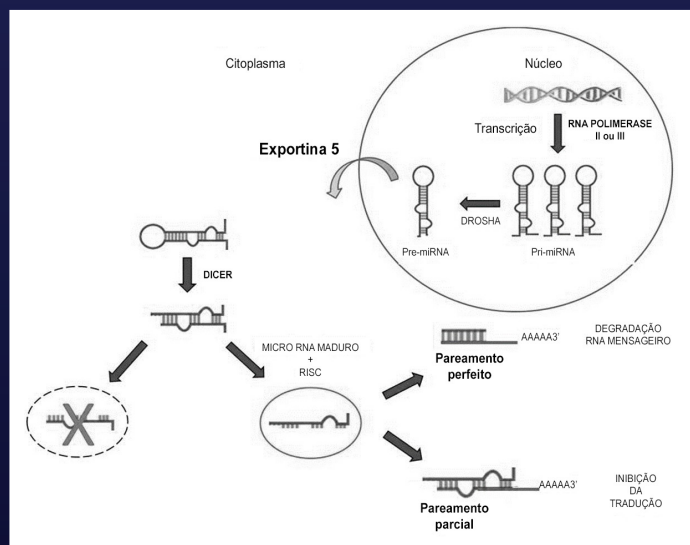




ENDOTÉLICO	HOMEOSTASE DO COLESTERAL	DESENVOLVIMENTO DA PLACA	NEOANGIOGÊNESE	INSTABILIDADE E RUPTURA
miR-10a/b miR-17-3p miR-31 miR-126 miR-181b	miR-33a/b miR-122	miR-21 miR-26a miR-125a-5p miR-155 miR-221	miR-27a/b miR-155 miR-210 miR-221 miR-222	miR-100 miR-127 miR-133a/b miR-145

Editorial

Especialistas em Imagens Estruturais do Coração - A Nova Face da Imagem Cardíaca

Artigo Original

Diferenças Prognósticas entre Homens e Mulheres com Síndrome Coronariana Aguda. Dados de um Registro Brasileiro

Artigo Original

Avaliação de Alterações Cardíacas Subclínicas e Atraso Eletromecânico Atrial por Ecocardiografia com Doppler Tecidual em Pacientes com Incidentaloma Adrenal Não Funcionante

Artigo Original

Mortalidade para Cardiopatias Congênitas e Fatores de Risco Associados em Recém-Nascidos. Um Estudo de Coorte

Artigo Original

Diferenças por Sexo na Ansiedade e Depressão após Infarto Agudo do Miocárdio

Artigo Original

Utilidade da Venografia Pré-Operatória em Procedimentos de Troca de Cabos-Eletrodos ou Mudança do Modo de Estimulação

Artigo Original

Vasodilatação e Redução da Pressão Arterial Sistólica após uma Sessão de Treinamento Intervalado de Alta Intensidade em Pacientes com Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada

Artigo Original

Intervalo PR Basal Prolongado e Desfecho da Terapia de Ressincronização Cardíaca: Revisão Sistemática e Meta-Análise

Artigo Original

Uso da Rigidez Arterial para Monitoramento Precoce de Eventos Adversos Cardiovasculares por Antracíclicos em Pacientes com Câncer de Mama. Um Estudo Piloto

Comunicação Breve

É Possível Identificar Facilmente Mulheres Obesas Metabolicamente Saudáveis?

Artigo de Revisão

Papel dos miRNAs na Fisiopatologia das Doenças Cardiovasculares

Ponto de Vista

Flexibilização do Jejum para Determinação Laboratorial do Perfil Lipídico no Brasil: Ciência ou Conveniência?

Contraponto

Flexibilização do Jejum para Determinação Laboratorial do Perfil Lipídico no Brasil: Ciência ou Conveniência

Correlação Clínico-radiográfica

Caso 6 / 2018 - Oclusão Percutânea de Grande Canal Arterial em Lactente de Baixo Peso, com Melhora Clínica e Radiográfica Imediatas

Relato de Caso

Apresentação Rara de Doença de Dercum em Criança com Anormalidades no Metabolismo de Lipoproteínas

Imagem

Como os Índices de Deformação Ecocardiográfica podem Distinguir Diferentes Tipos de Hipertrofia Ventricular Esquerda



ABC Cardiol

Journal of Brazilian Society of Cardiology

REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA - Publicada desde 1948

Sumário - Contents

Editorial

Especialistas em Imagens Estruturais do Coração - A Nova Face da Imagem Cardíaca

Structural Heart Imagers – The New Face of Cardiac Imaging

João L. Cavalcante e Dee Wang

.....página 645

Artigo Original - Original Article

Diferenças Prognósticas entre Homens e Mulheres com Síndrome Coronariana Aguda. Dados de um Registro Brasileiro

Prognostic Differences between Men and Women with Acute Coronary Syndrome. Data from a Brazilian Registry

Alexandre de Matos Soeiro, Pedro Gabriel Melo de Barros e Silva, Eduardo Alberto de Castro Roque, Aline Siqueira Bossa, Bruno Biselli, Tatiana de Carvalho Andreucci Torres Leal, Maria Carolina Feres de Almeida Soeiro, Fábio Grunspun Pitta, Carlos V. Serrano Jr., Múcio Tavares Oliveira Jr.

.....página 648

Minieditorial - Short Editorial

Disparidades de Gênero e Desfechos das Síndromes Coronarianas Agudas no Brasil

Gender Disparities and Outcomes Of Acute Coronary Syndromes In Brazil

Andrea De Lorenzo

.....página 654

Artigo Original - Original Article

Avaliação de Alterações Cardíacas Subclínicas e Atraso Eletromecânico Atrial por Ecocardiografia com Doppler Tecidual em Pacientes com Incidentaloma Adrenal Não Funcionante

Assessment of Subclinical Cardiac Alterations and Atrial Electromechanical Delay by Tissue Doppler Echocardiography in Patients with Nonfunctioning Adrenal Incidentaloma

Gulizar Sokmen, Murat Sahin, Dilek Tuzun, Abdullah Sokmen, Hanife Bolat, Ayten Oguz, Adem Doganer, Huseyin Nacar, Kamile Gul

.....página 656

Minieditorial - Short Editorial

Incidentalomas Adrenais Não-Funcionantes: A Busca Por Alterações Cardíacas Subclínicas

Nonfunctioning Adrenal Incidentalomas: The Search for Subclinical Cardiac Alterations

José Luiz Barros Pena

.....página 664

Artigo Original - Original Article

Mortalidade para Cardiopatias Congênitas e Fatores de Risco Associados em Recém-Nascidos. Um Estudo de Coorte

Mortality for Critical Congenital Heart Diseases and Associated Risk Factors in Newborns. A Cohort Study

Selma Alves Valente do Amaral Lopes, Isabel Cristina Britto Guimarães, Sofia Fontes de Oliva Costa, Angelina Xavier Acosta, Kyoko Abe Sandes, Carlos Maurício Cardeal Mendes

.....página 666

Minieditorial - Short Editorial

Mortalidade para Cardiopatias Congênitas e Fatores de Risco Associados em Recém-Nascidos. Um Estudo de Coorte

Mortality for Critical Congenital Heart Diseases and Associated Risk Factors in Newborns. A Cohort Study

Andressa Mussi Soares

.....página 674

Artigo Original - Original Article

Diferenças por Sexo na Ansiedade e Depressão após Infarto Agudo do Miocárdio

Gender-Based Differences in Anxiety and Depression Following Acute Myocardial Infarction

Pranas Serpytis, Petras Navickas, Laura Lukaviciute, Alvydas Navickas, Ramunas Aranauskas, Rokas Serpytis, Ausra Deksnyte, Sigita Glaveckaite, Zaneta Petrulioniene, Robertas Samalavicius

.....página 676

Minieditorial - Short Editorial

Ansiedade e Depressão após Infarto do Miocárdio: Fatores Inflamatórios podem estar Envolvidos?

Anxiety and Depression after Myocardial Infarction: Can Inflammatory Factors be Involved?

João Manoel Theotônio dos Santos

.....página 684

Artigo Original - Original Article

Utilidade da Venografia Pré-Operatória em Procedimentos de Troca de Cabos-Eletrodos ou Mudança do Modo de Estimulação

Usefulness of preoperative venography in patients with cardiac implantable electronic devices submitted to lead replacement or device upgrade procedures

Caio Marcos de Moraes Albertini, Katia Regina da Silva, Joaquim Maurício da Motta Leal Filho, Elizabeth Sartori Crevelari, Martino Martinelli Filho, Francisco Cesar Carnevale, Roberto Costa

.....página 686

Minieditorial - Short Editorial

Reintervenção em Sistemas de Estimulação Cardíaca Artificial

Reintervention in Artificial Cardiac Pacing Systems

Silas dos Santos Galvão Filho

.....página 697

Artigo Original - Original Article

Vasodilatação e Redução da Pressão Arterial Sistólica após uma Sessão de Treinamento Intervalado de Alta Intensidade em Pacientes com Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada

Vasodilation and Reduction of Systolic Blood Pressure after One Session of High-Intensity Interval Training in Patients With Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

Juliana Beust de Lima, Anderson Donelli da Silveira, Marco Aurélio Lumertz Saffi, Márcio Garcia Menezes, Diogo Silva Piardi, Leila Denise Cardoso Ramos Ramm, Maurice Zanini, Rosane Maria Nery, Ricardo Stein
.....página 699

Minieditorial - Short Editorial

Exercícios de Alta Intensidade na Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada

High Intensity Exercises in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

Artur Haddad Herdy e Magnus Benetti
.....página 708

Artigo Original - Original Article

Intervalo PR Basal Prolongado e Desfecho da Terapia de Ressincronização Cardíaca: Revisão Sistemática e Meta-Análise

Baseline Prolonged PR Interval and Outcome of Cardiac Resynchronization Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis

Pattara Rattanawong, Narut Prasitlumkum, Tanawan Riangwiwat, Napatt Kanjanahattakij, Wasawat Vutthikraivit, Pakawat Chongsathidkiet, Ross J Simpson
.....página 710

Minieditorial - Short Editorial

Podemos Considerar o Intervalo PR para Triar Pacientes para Terapia de Ressincronização Cardíaca?

Can We Consider PR Interval to Screen Patients for Cardiac Resynchronization Therapy?

Martino Martinelli Filho
.....página 720

Artigo Original - Original Article

Uso da Rigidez Arterial para Monitoramento Precoce de Eventos Adversos Cardiovasculares por Antracíclicos em Pacientes com Câncer de Mama. Um Estudo Piloto

Arterial Stiffness Use for Early Monitoring of Cardiovascular Adverse Events due to Anthracycline Chemotherapy in Breast Cancer Patients. A Pilot Study

Cláudio Antônio de Souza, Ricardo Simões, Karina Braga Gomes Borges, Angélica Navarro de Oliveira, Juliana Barroso Zogeib, Bruno Alves, Marcus Vinicius Bolívar Malachias, Ana Paula Drummond-Lage, Bruno Almeida Rezende
.....página 721

Minieditorial - Short Editorial

Agressão Cardiovascular por Doxorubicina: A Busca de Mecanismos

Cardiovascular Aggression by Doxorubicin: The Search for Mechanisms

Wolney de Andrade Martins
.....página 729

Minieditorial - Short Editorial

Mundo Real da Intervenção Coronariana Percutânea no Sistema de Saúde Pública no Rio de Janeiro: Como Podemos Melhorá-lo?

Real World of Percutaneous Coronary Interventions in the Public Health System in Rio de Janeiro: How Can It Be Improved?

Stefano Garzon e Expedito E. Ribeiro
.....página 731

Comunicação Breve - *Brief Communication*

É Possível Identificar Facilmente Mulheres Obesas Metabolicamente Saudáveis?

Is it Possible to Easily Identify Metabolically Healthy Obese Women?

Mauara Scorsatto, Glorimar Rosa, Aline de Castro Pimentel, Ronir Raggio Luiz, Gláucia Maria Moraes de Oliveira
.....página 733

Artigo de Revisão - *Review Article*

Papel dos miRNAs na Fisiopatologia das Doenças Cardiovasculares

Role of miRNAs on the Pathophysiology of Cardiovascular Diseases

Debora Cristina Pereira da Silva, Felipe Demani Carneiro, Kelly Costa de Almeida, Caroline Fernandes-Santos
.....página 738

Ponto de Vista - *Viewpoint*

Flexibilização do Jejum para Determinação Laboratorial do Perfil Lipídico no Brasil: Ciência ou Conveniência?

Flexibilization of Fasting for Laboratory Determination of the Lipid Profile in Brazil: Science or Convenience?

Caio Maurício Mendes de Cordova e Caroline Galgowski
.....página 747

Contraponto - *Counterpoint*

Flexibilização do Jejum para Determinação Laboratorial do Perfil Lipídico no Brasil: Ciência ou Conveniência

Counterpoint: Flexibilization of Fasting for Laboratory Determination of the Lipid Profile in Brazil: Science or Convenience?

Maria Cristina de Oliveira Izar
.....página 750

Correlação Clínico-radiográfica - *Clinicoradiological Correlation*

Caso 6 / 2018 - Oclusão Percutânea de Grande Canal Arterial em Lactente de Baixo Peso, com Melhora Clínica e Radiográfica Imediatas

Case 6 / 2018 - Percutaneous Occlusion of a Large Ductus Arteriosus in a Low Weight Infant, with Immediate Clinical and Radiographic Improvement

Pablo Tomé Teixeira, Vanessa de Moraes Sousa, João Felipe Barros de Toledo, Luiz Antonio Gubolino
.....página 753

Relato de Caso - *Case Report*

Apresentação Rara de Doença de Dercum em Criança com Anormalidades no Metabolismo de Lipoproteínas

Rare Presentation of Dercum's Disease in a Child with Abnormalities in Lipoprotein Metabolism

Maria Cristina de Oliveira Izar, Henrique Andrade Rodrigues da Fonseca, Carolina Nunes França, Valéria Arruda Machado, Carlos Eduardo dos Santos Ferreira, Francisco Antonio Helfenstein Fonseca
.....página 755

Imagem - *Image*

Como os Índices de Deformação Ecocardiográfica podem Distinguir Diferentes Tipos de Hipertrofia Ventricular Esquerda

How Echocardiographic Deformation Indices Can Distinguish Different Types of Left Ventricular Hypertrophy

José Luiz Barros Pena, Wander Costa Santos, Stanley de Almeida Araújo, Glauber Monteiro Dias, Eduardo Back Sternick
.....página 758



ABC Cardiol

Journal of Brazilian Society of Cardiology

REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA - Publicada desde 1948

Diretor Científico

Dalton Bertolim Précoma

Editor-Chefe

Carlos Eduardo Rochitte

Coeditor Internacional

João Lima

Editores Associados

Cardiologia Clínica

Gláucia Maria Moraes
de Oliveira

Cardiologia Cirúrgica

Tirone David

Cardiologia Intervencionista

Pedro A. Lemos

Cardiologia Pediátrica/

Congênitas

Ieda Biscegli Jatene

Arritmias/Marca-passo

Maurício Scanavacca

Métodos Diagnósticos Não-Invasivos

João Luiz Cavalcante

Pesquisa Básica ou Experimental

Marina Politi Okoshi

Epidemiologia/Estatística

Marcio Sommer Bittencourt

Hipertensão Arterial

Paulo Cesar B. V. Jardim

Ergometria, Exercício e Reabilitação Cardíaca

Ricardo Stein

Primeiro Editor (1948-1953)

† Jairo Ramos

Conselho Editorial

Brasil

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Exterior

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

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

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

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

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

Ana Teresa Timóteo – Hospital Santa Marta, Lisboa – Portugal

Cândida Fonseca – Universidade Nova de Lisboa, Lisboa – Portugal

Fausto Pinto – Universidade de Lisboa, Lisboa – Portugal

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

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

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

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

Jorge Ferreira – Hospital de Santa Cruz, Carnaxide – Portugal

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

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

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

Maria Pilar Tornos – Hospital Quirónsalud Barcelona, Barcelona – Espanha

Nuno Bettencourt – Universidade do Porto, Porto – Portugal

Pedro Brugada – Universiteit Brussel, Brussels – Bélgica

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

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

Piero Anversa – University of Parma, Parma – Itália

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

Sociedade Brasileira de Cardiologia

Presidente

Oscar Pereira Dutra

Vice-Presidente

José Wanderley Neto

Diretor Científico

Dalton Bertolim Précoma

Diretor Financeiro

Denilson Campos de Albuquerque

Diretor Administrativo

Wolney de Andrade Martins

Diretor de Relações Governamentais

José Carlos Quinaglia e Silva

Diretor de Tecnologia da Informação

Miguel Antônio Moretti

Diretor de Comunicação

Romeu Sergio Meneghelo

Diretor de Pesquisa

Fernando Bacal

Diretor de Qualidade Assistencial

Evandro Tinoco Mesquita

Diretor de Departamentos Especializados

Audes Diógenes de Magalhães Feitosa

Diretor de Relação com Estaduais e Regionais

Weimar Kunz Sebba Barroso de Souza

Diretor de Promoção de Saúde Cardiovascular – SBC/Funcor

Fernando Augusto Alves da Costa

Editor-Chefe dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Carlos Eduardo Rochitte

Editor-Chefe do International Journal of Cardiovascular Sciences

Claudio Tinoco Mesquita

Presidentes das Soc. Estaduais e Regionais

SBC/AL – Edvaldo Ferreira Xavier Júnior

SBC/AM – João Marcos Bemfica Barbosa Ferreira

SBC/BA – Emerson Costa Porto

SBC/CE – Maria Tereza Sá Leitão Ramos Borges

SBC/DF – Ederaldo Brandão Leite

SBC/ES – Fatima Cristina Monteiro Pedroti

SBC/GO – Gilson Cassem Ramos

SBC/MA – Aldryn Nunes Castro

SBC/MG – Carlos Eduardo de Souza Miranda

SBC/MS – Christiano Henrique Souza Pereira

SBC/MT – Roberto Candia

SBC/NNE – Maria Alayde Mendonça da Silva

SBC/PA – Moacyr Magno Palmeira

SBC/PB – Fátima Elizabeth Fonseca de Oliveira Negri

SBC/PE – Audes Diógenes de Magalhães Feitosa

SBC/PI – Luiza Magna de Sá Cardoso Jung Batista

SBC/PR – João Vicente Vitola

SBC/RN – Sebastião Vieira de Freitas Filho

SBC/SC – Wálmore Pereira de Siqueira Junior

SBC/SE – Sheyla Cristina Tonheiro Ferro da Silva

SBC/TO – Wallace André Pedro da Silva

SOCERGS – Daniel Souto Silveira

SOCERJ – Andréa Araujo Brandão

SOCERON – Fernanda Dettmann

SOCESP – José Francisco Kerr Saraiva

Presidentes dos Departamentos Especializados e Grupos de Estudos

SBC/DA – Maria Cristina de Oliveira Izar

SBC/DCC – João Luiz Fernandes Petrizz

SBC/DCC/CP – Andressa Mussi Soares

SBC/DCM – Marildes Luiza de Castro

SBC/DECAGE – Elizabeth da Rosa Duarte

SBC/DEIC – Salvador Rassi

SBC/DERC – Tales de Carvalho

SBC/DFCVR – Antoinette Oliveira Blackman

SBC/DHA – Rui Manuel dos Santos Povoá

SBC/DIC – Marcelo Luiz Campos Vieira

SBCCV – Rui Manuel de Sousa S. Antunes de Almeida

SOBRAC – Jose Carlos Moura Jorge

SBHCI – Viviana de Mello Guzzo Lemke

DCC/GAPO – Pedro Silvio Farsky

DERC/GECESP – Antonio Carlos Avanza Jr

DERC/GECON – Rafael Willain Lopes

DERC/GERCPM – Mauricio Milani

DCC/GECEI – Luiz Bezerra Neto

DCC/GECO – Roberto Kalil Filho

DEIC/GEICPED – Estela Azeka

DCC/GEMCA – Roberto Esporcatte

DEIC/GEMIC – Fabio Fernandes

DCC/GERTC – Juliano de Lara Fernandes

DEIC/GETAC – Sílvia Moreira Ayub Ferreira

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Volume 111, Nº 5, Novembro 2018

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



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

Tel.: (21) 3478-2700

E-mail: arquivos@cardiol.br

www.arquivosonline.com.br

SciELO: www.scielo.br

Departamento Comercial

Telefone: (11) 3411-5500

e-mail: comercialsp@cardiol.br

Produção Editorial

SBC – Tecnologia da Informação e

Comunicação

Núcleo Interno de Publicações

Produção Gráfica e Diagramação

Graphic Design

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

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

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



Filiada à Associação
Médica Brasileira

APOIO



Ministério da
Educação

Ministério da
Ciência e Tecnologia



Especialistas em Imagens Intervencionistas do Coração - A Nova Face da Imagem Cardíaca

Structural Heart Interventional Imagers – The New Face of Cardiac Imaging

João L. Cavalcante^{1,2} e Dee Dee Wang³

Minneapolis Heart Institute, Abbott Northwestern Hospital,¹ Minneapolis - Minnesota
Valve Science Center, Minneapolis Heart Institute Foundation,² Minneapolis, Minnesota
Center for Structural Heart Disease, Henry Ford Health System,³ Detroit - Michigan

Com o envelhecimento da população mundial, tem havido, paralelamente, o crescimento de doenças cardíacas valvares. O desenvolvimento e estabelecimento da substituição valvular aórtica percutânea (TAVR, em inglês) proporcionou uma nova estrutura para o tratamento desses pacientes por meio de uma equipe multidisciplinar de planejamento e tratamento. Esta equipe cardiovascular multidisciplinar permite o compartilhamento de diferentes conhecimentos e especialidades, com o intuito de melhorar o atendimento aos pacientes. Embora a TAVR seja um exemplo, muitas outras intervenções cardíacas estruturais percutâneas para válvula mitral, apêndice atrial esquerdo, fechamento de escape paravalvar e válvula tricúspide continuarão expandindo o arsenal de terapias menos invasivas para esses pacientes, tipicamente considerados como de alto risco.

Dentro desse contexto de contínua expansão de dispositivos e procedimentos, tem havido um aumento na demanda por médicos com habilidades procedimentais específicas e treinamento avançado em imagem cardíaca, tanto em ecocardiografia quanto em tomografia computadorizada cardíaca (TCC). Entretanto, a relativa novidade desta subespecialidade traz muitos desafios. Diante da escassa definição dos requisitos de treinamento e conjuntos de habilidades, além da falta de reembolso procedimental e reconhecimento adequados ao avançado nível de imagens peri-procedimentais e cuidados médicos, há muitas barreiras à sustentabilidade e expansão desta subespecialidade única.

Formação em imagem de doenças cardíacas estruturais

Embora a formação em imageamento multimodal já tenha sido bem delineada,¹ ainda não há diretrizes específicas quanto à formação e/ou requisitos para especialistas em imagens de doenças cardíacas estruturais (DCE), conforme demonstrado pelos resultados de uma pesquisa recentemente realizada na

Europa.² Alguns dos desafios atualmente enfrentados pelos bolsistas de cardiologia que buscam formação em imagem de DCE incluem a procura por centros de formação com volume clínico de alto risco suficiente e exposição a uma variedade de procedimentos de alto risco, de modo a obter capacitação para além dos procedimentos tradicionais de TAVR. Isto traz uma questão inevitável sobre se a formação adequada em imagens de DEC deve, assim, ficar reservada a um pequeno número de centros com conhecimento e experiência suficientes em tais procedimentos. O que deve constituir o portfólio mínimo de procedimentos, seu grau de complexidade, o número de casos realizados para o planejamento de procedimentos e a orientação intraprocedimental a fim de obter a proficiência adequada são algumas das perguntas cujas respostas permanecem obscuras.

A maioria dos programas de alto volume é capaz de oferecer uma exposição abrangente, para uma formação adequada, particularmente nos procedimentos de TAVR, fechamento de apêndice atrial esquerdo (AAE) e defeito do septo atrial (DSA). O reparo mitral percutâneo com o sistema MitraClip (Abbott Vascular, Menlo Park, CA) também está se tornando cada vez mais comumente realizado, e deve passar a integrar o treinamento padrão de especialistas em imagens de DCE. Por outro lado, procedimentos percutâneos, tais como o fechamento de escape paravalvar, a troca valvar mitral transcater e as intervenções percutâneas na válvula tricúspide, são mais complexos e menos realizados e, portanto, devem envolver diferentes expectativas quanto ao que se considera como requisito mínimo para obtenção de proficiência.

Importantes atribuições profissionais

Recentemente, elaboramos um breve panorama de algumas das principais características e atributos necessários ao sucesso dos especialistas em imagem de doenças estruturais cardíacas (DCE).³ Um dos principais componentes consiste em possuir excelentes compreensão e formação nessas modalidades de imagem, para que o profissional possa integrar e suscintamente apresentar as informações à equipe cardiovascular, bem como adicionar valor a outras recomendações em testes diagnósticos e interpretação de dados, particularmente quando há relatos conflitantes.

No planejamento pré-procedimento, a revisão e síntese de estudos de imagens seriadas são necessárias para se avaliar mudanças progressivas na função cardíaca, no tamanho das câmaras e na gravidade da patologia valvar. Isso é particularmente importante quando há doença

Palavras-chave

Cardiologia/educação; Cardiologia/tendências; Competência Clínica; Difusão de Inovação; Educação de Pós-Graduação em Medicina; Imagem Multimodal/tendências; Substituição da Valva Aórtica Transcater/economia.

Correspondência: João L. Cavalcante •
Minneapolis Heart Institute - 800 East 28th Street, Suite 300, Minneapolis, Minnesota, 55407
Email: joao.cavalcante@allina.com

DOI: 10.5935/abc.20180232

multivalvar, podendo representar um desafio tanto para decisões diagnósticas quanto terapêuticas. Frequentemente, o imageamento multimodal e a avaliação hemodinâmica podem ser necessários ao esclarecimento de questão(ões) clínica(s).

Durante a orientação intraprocedimental, os especialistas em imagens DCE aprendem a ser ágeis, focados, conscientes e capazes de se proteger da exposição à radiação. A capacidade de aplicar um pensamento crítico multimodal para integrar e combinar informações clínicas e achados de imagem (fluoroscopia e ETE) implica em um conjunto de habilidades adquiridas em processos de formação, que os especialistas em imagens podem desenvolver ao longo do tempo. O especialista em imagens intervencionistas que conduz a geração de imagens com pensamento crítico torna-se inestimável ao sucesso do procedimento, muito mais do que qualquer forma de sobreposição ou fusão de imagens. O conhecimento aprofundado de dispositivos específicos e etapas procedimentais, bem como a comunicação clara, sucinta e oportuna com o cardiologista intervencionista e outros membros da equipe, são atributos críticos de um especialista em imagem DCE bem sucedido, implicando, assim, em um conhecimento sólido da importância de seu papel e dos momentos de exercê-lo.

Em termos de pós-procedimento, os especialistas em imagem de DCE devem ser capazes de correlacionar achados de imagem com resultados intraprocedimentais e potenciais complicações do equipamento. A exposição a uma variedade de intervenções em DCE é necessária para gerar uma carga suficiente de experiência em imagens, de modo a permitir a mitigação de complicações e promover a segurança durante procedimentos transcater de alto risco. Um especialista em imagens DCE que tenha desenvolvido tais conjuntos de habilidades exclusivas será um recurso indispensável para uma equipe cardiológica de DCE, e um componente essencial para a excelência em resultados e segurança de procedimentos.

Dada a natureza dinâmica deste campo, podemos esperar mudanças contínuas no currículo de treinamento padrão, refletindo atualizações importantes na literatura médica, iterações de equipamentos e mudanças em procedimentos. Tais mudanças podem ser acompanhadas através da participação em encontros anuais e seminários patrocinados pela indústria, além da participação em cursos on-line de EMC e workshops de imagens estruturais, os quais podem ajudar a atualizar e melhorar as habilidades em imagem.

A exposição à radiação é um potencial risco laboral para o especialista em imagens de DCE

Embora a questão da exposição à radiação apenas tenha começado a ser adequadamente estudada há relativamente pouco tempo,^{4, 5} ela certamente representa um dos mais importantes riscos laborais ao especialista em imagens de DCE. Ambas as publicações^{4,5} confirmam que o especialista em imagens de DCE pode estar sujeito a níveis muito altos de exposição à radiação em casos estruturais.

Portanto, dado o aumento da complexidade desses procedimentos, que exigem mais orientações fluoroscópicas e de imagem, contamos apenas com a esperança de que esta continue sendo uma área importante para futuras pesquisas e desenvolvimento tecnológico. Atualmente, uma

série de medidas simples, como o uso de avental protetor de chumbo, escudos portáteis de chumbo suspensos no teto e o afastamento da fonte de raios-X, podem representar estratégias importantes para minimizar a exposição e o risco potencial a ela associado.^{5,6}

Os ambientes de trabalho e a administração dos hospitais precisam apoiar e proporcionar o fornecimento dos recursos necessários a minimizar as consequências potenciais da exposição excessiva à radiação, como delineado pelos autores.

A remuneração e a sustentabilidade do ambiente de trabalho

Na maioria dos programas nos EUA, o especialista em imagens intervencionais de DCE é considerado como parte do grupo de cardiologia geral não invasiva. Isso ocorre em grupos de clínicas particulares, clínicas de grupo vinculadas a hospitais ou em grandes centros de pesquisa acadêmica. Com isso, cria-se um significativo descompasso entre a quantidade de tempo necessária para planejar e orientar procedimentos complexos em DCE e a remuneração atualmente alocada ao especialista em imagens de DCE. Atualmente, no sistema norte-americano, a quantidade de unidades de valor relativo de trabalho médico (wRVUs) dita as métricas para fins remuneração e salários finais. Simplificando, quanto mais procedimentos um médico fizer, mais estudos ele lerá, e mais ele/ela pode cobrar.

O modelo atual não reflete o tempo dispendido em planejamento procedimental e o conjunto de habilidades necessários para orientar, de forma bem sucedida, intervenções complexas em DCE, e tampouco considera os potenciais efeitos adversos à saúde do especialista em imagens DCE, como a exposição à radiação. Tomemos, por exemplo, um procedimento MitraClip relativamente simples. Este procedimento de Mitraclip é dependente da orientação intraprocedimental na ecocardiografia transesofágica (ETE), e requer 90 minutos ou mais de orientação procedimental ininterrupta em tempo real para a ETE-3D. Tudo isso é faturado sob um mesmo código intraprocedimental de ETE para DCE (93355), ao qual se atribui um valor de wRVUs de 4,66, totalizando, assim, uma remuneração de US\$230,00. No mesmo intervalo de tempo, outro cardiologista “não invasivo” pode ter lido de 10 a 15 ecocardiogramas transtorácicos (avaliados em 1,3 wRVU por estudo), ou 3 a 4 ETEs (avaliados em 2,3 wRVU por estudo), o que demonstra, pelas métricas tradicionais de produtividade, mais valor para a instituição do que o especialista em imagens intervencionistas funcionando como segundo operador no procedimento Mitraclip, o qual, inclusive, fica exposto à radiação [fonte: <http://asecho.org/2018-medicare-physician-fee-schedule-final-rule>].

Os especialistas em imagens de DCE devem continuar a defender o reconhecimento dos requisitos exclusivos necessários ao êxito nesta subespecialidade emergente. A sustentabilidade da carreira profissional em imagens de DCE é diretamente dependente da utilização de métricas justas de produtividade. Muitos bolsistas graduados demonstram claro interesse em buscar formação adicional em imagem intervencionista de DCE. O mais provável é que um modelo baseado em salário facilite uma carreira bem-sucedida em diagnóstico por imagem de DCE, ao contrário do modelo

tradicional de produtividade por wRVUs. Até que sejam estabelecidas diretrizes setoriais para esse campo emergente, os códigos de procedimentos diferenciais continuarão a ser uma falha na alocação de remuneração do tempo do diagnóstico por imagem de DCE.

Direcionamentos futuros

A presença de um especialista em imagens de DCE é fundamental para o crescimento e sucesso de qualquer programa com alto volume de DCE. Os resultados recentes e fortemente positivos do estudo COAPT⁷ enfatizam a oportunidade de uma discussão em nível multi-setorial. A fim de permitir o crescimento sustentável e continuar a oferecer o suporte em diagnóstico

por imagem necessário à segurança do paciente e ao sucesso dos supracitados procedimentos transcater de alto risco, é necessário revisar o modelo estrutural e de remuneração atual, que oferece insignificante reconhecimento ao especialista em imagens de DCE, um co-operador absolutamente necessário à execução bem sucedida destes procedimentos.

Juntos, estes achados enfatizam a necessidade crítica e a oportunidade de reconhecer a imagem intervencionista de DCE como uma subespecialidade da Cardiologia e do Diagnóstico por Imagens Cardíacas – e, fundamentalmente, de legitimar o especialista em imagens de DCE como segundo operador de procedimentos, igualmente dedicado a um excepcional atendimento ao paciente.

Referências

1. Chandrasekhar Y, Dilsizian V, Kramer CM, Marwick T, Min JK, Shaw L, et al. Implementing multimodality imaging in the future. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(2):91-8.
2. Grapsa J, Kunadian V, Capodanno D, Vidal-Perez R, Radu M, Christia P, et al. Joint EACVI/HIT/EAPCI young survey/ESC CoT survey: training and education for 'multimodality imaging in structural interventions': the rise of a new sub-specialty? *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(12):1432-3.
3. Wang DD, Geske J, Choi AD, Khalique O, Lee J, Atianzar K, et al. Navigating a career in structural heart disease interventional imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018 Sep 6;pii:S1936-878X(18)30651-X [Epub ahead of print]
4. Salaun E, Carles S, Bigand E, Pankert M, Aldebert P, Jaussaud N, et al. High Radiation Exposure of the imaging specialist during structural heart interventions with echocardiographic guidance. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(6):626-7.
5. Crowhurst JA, Scalia GM, Whitby M, Murdoch D, Robinson BJ, Turner A, et al. Radiation exposure of operators performing transesophageal echocardiography during percutaneous structural cardiac interventions. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(11):1246-54.
6. Hirshfeld JW Jr, Ferrari VA, Bengel FM, Bergersen L, Chambers CE, Einstein AJ, et al. 2018 ACC/HRS/NASCI/SCAI/SCCT Expert Consensus Document on Optimal Use of Ionizing Radiation in Cardiovascular Imaging: Best Practices for Safety and Effectiveness: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(24):2829-55.
7. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, et al. Weissman NJ, et al. and Investigators C. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2018 Sep 23 [Epub ahead of print]



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

Diferenças Prognósticas entre Homens e Mulheres com Síndrome Coronariana Aguda. Dados de um Registro Brasileiro

Prognostic Differences between Men and Women with Acute Coronary Syndrome. Data from a Brazilian Registry

Alexandre de Matos Soeiro,¹ Pedro Gabriel Melo de Barros e Silva,² Eduardo Alberto de Castro Roque,³ Aline Siqueira Bossa,¹ Bruno Biselli,¹ Tatiana de Carvalho Andreucci Torres Leal,¹ Maria Carolina Feres de Almeida Soeiro,¹ Fábio Grunspun Pitta,¹ Carlos V. Serrano Jr.,¹ Múcio Tavares Oliveira Jr.¹

Unidade Clínica de Emergência – InCor – HCFMUSP,¹ São Paulo, SP - Brasil

Hospital TotalCor,² São Paulo, SP - Brasil

Hospital Metropolitano,³ Serra, ES – Brasil

Resumo

Fundamento: Existem diferenças relatadas entre pacientes com síndrome coronariana aguda, de acordo com o sexo. A descrição deste achado comparativo em registro brasileiro ainda não foi documentada.

Objetivo: Comparar pacientes do sexo masculino vs. feminino quanto a características basais, achados coronarianos, tratamento e prognóstico intra-hospitalar e em longo prazo.

Métodos: Trata-se de estudo retrospectivo, multicêntrico e observacional, no qual foram incluídos 3.745 pacientes (2.437 do sexo masculino e 1.308 do sexo feminino) entre maio de 2010 e maio de 2015. O desfecho primário intra-hospitalar foi mortalidade por todas as causas. O desfecho secundário foi eventos combinados (choque cardiogênico, reinfarto, morte, acidente vascular cerebral e sangramento). A comparação entre grupos foi realizada por meio de qui-quadrado e teste *t*, sendo considerado significativo $p < 0,05$. Em longo prazo, foram avaliados a mortalidade e os eventos combinados pelo método Kaplan-Meier, com seguimento médio de 8,79 meses.

Resultados: A média de idade foi de 60,3 anos no sexo masculino e 64,6 no feminino ($p < 0,0001$). O fator de risco mais prevalente foi hipertensão arterial sistêmica em 72,9% das mulheres e 67,8% nos homens ($p = 0,001$). Intervenção coronária percutânea foi realizada em 44,9% no sexo masculino e 35,4% no feminino ($p < 0,0001$), e revascularização miocárdica cirúrgica em 17% no sexo masculino e 11,8% no feminino ($p < 0,0001$), com maior prevalência de padrão coronariano triarterial no sexo masculino (27,3% vs. 16,2%; $p < 0,0001$). Cerca de 79,9% dos pacientes do sexo feminino enquadraram-se no diagnóstico de síndrome coronariana aguda sem supradesnívelamento do segmento ST, enquanto no sexo masculino este número foi de 71,5% ($p < 0,0001$). Em curto e longo prazos não se observaram diferenças significativas entre os grupos, tanto em mortalidade quanto em eventos combinados.

Conclusão: Observaram-se múltiplas diferenças relacionadas ao sexo em pacientes com síndrome coronariana aguda no que se refere a características demográficas, padrão coronariano e tratamento adotado. No entanto, a evolução prognóstica foi semelhante entre os grupos. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(5):648-653)

Palavras-chave: Síndrome Coronariana Aguda/epidemiologia; Prognóstico; Identidade de Gênero; Estudo Multicêntrico; Mortalidade; Hipertensão; Intervenção Coronária Percutânea.

Abstract

Background: Gender-related differences have been reported in patients with acute coronary syndrome. The description of this comparative finding in a Brazilian registry has not yet been documented.

Objective: To compare male vs. female patients regarding the baseline characteristics, coronary findings, treatment and in-hospital and long-term prognosis.

Methods: This is a retrospective, multicenter and observational study that included 3,745 patients (2,437 males and 1,308 females) between May 2010 and May 2015. The primary in-hospital outcome was all-cause mortality. The secondary outcome consisted of combined events (cardiogenic shock, reinfarction, death, stroke and bleeding). The comparison between groups was performed using the chi-square and the *t* test, considering $p < 0.05$ as significant. In the long term, mortality and combined events were assessed using the Kaplan-Meier method, with a mean follow-up of 8.79 months.

