart rate variability: Physiological basis and practical applications. *Int J Cardiol*. 2002;84(1):1-14.
23. May O, Arildsen H. Long-term predictive power of simple function tests for cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: a population-based study. *Acta Diabetol*. 2011;48(4):311-6.
24. Schmid H. Cardiovascular impact of the autonomic neuropathy of diabetes mellitus. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007;51(2):232-43.
25. Metelka R. Heart rate variability--current diagnosis of the cardiac autonomic neuropathy: a review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacký, Olomouc, Czech Repub*. 2014;158(3):327-38.
26. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al; American Diabetes Association. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005;28(4):956-62.



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

# Como Avaliar a Modulação Autonômica Cardíaca

*How to evaluate Cardiac autonomic Modulation*

*Esteban W. Rivarola e Mauricio I. Scanavacca*

*Instituto do Coração - Universidade de São Paulo, São Paulo, SP - Brasil*

A disfunção do sistema nervoso autônomo cardíaco tem sido implicada em vários cenários patológicos diferentes, com uma ampla gama de relevância e risco clínicos. A detecção precoce de alterações autonômicas, seja provocada por fins terapêuticos<sup>1</sup> ou como complicação de um transtorno primário, como o diabetes mellitus (DM), é essencial para o melhor manejo dos pacientes.

A análise clássica (linear) da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) tem sido utilizada rotineiramente para avaliar o comportamento autonômico em pacientes diabéticos, a fim de detectar prontamente a neuropatia,<sup>2</sup> uma das complicações mais comuns e negligenciadas e um fator significativo de risco cardiovascular.

Enquanto a análise linear fornece dados importantes, índices não-lineares de VFC também foram propostos, emergindo como potenciais ferramentas auxiliares para investigar a disautonomia nos indivíduos com DM tipos 1 e 2. No artigo “Dinâmica Não Linear em Jovens com Diabetes Tipo 1”,<sup>3</sup> os autores compararam índices lineares e não-lineares e estudaram sua correlação. Enquanto a análise simbólica apresentou correlação parcial com os métodos lineares, o índice de entropia de Shannon foi semelhante nos indivíduos com DM e controles, e esses achados levantam duas importantes questões:

1. Qual poderia ser o valor clínico de determinar a complexidade e a aleatoriedade da VFC por métodos não-lineares?

## Palavras-chave

Doenças do Sistema Nervoso Autônomo; Frequência Cardíaca; Diabetes Mellitus; Dinâmica Não Linear; Disautonomias Primárias; Neuropatias Diabéticas/prevenção.

**Correspondência:** Esteban W. Rivarola •

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

**DOI:** 10.5935/abc.20180127

2. Eles são sensíveis e eficientes?

Vários autores concordaram que os índices lineares (domínios de tempo e frequência) são métodos simples e reprodutíveis para avaliar o sistema autonômico cardíaco e estão reduzidos de forma consistente em pacientes diabéticos.<sup>2-7</sup> A falta de correlação observada de métodos não-lineares com medidas padrão pode implicar em baixa sensibilidade, e está em desacordo com Javorka et al.,<sup>4</sup> que afirmam que “a complexidade da VFC parece ser ainda mais afetada (em pacientes com DM) do que a magnitude da VFC que é comumente avaliada por testes autonômicos cardíacos”.

Por outro lado, uma correlação perfeita entre técnicas não-lineares e medidas padrão da VFC forneceria apenas informações diagnósticas adicionais limitadas. De fato, autores anteriores verificaram que os índices lineares da VFC se mostraram ainda melhores do que a maioria das medidas de complexidade na discriminação entre pacientes com DM e controles.<sup>4</sup>

Portanto, qual é a nossa situação em relação ao diagnóstico não-invasivo de disautonomia?

Que seja de nosso conhecimento, os índices dos domínio de tempo e frequência continuam sendo os métodos mais aceitos e utilizados para avaliar a VFC. Medidas não-lineares são ferramentas potenciais, mas para obter a melhor avaliação da VFC, os métodos devem ser padronizados: é possível encontrar estudos que utilizam índices de registro de dados de 24 horas,<sup>8</sup> de médio prazo (~ 1h),<sup>4,7</sup> de ultracurto prazo (5 min),<sup>9</sup> e de curto prazo (de 5 a 10 minutos)<sup>2,5,6,10</sup>, todos eles lidando com informações não-intercambiáveis.

A contribuição dos métodos não-lineares para avaliar a disfunção do sistema autonômico diabético ainda precisa ser demonstrada por estudos de comparação de larga escala. Quando a avaliação da complexidade comprovar o seu valor, no entanto, uma última questão permanecerá: até que ponto isso ajudaria os pacientes a prevenir a progressão da neuropatia diabética?

### Referências

1. Rivarola EW, Hachul D, Wu T, Pisani C, Hardy C, Raimundi F, et al. Targets and end points in cardiac autonomic denervation procedures. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017; 10(2):e004638.
2. Jaiswal M, Urbina EM, Wadwa RP, Talton JW, D'Agostino RB Jr, Hamman RF, et al. Reduced heart rate variability among youth with type 1 diabetes: the SEARCH CVD study. *Diabetes Care*. 2013;36(1):157-62.
3. Oliveira EA, Silva AKF, Christofaro DGD, Vanzella LM, Gomes RL, Vanderlei FM, et al. Influência do Diabetes Tipo 1 na análise simbólica e complexidade da variabilidade da frequência cardíaca em jovens adultos. *Arq Bras Cardiol*. 2018; 111(1):94-101.
4. Javorka M, Trunkvalterova Z, Tonhajzerova I, Javorkova J, Javorka K, Baumert M. Short-term heart rate complexity is reduced in patients with type 1 diabetes mellitus. *Clin Neurophysiol*. 2008;119(5):1071-81.
5. Moura-Tonello SC, Takahashi AC, Francisco CO, Lopes SL, Del Vale AM, Borghi-Silva A, et al. Influence of type 2 diabetes on symbolic analysis and complexity of heart rate variability in men. *Diabetol Metab Syndr*. 2014;6(1):13.
6. Souza NM, Giacon TR, Pacagnelli FL, Barbosa MP, Valenti VE, Vanderlei LC. Dynamics of heart rate variability analysed through nonlinear and linear dynamics is already impaired in young type 1 diabetic subjects. *Cardiol Young*. 2016;26:1383-90.
7. Skinner JE, Weiss DN, Anchin JM, Turianikova Z, Tonhajzerova I, Javorkova J, et al. Nonlinear PD2i heart rate complexity algorithm detects autonomic neuropathy in patients with type 1 diabetes mellitus. *Clin Neurophysiol*. 2011;122(7):1457-62.
8. Soydan N, Bretzel RG, Fischer B, Wagenlehner F, Pilatz A, Linn T. Reduced capacity of heart rate regulation in response to mild hypoglycemia induced by glibenclamide and physical exercise in type 2 diabetes. *Metabolism*. 2013;62(5):717-24.
9. Guzzetti S, Borroni E, Garbelli PE, Ceriani E, Della Bella P, Montaro N, et al. Symbolic dynamics of heart rate variability: a probe to investigate cardiac autonomic modulation. *Circulation*. 2005;112(4):465-70.
10. Roy B, Ghatak S. Nonlinear methods to assess changes on heart rate variability in type 2 diabetic patients. *Arq Bras Cardiol*. 2013; 101(4):317-27.