Results: The mean age was 60.3 years for males and 64.6 for females ($p < 0.0001$). The most prevalent risk factor was systemic arterial hypertension in 72.9% of the women and 67.8% of the men ($p = 0.001$). Percutaneous coronary intervention was carried out in 44.9% of the males and 35.4% of the females ($p < 0.0001$), and coronary artery bypass grafting (CABG) was performed in 17% of the males and 11.8% of females ($p < 0.0001$), with a higher prevalence of three-vessel coronary artery disease in males (27.3% vs. 16.2%, $p < 0.0001$). Approximately 79.9% of the female patients received a diagnosis of acute coronary syndrome without ST-segment elevation, while in the male patients, this diagnosis was attained in 71.5% ($p < 0.0001$). No significant differences were observed between the groups in the short and long term, regarding both mortality and the combined events.

Conclusion: Several gender-related differences were observed in patients with acute coronary syndrome regarding the demographic characteristics, coronary artery disease pattern and implemented treatment. However, the prognostic evolution was similar between the groups. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(5):648-653)

Keywords: Acute Coronary Syndrome/epidemiology; Prognosis; Gender Identify; Multicenter Study; Mortality; Hypertension; Percutaneous Coronary Intervention.

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

Correspondência: Alexandre de Matos Soeiro •

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

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

Artigo recebido em 04/02/2018, revisado em 23/05/2018, aceito em 12/06/2018

DOI: 10.5935/abc.20180166

Introdução

A doença coronária e, em particular, a Síndrome Coronariana Aguda (SCA), é a principal causa de mortalidade e morbidade no mundo ocidental, tanto em mulheres como em homens. Os benefícios do tratamento de reperfusão precoce para pacientes com SCA estão bem estabelecidos. No entanto, estudos recentes têm mostrado que, de acordo com o sexo, pode haver variação no diagnóstico, na estratificação coronária e no método de reperfusão escolhido. Também foi demonstrado que mulheres com Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) são menos propensas do que os homens a serem submetidas a estratégias de reperfusão e tratamento clínico, e que falta consciência do risco entre elas. Diferenças na sobrevida entre homens e mulheres, relatadas em alguns estudos, podem não só refletir o viés de sexo em questão, mas também diferenças na anatomia coronariana, idade e comorbidades.^{1,2}

A descrição destes dados comparativos entre homens e mulheres em registro brasileiro ainda não foi documentada. Desenvolvemos este estudo com o objetivo de comparar pacientes do sexo masculino vs. feminino com SCA quanto a características basais, achados coronarianos, tratamento e prognóstico intra-hospitalar e em médio prazo.

Métodos

População do estudo

Trata-se de estudo retrospectivo, multicêntrico e observacional. Incluíram-se 3.745 pacientes com SCA admitidos entre maio de 2010 a maio de 2015 em um setor de emergência. Os pacientes foram divididos em dois grupos: sexo masculino (n = 2.437) e sexo feminino (n = 1.308). Não houve critério de exclusão. Todos os pacientes foram submetidos à cineangiocoronariografia em até 48 horas da admissão.

Consideraram-se como SCA todos os pacientes que preencheram os critérios estabelecidos pela última diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e da *American Heart Association* (AHA).^{3,4} SCA sem supradesnívelamento de ST foi definida como presença de dor torácica associada às alterações eletrocardiográficas, ou elevação/queda de troponina na internação, ou, na ausência destes, como quadro clínico e fatores de risco compatíveis com angina instável (dor torácica ao repouso ou aos mínimos esforços, severa ou ocorrendo em padrão em crescendo). Sangramento maior foi definido pelo escore *Bleeding Academic Research Consortium* (BARC)⁴ tipos 3 e 5, e sangramento menor pelos tipos 1 e 2. Reinfarto foi considerado quando houve recorrência da dor torácica associada à nova elevação de troponina. Acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi) foi considerado quando o paciente apresentasse novo déficit neurológico focal motor confirmado por tomografia computadorizada de crânio. O desfecho de insuficiência cardíaca foi considerado quando houve internação associada à doença ou sintomas com classe funcional ≥ 2 , de acordo com a classificação da *New York Heart Association*.

Os seguintes dados foram obtidos: idade, sexo, índice de massa corporal, presença de diabetes melito, hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, dislipidemia, história familiar

para doença coronária precoce, insuficiência cardíaca, doença arterial coronária prévia (IAM, angioplastia ou cirurgia de revascularização miocárdica anterior), hemoglobina, creatinina, pico de troponina, classificação Killip, fração de ejeção do ventrículo esquerdo, pressão arterial sistólica, medicações utilizadas nas primeiras 24 horas da internação e tratamento coronariano adotado.

Todos os pacientes foram encaminhados à consulta pós-alta entre 14 e 30 dias, e nova consulta em 6 meses, realizando testes de isquemia ou cateterismo, solicitados conforme avaliação médica da equipe responsável. Em 7,2% dos pacientes do sexo masculino e 6,4% dos pacientes do sexo feminino, houve a necessidade de reintervenção coronariana no seguimento (p = 0,48). O seguimento foi realizado por meio de contato telefônico e revisão de prontuários.

O trabalho foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi preenchido por todos os pacientes incluídos no estudo.

Análise estatística

O desfecho primário intra-hospitalar foi mortalidade por todas as causas. O desfecho secundário foi eventos combinados (choque cardiogênico, reinfarto, morte, AVCi e sangramento). Análise descritiva foi realizada utilizando médias e desvios padrão, quando utilizados testes paramétricos, e medianas e intervalos interquartis em testes não paramétricos. A comparação entre grupos foi realizada por meio do teste qui-quadrado para as variáveis categóricas. Para as variáveis contínuas, quando o teste de normalidade Komolgorov-Smirnov mostrava distribuição normal, empregou-se o teste t não pareado, sendo considerado significativo p < 0,05. Caso a distribuição não seguisse o padrão de normalidade, utilizamos o teste Mann-Whitney U. A análise multivariada foi realizada por regressão logística somente quando houve diferença significativa entre grupos em algum desfecho avaliado, sendo considerado significativo p < 0,05. Foram consideradas, como variáveis na análise, todas as características basais apresentadas na tabela 1, nas quais houve diferença significativa entre os grupos.

A análise em médio prazo foi realizada por Log-rank por meio de curvas de Kaplan-Meier, para avaliar a diferença entre os grupos, com seguimento médio de 8,79 meses. Houve perda de 274 pacientes no seguimento. Os desfechos avaliados foram eventos combinados (reinfarto, morte e insuficiência cardíaca). Foi considerado significativo p < 0,05. O ajuste multivariado foi realizado somente quando houve diferença significativa entre grupos em algum desfecho avaliado.

Todos os cálculos foram realizados utilizando o programa *Statistical Package for Social Science* (SPSS), versão 10.0.

Resultados

A média de idade foi de 60,3 anos no sexo masculino e 64,6 no sexo feminino (p < 0,0001). O fator de risco mais prevalente foi hipertensão arterial sistêmica, observado em 72,9% das mulheres e 67,8% nos homens (p = 0,001). As características basais da população estudada encontram-se na tabela 1.

Tabela 1 – Características clínicas basais de pacientes do sexo masculino vs. feminino

Característica	Masculino (n = 2.437)	Feminino (n = 1.308)	Valor de p
Idade	60,3 ± 11,6	64,7 ± 10,4	< 0,0001*
IMC	26,1 ± 6,5	24,3 ± 6,1	< 0,0001†
Diabetes melito	1.041 (42,7)	627 (47,9)	0,011‡
HAS	1.652 (67,8)	968 (72,9)	0,001‡
Tabagismo	819 (33,6)	332 (25,4)	< 0,0001‡
HF positiva para DAC	361 (14,8)	171 (12,9)	0,113‡
Dislipidemia	1.136 (46,6)	666 (50,9)	0,011‡
Insuficiência cardíaca	214 (8,8)	133 (10)	0,778‡
AVCi prévio	124 (5,1)	67 (5,1)	0,925‡
IAM prévio	819 (33,6)	378 (28,9)	0,004‡
CRM prévia	356 (14,6)	140 (10,7)	0,001‡
ATC prévia	522 (21,4)	234 (17,9)	0,011‡
Hemoglobina, mg/dL	14,6 ± 1,9	13,2 ± 1,7	< 0,001*
Pico de troponina, ng/dL	11,8 ± 5,9	8,0 ± 7,2	< 0,001*
Creatinina, mg/dL	1,3 ± 0,5	1,5 ± 0,4	< 0,0001*
PAS, mmHg	134,2 ± 29,4	133,0 ± 27,2	0,104†
FEVE, %	52,3 ± 19,9	51,8 ± 18,7	0,09†
Killip ≥ 2	212 (8,7)	99 (7,6)	0,259‡
AAS	2.383 (97,8)	1.267 (96,9)	0,081‡
Betabloqueador	2.149 (88,2)	1.105 (84,5)	0,002‡
IGP IIb/IIIa	202 (8,3)	114 (8,7)	0,292‡
Enoxaparina	1.859 (76,3)	981 (75)	0,405‡
Fondaparinux	258 (10,6)	128 (9,8)	0,46‡
Clopidogrel	1.772 (72,7)	920 (70,3)	0,132‡
Estatinas	1.228 (50,4)	647 (49,5)	0,768‡
IECA	1.694 (69,5)	870 (66,5)	0,065‡

Resultados expressos por média ± desvio padrão, mediana ± desvio padrão ou n (%). * Teste t não pareado; † teste Mann-Whitney U; ‡ teste qui-quadrado. IMC: índice de massa corporal; HAS: hipertensão arterial sistêmica; HF: história familiar; DAC: doença arterial coronária; AVCi: acidente vascular cerebral isquêmico; IAM: infarto agudo do miocárdio; CRM: cirurgia de revascularização miocárdica; ATC: angioplastia coronária; PAS: pressão arterial sistólica; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; AAS: ácido acetilsalicílico; IGP: inibidor de glicoproteína; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina.

Em relação ao tratamento, foi realizada intervenção coronária percutânea em 44,9% no sexo masculino e 35,4% no feminino ($p < 0,0001$). Cirurgia de revascularização miocárdica foi realizada em 17,0% dos homens vs. 11,8% das mulheres ($p < 0,0001$). Quanto ao padrão arterial coronário e à apresentação clínica, observaram-se diferenças significativas entre os grupos masculino e feminino, sendo 27,3% vs. 16,2% triarteriais ($p < 0,0001$), 18,9% vs. 19,9% biarteriais ($p = 0,381$), 28,5% vs. 20,1% de SCA com supradesnivelamento de ST ($p = 0,01$) e 71,5% vs. 79,9% de SCA sem supradesnivelamento de ST ($p < 0,0001$), respectivamente.

Na comparação entre os grupos quanto aos desfechos intra-hospitalares, não se observaram diferenças significativas em relação à mortalidade (3,1% vs. 3,7%; $p = 0,293$) e aos eventos combinados (12,2% vs. 12,0%; $p = 0,885$), respectivamente, entre homens e mulheres (Tabela 2).

O seguimento em médio prazo não mostrou diferença significativa em eventos combinados nos grupos masculino e feminino (31,3% vs. 27,7%; $p = 0,769$), e nem em relação à mortalidade, respectivamente (Figura 1 e Tabela 3).

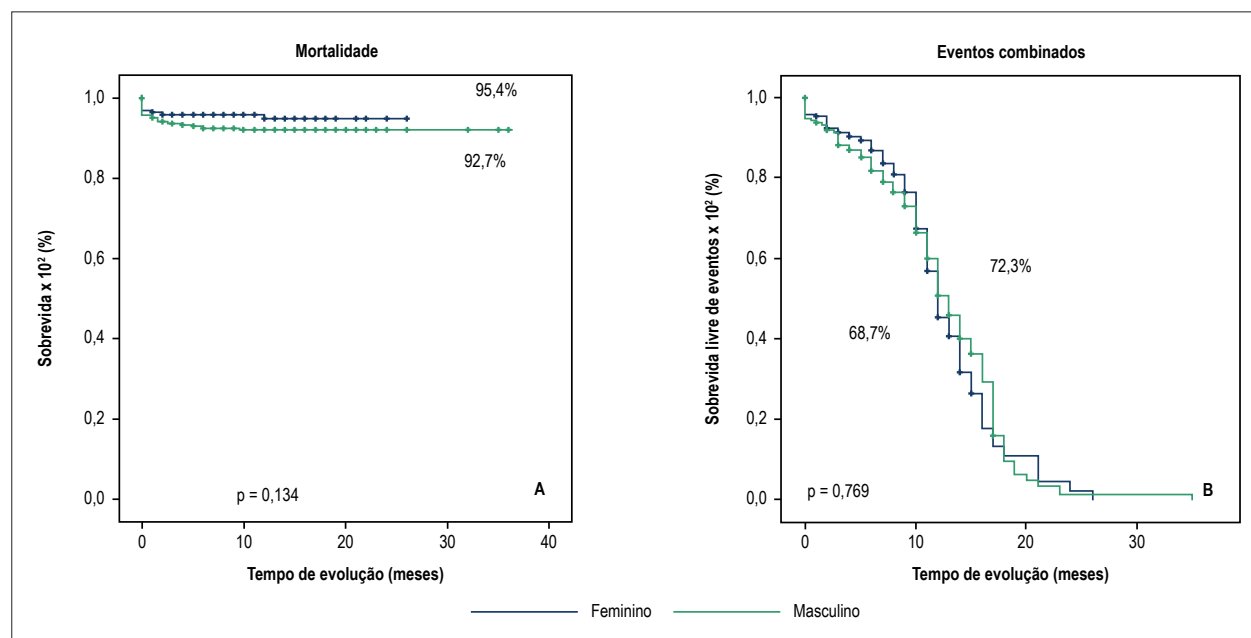
Discussão

O estudo mostrou dados importantes reproduzidos na população brasileira, que condizem com os resultados de publicações recentes na literatura. Observaram-se diferenças significativas quanto à presença de maior número de fatores de risco e maior idade no grupo feminino. Também foram relatadas maiores taxas de reperfusão (percutânea ou cirúrgica) e de SCA com supradesnivelamento de ST nos homens em relação às mulheres, de maneira significativa. Em relação à mortalidade e eventos combinados, não se demonstraram diferenças significativas entre pacientes do sexo masculino e feminino em curto e médio prazo.

Tabela 2 – Análise univariada comparando diferentes desfechos intra-hospitalares entre os grupos de pacientes do sexo masculino vs. feminino

Desfechos	Masculino (n = 2.437) n (%)	Feminino (n = 1.308) n (%)	Valor de p
Reinfarto	24 (1,0)	14 (1,1)	0,519
Choque cardiogênico	107 (4,4)	41 (3,1)	0,066
Sangramento	73 (3,0)	47 (3,6)	0,655
AVCi	17 (0,7)	7 (0,5)	0,678
Mortalidade	76 (3,1)	48 (3,7)	0,293
Eventos combinados	297 (12,2)	157 (12,0)	0,885

AVCi: acidente vascular cerebral isquêmico.

**Figura 1 – Sobrevida e porcentagem livre de eventos combinados em médio prazo comparativa entre os sexos masculino e feminino.****Tabela 3 – Comparação de diferentes desfechos em médio prazo entre os grupos de pacientes do sexo masculino vs. feminino**

Desfechos	Masculino (n = 2.256) n (%)	Feminino (n = 1.215) n (%)	Valor de p
Reinfarto	183 (8,1)	77 (6,3)	0,980
Insuficiência cardíaca	359 (15,9)	204 (16,8)	0,783
Mortalidade	165 (7,3)	56 (4,6)	0,134
Eventos combinados	706 (31,3)	337 (27,7)	0,769

Estima-se que 43 milhões de mulheres tenham doença arterial coronariana, que é a principal causa de morte em mulheres, com cerca de 400 mil mortes por ano nos Estados Unidos.⁵ Quase 43% dos pacientes com SCA são mulheres, sendo que cerca de 360 mil mulheres foram submetidas à Intervenção Coronária Percutânea (ICP) somente em 2007.⁵ O número de mulheres com SCA (34,9%) encontrado neste estudo proporcionalmente é menor que os dados publicados na

maioria dos estudos internacionais. Uma das hipóteses para tal seria o fato de que ainda há um índice razoável de erro diagnóstico em relação à SCA em mulheres, talvez mais acentuado no Brasil, devido à dificuldade de acesso aos serviços de assistência médica. Alguns estudos deixam claro que as manifestações clínicas da doença coronária nas mulheres por vezes são inespecíficas e/ou subjugadas, e um número elevado de pacientes do sexo feminino recebe alta hospitalar sem o diagnóstico correto.²

Outro achado interessante deste estudo foi o fato de que o grupo de mulheres, além de ter idade mais avançada, também apresenta maior índice de comorbidades, como diabetes melito, hipertensão e dislipidemia. As mulheres, na maioria das vezes, são mais velhas quando apresentam sua primeira manifestação de SCA, com idade média de 71,8 anos, em comparação com 65 anos para homens.^{2,5-10} A idade mais avançada de início em mulheres, comparada aos homens, é provavelmente devido ao papel protetor de circulação de estrogênios no endotélio vascular. Esta hipótese é derivada principalmente da observação de que a incidência de IAM aumenta substancialmente em mulheres pós-menopausa. Os efeitos do estrogênio no sistema vascular incluem aumento da liberação de óxido nítrico, que leva à vasodilatação, regulação de produção de prostaglandina e inibição da proliferação de músculo liso.² Corroborando estes dados, estudo retrospectivo em pacientes com SCA com supradesnívelamento de ST mostrou que as mulheres eram significativamente mais velhas (70,9 anos vs. 63 anos; $p < 0,001$) e mais frequentemente apresentaram diabetes melito (36,2% vs. 21,0%; $p < 0,001$) e hipertensão (82,3% vs. 73,7%; $p = 0,006$).⁶

Quanto à forma de apresentação da SCA, talvez pelo maior número de comorbidades e pela idade mais avançada na apresentação, classicamente as mulheres apresentam proporção maior de SCA sem supradesnívelamento de ST, quando comparadas aos homens.^{2,5,7-9,11,12} Em uma coorte retrospectiva publicada em 2015, Worrall-Carter et al.,⁸ avaliaram 28.985 pacientes com SCA, mostrando que o diagnóstico de SCA sem supradesnívelamento de ST foi mais prevalente entre mulheres do que em homens (86% vs. 80%; $p < 0,001$).⁸ Em outro estudo, com 7.304 pacientes, a prevalência maior de SCA sem supradesnívelamento de ST em mulheres se repete, perfazendo 70,7% das apresentações no sexo feminino vs. 4,7% no sexo masculino ($p < 0,01$).⁹ Conforme observado em nosso estudo, os achados na população brasileira seguem as mesmas tendências mundiais quanto à apresentação clínica/eletrocardiográfica da SCA entre sexos.

A anatomia coronariana em pacientes do sexo feminino tende a ser menos complexa, com prevalência descrita menor de pacientes triarteriais, assim como encontrado em nossos resultados. A descrição de padrão coronário triarterial varia entre 15,4% a 36,8%, no sexo feminino, e 20,5% a 40,8%, no sexo masculino, sempre com diferença significativa nas diferentes análises.^{9,13,14} No entanto, apesar da anatomia em teoria mais simples quanto à abordagem relacionada à reperfusão coronária percutânea, as mulheres são menos frequentemente encaminhadas para tratamento adequado, em comparação com homens. Independentemente da estratégia de tratamento com terapia trombolítica ou ICP, as mulheres geralmente apresentam piores resultados do que os homens. Estes dados tornam-se controversos, uma vez que as mulheres têm resultado mais favorável com ICP, em comparação à terapia trombolítica, no cenário de SCA com supradesnívelamento de ST e beneficiam-se claramente de estratégia invasiva precoce em qualquer cenário.^{1,8,12,14} Como exemplo, registro publicado em 2007 com pacientes com SCA mostrou que as mulheres foram submetidas à ICP com menos frequência do que os homens (*Odds Ratio* – OR = 0,65;

Intervalo de Confiança de 95% – IC95%: 0,61-0,69), e sua mortalidade intra-hospitalar resultou em um índice pior (10,7% vs. 6,3%; $p < 0,001$).¹ Esta descrição em literatura mais uma vez é reforçada pelos dados do nosso estudo, mostrando taxas maiores de revascularização cirúrgica e percutânea em homens. A explicação mais plausível para este cenário é que mulheres são mais propensas a ter mecanismos fisiopatológicos incomuns de doença coronariana, como a dissecação espontânea da artéria coronária ou espasmo de artéria coronária. Além disso, o fato de terem mais comorbidades, como diabetes e dislipidemia, favorece a ocorrência de lesões em vasos mais finos e com lesões mais extensas.²

Por último, no estudo apresentado, não encontramos diferenças prognósticas, nem intra-hospitalar e nem em médio prazo, entre os sexos em nossa população. Alguns estudos seguem a mesma linha e também não mostram diferenças significativas entre os sexos quanto à mortalidade em SCA.^{6,8,9,11,13} Reforçando nosso achado, estudo publicado em 2012 com 1.640 pacientes com SCA não mostrou diferenças de mortalidade cardiovascular de acordo com o sexo (1,3% vs. 2,7%; $p = 0,18$) ao final de 1 ano após a ICP para homens e mulheres, respectivamente.¹³ Encontrar índices semelhantes de mortalidade entre homens e mulheres em um contexto de menor tratamento invasivo no grupo feminino pode parecer estranho. No entanto, a adequação do tratamento medicamentoso, o diagnóstico precoce e a fisiopatologia distinta entre os sexos podem ajudar a explicar este achado.¹⁴

Porém, na maior parte dos estudos, independentemente da idade, dentro de 1 ano após um primeiro IAM, mais mulheres do que homens morreram (26% vs. 19%), com resultados similares após 5 anos (47% vs. 36%).^{2,5,7,15} Em um dos maiores registros já publicados sobre o assunto, mais de 2 milhões de pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica foram analisados, comparando-se o prognóstico entre os sexos. A mortalidade intra-hospitalar não ajustada foi maior em mulheres (3,2% vs. 1,8%; $p < 0,001$). Sexo feminino permaneceu preditor independente de mortalidade após ajuste multivariado (OR = 1,40; IC95% 1,36-1,43; $p < 0,001$) em todas as faixas etárias. No entanto, resultado interessante foi a observação de que a mortalidade intra-hospitalar diminuiu a uma taxa mais rápida em mulheres (3,8% para 2,7%) do que nos homens (2,2% para 1,6%) entre 2003 a 2012.¹⁵

Limitações

Apesar da grande casuística, este estudo é retrospectivo e apresenta um número muito maior de pacientes do sexo masculino em relação ao grupo feminino. Tais diferenças se baseiam na própria incidência da SCA na população e também da falha no reconhecimento da doença em mulheres. Também, não temos a descrição do tipo de acesso vascular utilizado, algo que pode influenciar na taxa de sangramento associado à intervenção coronária percutânea. Manifestações incomuns de doença coronariana, como espasmo ou dissecação espontânea, não foram descritas separadamente. A perda de seguimento de 7,3% dos pacientes pode influenciar nos resultados. Por último, não foram excluídos pacientes com doenças sistêmicas ou neoplasias, podendo influenciar na sobrevida.

Conclusão

Observaram-se múltiplas diferenças relacionadas ao sexo em pacientes com síndrome coronariana aguda, no que se refere a características demográficas, padrão coronariano e tratamento adotado. No entanto, a evolução prognóstica intra-hospitalar e em médio prazo foi semelhante entre os grupos.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Soeiro AM, Silva PGMB, Roque EAC; Obtenção de dados: Soeiro AM, Silva PGMB, Roque EAC, Biselli B, Leal TCAT, Soeiro MCFA; Análise e interpretação dos dados: Soeiro AM, Bossa AS, Biselli B, Leal TCAT, Soeiro MCFA; Análise estatística: Soeiro AM; Redação do manuscrito: Soeiro AM, Pitta FC; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Soeiro AM, Serrano Jr. CV, Oliveira Jr. MT.

Referências

1. Radovanovic D, Erne P, Urban P, Bertel O, Rickli H, Gaspoz JM. Gender differences in management and outcomes in patients with acute coronary syndromes: results on 20,290 patients from the AMIS Plus Registry. *Heart*. 2007;93(11):1369-75.
2. Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA, Grines CL, Krumholz HM, Johnson MN, et al. Acute Myocardial Infarction in Women: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(9):916-47.
3. Nicolau JC, Timmerman A, Marin-Neto JA, Piegas LS, Barbosa CJDG, Franci A, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre angina instável e infarto agudo do miocárdio sem supradesnível do segmento ST. *Arq Bras Cardiol* 2014; 102(3supl.1):1-61.
4. Jneid H, Anderson JL, Wright RS, Adams CD, Bridges CR, Casey DE, et al. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2012;126(7):875-910.
5. Pendyala LK, Torguson R, Loh JP, Kitabata H, Minha S, Badr S, et al. Comparison of adverse outcomes after contemporary percutaneous coronary intervention in women versus men with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2013;111(8):1092-8.
6. D'Ascenzo F, Gonella A, Quadri G, Longo G, Biondi-Zoccai G, Moretti C, et al. Comparison of mortality rates in women versus men presenting with ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2011;107(5):651-4.
7. Shaw LJ, Shaw RE, Merz CN, Brindis RG, Klein LW, Nallamothu B, et al. Impact of ethnicity and gender differences on angiographic coronary artery disease prevalence and in-hospital mortality in the American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry. *Circulation*. 2008;117(14):1787-801.
8. Worrall-Carter L, McEvedy S, Wilson A, Rahman MA. Gender differences in presentation, coronary intervention, and outcomes of 28,985 acute coronary syndrome patients in Victoria, Australia. *Womens Health Issues*. 2016;26(1):14-20.
9. Pain TE, Jones DA, Rathod KS, Gallagher SM, Knight CJ, Mathur A, et al. Influence of female sex on long-term mortality after acute coronary syndromes treated by percutaneous coronary intervention: a cohort study of 7304 patients. *Coron Artery Dis*. 2013;24(3):183-90.
10. Worrall-Carter L, McEvedy S, Wilson A, Rahman MA. Impact of comorbidities and gender on the use of coronary interventions in patients with high-risk non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016;87(4):E128-E36.
11. Zimmermann S, Ruthrof S, Nowak K, Alff A, Klinghammer L, Schneider R, et al. Short-term prognosis of contemporary interventional therapy of ST-elevation myocardial infarction: does gender matter? *Clin Res Cardiol*. 2009;98(11):709-15.
12. Roe YL, Zeitz CJ, Mittinty MN, McDermott RA, Chew DP. Impact of age, gender and indigenous status on access to diagnostic coronary angiography for patients presenting with non-ST segment elevation acute coronary syndromes in Australia. *Intern Med J*. 2013;43(3):317-22.
13. Fath-Ordoubadi F, Barac Y, Abergel E, Danzi GB, Kerner A, Nikolsky E, et al. Gender impact on prognosis of acute coronary syndrome patients treated with drug-eluting stents. *Am J Cardiol*. 2012;110(5):636-42.
14. Tavis D, Shoaibi A, Chen AY, Uchida T, Roe MT, Chen J. Gender differences in the treatment of non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Cardiol*. 2010;33(2):99-103.
15. Swaminathan RV, Feldman DN, Pashun RA, Patil RK, Shah T, Geleris JD. Gender Differences in In-Hospital Outcomes After Coronary Artery Bypass Grafting. *Am J Cardiol*. 2016;118(3):362-8.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da CAPPesq sob o número de protocolo 38511114.7.0000.0068. 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.



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

Disparidades de Gênero e Desfechos das Síndromes Coronarianas Agudas no Brasil

Gender Disparities and Outcomes Of Acute Coronary Syndromes In Brazil

Andrea De Lorenzo^{1,2}

Instituto Nacional de Cardiologia,¹ Rio de Janeiro, RJ - Brasil

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

Minieditorial referente ao artigo: Diferenças Prognósticas entre Homens e Mulheres com Síndrome Coronariana Aguda. Dados de um Registro Brasileiro

A doença arterial coronariana (DAC) foi considerada durante anos uma “doença masculina”, um conceito que tem influenciado processos de tomada de decisão clínicos e terapêuticos.^{1,2} No entanto, atualmente existem evidências consistentes mostrando que a DAC é uma das principais causas de morte de mulheres. Com base em *pools* de dados de estudos do *National Heart, Lung and Blood Institute* (1995–2012), estima-se que no período de um ano após o primeiro infarto do miocárdio, 18% dos homens e 23% das mulheres morrerão, e a mediana do tempo de sobrevivência é, acima de 45 anos de idade, 8,2 anos para homens e 5,5 para mulheres.³ A subestimação do risco cardiovascular em mulheres frequentemente resultou em um tratamento mais conservador e contribuiu para desfechos piores⁴. Na última década, diversos estudos avaliaram a questão das disparidades de gênero no diagnóstico, tratamento e desfechos das síndromes coronarianas agudas (SCA).^{2,4} Neste contexto, o estudo de Soeiro et al.⁵ contribui para a compreensão desse problema, apresentando dados de um registro brasileiro de SCA.

Neste registro multicêntrico, o desfecho primário foi a mortalidade hospitalar por todas as causas, e o desfecho secundário foi a combinação de choque cardiogênico, morte, reinfarto, acidente vascular cerebral isquêmico e sangramento durante um seguimento médio de 8 meses. Como qualquer registro, este apresenta limitações, como a ausência de dados sobre outras doenças, tais como o câncer, bem como dados sobre as diferenças no manejo pós-alta, adesão ao tratamento, entre outros, todos os quais podem influenciar a sobrevivência em qualquer grupo. No entanto, o registro possui um grande número de pacientes (2.437 homens e 1.308 mulheres), e pode oferecer uma visão interessante do cenário brasileiro a respeito das diferenças de gênero nas SCA.

Palavras-chave

Síndrome Coronariana Aguda; Prognóstico; Identidade de Gênero; Infarto do Miocárdio; Fatores de Risco; Intervenção Coronária Percutânea; Idoso; Mulheres

Correspondência: Andrea De Lorenzo •

Rua das Laranjeiras, 374. CEP 22240-006, Rio de Janeiro, RJ – Brasil
E-mail: andlorenzo@hotmail.com

DOI: 10.5935/abc.20180210

É digno de nota que, no momento da apresentação, que mulheres apresentavam menos frequentemente supradesnivelamento do segmento ST e DAC multiarterial do que os homens, mas eram mais velhas e frequentemente mais diabéticas, dislipidêmicas e hipertensas. Esses dados estão de acordo com outros estudos.⁶ Infelizmente os dados sobre sintomas na apresentação não estão disponíveis. Sabe-se que é menos provável que as mulheres apresentem sintomas clássicos de angina na SCA, o que pode levar a subdiagnósticos e/ou diagnósticos errôneos em mulheres, o que, por sua vez, pode explicar os piores desfechos, particularmente em mulheres mais jovens.^{6,7} Nesse sentido, no presente estudo, destacou-se que as intervenções coronárias percutâneas e a cirurgia de revascularização miocárdica foram mais frequentemente realizadas em homens do que em mulheres.

Em relação aos desfechos, não houve diferenças significativas entre homens e mulheres. Isso contrasta com outros estudos em que as mulheres tiveram pior desfecho após a SCA, o que tem sido atribuído, entre outros fatores, à idade avançada ou à presença de mais comorbidades nas mulheres.^{4,8} Por outro lado, resultados semelhantes em curto prazo em homens e mulheres também foram relatados,⁹ especialmente após o ajuste para diferenças clínicas e a gravidade da doença angiográfica.¹⁰ Gauri et al.,¹¹ em uma análise de atestados de óbito brasileiros de 2004 a 2011, relataram maior mortalidade proporcional por doença cardíaca isquêmica aguda em mulheres da região Nordeste, com idade entre 40 e 49 anos, do que em homens, apesar da mortalidade global proporcional ser menor. De forma geral, isso demonstra que os desfechos da SCA em mulheres são pelo menos equivalentes aos dos homens, ou até mesmo piores.

A “lacuna de conhecimento” de longa data sobre a DAC nas mulheres, tanto por parte dos médicos quanto dos pacientes, criou desigualdades no acesso e nos processos de cuidados de saúde. No entanto, felizmente, nossa compreensão das diferenças específicas de gênero na apresentação inicial, na fisiopatologia, na eficácia do tratamento e nos desfechos clínicos mudou. Os dados atualmente apresentados são importantes para ressaltar a necessidade de ampliar o conhecimento sobre a importância da DAC em mulheres, para que possíveis vieses de gênero possam ser efetivamente evitados e resultados melhores obtidos para a saúde cardiovascular das mulheres.

Referências

1. Wenger NK, Speroff L, Packard B. Cardiovascular health and disease in women. *N Engl J Med*. 1993;329(4):247-56.
2. Wenger NK. Women and coronary heart disease: A century after Herrick: Understudied, underdiagnosed, and undertreated. *Circulation*. 2012;126(5):604-11.
3. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(12):e67-e492.
4. Poon S, Goodman SG, Yan RT, Bugiardin R, Bierman AS, Eagle KA, et al. Bridging the gender gap: Insights from a contemporary analysis of sex-related differences in the treatment and outcomes of patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2012;163(1):66-73.
5. Soeiro AM, Barros e Silva PGM, Roque EAC, Bossa AS, Bruno Biselli, Leal TCAT et al. Prognostic Differences between Men and Women with Acute Coronary Syndrome. Data from a Brazilian Registry. *Arq Bras Cardiol*. 2018; 111(5):648-653
6. Akhter N, Milford-Beland S, Roe MT, Piana RN, Kao J, Shroff A. Gender differences among patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention in the American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry (ACC-NCDR). *Am Heart J*. 2009;157(1):141-8.
7. Redberg RF, Cannon RO 3rd, Bairey Merz N, Lerman A, Reis SE, Sheps DS, et al. Women's Ischemic Syndrome Evaluation: current status and future research directions: report of the National Heart, Lung and Blood Institute workshop October 2-4, 2002: Section 2: stable ischemia pathophysiology and gender differences. *Circulation*. 2004;109(6):e47-e49.
8. Vaccarino V, Krumholz HM, Berkman LF, Horwitz RJ. Sex differences in mortality after myocardial infarction. Is there evidence for an increased risk for women? *Circulation*. 1995;91(6):1861-71.
9. Ghadri JR, Sarcon A, Jaguszewski M, Diekmann J, Bataiosu RD, Hellermann J, et al. Gender disparities in acute coronary syndrome: a closing gap in the short-term outcome. *J Cardiovasc Med*. 2015;16(5):355-62.
10. Berger JS, Elliott L, Gallup D, Roe M, Granger CB, Armstrong PW, et al. Sex differences in mortality following acute coronary syndromes. *JAMA*. 2009;302(8):874-8.
11. Gauri EG, Klein CH, Oliveira GMM. Proportional mortality due to heart failure and ischemic heart diseases in the Brazilian regions from 2004 to 2011. *Arq Bras Cardiol*. 2016; 107(3):230-8.



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

Avaliação de Alterações Cardíacas Subclínicas e Atraso Eletromecânico Atrial por Ecocardiografia com Doppler Tecidual em Pacientes com Incidentaloma Adrenal Não Funcionante

Assessment of Subclinical Cardiac Alterations and Atrial Electromechanical Delay by Tissue Doppler Echocardiography in Patients with Nonfunctioning Adrenal Incidentaloma

Gulizar Sokmen,¹ Murat Sahin,¹ Dilek Tuzun,¹ Abdullah Sokmen,¹ Hanife Bolat,² Ayten Oguz,³ Adem Doganer,⁴ Huseyin Nacar,¹ Kamile Gul³

Kahramanmaraş Sutcu Imam University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology,¹ Kahramanmaraş – Turquia

Kahramanmaraş Sutcu Imam University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine,² Kahramanmaraş – Turquia

Kahramanmaraş Sutcu Imam University, Faculty of Medicine, Department of Endocrinology,³ Kahramanmaraş – Turquia

Kahramanmaraş Sutcu Imam University, Faculty of Medicine, Department of Biostatistics and Medical Informatics,⁴ Kahramanmaraş – Turquia

Resumo

Fundamento: A maioria das massas adrenais descobertas incidentalmente, denominadas incidentaloma adrenal (IA), são adenomas adrenais não funcionantes. O manejo adequado da IA ainda é um tema de debate, e por isso é necessário investigar suas morbidades associadas. Entretanto, dados referentes a alterações cardíacas morfológicas e funcionais são limitados nesse grupo.

Objetivo: Neste estudo, objetivamos avaliar as características estruturais e funcionais cardíacas e as propriedades de condução atrial em pacientes com IA não funcionante.

Métodos: Trinta pacientes com IA não funcionante e 46 controles adequadamente pareados foram incluídos no estudo. Após análise hormonal e bioquímica, todos os participantes foram submetidos a ecocardiograma transtorácico para obtenção de parâmetros sistólicos e diastólicos de ambos os ventrículos, além dos tempos de condução atrial pelo ecocardiograma com Doppler tecidual. Os dados foram analisados com o *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS, Chicago, IL, Estados Unidos), versão 17.0 para Windows. $P < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados: O índice de massa do ventrículo esquerdo (VE) e o índice de desempenho miocárdico do VE foram significativamente aumentados no grupo IA. Entre os tempos de condução atrial, os atrasos eletromecânicos intra- e interatriais foram significativamente prolongados em pacientes com IA não funcionante. Outros achados laboratoriais e ecocardiográficos foram semelhantes entre os grupos.

Conclusão: Nosso estudo revelou que os tempos de condução intra- e interatrial estavam prolongados e o índice de massa do VE estava aumentado em pacientes com IA não funcionante. Esses achados podem ser marcadores de envolvimento cardíaco subclínico e de tendência a complicações cardiovasculares. Um acompanhamento rigoroso é necessário para indivíduos com IA não funcionante, devido ao aumento do risco cardiovascular. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(5):656-663)

Palavras-chave: Achados Incidentais; Diástole/função; Adenoma Adrenocortical; Diagnóstico por Imagem; Síndrome Metabólica; Distúrbios do Sistema de Condução Cardíaca.

Abstract

Background: Majority of the incidentally discovered adrenal masses, called adrenal incidentaloma (AI), are nonfunctioning adrenal adenomas. The appropriate management of AI is still a matter debate, so it is necessary to investigate their associated morbidity. However, data regarding morphological and functional cardiac alterations are limited in this group.

Objective: In this study, we aimed to assess cardiac structural and functional characteristics and atrial conduction properties in patients with nonfunctioning AI.

Methods: Thirty patients with nonfunctioning AI and 46 properly matched control subjects were included in the study. After hormonal and biochemical analysis, all participants underwent transthoracic echocardiography to obtain systolic and diastolic parameters of both ventricles, in addition to atrial conduction times by tissue Doppler echocardiography. Data were analyzed with Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, Chicago, IL, United States) statistics, version 17.0 for Windows. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: Left ventricular (LV) mass index and LV myocardial performance index were significantly increased in AI group. Among atrial conduction times, both intra- and interatrial electromechanical delays were significantly prolonged in patients with nonfunctioning AI. Other laboratory and echocardiographic findings were similar between groups.