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

## Indicações do Uso de Inibidores da PCSK9 em Pacientes com Alto Risco e Muito Alto Risco Cardiovascular

### *Indications of PCSK9 Inhibitors for Patients at High and Very High Cardiovascular Risk*

Paulo Eduardo Ballvé Behr,<sup>1</sup> Emilio Hideyuki Moriguchi,<sup>2,3</sup> Iran Castro,<sup>4</sup> Luiz Carlos Bodanese,<sup>1</sup> Oscar Pereira Dutra,<sup>4</sup> Paulo Ernesto Leães,<sup>5</sup> Pedro Pimentel Filho<sup>6</sup>

Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul,<sup>1</sup> Porto Alegre, RS - Brasil

Faculdade de Medicina - Universidade Federal do Rio Grande do Sul,<sup>2</sup> Porto Alegre, RS - Brasil

Serviço de Cardiologia - Hospital de Clínicas de Porto Alegre,<sup>3</sup> Porto Alegre - Brasil

Instituto de Cardiologia / Fundação Universitária de Cardiologia,<sup>4</sup> Porto Alegre, RS - Brasil

Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre,<sup>5</sup> Porto Alegre, RS - Brasil

Hospital Nossa Senhora da Conceição,<sup>6</sup> Porto Alegre, RS - Brasil

A doença cardiovascular (DCV) aterosclerótica é a principal responsável pelos eventos isquêmicos agudos coronários, proporção significativa de acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico, bem como isquemia de artérias periféricas. Tais eventos conferem significativa mortalidade, incapacidade física e/ou mental e custo para o indivíduo e para a sociedade.<sup>1</sup>

#### LDL-C como fator de risco

A causalidade entre LDL-C plasmático e a reduzida captação mediada pelo receptor de LDL-C na fisiopatologia da DCV tem sido estabelecida com muita consistência.<sup>2</sup> Para pacientes com muito alto risco de eventos prematuros, incluindo aqueles com hipercolesterolemia familiar (HF), LDL-C elevado é um fator de risco extremamente prevalente.<sup>3</sup>

#### Dificuldade em atingir metas com estatinas

Uma questão clínica relevante é a dificuldade na obtenção dos níveis de LDL-C recomendados pelas diretrizes para indivíduos com muito alto risco cardiovascular (CV). Mesmo com o uso de estatinas de alta potência, uma proporção substancial desses pacientes não atingirá o alvo do LDL-C, em parte como resultado de efeitos farmacogenéticos que determinam ampla variabilidade inter-individual na resposta às estatinas. Essa questão enfatiza a necessidade de redução adicional do LDL-C com novas opções terapêuticas que visem essas partículas aterogênicas.<sup>4</sup>

#### Inibidores da PCSK9

A protease PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*), um membro da família protease-serina, desempenha

um papel central na regulação da atividade do receptor hepático do LDL-C. Sujeitos com mutações no gene PCSK9 e que apresentam perda de função terão risco substancialmente reduzido de desenvolver doença coronária resultante de menores níveis do LDL-C; inversamente, indivíduos heterozigotos para a mutação da PCSK9, com ganho de função, apresentam um fenótipo consistente com HF.

Esses achados estimularam a investigação do uso de inibidores da PCSK9 (I-PCSK9) como uma alternativa terapêutica inovadora para melhorar o controle de níveis elevados do LDL-C.<sup>5,6</sup>

Inúmeros estudos clínicos com diferentes anticorpos monoclonais contra PCSK9 circulante, tanto isoladamente quanto em adição às estatinas, têm confirmado profundas reduções dos níveis do LDL-C, atingindo até 60%.<sup>7,8</sup>

#### FOURIER, SPIRE e ODYSSEY

O estudo FOURIER, publicado em 2017, demonstrou redução significativa de eventos clínicos relevantes como infarto agudo do miocárdio (IAM) e AVC isquêmico aterotrombótico em pacientes com DCV estabelecida e plenamente tratados com estatinas de moderada e alta potência, associadas ou não à ezetimiba. A mediana de LDL-C era de 92 mg/dl e aqueles que receberam evolocumabe atingiram valor mediano do LDL-C de 30 mg/dl. Dados de segurança não mostraram efeitos adversos significativos, exceto maior incidência de reação no local de aplicação, no seguimento mediano de 2,2 anos.<sup>9</sup>

Informações adicionais sobre efeitos neurocognitivos com o uso desse I-PCSK9 foram recentemente publicadas no estudo EBBINGHAUS e não demonstraram piora, mesmo em indivíduos com níveis do LDL-C muito baixos.<sup>10</sup>

Em outra pesquisa que utilizou o anticorpo monoclonal bococizumabe, foi demonstrada redução significativa nos eventos CV, similar à obtida com evolocumabe no estudo FOURIER. No entanto, o estudo SPIRE foi interrompido devido à formação de anticorpos contra a droga e consequente redução de resposta terapêutica.<sup>11</sup>

O Estudo ODYSSEY, recentemente apresentado no Congresso do *American College of Cardiology*, avaliou pacientes que haviam apresentado síndrome coronária aguda

#### Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares/complicações; Doenças Cardiovasculares/mortalidade; Doença da Artéria Coronariana; Pró-Proteína Convertase 9; Hiperlipoproteinemia Tipo II; Combinação de Ezetimiba e Simvastatina.

**Correspondência:** Paulo Eduardo Ballvé Behr •

Av. Ipiranga, 6690 sala 300. CEP 90611-000, Jardim Botânico, Porto Alegre, RS - Brasil

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

Artigo recebido em 30/11/2017, revisado em 01/03/2018, aceito em 25/04/2018

DOI: 10.5935/abc.20180133

no período entre 1 e 12 meses antes da randomização. Todos os indivíduos estavam tratados com estatinas de moderada e alta potência, associadas ou não à ezetimiba. O seguimento médio foi de 2,8 anos.<sup>12</sup> Esse estudo demonstrou significativa redução de IAM não fatal, angina instável e AVC isquêmico naqueles que foram randomizados para receber o I-PCSK9 alirocumabe. Achado interessante foi que o subgrupo de indivíduos com LDL-C maior ou igual a 100 mg/dl (já tratados com estatinas) e que recebeu alirocumabe apresentou o maior benefício, inclusive com redução da mortalidade total em 29%, comparado com o placebo.

### Custo versus benefício de novas terapias

Embora o advento da medicina de precisão e os tratamentos inovadores tenham sido o guia para uma abordagem individualizada na prevenção e no manejo do paciente, as restrições financeiras ao crescente aumento do custo dos sistemas de saúde ao redor do mundo frequentemente requerem que o benefício terapêutico seja balanceado contra o custo de determinada intervenção.

### Diretriz brasileira

A recentemente atualizada Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose recomenda a utilização dos I-PCSK9 (evolcumabe e alirocumabe) somente em pacientes com risco CV elevado, em tratamento otimizado com estatinas na maior dose tolerada, associado ou não à ezetimiba, e que não tenham alcançado as metas do LDL-C ou não HDL-C recomendadas.<sup>13</sup>

No entanto, a diretriz brasileira não aponta quais indivíduos terão maior benefício com o uso dessa nova classe de medicamento.

Estudos têm demonstrado que a quantificação do “benefício absoluto” de uma terapia adicional é um fator importante para determinar a decisão clínica de usar ou não esse novo tratamento. Aspectos financeiros também devem ser levados em conta, mas, por enquanto, não temos análises de custo-efetividade com os I-PCSK9 no Brasil.<sup>14</sup>

Considerando que os I-PCSK9 apresentam um custo acima daquele das demais drogas para o tratamento CV, torna-se importante identificar, na população de indivíduos de alto risco, aqueles para quem o tratamento estará associado a maior relevância clínica. Essa pode ser estimada pelo número necessário para tratar (NNT) para prevenir o primeiro desfecho em determinado tempo.<sup>15</sup>

O cálculo do NNT também pode auxiliar a identificar grupos de pacientes que tenham maior benefício da adição de uma terapia não estatina, usando uma combinação de risco absoluto e limiares do LDL-C.

Dessa maneira, a seleção de pacientes para uso de I-PCSK9 deste posicionamento do Departamento de Aterosclerose da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul é mais conservadora que a maioria das atuais diretrizes para o uso dessas drogas. Sendo assim, é importante enfatizar que indivíduos que não se enquadram nas indicações para uso dos anticorpos contra PCSK9 apresentadas neste posicionamento não estão proibidos de recebê-los, pois a decisão terapêutica envolve julgamento clínico e consenso entre médico e paciente.

Portanto, o objetivo deste posicionamento é identificar quais são os indivíduos que apresentam maior benefício com o uso dessa nova classe de medicamento para tratar a hipercolesterolemia.

Neste primeiro posicionamento não abordaremos indicações para uso em indivíduos intolerantes às estatinas ou aqueles em prevenção primária de alto risco, como na HF.

Considerando que evolcumabe e alirocumabe reduzem consistentemente o LDL-C em pelo menos 50%, dois fatores devem ser considerados para quantificar o benefício do tratamento: as características clínicas dos indivíduos e os níveis do LDL-C obtidos após tratamento máximo com estatina / ezetimiba.

### 1) Características clínicas dos indivíduos

É importante identificar as características clínicas dos pacientes com risco CV, baseado no risco “absoluto” de eventos CV em 10 anos.<sup>16</sup> O maior benefício com o uso dos I-PCSK9 é obtido em indivíduos com risco CV acima de 20% em 10 anos. Dessa maneira, pacientes com eventos ou procedimentos coronários prévios, ou AVC prévio, ou aneurisma de aorta são classificados como “alto risco” (risco entre 20% e 29% em 10 anos).

Pacientes com “muito alto risco” para eventos CV (acima de 30% em 10 anos) são aqueles com síndrome coronária aguda recorrente ou revascularizações arteriais de repetição ou repetidos AVCs, que ocorrem durante o primeiro ano do evento inicial. Idade avançada, diabetes ou doença arterial oclusiva periférica associada também constituem fatores agravantes.

### 2) Pontos de corte nos níveis do LDL-C, após tratamento máximo com estatina / ezetimiba

Associado a essas informações clínicas, indicamos os pontos de corte para níveis do LDL-C a partir dos quais existe maior benefício do tratamento com os I-PCSK9.

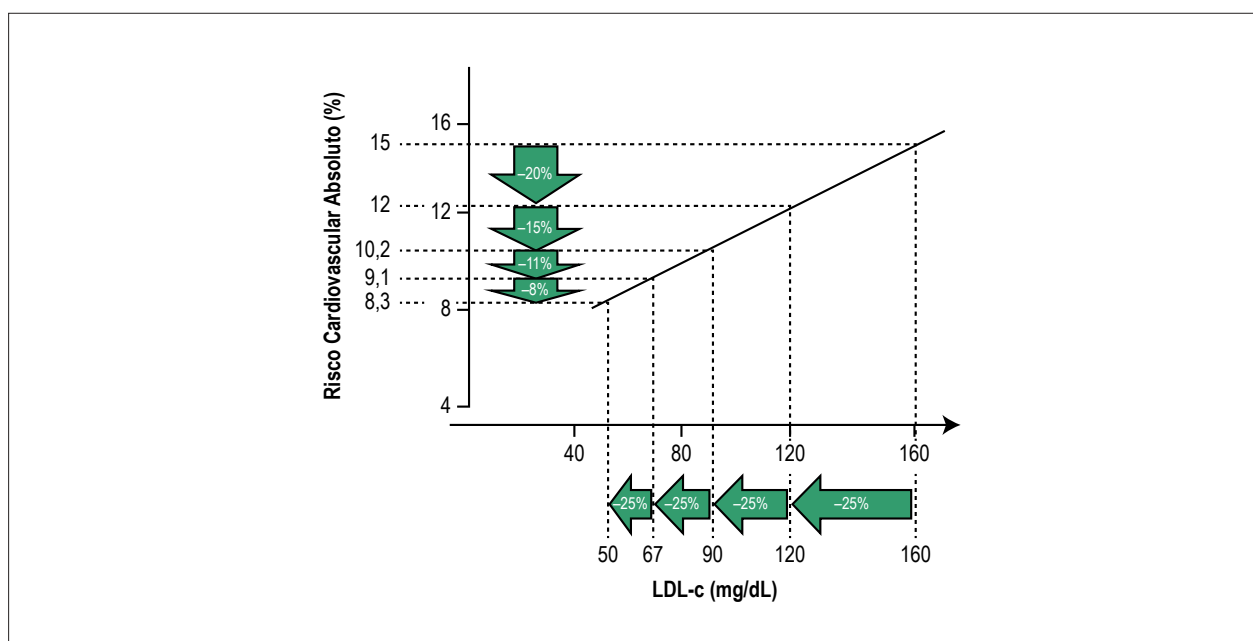
O Estudo FOURIER mostrou que, mesmo aqueles indivíduos que estavam no menor quartil do LDL-C apresentaram significativa redução de eventos CV ao acrescentar evolcumabe.

No entanto, ao analisar essa variável, é importante lembrar que a redução do risco absoluto para a mesma redução relativa do LDL-C será menor quando o LDL-C basal for mais baixo (Figura 1). Em outras palavras, quanto mais elevado o nível do LDL-C após tratamento com estatinas/ezetimiba, maior será o benefício do tratamento com os I-PCSK9 e menor será o NNT.<sup>17</sup>

A redução relativa nos eventos CV para estatinas, ezetimiba e anticorpos monoclonais contra PCSK9 tem demonstrado consistência com a relação descrita na meta-análise do CTT (*Cholesterol Treatment Trialists*) onde cada redução de 39 mg/dl no LDL-C foi associada com 21% de redução nos eventos CV maiores.<sup>18</sup>

### Critérios para decisão

Ao associar as duas variáveis apresentadas em uma excelente análise, Robinson et al.,<sup>16</sup> estimaram, de acordo com o risco CV dos indivíduos e dos seus níveis do LDL-C sob tratamento com estatinas, os NNTs em 5 anos para prevenir um evento CV.<sup>16</sup> (Tabela 1)



**Figura 1** – Redução do risco absoluto para a mesma redução relativa do LDL-C a partir de diferentes níveis iniciais do LDL-C. (Figura reimpressa com permissão de Oxford University Press).<sup>17</sup>

**Tabela 1** – NNT em 5 anos para prevenir um evento cardiovascular (CV) em indivíduos com “alto risco CV” e “muito alto risco CV”, já tratados com estatinas de alta potência, ao adicionar inibidor de PCSK9 (I-PCSK9)

| LDL-C inicial                                            | Redução do LDL-C em 50% com I-PCSK9 | Redução do LDL-C em 65% com I-PCSK9 |
|----------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>Alto risco (risco de DCVA em 10 anos de 20-29%)</b>   |                                     |                                     |
| 190                                                      | 19                                  | 15                                  |
| 160                                                      | 23                                  | 18                                  |
| 130                                                      | 28                                  | 22                                  |
| 100                                                      | 37                                  | 28                                  |
| 70                                                       | 53                                  | 40                                  |
| <b>Muito alto risco (risco de DCVA em 10 anos ≥ 30%)</b> |                                     |                                     |
| 190                                                      | 13                                  | 10                                  |
| 160                                                      | 15                                  | 12                                  |
| 130                                                      | 19                                  | 15                                  |
| 100                                                      | 25                                  | 19                                  |
| 70                                                       | 35                                  | 27                                  |

LDL-C: low-density-lipoprotein cholesterol; PCSK9: proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; DCVA: doença cardiovascular aterosclerótica. Tabela adaptada com permissão de Elsevier.<sup>16</sup>

Embora exista um consenso que NNTs até 50 são considerados aceitáveis<sup>19</sup> para novas intervenções, devemos lembrar que os I-PCSK9 são drogas de alto custo. Por outro lado, NNTs abaixo de 20 são raramente obtidos em intervenções para tratamento ou prevenção de DCV, resultantes de estudos atuais.<sup>20</sup>

Dessa maneira, partindo da premissa que os I-PCSK9 reduzem em pelo menos 50% o LDL-C, de maneira consistente,

consideramos que NNTs abaixo de 30 são plenamente aceitáveis e identificamos um subgrupo de indivíduos que terão grande benefício com o uso dessa nova classe de medicamentos.

Consideramos, portanto, que pacientes com “alto risco” CV, plenamente tratados com estatina de alta potência associada à ezetimiba, e que apresentem LDL-C acima de 130 mg/dl, terão expressiva redução do risco de eventos CV ao associar I-PCSK9.

Da mesma maneira, indivíduos com “muito alto risco” CV e LDL-C acima de 100 mg/dl após uso de estatina e ezetimiba apresentam grande chance de obter significativa redução de desfechos e do risco CV residual com o uso dessa nova classe medicamentosa.

### Conclusão

Este posicionamento do Departamento de Aterosclerose da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul identifica pacientes que podem obter o maior benefício clínico secundário à inibição da PCSK9. Esses são os indivíduos com maior risco CV associado à maior probabilidade de atingir grande redução do LDL-C. Leva em conta, também, restrições financeiras dentro do sistema de saúde e do cenário econômico atual.

É importante enfatizar que indivíduos que não se enquadram nas indicações para uso dos anticorpos contra PCSK9 apresentadas neste posicionamento não estão proibidos de ter indicado este tratamento, pois a decisão terapêutica envolve julgamento clínico e consenso entre médico e paciente.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual

importante: Behr PEB, Moriguchi EH, Castro I, Bodanese LC, Dutra OP, Leães PE, Pimentel Filho P.

### Potencial conflito de interesses

Dr. Paulo Eduardo Ballvé Behr honorários de palestras em programas de educação continuada médica continuada para Amgen.