Conclusion: Our study revealed that intra- and inter-atrial conduction times were prolonged, and LV mass index was increased in patients with nonfunctioning AI. These findings may be markers of subclinical cardiac involvement and tendency to cardiovascular complications. Close follow-up is necessary for individuals with nonfunctioning AI for their increased cardiovascular risk. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(5):656-663)

Keywords: Incidental Findings; Diastole/function; Adrenocortical Adenoma; Diagnostic Imaging; Metabolic Syndrome; Cardiac Conduction System Disease

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

Correspondência: Gulizar Sokmen •

Kahramanmaraş Sutcu Imam Universitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji AD. 46000, Kahramanmaraş – Turquia

E-mail: guliz58@yahoo.com

Artigo recebido em 24/11/2017, revisado em 10/05/2018, aceito em 10/05/2018

DOI: 10.5935/abc.20180188

Introdução

Os incidentalomas adrenais (IA) são massas adrenais, geralmente descobertos em intervenções cirúrgicas para outras indicações que não a doença adrenal. A definição clássica exclui pacientes com secreção hormonal adrenal clinicamente evidente e aqueles com malignidade concomitante, conhecida como metástase para as glândulas adrenais. A prevalência de massas adrenais na população geral foi de 6% na autópsia e de 2,5 a 4,2% na avaliação de abdômen e tórax por tomografia computadorizada (TC).¹ A maioria das massas adrenais descobertas incidentalmente são adenomas adrenais não funcionantes.² O manejo adequado desses pacientes ainda é motivo de debate, sendo necessária a investigação de suas morbidades associadas. A presença de IA tem sido proposta como uma nova causa de síndrome metabólica e relatada para aumentar o risco de doença cardiovascular. A carga de distúrbios mostrou tolerância diminuída à glicose em relação à espessura da gordura epicárdica e da espessura médio-intimal das artérias carótidas comuns.²⁻⁶ Entretanto, os dados referentes às alterações cardíacas morfológicas e funcionais ainda são limitados nesse grupo em particular.

A fibrilação arterial (FA) é uma das arritmias mais comuns observadas na prática clínica. Diversos marcadores eletro- e ecocardiográficos que refletem anomalias eletrofisiológicas e eletromecânicas de átrios propensos a desenvolver FA têm sido estudados com o objetivo de identificar precocemente pacientes suscetíveis ao esse desenvolvimento. O atraso eletromecânico atrial (AEA) foi definido como o retardo temporal entre o início de atividade elétrica e a ativação mecânica do miocárdio atrial. A ecocardiografia com Doppler tecidual (EDT) é um método simples, não invasivo e confiável para mensurar o AEA.⁷ Vários estudos relatam que o AEA medido por é um parâmetro valioso para prever o início ou a recorrência de FA.⁸⁻¹¹

Existem poucos estudos avaliando as funções cardíacas em pacientes com IA não funcionante, mas, até onde sabemos, faltam dados sobre propriedades eletromecânicas atriais.^{5,12} O objetivo deste estudo foi avaliar os tempos de condução intra- e interatrial, juntamente com características estruturais e funcionais cardíacas em pacientes com IA não funcionante.

Métodos

População do estudo

Foram registrados todos os indivíduos (n = 82) encaminhados ao Departamento de Endocrinologia e Metabolismo da Universidade Kahramanmaraş Sutcu Imam University, em Kahramanmaraş, Turquia, com tumores adrenais descobertos incidentalmente entre março de 2014 e novembro de 2015. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição, em conformidade com a Declaração de Helsinque. Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Durante a primeira visita, todos os indivíduos foram submetidos a uma tomografia computadorizada ou ressonância magnética (RM) para a confirmação do diagnóstico. O adenoma adrenal foi diagnosticado caso os seguintes critérios fossem atendidos:

- Tamanho do tumor menor que 4,0 cm;
- Forma regular com margens bem definidas;
- Valor de homogeneidade e atenuação de 10 ou menos unidades de Hounsfield na tomografia computadorizada sem contraste e 30 ou menos unidades de Hounsfield na tomografia computadorizada com contraste.¹³

Após a confirmação da presença de adenoma adrenal, foram realizados um exame físico detalhado e testes hormonais e dinâmicos basais. Entre os participantes, 30 pacientes com adenomas adrenais não funcionantes foram incluídos no estudo. Foram excluídos um total de 52 pacientes com exames incompletos ou com tumores secretores de hormônio – altos níveis de sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS), hiperaldosteronismo, síndrome de Cushing (SC), feocromocitoma – e pacientes com tumores adrenais grandes (> 4 cm) com bordas irregulares e invasão de estruturas adjacentes levantando a suspeita de malignidade. Além disso, não foram incluídos neste estudo pacientes com malignidades conhecidas, doença arterial coronariana, valvopatias, cardiomiopatias, disfunção tireoidiana, insuficiência renal crônica, insuficiência hepática, intervenção surrenal ou hipofisária prévia ou pacientes em uso de esteroides. Numa tentativa de determinar a atividade hormonal dos tumores adrenais, amostras de sangue foram coletadas às 8h30 para análise dos níveis de sódio (Na), potássio (K), hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), DHEAS e cortisol plasmático. Para a exclusão da SC, foi realizado o teste de supressão de 1 mg de dexametasona (DST), o teste de triagem mais comum para a SC. A supressão durante a noite foi adequada quando o nível de cortisol matutino caiu abaixo de 1,8 µg/dl. Amostras de sangue para as medições de renina e aldosterona no plasma foram coletadas após pelo menos 4 a 6 horas de descanso noturno, após duas horas em pé ou caminhando, e após 15 minutos de repouso, respectivamente. A concentração plasmática de aldosterona (CAP)/atividade de renina plasmática (ARP) foi utilizada como teste de triagem para excluir o aldosteronismo primário. Valores de CPA/ARP ≤ 20 foram aceitos como normais.¹⁴ Além disso, os pacientes receberam uma dieta isenta de alimentos contendo ácido fenólico durante cinco dias. Em seguida, amostras de urina de 24 horas foram coletadas para análises de metanefrina e normetanefrina. Feocromocitoma foi definido como níveis elevados de normetanefrina urinária (faixa normal: 88 a 444 µg/dia) e/ou metanefrina urinária (faixa normal: 52 a 341 µg/dia).¹³ Foi considerado como grupo controle a seleção de 46 indivíduos, de acordo com idade e sexo, sem suspeita clínica de hipercortisolismo, com nível DHEAS normal (feminino 35-430 µg/dl, masculino 80-560 µg/dl), 1 mg de DST suprimido (≤ 1,8 µg/dl) e sem massa adrenal em ultrassonografia abdominal. A pressão arterial de todos os indivíduos foi medida pelo braço direito na posição sentada após 5 minutos de descanso. A altura (metro) e o peso (kg) de todos os participantes foram registrados, e o índice de massa corporal (IMC, kg/m²) foi calculado.

Exame ecocardiográfico convencional

Todos os participantes realizaram ecocardiograma transtorácico (Vivid 7 Pro, GE, Horten, Noruega, transdutor

phased array de 2 a 4 MHz), incluindo os exames Doppler bidimensional, modo M, pulsado e com fluxo colorido pelo mesmo cardiologista experiente, cego para o estado clínico dos indivíduos. As gravações foram feitas em decúbito lateral esquerdo usando as vistas paraesternais, apicais e subcostais. A dimensão atrial esquerda, os diâmetros diastólico e sistólico finais do ventrículo esquerdo (VE), a espessura diastólica do septo ventricular e da parede posterior foram medidas no modo M na visão do eixo longo paraesternal, segundo os critérios da *American Society of Echocardiography*. As velocidades precoces (onda E) e diastólica tardia (onda A) do influxo mitral foram medidas a partir de quatro câmaras apicais com ecocardiografia Doppler pulsada, colocando-se o volume da amostra na ponta dos folhetos mitrais e calculando-se a relação E/A. A fração de ejeção foi estimada pela regra de Simpson. A massa do VE foi calculada pela fórmula de Devereux e indexada à área de superfície corporal.¹⁵⁻¹⁷

Os parâmetros morfológicos e funcionais do ventrículo direito (VD), incluindo a dimensão do átrio direito, o diâmetro do VD e a excursão sistólica do plano anular da tricúspide (TAPSE) foram medidos de acordo com as diretrizes da *American Society of Echocardiography*.¹⁵ A pressão arterial sistólica pulmonar (PAP) foi obtida a partir da velocidade máxima do jato tricúspide regurgitante e o tempo de aceleração pulmonar (TAP) foi medido como o tempo entre o início e o ápice da velocidade pulmonar obtido pelo registro de Doppler pulsátil.¹⁸

Ecocardiografia com doppler tecidual e atraso eletromecânico atrial

O TDE foi realizado com frequências de transdutor de 3,5 a 4,0 MHz, usando um volume de amostra com Doppler pulsado de 5 mm. Filtros de sinal de Doppler espectral foram ajustados para obter um limite de Nyquist de 15 a 20 cm/s com configurações mínimas de ganho ótimo. A velocidade de varredura foi definida em 50 a 100 mm/s. Um único eletrocardiograma de eletrodo (ECG) foi registrado simultaneamente durante as medições. No corte apical de quatro câmaras, o volume da amostra foi posicionado posteriormente ao nível do anel mitral lateral do VE, anel mitral septal e anel tricúspide do VD. A janela de amostragem foi posicionada o mais paralela possível ao segmento miocárdico de interesse para obter o ângulo ideal de imagem. Intervalos de tempo desde o início da onda P no ECG superficial até o início da onda A (PA) representando AEA atrial foram obtidos a partir do anel mitral lateral, anel mitral septal e anel tricúspide e denominados PA lateral, septo PA e PA tricúspide, respectivamente. A diferença entre a PA lateral e a PA tricúspide foi definida como AEA interatrial (PA lateral-PA tricúspide), a diferença entre a PA lateral e o septo de PA foi definida como AEA intra-auricular (PA septo-PA lateral). Velocidades sistólica máxima (Sm), diastólica precoce (Em), diastólica tardia (Am) e tempo de contração isovolumétrica (ICTm; intervalo de tempo entre o final da manhã e início da Sm), tempo de relaxamento isovolumétrico (IRTm; intervalo de tempo entre o final da Sm e início da Em), e tempo de ejeção (ETm; intervalo de tempo entre o início e o final da Sm) foram obtidos do anel mitral e tricuspídeo. A razão Em/Am para ambos os ventrículos

e E/Em para o VE foi calculada. O índice de desempenho miocárdico (IDM), uma medida não-invasiva do Doppler da função ventricular global incorporando a função sistólica e diastólica, foi calculado pela fórmula de (TCIm+TRIm)/TEM para ambos os ventrículos.

Reprodutibilidade

A variabilidade intraobservador foi avaliada em 20 indivíduos escolhidos aleatoriamente entre os participantes, e as medidas ecocardiográficas foram repetidas sob as mesmas condições basais. O método de amostragem aleatória simples foi utilizado na seleção de 20 sujeitos. A fórmula $1,96 * (Sw / \sqrt{2n(m-1)}) = \text{confiança na estimativa}$ foi usada para estimar o tamanho da amostra para reprodutibilidade. A reprodutibilidade foi avaliada pelo coeficiente de variação. Os coeficientes de variação intraobservador foram considerados não significativos (< 5%).

Análise estatística

Os dados foram analisados com o *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS, Chicago, IL, Estados Unidos), versão 17.0 para Windows. O teste de Shapiro-Wilk foi usado para testar a normalidade da distribuição para variáveis contínuas. Variáveis contínuas foram expressas como média $\pm$ desvio padrão. As variáveis distribuídas não-normais foram expressas como mediana e quartis (1.Quartil-3.Quartil). Dados categóricos foram apresentados em números e porcentagens. A diferença entre grupos foi detectada usando o teste do χ^2 para variáveis categóricas. Os valores médios das variáveis contínuas foram comparados entre os grupos utilizando o teste t para amostras independentes ou o teste U de Mann-Whitney, de acordo com a distribuição normal ou não. A correlação entre as variáveis contínuas foi avaliada pelos testes de correlação de Pearson. Uma análise de regressão linear e modelos lineares generalizados foram utilizados para identificar os preditores de AEA atrial. Considerou-se estatisticamente significativo $p < 0,05$.

Resultados

Os dados clínicos e laboratoriais dos grupos de estudo são apresentados na Tabela 1. Idade, sexo, IMC, pressões sistólica e diastólica, frequência cardíaca e proporção de diabéticos e hipertensos foram semelhantes entre os grupos ($p > 0,05$). Os níveis de ACTH e DHEAS foram significativamente menores no grupo de IA não funcionante ($p = 0,009$ e $p < 0,001$, respectivamente). Os níveis de cortisol foram semelhantes, mas a supressão com 1 mg de DST foi pronunciada significativamente no grupo controle ($p < 0,001$). Outros dados laboratoriais, incluindo glicemia de jejum, colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL), colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL), triglicérides e níveis de insulina não diferiram entre os grupos.

Os parâmetros ecocardiográficos convencionais foram mostrados na Tabela 2. Não houve diferenças significativas entre os grupos, considerando os diâmetros diastólico final e sistólico final do VE, a fração de ejeção do VE, o diâmetro do átrio esquerdo e direito, o diâmetro do VD, TAPSE e PAP sistólica. A espessura diastólica do septo interventricular (SIV), da parede posterior (PP) e do índice de massa do VE foram

Artigo Original

Tabela 1 – Características iniciais da população em estudo

Características	IA não funcionante (n = 30)	Controle (n = 46)	Valor de p
Idade ^a (anos)	51,77 ± 8,23	50,80 ± 6,62	0,46
Sexo feminino ^c , n (%)	25 (83,3)	41 (89,1)	0,84
IMC ^a (kg/m ²)	34,30 ± 4,63	32,43 ± 3,93	0,07
Diabetes mellitus ^c , n (%)	3 (10)	6 (13)	0,76
Hipertensão ^c , n (%)	5 (16,7)	8 (17,4)	0,94
DM e hipertensão ^c , n (%)	5 (16,7)	7 (15,2)	0,89
Pressão arterial sistólica ^a (mmHg)	131,33 ± 16,49	125,85 ± 12,36	0,07
Pressão arterial diastólica ^a (mmHg)	81,57 ± 10,36	78,46 ± 10,62	0,21
Frequência cardíaca ^a (bpm)	82,93 ± 13,00	77,72 ± 9,19	0,09
Cortisol ^a (µg/dl)	12,88 ± 2,94	11,71 ± 3,80	0,15
DST pós-cortisol ^a (µg/dl)	1,11 ± 0,38	0,70 ± 0,26	< 0,001*
ACTH ^b (pg/ml) Mediana (Q1-Q3)	14,70(12,50–20,30)	22,40(13,70–35,70)	0,009*
DHEAS ^b (µg/dl) Mediana (Q1-Q3)	55,15(27,90–86,30)	113(73,80–157,00)	< 0,001*
Glicose plasmática em jejum ^b (mg/dl) Mediana (Q1-Q3)	98(87,00–111,00)	97(84,00–113,00)	0,61
Colesterol LDL ^b (mg/dl) Mediana(Q1-Q3)	101,45(91,00–123,70)	109(91,90–135,00)	0,56
Colesterol HDL ^a (mg/dl)	45,50 ± 9,10	45,57 ± 9,49	0,97
Triglicerídeos ^b (mg/dl) Mediana (Q1-Q3)	116,50(84,00–153,00)	142(105,00–235,00)	0,1

^aTeste t de amostras independentes; ^bTeste U de Mann-Whitney; Mediana (Q1-Q3): Mediana (1.Quartil-3.Quartil); ^cteste χ^2 ; *diferença é estatisticamente significativa; IA: incidentaloma adrenal; IMC: índice de massa corporal; DM: diabetes mellitus; DST: teste de supressão com dexametasona; ACTH: hormônio adrenocorticotrófico; DHEAS: sulfato de dehidroepiandrosterona; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade.

Tabela 2 – Comparação dos parâmetros ecocardiográficos convencionais entre os grupos

Variável	IA não funcionante (n = 30)	Controle (n = 46)	Valor de p
Diâmetro diastólico final do VE ^a (mm)	48,83 ± 3,70	46,93 ± 3,64	0,07
Diâmetro sistólico final do VE ^b (mm) Mediana (Q1-Q3)	27(26,00–28,00)	27(25,00–30,00)	0,96
Fração de ejeção do VE ^a (%)	71,93 ± 7,54	72,26 ± 5,84	0,68
Espessura diastólica do SIV ^b (mm) Mediana (Q1-Q3)	10(9,00–11,00)	9(8,00–11,00)	0,03*
Espessura diastólica da PP ^b (mm) Mediana (Q1-Q3)	11(9,00–12,00)	10(9,00–11,00)	0,03*
Índice de massa do VE ^a (gr/m ²)	112,01 ± 26,93	95,33 ± 21,69	0,004*
Diâmetro do átrio esquerdo ^a (mm)	36,27 ± 2,79	35,59 ± 2,84	0,31
Relação E/A mitral ^a	0,87 ± 0,25	1,01 ± 0,30	0,07
Diâmetro basal do VD ^a (mm)	32,14 ± 3,54	32,74 ± 3,91	0,51
Diâmetro do AD ^a (mm)	32,20 ± 4,71	32,61 ± 3,98	0,69
TAPSE ^b (mm) Mediana (Q1-Q3)	24(20,00–26,00)	22,50(21,00–27,00)	0,42
PAPs ^a (mmHg)	25,67 ± 3,45	26,11 ± 3,92	0,65
TAP ^a (ms)	96,38 ± 22,08	113,48 ± 26,36	0,004*

^aTeste t de amostras independentes; ^bTeste U de Mann-Whitney U; Mediana (Q1-Q3): Mediana (1.Quartil-3.Quartil); *diferença é estatisticamente significativa; IA: incidentaloma adrenal; VE: ventrículo esquerdo; SIV: septo interventricular; PP: parede posterior; VD: ventrículo direito; AD: átrio direito; TAPSE: excursão sistólica do plano anular tricúspide; PAPs: pressão arterial pulmonar sistólica; TAP: tempo de aceleração pulmonar.

significativamente maiores (p = 0,03, p = 0,03 e p = 0,004, respectivamente), enquanto a TAP foi significativamente menor (p = 0,004) no grupo de IA não funcionante. Embora a relação E/A mitral tenha sido menor na IA não funcionante em comparação ao grupo controle, a diferença não foi estatisticamente significativa (p = 0,07).

A comparação dos parâmetros do Doppler tecidual e os tempos de condução atrial foi demonstrada na Tabela 3. O VE lateral, o VE septal, o Em/Am médio do VE e o Em/Am do VD diminuíram significativamente no grupo IA não funcionante (p = 0,02, p = 0,03, p = 0,01 e p = 0,004, respectivamente). O IDM septal de VE e o IDM de VE foram

Tabela 3 – Comparação dos parâmetros do Doppler tecidual e tempos de condução atrial entre os grupos

Variável	IA não funcionante (n = 30)	Controle (n = 46)	Valor de p
Anel lateral do VE			
Sm ^b (cm/s) Mediana (Q1-Q3)	9(8,00–11,00)	10(8,00–11,00)	0,39
Em/Am ^b Mediana (Q1-Q3)	0,72(0,62–1,00)	0,93(0,79–1,20)	0,02*
E/Em ^b Mediana (Q1-Q3)	6,77(5,29–8,33)	6,82(5,50–7,46)	0,52
IDM ^b Mediana (Q1-Q3)	0,44(0,39–0,53)	0,46(0,42–0,52)	0,81
Anel septal do VE			
Sm ^a (cm/s)	8,80 ± 2,11	8,37 ± 1,43	0,43
Em/Am ^b Mediana (Q1-Q3)	0,64(0,55–0,83)	0,73(0,63–1,00)	0,03*
E/Em ^a	10,16 ± 3,36	10,18 ± 2,22	0,77
IDM ^a	0,52 ± 0,07	0,47 ± 0,11	0,004*
Anel tricúspide do VD			
Sm ^a (cm/s)	15,57 ± 3,57	14,35 ± 2,77	0,11
Em/Am ^b Mediana (Q1-Q3)	0,58(0,46–0,67)	0,67(0,60–0,81)	0,004*
IDM ^a	0,46 ± 0,06	0,43 ± 0,10	0,11
Sm do VE ^b (cm/s) Mediana (Q1-Q3)	9,00(7,50–10,00)	9,00(8,00–10,50)	0,96
Em/Am do VE ^a	0,76 ± 0,24	0,88 ± 0,22	0,01*
E/Em do VE ^b Mediana (Q1-Q3)	7,85(6,25–10,00)	8,15(6,79–9,29)	0,90
IDM do VE ^a	0,50 ± 0,05	0,47 ± 0,12	0,03*
Tempos de condução atrial			
PA lateral ^a (ms)	45,97 ± 10,95	42,35 ± 8,16	0,09
PA septal ^a (ms)	30,87 ± 9,86	31,11 ± 7,21	0,78
PA tricúspide ^b (ms) Mediana (Q1-Q3)	21,00(18,00–26,00)	22,00(18,00–26,00)	0,34
AEA Intra-atrial ^a (ms)	15,10 ± 7,97	11,24 ± 4,08	0,016*
AEA Interatrial ^a (ms)	23,53 ± 7,99	18,85 ± 5,79	0,008*

^aTeste t de amostras independentes; ^bTeste U de Mann-Whitney U; Mediana (Q1-Q3): Mediana (1.Quartil-3.Quartil); *diferença é estatisticamente significativa; IA: incidentaloma adrenal; LV: left ventricular; IDM: índice de desempenho micárdico; VD: ventrículo direito; PA: intervalo de tempo desde o início da onda P no eletrocardiograma (ECG) até o início da onda A; AEA: atraso eletromecânico atrial.

significativamente maiores no grupo de IA não funcionante ($p = 0,004$ e $p = 0,03$, respectivamente), enquanto o VE lateral e o IDM de VD não mostraram diferenças significantes entre os grupos. Não houve diferença significativa entre os grupos em relação a Sm e E/Em. A PA lateral, de septo e tricúspide não mostraram diferenças entre os grupos. Os AEA interatrial e intra-atrial foram significativamente maiores no grupo IA não funcionante em comparação com os controles ($p = 0,008$ e $p = 0,016$, respectivamente).

A análise de correlação bivariada revelou que o AEA interatrial foi negativamente correlacionado ao nível de ACTH ($r = -0,29$, $p = 0,027$), à relação E/A mitral ($r = -0,33$, $p = 0,004$) e à razão Em/Am de VD ($r = -0,29$, $p = 0,011$), e correlacionado positivamente ao índice de massa do VE ($r = 0,38$, $p = 0,001$), ao diâmetro atrial esquerdo ($r = 0,23$, $p = 0,04$), à idade ($r = 0,32$, $p = 0,004$) e à pressão arterial sistólica ($r = 0,23$, $p = 0,04$). O AEA intra-atrial correlacionou-se positivamente com o nível de cortisol pós-DST ($r = 0,23$, $p = 0,04$), o índice de massa do VE ($r = 0,33$, $p = 0,004$), a idade ($r = 0,34$, $p = 0,003$) e a pressão arterial sistólica

($r = 0,32$, $p = 0,004$), e negativamente correlacionada com a relação E/A mitral ($r = -0,36$, $p = 0,002$). As relações multivariáveis de AEA inter- e intra-atrial com parâmetros clínicos revelaram que as alterações nos níveis de cortisol pós-DST afetaram significativamente a AEA intra-atrial (Wald $\chi^2 = 3,810$, $p = 0,049$) (Tabela 4). Também descobrimos que o aumento do nível de cortisol pós-DST em $1 \mu\text{g/dl}$ aumentou o AEA intra-atrial em 4,752 mseg.

Discussão

Este é o primeiro estudo ecocardiográfico de Doppler tecidual avaliando anormalidades da condução atrial juntamente com estrutura e função cardíaca em incidentalomas adrenais não funcionantes. Obtivemos duas descobertas importantes:

- A massa do VE aumentou significativamente;
- Os tempos de condução intra- e interatrial foram significativamente atrasados nesses pacientes.

Sabe-se que o excesso de cortisol, como na síndrome de Cushing, pode levar a complicações sistêmicas responsáveis

Tabela 4 – Avaliação dos efeitos sutis relacionados à secreção de cortisol no atraso eletromecânico atrial (AEA)

Parâmetro	B	Erro Padrão	Teste de Hipótese	
			Wald χ^2	p
Intercepção	13,121	4,0795	10,345	0,001
Cortisol pós- DST	4,752	2,4347	3,810	0,049*
Cortisol	-0,265	0,2642	1,004	0,316
ACTH	-0,090	0,0725	1,551	0,213
DHEAS	0,008	0,0167	0,258	0,611

Modelos Lineares Generalizados; α : 0,05; *o efeito é estatisticamente significativo; DST: teste de supressão com dexametasona; ACTH: hormônio adrenocorticotrófico; DHEAS: Sulfato de dehidroepiandrosterona.

pelo aumento do risco cardiovascular (hipertensão, obesidade, metabolismo da glicose diminuído, dislipidemia) e complicações cardiovasculares, como doença coronariana e insuficiência cardíaca congestiva.^{6,19} Também já foi demonstrado anteriormente que a síndrome de Cushing causa alterações estruturais cardíacas associadas à disfunção do VE.^{20,21} No entanto, ainda é uma questão de debate se o IA não funcionante aumenta o risco de doença cardiovascular e se esse tipo de tumor adrenal tem algum grau de função adrenal autônoma. Neste estudo, obtivemos algumas evidências indiretas de autonomia sutil de cortisol e risco cardiovascular em pacientes com IA não funcionante. Existem poucos estudos analisando a morfologia e função cardíacas em IA não funcionante. Ermetici et al.,¹² relataram a presença de hipertrofia do VE e disfunção diastólica do VE em pacientes com IA não funcionante.¹² Iacobellis et al.,⁵ mostraram aumento da espessura da gordura epicárdica e da massa do VE pelo ecocardiograma transtorácico nesses sujeitos.⁵ Da mesma forma, descobrimos que o índice de massa do VE aumentou significativamente em pacientes com IA não funcionante em comparação ao grupo controle. O impacto da hipertrofia do VE na mortalidade e morbidade cardíaca tem sido compreendido cada vez mais.¹⁶ Foi sugerido que a produção de cortisol por IA pode ter um amplo espectro, variando de normal a vários graus de excesso de taxa de produção diária, e isso pode não ser detectável pelo trabalho endócrino padrão.¹² Em nosso estudo, os níveis basais de cortisol dos grupos foram semelhantes, mas os níveis de cortisol após DST foram significativamente elevados (não excedendo o ponto de corte, 1,8 $\mu\text{g/dl}$), e os níveis de DHEAS foram significativamente reduzidos (não abaixo do ponto de corte, 40 $\mu\text{g/dl}$) no grupo IA não funcionante. Além disso, o nível de cortisol pós-DST foi correlacionado ao índice de massa do VE. De acordo com esses achados, especulamos que a autonomia sutil do cortisol do adenoma adrenal pode desempenhar um papel na hipertrofia cardíaca.

O índice de desempenho miocárdico é um parâmetro calculado a partir das medidas ecocardiográficas do Doppler tecidual e prediz a função ventricular sistólica e a diastólica. Em nosso estudo, o IDM do VE foi encontrado aumentado em pacientes com IA, indicando prejuízo na função global do VE. Esse comprometimento pode ser atribuído em grande parte ao comprometimento da função diastólica do VE, uma vez que os preditores da função sistólica do VE, como a FE do VE e o Sm do VE, foram semelhantes nos dois grupos.

Considerando parâmetros estruturais e funcionais do VD, a diminuição da razão Em/Am do VD pode indicar a tendência ao comprometimento da função diastólica do VD. O TAP também foi encurtado, indicando aumento da resistência vascular pulmonar em pacientes com IA.

A fibrilação atrial é a arritmia mais comumente encontrada na prática clínica e está associada a significativa mortalidade e morbidade por comprometimento hemodinâmico e eventos tromboembólicos. A condução atrial prejudicada é um passo importante na fisiopatologia da FA. Os tempos de condução atrial podem ser avaliados pelos métodos invasivo (estudo eletrofisiológico) e não invasivo (dispersão da onda P no ECG e AEA na ecocardiografia).²² Tem sido demonstrado que a condução atrial prejudicada é um preditor independente e forte para o desenvolvimento e a recorrência de FA, e a EDT é uma técnica útil e confiável para a avaliação das propriedades eletromecânicas atriais.⁷⁻⁹ Numerosos estudos demonstraram que o tempo de condução atrial foi prolongado em várias doenças, incluindo obesidade, doenças da tireoide, doenças pulmonares obstrutivas crônicas, doença hepática gordurosa não alcoólica, acromegalia e diabetes mellitus (DM).²³⁻²⁸ A doença de Cushing está associada a muitos fatores de risco cardiovascular, incluindo intolerância à glicose, hipertensão, hipertrofia do VE, obesidade central e síndrome metabólica, podendo levar a eventos cardiovasculares, como doença coronariana, insuficiência cardíaca e arritmias.²¹ Assim, hipotetizamos que o IA pode estar associado a alterações estruturais e funcionais cardíacas e ao aumento do risco de FA. Estudos anteriores mostraram aumento da gordura epicárdica, aumento da massa do VE e disfunção diastólica do VE na IA, semelhante aos nossos resultados.^{5,12} No entanto, eles não estudaram as propriedades de condução atrial neste grupo de pacientes.

Portanto, este estudo mostrou pela primeira vez que tanto o AEA intra- e interatriais foram prejudicados em pacientes com IA não funcionante. Além disso, o AEA atrial correlacionou-se significativamente com o nível de cortisol, o nível de ACTH, o índice de massa do VE, a disfunção diastólica do VE, a idade e a pressão arterial sistólica. O nível de cortisol pós-DST foi um importante preditor de AEA intra-atrial, de tal forma que o aumento de 1 $\mu\text{g/dl}$ no nível de cortisol pós-DST causou o prolongamento do AEA intra-atrial em 4,752 ms. Podemos explicar esses achados através de alguns mecanismos. Em primeiro lugar, a excreção sutil de cortisol pode afetar a estrutura e função cardíacas como mencionado anteriormente, o que, por sua vez, supostamente

tem efeitos prejudiciais na condução atrial. Em segundo lugar, o IA e a FA compartilham fatores de risco metabólicos comuns, como aumento da pressão arterial, resistência à insulina, disfunção endotelial e obesidade. Por fim, a excreção sutil de cortisol de baixo nível, mas de longa duração, pode ter efeito tóxico direto no miocárdio por receptores de glicocorticóides que levam à fibrose miocárdica.^{4-6,13,29} A detecção de AEA prolongado nesses pacientes pode ser um sinal precoce de disfunção atrial precedendo a FA.

Limitações do estudo

A principal limitação do estudo foi o número relativamente pequeno de sujeitos no grupo de adenoma, além da incapacidade de definir a extensão da doença devido à falta de características clínicas evidentes. Por fim, nosso estudo carece de dados de seguimento de longo prazo, por se tratar de um estudo transversal. Os pacientes não puderam ser acompanhados para futuros episódios arritmicos para verificar se os indivíduos com AEA prolongado desenvolvem FA.

Conclusão

Nosso estudo revelou que os tempos de condução intra- e interatriais foram prolongados e o índice de massa do VE estava aumentado em pacientes com IA não funcionante. Esses achados podem ser marcadores de envolvimento cardíaco subclínico e tendência a complicações cardiovasculares. Assim, os indivíduos diagnosticados com IA não funcionante devem ser acompanhados de perto para o aumento do risco cardiovascular.

Referências

1. Davenport C, Liew A, Doherty B, Win HH, Misran H, Hanna S, et al. The prevalence of adrenal incidentaloma in routine clinical practice. *Endocrine*. 2011;40(1):80-3.
2. Yener S, Comlekci A, Yuksel F, Sevinc A, Ertlav S, Yesil S. Traditional and novel cardiovascular risk factors in nonfunctioning adrenal adenomas. *Eur J Intern Med*. 2012;23(1):83-7.
3. Erbil Y, Ozbey N, Barbaros U, Unalp HR, Salmaslioglu A, Ozarmagan S. Cardiovascular risk in patients with nonfunctional adrenal incidentaloma: myth or reality? *World J Surg*. 2009; 33(10):2099-105.
4. Yener S, Genc S, Akinci B, Secil M, Demir T, Comlekci A, et al. Carotid intima media thickness is increased and associated with morning cortisol in subjects with nonfunctioning adrenal incidentaloma. *Endocrine*. 2009;35(3):365-70.
5. Iacobellis G, Petramala L, Barbaro G, Kargi AY, Serra V, Zinamosca L, et al. Epicardial fat thickness and left ventricular mass in subjects with adrenal incidentaloma. *Endocrine*. 2013;44(2):532-6.
6. Di Dalmazi G, Vicennati V, Rinaldi E, Morselli-Labate AM, Ciampalma E, Mosconi C, et al. Progressively increased patterns of subclinical cortisol hypersecretion in adrenal incidentalomas differently predict major metabolic and cardiovascular outcomes: a large cross-sectional study. *Eur J Endocrinol*. 2012;166(4):669-77.
7. Deniz A, Sahiner L, Aytemir K, Kaya B, Kabakci G, Tokgozoglu L, et al. Tissue Doppler echocardiography can be a useful technique to evaluate atrial conduction time. *Cardiol J*. 2012;19(5):487-93.
8. Calik AN, Ozcan KS, Cagdas M, Güngör B, Karaca G, Gürkan U, et al. Electromechanical delay detected by tissue Doppler echocardiography is associated with the frequency of attacks in patients with lone atrial fibrillation. *Cardiol J*. 2014;21(2):138-43.
9. Den Uijl DW, Gawrysiak M, Tops LF, Trines SA, Zeppenfeld K, Schalij MJ, et al. Prognostic value of total atrial conduction time estimated with tissue Doppler imaging to predict the recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation. *Europace*. 2011;13(11):1533-40.
10. Evranos B, Aytemir K, Oto A, Okutucu S, Karakulak U, Şahiner L, et al. Predictors of atrial fibrillation recurrence after atrial fibrillation ablation with cryoballoon. *Cardiol J*. 2013;20(3):294-303.
11. De Vos CB, Weijs B, Crijns HJ, Cheriex EC, Palmans A, Habets J, et al. Atrial tissue Doppler imaging for prediction of new onset atrial fibrillation. *Heart*. 2009;95(10):835-40.
12. Ermetici F, Dall'Asta C, Malavazos AE, Coman C, Morricone L, Montericchio V, et al. Echocardiographic alterations in patients with nonfunctioning adrenal incidentaloma. *J Endocrinol Invest* 2008;31(6):573-7.
13. Comlekci A, Yener S, Ertlav S, Secil M, Akinci B, Demir T, et al. Adrenal incidentaloma, clinical, metabolic, follow-up aspects: single centre experience. *Endocrine*. 2010;37(1):40-6.
14. Young WF. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clin Endocrinol*. 2007;66(5):607-18.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Sokmen G, Gul K; Obtenção de dados: Sahin M, Tuzun D, Sokmen A, Bolat H, Oguz A, Nacar H; Análise e interpretação dos dados: Sokmen G, Sahin M, Tuzun D, Sokmen A; Análise estatística: Doganer A; Redação do manuscrito: Sokmen G, Sahin M.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Kahramanmaraş Sutcu Imam University sob o número de protocolo 2013/16-02. 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.

15. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: A report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(12):1440-63.
16. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(4):227-314.
17. Devereux RB, Reiche N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977;55(4):613-8.
18. Rudski LG, Lai WW, Afalalo 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.
19. De Leo M, Pivonello R, Auriemma RS, Cozzolino A, Vitale P, Simeoli C, et al. Cardiovascular disease in Cushing's syndrome: heart vs vasculature. *Neuroendocrinology*. 2010;92(Suppl 1):50-4.
20. Muiesan ML, Lupia M, Salvetti M, Grigoletto C, Sonino N, Boscaro M, et al. Left ventricular structural and functional characteristics in Cushing's syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(12):2275-9.
21. Kamenicky P, Redheuil A, Roux C, Salenave S, Kachenoura N, Raissouni Z, et al. Cardiac structure and function in Cushing's syndrome: A cardiac magnetic resonance imaging study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(11):E2144-E55.
22. Daubert JC, Pavin D, Jauvert G, Mabo P. Intra- and inter-atrial conduction delay: Implications for cardiac pacing. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2004;27(4):507-25.
23. Erdem FH, Ozturk S, Baltacı D, Donmez I, Alçelik A, Ayhan S, et al. Detection of atrial electromechanical dysfunction in obesity. *Acta Cardiol*. 2015;70(6):678-84.
24. Sokmen A, Acar G, Sokmen G, Akcay A, Akkoyun M, Koroglu S, et al. Evaluation of atrial electromechanical delay and diastolic functions in patients with hyperthyroidism. *Echocardiography* 2013;30(10):1194-201.
25. Acar G, Kahraman H, Akkoyun M, Kilinc M, Zencir C, Yusufoglu E, et al. Evaluation of atrial electromechanical delay and its relationship to inflammation and oxidative stress in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Echocardiography*. 2014;31(5):579-85.
26. Ozveren O, Izgi C, Eroglu E, Simsek MA, Turer A, Kucukdurmaz Z, et al. Doppler tissue evaluation of atrial conduction properties in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Ultrason Imaging*. 2016;38(3):225-35.
27. Yayla C, Canpolat U, Sahinarslan A, Özkan Ç, Eroğlu Altinova A, Gayretli Yayla K, et al. The assessment of atrial electromechanical delay in patients with acromegaly. *Can J Cardiol*. 2015;31(8):1012-8.
28. Demir K, Avcı A, Kaya Z, Marakoglu K, Ceylan E, Yilmaz A, et al. Assessment of atrial electromechanical delay and P-wave dispersion in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Cardiol*. 2016;67:378-83.
29. Oakley RH, Cidlowski JA. Glucocorticoid signaling in the heart: A cardiomyocyte perspective. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015 Sep;153:27-34.



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

Incidentalomas Adrenais Não-Funcionantes: A Busca Por Alterações Cardíacas Subclínicas

Nonfunctioning Adrenal Incidentalomas: The Search for Subclinical Cardiac Alterations

José Luiz Barros Pena^{1,2}

Pós-graduação Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais,¹ Belo Horizonte, MG - Brasil

Hospital Felício Rocho,² Belo Horizonte, MG - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Avaliação de Alterações Cardíacas Subclínicas e Atraso Eletromecânico Atrial por Ecocardiografia com Doppler Tecidual em Pacientes com Incidentaloma Adrenal Não Funcionante

Por definição, um incidentaloma adrenal (IA) é uma massa adrenal assintomática detectada incidentalmente ao exame de imagem não realizado por suspeita de doenças adrenais.¹ Estima-se que a prevalência de IA seja de até 4,2% na avaliação pela tomografia computadorizada (TC) do abdômen ou do tórax. Na maioria dos casos (85%), os IAs são não-funcionantes.