Dr. Emilio Hideyuki Moriguchi honorários de palestras em programas de educação continuada médica continuada para Amgen e Sanofi.

Dr. Luiz Carlos Bodanese participou como investigador dos estudos Odyssey e Rourier.

Dr. Oscar Pereira Dutra participou como investigador do estudo Rourier.

Dr. Paulo Ernesto Leães participou como investigador dos estudos Odyssey e Rourier.

Dr. Pedro Pimentel Filho participou como investigador dos estudos Odyssey e Rourier.

### 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. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004; 364(9438):937-52.
2. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459-72.
3. Khera AV, Won HH, Peloso GM, Lawson KS, Bartz TM, Deng X, et al. Diagnostic Yield and Clinical Utility of Sequencing Familial Hypercholesterolemia Genes in Patients With Severe Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(22):2578-89.
4. Ridker PM, Mora S, Rose L; JUPITER Trial Study Group. Percent reduction in LDL cholesterol following high-intensity statin therapy: potential implications for guidelines and for the prescription of emerging lipid-lowering agents. *Eur Heart J*. 2016;37(17):1373-9.
5. Kathiresan S. Developing medicines that mimic the natural successes of the human genome: lessons from NPC1L1, HMGCR, PCSK9, APOC3, and CETP. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(15):1562-6.
6. Urban D, Pösch J, Böhm M, Laufs U. Targeting the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 for the treatment of dyslipidemia and atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(16):1401-8.
7. Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, Hovingh GK, Ceska R, Dufour R, et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J*. 2015;36(43):2996-3003.
8. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, Civeira F, Burgess L, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled Trial. *Lancet*. 2015;385(9965):331-40.
9. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy AS, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713-22.
10. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, Kurtz C, Im H, Kanevsky E, et al. Cognitive Function in a Randomized Trial of Evolocumab. *N Engl J Med*. 2017;377(7):633-43.
11. Ridker PM, Revkin J, Amerenco P, Brunell R, Curto M, Civeira F, et al. Cardiovascular efficacy and safety of bococizumab in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2017;376(16):1527-39.
12. Schwartz GG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner V, Diaz R, Steg G, et al. "The ODYSSEY OUTCOMES Trial: Topline results Alirocumab in patients after acute coronary syndrome". In: 67th Scientific Session of American College Cardiology; 2018 March 10. Orlando (Flórida); 2018. [Cited in 2018 April 10]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01663402?cond=NCT01663402&rank=1>.

13. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune Neto A et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol* 2017; 109(2Supl.1):1-76.
14. Lloyd-DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly DD, DePalma SM, et al. 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: a report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(1):92–125.
15. Cook RJ, Sackett DL. The number needed to treat: a clinically useful measure of treatment effect. *BMJ*. 1995;310(6977):452-4.
16. Robinson JC, Huijgen R, Ray K, Persons J, Kastelein JJ, Pencina MJ. Determining when to add nonstatin therapy: a quantitative approach. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(22):2412-21.
17. Laufs U, Descamps OS, Catapano AL, Packard CJ. Understanding IMPROVE-IT and the cardinal role of LDL-C lowering in CVD prevention. *Eur Heart J*. 2014;35:1996-2000.
18. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376(9753):1670-81.
19. Van der Leeuw J, Oemrawsingh RM, van der Graaf Y, BrugsJJ, Deckers JW, et al. Prediction of absolute risk reduction of cardiovascular events with perindopril for individual patients with stable coronary artery disease — Results from EUROPA. *Int J Cardiol*. 2015;182:194-9.
20. Steel N. Thresholds for taking antihypertensive drugs in different professional and lay groups: questionnaire survey. *BMJ*. 2000;320(7247):1446–7.



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

## Caso 4/2018 – Insuficiência Valvar Mitral Acentuada, por Valva em Arcada, em Menina de 8 Anos

Case 4/2018 – Important Mitral Valve Regurgitation Caused by Hammock Mitral Valve in 8 Year-Old Girl

Edmar Atik, Alessandra Costa Barreto, Maria Angélica Binotto, Renata de Sá Cassar

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

### Dados clínicos

Sopro cardíaco fora auscultado de rotina com 6 anos de idade, com queixas na ocasião de taquicardia e dor no peito. Foi realizado diagnóstico de insuficiência mitral por valva em arcada e introduzido enalapril 2,5 mg/dia (0,1 mg/kg). Referia estar assintomática, em plena atividade física.

**Exame físico:** bom estado geral, eupneica, acianótica, pulsos normais nos 4 membros. Peso: 25 kg; altura: 130 cm; PAMSD: 90 x 60 mmHg; Frequência Cardíaca (FC): 96 bpm; Saturação de Oxigênio (SatO<sub>2</sub>): 97%.

**Precórdio:** *ictus cordis* difuso, palpado no sexto espaço intercostal esquerdo, desviado da linha hemiclavicular e com impulsões sistólicas na borda esternal esquerda. Bulhas cardíacas hiperfonéticas, sopro holossistólico na área mitral e axila com ruflar diastólico após a terceira bulha, ambos de moderada intensidade. Fígado no rebordo costal direito, indolor.

### Exames complementares

**Eletrocardiograma:** ritmo sinusal, com sinais de sobrecarga das cavidades esquerdas. Havia ondas R altas, precedidas por onda q e ondas T positivas, nas derivações esquerdas, indicativas de sobrecarga diastólica do Ventrículo Esquerdo (VE). A onda P era negativa em V1 e V2 e alargada em outras derivações. A repolarização ventricular era normal. AQRS + 30°; AP + 50° e AP + 60°.

**Radiografia de tórax:** área cardíaca aumentada à custa das cavidades esquerdas e com trama vascular pulmonar proeminente nos campos superiores, indicativa de congestão venocapilar pulmonar (Figura 1).

**Ecocardiograma:** mostrou cavidades esquerdas acentuadamente dilatadas. A valva mitral era espessada com cordas tendíneas curtas e com cúspides quase aderidas aos dois músculos papilares (valva mitral em arcada). O anel mitral era dilatado e havia regurgitação valvar acentuada, que permitia aparecimento de gradiente diastólico máximo de 28 mmHg e médio de 10 mmHg. As artérias pulmonares eram confluentes e discretamente dilatadas (13 mm).

### Palavras-chave

Cardiopatas Congênicas/cirurgia; Insuficiência da Valva Mitral; Sopros Cardíacos; Ecocardiografia; Eletrocardiografia, Raios X.

**Correspondência:** Edmar Atik •

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

**DOI:** 10.5935/abc.20180128

PMAP: 36 mmHg; Ventrículo Direito (VD): 12; VE: 56; Átrio Esquerdo (AE): 59; Ao: 17; septo e parede posterior: 7; Fração de Ejeção do VE (FEVE): 63%; anel mitral: 30; anel tricúspide: 21 mm (Figura 2).

**Diagnóstico clínico:** insuficiência mitral acentuada por valva em arcada com grande aumento das cavidades cardíacas esquerdas em menina de 8 anos, sem sintomas expressivos.

**Raciocínio clínico:** Havia elementos clínicos de orientação diagnóstica da insuficiência valvar mitral acentuada, relacionados à presença de sopro sistólico de regurgitação e diastólico em ruflar, na área mitral e na axila. A repercussão clínica era acentuada em vista do grande aumento das cavidades cardíacas esquerdas, evidenciado pelos exames complementares usuais. O diagnóstico foi bem estabelecido pela ecocardiografia, quanto à etiologia congênita do defeito na caracterização anatômica da valva mitral em arcada. Chamou a atenção o fato de, apesar da acentuada repercussão do defeito, a paciente se manter sem sintomas e em evolução natural até 8 anos de idade.

**Diagnóstico diferencial:** com a caracterização diagnóstica da insuficiência valvar mitral acentuada, o diagnóstico diferencial se refere à procura de sua etiologia. Nesta idade, deve-se lembrar da causa reumática, mesmo sem pródromos sugestivos. Outras causas podem ser relacionadas a prolapso valvar, lesão valvar por endocardite ou ainda por lesão isquêmica de origem anômala da artéria coronária esquerda diretamente do tronco pulmonar.