Nesta edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Sokmen et al.,² selecionaram pacientes de acordo com a Diretriz de Prática Clínica da *European Society of Endocrinology* em colaboração com a *European Network for the Study of Adrenal Tumors*. Após confirmar a presença de adenoma adrenal através de exames de imagem, tomografia computadorizada ou ressonância magnética, excluiu-se a síndrome de Cushing através do teste de supressão com 1 mg de dexametasona (TSD), feocromocitoma pelo teste de metanefrina fracionada urinária e aldosteronismo primário.³

Os pacientes com IAs não-funcionantes podem apresentar leve hiperkortisolismo, redução da sensibilidade à insulina e aumento dos níveis pressóricos quando comparados aos controles.⁴ Estudos anteriores demonstraram que a resistência à insulina, hipertensão, dislipidemia, doença hepática gordurosa e síndrome metabólica foram identificadas em pacientes com IAs não-funcionantes.^{4,5} Atualmente entende-se que IAs não-funcionantes podem secretar quantidades pequenas ou indetectáveis de cortisol que podem causar alterações sistêmicas leves.⁴ O tratamento adequado e o acompanhamento desses pacientes ainda não estão bem estabelecidos. Os relatos de alterações cardíacas morfológicas e funcionais têm sido insuficientes para esse grupo específico.^{4,6}

Palavras-chave

Achados Incidentais; Diagnóstico por Imagem; Síndrome Metabólica; Hidrocortisona; Ecocardiografia Doppler; Estudos de Coortes

Correspondência: José Luiz Barros Pena •

Pós-Graduação Ciências Médicas - Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais - Alameda Ezequiel Dias, 275 - 1 andar CEP 30130-110 Centro, Belo Horizonte, MG - Brasil

E-mail: jlbpena@cardiol.br, jlbpena.bh@terra.com.br

DOI: 10.5935/abc.20180234

A ecocardiografia parece ser a técnica de imagem não-invasiva mais versátil para avaliar volumes, fração de ejeção, índice de massa miocárdica, função diastólica, função do ventrículo direito (VD), hemodinâmica e regurgitação valvar.⁷ Este estudo de Sokmen et al. é importante, pois mede o atraso eletromecânico atrial (AEA), utilizando ecocardiografia com Doppler tecidual (EDT). O AEA mostrou ser valioso na previsão de novo início ou recorrência de fibrilação atrial.⁷ A fibrilação atrial é uma das arritmias mais comuns na prática clínica, associada a significativa mortalidade, morbidade e eventos tromboembólicos. Diversas publicações confirmam o valor do Doppler tecidual ao mensurar os parâmetros de AEA para identificar pacientes suscetíveis a essa condição.⁸ Neste grupo de IAs em particular, os tempos de condução atrial foram mensurados.

Tanto o AEA inter-atrial quanto o intra-atrial foram maiores no grupo AI não-funcionante em comparação aos controles. De acordo com os autores, esta é a primeira vez que essas medidas anormais são demonstradas na literatura. Os autores encontraram algumas evidências indiretas de secreção adrenal autônoma e identificaram que o nível de cortisol pós-TSD era um importante preditor de AEA intra-atrial. Eles deduziram que o aumento do nível de cortisol pós-TSD de 1 µg/dL aumentou o AEA intra-atrial em 4.752 ms.

Os achados anatômicos e morfológicos demonstraram que a espessura diastólica do septo interventricular, da parede posterior e do índice de massa do ventrículo esquerdo (VE) foram significativamente maiores e o tempo de aceleração pulmonar foi significativamente menor no grupo IA não-funcionante do que no grupo controle. As medidas de Em/Am no Doppler tecidual do VE lateral, septal, global e VD estavam significativamente reduzidas no grupo de IA não-funcionante, confirmando o Doppler tecidual como uma ferramenta de funções globais e regionais.⁹

Os resultados teriam sido mais robustos se esses pacientes tivessem sido acompanhados por um período mais longo. Os índices de deformação (*strain/strain rate*) de ambos os ventrículos e átrios poderiam acrescentar dados importantes ao estudo, pois são superiores ao Doppler tecidual na detecção de anormalidades subclínicas. No entanto, os autores demonstraram que, de fato, existe envolvimento cardíaco subclínico em pacientes com IA não-funcionante. Portanto, por apresentarem maior risco cardiovascular, esses pacientes devem ser acompanhados com maior frequência.

Referências

1. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the nonfunctioning Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol*. 2016; 175 (2): G1-G34.
2. Sokmen G, Sahin M, Tuzun D, Sokmen A, Bolat H, Oguz A, et al. Assessment of subclinical cardiac alterations and atrial electromechanical delay by Tissue Doppler echocardiography in patients with nonfunctioning adrenal incidentaloma. *Arq Bras Cardiol*. 2018; 111(5):656-663
3. Iacobellis G, Petramala L, Barbaro G, Kargi AY, Serra V, Zinamosca L, et al. Epicardial fat thickness and left ventricular mass in subjects with adrenal incidentaloma. *Endocrine*. 2013;44(2):532-6.
4. Tabarin A. Do the diagnostic criteria for subclinical hypercortisolism exist? *Ann Endocrinol. (Paris)* 2018;79(3):146-8.
5. Imga NN, Elalmis OU, Tuna MM, Dogan BA, Sahin D, Gursay T et al. Comparison of echocardiographic findings in patients with nonfunctioning adrenal incidentalomas. *Kaohsiung J Med Sci*. 2017;33(6):295-301.
6. Ermetici F, Dall'Asta C, Malavazos AE, Coman C, Morricone L, Montericchio V et al. Echocardiographic alterations in patients with nonfunctioning adrenal incidentaloma. *J Endocrinol Invest*. 2008;31(6):573-7.
7. Marwick TH. The role of echocardiography in heart failure. *J Nucl Med*. 2015; 56(Suppl 4):31S-38S.
8. De Vos CB, Weijs B, Crijns HJ, Cheriex EC, Palmans A, Habets J, et al. Atrial tissue Doppler imaging for prediction of new onset atrial fibrillation. *Heart*. 2009;95(10):835-40.
9. Yu CM, Sanderson JE, Marwick TH, Oh JK. Tissue Doppler imaging a new prognosticator for cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(19):1903-14.



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

Mortalidade para Cardiopatias Congênitas e Fatores de Risco Associados em Recém-Nascidos. Um Estudo de Coorte

Mortality for Critical Congenital Heart Diseases and Associated Risk Factors in Newborns. A Cohort Study

Selma Alves Valente do Amaral Lopes,^{1,2} Isabel Cristina Britto Guimarães,¹ Sofia Fontes de Oliva Costa,⁴ Angelina Xavier Acosta,¹ Kyoko Abe Sandes,³ Carlos Maurício Cardeal Mendes,^{2,3}

Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia (UFBA),¹ Salvador, BA – Brasil

Programa de Pós Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia (UFBA),² Salvador, BA – Brasil

Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia (UFBA),³ Salvador, BA – Brasil

Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia (UFBA),⁴ Salvador, BA – Brasil

Resumo

Fundamento: As cardiopatias congênitas configuram o tipo mais comum de defeitos congênitos, sendo responsáveis por mais mortes no primeiro ano de vida do que em qualquer outra condição, quando etiologias infecciosas são excluídas.

Objetivo: Avaliar a sobrevida e identificar os fatores de risco nos óbitos em recém-nascidos com cardiopatia congênita crítica e/ou complexa no período neonatal.

Métodos: Realizou-se um estudo de coorte, aninhado a um caso-controle aleatorizado, considerando Intervalo de Confiança de 95% (IC95%) e nível de significância de 5%, pareado por sexo do recém-nascido e idade materna. Foram feitas buscas ativas de casos, entrevistas, análise de prontuário, avaliação clínica da oximetria de pulso (teste do coraçozinho) e do ecoDopplercardiograma, bem como análise de sobrevida e identificação dos fatores de risco relacionados ao óbito.

Resultados: Os fatores de risco encontrados foram recém-nascidos com menos de 37 semanas (Risco Relativo – RR: 2,89; IC95% 1,49-5,56; $p = 0,0015$), peso inferior a 2.500 g (RR: 2,33; IC95% 1,26-4,29; $p = 0,0068$), ocorrência de gemelaridade (RR: 11,96; IC95% 1,43-99,85; $p = 0,022$) e presença de comorbidade (RR: 2,27; IC95% 1,58-3,26; $p < 0,0001$). A taxa de incidência de mortalidade por cardiopatias congênitas foi de 81 casos por 100 mil nascidos vivos. A letalidade atribuída às cardiopatias congênitas críticas foi de 64,7%, com mortalidade proporcional de 12,0%. A taxa de sobrevida aos 28 dias de vida diminuiu em quase 70% nos recém-nascidos com cardiopatias congênitas. A principal causa de óbito foi o choque cardiogênico.

Conclusão: Recém-nascidos prematuros, com baixo peso e presença de comorbidades apresentaram maior risco de mortalidade relacionada às cardiopatias congênitas. Esta coorte se extinguiu muito rapidamente, sinalizando para a necessidade de maior investimento em tecnologia assistencial em populações com este perfil. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(5):666-673)

Palavras-chave: Cardiopatias Congênitas/mortalidade; Recém Nascido/mortalidade; Fatores de Risco; Análise de Sobrevida.

Abstract

Background: Congenital heart diseases are the most common type of congenital defects, and account for more deaths in the first year of life than any other condition, when infectious etiologies are ruled out.

Objectives: To evaluate survival, and to identify risk factors in deaths in newborns with critical and/or complex congenital heart disease in the neonatal period.

Methods: A cohort study, nested to a randomized case-control, was performed, considering the Confidence Interval of 95% (95% CI) and significance level of 5%, paired by gender of the newborn and maternal age. Case-finding, interviews, medical record analysis, clinical evaluation of pulse oximetry (heart test) and Doppler echocardiogram were performed, as well as survival analysis, and identification of death-related risk factors.

Results: The risk factors found were newborns younger than 37 weeks (Relative Risk - RR: 2.89; 95% CI [1.49-5.56]; $p = 0.0015$), weight of less than 2,500 grams (RR: 2.33 [95% CI 1.26-4.29]; $p = 0.0068$), occurrence of twinning (RR: 11.96 [95% CI 1.43-99.85]; $p = 0.022$) and presence of comorbidity (RR: 2.27 [95% CI 1.58-3.26]; $p < 0.0001$). The incidence rate of mortality from congenital heart disease was 81 cases per 100,000 live births. The lethality attributed to critical congenital heart diseases was 64.7%, with proportional mortality of 12.0%. The survival rate at 28 days of life decreased by almost 70% in newborns with congenital heart disease. The main cause of death was cardiogenic shock.

Conclusion: Preterm infants with low birth weight and comorbidities presented a higher risk of mortality related to congenital heart diseases. This cohort was extinguished very quickly, signaling the need for greater investment in assistance technology in populations with this profile. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(5):666-673)

Keywords: Heart Defects Congenital/mortality; Infant Newborn/mortality; Risk Factors; Survival Analysis.

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

Correspondência: Selma Alves Valente do Amaral Lopes •

Largo do Terreiro de Jesus S/N, Centro Histórico, Salvador, BA – Brasil

E-mail: selma.lopes@ufba.br

Artigo recebido em 05/03/2018, revisado em 23/05/2018, aceito em 06/06/2018

DOI: 10.5935/abc.20180175

Introdução

Antes da era da cirurgia cardíaca, menos de 50 anos atrás, pouco mais de 30% das crianças com Cardiopatias Congênitas (CCG) graves conseguiam sobreviver até a vida adulta. Esta mudança deveu-se à evolução não só na técnica da cirurgia cardíaca e à adaptação do cateterismo cardíaco para recém-nascidos, como também à evolução da técnica anestésica, além das melhorias em unidades de terapia intensiva neonatal e pediátrica. Os países que assim organizaram sua rede de assistência, seguindo este padrão de evolução, conseguiram aumentar consideravelmente a sobrevida com qualidade de vida para crianças com CCG graves. Nestes países, a mortalidade por cardiopatias caiu drasticamente, com expectativa que até 85% destes recém-natos sobrevivam à vida adulta.¹⁻³

Apesar de todo este avanço, as CCG estão relacionadas ao aumento de perdas fetais,⁴ estando presentes em até 85% dos óbitos em achados de necropsia em natimortos, recém-nascidos e lactentes,⁵ e sendo a principal causa de parada cardíaca até os 24 anos de idade, variando de 84%, nos primeiros 2 anos de idade, a 21% na segunda década da vida.⁶

Ainda, a mortalidade por CCG têm grande variabilidade mundial. Países pouco industrializados ou em desenvolvimento, onde o acesso à saúde é precário, apresentam taxas de mortalidade substancialmente mais altas que países desenvolvidos, dados estes concordantes com estudos nacionais.⁷⁻⁹

Nas estatísticas com maior rigor metodológico, espera-se que, para cardiopatias graves, como os defeitos conotruncais tipo tetralogia de Fallot, transposição de grandes artérias e *truncus arteriosus*, a sobrevida no primeiro ano de vida oscile de 62,8% a 79,6%, com pior resultado para *truncus arteriosus*.¹⁰ Para síndrome do coração esquerdo hipoplásico, os dados são mais desanimadores até nos principais centros, com mortalidade neonatal de 68% e mortalidade até os 3 meses de 81%, a depender do momento que este recém-nascido for abordado. Quanto mais tardia a assistência em centro de referência, maior a mortalidade.^{6,11}

A literatura sinaliza que recém-nascidos prematuros, com baixo escore de Apgar e que demandem suporte ventilatório invasivo são os que apresentam maior risco de mortalidade, quando procedimentos mais complexos são necessários.^{12,13}

Objetivou-se, neste artigo, descrever as taxas de mortalidade, letalidade e sobrevida de recém-nascidos com CCG em um grande centro urbano brasileiro, bem como caracterizar os fatores de risco e de morbidade associados.

Métodos

Realizou-se uma coorte aninhada a um estudo de caso-controle, pareada, com recém-nascidos selecionados por sorteio, nascidos na cidade de Salvador (BA) e respectiva região metropolitana, no período de dezembro de 2014 a janeiro de 2016. A amostra original foi um estudo de caso-controle pareado por idade materna e sexo do recém-nascido, no qual foram selecionados 52 casos de CCG crítica e complexa no período neonatal.

Os dados foram coletados prospectivamente nas quatro maiores maternidades públicas em volume de partos da cidade de Salvador. Todos os recém-nascidos foram colocados em

processo de regulação para centro especializado, mas não realizaram qualquer procedimento intervencionista até a transferência, pois nenhuma das maternidades possuía serviço de cirurgia cardíaca. O seguimento e o registro de acompanhamento dos recém-nascidos foram feitos até o momento da alta da maternidade (por melhora clínica, transferência ou óbito).

As variáveis independentes foram idade gestacional, baixo peso ao nascer (peso < 2.500 g), teste da oximetria de pulso (TOP), ausculta cardíaca (presença ou ausência de sopro ou ritmo cardíaco irregular), Apgar, gemelaridade e presença de comorbidades (seps neonatal e insuficiência respiratória, com demanda por suporte ventilatório invasivo).

A variável dependente foi a ocorrência de CCG crítica e/ou complexa, e o desfecho secundário foi o óbito.

Foram incluídos como casos de CCG recém-nascidos com CCG críticas, do tipo canal ou *shunt* dependente, ou consideradas complexas (aquelas com três ou mais defeitos), nascidos nos serviços incluídos no estudo, no período informado. Para o grupo de comparação, foram incluídos os recém-nascidos sem CCG, selecionados por sorteio, do mesmo sexo que o caso, com mais de 24 horas de vida, que, ao exame físico, não apresentassem sopros ou arritmias, com saturimetria pré e pós-ductal, diferencial não superior a 3% e acima de 95% de saturação.

Considerando uma possível falibilidade do TOP e com o intuito de minimizar possíveis perdas, estes recém-nascidos foram acompanhados por telefone ou no ambulatório de puericultura até 3 meses após a alta da maternidade. Além disso, para minimizar possíveis perdas e se identificarem erros de alocação, no primeiro ano após finalização da coleta de dados, foi feito o acompanhamento de todas as entradas de recém-nascidos e lactentes no único serviço público de cirurgia cardíaca pediátrica de alta complexidade do Estado da Bahia.

Foram excluídos os recém-nascidos cuja única cardiopatia identificada foi a presença de Persistência do Canal Arterial (PCA) ou outras cardiopatias simples; com hipertensão pulmonar sem cardiopatia estrutural; casos que não caracterizaram CCG; e recém-nascidos cujos pais ou responsáveis não assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Ana Nery e pelos Comitês de Ética locais de cada hospital envolvido (CAAE: 17970413200000045). O TCLE foi utilizado para ciência do responsável legal pela criança.

Para os cálculos de mortalidade proporcional, foram utilizados os dados de mortalidade no período neonatal, para mesma população amostrada e período estudado.

Foi realizada a estimativa de tamanho da amostra primariamente para o estudo de caso-controle, considerando a proporção de expostos entre os casos de 20%; proporção de expostos entre controles/grupo de comparação de 11,11%; *Odds Ratio* (OR) 2; e nível de significância de 5% (poder do teste: 80%).

Análise estatística

Para a estimativa direta dos riscos relativos brutos, optou-se pela realização de modelagem por regressão simples de *Poisson*, associada à estimativa robusta dos erros-padrão, visando ao controle de alguma possível violação média

ao pressuposto de igualdade entre média e variância da distribuição de *Poisson* e consequente estimativa mais adequada dos valores de *p* do modelo e nível de significância de 5%.¹⁴ Para o cálculo dos Intervalos de Confiança de 95% (IC95%), acresceu-se o emprego do método Delta 2. A bondade de ajuste do modelo foi avaliada mediante a análise dos desvios residuais (*deviance residual*) e do Critério de Informação de Akaike (AIC).¹⁵

Na análise das curvas de sobrevida de Kaplan-Meier, usou-se a modelagem por regressão de Cox, com censura à direita, para a obtenção das probabilidades de sobrevivência e taxa de risco (*Hazard Ratio* – HR), assumindo o pressuposto de proporcionalidade dos riscos. Para a comparação das curvas de sobrevida, usou-se o teste Log-rank. O banco de dados foi criado no EpiData,¹⁶ versão 3.1, e as análises estatísticas foram efetuadas no pacote estatístico R, versão 3.2.3.¹⁷

Resultados

Foram identificados e acompanhados 52 casos de recém-nascidos com CCG críticas e complexas, e seus respectivos grupos de comparação, nas maternidades estudadas. As cardiopatias mais incidentes foram os defeitos de formação do arco aórtico, que dependiam do canal arterial (62 casos/100 mil nascidos vivos), seguidos por atresia pulmonar com ou sem hipoplasia do ventrículo direito (53 casos/100 mil nascimentos) e a transposição das grandes artérias (38 casos/100 mil nascidos vivos).

Como consequência do pareamento por sexo, a distribuição foi igual entre os grupos (OR: 0,92; IC95% 0,67-1,27). Nos dados iniciais, havia um caso como genitália ambígua, entretanto, durante seguimento foi confirmado tratar-se de um recém-nascido do sexo feminino.

O risco de óbito entre os recém-nascidos com CCG foi duas vezes maior entre prematuros (RR: 2,14; IC95% 1,22-3,75; *p* = 0,003), com baixo peso ao nascer (RR: 2,14; IC95% 1,22-3,75; *p* < 0,0001) e Apgar < 7 no primeiro minuto de vida (RR: 2,08; IC95% 1,13-3,82; *p* = 0,017). A presença de alguma comorbidade, além da CCG, foi associada ao desfecho e aumentou o risco em quase três vezes (*p* < 0,0001). Houve proporção maior de gêmeos entre os casos (9,9%) (RR: 13,1; IC95% 1,59-109,1; *p* = 0,018) que os recém-nascidos sem cardiopatia (2,2%) e, para esta condição, o risco de óbito foi 12 vezes maior entre recém-nascidos com CCG gemelares (Tabela 1).

Os dados clínicos de ausculta cardíaca alterada foram encontrados em 72% dos casos e em apenas 1% dos recém-nascidos sem CCG. A diferença desse achado foi relacionada ao maior risco para CCG (*p* < 0,0001). A saturimetria de pulso foi registrada, mesmo para casos de CCG com diagnóstico intraútero ou naqueles em que outro achado foi a suspeita clínica e que o diagnóstico tivesse sido feito antes de 24 horas de vida. A figura 1 ilustra a densidade diferencial de distribuição das medidas da saturimetria de pulso entre recém-nascidos com e sem CCG. Notam-se alguns registros abaixo do nível de corte para recém-nascidos sem CCG, para os quais foram necessários fazer o ecocardiograma e afastar a possibilidade de CCG.

A incidência de óbito nos casos de CCG foi de 81/100 mil nascidos vivos. A taxa de letalidade atribuída às CCG foi de 64,7%, com mortalidade proporcional de 12,0% (17/142). A principal causa de óbito foi o choque cardiogênico em 41,1% dos casos, seguido por sepse (17,6%) em três recém-nascidos com Dupla Via de Saída do Ventrículo Direito (DVSVD) e impossibilidade terapêutica pela cardiopatia (17,6%) – a anatomia da CCG não era compatível com

Tabela 1 – Associação entre cardiopatias congênitas e fatores relacionados ao recém-nascido

Variável	Fator	RR*	IC95%	Valor de <i>p</i> [†]	AIC
Sexo	Feminino	1		-	
	Masculino	0,92	0,66-1,27	0,6	301,2
Peso	> 2.500 g	1		-	
	< 2.500 g	2,33	1,26-4,29	0,0068	170,5
Idade gestacional	> 37 semanas	1		-	
	< 37 semanas	2,89	1,49-5,56	0,0015	157,9
Apgar 1º minuto	≥ 7	1		-	
	< 7	2,35	1,25-4,45	0,0084	163,1
Apgar 5º minuto	≥ 7	1		-	
	< 7	9,49	1,09-82,85	0,042	43,9
Gemelaridade	Não	1		-	
	Sim	11,96	1,43-99,85	0,022	48,8
Alteração ausculta cardíaca	Normal	1		-	
	Alterado	84	11,83-596,21	< 0,0001	112,6
Comorbidades	Não	1		-	
	Sim	2,27	1,58-3,26	< 0,0001	215,5

* RR bruto por regressão de Poisson; [†] valor de *p* – estatística Z. RR: riscos relativos; IC95%: intervalo de confiança de 95%; AIC: Critério de informação de Akaike.

Artigo Original

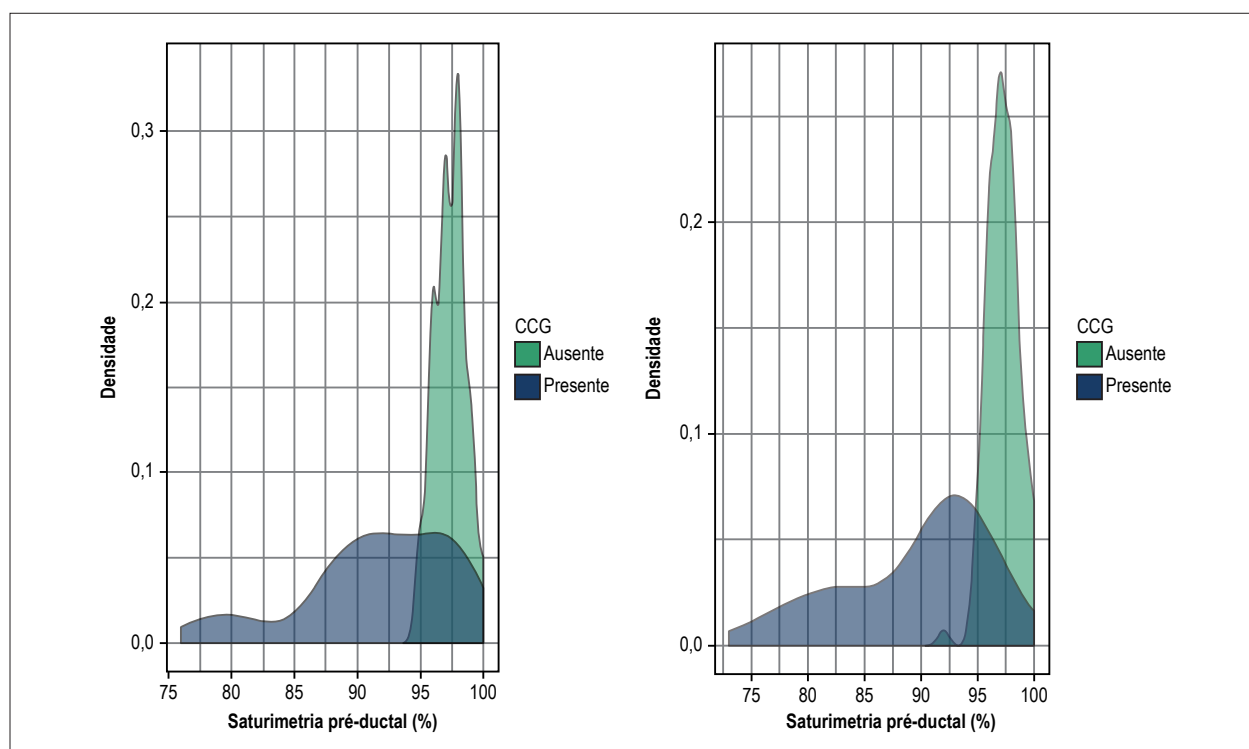


Figura 1 – Distribuição da densidade de registro dos níveis de saturimetria de pulso pré e pós-ductal, segundo presença ou ausência de cardiopatias congênitas (CCG).

nenhum procedimento cirúrgico disponível, evoluindo para hipoxemia refratária seguida de óbito – em recém-nascidos com síndrome do coração esquerdo hipoplásico e defeito cardíaco mal definido intratável (Tabela 2).

A mediana de permanência hospitalar foi de 75 dias, com aumento do risco para óbito de 0,4 para 0,8 (HR: 0,4->0,8). Ainda no período neonatal, 25% dos recém-nascidos com CCG já tinham morrido (Figura 2).

Não houve diferença estatística para as taxas de sobrevivência quando se comparou o evento óbito entre aqueles que morreram por CCG e por outras causas ($p = 0,076$). Embora a sobrevivência nesses recém-nascidos tenha decaído a mais de 50% nos primeiros 10 dias de vida e dentro do período neonatal, esta sobrevivência decaiu a mais de 60% (Figura 3) antes dos recém-nascidos completarem 28 dias de vida.

Discussão

Os recém-nascidos com CCG apresentaram maior morbidade atribuída a prematuridade, baixo peso ao nascer, algum grau de sofrimento fetal intraútero e achado tanto do exame físico, quanto da oximetria de pulso alterada. A literatura tem chamado atenção à maior morbidade, em especial de recém-nascidos prematuros, que já apresentam uma gama de outras patologias próprias de sua constituição, o que pode agravar substancialmente a evolução desses pacientes.¹²

Tanto para a variável saturimetria pós-ductal (RR:46; IC95% 11,54-184,0), quanto pré-ductal (RR:39; IC95% 9,72-157,5), as diferenças entre os grupos foram

bem estabelecidas. Este dado não só reforçou a validação dos controles, bem como corroborou a importância de tornar universal este teste de rastreio. Por sua vez, o exame físico teve baixa especificidade (40%) e sensibilidade regular, um pouco maior que o TOP (89%), mas, isoladamente, foi insuficiente para se excluir a possibilidade de CCG. A literatura afirma que quando o exame físico é realizado por pediatra bem treinado e experiente, há aumento da sensibilidade do TOP em até 20%,¹⁸ otimizando a capacidade de detecção, quando adequadamente associados.^{19,20}

O achado de Apgar baixo no primeiro minuto denotou a importância de se conhecer que algumas cardiopatias podem ser ativas intraútero, com comprometimento do fluxo sanguíneo que permita a adequada oferta de nutriente e de oxigênio para o feto, o que pode comprometer a morbimortalidade deste recém-nascido, e reforça a importância do diagnóstico e do acompanhamento pré-natal adequados. Estudos no Brasil já sinalizaram que o baixo acesso ao diagnóstico pré-natal e/ou ao nascimento dificultam consideravelmente o tratamento das CCG, o que leva a uma pior condição clínica ao nascimento.⁹

A frequência de gestação gemelar entre os casos foi proporcionalmente maior entre o grupo de comparação. Este dado foi relatado com controvérsia em outros trabalhos, devido à dificuldade de se avaliar concomitantemente a associação de outros fatores de risco, mas, para o desfecho óbito, este achado foi determinante.²¹

A precoce e elevada taxa de mortalidade aqui encontrada foi um dos dados mais discordantes da literatura mundial.

Tabela 2 – Causas do óbito, segundo tipo de cardiopatia

Tipo de cardiopatia	Causa do óbito	n (%)
APV, CIVa, DAVP, VEH, TGA, IAO e TrA	Choque cardiogênico	7 (41,1)
Anomalia de Ebstein	Taquicardia supraventricular	1 (5,9)
DVSVD	Sepse	3 (17,6)
SCEH, pentalogia de Cantrell	Pela CCG (causa base/cuidados paliativos)	3 (17,6)
DAVP, TGA	Causas mal definidas	3 (17,6)

APV: Atresia pulmonar crítica; CIVa: comunicação interventricular ampla com aceleração do fluxo pulmonar; DAVP: drenagem anômala de veias pulmonares; SCEH/VEH: Hipoplasia do VE; TGA: Transposição de grande artérias; IAO: Interrupção do arco aórtico; TrA: Truncus; DVSVD: Dupla via de saída do ventrículo direito; CCG: cardiopatia congênita.

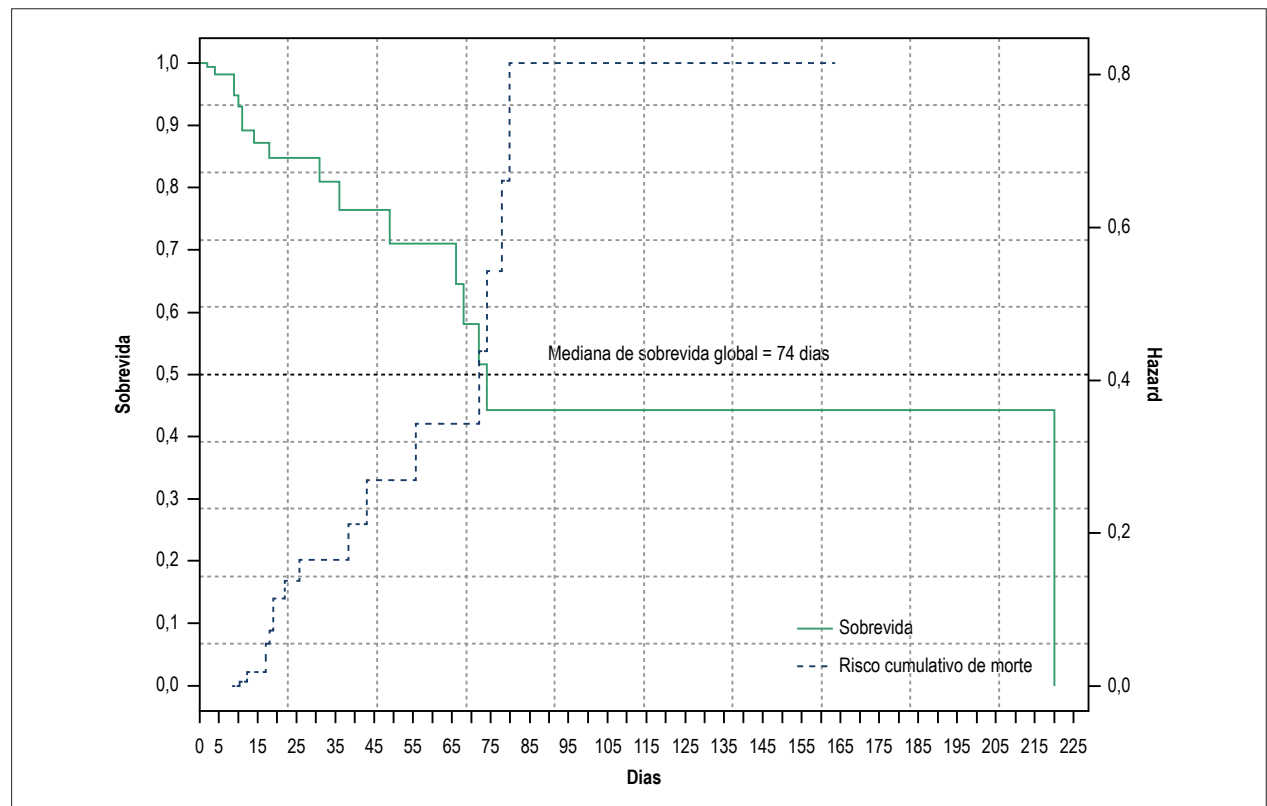


Figura 2 – Curvas de Kaplan-Meier e de função de risco acumulado para a mortalidade global para cardiopatias congênitas.

Em países desenvolvidos, espera-se que a letalidade por CCG no período neonatal só ultrapasse a casa de 60% para os diagnósticos tardios de SCHE ; para os demais tipos de CCG, a taxa de letalidade esperada não ultrapassa 40%, quando o diagnóstico de CCG é feito antes da alta hospitalar.²² Países com classificação socioeconômica semelhante à do Brasil, embora também convivam com diferenças regionais gritantes em relação à assistência neonatal, apresentam taxa global de incidência de óbitos por CCG na casa de 20 a 30/100 mil nascimentos.² Fixler et al.,³ mediram a taxa de mortalidade segundo o momento de referenciamento, considerando primeiro dia, até 5 dias, 4 a 27 dias e nenhum referenciamento após 27 dias, e encontraram

mortalidade próxima de 38% quando o recém-nascido não era referenciado antes dos 27 dias de vida. Além disto, a mortalidade aumentava consideravelmente aos 3 meses, ficando próxima de 80% para SCEH.³

A literatura tem apontado melhora significativa na qualidade assistencial, o que culmina com diminuição da morbidade e da mortalidade em países desenvolvidos,^{3,4} mas esta não é uma realidade para países em desenvolvimento, como se pode ver na alta taxa de mortalidade e letalidade a despeito de igual incidência de CCG aqui descrito.

Os óbitos neonatais por defeitos congênitos são classificados por alguns autores²³ e pelo Ministério de Saúde do Brasil como evitáveis, por serem passíveis de redução para algumas

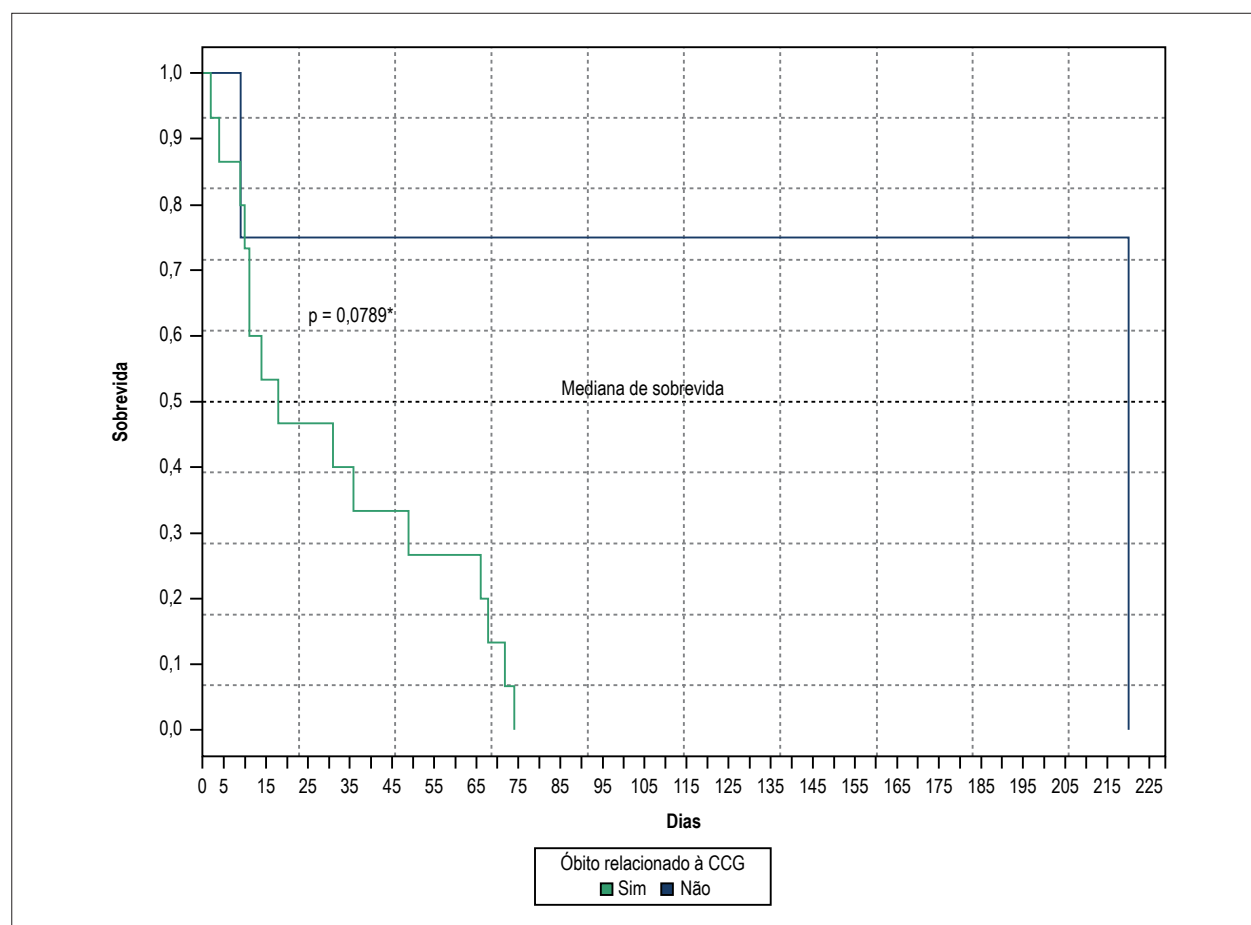


Figura 3 – Curvas de Kaplan-Meier, segundo óbitos relacionados ou não à cardiopatia. *Teste log-rank para diferença entre as curvas de sobrevida. CCG: cardiopatias congênitas.

condições, se assistência adequada e pronta forem ofertadas à gestante e ao recém-nascido, visando ao diagnóstico e ao tratamento, associados ao suporte adequado por outras esferas do governo – que não só os serviços de saúde.²⁴ Ainda, patologias com esta classificação têm possibilidade de redução da mortalidade por tais ações, a depender da condição considerada.^{25,26}

O Ministério da Saúde lançou recentemente projeto para ampliação da assistência à criança com CCG,²⁷ com o intuito de diminuir a demanda pela redução da mortalidade por estes defeitos que vêm ao encontro dos achados neste estudo. Esta mobilização se fez necessária por se estimar, dentro da realidade nacional, que até 80% dos recém-nascidos com CCG demandam algum procedimento cirúrgico em algum momento de seu desenvolvimento. Não raramente, ocorre alguma demanda de abordagem cirúrgica até o final da adolescência e início da vida adulta.²⁸ Por outro lado, até metade destes casos deveria, não raramente, ser diagnosticada e operada ainda no primeiro ano de vida. Tais dados, embora possam estar subestimados,²⁹ devem ser monitorados por investigações científicas independentes e validados de forma prospectiva, a medida que a política em questão esteja sendo implementada.

Limitações do estudo

Embora tenha sido feito cálculo do tamanho mínimo de amostra, considerando a prevalência local de CCG em estudo-piloto, algumas variáveis não puderam ser incluídas no modelo de regressão, devido à insuficiência numérica, consequente da abordagem multivariada. A ausência de diferença estatística para as taxas de sobrevida, quando se comparou o evento óbito entre aqueles que morreram por CCG e por outras causas ($p = 0,076$) possivelmente está relacionada à insuficiência numérica deste subgrupo. Além disso, no período de setembro de 2015 a janeiro de 2016, houve redução substancial no número de ocorrências de CCG de causa ainda não bem especificada (dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde – DATASUS e observação direta na coleta de dados), o que resultou em tempo maior de coleta.

Conclusão

A alta taxa de letalidade da doença em questão demanda atenção crítica para estruturação de rede de assistência especializada, que possa atender adequadamente o volume de neonatos com cardiopatia congênita, além de prover investimentos reais em treinamento e tecnologia assistencial,

ainda dentro da faixa etária neonatal. Como exemplo, citam-se as políticas que se direcionem para ações, visando aprofundar o conhecimento científico sobre as cardiopatias e suas interpelações clínicas.

A taxa de mortalidade neonatal por cardiopatias congênitas críticas foi maior neste estudo do que em países de mesma classificação econômica. Ainda, esta coorte se extinguiu muito rapidamente, o que é um dado muito preocupante, considerando que o óbito foi o desfecho principal em paciente ainda muito jovens, os quais não tiveram a oportunidade de receber o tratamento especializado. Estes achados sinalizam para a necessidade de maior investimento em tecnologia assistencial em populações com este perfil.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Lopes SAVA; Obtenção de dados: Lopes SAVA, Costa SFO; Análise e interpretação dos dados e Análise estatística: Lopes SAVA, Mendes CMC; Obtenção de financiamento: Lopes SAVA, Guimarães ICB; Redação do manuscrito: Lopes SAVA; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Lopes SAVA, Mendes CMC, Acosta AX, Sandes KA, Costa SFO.

Referências

1. Jenkins K. Mortality with congenital heart defects in England and Wales, 1959–2009. Much progress, but more to do. *Arch Dis Child*. 2012;97(10):859-60.
2. Knowles RL, Bull C, Wren C, Dezateux C. Mortality with congenital heart defects in England and Wales, 1959–2009: exploring technological change through period and birth cohort analysis. *Arch Dis Child*. 2012;97(10):861-5.
3. Fixler DE, Xu P, Nembhard WN, Ethen MK, Canfield MA. Age at referral and mortality from critical congenital heart disease. *Pediatrics*. 2014;134(1):e98-105.
4. MacColl CE, Manliot C, Page C, McCrindle BW, Miner SE, Jaeggi ET, et al. Factors associated with in utero demise of fetuses that have underlying cardiac pathologies. *Pediatr Cardiol*. 2014;35(8):1403-14.
5. Leite Dde L, Mizziara H, Veloso M. Congenital cardiac malformations in pediatric necropsies: characteristics, associations and prevalence. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(3):275-80, 294-9.
6. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al; American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics 2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):e38-360.
7. Hoffman Jle. The global burden of congenital heart disease : review article. *Cardiovasc J Afr*. 2013;24(4):141-5.
8. Torres-Cosme JL, Rolón-Porras C, Aguinaga-Ríos M, Acosta-Granado PM, Reyes-Muñoz E, Murguía-Peniche T. Mortality from congenital heart disease in Mexico: a problem on the rise. *Plos One*. 2016;11(3):e0150422.
9. Salim TR, Soares GP, Klein CH, Oliveira GM. Mortality from circulatory system diseases and malformations in children in the State of Rio de Janeiro. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106(6):464-73.
10. Stavsky M, Robinson R, Sade MY, Krymko H, Zalstein E, Ioffe V, et al. Elevated birth prevalence of conotruncal heart defects in a population with high consanguinity rate. *Cardiol Young*. 2017;27(1):109-16.
11. Oster ME, Lee KA, Honein MA, Riehle-Colarusso T, Shin M, Correa A. Temporal trends in survival among infants with critical congenital heart defects. *Pediatrics*. 2013;131(5):e1502-8.
12. Cheng HH, Almodovar MC, Laussen PC, Wypij D, Polito A, Brown DW, et al. Outcomes and risk factors for mortality in premature neonates with critical congenital heart disease. *Pediatr Cardiol*. 2011;32(8):1139-46.
13. Polito A, Piga S, Cogo PE, Corchia C, Carnielli V, Da Frè M, et al. Increased morbidity and mortality in very preterm/VLBW infants with congenital heart disease. *Intensive Care Med*. 2013;39(6):1104-12.
14. Zou G. A Modified poisson regression approach to prospective studies with binary data. *Am J Epidemiol*. 2004;159(7):702-6.
15. McNutt LA, Wu C, Xue X, Hafner JP. Estimating the relative risk in cohort studies and clinical trials of common outcomes. *Am J Epidemiol*. 2003;157(10):940-3.
16. Christiansen TB, Lauritsen JM (eds.). *Comprehensive Data Management and Basic Statistical Analysis System*. Odense Denmark: EpiData Association; 2010. [Internet]. [Cited in 2017 Mar 18]. Available from: <http://www.epidata.dk>.
17. R Development Core Team. *R: A language and environment for statistical computing* [Internet]. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2016. [Cited in 2017 Mar 18]. Available from: <http://www.R-project.org>
18. Zuppa AA, Riccardi R, Catenazzi P, D'Andrea V, Cavani M, D'Antuono A, et al. Clinical examination and pulse oximetry as screening for congenital heart disease in low-risk newborn. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;28(1):7-11.
19. Albuquerque FC, Maia ET, Figueiredo VL, Mourato FA, Mattos SS. Clinical examination and pulse oximetry to detect congenital heart defects. *Int J Cardiovasc Sci*. 2015;28(2):48-151.
20. Ewer AK. Review of pulse oximetry screening for critical congenital heart defects in newborn infants: *Curr Opin Cardiol*. 2013;28(2):92-6.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa da Bahia, com recursos advindos do edital PPSUS 2013 e bolsas de Iniciação Científica, bem como pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico CNPq (bolsas de Iniciação Científica).

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Selma Alves Valente do Amaral Lopes pelo Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Ana Nery sob o número de protocolo CAAE: 17970413200000045. 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.

21. Dawson AL, Tinker SC, Jamieson DJ, Hobbs CA, Berry RJ, Rasmussen SA, et al; National Birth Defects Prevention Study. Twinning and major birth defects, National Birth Defects Prevention Study, 1997–2007. *J Epidemiol Community Health*. 2016;70(11):1114-21.
22. Eckersley L, Sadler L, Parry E, Finucane K, Gentles TL. Timing of diagnosis affects mortality in critical congenital heart disease. *Arch Dis Child*. 2016;101(6):516-20.
23. Malta DC, Duarte EC, Almeida MF, Dias MA, Morais Neto OL, Moura L, et al. Lista de causas de mortes evitáveis por intervenções do Sistema Único de Saúde do Brasil. 2007. *Epidemiol Serv Saúde Brasília*; 16(4):233-44.
24. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de vigilância do óbito infantil e fetal e do Comitê de Prevenção do Óbito Infantil e Fetal. 2ª. ed. Brasília; 2009. 96 p. (Série A: Normas e Manuais Técnicos).
25. Malta DC, Duarte EC, Escalante JJ, Almeida MF, Sardinha LMV, Macário EM, et al. [Avoidable causes of infant mortality in Brazil, 197-2006: contributions to performance evaluation of the Unified National Health System]. *Cad Saude Publica*. 2010;26(3):481-91.
26. Boing AF, Boing AC. [Infant mortality from preventable causes in Brazil: an ecological study in 2000-2002. *Cad Saude Publica*. 2008;24(2):447-55.
27. Brasil, Ministério da Saúde. Portaria nº 1.727, de 11 de julho de 2017. Aprova o plano nacional de assistência à criança com cardiopatia congênita. *Diário Oficial da União*. DOU. n. 132, 12 de jul. 2017. Seção I, p. 47.
28. Caneo LF, Jatene MB, Riso AA, Tanamati C, Penha J, Moreira LF, et al. Evaluation of surgical treatment of congenital heart disease in patients aged above 16 years. *Arq Bras Cardiol*. 2012;98(5):390-7.
29. Pinto Júnior VC, Branco KM, Cavalcante RC, Carvalho Junior W, Lima JR, Freitas SM, et al. Epidemiology of congenital heart disease in Brazil. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2015;30(2):219-24.



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

Mortalidade para Cardiopatias Congênitas e Fatores de Risco Associados em Recém-Nascidos. Um Estudo de Coorte

Mortality for Critical Congenital Heart Diseases and Associated Risk Factors in Newborns. A Cohort Study

Andressa Mussi Soares^{1,2,3}

Hospital Evangélico de Cachoeiro de Itapemirim,¹ Cachoeiro de Itapemirim, ES - Brasil

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

Departamento de Cardiopatias Congênitas e Cardiologia Pediátrica - Gestão 2018-19,³ RJ - Brasil

Minieditorial do artigo referente: Mortalidade para Cardiopatias Congênitas e Fatores de Risco Associados em Recém-Nascidos. Um Estudo de Coorte

Cardiopatias congênitas (CC) é qualquer alteração na anatomia do coração e de seus vasos sanguíneos que ocorre nas primeiras 8 semanas de gestação. A manifestação de CC é muito variável e pode ocorrer logo após o nascimento ou aparecer mais tarde na infância ou adolescência.

A incidência de CC é de 8 a 10 por mil nascidos vivos, ou um em cem nascimentos. No Brasil, 28.900 crianças nascem com CC por ano (1% do total de nascimentos), das quais cerca de 80% (23.800) necessitam de cirurgia cardíaca, e metade delas precisa ser operada no primeiro ano de vida.¹

As malformações congênitas representam a segunda principal causa de mortalidade em crianças menores de um ano de idade. A CC é a mais frequente e com alta mortalidade no primeiro ano de vida no Brasil e a terceira causa de óbito até os 30 dias de vida.²

Há cinco décadas atrás, quase 70% das crianças com cardiopatias congênitas tinham um desfecho desfavorável e não conseguiam atingir a idade adulta, pois os procedimentos cirúrgicos e intervencionistas ainda não estavam disponíveis. Esse panorama mudou muito, principalmente nos países desenvolvidos, que se organizaram em relação ao cuidado em todas as suas etapas, da vida fetal ao adulto com CC. Nesses países, a expectativa de vida dos recém-nascidos (RN) com CC atinge 85%.^{3,4}

O panorama nacional atual requer medidas urgentes para melhorar a sobrevivência, especialmente na faixa etária neonatal. O artigo "Mortalidade para Cardiopatias Congênitas e Fatores de Risco Associados em Recém-Nascidos. Um Estudo de Coorte" mostra claramente, em uma amostra de 52 casos de cardiopatias congênitas críticas, a situação geral de nosso país, mesmo considerando as diferenças regionais. Sabe-se que o atendimento integral à criança com CC no Brasil ainda é um dos grandes desafios do SUS. As dimensões continentais

do país e a distribuição geográfica desigual dos centros de referência de cardiologia e cirurgia cardíaca pediátrica são fatores determinantes nesse processo.

Neste estudo,⁵ os autores identificaram que o risco de morte em RN com CC foi duas vezes maior entre prematuros com baixo peso ao nascer e Apgar < 7 no primeiro minuto de vida. A presença de alguma comorbidade, além da CC, associou-se ao desfecho e aumentou o risco em quase três vezes. Todos os RN com CC foram colocados no processo de regulação, mas não realizaram nenhum procedimento intervencionista até a transferência, pois nenhuma das maternidades possuía serviço de cirurgia cardíaca. Essa realidade é frequente em nosso país, uma vez que existem apenas 69 centros de cirurgia cardíaca pediátrica. O tempo médio de permanência hospitalar, neste estudo, foi de 75 dias e 25% dos RN com CC já haviam morrido no período neonatal. A incidência de morte nos casos de CC foi alarmante, num total de 81/100 mil nascidos vivos, sendo o choque cardiogênico a principal causa em 41,1% dos casos. Países em condições socioeconômicas semelhantes aos do Brasil têm uma taxa de incidência global de mortes por CC de 20 a 30/100 mil nascimentos.⁶

O tempo de referenciamento do RN com CC crítica está proporcionalmente relacionado à mortalidade. Quanto maior o retardo, maior a mortalidade, como demonstrado no estudo de Fixler et al.,³ atingindo quase 80% para síndrome do coração esquerdo hipoplásico.

Em 2017, o Ministério da Saúde lançou um projeto federal para ampliar a assistência à criança com CC,² com o objetivo de aumentar em 30% o atendimento de crianças com CC por ano, correspondendo a mais de 3.400 procedimentos, totalizando cerca de 12.600 procedimentos / ano, o que impactaria na grande redução da mortalidade neonatal. O estudo em questão corrobora que o atendimento a CC em nosso país necessita de intervenção, remodelagem e reestruturação em várias fases de seu processo,⁷ a fim de atingir metas efetivas de redução da morbimortalidade de RN e crianças.

O estabelecimento de programas de cirurgia cardíaca e hemodinâmica sustentáveis exige mais do que um investimento financeiro; envolve questões políticas, sociais e culturais específicas em cada região. As organizações que desejam ajudar no desenvolvimento de centros cardíacos congênitos e pediátricos precisam focar na comunicação e na educação de mão dupla e manter um compromisso de longo prazo com cada local.^{8,9} O comprometimento da nação em diversas esferas é primordial para mudança deste panorama na saúde pública e é uma questão de seguridade social em nosso país.

Palavras-chave

Cardiopatias Congênitas/fisiopatologia, Cardiopatias Congênitas/cirurgia, Recém-Nascido, Mortalidade, Síndrome do Coração Esquerdo Hipoplásico/cirurgia, Planos e Programas de Saúde, Saúde Materno- Infantil

Correspondência: Andressa Mussi Soares •

Rua Papa João XXIII, 1 apto 1202. CEP 29303-297, Gilberto Machado, Cachoeiro de Itapemirim, ES - Brasil
Email: amussi@soares@gmail.com

DOI: 10.5935/abc.20180203

Referências

1. Malta DC, Duarte EC, Escalante JJC, Almeida MF de, Sardinha LMV, Macário EM, et al. Mortes evitáveis em menores de um ano, Brasil, 1997 a 2006: contribuições para a avaliação de desempenho do Sistema Único de Saúde. *Cad Saúde Pública*. 2010;26(3):481–91.
2. Brasil. Ministério da Saúde. PORTARIA Nº 1.727, DE 11 DE JULHO DE 2017. Aprova o Plano Nacional de Assistência à Criança com Cardiopatia Congênita. *Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]*, Brasília, DF, n. 132, 12 de jul. 2017. Seção I, p.47. [citado em 2018 mar 21]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prt1727_12_07_2017.html
3. Fixler DE, Xu P, Nembhard WN, Ethen MK, Canfield MA. Age at referral and mortality from critical congenital heart disease. *Pediatrics*. 2014;134(1):e98–105.
4. Baldacci S, Pierini A, Santoro M, Spadoni I, Bianchi F. Prevalence, mortality and lethality of congenital heart defects from the Tuscan Registry (Tuscany Region, Central Italy), 1992-2009]. *Epidemiol Prev*. 2015; 39(1):36-44.
5. Lopes SA, Guimarães ICB, Costa SF, Acosta AX, Sandes KA, Mendes CM. Mortalidade para cardiopatias congênitas e fatores de risco associados em recém nascidos. Um estudo de coorte. *Arq Bras Cardiol*. 2018; 111(5):666-673
6. Knowles RL, Bull C, Wren C, Dezateux C. Mortality with congenital heart defects in England and Wales, 1959–2009: exploring technological change through period and birth cohort analysis. *Arch Dis Child*. 2012;97(10):861–5.
7. Dilli D, Köse MR, Gündüz RC, Özbaş S, Tezel B, Okumuş N. Recent Declines in infant and neonatal mortality in Turkey from 2007 to 2012: impact of improvements in health policies. *Cent Eur J Public Health*. 2016;24(1):52-7.
8. Fenton K, Cardarelli M, Molloy F, Novick W. Establishing sustainable cardiothoracic surgery programs in underserved countries. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2018 Aug 24. [Epub ahead of print].
9. L Preston, J Turner, A Booth et al. Is there a relationship between surgical case volume and mortality in congenital heart disease services? A rapid evidence review. *BMJ Open*. 2015 Dec 18;5(12):e009252. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009252.



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

Diferenças por Sexo na Ansiedade e Depressão após Infarto Agudo do Miocárdio

Gender-Based Differences in Anxiety and Depression Following Acute Myocardial Infarction

Pranas Serpytis,^{1,2,3} Petras Navickas,¹ Laura Lukaviciute,¹ Alvydas Navickas,¹ Ramunas Aranauskas,¹ Rokas Serpytis,^{1,2} Austra Deksnysyte,¹ Sigita Glaveckaite,^{1,2} Zaneta Petrulioniene,^{1,2} Robertas Samalavicius^{1,2}

Vilnius University - Faculty of Medicine,¹ Vilnius - Lituânia

Vilnius University Hospital Santaros Clinics,² Vilnius - Lituânia

Clinic of Emergency Medicine - Vilnius University,³ Vilnius - Lituânia

Resumo

Fundamento: Os pacientes com doença cardíaca, depressão e transtornos de ansiedade são altamente prevalentes e persistentes. A depressão e a ansiedade desempenham um papel significativo na progressão da doença cardiovascular e são reconhecidas como fatores de risco independentes. No entanto, há muito pouca análise relacionada ao gênero em relação às doenças cardiovasculares e transtornos emocionais.

Objetivo: Avaliar os níveis de depressão e ansiedade em pacientes com infarto do miocárdio (IM) no primeiro mês após o IM e avaliar a relação entre os fatores de risco para doença cardiovascular, indicadores demográficos e distúrbios emocionais, bem como determinar se existem diferenças ou semelhanças baseadas no sexo do paciente.

Métodos: Esta pesquisa incluiu questões demográficas, características clínicas, questões sobre fatores de risco de doença cardiovascular e a Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão [HADS]. Todos os testes estatísticos foram bilaterais, e valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados: Determinou-se que 71,4% dos pacientes do sexo feminino e 60,4% dos pacientes do sexo masculino apresentavam sintomatologia concomitante de ansiedade e/ou depressão ($p = 0,006$). Utilizando os homens como o ponto de referência, as mulheres mostraram um risco elevado de apresentar qualquer distúrbio psiquiátrico (odds ratio, 2,86, $p = 0,007$). O escore da HADS-D foi notavelmente maior nas mulheres ($8,66 \pm 3,717$) do que nos homens ($6,87 \pm 4,531$, $p = 0,004$). Foi determinado que os pacientes do sexo masculino que desenvolveram depressão eram em média mais jovens do que aqueles sem depressão ($p = 0,005$).

Conclusões: As mulheres demonstraram risco mais elevado de apresentar distúrbio de ansiedade e/ou depressão em comparação aos homens. Além disso, a gravidade da depressão aumentou com a idade entre os homens, enquanto a gravidade da ansiedade diminuiu. Em contraste, a gravidade da depressão e ansiedade foram semelhantes para mulheres de todas as idades após o IM. Um maior escore de depressão foi associado com diabetes e inatividade física, e o maior escore de ansiedade foi associado ao tabagismo nos homens. A hipercolesterolemia foi associada tanto aos maiores escores de ansiedade e depressão, enquanto um maior escore de depressão foi associado à inatividade física entre mulheres. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(5):676-683)

Palavras-chave: Doenças Cardiovasculares; Infarto do Miocárdio; Ansiedade; Depressão; Fatores de Risco; Identidade de Gênero.

Abstract

Background: Among patients with heart disease, depression and anxiety disorders are highly prevalent and persistent. Both depression and anxiety play a significant role in cardiovascular disease progression and are acknowledged to be independent risk factors. However, there is very little gender-related analysis concerning cardiovascular diseases and emotional disorders.

Objective: We aimed to evaluate depression and anxiety levels in patients suffering from myocardial infarction [MI] within the first month after the MI and to assess the association between cardiovascular disease risk factors, demographic indicators and emotional disorders, as well as to determine whether there are gender-based differences or similarities.

Methods: This survey included demographic questions, clinical characteristics, questions about cardiovascular disease risk factors and the use of the Hospital Anxiety and Depression Scale [HADS]. All statistical tests were two-sided, and p values < 0.05 were considered statistically significant.

Results: It was determined that 71.4% of female and 60.4% of male patients had concomitant anxiety and/or depression symptomatology ($p = 0.006$). Using men as the reference point, women had an elevated risk of having some type of psychiatric disorder (odds ratio, 2.86, $p = 0.007$). The HADS-D score was notably higher in women (8.66 ± 3.717) than men (6.87 ± 4.531 , $p = 0.004$). It was determined that male patients who developed depression were on average younger than those without depression ($p = 0.005$).

Conclusions: Women demonstrated an elevated risk of having anxiety and/or depression disorder compared to men. Furthermore, depression severity increased with age in men, while anxiety severity decreased. In contrast, depression and anxiety severity was similar for women of all ages after the MI. A higher depression score was associated with diabetes and physical inactivity, whereas a higher anxiety score was associated with smoking in men. Hypercholesterolemia was associated with both higher anxiety and depression scores, and a higher depression score was associated with physical inactivity in women. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(5):676-683)

Keywords: Cardiovascular Diseases; Myocardial Infarction; Anxiety; Depression; Risk Factors; Gender Identity.

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

Correspondência: Pranas Serpytis •

Vilnius University Hospital Santaros Clinics, Santariskiu st. 2, 08661, Vilnius – Lituânia

E-mail: pranas.serpytis@santa.lt

Artigo recebido em 14/02/2018, revisado em 20/05/2018, aceito em 23/05/2018

Introdução

Em 2020, prevê-se que a depressão seja a segunda maior causa de incapacidade e mortalidade no mundo, sendo superada apenas pela doença cardíaca isquêmica (OMS). O infarto do miocárdio (IM) é um evento grave, potencialmente fatal, acompanhado por um risco aumentado de depressão e ansiedade.^{1,2} Uma metanálise recente que explorou o efeito das interações dos fatores de risco sobre a mortalidade por todas as causas em pacientes com IM concluiu que as mulheres apresentam desfechos piores de doença arterial coronariana (DAC) em relação aos homens, com mais mulheres (17%) do que homens (12%) morrendo no período de 3 anos após o primeiro infarto do miocárdio.³ Além disso, maiores taxas de mortalidade hospitalar após o IM agudo também têm sido demonstradas em mulheres (16%) do que em homens (11%).⁴ As diferenças entre os sexos são evidentes no IM induzido por estresse mental ao avaliar *proxies* de laboratório, sendo maior a prevalência em mulheres do que em homens,⁵ principalmente em mulheres com 50 anos de idade ou mais jovens.⁶ Um estudo de caso-controle em larga escala demonstrou que sintomas depressivos pós-infarto do miocárdio estavam associados a um risco aumentado de mortalidade, enquanto os sintomas de ansiedade não eram um fator de risco prognóstico independente para novos eventos cardiovasculares ou morte.⁷ Em contraste, outro estudo com 5.750 pacientes com infarto do miocárdio demonstrou que pacientes com ansiedade têm maior risco de eventos cardíacos adversos e mortalidade por todas as causas.⁸ O risco de suicídio é mais alto no primeiro mês após a alta para infarto do miocárdio, tanto em pacientes sem histórico de doença psiquiátrica (razão de taxa ajustada – 3,25) quanto para pacientes com histórico de distúrbio psiquiátrico (razão de taxa ajustada – 64,05), comparando-se com aqueles sem histórico de IM ou doença psiquiátrica.⁷ O risco de suicídio permaneceu mais alto por pelo menos cinco anos após o infarto do miocárdio.⁷ Embora a depressão pós-infarto do miocárdio seja uma condição comum e penosa, ela permanece subdiagnosticada e subtratada.^{9,10} Há também poucas análises relacionadas ao sexo em relação às doenças cardiovasculares e distúrbios emocionais.¹¹ Portanto, objetivamos avaliar os níveis de depressão e ansiedade em pacientes com infarto do miocárdio e avaliar a associação entre os fatores de risco para doenças cardiovasculares, indicadores demográficos e distúrbios emocionais, bem como determinar se existem diferenças ou similaridades baseadas no sexo.

Métodos

Participantes e recrutamento

Foram recrutados pacientes com infarto do miocárdio documentado, admitidos em uma instituição terciária de saúde no período de 1 de novembro de 2012 a 31 de maio de 2013.

Os pacientes foram incluídos no estudo de acordo com os seguintes critérios de inclusão:

1. Possuir total compreensão das instruções da pesquisa;
2. Idade maior que 18 anos;
3. Ambos os sexos;

4. Ter o diagnóstico de infarto agudo do miocárdio verificado com base em dois dos três critérios padrão: dor torácica típica, dados do ECG, biomarcadores cardíacos elevados;
5. Tempo após o IM menor que 31 dias;
6. Conhecimento da língua lituana;
7. Concluir a pesquisa.

Os critérios de exclusão foram:

1. Comprometimento cognitivo ou incapacidade física para completar a pesquisa;
2. Diagnóstico de depressão ou distúrbio de ansiedade antes do IM;
3. Uso de antidepressivos ou benzodiazepínicos antes do IM;
4. Recusa do paciente;
5. Participação em outro estudo.

Dos 180 pacientes recrutados, um total de 160 pacientes preencheram os critérios de inclusão e foram avaliados. Esta pesquisa incluiu questões demográficas (sexo, idade), características clínicas e questões sobre fatores de risco para doença cardiovascular: diabetes mellitus, hipertensão arterial, hipercolesterolemia, tabagismo, hipodinamia e obesidade. Além disso, a Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão [HADS, do inglês *Hospital Anxiety and Depression Scale*]¹² foi utilizada para determinar a sintomatologia da ansiedade e depressão. A escala contém 14 itens: sete para avaliar a ansiedade e sete para avaliar a depressão. O escore é interpretado de acordo com a seguinte variação: 0 a 7 – sem depressão ou distúrbio de ansiedade; 8 a 10 – depressão ou distúrbio de ansiedade leve; 11 a 14 – distúrbio moderado; e 15 a 21 – distúrbio grave. A especificidade da subescala de ansiedade (HADS-A) é 0,78 e a sensibilidade é 0,9, enquanto a especificidade da subescala de depressão (HADS-D) é 0,79 e a sensibilidade é 0,83.¹² O estudo foi autorizado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Biomédica Regional (número de permissão 158200-04-301-78, 2011-04-06).

Análise estatística

A análise foi conduzida com a utilização do software SPSS (IBM Corp. released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows. Versão 20.0. Armonk, NY: IBM Corp). O teste de normalidade de Shapiro-Wilk foi realizado para verificar a premissa da normalidade. As variáveis categóricas foram comparadas utilizando o teste χ^2 . A análise de regressão logística binária e o teste χ^2 foram utilizados para variáveis categóricas para avaliar o *odds ratio* [OR] para a presença de depressão e ansiedade associadas ao sexo. Para avaliar as variáveis contínuas foram utilizados o teste *t* para amostras independentes, quando a distribuição das variáveis foi normal, e o teste de Mann-Whitney-Wilcoxon, quando as variáveis estavam distribuídas de forma não-normal. As variáveis contínuas com distribuição normal são expressas como média (média $\pm$ desvio padrão), enquanto aquelas com distribuição não-normal são expressas como mediana e intervalo interquartil (IIQ, Q1 – Q3). A correlação foi avaliada utilizando o coeficiente de correlação de postos de Spearman (ρ). Todos os testes estatísticos foram bilaterais, e valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados

Dos 180 pacientes recrutados para o estudo, um total de 160 preencheram os critérios de inclusão (88,8%) e foram avaliados. Um total de 101 pacientes (63,1%) eram do sexo masculino e 59 (36,9%) do sexo feminino. A média de idade dos pacientes do sexo feminino foi de 69,9 anos, enquanto a média de idade do sexo masculino foi significativamente menor, 62,3 anos ($p < 0,001$). A paciente do sexo feminino mais jovem tinha 33 anos e a mais velha, 92 anos de idade. De maneira similar, o paciente masculino mais jovem tinha 26 anos e o mais velho, 85 anos de idade. A faixa etária geral de 59 anos foi idêntica para ambos os sexos. Com base nos dados acumulados, determinou-se que 71,4% das mulheres e 60,4% dos homens entrevistados (68,1% de todos os entrevistados) apresentavam uma sintomatologia concomitante de ansiedade e/ou depressão (Tabela 1). Regressões logísticas foram utilizadas para avaliar as diferenças em relação ao risco de cada distúrbio psiquiátrico de acordo com o sexo do paciente. Considerando os homens como o ponto de referência, as mulheres apresentaram um risco mais elevado de apresentar algum tipo de distúrbio psiquiátrico (odds ratio, 2,86, $p = 0,007$) (Tabela 1).

O escore médio da subescala HADS-D em todos os pacientes foi de $7,54 \pm 4,322$. É particularmente importante ressaltar que o escore da HADS-D foi notavelmente maior nas mulheres ($8,66 \pm 3,717$) do que nos homens ($6,87 \pm 4,531$, $p = 0,004$). Cerca de 54,2% dos pacientes do sexo feminino e 47,5% do sexo masculino apresentaram distúrbio depressivo, sendo leve em 30,5% das mulheres, moderado em 16,9% e grave em 6,8%, enquanto as respectivas porcentagens para os homens foram leve em 24,8% dos indivíduos, moderado em 16,8% e grave em 5,9% (Tabela 2). Observa-se que a distribuição dos níveis acima mencionados de gravidade da sintomatologia de depressão não diferiu estatisticamente entre os sexos ($p = 0,841$).

A análise do escore da subescala HADS-A revelou que a pontuação média dessa subescala em todos os pacientes foi

de $7,59 \pm 4,335$, e que as mulheres apresentaram um escore médio maior, de $8,2 \pm 3,938$, enquanto o escore médio nos homens foi de $7,18 \pm 4,532$ ($p = 0,142$). Dos entrevistados, 64,4% das mulheres e 39,6% dos homens apresentaram sintomas de ansiedade (sintomas leves em 35,6% das mulheres, moderados em 23,7% e graves em 5,1%, enquanto para os homens os sintomas foram leves em 17,8%, moderados em 15,8% e graves em 5,9% dos indivíduos) (Tabela 2). De acordo com os dados do grau de gravidade da ansiedade, a prevalência de ansiedade foi consideravelmente maior entre as mulheres ($p = 0,014$), sendo essa diferença mais significativa no grupo de ansiedade leve ($p = 0,012$). A análise de regressão logística demonstrou que as mulheres apresentavam um risco elevado para o distúrbio de ansiedade, com OR de 2,76 (Tabela 2).

Não houve relação significativa entre a idade do paciente e a gravidade da ansiedade. No entanto, uma correlação positiva fraca significativa foi encontrada entre a idade do paciente e a gravidade da depressão ($p = 0,233$, $p = 0,003$). Além disso, determinou-se que os pacientes do sexo masculino que desenvolveram depressão eram em média mais jovens do que aqueles sem depressão, com média de idade de 58 anos e 66 anos, respectivamente ($p = 0,005$). A idade com maior risco para desenvolver depressão foi entre 55 e 62 anos de idade para os homens, enquanto 95% das mulheres que desenvolveram depressão tinham entre 66 e 75 anos de idade. Uma análise subsequente baseada no sexo mostrou que houve uma correlação positiva fraca significativa entre a idade do paciente e a gravidade da depressão ($p = 0,212$, $p = 0,033$) e uma correlação negativa fraca entre a idade do paciente e a gravidade da ansiedade ($p = -0,278$, $p = 0,005$). Por outro lado, a análise dos dados das mulheres não demonstrou qualquer relação estatística, demonstrando que a depressão e a gravidade da ansiedade são semelhantes para as mulheres de todas as idades após o IM. (Tabela 3)

A análise do fator de risco cardiovascular demonstrou uma associação entre diabetes mellitus e o escore da HADS-D entre homens, que obtiveram uma mediana do escore de

Tabela 1 – Apresentação do distúrbio emocional entre os sexos

Distúrbio emocional	Homens		Mulheres		χ^2 or β	valor de p
Qualquer distúrbio emocional						
Prevalência	n = 61	60,4%	n = 48	81,4%	$\chi^2 = 7,54$	0,006*
Odds ratio		1		2,861 (1,33 – 6,16)	$\beta = 1,05$	0,007*
Distúrbio de ansiedade						
Prevalência	n = 40	39,6%	n = 38	64,4%	$\chi^2 = 9.17$	0,002*
Odds ratio		1		2,760 (1,42 – 5,37)	$\beta = 1,02$	0,003*
Distúrbio de depressão						
Prevalência	n = 48	47,5%	n = 32	54,2%	$\chi^2 = 0.67$	0,413
Odds ratio		1		0,764 (0,4 – 1,46)	$\beta = 0,269$	0,413
Distúrbios de depressão e ansiedade						
Prevalência	n = 27	26,7%	n = 22	37,3%	$\chi^2 = 1.95$	0,162
Odds ratio		1		1,630 (0,82 – 3,24)	$\beta = 0,49$	0,164

*Valores de p significativos. Odds ratio mostrados como odds ratio (intervalo de confiança 95%).

Artigo Original

Tabela 2 – Prevalência de ansiedade e depressão com base no sexo e gravidade

Gravidade da ansiedade/ depressão	Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão													
	Subescala de ansiedade							Subescala de depressão						
	Total		Homens		Mulheres		Valor de p	Total		Homens		Mulheres		Valor de p
	n	%	n	%	n	%		n	%	n	%	n	%	
Sem distúrbio	82	51,3	61	60,4	21	35,6	0,002*	80	50	53	52,5	27	45,8	0,413
Distúrbio leve	39	24,4	18	17,8	21	35,6	0,012*	43	26,9	25	24,8	18	30,5	0,428
Distúrbio moderado	30	18,8	16	15,8	14	23,7	0,217	27	16,9	17	16,8	10	16,9	0,985
Distúrbio grave	9	5,6	6	5,9	3	5,1	0,821	10	6,3	6	5,9	4	6,8	0,832
Total	82	51,3	61	60,4	21	35,6	0,002*	80	50	53	52,5	27	45,8	0,413

*Valores de p significativos (entre homens and mulheres, χ^2).

Tabela 3 – Características dos fatores de risco cardiovascular distribuídos por sexo

Fatores de risco	Homens		Mulheres		Valor de p
	n = 101	%	n = 59	%	
Fumante atual	21	20,8	4	6,8	0,019*
Inatividade física	49	48,5	27	45,8	0,737
Diabetes mellitus	21	20,8	21	35,6	0,040*
Hipertensão	87	86,1	57	96,6	0,033*
Hipercolesterolemia	52	51,5	39	66,1	0,072

* Valores de p significativos (entre homens and mulheres, χ^2).

depressão significativamente maior comparada aos pacientes não diabéticos (10, IIQ 5 – 11 vs. 5, IIQ 3 – 9,75, $p = 0,043$). Em contraste, pacientes do sexo feminino não mostraram qualquer associação significativa entre diabetes mellitus e distúrbios emocionais. A hipercolesterolemia foi associada com mediana da ansiedade mais alta (8, IIQ 6 – 12 vs. 6,5, IIQ 4 – 8, $p = 0,02$) e depressão (9, IIQ 7 – 12 vs. 7, IIQ 4 – 8,75, $p = 0,015$) nas mulheres, enquanto os homens não demonstraram qualquer associação entre os fatores já mencionados (Tabela 4). Além disso, estabeleceu-se que a hipertensão arterial e o índice de massa corporal não estavam de maneira alguma associados à ansiedade ou à depressão. A avaliação do tabagismo dos pacientes revelou que 15,6% dos entrevistados eram fumantes diários (Tabela 3). O tabagismo foi mais prevalente em homens do que nas mulheres (20,8% vs. 6,8%, $p = 0,019$). Além disso, foi identificado um escore HADS-A maior em pacientes do sexo masculino que eram fumantes (10, IIQ 7,5 – 14) vs. 6,5, IIQ 3 – 9, $p = 0,002$, enquanto o escore HADS-A não diferiu entre as mulheres, fumantes ou não-fumantes. ($p=0,311$). Da mesma forma, não houve diferença estatisticamente significativa nos escores da subescala HADS-D entre pacientes fumantes e não-fumantes. A análise dos hábitos de exercício mostrou que o grupo de pacientes que não se exercitava tinha uma mediana do escore de HADS-D mais alta do que o grupo que se exercitava (9, IIQ 6 – 12 vs. 5, IIQ 3 – 9, $p < 0,001$). De forma similar, a análise baseada no sexo revelou medianas dos escores de HADS-D significativamente mais elevadas em pacientes do sexo masculino (7,5, IIQ 5 – 12 vs. 4, IIQ 3 – 8, $p = 0,002$) e do sexo feminino (9, IIQ 7,25 – 11,75 vs. 8, IIQ 4 – 10,

$p = 0,027$) que eram hipodinâmicos. Por outro lado, a mediana do escore de HADS-A não diferiu significativamente entre mulheres e homens que se exercitavam e os que não se exercitavam ($p = 0,676$) (Tabela 4).