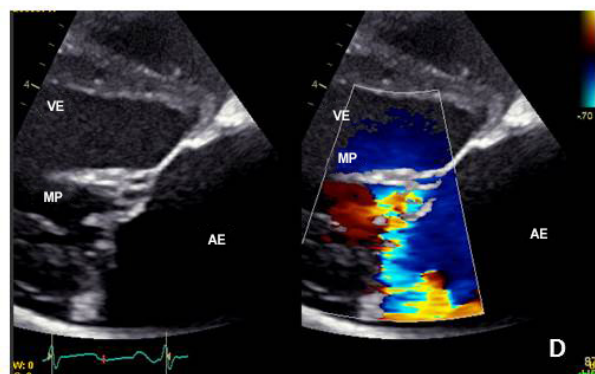
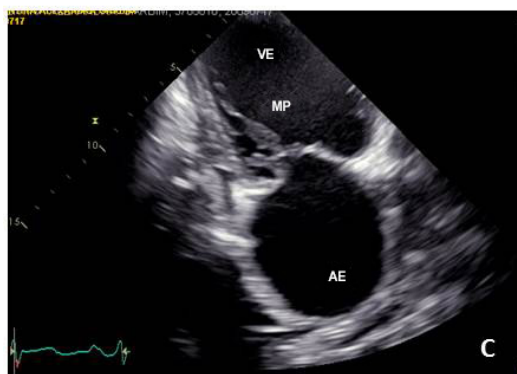
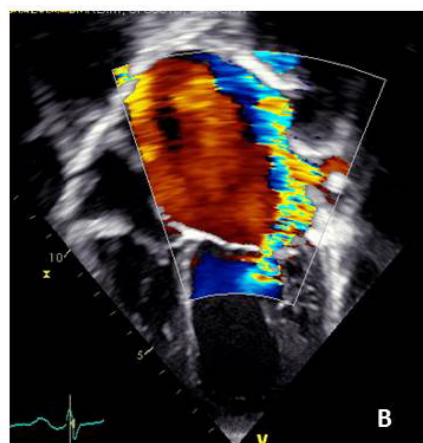
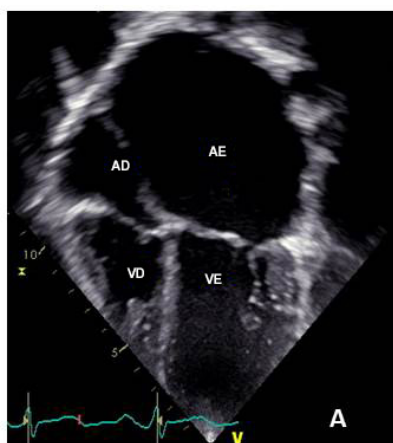
**Conduta:** em face da repercussão acentuada do defeito valvar mitral, houve indicação operatória, afim de corrigir o defeito e prevenir alterações evolutivas mais sérias, como disfunção ventricular, hipertensão arterial pulmonar e trombozes cavitárias com embolias sistêmicas, dentre as principais. Presumia-se que a técnica mais adequada seria a substituição da valva mitral, acentuadamente alterada, mas com chances de sucesso através plástica, a ser avaliada no ato operatório.

### Comentários

A valva mitral em arcada foi descrita pela primeira vez como uma conexão direta dos músculos papilares com os folhetos mitrais, de maneira direta ou pela interposição de cordas inusitadamente curtas. Esta malformação congênita do aparelho tensor às vezes é chamada de válvula *hammock* (“rede de descanso”), porque imita uma rede quando ela é observada a partir do átrio. As cordas tendinosas são espessadas e extremamente curtas, reduzindo os espaços intercordais e levando a uma excursão anormal dos folhetos, que podem causar estenose e insuficiência. Quando o espaço entre as cordas anormais é completamente obliterado, uma ponte fibrosa e muscular une os dois músculos papilares.



**Figura 1** – Radiografia de tórax demonstrando aumento nítido da área cardíaca à custa das cavidades cardíacas esquerdas e da saliente trama vascular pulmonar nos campos pulmonares superiores, indicativo de congestão pulmonar.



**Figura 2** – Ecocardiograma mostra o acentuado aumento das cavidades cardíacas esquerdas, especialmente do átrio esquerdo em A e B, decorrente da nítida insuficiência mitral em B. A conexão íntima das cúspides com o músculo papilar se faz sem cordas tendíneas em C e D. AD: átrio direito; AE: átrio esquerdo; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo; MP: músculo papilar.

## Correlação Clínico-radiográfica

Na forma mais grave, com nenhuma corda tendínea, os músculos papilares são diretamente fundidos com a borda livre dos folhetos. A regurgitação mitral piora progressivamente, com ou sem estenose concomitante. No entanto, mesmo com estas alterações anatômicas, a válvula pode funcionar de forma relativamente normal por muitos anos, como mostram algumas descobertas recentes.<sup>1</sup>

A maioria dos casos relatados se situa na faixa etária pediátrica, e há apenas alguns relatos de arcada mitral anômala em adultos. Na válvula mitral em *hammock*, o reparo pode ser realizado com anuloplastia, comissurotomia, técnicas modificadas de encurtamento do anel posterior e divisão do músculo papilar, de acordo com a morfologia de apresentação do aparelho valvar.<sup>2-4</sup>

## Referências

1. Séguéla PE, Houyel L, Acar P. Congenital malformations of the mitral valve. Arch Cardiovasc Dis. 2011;104(8-9):465-79.
2. Rajesh GN, Sajeer K, Nair A, Sajeev CG, Krishnan MN. Hammock mitral valve: a rare cause of congenital mitral regurgitation: a case report and review. Indian Heart J. 2014;66(3):370-1.
3. Ito T, Tokoro M, Yanagisawa J. Mitral valve plasty for a hammock mitral valve in an adult patient. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2015;21(3):393-5.
4. Delmo Walter EM, Javier M, Hetzer R. Repair of parachute and hammock valve in infants and children: early and late outcomes. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2016;28(2):448-59.



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

## Assistência Circulatoria Mecânica Esquerda como Ponte para Candidatura na Miocardiopatia Chagásica

*Left Ventricular Assist Device as a Bridge to Candidacy in End-stage Chagas Cardiomyopathy*

*Fernando Antibas Atik, Claudio Ribeiro Cunha, Renato Bueno Chaves, Marcelo Botelho Ulhoa, Vitor Salvatore Barzilai*

*Instituto de Cardiologia do Distrito Federal, Brasília, DF – Brasil*

### Introdução

A cardiomiopatia crônica de Chagas se manifesta tardiamente após a infecção com *Trypanosoma cruzi* e ainda é uma das principais causas de insuficiência cardíaca em fase terminal na América Latina.<sup>1</sup> As experiências publicadas<sup>2,3</sup> sobre transplantes cardíacos para doença de Chagas crônica têm demonstrado a viabilidade e eficácia desta terapia, uma vez que a reativação da doença não é uma grande preocupação quando é diagnosticada e tratada corretamente a tempo.<sup>4</sup>

No entanto, a necessidade de algum suporte circulatório mecânico na lista de espera aumentou progressivamente, de acordo com o relatório anual da International Society of Heart and Lung Transplantation.<sup>5</sup> Considerando que a experiência com suporte circulatório mecânico na América Latina é muito limitada, e a insuficiência sistólica biventricular é comum na cardiomiopatia chagásica, é necessário esclarecer muitas questões não respondidas sobre as modalidades de suporte.

Este relato de caso descreve a implantação bem-sucedida de um dispositivo de assistência ventricular esquerda de fluxo axial em paciente com insuficiência cardíaca terminal com insuficiência biventricular grave secundária à cardiomiopatia chagásica.

### Relato de caso

Homem de 26 anos de idade, com histórico de insuficiência cardíaca de longa data teve múltiplas admissões hospitalares no ano passado, apesar do ótimo controle médico. O diagnóstico de insuficiência cardíaca em fase final por cardiomiopatia chagásica foi confirmado pela sorologia há algum tempo, e um desfibrilador cardioversor implantável foi utilizado para a prevenção secundária da morte súbita. A ecocardiografia revelou ventrículo esquerdo severamente dilatado (diâmetro diastólico final de 72 milímetros), com função gravemente deprimida (fração de ejeção de 18%) e regurgitação mitral 4+. O ventrículo direito também apresenta disfunção grave com regurgitação tricúspide 3+,

excursão sistólica planar anular tricúspide de 15 e pressão sistólica do ventrículo direito de 65 mmHg. O paciente foi seguido em outra cidade por outra equipe de cardiologia. Neste ponto, o paciente nunca foi considerado para transplante cardíaco.

No entanto, o paciente foi admitido no pronto socorro com choque cardiogênico, nível 2 no Registro de Interagências para Suporte Circulatório Assistido Mecanicamente (INTERMACS). Inicialmente foi manejado com o uso de dois inotrópicos, bomba de balão intra-aórtico e hemodiálise. Não havia dispositivos auxiliares mecânicos temporários ou duradouros disponíveis neste hospital.

O cateterismo cardíaco revelou baixo débito cardíaco (índice cardíaco de 0,9 L/min/m<sup>2</sup>, com pressão pulmonar sistólica de 70 mmHg, gradiente transpulmonar de 16 mmHg e resistência vascular pulmonar de 6 unidades Wood). As pressões de enchimento foram elevadas (pressão venosa central e pressão pulmonar em cunha de 30 mmHg).

O paciente foi transferido para o nosso hospital para avaliação de transplante cardíaco. Na admissão, ele teve instabilidade hemodinâmica repentina que evoluiu para parada cardíaca. As medidas de ressuscitação cardiopulmonar foram eficazes, mas a circulação foi mantida com doses crescentes de vasopressores. Um suporte de vida percutâneo extracorpóreo venoarterial (ECLS) (Maquet GetingeTM, Alemanha) foi inserido através dos vasos femorais como uma ponte para a estratégia de decisão. Com a hemodinâmica estabilizada, os vasopressores foram descontinuados, os índices de perfusão tecidual foram normalizados e o estado neurológico do paciente permaneceu intacto. Foi extubado no dia seguinte, normalizada a função renal, uma diurese agressiva permitiu um saldo líquido negativo de doze litros nos cinco dias seguintes (Figura 1).

Dezoito dias após o início do ECLS, o paciente foi submetido à implantação de ECMO em um dispositivo de assistência ventricular esquerda de fluxo axial (HeartMate II, Abbott LaboratoriesTM, Chicago, IL) com esternotomia mediana com circulação extracorpórea.

No pós-operatório (Figura 2), o paciente apresentou hemorragia mediastinal que requereu revisão cirúrgica; coagulopatia e pericardite. Uma disfunção ventricular direita transitória exigiu cinco dias de suporte inotrópico intravenoso, diurese agressiva e vasodilatadores pulmonares orais. Ele foi finalmente liberado no pós-operatório dia 35 em boas condições, requerendo reabilitação devido a desnutrição e fraqueza muscular.

Dezesseis meses depois, ele está na classe funcional I com uma recuperação sem máculas, exceto por um único episódio

### Palavras-chave

Cardiomiopatia Chagásica; Insuficiência Cardíaca; Choque Cardiogênico; Hipertensão Pulmonar; Circulação Extracorpórea.

**Correspondência:** Fernando Antibas Atik •

SQNW, 110, BLOCO J, Apto. 308. CEP: 70686550, Noroeste, Brasília, DF – Brasil

E-mail: atik@cardiol.br

Artigo recebido em 16/08/2017; revisado em 18/09/2017; aceito em 25/09/2017

DOI: 10.5935/abc.20180095

## Relato de Caso

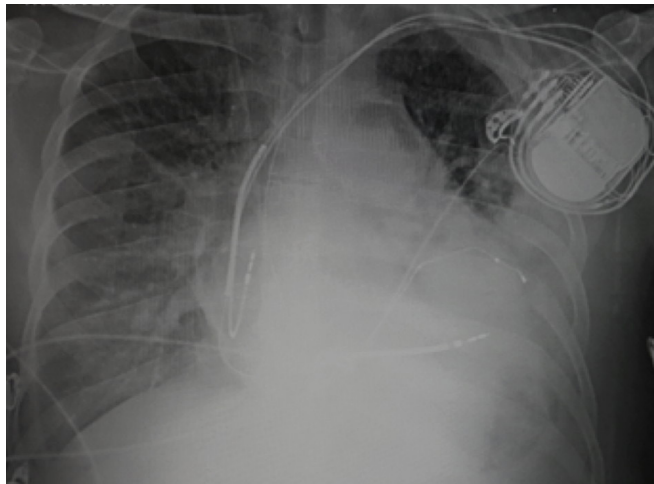


Figura 1 – Radiografia do tórax após a implantação do ECLS.

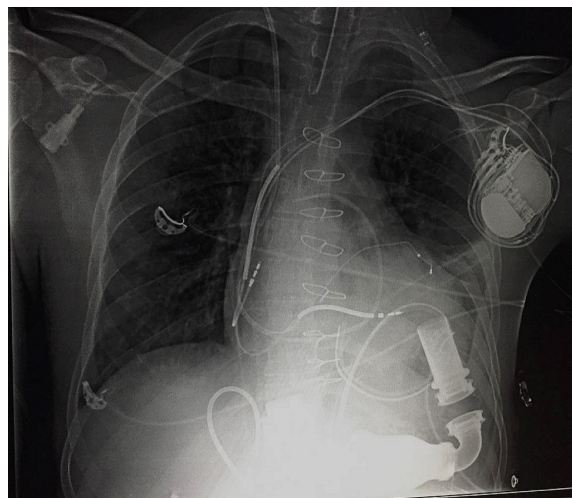


Figura 2 – Radiografia do tórax após a implantação do dispositivo de assistência ventricular esquerda.

de hemólise que foi tratado com heparina intravenosa. A bomba funcionou bem sem indícios de falha ou trombose. A insuficiência cardíaca tardia não foi um problema e o desempenho no exercício foi excelente. A ecocardiografia revelou insuficiência tricúspide leve e pressão sistólica do ventrículo direito de 30 mmHg. Neste ponto, o paciente não mostra interesse em ser transplantado.

### Discussão

O presente relatório indica que, em pacientes com cardiomiopatia de Chagas com falha biventricular grave, um dispositivo de assistência ventricular esquerdo (e não necessariamente um suporte biventricular) pode ser considerado como uma modalidade de suporte

circulatório mecânico como ponte para candidatura ou transplante. Os achados patológicos frequentes a serem observados são aneurismas apicais, trombos de parede, paredes ventriculares muito finas e arritmias ventriculares complexas refratárias à ablação. A terapia alvo, em teoria, é uma alternativa possível para aqueles pacientes que não apresentam insuficiência cardíaca tardia, o que é uma possível manifestação natural da doença.

Dado que os dados publicados são muito limitados e a experiência com suporte circulatório mecânico na América Latina é escassa, não há consenso quanto à melhor estratégia. Moreira et al foram os primeiros a informar o uso de dispositivos paracorporais na cardiomiopatia chagásica, com resultados inconsistentes.<sup>6</sup> Mais recentemente, Kransdorf et al,<sup>7</sup> relataram a experiência dos Estados Unidos

em 11 transplantes cardíacos para cardiomiopatia chagásica. Três dos 11 pacientes (27%) tiveram suporte circulatório mecânico no momento do transplante (dois pacientes tinham dispositivo paracorporeal em configuração biventricular e um paciente possuía um dispositivo HeartMate II). Ruzza et al.,<sup>8</sup> descreveram o suporte bem-sucedido com um coração artificial total antes do transplante cardíaco. Eles argumentam que esta abordagem é justificada porque permite o tratamento de doença de Chagas extracardíaca e, potencialmente, reduz a carga infecciosa do organismo causador da doença que pode fazer progredir em um coração suportado por um dispositivo. Este caso particular apresentou choque cardiogênico sobrecarga de fluido, com parada cardíaca recente que exigiu o uso de ECSV arterial venosa. Foi muito difícil determinar se a hipertensão pulmonar foi suficientemente grave para contraindicar o transplante cardíaco. Portanto, uma ponte para a estratégia de candidatura parece razoável nesse sentido. Após seis meses de apoio, mostrou-se eficaz na redução da resistência vascular pulmonar, tornando o paciente elegível para transplante cardíaco.