Discussão

Este estudo avaliou as diferenças entre os sexos nas associações dos distúrbios emocionais com infarto do miocárdio que ocorreram menos de um mês antes da avaliação inicial. Nossa investigação mostrou que 71,4% dos pacientes do sexo feminino e 60,4% dos pacientes do sexo masculino apresentavam algum tipo de distúrbio de saúde mental/emocional após terem sido diagnosticados com infarto do miocárdio. Posteriormente, observamos um risco elevado de distúrbios emocionais concomitantes em mulheres, comparadas aos homens ($p = 0,006$). Da mesma forma, uma diferença associada ao sexo foi demonstrada por Carvalho et al., que utilizaram a mesma escala HADS e encontraram sintomas de depressão em 17,5% dos pacientes adultos com doença cardiovascular e sintomas de ansiedade em 32,5%, e entre estes, a maior prevalência de distúrbios mentais também foi associada ao sexo feminino (ansiedade: $p = 0,002$; depressão: $p = 0,022$).¹³ Embora a incidência de depressão em mulheres na sociedade seja quase o dobro da masculina,¹⁴ é de suma importância ressaltar que essa discrepância entre os sexos na sociedade é provavelmente irrelevante para nosso estudo, pois a idade média das mulheres em nosso estudo foi de 70 anos e a incidência de depressão em mulheres após a menopausa (quando os hormônios reprodutivos se estabilizam)

Tabela 4 – Fatores de risco cardiovascular e escore da *Hospital Anxiety and Depression Scale*

Fatores de risco		HADS-A		HADS-D	
		Mediana (intervalo interquartil)		Mediana (intervalo interquartil)	
		Homens	Mulheres	Homens	Mulheres
Fumante atual	Sim	10 (7,5 – 14)	9 (7,25 – 13)	5 (2 – 11,5)	6 (4 – 11,75)
	Não	6,5 (3 – 9)	8 (5 – 10)	6 (4 – 10)	8 (7 – 11)
	Valor de p	0,002*	0,311	0,473	0,439
Inatividade física	Sim	7,5 (4 – 11)	7 (5 – 10,75)	7,5 (5 – 12)	9 (7,25 – 11,75)
	Não	7 (3 – 10)	8 (6 – 10)	4 (3 – 8)	8 (4 – 10)
	Valor de p	0,286	0,364	0,002*	0,027*
Diabetes mellitus	Sim	7 (4 – 9)	8 (6 – 11)	10 (5 – 11)	9 (7 – 13)
	Não	7 (3 – 11)	8 (5 – 10)	5 (3 – 9,75)	8 (5,75 – 10,25)
	Valor de p	0,943	0,537	0,043*	0,283
Hipertensão	Sim	7 (4 – 10)	8 (5,5 – 10,5)	6 (3 – 10)	8 (6,5 – 11)
	Não	6 (2,75 – 10,75)	N/A	8 (4,75 – 10,25)	N/A
	Valor de p	0,756	N/A	0,287	N/A
Hipercolesterolemia	Sim	7 (4 – 9)	8 (6 – 12)	6,5 (4 – 10)	9 (7 – 12)
	Não	8 (3,5 – 12,5)	6,5 (4 – 8)	6 (3 – 10,5)	7 (4 – 8,75)
	Valor de p	0,2	0,02*	0,859	0,015*

*Valores de p significativos. HADS: *Hospital Anxiety and Depression Scale*; HADS-A: *Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety*; HADS-D: *Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression*.

é semelhante à dos homens.¹⁵ A alta prevalência de distúrbios emocionais que observamos pode ser explicada, em parte, pelo fato de que somente avaliamos os pacientes com uma condição mais grave, isto é, IM. Um estudo semelhante que também utilizou a escala HADS, mas avaliou pacientes dermatológicos na mesma região (cidade de Vilnius, Lituânia), encontrou uma prevalência de distúrbios mentais maior do que em outros estudos comparáveis, porém menor do que aquela que observamos em nosso estudo.¹⁶ Outra explicação possível para a alta prevalência pode ser o fato de que os problemas de saúde mental na Lituânia são particularmente disseminados, como demonstrado pelas altas taxas de suicídio, entre as maiores em todo o mundo.¹⁷

É particularmente importante notar que o escore da HADS-D foi notavelmente maior entre as mulheres. Embora não tenhamos avaliado o impacto da depressão nos desfechos dos pacientes, é entretanto necessário enfatizar a influência preditiva dos sintomas depressivos na síndrome coronariana aguda [SCA]. Uma meta-análise de 22 artigos realizada por Van Melle et al.,¹⁸ concluiu que a depressão está associada a um aumento de duas vezes na taxa de mortalidade após o IM. Além disso, a depressão está associada a piores resultados em longo prazo após o IM. Por exemplo, foi determinado que o estresse moderado ou alto no momento do IM está associado a um aumento da mortalidade em dois anos e um aumento do risco de angina no primeiro ano.¹⁹ Bush et al.,²⁰ estudaram prospectivamente pacientes com IM que sobreviveram até a alta hospitalar, e estabeleceram que as maiores taxas de mortalidade foram observadas em pacientes com sintomas depressivos mais

graves. Além disso, o estudo ENRICH²¹ também concluiu que a depressão aumenta o risco de mortalidade por todas as causas por 30 meses, mesmo após o ajuste dos fatores de confusão. Após extensa revisão de 53 estudos e quatro meta-análises, a *American Heart Association* [AHA] declarou que a depressão é um fator de risco individual para eventos médicos adversos em pacientes com síndrome coronariana aguda.²¹ A depressão é um importante fator de risco que deve ser levado em consideração não apenas após a SCA, mas também antes da DAC. Os resultados de uma meta-análise de 11 estudos de coorte realizada por Rugulies et al.,¹¹ apoiam essa afirmação, uma vez que eles concluíram que a depressão clínica era um forte preditor do desenvolvimento de doença coronariana em uma população inicialmente saudável. Além disso, outro estudo demonstrou que a depressão foi um preditor mais forte de doença coronariana, especialmente em mulheres (p = 0,002).²²

Nosso estudo revelou que as mulheres tinham um risco bastante elevado de apresentar distúrbio de ansiedade. Deve-se ressaltar que a significância prognóstica da ansiedade suscita discussões, uma vez que alguns estudos sugerem que os sintomas de ansiedade pós-infarto não constituem um fator de risco prognóstico independente para novos eventos cardiovasculares ou morte.²³ Além disso, segundo Hosseini et al.,²⁴ a ansiedade não prediz a qualidade de vida em longo prazo dos sobreviventes de IM. De qualquer forma, acreditamos que a ansiedade pós-IM deve ser levada em consideração na prática clínica, já que foi demonstrado que não apenas a depressão, mas também a ansiedade pré-miocárdica nas duas horas precedentes aumentam as taxas

Artigo Original

de mortalidade em dez anos nos indivíduos acima de 65 anos de idade.²⁵ Além disso, Paine et al.,²⁶ publicaram recentemente um artigo afirmando que mulheres com ansiedade e sem histórico de DAC apresentaram taxas mais altas de isquemia do que mulheres sem ansiedade. Como as mulheres são mais propensas à ansiedade, é importante mencionar que muitos sintomas de DAC (por exemplo, fadiga, dor no peito e falta de ar) se sobrepõem aos sintomas de ansiedade e podem mascarar a DAC. Isso é mais evidente nas mulheres do que nos homens, e contribui para o encaminhamento a outros especialistas e, portanto, para atrasos no diagnóstico.²⁷

Embora uma publicação recente de Feng et al.,¹ tenha determinado especificamente que mulheres entre 45 e 64 anos de idade apresentavam o maior risco de ansiedade em relação à doença cardiovascular, nossos achados não corroboram essa conclusão. Em primeiro lugar, nosso estudo revelou que as mulheres tinham maior probabilidade de desenvolver ansiedade entre 68 e 75 anos de idade. Em segundo lugar, a análise demonstrou que a idade não teve qualquer influência na prevalência de ansiedade ou depressão entre as mulheres. Por outro lado, houve uma associação significativa entre a idade dos homens e a prevalência de sintomatologia depressiva, sendo demonstrado que uma população relativamente mais jovem, de 55 a 62 anos, apresentava o maior risco de desenvolver depressão. Além disso, pacientes do sexo masculino demonstraram uma correlação positiva fraca significativa entre a idade e a gravidade da depressão e uma correlação negativa fraca significativa entre a idade e a gravidade da ansiedade.

A análise de fatores de risco cardiovascular mostrou que o escore de ansiedade foi identificado entre os pacientes do sexo masculino fumantes, enquanto o escore da HADS-A não diferiu entre as mulheres fumantes e não-fumantes. Da mesma forma, um escore significativamente maior da HADS-D foi encontrado em pacientes hipodinâmicos. Além disso, uma associação entre diabetes mellitus e o escore da HADS-D foi evidente, e homens diabéticos também apresentaram um escore de depressão significativamente maior, enquanto pacientes do sexo feminino não mostraram nenhuma associação significativa entre diabetes mellitus e distúrbios emocionais. Embora nossa análise não tenha demonstrado associação entre hipertensão e distúrbios mentais, outro estudo relacionou a depressão a vários fatores prognósticos conhecidos, como histórico de tratamento da hipertensão, diabetes, classificação Killip avançada e fração de ejeção do ventrículo esquerdo de 35% ou menos.²⁸ Também gostaríamos de abordar a associação encontrada entre níveis elevados de ansiedade e depressão em mulheres com hipercolesterolemia. Um estudo experimental bastante recente de Engel et al.,²⁹ teve como objetivo investigar essa ligação fisiopatológica e concluiu que o comportamento depressivo em camundongos hipercolesterolêmicos era acompanhado por alterações no metabolismo monoaminérgico, fornecendo novas evidências sobre a associação entre hipercolesterolemia e depressão.

É de suma importância mencionar a necessidade de avaliação de rotina para depressão, pois ela também está associada à redução da adesão aos medicamentos³⁰ e ao risco triplicado de abandono dos tratamentos médicos.³¹ Além disso, ela leva à redução significativa da qualidade de vida^{32,33} e a maiores custos com a saúde.³⁴ Todos os pacientes devem ser

avaliados no prazo de um mês após o IM. A AHA recomenda o uso do questionário *Patient Health Questionnaire-2*, que consiste em uma pergunta buscando identificar a depressão nas duas semanas anteriores e outra para a anedonia nas duas semanas precedentes.³⁵ Se a resposta for positiva para qualquer pergunta, então o paciente deve ser encaminhado para uma avaliação clínica mais minuciosa por um profissional qualificado no diagnóstico e tratamento de depressão ou então para ser avaliado através do questionário *Patient Health Questionnaire-9*, que já mostrou ser diagnosticamente superior em pacientes com doença coronariana.³⁶ Em contraste, não há diretrizes específicas da AHA para avaliação do distúrbio de ansiedade na doença coronariana. Isso pode ocorrer, em parte, devido à alta prevalência de sintomas de ansiedade na angina e IM. Além disso, demonstrou-se que as escalas de avaliação da ansiedade têm escores falso-positivos relativamente altos, que resultam em menor custo-efetividade da avaliação de rotina.³⁷

As opções de tratamento de ambas depressão e ansiedade incluem reabilitação cardíaca e terapia de exercícios, programas de manejo das doenças, terapia cognitivo-comportamental e farmacoterapia.³⁸ Dados do estudo *Secondary Prevention in Uppsala Primary Health Care* reforçam o apoio aos benefícios da terapia cognitivo-comportamental mostrando que, no seguimento, o grupo de intervenção psicoterapêutica apresentou 45% menos ataques cardíacos recorrentes e uma taxa 41% menor de eventos cardiovasculares recorrentes primários não fatais e fatais do que o grupo que recebeu cuidados tradicionais.³⁹ Por outro lado, ainda existem discussões em curso sobre o algoritmo de tratamento ideal, já que alguns estudos obtiveram resultados decepcionantes em relação à terapia comportamental.

Como exemplo, o estudo ENRICH descobriu que uma intervenção de seis meses focada no tratamento da depressão dos pacientes fez os pacientes se sentirem melhor, mas não houve impacto positivo na prevenção de ataques cardíacos repetidos ou morte.⁴⁰

Possíveis limitações de nosso estudo incluem tamanhos de amostra desiguais entre os sexos, com o grupo masculino sendo maior. No entanto, essa desigualdade de gênero reflete as taxas reais de pacientes com IM admitidos nos hospitais na Lituânia. Em segundo lugar, a ausência de um grupo controle pode ser considerada uma limitação, embora tenhamos tentado atenuar isso discutindo e comparando nossos dados com resultados de estudos anteriores similares. Em terceiro lugar, o desenho do estudo não incluiu uma avaliação da saúde mental por um psiquiatra. Finalmente, nosso estudo não foi longitudinal e os pacientes não foram reavaliados várias vezes para determinar uma associação de longo prazo entre IM e doença mental.

Conclusões

O IM está especialmente associado à ansiedade e depressão. Mais de dois terços dos pacientes com infarto do miocárdio apresentaram uma comorbidade de depressão e/ou ansiedade no primeiro mês do IM. As mulheres demonstraram um risco elevado de distúrbios de ansiedade e/ou depressão em comparação aos homens. Além disso, a gravidade de ambas a ansiedade e depressão mostrou tendência a ser maior nas mulheres. Além disso, a gravidade da depressão aumentou

com a idade entre os homens, enquanto a gravidade da ansiedade diminuiu. Em contraste, a gravidade da depressão e da ansiedade foi semelhante em mulheres de todas as idades após o IM. Um maior escore de depressão foi associado com diabetes e inatividade física, enquanto o escore mais alto de ansiedade foi associado ao tabagismo entre os homens. A hipercolesterolemia foi associada aos escores mais altos de ansiedade e depressão, enquanto o escore mais alto de depressão foi associado à inatividade física entre mulheres.

Agradecimentos

PS concebeu o estudo, escreveu o protocolo, projetou e adotou o sistema de banco de dados, e supervisionou a coleta de dados. PN, LL, AN realizaram a análise dos dados estatísticos, escreveram o manuscrito e contribuíram para o desenho do estudo. RA, RS, AD contribuíram para o desenho do estudo, forneceram suporte técnico e editaram o manuscrito. SC, ZP, RS supervisionaram a coleta de dados e editaram o manuscrito. Todos os autores aprovaram essa versão para publicação.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Serpytis P, Navickas A, Deksnyte A; Obtenção de dados: Serpytis P, Serpytis R, Petrulioniene Z, Samalavicius R; Análise e interpretação

dos dados: Navickas P, Lukaviciute L, Glaveckaite S, Samalavicius R; Análise estatística: Aranauskas R, Serpytis R, Deksnyte A; Redação do manuscrito: Navickas P, Lukaviciute L; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Serpytis P, Navickas A, Petrulioniene Z.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do(a) Regional Biomedical Research Ethics Committee in Vilnius based at the Medical Faculty of Vilnius University sob o número de protocolo 158200-04-301-78, 2011-04-06. 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

- Feng HP, Chien WC, Cheng WT, Chung CH, Cheng SM, Tzeng WC. Risk of anxiety and depressive disorders in patients with myocardial infarction: A nationwide population-based cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(34):e4464.
- Figueiredo JHC, Silva N, Pereira BB, Oliveira GMM. Major depression and acute coronary syndrome-related factors. *Arq Bras Cardiol*. 2017;108(3):217-27.
- van Loo HM, van den Heuvel ER, Schoevers RA, Anselmino M, Carney RM, Denollet J, et al. Sex dependent risk factors for mortality after myocardial infarction: individual patient data meta-analysis. *BMC Med*. 2014 Dec 14;12:242.
- Canto JG, Rogers WJ, Goldberg RJ, Peterson ED, Wenger NK, Vaccarino V, et al. Association of age and sex with myocardial infarction symptom presentation and in hospital mortality. *JAMA*. 2012;307(8):813-22.
- Jiang W, Samad Z, Boyle S, Becker RC, Williams R, Kuhn C, et al. Prevalence and clinical characteristics of mental stress-induced myocardial ischemia in patients with coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(7):714-22.
- Vaccarino V, Shah AJ, Rooks C, Ibeanu I, Nye JA, Pimple P, et al. Sex differences in mental stress-induced myocardial ischemia in young survivors of an acute myocardial infarction. *Psychosom Med*. 2014;76(3):171-80.
- Larsen KK, Agerbo E, Christensen B, Sondergaard J, Vestergaard M. Myocardial infarction and risk of suicide: a population-based case-control study. *Circulation*. 2010;122(23):2388-93.
- Roest AM, Martens EJ, Denollet J, de Jonge P. Prognostic association of anxiety post myocardial infarction with mortality and new cardiac events: a meta-analysis. *Psychosom Med*. 2010;72(6):563-9.
- Larsen KK. Depression following myocardial infarction--an overseen complication with prognostic importance. *Dan Med J*. 2013;60(8):B4689.
- Feinstein RE, Blumenfeld M, Orlowski B, Frishman WH, Ovanessian S. A national survey of cardiovascular physicians' beliefs and clinical care practices when diagnosing and treating depression in patients with cardiovascular disease. *Cardiol Rev*. 2006;14(4):164-9.
- Rugulies R. Depression as a predictor for coronary heart disease. a review and meta-analysis. *Am J Prev Med*. 2002;23(1):51-61.
- Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res*. 2002;52(2):69-77.
- Carvalho IG, Bertolli ED, Paiva L, Rossi LA, Dantas RA, Pompeo DA. Anxiety, depression, resilience and self-esteem in individuals with cardiovascular diseases. *Rev Lat Am Enf*. 2016;24:e2836.
- Weissman MM, Bland R, Joyce PR, Newman S, Wells JE, Wittchen HU. Sex differences in rates of depression: cross-national perspectives. *J Affect Disord*. 1993;29(2-3):77-84.
- Bebbington P, Dunn G, Jenkins R, Lewis G, Brugha T, Farrell M, et al. The influence of age and sex on the prevalence of depressive conditions: report from the National Survey of Psychiatric Morbidity. *Int Rev Psychiatry*. 2003;15(1-2):74-83.
- Lukaviciute L, Navickas P, Navickas A, Grigaitiene J, Ganceviciene R, Zouboulis CC. Quality of life, anxiety prevalence, depression symptomatology and suicidal ideation among acne patients in Lithuania. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(11):1900-6.
- WHO. World Health Statistics. Monitoring Health for the Sustainable Development Goals. Geneva: WHO Press; 2016.p.62-3.

18. van Melle JP, de Jonge P, Spijkerman TA, Tijssen JG, Ormel J, van Veldhuisen DJ, et al. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis. *Psychosom Med*. 2004;66(6):814-22.
19. Arnold SV, Smolderen KG, Buchanan DM, Li Y, Spertus JA. Perceived stress in myocardial infarction: long-term mortality and health status outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(18):1756-63.
20. Bush DE, Ziegelstein RC, Tayback M, Richter D, Stevens S, Zahalsky H, et al. Even minimal symptoms of depression increase mortality risk after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2001;88(4):337-41.
21. Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, Carney RM, Doering LV, Frasure-Smith N, et al. Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(12):1350-69.
22. Mendes de Leon CF, Krumholz HM, Seeman TS, Vaccarino V, Williams CS, Kasl SV, et al. Depression and risk of coronary heart disease in elderly men and women: New Haven EPESE, 1982-1991. Established Populations for the Epidemiologic Studies of the Elderly. *Arch Intern Med*. 1998;158(21):2341-8.
23. Larsen KK, Christensen B, Nielsen TJ, Vestergaard M. Post-myocardial infarction anxiety or depressive symptoms and risk of new cardiovascular events or death: a population-based longitudinal study. *Psychosom Med*. 2014;76(9):739-46.
24. Hosseini SH, Ghaemian A, Mehdizadeh E, Ashraf H. Contribution of depression and anxiety to impaired quality of life in survivors of myocardial infarction. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2014;18(3):175-81.
25. Smeijers L, Mostofsky E, Tofler GH, Muller JE, Kop WJ, Mittleman MA. Anxiety and anger immediately prior to myocardial infarction and long-term mortality: Characteristics of high-risk patients. *J Psychosom Res*. 2017;93:19-27.
26. Paine NJ, Bacon SL, Pelletier R, Arsenault A, Diodati JG, Lavoie KL. Do Women with anxiety or depression have higher rates of myocardial ischemia during exercise testing than men? *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016;9(2 Suppl 1):S53-61.
27. Halvorsen S, Eritsland J, Abdelnoor M, Holst Hansen C, Risoe C, Midtbo K, et al. Gender differences in management and outcome of acute myocardial infarctions treated in 2006-2007. *Cardiology*. 2009;114(2):83-8.
28. Lesperance F, Frasure-Smith N, Talajic M, Bourassa MG. Five-year risk of cardiac mortality in relation to initial severity and one-year changes in depression symptoms after myocardial infarction. *Circulation*. 2002;105(9):1049-53.
29. Engel DF, de Oliveira J, Lopes JB, Santos DB, Moreira ELC, Farina M, et al. Is there an association between hypercholesterolemia and depression? Behavioral evidence from the LDLr(-/-) mouse experimental model. *Behav Brain Res*. 2016 Sep 15;311:31-8.
30. Gehi A, Haas D, Pipkin S, Whooley MA. Depression and medication adherence in outpatients with coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study. *Arch Intern Med*. 2005;165(21):2508-13.
31. Di Matteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med*. 2000;160(14):2101-7.
32. Swenson JR. Quality of life in patients with coronary artery disease and the impact of depression. *Curr Psychiatry Rep*. 2004;6(6):438-45.
33. Rodrigues GH, Gebara OC, Gerbi CC, Pierri H, Wajngarten M. Depression as a clinical determinant of dependence and low quality of life in elderly patients with cardiovascular disease. *Arq Bras Cardiol*. 2015;104(6):443-9.
34. Frasure-Smith N, Lesperance F, Gravel G, Masson A, Juneau M, Talajic M, et al. Depression and health-care costs during the first year following myocardial infarction. *J Psychosom Res*. 2000;48(4-5):471-8.
35. Lichtman JH, Bigger JT Jr, Blumenthal JA, Frasure-Smith N, Kaufmann PG, Lesperance F, et al. Depression and coronary heart disease: recommendations for screening, referral, and treatment: a science advisory from the American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Psychiatric Association. *Circulation*. 2008;118(17):1768-75.
36. Haddad M, Walters P, Phillips R, Tsakok J, Williams P, Mann A, et al. Detecting depression in patients with coronary heart disease: a diagnostic evaluation of the PHQ-9 and HADS-D in primary care, findings from the UPBEAT-UK study. *PLoS One*. 2013;8(10):e78493.
37. Bunevicius A, Staniute M, Brozaitiene J, Pop VJ, Neverauskas J, Bunevicius R. Screening for anxiety disorders in patients with coronary artery disease. *Health Qual Life Outcomes*. 2013;11:37.
38. Hare DL, Toukhsati SR, Johansson P, Jaarsma T. Depression and cardiovascular disease: a clinical review. *Eur Heart J*. 2014;35(21):1365-72.
39. Gulliksson M, Burell G, Vessby B, Lundin L, Toss H, Svardsudd K. Randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy vs standard treatment to prevent recurrent cardiovascular events in patients with coronary heart disease: Secondary Prevention in Uppsala Primary Health Care project (SUPRIM). *Arch Intern Med*. 2011;171(2):134-40.
40. Carney RM, Blumenthal JA, Catellier D, Freedland KE, Berkman LF, Watkins LL, et al. Depression as a risk factor for mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2003;92(11):1277-81.



Ansiedade e Depressão após Infarto do Miocárdio: Fatores Inflamatórios podem estar Envolvidos?

Anxiety and Depression after Myocardial Infarction: Can Inflammatory Factors be Involved?

João Manoel Theotonio dos Santos

Escola de Ciências da Saúde - Curso de Medicina - Universidade Anhembi Morumbi, São José dos Campos, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Diferenças por Sexo na Ansiedade e Depressão após Infarto Agudo do Miocárdio

Este interessante artigo publicado por Serpytis et al.,¹ avaliou a presença de depressão e transtornos de ansiedade após infarto agudo do miocárdio, e as diferentes formas de apresentação e prevalência conforme o sexo e a idade dos pacientes.

Os autores observaram, em um período de até 31 dias após o infarto agudo do miocárdio, que mais de dois terços dos pacientes apresentaram depressão e/ou transtornos de ansiedade. As mulheres tiveram uma prevalência maior que os homens destas comorbidades e, também tenderam a ter apresentações mais graves tanto de depressão quanto de transtornos de ansiedade. Adicionalmente, nos homens, a depressão foi mais grave e o transtorno de ansiedade foi menos grave a medida em que tinham idade mais avançada; enquanto nas mulheres estas comorbidades tiveram uma apresentação linear, quanto a gravidade, independentemente do fator idade.¹

Outros pontos interessantes foram que os homens diabéticos e/ou sedentários tiveram um maior escore de depressão, enquanto os homens tabagistas tiveram um maior escore de ansiedade. Quanto à hipercolesterolemia, observou-se que as mulheres apresentaram maiores escores para depressão e transtorno de ansiedade, o que não ocorreu com os homens. Também, em relação aos fatores de risco para doença arterial coronária, o sedentarismo foi associado aos maiores escores de depressão e transtorno de ansiedade entre as mulheres. Finalmente chamou a atenção o fato de que a hipertensão arterial sistêmica e o índice de massa

corporal, não estiveram associados, de maneira alguma, à presença de depressão e/ou transtorno ansioso. Diante dos dados aqui apresentados, apesar das limitações já descritas pelos autores, podemos dizer que a depressão e transtorno de ansiedade têm alta prevalência nos 31 dias subsequentes ao infarto agudo do miocárdio.¹

Dados de literatura nos mostram que a associação de alguns fatores de risco para a doença arterial coronária, como diabetes mellitus, hipercolesterolemia, tabagismo e sedentarismo, vêm sendo estudada nas últimas duas décadas e os estudos são concordantes no que diz respeito a estarem associados a depressão e transtorno de ansiedade nestes pacientes.²⁻⁶

Com relação ao mecanismo que poderia desencadear a depressão e transtorno de ansiedade após infarto agudo do miocárdio pode ser explicado como uma forma de estresse pós-traumático em que o indivíduo acometido por uma doença que o coloca em risco de morte iminente, além de fazê-lo pensar em como será sua vida após este evento clínico, como mudanças nos hábitos, possíveis sequelas e limitações às atividades da vida diária. A experiência da doença pode precipitar sentimentos e reações estressantes que incluem quadros de depressão e transtorno de ansiedade.^{7,8}

Adicionalmente, nos últimos anos, na busca de novos conceitos para entender o desenvolvimento da depressão, e assim desenvolver melhores tratamentos, pesquisas demonstraram a participação do sistema imunológico, em particular, a resposta inflamatória como um contribuinte potencialmente importante para a fisiopatologia da depressão.⁹ É curioso saber que estes fatores inflamatórios como por exemplo a Proteína C-reativa, TNF-alfa e Interleucina-6 estão elevados também na fase aguda do infarto do miocárdio.¹⁰

Por fim, nos chama muito a atenção o fato de duas doenças com forte relação com fatores inflamatórios aparecerem de forma concomitante e com a prevalência aqui apresentada.

Esperamos que novos estudos sejam desenhados com o objetivo específico de elucidar esta curiosa associação.

Palavras-chave

Infarto do Miocárdio; Ansiedade; Depressão; Fatores de Risco; Identidade de Gênero; Inflamação; Proteína C Reativa.

Correspondência: João Manoel Theotonio dos Santos •

Universidade Anhembi Morumbi - Laureate International Universities - Av. Deputado Benedito Matarazzo, 4050. CEP 12242-210, Parque Residencial Aquarius, São José dos Campos, SP – Brasil
E-mail: joao.theotonio@cardiovale.com.br

DOI: 10.5935/abc.20180233

Referências

1. Serpytis P, Navickas P, Lukaviciute L, Navickas A, Aranauskas R, Serpytis R, et al. Gender-based differences in anxiety and depression following acute myocardial infarction. *Arq Bras Cardiol.* 2018; 111(5):676-683
2. Moreira RO, Papelbaum M, Appolinario JC, Matos AG, Coutinho WF, Meirelles RMR, et al. Diabetes mellitus and depression: a systematic review. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2003;47(1):19-29.
3. Fráguas R, Soares SMSR, Bronstei MD. Depression and diabetes mellitus. *Rev Psiq Clín.* 2009;36(suppl 3):93-9.
4. Vural M, Acer M, Akbaş B. The scores of Hamilton depression, anxiety, and panic agoraphobia rating scales in patients with acute coronary syndrome. *Anatol J Cardiol.* 2008;8(1):43-7.
5. Farinha H, Almeida J, Aleixo AR, Oliveira H, Xavier F, Santos AL. Relationship between smoking and anxiety and depression in primary care. *Acta Med Port.* 2013;26(5):523-30.
6. Zhai L, Zhang Y, Zhang D. Sedentary behaviour and the risk of depression: a meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2015;49(11):705-9.
7. Yehuda R. Post-traumatic stress disorder. *N Engl J Med.* 2002; 346(2):108-14.
8. Sardinha A, Nardi AE, Zin WA. Ataques de pânico são realmente inofensivos? O impacto cardiovascular do transtorno de pânico. *Rev Bras Psiquiatr.* 2009;31(1):57-62.
9. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med.* 2009;71(2):171-86.
10. Swerdlow DI, Holmes MV, Kuchenbaecker KB, Engmann JE, Shah T, Sofat R, et al. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis. *Lancet.* 2012;379(9822):1214-24.



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

Utilidade da Venografia Pré-Operatória em Procedimentos de Troca de Cabos-Eletrodos ou Mudança do Modo de Estimulação

Usefulness of Preoperative Venography in Patients with Cardiac Implantable Electronic Devices Submitted to Lead Replacement or Device Upgrade Procedures

Caio Marcos de Moraes Albertini,¹ Katia Regina da Silva,¹ Joaquim Maurício da Motta Leal Filho,¹ Elizabeth Sartori Crevelari,¹ Martino Martinelli Filho,¹ Francisco Cesar Carnevale,² Roberto Costa¹

Instituto do Coração (InCor) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, SP - Brasil

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,² São Paulo, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: Obstruções venosas são frequentes em portadores de dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis (DCEI) endocárdicos, mas raramente causam problemas clínicos imediatos. A principal consequência destas lesões é a dificuldade para obtenção de via de acesso para o implante de novos cabos-eletrodos.

Objetivos: Determinar a prevalência de lesões venosas em candidatos a reoperações envolvendo o manuseio de cabos-eletrodos, e definir o papel da venografia pré-operatória no planejamento desses procedimentos.

Métodos: De abril de 2013 a julho de 2016, 100 pacientes com indicação de troca de cabos-eletrodos, ou mudança no modo de estimulação, realizaram venografia com subtração digital no período pré-operatório. As lesões venosas foram classificadas em: não significativas (< 50%), moderadas (51-70%), graves (71-99%) ou oclusivas (100%), e a circulação colateral, em ausente, discreta, moderada ou acentuada. A estratégia cirúrgica foi definida a partir do resultado deste exame. Empregou-se análise univariada para a pesquisa de fatores de risco relacionados à ocorrência dessas lesões, com nível de significância de 5%.

Resultados: Obstruções venosas moderadas foram observadas em 23%, graves em 13% e oclusões em 11% dos pacientes estudados, não sendo identificadas diferenças significativas em sua distribuição em relação ao lado do implante, ou do segmento venoso. A utilidade do exame para definição da tática operatória foi comprovada, sendo que em 99% dos casos, a estratégia cirúrgica estabelecida pode ser executada.

Conclusões: A prevalência de obstruções venosas é elevada em portadores de DCEI que serão submetidos a reoperações. A venografia é altamente indicada como exame pré-operatório para o adequado planejamento cirúrgico de procedimentos envolvendo cabos-eletrodos transvenosos previamente implantados. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(5):686-696)

Palavras-chave: Marca-passo artificial, desfibriladores implantáveis, flebografia, estenose venosa, extração de cabos-eletrodos, fatores de risco.

Abstract

Background: Venous obstructions are common in patients with transvenous cardiac implantable electronic devices, but they rarely cause immediate clinical problems. The main consequence of these lesions is the difficulty in obtaining venous access for additional leads implantation.

Objectives: We aimed to assess the prevalence and predictor factors of venous lesions in patients referred to lead reoperations, and to define the role of preoperative venography in the planning of these procedures.

Methods: From April 2013 to July 2016, contrast venography was performed in 100 patients referred to device upgrade, revision and lead extraction. Venous lesions were classified as non-significant (< 50%), moderate stenosis (51-70%), severe stenosis (71-99%) or occlusion (100%). Collateral circulation was classified as absent, discrete, moderate or accentuated. The surgical strategy was defined according to the result of the preoperative venography. Univariate analysis was used to investigate predictor factors related to the occurrence of these lesions, with 5% of significance level.

Results: Moderate venous stenosis was observed in 23%, severe in 13% and occlusions in 11%. There were no significant differences in relation to the device side or the venous segment. The usefulness of the preoperative venography to define the operative tactic was proven, and in 99% of the cases, the established surgical strategy could be performed according to plan.

Conclusions: The prevalence of venous obstruction is high in CIED patients referred to reoperations. Venography is highly indicated as a preoperative exam for allowing the adequate surgical planning of procedures involving previous transvenous leads. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(5):686-696)

Keywords: Pacemaker, implantable defibrillators, phlebography, venous stenosis, extraction of leads, risk factors.

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

Correspondência: Roberto Costa •

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, CEP 05403-900, Cerqueira César, São Paulo, SP - Brasil

E-mail: rcosta@incor.usp.br

Artigo recebido em 02/10/2017, revisado em 07/05/2018, aceito em 12/06/2018

DOI: 10.5935/abc.20180164

Introdução

Obstruções venosas são frequentes em portadores de dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis (DCEI) transvenosos, com prevalência estimada de 14 a 64%.¹⁻¹¹ Essas lesões são, na maioria das vezes, assintomáticas, embora circulação colateral visível na região torácica seja comumente encontrada. Apesar do achado de trombose venosa profunda, tromboembolia pulmonar, ou síndrome da veia cava superior em 1,6 a 12% dos casos, a dificuldade para obter via de acesso para o implante de novos cabos-eletrodos, ou de outros tipos de dispositivos transvenosos, tem sido a principal consequência dessas lesões.¹²⁻¹⁶

Estudos recentes mostram aumento do número das reoperações em que há necessidade de manuseio do território intravascular com cabos-eletrodos previamente implantados.¹⁷⁻²³ O crescimento desse tipo de procedimento se deve a três fatores principais: (1) o aumento da longevidade dos pacientes, que se relaciona diretamente a um maior tempo de permanência dos cabos-eletrodos e, consequentemente, a uma maior chance de disfunção desses componentes do sistema de estimulação; (2) o aumento das comorbidades, que levam ao incremento da ocorrência de complicações infecciosas, cujo tratamento passa, obrigatoriamente, pela remoção de todo o sistema de estimulação cardíaca artificial¹⁷⁻²³ e (3) a prevalência cada vez maior da insuficiência cardíaca grave e, por consequência, da necessidade de mudança do modo de estimulação cardíaca convencional para modos mais avançados, como o cardioversor-desfibrilador implantável (CDI) ou a terapia de ressincronização cardíaca (TRC), que exigem o implante de cabos-eletrodos adicionais.²⁴⁻²⁷

A venografia por subtração digital proporciona excelente caracterização da anatomia venosa, e tem sido considerada o padrão ouro para o estudo das lesões venosas em portadores de DCEI.^{11,28-30} Embora outras modalidades de exames de imagem sejam usadas com a mesma finalidade, como a ultrassonografia com Doppler ou imagens da recirculação do contraste em tomografia computadorizada do tórax, esses métodos não possuem a mesma precisão da venografia digital para quantificar e definir a localização das obstruções e da circulação colateral que se desenvolve.³¹⁻³⁴

O presente estudo é parte de um registro prospectivo, com dados derivados da prática assistencial, e tem por finalidade: (1) identificar a prevalência, o grau e a localização de lesões venosas em portadores de DCEI com indicação de reoperações; (2) identificar fatores predisponentes para essas alterações venográficas e, (3) definir o papel da venografia por subtração digital no planejamento das reintervenções intravasculares em indivíduos com cabos-eletrodos previamente implantados.

Métodos

Desenho do estudo e população

Trata-se de uma análise transversal derivada de uma coorte em que se estudam complicações tromboembólicas em pacientes submetidos a procedimentos de reoperação em cabos-eletrodos. Esse estudo foi realizado em um hospital cardiológico de alta

complexidade, tendo sido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição. Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

No período de abril de 2013 a julho de 2016, foram incluídos, consecutivamente, pacientes que preencheram os seguintes critérios: (1) ter DCEI implantado pelo território da veia cava superior há mais de seis meses; (2) ter de 18 a 90 anos de idade; (3) ter indicação de reoperação para implante, substituição ou remoção de cabos-eletrodos. Não foram incluídos: (1) indivíduos com creatinina > 1,5 mg/dL pelo risco de lesão renal pelo uso de contraste iodado; (2) portadores de alergia conhecida a meios de contraste iodado e (3) os que não aceitaram participar do estudo.

Em face da elevada taxa de ocorrência de lesões venosas nesses pacientes, foi definida uma amostra de conveniência de 100 pacientes para se detectar os desfechos estudados.

Desfechos do estudo

Os desfechos do estudo incluíram: (1) achado venográfico de obstruções venosas significativas e de circulação colateral, e (2) utilidade dos achados venográficos pré-operatórios no planejamento e na realização do procedimento cirúrgico.

Dinâmica do estudo

Os pacientes que apresentavam indicação de reoperação para implante de cabos-eletrodos adicionais, substituição ou remoção de cabos-eletrodos transvenosos previamente implantados, e que preenchiam os critérios de elegibilidade do estudo, foram submetidos a avaliação pré-operatória, constituída por levantamento do histórico, avaliação clínica e avaliação por exames de imagem.

A radiografia de tórax foi realizada com a finalidade de auxiliar a determinação da posição dos cabos-eletrodos em uso ou abandonados.

A avaliação do sistema venoso pela venografia por subtração digital foi feita pela aquisição das imagens por aparelho Allura DSA unit ou Allura Xper FD20 (Philips, the Netherlands), visando a avaliação bilateral das veias axilar, cefálica, subclávia, inominada (ou tronco braquiocefálico), e cava superior. A infusão contínua de contraste iodado não iônico de baixa osmolalidade (Visipaque - Iodixanol, 320 [652 mg/mL de Iodixanol], GE, Healthcare, Europe) foi feita por bomba injetora MEDRAD com volume (100 mL a 120 mL) e velocidade de infusão (10 mL/s a uma pressão de 600 psi) controlados. Todos os exames foram avaliados simultaneamente por dois especialistas: um médico especialista em Radiologia Vascular Intervencionista e um especialista em Estimulação Cardíaca Artificial.

Inicialmente, as imagens obtidas foram classificadas segundo a presença ou ausência de lesões venosas e de circulação colateral. As lesões venosas foram classificadas de acordo com o grau de estenose em: sem alteração significativa (< 50%), estenose moderada (51-70%), estenose grave (71-99%) e oclusão (100%). A circulação colateral foi classificada de acordo com o número e o calibre dos novos vasos formados em: ausente, discreta, moderada e acentuada.

Procedimentos cirúrgicos

Os procedimentos cirúrgicos foram realizados segundo as rotinas habituais da nossa Instituição, sempre sob a supervisão de anestesiológico. As operações foram agrupadas em três tipos principais: (1) Implante de novos cabos-eletrodos desacompanhado de remoção (por disfunção de cabo-eletrodo previamente implantado, ou para mudança do modo de estimulação); (2) Substituição de cabos-eletrodos com remoção de cabo previamente implantado; ou (3) Extração isolada de cabos-eletrodos.

O planejamento das operações foi feito em função do aspecto radiológico do território venoso obtido pela venografia: (1) Nos casos em que o padrão venoso foi considerado sem lesões significativas, ou com lesões moderadas, nenhum cuidado especial era tomado quanto ao implante do novo cabo-eletrodo e, da mesma forma, a decisão quanto à remoção de cabo-eletrodo desativado era feita de acordo com a opção da equipe cirúrgica; (2) Nos casos com estenoses consideradas graves ou oclusões, o planejamento cirúrgico considerou: a) avaliação criteriosa da venografia para verificação da possibilidade de uso da veia jugular interna ipsilateral; b) preparo do paciente para extração transvenosa de cabo-eletrodo para obtenção de via de acesso para o novo cabo no caso de impossibilidade do uso da veia jugular interna ipsilateral; c) reserva de materiais para tentativa de ultrapassar a lesão e realizar dilatação venosa.

A decisão de se remover ou de se abandonar "in situ" os cabos eletrodos previamente abandonados, ou aqueles que seriam desativados no procedimento cirúrgico atual, foi tomada levando-se em consideração os seguintes critérios: (1) idade e expectativa de vida do paciente; (2) número de cabos-eletrodos restantes na veia cava superior ao final do procedimento cirúrgico realizado no presente estudo; (3) risco de agravamento das lesões observadas na venografia.

Embora os critérios para definição da via de acesso e para remoção ou abandono dos cabos-eletrodos desativados tenham sido discutidos previamente com a equipe cirúrgica envolvida no estudo, a decisão final sobre como conduzir esses dois pontos cabia a esta própria equipe durante a realização do procedimento, em função dos achados intraoperatórios e dos recursos técnicos disponíveis.

Análise da concordância entre o procedimento planejado e realizado

Para aferir a concordância entre o procedimento planejado em função do aspecto da venografia e o realizado, foram consideradas três condições: (1) possibilidade de acesso ao coração pela veia subclávia sem necessidade de estratégias especiais; (2) possibilidade de acesso ao coração pela veia jugular interna ipsilateral quando havia lesão grave ou oclusão em veia subclávia; (3) necessidade de extração de cabo-eletrodo, ou de outra técnica não convencional, para obtenção de via de acesso, nos casos de lesão crítica acometendo as veias subclávia, jugular interna e tronco braquiocéfálico venoso.

Cuidados dispensados aos participantes

Os riscos associados ao presente estudo estiveram relacionados ao uso de contraste iodado. Cuidados especiais

foram tomados com o objetivo de diminuir o risco de lesões renais após a venografia por subtração digital, embora reações adversas relacionadas ao uso de contraste iodado não-iônico sejam raras. Os pacientes diabéticos, que estavam recebendo o hipoglicemiante oral cloridrato de metformina, foram orientados a suspender o uso desse medicamento por 48 horas antes da realização do exame e reiniciar seu uso 48 horas após o exame. Os casos de reações alérgicas ao contraste iodado, durante ou após os exames, foram tratados conforme o protocolo institucional de reações alérgicas ao uso de contraste.

Coleta eletrônica e gerenciamento dos dados

Os dados demográficos, clínicos e cirúrgicos obtidos foram armazenados em banco de dados desenvolvido no sistema REDCap (*Research Electronic Data Capture*)³⁵ que se encontra hospedado no servidor da nossa Instituição.

Variáveis estudadas e análise estatística

Foram analisadas como variáveis independentes para o risco de ocorrência dos desfechos estudados: os dados demográficos, os dados clínicos basais pré-operatórios, o tipo de DCEI, e o tipo de procedimento realizado.

Os dados cadastrados no banco de dados (REDCap) foram exportados em formato de planilhas Excel (*Microsoft Excel*) e analisados pelo programa SAS (*Statistical Analysis System*).

Inicialmente, todas as variáveis foram analisadas descritivamente. Para as quantitativas, essa análise foi feita mediante observação dos valores mínimos e máximos, do cálculo de médias, do desvio padrão e mediana. Para as variáveis qualitativas, foram calculadas as frequências absolutas e relativas. Para a comparação de médias, foi utilizado o teste t de Student, e para testar a homogeneidade entre as proporções das variáveis, empregou-se o teste qui-quadrado. O nível de significância adotado nos testes estatísticos foi de 5%.

Os desfechos do estudo foram descritos segundo frequências absolutas e relativas. O cálculo da *Odds Ratio* (OR) e seus respectivos intervalos de confiança de 95% foram utilizados como medida de efeito entre as variáveis de exposição e o desenvolvimento dos desfechos.

Resultados

Dos 289 pacientes que receberam a indicação de procedimentos de reoperação envolvendo o manuseio de cabos-eletrodos, 100 foram incluídos no presente estudo. (Figura 1)

Nesta população houve equilíbrio entre os gêneros, predominância da raça branca (82%), e idade média de $58,5 \pm 15,1$ anos, com mediana de 60. A maioria dos indivíduos estudados era oligossintomática para insuficiência cardíaca (77%), com fração de ejeção média do ventrículo esquerdo de $53,4 \pm 15,5$, sendo que em 39% deles não foi identificada doença cardíaca estrutural. Apenas 20% dos casos não apresentavam comorbidades. Um terço desta população estava em uso de antiplaquetário, enquanto anticoagulantes eram utilizados por 12% dos pacientes. (Tabela 1)

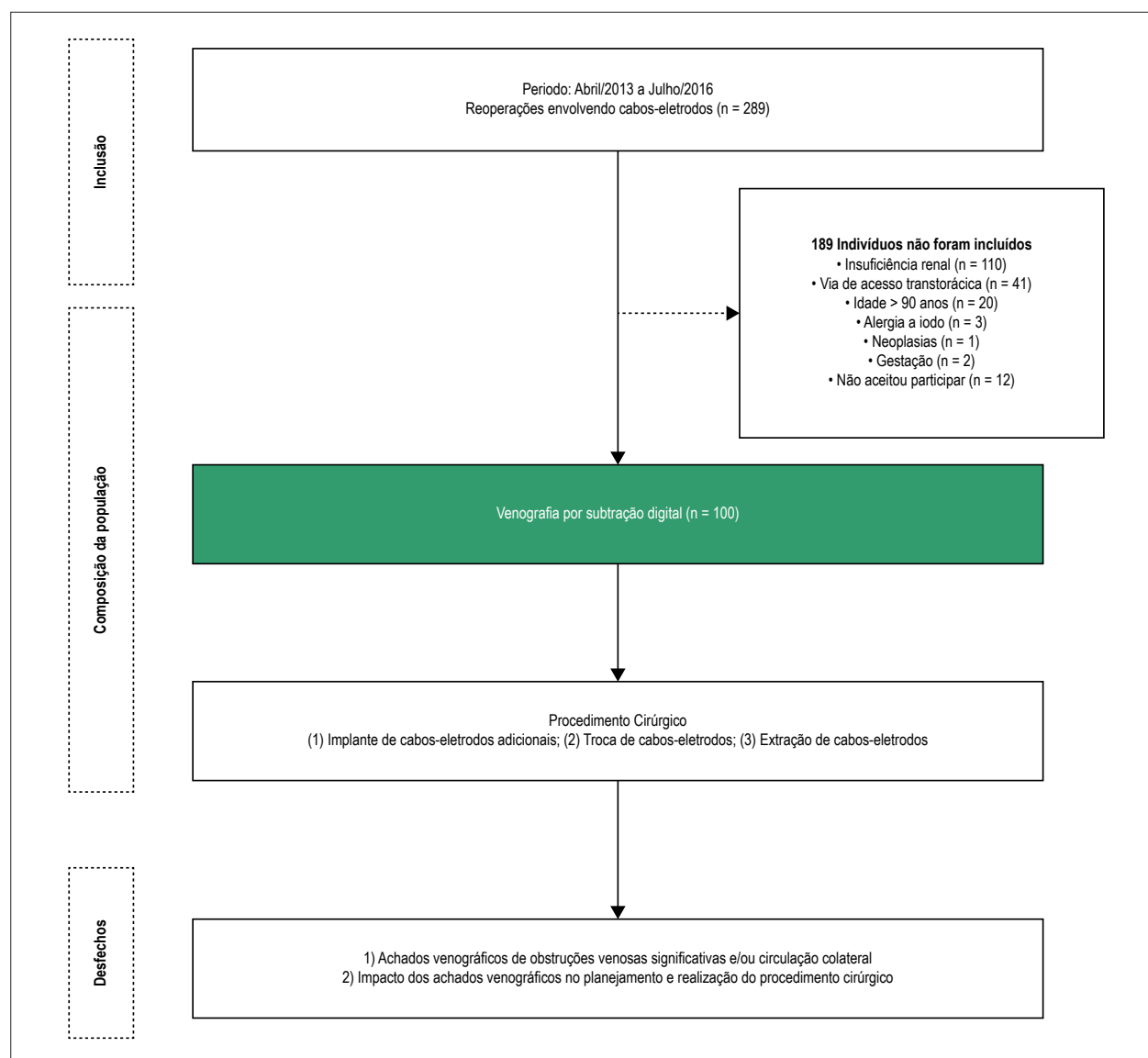


Figura 1 – Composição da população estudada e fases do estudo.

Houve equilíbrio entre o número de casos de dispositivos implantados no lado direito (48%) ou no lado esquerdo (52%). Foi possível observar, entretanto, diferenças marcantes com relação ao tempo de implante que, em média, foi de $14,3 \pm 6,1$ anos para o lado direito, e $8,0 \pm 7,9$ anos para o lado esquerdo, e quanto ao tipo de dispositivo, com predomínio de marca-passos convencionais no lado direito, e maior distribuição entre os quatro tipos de dispositivos no lado esquerdo. (Tabela 2)

Resultados da venografia por subtração digital

A análise das venografias demonstrou que 47 pacientes apresentavam lesões venosas significativas, e que em 36 havia circulação colateral venosa. Obstruções venosas moderadas foram observadas em 23 exames, graves em 13 e oclusões

em 11. Dentre os 53 pacientes sem obstruções significativas (< 50% da luz do vaso), somente 4 apresentavam circulação colateral. Por outro lado, dos 24 indivíduos com lesão venosa considerada grave ou com oclusão venosa, apenas 2 não apresentavam circulação colateral na venografia. Observou-se, portanto, que o achado de circulação colateral na venografia foi um forte marcador da presença de lesão venosa, aumentando em 4,9 vezes a taxa de prevalência (IC 95% 3,05 - 8,10; $p < 0,0001$) dessas lesões. (Figuras 2 e 3)

A despeito das diferenças do tempo de implante e dos tipos de dispositivos implantados, houve equilíbrio entre o achado de lesões venosas ($p = 0,865$) e de circulação colateral ($p = 0,715$) nos pacientes com dispositivos implantados nos lados direito e esquerdo. Independentemente do lado em que o DCEI estivesse implantado, as veias subclávias e a transição das veias subclávia para o tronco braquiocéfálico

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas dos participantes da pesquisa

Características Demográficas e Clínicas Básais	
Gênero masculino, n (%)	48%
Idade (anos), média ± DP	58,5 ± 15,1
Raça branca, n (%)	82%
Índice de massa corpórea, média ± DP	25,7 ± 3,2
Classe Funcional (NYHA), n (%)	
I	40%
II	37%
III	23%
Doença cardíaca estrutural, n (%)	
Nenhuma	39%
Doença de Chagas	23%
Cardiopatia isquêmica	8%
Cardiopatia não-isquêmica	24%
Outra	6%
Comorbidades associadas	
Nenhuma	20%
Hipertensão arterial sistêmica	62%
Diabetes	17%
Dislipidemia	33%
Doença arterial coronariana	9%
Valvopatia	7%
Tabagismo (atual)	1%
Tabagismo (prévio)	9%
Medicamentos em uso, n (%)	
Antiplaquetários	33%
Anticoagulantes orais	12%
Estatinas	39%
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (%) média ± DP	53,4 ± 15,5

DP: desvio padrão; NYHA: New York Heart Association.

foram as regiões mais acometidas por lesões significativas (Tabela 3). Não foram identificadas lesões significativas na veia cava superior.

Indicação para o procedimento cirúrgico

O principal motivo para a realização do procedimento cirúrgico foi a disfunção de cabos-eletrodos para 71 pacientes. Mudança do modo de estimulação foi a causa da reoperação em 25 casos. Em apenas 4 pacientes a operação foi motivada exclusivamente pela necessidade de remover cabos-eletrodos. (Tabela 4)

Remoção de cabo-eletrodo foi realizada em 52 pacientes. Extração transvenosa com dilatadores mecânicos ou energizados foi realizada em 36 pacientes, enquanto que remoção pela simples tração do cabo-eletrodo foi realizada

em apenas 16 casos. Ao final da operação, apenas 4 pacientes permaneceram sem nenhum cabo-eletrodo transvenoso implantado, sendo que a maioria (90%) dos casos ficou com dois ou três cabos no território venoso.

Utilidade da venografia para a definição do planejamento cirúrgico

Houve concordância entre a estratégia cirúrgica estabelecida pela análise da venografia por subtração digital e o procedimento cirúrgico realizado em 99 dos 100 pacientes operados. A falta de concordância, que ocorreu em um único paciente, foi decorrente de erro na classificação do grau de uma lesão na veia subclávia direita, que foi considerada moderada no pré-operatório e que, durante a operação, verificou-se tratar de uma lesão sub-oclusiva. (Tabela 5)

Em todos os casos estudados, o planejamento cirúrgico foi embasado pelos achados da venografia pré-operatória. Dentre os 53 sem lesão significativa, optou-se simplesmente pelo implante de novos cabos-eletrodos sem a remoção de cabos antigos em 28 casos, e pelo implante de novos cabos associado à remoção de cabos antigos, para evitar superpopulação, em 22 casos. Houve remoção completa do sistema nos outros 3 casos.

No sentido contrário, dos 23 casos em que foi diagnosticada estenose moderada, optou-se pelo implante dos novos cabos associado à extração de cabos antigos em 14 casos, enquanto que a opção de implante de novos cabos com a manutenção dos cabos antigos foi adotada em apenas 9.

Nos 24 casos em que havia necessidade de implante de novo cabo-eletrodo e onde foi diagnosticada estenose grave ou oclusão venosa, o achado da venografia demonstrou que em 13 casos, a veia jugular interna e o tronco braquiocéfálico ipsilaterais do implante estavam livres de obstruções. Destes 13 casos, em apenas 2, por serem pacientes jovens, foi programado procedimento de extração transvenosa, para evitar superpopulação de cabos-eletrodos. Dos 11 casos em que não foi realizada extração, a veia jugular interna foi a via de acesso utilizada em 5 deles. Nos outros 5 casos, foi possível ultrapassar a lesão da veia subclávia com o auxílio de guias hidrofílicos 0,14". Dos 8 casos em que a veia jugular interna não era utilizável como via de acesso, pela existência de obstrução do tronco braquiocéfálico venoso ipsilateral, em apenas 1 caso a equipe médica optou por realizar novo implante contralateral. Nos demais (7 casos) a opção para obtenção de via de acesso foi a extração transvenosa.

Remoção de cabo-eletrodo sem o implante de novos cabos foi realizada em apenas 4 casos: em 3, para tratamento de infecção relacionada ao dispositivo, e em 1 caso para a retirada de cabo-eletrodo ventricular disfuncional que estava gerando ruído em um CDI. Neste último, a venografia mostrava oclusão venosa.

Fatores Prognósticos para a ocorrência de alterações venográficas

Apesar da elevada taxa de aparecimento de desfechos venográficos nos pacientes estudados, não foi possível identificar variável demográfica, clínica, ou do sistema de estimulação implantado previamente, que pudesse estar relacionada ao

Tabela 2 – Características do dispositivo cardíaco em uso no momento da inclusão no estudo segundo o lado do implante

Características do DCEI prévio	Lado direito (n = 48)	Lado esquerdo (n = 52)	p
Tipo de DCEI em uso no momento da inclusão, n (%)			
Marca-passo convencional	45	31	< 0,001 ⁽¹⁾
CDI convencional	1	18	
TRC	1	1	
TRC-D	1	2	
Número total de cabos-eletrodos transvenosos, n (%)			
Apenas um	10	12	0,306 ⁽¹⁾
Dois	33	37	
Três	4	3	
Quatro	1	-	
Tempo de uso dos cabos-eletrodos transvenosos, anos			
Média ± DP	14,3 ± 6,1	8,0 ± 7,9	0,075 ⁽²⁾
Variação	5 - 37	1 - 32	

DCEI: dispositivo cardíaco eletrônico implantável; CDI: cardioversor-desfibrilador implantável; TRC: terapia de ressincronização cardíaca; TRC-D: terapia de ressincronização cardíaca associada ao cardioversor-desfibrilador implantável. ⁽¹⁾ Teste qui-quadrado; ⁽²⁾ Teste t de Student.

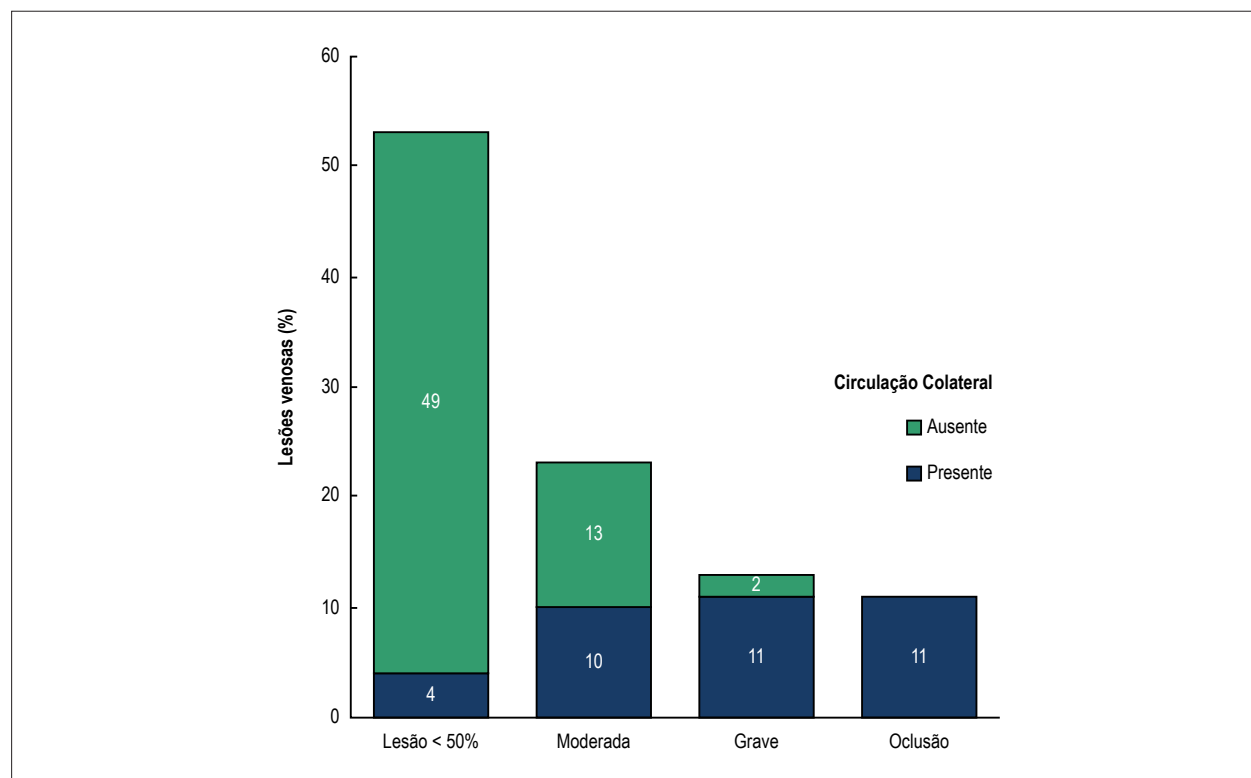


Figura 2 – Distribuição dos quatro tipos de lesão venosa e suas associações com a presença de circulação colateral.

aparecimento de lesões venosas significativas e/ou de circulação colateral. Foram testadas como prováveis fatores prognósticos: gênero, idade no momento do estudo venográfico, cardiopatia de base, classe funcional para insuficiência cardíaca, uso de

anticoagulantes orais e antiplaquetários, ter cabo-eletrodo de CDI, lado do DCEI, tempo de implante do DCEI, número de cabos-eletrodos implantados, fração de ejeção do ventrículo esquerdo, e procedimentos prévios de reoperação. (Figura 4)

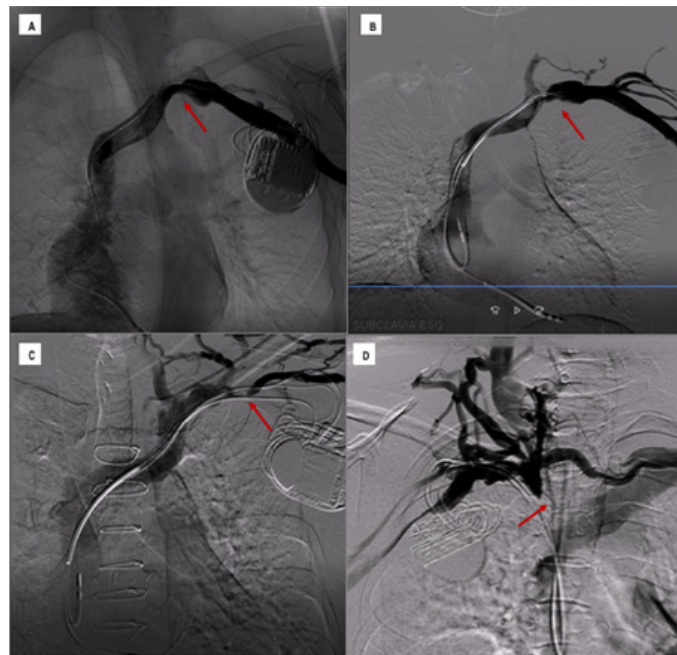


Figura 3 – Classificação das lesões venosas e da circulação colateral. Exemplos de cada um dos quatro tipos de lesão, segundo a classificação adotada no estudo. Figura 3A: lesão não significativa, caracterizada por obstrução menor do que 50% da luz do vaso e ausência de circulação colateral; Figura 3B: lesão moderada, que acomete de 51 a 70% do vaso, com circulação colateral discreta; Figura 3C: lesão grave, comprometendo de 71 a 99% do vaso com circulação colateral moderada; Figura 3D: oclusão venosa com circulação colateral acentuada.

Discussão

Obstruções venosas raramente causam problemas clínicos imediatos. Entretanto, quando o implante de novos cabos-eletrodos é necessário, a presença dessas lesões pode tornar o procedimento impossível de ser realizado por técnicas convencionais. Assim, a venografia por subtração digital tem sido o exame mais utilizado porque permite a identificação precisa do grau e da localização das lesões venosas, possibilitando um adequado planejamento da estratégia cirúrgica.^{11,28-30}

A alta prevalência de indivíduos com lesões consideradas significativas no presente estudo foi compatível à de outras experiências relatadas na literatura.¹⁻¹¹ Independentemente do grau das lesões, sua distribuição foi equilibrada, nas veias subclávias, nos troncos braquiocéfálicos venosos, ou nas regiões de transição dessas veias.

Apesar das particularidades que existem entre a anatomia das veias que drenam o lado esquerdo e o lado direito do tórax, o estudo venográfico não identificou diferenças significativas na frequência de aparecimento, no grau de estenose, ou na localização das lesões entre os dois lados. Houve diferença, entretanto, no tempo médio da permanência dos cabos-eletrodos, que foi maior nos pacientes em que o dispositivo estava implantado do lado direito, o que poderia ter aumentado a taxa de ocorrência de lesões no território direito. Por outro lado, a despeito do equilíbrio entre a quantidade de cabos-eletrodos

implantados, o número de cabos-eletrodos de desfibrilador, que é considerado fator de risco para lesões venosas, foi significativamente maior nos casos em que o DCEI estava implantado do lado esquerdo.^{1-4,8}

A forte associação entre a presença de circulação colateral e a de lesões venosas graves ou oclusivas, que foi observada no presente estudo, é de grande utilidade para a interpretação das venografias. Essa informação nos permite afirmar que, sempre que se observe a presença de circulação colateral, torna-se imperiosa a pesquisa cuidadosa de lesões de difícil definição. Neste sentido, sugerimos a manutenção de imagens dinâmicas do estudo venográfico, que permitem que seja acompanhado o trajeto que o contraste percorreu. Frequentemente o contraste, passando exclusivamente pela circulação colateral, preenche completamente a luz venosa logo após a lesão crítica, fazendo com que esta não seja corretamente detectada em imagens estáticas.

A elevada taxa de pacientes com lesões graves ou oclusivas observadas no presente estudo, o que é concordante com dados da literatura, demonstrou a importância da venografia para o planejamento cirúrgico. Nos casos em que não foram identificadas lesões venosas significativas, a equipe cirúrgica pode planejar o procedimento, indicando ou não a extração dos cabos desativados, em função exclusivamente de fatores como a idade do paciente, ou o número de cabos-eletrodos que restariam no território venoso. Por outro lado, em pacientes em que foram observadas lesões moderadas, a equipe médica pode programar a extração dos cabos-eletrodos, na

Tabela 3 – Distribuição dos achados venográficos segundo o lado do DCEI e a localização anatômica da lesão

Achados venográficos	Lado direito (n = 48)	Lado esquerdo (n = 52)
Exame normal / lesões discretas (< 50% da luz do vaso)		
Veia subclávia	37	43
Transição da veia subclávia com a veia inominada	46	44
Veia inominada	42	46
Junção da veia inominada com a veia cava superior	33	46
Estenose moderada		
Veia subclávia	4	5
Transição da veia subclávia com a veia inominada	-	4
Veia inominada	1	2
Junção da veia inominada com a veia cava superior	8	2
Estenose grave		
Veia subclávia	3	2
Transição da veia subclávia com a veia inominada	2	3
Veia inominada	1	1
Junção da veia inominada com a veia cava superior	3	3
Oclusão venosa		
Veia subclávia	4	2
Transição da veia subclávia com a veia inominada	-	1
Veia inominada	4	3
Junção da veia inominada com a veia cava superior	4	1
Circulação colateral		
Ausente	19	29
Discreta	13	7
Moderada	5	8
Acentuada	11	8

Tabela 4 – Características dos procedimentos cirúrgicos realizados no estudo

Características dos Procedimentos Cirúrgicos	n = 100
Procedimento realizado, (%)	
Implante de cabo-eletrodo adicional sem remoção de cabo-eletrodo previamente implantado	48
Implante de cabo-eletrodo adicional com remoção de cabo-eletrodo previamente implantado	48
Somente remoção de cabo-eletrodo	4
Número total de cabos-eletrodos transvenosos ao final do procedimento, (%)	
Nenhum	4
Um	6
Dois	41
Três	42
Quatro	7
Lado do dispositivo cardíaco implantável ao final do procedimento, n (%)	
Direito	45
Esquerdo	54
Subxifoide	1

Tabela 5 – Concordância entre a estratégia cirúrgica definida com o auxílio da venografia pré-operatória e o procedimento cirúrgico realizado

Planejamento cirúrgico	Casos planejados	Casos realizados
• Estenose venosa < 50% a estenose moderada Acesso direto pela veia subclávia/ cefálica	76	75
• Estenose grave ou oclusão, com veia jugular e/ou tronco braquiocéfálico sem lesões obstrutivas Acesso pela veia jugular interna	11	11
• Estenose grave ou oclusão, com veia jugular e/ou tronco braquiocéfálico com lesões obstrutivas Extração de cabos-eletrodos	13	14

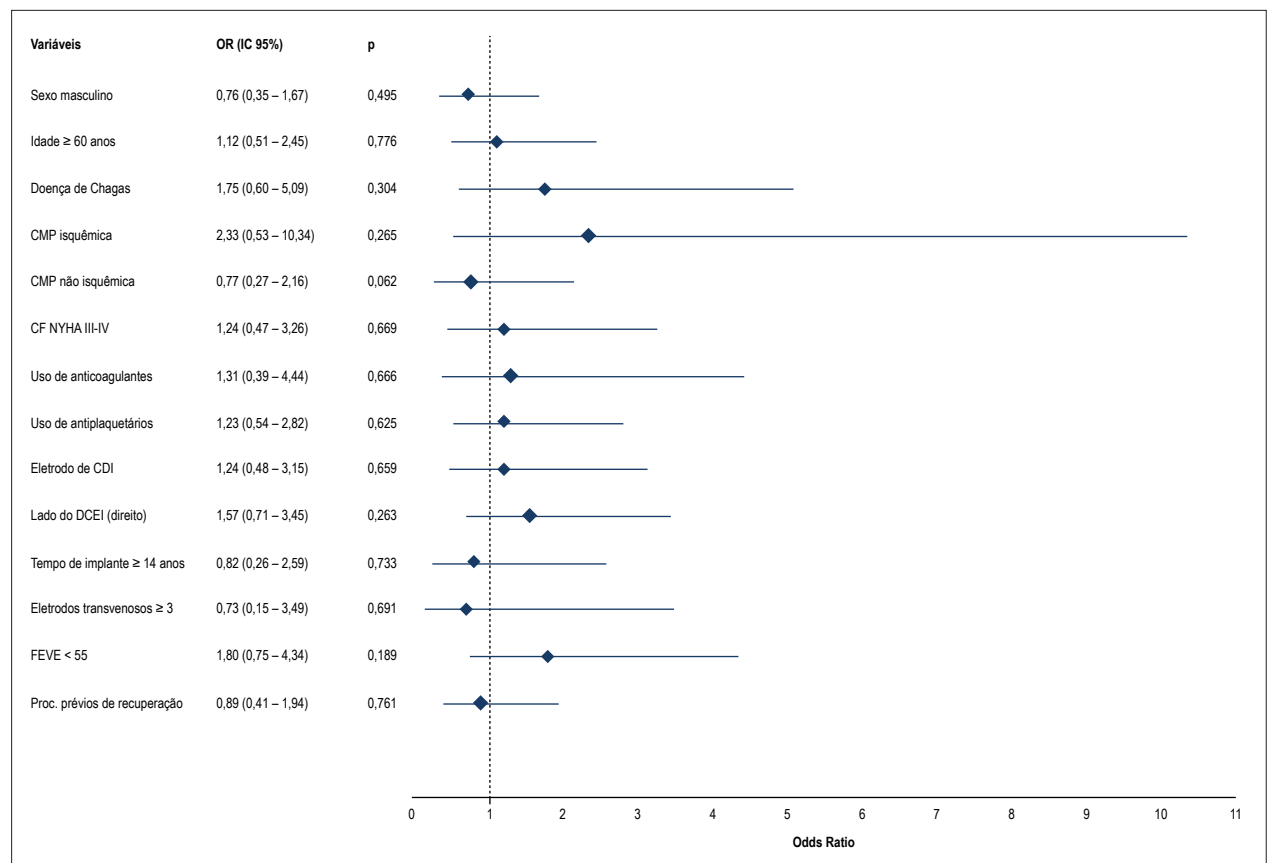


Figura 4 – Fatores de risco para a ocorrência de lesões venosas significativas (> 50% de obstrução luminal) e/ ou presença de circulação colateral.

expectativa de evitar que a superpopulação de cabos viesse a causar agravamento das obstruções. E, finalmente, nos casos em que foram observadas lesões venosas graves ou oclusivas, o conhecimento da anatomia venosa foi fundamental para o planejamento cirúrgico, por orientar a possibilidade do uso da veia jugular ipsilateral, ou a necessidade de extração de cabo-eletrodo para obtenção de via de acesso.

Por ter causa multifatorial, a literatura é controversa quanto à definição de fatores preditores da ocorrência de complicações tromboembólicas em portadores de DCEI.^{2-11,36,37} Neste sentido, a ausência de fatores de risco para lesões venosas encontrada na presente amostra confirma

a importância do estudo venográfico pré-operatório em pacientes que necessitam reoperações em cabos-eletrodos, uma vez que não foi possível identificar subgrupo de indivíduos menos sujeito às obstruções venosas.

Limitações do estudo

Mesmo sendo parte de um registro prospectivo derivado da prática assistencial, em função dos critérios de não-inclusão considerados, as conclusões do presente estudo não podem ser estendidas para crianças, indivíduos com mais de 90 anos e portadores de disfunção renal com níveis de creatinina sérica maior que 1,5 mg/dL.

No que se refere à taxa de alterações venosas encontradas e seus fatores predisponentes, a presente análise tem as mesmas limitações dos estudos transversais, uma vez que foram avaliados em um único momento.

Conclusões

A prevalência elevada de obstruções graves ou de oclusões venosas em portadores de DCEI dificulta, em número considerável de pacientes, o implante transvenoso de novos cabos-eletrodos. Algumas vezes o uso de técnicas não convencionais, como a extração de cabo-eletrodo para obtenção de acesso, pode ser obrigatório. A falta de fatores predisponentes e a ausência de sinais clínicos de obstrução venosa, que ocorrem na maioria dos pacientes que apresentam lesões graves ou oclusivas, dificultam o planejamento cirúrgico antecipado. Assim, a venografia por subtração digital se mostra de grande utilidade para a definição da estratégia cirúrgica em reoperações para revisão de cabos-eletrodos ou para mudança de modo de estimulação em indivíduos com DCEI. O achado de vasos colaterais neste exame tem alto valor preditivo para o diagnóstico de lesões graves e oclusivas.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Redação do manuscrito: Albertini CMM, Silva KR, Costa R; Obtenção de dados: Albertini CMM, Leal Filho JMM, Crevelari ES; Análise e

interpretação dos dados: Albertini CMM, Silva KR, Leal Filho JMM, Costa R; Análise estatística: Silva KR; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Albertini CMM, Silva KR, Martinelli Filho M, Carnevale FC, Costa R.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela FAPESP e CAPES.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Caio Marcos de Moraes Albertini pelo Instituto do Coração – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Comissão para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo sob o número de protocolo 0730/11. 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. Mond HG, Crozier I. The Australian and New Zealand cardiac pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator survey: calendar year 2013. *Heart Lung Circ.* 2015;24(3):291-7.
2. Oginozawa Y, Abe H, Nakashima Y. The incidence and risk factors for venous obstruction after implantation of transvenous pacing leads. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2002;25(11):1605-11.
3. Costa SS, Scalabrini Neto A, Costa R, Caldas JG, Martinelli Filho M. Incidence and risk factors of upper extremity deep vein lesions after permanent transvenous pacemaker implant: a 6-month follow-up prospective study. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2002;25(11):1301-6.
4. Lickfett L, Bitzen A, Arepally A, Nasir K, Wolpert C, Jeong KM et al. Incidence of venous obstruction following insertion of an implantable cardioverter defibrillator. A study of systematic contrast venography in patient presenting for their first elective ICD generator replacement. *Europace.* 2004;6(1):25-31.
5. Van Rooden CJ, Molhoek SG, Rosendaal FR, Schalij MJ, Meinders AE, Huisman MV. Incidence and risk factors of early venous thrombosis associated with permanent pacemaker leads. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2004;15(11):1258-62.
6. Rozmus G, Daubert JP, Huang DT, Rosero S, Hall B, Francis C. Venous thrombosis and stenosis after implantation of pacemakers and defibrillators. *J Interv Card Electrophysiol.* 2005;13(1):9-19.
7. Korkeila P, Nyman K, Ylitalo A, Koistinen J, Karjalainen P, Lund J, et al. Venous obstruction after pacemaker implantation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2007;30(2):199-206.
8. Haghighi M, Nikoo MH, Fazelifar AF, Alizadeh A, Emkanjoo Z, Sadr-Ameli MA. Predictors of venous obstruction following pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator implantation: a contrast venographic study on 100 patients admitted for generator change, lead revision, or device upgrade. *Europace.* 2007;9(5):328-32.
9. Costa R, Silva KR, Rached RA, Martinelli Filho M, Carnevale FC, Moreira LFP, Stolf NAG. Prevention of venous thrombosis by warfarin after permanent transvenous leads implantation in high-risk patients. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2009;32(Suppl 1):S247-51.
10. Pieper CC, Weis V, Fimmers R, Rajab I, Linhart M, Schild HH, et al. Venous obstruction in asymptomatic patients undergoing first implantation or revision of a cardiac pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator: A Retrospective Single Center Analysis. *RoFo.* 2015;187(11):1029-35.
11. Boczar K, Zabek A, Haberk K, Hardzina M, Debski M, Rydlewska A, et al. Venous stenosis and occlusion in the presence of endocardial leads. *Adv Clin Exp Med.* 2016;25(1):83-91.
12. Lin CT, Kuo CT, Lin KH, Hsu TS. Superior vena cava syndrome as a complication of transvenous permanent pacemaker implantation. *Jpn Heart J.* 1999;40(4):477-80.
13. Sbragia P, Nait-Saïdi L, Trigano JA, Saadian A, Barnay P, Lévy S. Intracardiac thrombosis and pulmonary embolism complicating pacemaker leads for cardiac resynchronization therapy. *J Interv Card Electrophysiol.* 2003;9(1):25-7.
14. Aryana A, Sobota KD, Esterbrooks DJ, Gelbman AI. Superior vena cava syndrome induced by endocardial defibrillator and pacemaker leads. *Am J Cardiol.* 2007;99(12):1765-7.
15. Noheria A, Ponamgi SP, Desimone C V, Vaidya VR, Aakre CA, Ebrille E, et al. Pulmonary embolism in patients with transvenous cardiac implantable electronic device leads. *Europace.* 2015;18(2):246-52.