## Referências

1. Benatti RD, Oliveira GH, Bacal F. Heart transplantation for Chagas cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36(6):597-603. doi: 10.1016/j.healun.2017.02.006.
2. Bocchi EA, Bellotti G, Mocelin AO, Uip D, Bacal F, Higuchi ML, et al. Heart transplantation for chronic Chagas' heart disease. *Ann Thorac Surg*. 1996;61(6):1727-33. doi: 10.1016/0003-4975(96)00141-5.
3. Bocchi EA, Fiorelli A. The paradox of survival results after heart transplantation for cardiomyopathy caused by *Trypanosoma cruzi*. First Guidelines Group for Heart Transplantation of the Brazilian Society of Cardiology. *Ann Thorac Surg*. 2001;71(6):1833-8. PMID: 11426756.
4. Campos SV, Strabelli TM, Amato-Neto V, Silva CP, Bacal F, Bocchi EA, et al. Risk factors for Chagas' disease reactivation after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2008;27(6):597-602. doi: 10.1016/j.healun.2008.02.017.
5. Lund LH, Edwards LB, Dipchand AI, Goldfarb S, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, et al; International Society for Heart and Lung Transplantation. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third adult heart transplantation report – 2016: Focus theme: primary diagnostic indications for transplant. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(10):1158-69. doi: 10.1016/j.healun.2016.08.017.
6. Moreira LF, Galantier J, Benicio A, Leirner AA, Cestari IA, Stolf NA. Left ventricular circulatory support as bridge to heart transplantation in Chagas' disease cardiomyopathy. *Artif Organs*. 2007;31(4):253-8. doi: 10.1111/j.1525-1594.2007.00372.x.
7. Kransdorf EP, Czer LS, Luthringer DJ, Patel JK, Montgomery SP, Velleca A, et al. Heart transplantation for Chagas cardiomyopathy in the United States. *Am J Transplant*. 2013;13(12):3262-8. doi: 10.1111/ajt.12507.
8. Ruzza A, Czer LS, De Robertis M, Luthringer D, Moriguchi J, Kobashigawa J, et al. Total artificial heart as bridge to heart transplantation in Chagas cardiomyopathy: case report. *Transplant Proc* 2016;48(1):279-81. doi: 10.1016/j.transproceed.2015.12.017.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Atik FA. Obtenção de dados: Atik FA, Cunha CR, Chaves RB, Barzilai VS. Análise e interpretação dos dados: Atik FA, Ulhoa MB. Redação do manuscrito: Atik FA, Ulhoa MB. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Atik FA, Ulhoa MB, Chaves RB, Barzilai VS. Supervisão / como investigador principal: Atik FA.

## 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.



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

# Avaliação Desafiadora de Regurgitação Aórtica: Mais que Uma Válvula Quadricúspide

*Challenging Evaluation of Aortic Regurgitation: More Than a Quadricuspid Valve*

Gonçalo Pestana, Carla Sousa, Teresa Pinho, Sara Maia, M. Júlia Maciel

Serviço de Cardiologia, Centro Hospitalar de São João, Porto - Portugal

Paciente do sexo feminino de 61 anos com doença pulmonar obstrutiva crônica, sem outras comorbidades, referenciada para avaliação da Cardiologia por dispneia de esforço em agravamento (classe III da *New York Heart Association* – NYHA) e dor torácica atípica. O exame físico revelou apenas um sopro diastólico no segundo espaço intercostal no rebordo esternal direito.

O ecocardiograma transtorácico mostrou insuficiência aórtica (Figura 1A), com câmaras cardíacas não dilatadas e função biventricular conservada. A janela acústica limitou a avaliação da gravidade da lesão valvular e sua valorização no contexto das queixas, embora o espectro em Doppler contínuo sugerisse regurgitação importante (Figura 1B). A avaliação era ainda dificultada por uma aceleração de fluxo sistólico na Câmara de Saída do Ventrículo Esquerdo (CSVE), sem gradiente significativo, de causa não esclarecida. A raiz aórtica tinha dimensões normais, mas não foi possível uma adequada caracterização morfológica e funcional da válvula.

O Ecocardiograma Transesofágico (ETE) revelou válvula aórtica quadricúspide com defeito de coaptação central de 0,35 cm<sup>2</sup> por planimetria tridimensional causando

insuficiência aórtica grave (Figuras 1C e 1D). A avaliação tridimensional mostrou também um espessamento praticamente circunferencial na CSVE, correspondendo a uma membrana subaórtica não obstrutiva, condicionando a aceleração de fluxo observada (Figuras 1E e 1F).

A terapêutica médica foi otimizada, e a paciente foi orientada para cirurgia de substituição valvular.

Este caso destaca o papel incremental do ETE, complementado com imagem tridimensional, na avaliação exaustiva da doença valvular, determinante na correta atuação terapêutica. Esta associação entre quadricúspide aórtica e membrana subaórtica é um achado raro, descrito em apenas um relato prévio na literatura.<sup>1</sup>

## Contribuição dos autores

Obtenção de dados: Pestana G, Sousa C, Pinho T, Maia S; Análise e interpretação dos dados: Pestana G, Sousa C, Maia S; Redação do manuscrito: Pestana G; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Pestana G, Sousa C, Pinho T, Maciel MJ.

## Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

## Vinculação acadêmica

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

## Palavras-chave

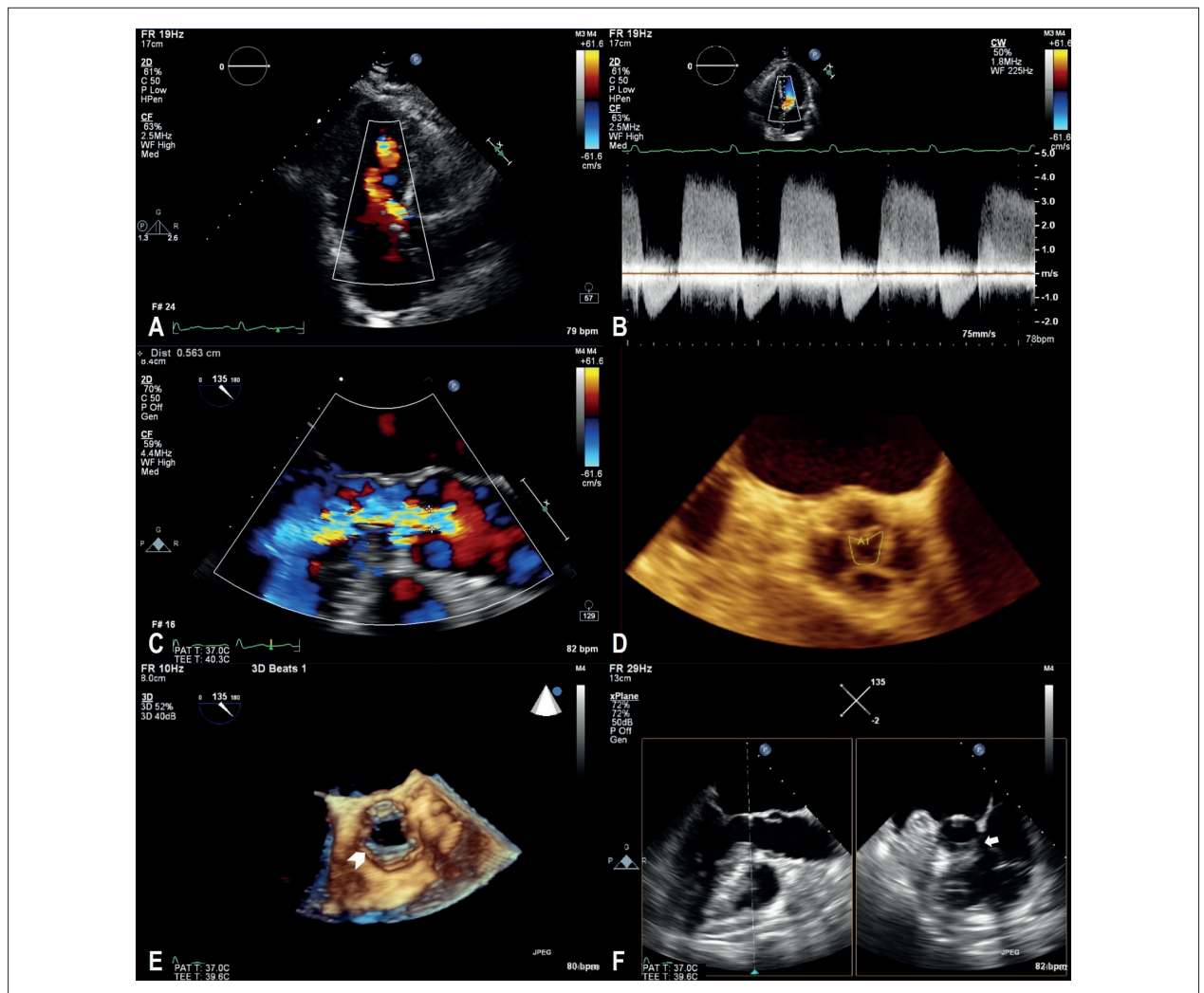
Insuficiência da Valva Aórtica; Ecocardiografia Transesofágica; Ecocardiografia Tridimensional; Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica.

### Correspondência: Gonçalo Pestana •

Centro Hospitalar de São João - Serviço de Cardiologia  
Alameda Prof. Hernâni Monteiro, 4200-319 Porto, Portugal  
E-mail: gnpestanda@gmail.com

Artigo recebido em 24/10/2017, revisado em 26/02/2018, aceito em 26/02/2018

DOI: 10.5935/abc.20180106



**Figura 1** – Jato de regurgitação aórtica visualizado por Doppler colorido em ecocardiografia transtorácica (A) e respectivo espectro em Doppler contínuo (B); jato largo visualizado por ecocardiografia transesofágica, com vena contracta de 6 mm (C) com origem em defeito de coaptação central de válvula aórtica quadricúspide com orifício regurgitante de 0,35 cm<sup>2</sup> em planimetria tridimensional (D); espessamento quase circunferencial na câmara de saída do ventrículo esquerdo prontamente identificado na imagem tridimensional em sístole (E), confirmando-se a presença de membrana subaórtica na avaliação dos planos ortogonais (F).

## Referência

1. Zacharaki AA, Patrianakos AP, Parthenakis FI, Vardas PE. Quadricuspid aortic valve associated with non-obstructive sub-aortic membrane: a case report and review of the literature. *Hellenic J Cardiol.* 2009;50(6):544-7.



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

## Desafios para a Oclusão Percutânea do Apêndice Atrial Esquerdo: Imagem e Fluxo Residual

*Challenges For Percutaneous Left Atrial Appendage Closure: Imaging And Residual Flow*

*Tarik Yildirim, Ibrahim Altun, Mustafa Ozcan Soylu*

*Faculty of Medicine, Department of Cardiology Mugla Sıtkı Koçman University Tip Fakültesi Orhaniye Mah. Haluk, Mugla – Turquia*

Lemos com grande interesse o artigo intitulado “Primeiros Resultados do Registro Brasileiro de Oclusão Percutânea do Apêndice Atrial Esquerdo” por Guérios et al.<sup>1</sup> É um estudo muito importante. Temos algumas sugestões a respeito desse estudo.

Em primeiro lugar, a ecocardiografia transesofágica bidimensional (ETE-2D) pode avaliar a morfologia do apêndice atrial esquerdo em múltiplas visualizações. Mas o ecocardiografia transesofágica tridimensional (ETE-3D) em

tempo real fornece imagens mais detalhadas da anatomia do apêndice atrial esquerdo (AAE) do que o ETE-2D.<sup>2</sup> Um médico competente pode avaliar com precisão a profundidade e a zona de aterrissagem do AAE. Além disso, o fechamento do AAE depende de uma determinação precisa da estrutura anatômica. Portanto, o ETE-3D pode mostrar vantagens em relação ao ETE-2D na oclusão transcaterter do AAE.

Em segundo lugar, nos perguntamos quais indicadores foram utilizados na seleção do dispositivo. Por exemplo, os dispositivos de oclusão Lefort são apropriados para o apêndice de lobo único, mas o sistema oclisor LAMbre pode ser utilizado em AAE com profundidade < 21 mm.<sup>2</sup>

Por fim, gostaríamos de saber sobre os dois pacientes cujos dispositivos mostraram formação de trombo, pois o fechamento incompleto do AAE pode estar associado a um risco aumentado de formação de trombo e, então, o segundo dispositivo pode ser inserido.<sup>3</sup> Os autores realizaram investigações e intervenções adicionais nestes pacientes?

### Palavras-chave

Apêndice Atrial; Dispositivo para Oclusão Septal; Ecocardiografia Tridimensional; Registros Médicos.

**Correspondência:** Tarik Yildirim •

Mugla Sıtkı Koçman University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology - Turquia

E-mail: kdrtarik@gmail.com, kdrtarik@hotmail.com

Artigo recebido em 04/12/2017, revisado em 14/03/2018, aceito em 14/03/2018

**DOI:** 10.5935/abc.20180135

### Referências

1. Guérios EE, Chamié F, Montenegro M, Saad EB, Brito FS Junior, Caramori PA, et al. First results of the Brazilian Registry of percutaneous left atrial appendage closure. *Arq Bras Cardiol.* 2017;109(5):440-7.
2. Zhou Q, Song H, Zhang L, Deng Q, Chen J, Hu B, et al. Roles of real-time three-dimensional transesophageal echocardiography in peri-operation of transcatheter left atrial appendage closure. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(4):e5637.
3. Lam SC, Bertog S, Sievert H. Incomplete left atrial appendage occlusion and thrombus formation after Watchman implantation treated with anticoagulation followed by further transcatheter closure with a second-generation Amplatzer Cardiac Plug (Amulet device). *Catheter Cardiovasc Interv.* 2015;85(2):321-7.

### Carta-resposta

Agradecemos o seu interesse em nosso trabalho e os comentários pertinentes. Concordamos que, em comparação com o ETE-2D, o ETE-3D fornece muito mais informação, segurança e previsibilidade para a oclusão percutânea do apêndice atrial esquerdo. Em nosso serviço, o ETE-3D em tempo real é a ferramenta padrão utilizada para guiar estes procedimentos. No entanto, o Registro Brasileiro de Oclusão Percutânea do Apêndice Atrial Esquerdo é um registro multicêntrico, cujos dados têm sido coletados desde 2010. Naquela época, e até hoje, nem todos os centros envolvidos no Registro tinham o ETE-3D disponível no laboratório de cateterismo cardíaco e, nesses casos, a orientação para o procedimento baseou-se apenas nas informações de ETE-2D.

A seleção de dispositivos foi restrita devido à disponibilidade limitada de dispositivos no mercado brasileiro. Apenas o Amplatzer Cardiac Plug (ACP, St Jude Medical, St Paul, MN) estava disponível para uso no Brasil até meados de 2015, quando o dispositivo Watchman (Boston Scientific, Marlborough, MA)

entrou no mercado nacional. Ainda não temos o dispositivo Amulet (St Jude Medical, St Paul, MN) no Brasil, e o sistema LAMbre (Lifetech Scientific, Shenzhen, China) tornou-se disponível em nosso mercado somente em janeiro de 2018.

Em relação aos dois pacientes nos quais detectou-se formação trombo sobre a prótese no seguimento, em ambos os casos o AAE foi completamente fechado. A formação de trombo não estava relacionada a fluxo residual do AAE - portanto, não havia indicação para procedimento adicional - mas desenvolveu-se sobre a superfície do dispositivo. Ambos os pacientes foram tratados com reinstituição da anticoagulação oral por 3 meses com resolução de trombo, e não houve outras consequências clínicas adversas.

**Ênio E. Guérios, em nome dos investigadores do Registro Brasileiro de Oclusão Percutânea do Apêndice Atrial Esquerdo**



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



## Calendário

---

### **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 2, Agosto 2018**

## **Arritmia Clínica**

### **AVC Isquêmico Agudo Criptogênico: Avaliação do Desempenho de um Novo Sistema de Monitorização Contínua e Prolongada, via Telefonia Celular, na Detecção de Fibrilação Atrial**

Rogério Ferreira Sampaio, Isabel Cristina Gomes, Eduardo Back Sternick

## **Coronariopatia Aguda**

### **Impacto Prognóstico das Alterações do Metabolismo do Ferro em doentes com Síndrome Coronária Aguda**

Tatiana Duarte, Sara Gonçalves, Catarina Sá, Rita Rodrigues, Rita Marinheiro, Marta Fonseca, Filipe Seixo, Rui Caria

## **Farmacologia/Toxicologia**

### **Pioglitazona Induz Apoptose e Inibe Hipertrofia de Cardiomiócitos pela Via de Sinalização do VEGFR-2**

Wenliang Zhong, Wen Jin, Shanghua Xu, Yanqing Wu, Shunxiang Luo, Minlie Liang, Lianglong Chen

## **Hipertensão Arterial**

### **Exercício Físico e Regulação de Cálcio Intracelular em Cardiomiócitos de Ratos Hipertensos**

Joel Alves Rodrigues, Thales Nicolau Prímola-Gomes, Leôncio Lopes Soares, Tiago Ferreira Leal, Clara Nóbrega, Danillo Laviola Pedrosa, Leonardo Mateus Teixeira Rezende, Edilamar Menezes de Oliveira, Antonio Jose Natali