16. Korkeila P, Mustonen P, Koistinen J, Nyman K, Ylitalo A, Karjalainen P, et al. Clinical and laboratory risk factors of thrombotic complications after pacemaker implantation: a prospective study. *Europace*. 2010;12(6):817-24.
17. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS - Secretaria Executiva. [Citado em 2017 dez 12]. Disponível em: <http://w3.datasus.gov.br/datasus/datasus.php>
18. Li X, Ze F, Wang L, Li D, Duan J, Guo F, et al. Prevalence of venous occlusion in patients referred for lead extraction: implications for tool selection. *Europace*. 2014;16(12):1795-9.
19. Harrison JL, Prendergast BD, Sandoe JA. Guidelines for the diagnosis, management and prevention of implantable cardiac electronic device infection. *Heart*. 2015;101(4):250-2.
20. Uslan DZ, Sohail MR, St Sauver JL, Friedman PA, Hayes DL, Stoner SM, et al. Permanent pacemaker and implantable cardioverter defibrillator infection: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2007;167(7):669-75.
21. Klug D, Balde M, Pavin D, Hidden-Lucet F, Clementy J, Sadoul N, et al. PEOPLE Study Group. Risk factors related to infections of implanted pacemakers and cardioverter-defibrillators: results of a large prospective study. *Circulation*. 2007;116(12):1349-55.
22. de Oliveira JC, Martinelli M, Nishioka SA, Varejão T, Uipe D, Pedrosa AA, et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis before the implantation of pacemakers and cardioverter-defibrillators: results of a large, prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;1(1):29-34.
23. Greenspon AJ, Patel JD, Lau E, Ochoa JA, Frisch DR, Ho RT, et al. 16-year trends in the infection burden for pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators in the United States 1993 to 2008. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(10):1001-6.
24. Martinelli M, Lorga A, Fagundes AA, Barros ARC, De Paola AAV, Pedrosa A, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes Brasileiras de Dispositivos Cardíacos Eletrônicos Implantáveis (DCEI). *Arq Bras Cardiol*. 2007;89(6):e210-37.
25. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA 3rd, Freedman RA, Gettes LS, et al. American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Heart Rhythm Society. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2013;127(3):e283-352.
26. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, et al. 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace*. 2013;15(8):1070-118.
27. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, et al.; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):e240-327.
28. Marx E, Schulte HD, Balau J, Buyusch KH. Phlebographic and clinical early and late findings in transvenously implanted pacemaker electrodes. *Z Kreislaufforsch*. 1972;61(2):115-23.
29. Stoney WS, Addlestone RB, Alford WC Jr, Burrus GR, Frist RA, Thomas CS Jr. The incidence of venous thrombosis following long term transvenous pacing. *Ann Thorac Surg*. 1976;22(2):166-70.
30. Fritz T, Richeson JF, Fitzpatrick P, Wilson G. Venous obstruction: a potential complication of transvenous pacemaker electrodes. *Chest*. 1983;83(3):534-9.
31. Mustafa BO, Rathbun SW, Whitsett TL, Raskob GE. Sensitivity and specificity of ultrasonography in the diagnosis of upper extremity deep vein thrombosis: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2002; 25:162(4):401-4.
32. Baarslag HJ, van Beek EJ, Koopman MM, Reekers JA. Prospective study of color duplex ultrasonography compared with contrast venography in patients suspected of having deep venous thrombosis of the upper extremities. *Ann Intern Med*. 2002;136(12):865-72.
33. Bettmann MA. Noninvasive and venographic diagnosis of deep vein thrombosis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 1988;11(Suppl):S15-20.
34. Baldt MM, Zontsich T, Kainberger F, Fleischmann G, Mostbeck G. Spiral CT evaluation of deep venous thrombosis.
35. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JC. Research electronic data capture (REDCAP) – A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform*. 2009;42(2):377-81.
36. Hosoda J, Toshiyuki I, Matsumoto K, Sugano T, Ishigami T, Kimura K, et al. Clinical significance of collateral superficial vein across clavicle in patients with cardiovascular implantable electronic device. *Circ J*. 2014;78(8):1846-50.
37. Abu-El-Haija B, Bhavre P, Campbell D, Mazur A, Hodgson-Zingman D, Cotarlan V, et al. Venous stenosis after transvenous lead placement: A Study of Outcomes and Risk Factors in 212 Consecutive Patients. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(8):e001878



Reintervenção em Sistemas de Estimulação Cardíaca Artificial

Reintervention in Artificial Cardiac Pacing Systems

Silas dos Santos Galvão Filho

Centro Avançado de Ritmologia e Eletrofisiologia (CARE), São Paulo, SP - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Utilidade da Venografia Pré-Operatória em Procedimentos de Troca de Cabos-Eletrodos ou Mudança do Modo de Estimulação

A reintervenção em sistemas de estimulação cardíaca artificial que envolva abordagem de eletrodos, quer para implante de um novo e/ou extração de antigos, é na maioria das vezes um procedimento difícil e com maiores possibilidades de complicações. Desde o início da utilização da via endocárdica transvenosa pelos sistemas de estimulação cardíaca artificial, os cabos-eletrodos mostraram-se mais vulneráveis às complicações,¹ contudo quando se trata de reintervenção as complicações são bem mais frequentes.

A prevalência significativa das obstruções venosas² e consequente dificuldade em se obter novos acessos, a complexidade da extração percutânea de cabos-eletrodos antigos,³ além da maior prevalência de infecções operatórias,⁴ são algumas das complicações que determinam a maior complexidade das reintervenções.

O trabalho "Utilidade da Venografia Pré-Operatória em Procedimentos de Troca de Cabos-Eletrodos ou Mudança do Modo de Estimulação"⁵ chama atenção para esse problema que é crescente,⁶ a medida que os dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis utilizam mais cabos-eletrodos e aumentam a expectativa de vida de seus portadores, além de destacar a importância da venografia prévia para programar a estratégia de abordagem. No presente estudo, cerca de 1/4 dos pacientes submetidos a reintervenção apresentaram obstruções venosas graves ou oclusões. Nesses casos, quando é necessário implante de um novo cabo-eletrodo, a extração de eletrodos antigos pode ser absolutamente necessária para se obter o acesso.

Palavras-chave

Eletrodos Implantados; Complicações Intraoperatórias; Ablação por Cateter; Marca-Passo Artificial//tendências; Arritmias Cardíacas.

Correspondência: Silas dos Santos Galvão Filho •

Rua Martiniano de Carvalho, 864/702. CEP 01321-000, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: sdsantos@uol.com.br

DOI: 10.5935/abc.20180222

A exploração do sistema venoso através de venografia, pode ser realizada no transoperatório, contudo, o conhecimento prévio de eventuais obstruções, permite melhor programação do procedimento cirúrgico, com solicitação prévia de materiais especiais, como sistemas de bainhas (mecânicas ou energizadas a laser) para extração de cabos-eletrodos, que devem estar sempre disponíveis nesses casos. Além disso, considerando-se os valores desses materiais especiais, é muito importante no mundo real e em nosso meio, ter autorização prévia das operadoras de saúde para utilizá-los, determinando previsibilidade de custos e minimizando problemas na cobrança do procedimento. A concordância entre o procedimento cirúrgico programado e o efetivamente realizado, que ocorreu no estudo em 99% dos casos, reforça fortemente a importância da venografia prévia na programação dos procedimentos de reintervenção.

A falta de conhecimento de obstruções venosas nas reintervenções, propicia indisponibilidade de sistemas de extração de eletrodos durante o procedimento, sendo que nos casos que necessitam de implante de novo(s) eletrodo(s) e não se consegue acesso, o implante do sistema de estimulação cardíaca artificial contralateral com abandono dos cabos-eletrodos antigos, pode ser a única opção. Todavia o aumento do tempo cirúrgico com consequência de maior risco de infecção, além da superpopulação de eletrodos, são inconvenientes consideráveis dessa conduta.

Os avanços tecnológicos com o desenvolvimento de sistemas de marca-passos sem eletrodos (*Leadless pacemaker*) vão, no futuro, equacionar os problemas com os eletrodos transvenosos. Entretanto o estágio atual dessa tecnologia^{7,8} com dispositivos mono câmaras, ainda não é capaz, na maioria dos casos, de dispensar os sistemas de estimulação cardíaca artificial tradicionais de dupla câmara com eletrodos, pressupondo que ainda vamos nos deparar durante muito tempo com essas situações.

Sendo um dos mais difíceis e delicados procedimentos cirúrgicos da área de estimulação cardíaca artificial, as reintervenções em cabos-eletrodos precisam ser muito bem programadas, além da alta expertise do cirurgião/ritmologista. Nesse sentido, a venografia prévia ao procedimento é muito importante, como foi bem demonstrado por esse artigo.

Referências

1. de Voog WG. Pacemaker leads: performance and progress. *Am J Cardiol.* 1999;83(5B):187D-191D.
2. Santini M, Di Fusco SA, Santini A, Magris B, Pignalberi C, Aquilanis S, et al. Prevalence and predictor fator of severe venous obstruction after cardiovascular electronic device implantation. *Europace* 2016;18(8):1220-6.
3. Barakat AF, Wazni OM, Tarakji K, Saliba WJ, Nimri N, Rickard J, et al. Transvenous lead extraction at the time of cardiac implantable electronic device upgrade: complexity, safety and outcomes. *Heart Rhythm* 2017;14(12):1807-11.
4. Voigt A, Shalaby A, Saba S. Continued rise in rates of cardiovascular electronic device infection in the United States: temporal trends and causative insights. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010;33(4):414-9.
5. Albertini CMM, Silva KR, Motta Leal Filho JMM, Crevelari ES, Martinelli Filho M, Carnevale FC, et al. Utilidade da Venografia Pré-Operatória em Procedimentos de Troca de Cabos-Eletrodos ou Mudança do Modo de Estimulação. *Arq Bras Cardiol.* 2018; 111(5):686-696.
6. Greenspon AJ, Patel JD, Lau E, Ochoa JA, Frisch DR, Ho RT, et al. Trends in permanent pacemaker implantation in the United States from 1993 to 2009: increasing complexity of patients and procedures. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(16):1540-5.
7. Reddy VV, Exner DV, Cantillon DJ, Doshi R, Bunch TJ, Tomassoni GF, et al. Percutaneous Implantation of an Entirely Intracardiac Leadless Pacemaker. *N Engl J Med.* 2015;373(12):1225-35.
8. Reynolds D, Duray GZ, Omar R, Soejima K, Neuzil P, Zhang S, et al. A Leadless Intracardiac Transcatheter Pacing System. *N Engl J Med.* 2016;374(6):533-41.



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

Vasodilatação e Redução da Pressão Arterial Sistólica após uma Sessão de Treinamento Intervalado de Alta Intensidade em Pacientes com Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada

Vasodilation and Reduction of Systolic Blood Pressure after One Session of High-Intensity Interval Training in Patients With Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

Juliana Beust de Lima, Anderson Donelli da Silveira, Marco Aurélio Lumertz Saffi, Márcio Garcia Menezes, Diogo Silva Piardi, Leila Denise Cardoso Ramos Ramm, Maurice Zanini, Rosane Maria Nery, Ricardo Stein
Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS – Brasil

Resumo

Fundamento: Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) é uma síndrome multifatorial caracterizada por limitação ao exercício. O treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT) é uma estratégia emergente para a reabilitação do exercício em diferentes contextos. Em pacientes com ICFEP, os efeitos subagudos do HIIT sobre a função endotelial e a pressão arterial ainda são desconhecidos.

Objetivo: Avaliar o efeito subagudo de uma única sessão do HIIT sobre a função endotelial e a pressão arterial em pacientes com ICFEP.

Métodos: Dezesesseis pacientes com ICFEP foram submetidos a uma sessão de 36 minutos de HIIT em esteira rolante, alternando quatro minutos de intervalos de alta intensidade com três minutos de recuperação ativa. O diâmetro da artéria braquial, a dilatação mediada pelo fluxo e a pressão arterial foram avaliados imediatamente antes e 30 minutos após a sessão de HIIT. Em todas as análises, $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados: Houve aumento do diâmetro da artéria braquial (pré-exercício: $3,96 \pm 0,57$ mm; pós-exercício: $4,33 \pm 0,69$ mm; $p < 0,01$), e diminuição da pressão arterial sistólica (pré-exercício: 138 ± 21 mmHg; pós-exercício: 125 ± 20 mmHg; $p < 0,01$). A dilatação mediada por fluxo (pré-exercício: $5,91 \pm 5,20\%$; pós-exercício: $3,55 \pm 6,59\%$; $p = 0,162$) e pressão arterial diastólica (pré-exercício: 81 ± 11 mmHg; pós-exercício: 77 ± 8 mmHg; $p = 1,000$) não se alteraram significativamente. Não houve eventos adversos durante o experimento.

Conclusões: Uma única sessão do HIIT promoveu aumento do diâmetro da artéria braquial e redução da pressão arterial sistólica, mas não alterou a dilatação mediada pelo fluxo e a pressão arterial diastólica. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(5):699-707)

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca; Pressão Arterial; Exercício; Vasodilatação; Artéria Braquial; Endotélio/função.

Abstract

Background: Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is a multifactorial syndrome characterized by a limited exercising capacity. High-intensity interval training (HIIT) is an emerging strategy for exercise rehabilitation in different settings. In patients with HFpEF, HIIT subacute effects on endothelial function and blood pressure are still unknown.

Objective: To evaluate the subacute effect of one HIIT session on endothelial function and blood pressure in patients with HFpEF.

Methods: Sixteen patients with HFpEF underwent a 36-minute session of HIIT on a treadmill, alternating four minutes of high-intensity intervals with three minutes of active recovery. Brachial artery diameter, flow-mediated dilation, and blood pressure were assessed immediately before and 30 minutes after the HIIT session. In all analyses, $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: There was an increase in brachial artery diameter (pre-exercise: 3.96 ± 0.57 mm; post-exercise: 4.33 ± 0.69 mm; $p < 0.01$) and a decrease in systolic blood pressure (pre-exercise: 138 ± 21 mmHg; post-exercise: 125 ± 20 mmHg; $p < 0.01$). Flow-mediated dilation (pre-exercise: $5.91 \pm 5.20\%$; post-exercise: $3.55 \pm 6.59\%$; $p = 0.162$) and diastolic blood pressure (pre-exercise: 81 ± 11 mmHg; post-exercise: 77 ± 8 mmHg; $p = 1.000$) did not change significantly. There were no adverse events throughout the experiment.

Conclusions: One single HIIT session promoted an increase in brachial artery diameter and reduction in systolic blood pressure, but it did not change flow-mediated dilation and diastolic blood pressure. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(5):699-707)

Keywords: Heart Failure; Arterial Pressure; Exercise; Vasodilatation; Brachial Artery; Endothelium/function.

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

Correspondência: Juliana Beust de Lima •

R. Ramiro Barcelos, 2350, CEP 90035-007, Santa Cecilia, Porto Alegre, RS - Brasil

E-mail: julianabeustdelima@gmail.com

Artigo recebido em 27/02/2018, revisado em 23/05/2018, aceito em 23/05/2018

DOI: 10.5935/abc.20180202

Introdução

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) é uma síndrome clínica complexa e prevalente. Caracteriza-se por limitação acentuada ao exercício, sendo que o tratamento farmacológico ainda não demonstrou melhora na taxa de mortalidade nesse cenário.^{1,2} As abordagens terapêuticas são limitadas e se baseiam principalmente no controle dos sintomas e no manejo dos fatores de risco cardiovascular, como pressão arterial (PA) elevada.³⁻⁵

A hipertensão está associada ao aumento do estresse oxidativo e da inflamação vascular, intimamente relacionados à disfunção endotelial.^{6,7} Por outro lado, a função endotelial atenuada em indivíduos com ICFEP contribui para a intolerância ao exercício⁸⁻¹⁰ e é um preditor independente de eventos cardiovasculares adversos.^{11,12} Como uma intervenção não farmacológica, o treinamento físico aparece como uma estratégia potencial a ser incluída no arsenal terapêutico da ICFEP.^{13,14}

O treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT) surgiu como uma modalidade de exercício com impacto positivo em alguns resultados cardiovasculares, sendo pelo menos tão eficaz quanto o treinamento contínuo de intensidade moderada em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.¹⁵⁻¹⁷ Meta-análises recentes demonstraram que o HIIT, em longo prazo, é superior na promoção da melhora da função endotelial e na redução da PA em indivíduos com fatores de risco cardiovascular.^{18,19} Em estudos anteriores, após uma única sessão de HIIT, os pacientes com doença arterial coronariana e hipertensão apresentaram aumento do diâmetro da artéria braquial,^{20,21} melhoraram a função endotelial²⁰ e reduziram a PA.²¹⁻²³

Sabe-se que pacientes com ICFEP têm a reserva vasodilatadora atenuada durante o exercício, assim como comprometida resposta no acoplamento ventrículo-arterial.^{9,10,24} Entretanto, o efeito de uma única sessão do HIIT sobre a função endotelial e sobre a PA nesses pacientes ainda é desconhecido. Considerando esta lacuna na literatura, o objetivo do presente estudo foi avaliar o diâmetro da artéria braquial, a função endotelial e a PA 30 minutos após uma única sessão do HIIT em pacientes com ICFEP.

Métodos

Pacientes e desenho do estudo

Este estudo do tipo antes e depois (quase experimental) foi realizado entre junho de 2014 e novembro de 2015. Dezenove pacientes com ICFEP, de acordo com os critérios da Sociedade Europeia de Cardiologia,²⁵ foram recrutados sequencialmente em um ambulatório de cardiologia de um hospital terciário no sul Brasil. Os critérios de elegibilidade foram a presença de sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, fração de ejeção preservada ($> 50\%$), disfunção diastólica (índice de volume diastólico final do ventrículo esquerdo $< 97 \text{ mL/m}^2$) com aumento da pressão de enchimento ($E/e' > 8$) e, no caso de $E/e' < 15$, pelo menos outro critério de diagnóstico para ICFEP, de acordo com o documento acima mencionado. Idade entre 40 e 75 anos,

classe funcional I a III da New York Heart Association (NYHA), e estabilidade clínica sob terapia medicamentosa ótima nos últimos 3 meses também foram considerados critérios de elegibilidade. Pacientes com doença pulmonar grave, doença valvar e arterial periférica de moderada a grave foram excluídos. Da mesma forma, neuropatia autonômica, angina instável, história de arritmias complexas induzidas por estresse, pacientes com dispositivos eletrônicos cardíacos implantáveis, e aqueles com condições musculoesqueléticas e/ou cognitivas limitantes foram excluídos.

Primeiramente, os pacientes foram submetidos à ecocardiografia Doppler com mapeamento de fluxo em cores para confirmação dos critérios de diagnóstico de ICFEP. Em seguida, um teste cardiopulmonar do exercício foi realizado para avaliar os limiares ventilatórios e consumo de oxigênio de pico, bem como a resposta da frequência cardíaca ao exercício. Até 14 dias após o teste cardiopulmonar do exercício o diâmetro da artéria braquial, a dilatação fluxo-mediada (DFM) e a dilatação independente do endotélio foram avaliados imediatamente antes e 30 minutos após uma sessão de HIIT. Na mesma sessão experimental, a PA e a frequência cardíaca foram medidas em dois momentos diferentes, antes e após o exercício, conforme descrito abaixo.

Medições e instrumentos

Características dos pacientes

Os dados demográficos e clínicos foram coletados no primeiro dia através de um questionário, e verificados nos prontuários de cada paciente. Dados antropométricos foram coletados no momento da conclusão do questionário.

Ecocardiograma transtorácico

Todos os exames ecocardiográficos foram realizados utilizando equipamento Envisor C HD ou HD 11 (Philips, EUA) com um transdutor setorial multifrequencial padrão, por um cardiologista treinado. As imagens foram adquiridas segundo um protocolo padronizado, seguindo as recomendações correntes nas diretrizes atuais.^{25,26} As imagens em formato cine-loop e as imagens estáticas de 3 batimentos consecutivos foram registradas em vistas padrão 2D, M-mode, vistas ecocardiográficas com Doppler e com Doppler tecidual. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi calculada pela fórmula de Teichholz, a partir da vista paraesternal do eixo longo. Para pacientes com anormalidades regionais de movimento da parede, a regra de Simpson foi utilizada para calcular a fração de ejeção. O volume do átrio esquerdo foi medido na sístole ventricular, imediatamente antes da abertura da válvula mitral, e calculado a partir das incidências apicais de 4 e 2 câmaras usando o método biplano dos discos. A função diastólica do ventrículo esquerdo foi avaliada com Doppler pulsátil transmitral (pico de velocidade E, pico de velocidade A relação E/A e tempo de desaceleração) e velocidade do Doppler tecidual do anel mitral (velocidade diastólica precoce - e' , velocidade diastólica final - a').

Teste cardiopulmonar do exercício

O teste foi realizado em esteira rolante (General Electric T-2100, GE Healthcare, Waukesha, EUA) e a análise dos gases expirados respiração-a-respiração foi realizada utilizando-se um sistema Cortex Metalyzer 3B (Cortex Medical, Leipzig, Alemanha). A frequência cardíaca foi monitorada com um eletrocardiógrafo de 12 derivações (Nihon Kohden Corporation, Tóquio, Japão), com colocação de eletrodos como descrito por Mason e Likar.²⁷ A PA foi medida com um esfigmomanômetro (PA 2001, PA MED, São Paulo, Brasil) a cada 3 minutos durante o teste, e adicionalmente a critério do médico. Todos os testes foram realizados no período da manhã, com temperatura ambiente entre 18 e 22°C e umidade relativa em torno de 60%, e sempre pelo mesmo pesquisador (ADS), cardiologista com experiência em Teste cardiopulmonar do exercício, certificado pelo Departamento de Ergometria, Exercício e Reabilitação Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Um protocolo de rampa individualizado foi usado como descrito em estudo prévio.²⁸ Os testes foram considerados máximos quando o quociente respiratório (R) era igual ou maior que 1,10.

Pressão arterial

A PA foi medida com um dispositivo digital (G-Tech MA100, Shenzhen, China) em quatro momentos diferentes: 1) pré-avaliação da função endotelial (depois de 15 minutos em repouso); 2) imediatamente antes da sessão de HIIT; 3) 5 minutos após a sessão de HIIT; 4) 30 minutos após a sessão de HIIT.

Função endotelial

Os pacientes foram instruídos a não realizar qualquer tipo de exercício, não fumar, e a não consumir cafeína ou álcool por 24 horas antes da avaliação. A avaliação foi feita após 15 minutos de descanso em uma sala com temperatura entre 18 e 22°C. Os pacientes estavam em decúbito dorsal, com o braço esquerdo posicionado confortavelmente. As medidas não invasivas da função endotelial foram realizadas com o sistema bidimensional Philips EnVisor Ultrasound (Philips, EUA) com um módulo de eletrocardiograma e um transdutor vascular de alta frequência (7-12 MHz).

Uma imagem da artéria braquial foi obtida a 2-5 cm da fossa antecubital em um plano longitudinal. O diâmetro da artéria foi medido manualmente a partir da camada íntima anterior e posterior. A inspeção visual de quadros isolados foi realizada, e os marcadores foram colocados em pontos discretos ao longo da imagem em modo B, quando as médias foram calculadas.

Após a medição basal do diâmetro da artéria braquial, um esfigmomanômetro foi inflado no antebraço esquerdo do paciente 50 mmHg acima da PA sistólica, permanecendo por 5 minutos. Sessenta segundos após a desinsuflação do manguito do esfigmomanômetro, uma nova imagem foi registrada sincronizada com a onda R do eletrocardiograma para identificação do diâmetro da artéria, possibilitando a mensuração da DFM.

Após 15 minutos (para normalização), o diâmetro da artéria foi medido novamente. Em seguida, administrou-se

sublingualmente uma dose (0,4 mg) de nitroglicerina em spray. Após 5 minutos, outra imagem foi gravada para medir a dilatação independente do endotélio. Esses dados foram coletados antes do exercício e 30 minutos após a sessão de HIIT.

A DFM foi expressa como a mudança relativa no diâmetro da artéria braquial como segue: $[(\text{diâmetro pós-hiperemia} - \text{diâmetro basal}) / \text{diâmetro basal}] \times 100$.

Protocolo de treinamento intervalado de alta intensidade

A sessão de HIIT foi realizada em esteira rolante de acordo com o protocolo recomendado pela European Society of Cardiology (ESC).¹⁵ A sessão começou com um aquecimento de 8 minutos com intensidade moderada, seguido de quatro blocos de 4 minutos cada, a 85-95% da frequência cardíaca máxima, 15 a 17 na classificação de Borg de escala de esforço percebido,²⁹ alternando com 3 minutos com a 60-70% da frequência cardíaca máxima, 11 a 13 na escala de Borg. O treinamento terminou com 3 minutos de desaquecimento com intensidade moderada, totalizando 36 minutos. A zona alvo da frequência cardíaca estipulada para cada bloco se baseou na frequência cardíaca máxima atingida no teste cardiopulmonar do exercício, e que foi continuamente medida durante o treinamento através de monitorização eletrocardiográfica de 12 derivações (Nihon Kohden Corporation, Tóquio, Japão).

Análise estatística

Os dados foram analisados no programa SPSS, versão 20.0. As variáveis categóricas são descritas como frequências absolutas e porcentagens. As variáveis contínuas com distribuição normal são descritas como médias e desvios padrão. A única variável sem distribuição normal (VE/VCO₂ slope) foi descrita como mediana e intervalo interquartil. Após o cumprimento das suposições de normalidade, o teste t de Student para amostras pareadas foi utilizado para comparar as médias das variáveis de função endotelial (diâmetro da artéria braquial, DFM, e dilatação independente do endotélio) pré e pós-exercício. Equações de estimativas generalizadas (GEE) foram usadas para comparar a média da pressão arterial e a frequência cardíaca entre quatro momentos diferentes durante o experimento. Em todas as análises, $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Inicialmente, dezenove pacientes foram incluídos no estudo. Após a primeira avaliação, dois pacientes que não completaram o teste cardiopulmonar do exercício, e um que tinha uma condição médica limitante, foram excluídos, como mostrado na Figura 1.

A Tabela 1 mostra as características demográficas, antropométricas e clínicas da amostra.

Todos os pacientes apresentaram fração de ejeção normal, redução do volume diastólico final do ventrículo esquerdo e aumento da pressão de enchimento, como mostrado na tabela 2. Entretanto, oito pacientes apresentaram $15 > E/e' > 8$. Nestes últimos, pelo menos outro critério diagnóstico

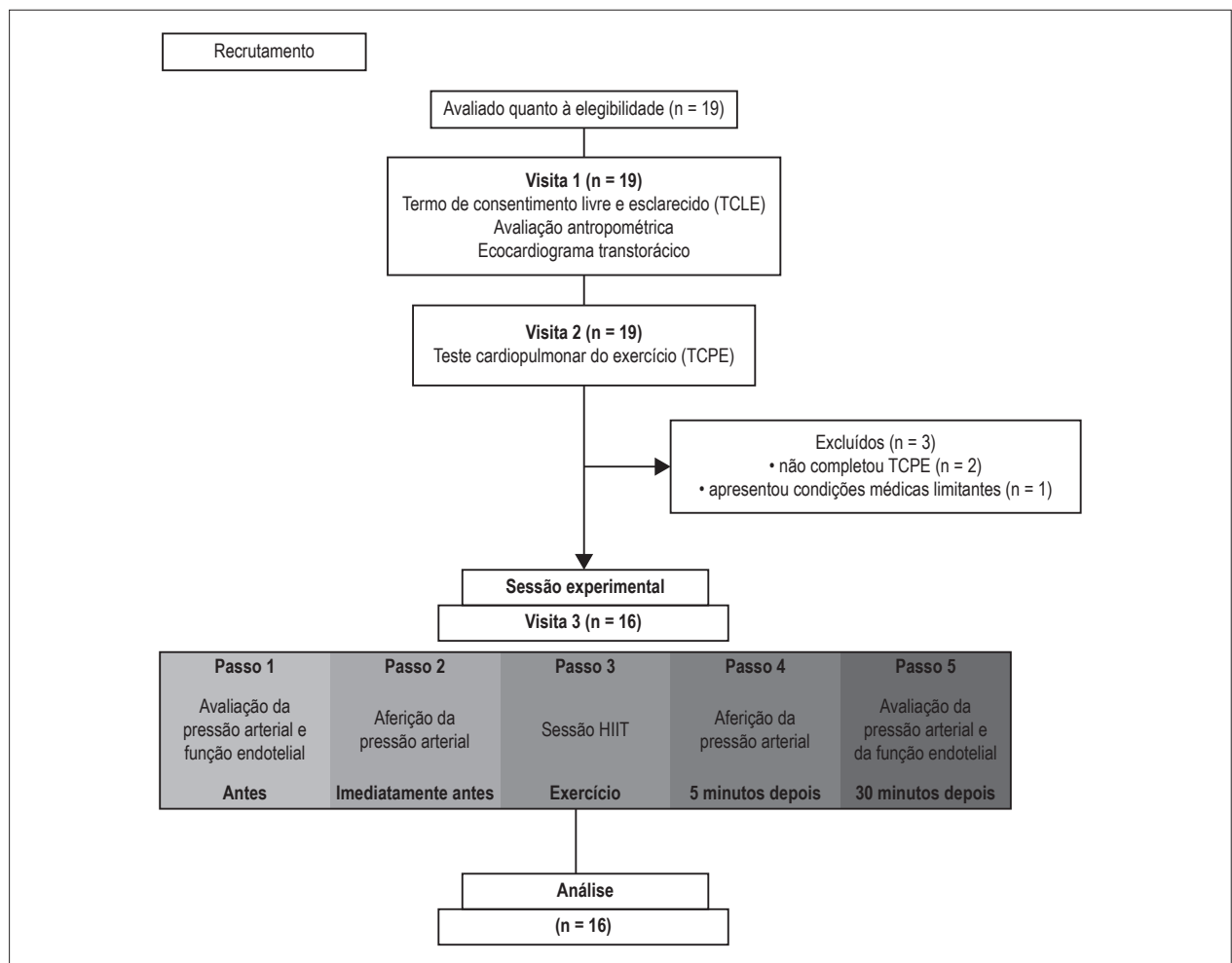


Figura 1 – Diagrama do fluxo do estudo.

para ICFCF foi confirmado. Redução da capacidade funcional e aumento da ineficiência ventilatória foram identificados no teste cardiopulmonar do exercício. A razão de trocas respiratórias máximas $> 1,1$ foi alcançada como critério de maximalidade, como mostrado na tabela 3.

Todos os pacientes toleraram o exercício e completaram a sessão experimental. As variáveis do protocolo de exercício se encontram descritas na tabela 4.

Uma única sessão do HIIT promoveu um aumento subagudo de $0,37 \pm 0,44$ mm no diâmetro da artéria braquial, como mostrado na Figura 2. Esse aumento também foi observado no diâmetro da artéria braquial pós-hiperemia. Entretanto, quando esses dados foram utilizados para calcular a variação pré e pós-HIIT no diâmetro da artéria, não houve diferença na DFM absoluta e na DFM relativa. Além disso, não houve diferença no diâmetro da artéria braquial pré-NTG (Nitroglicerina) e pós-NTG. Da mesma forma, não houve diferença na dilatação absoluta independente do endotélio e na dilatação relativa independente do endotélio após uma única sessão do HIIT, conforme apresentado na tabela 5.

A pressão arterial sistólica e diastólica no basal foi de 138 ± 21 mmHg e 81 ± 11 mmHg, respectivamente. A Figura 3 mostra a variação na PA em quatro diferentes momentos do experimento. Uma redução significativa na PA sistólica foi observada 5 e 30 minutos após a sessão de HIIT em comparação com a primeira aferição. Não houve diferença na PA diastólica e na PA média antes e depois da sessão de HIIT.

Discussão

Até onde temos conhecimento, este é o primeiro estudo que mostra que uma única sessão de HIIT é eficaz em promover aumento subagudo significativo no diâmetro da artéria braquial, que foi acompanhado por uma redução significativa na PA sistólica em pacientes com ICFCF. Borlaug et al.,⁹ demonstraram que esses indivíduos apresentam disfunção global na reserva cardiovascular, demonstrando tanto prejuízo na diminuição da resistência vascular sistêmica, quanto no aumento do fluxo sanguíneo durante o exercício. Segundo os autores, esses fenômenos são potenciais contribuintes para a capacidade funcional limitada nesta condição clínica.

Tabela 1 – Características basais dos participantes

Característica	n = 16
Sexo feminino	9 (56%)
Idade (anos)	59 ± 7
Peso (kg)	87 ± 28
Altura (cm)	159 ± 10
Índice de massa corporal (kg/m ²)	34 ± 7
Circunferência da cintura (cm)	110 ± 27
Tabagista	
Tabagista ativo	2 (12%)
Ex-tabagista	7 (44%)
Classificação funcional NYHA	
II	12 (75%)
III	4 (25%)
Comorbidades	
Hipertensão	16 (100%)
Diabetes	7 (44%)
Doença reumática (gota)	2 (12%)
Fibrilação atrial	1 (6%)
IRC	4 (25%)
IAM	2 (12%)
Acidente vascular encefálico	3 (19%)
Medicamentos	
IECA/ARA	16 (100%)
Betabloqueadores	13 (81%)
Diuréticos	13 (81%)
Bloqueadores dos canais de cálcio	11 (69%)
Estatinas	10 (62%)
Antiagregantes plaquetários	9 (56%)
Vasodilatadores	7 (44%)
Medicamentos hipoglicêmicos	7 (44%)

Os valores são descritos como média ± desvio padrão ou frequência absoluta (porcentagem). Ex-tabagista: mais de 1 ano sem fumar; NYHA: New York Heart Association; IRC: insuficiência renal crônica; IAM: infarto agudo do miocárdio; IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; ARA: antagonistas do receptor angiotensina.

Pacientes com ICFEP em nossa amostra demonstraram vasodilatação após uma única sessão do HIIT, sugerindo que esse tipo de exercício é um estímulo capaz de promover alterações vasomotoras sistêmicas subagudas, mesmo em pacientes com comprometimento do acoplamento ventrículo-arterial⁹⁻¹¹ e disfunção vascular crônica.^{6,8,30} É importante mencionar que algumas respostas fisiológicas agudas e subagudas ao exercício podem ser clinicamente relevantes. Essas respostas podem ser sobrepostas após a realização de sessões consecutivas de exercícios como uma somação temporal, assim contribuindo para adaptações crônicas do exercício físico no sistema cardiovascular.³¹ Assim, sessões sucessivas

Tabela 2 – Variáveis ecocardiográficas

Variáveis	n = 16
FEVE (%)	68 ± 5
E/e'	13 ± 4
DAE (cm)	4,22 ± 0,1
VSFVE (ml)	37,9 ± 9,10
VDFVE (ml)	124,41 ± 23,24
VDFVEI (ml/m ²)	67,09 ± 6,35
ESIV (cm)	1,15 ± 0,17
EPP (cm)	1,10 ± 0,19
MVE (g)	244,35 ± 58
MVEI (g/m ²)	146,2 ± 35,84
VAEI (ml/m ²)	20,81 ± 3,40

Os valores são descritos como média ± desvio padrão. FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; Razão entre a velocidade diastólica precoce do fluxo mitral e a velocidade diastólica precoce do anel mitral; DAE: diâmetro do átrio esquerdo; VSFVE: volume sistólico final do ventrículo esquerdo; VDFVE: volume diastólico final do ventrículo esquerdo; VDFVEI: volume diastólico final do ventrículo esquerdo indexado pela superfície corporal; ESIV: espessura do septo interventricular; EPP: espessura da parede posterior; MVE: massa ventricular esquerda; MVEI: massa ventricular esquerda indexada pela superfície corporal; VAEI: volume atrial esquerdo indexado à superfície corporal.

Tabela 3 – Variáveis do teste cardiopulmonar do exercício

Variáveis	n = 16
VO ₂ pico (mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	18,40 ± 3,16
FC máx. (bpm)	125 ± 23
VE/VCO ₂ slope	33 ± 6
PET CO ₂ de repouso (mmHg)	33 ± 3
Pulso O ₂	11,36 ± 4,45
R pico	1,16 ± 0,13

Os valores são descritos como média ± desvio padrão ou mediana ± intervalo interquartil. VO₂ pico: consumo de oxigênio de pico; FC máx.: frequência cardíaca máxima; VE/VCO₂ slope: inclinação do equivalente ventilatório do dióxido de carbono; PET CO₂ de repouso: pressão expirada do dióxido de carbono; Pulso O₂: pulso de oxigênio; R pico: quociente respiratório.

de exercícios que aumentam o fluxo sanguíneo, a tensão de cisalhamento e, consequentemente, a biodisponibilidade do óxido nítrico, podem ser um mecanismo-chave para adaptações crônicas na hemodinâmica periférica.³² Fu et al.,³³ verificaram que, após 12 semanas de HIIT, pacientes com ICFEP aumentaram o VO₂ pico e melhoraram a hemodinâmica periférica, através do aumento da distribuição sanguínea e da extração de oxigênio pela musculatura durante o exercício.³³

Aumentos mediados pelo exercício na tensão de cisalhamento têm um efeito forte e dose-dependente na dilatação arterial.³³ Birk et al.,³⁴ observaram que a vasodilatação ocorreu de forma mais significativa imediatamente após o exercício com intensidades mais altas em comparação

Tabela 4 – Variáveis do protocolo de exercício

Variáveis	Intensidade moderada	Alta intensidade
FC (bpm)	98 ± 19	113 ± 24
Escala BORG	13 ± 2	16 ± 2
Velocidade (km/h)	3 ± 0,3	4,9 ± 0,8
Inclinação (%)	0,9 ± 0,9	5,5 ± 1,9

Os valores são descritos como média ± desvio padrão. FC: frequência cardíaca; BORG: escala de esforço percebido.

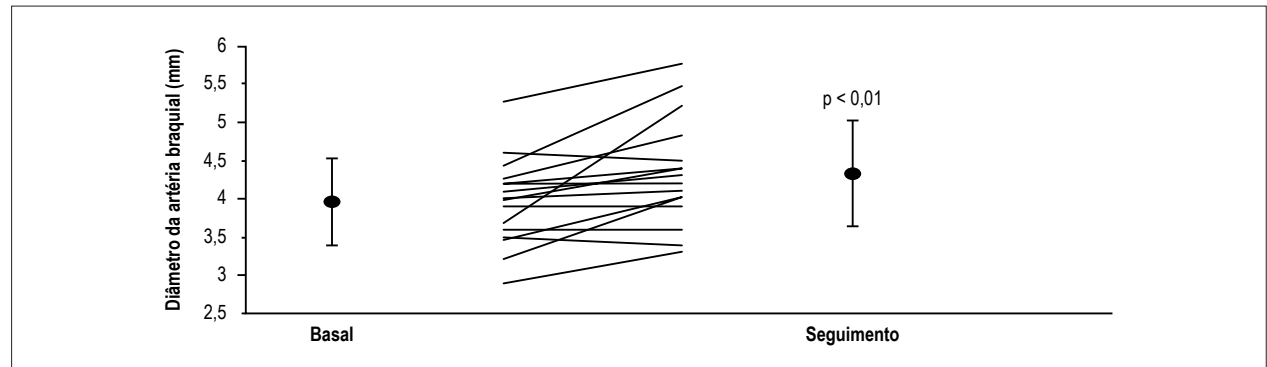


Figura 2 – Diâmetro da artéria braquial pré e pós-sessão de treinamento intervalado de alta intensidade. Os dados são expressos como média ± desvio padrão. Linhas representam valores individuais. O valor da probabilidade indica diferenças significativas dentro do grupo.

Tabela 5 – Diâmetros e variações da artéria braquial pré e pós-sessão de treinamento intervalado de alta intensidade

Variáveis	Pré	Pós	p
Diâmetro artéria braquial (mm)	3,96 ± 0,57	4,33 ± 0,69	< 0,01
Diâmetro artéria braquial pós hiperemia (mm)	4,19 ± 0,61	4,47 ± 0,66	< 0,05
DFM absoluta (mm)	0,23 ± 0,20	0,13 ± 0,26	0,177
DFM relativa (%)	5,91 ± 5,20	3,55 ± 6,59	0,162
Diâmetro	4,11 ± 0,65	4,16 ± 0,68	0,528
Diâmetro artéria braquial pós-NTG (mm)	4,57 ± 0,65	4,52 ± 0,64	0,541
NTG absoluto (mm)	0,46 ± 0,17	0,35 ± 0,20	0,106
NTG relativo (%)	11,4 ± 4,4	9,0 ± 5,37	0,117

Os valores são descritos como média ± desvio padrão. DFM: dilatação fluxo mediada; NTG: nitroglicerina.

às sessões de exercício com intensidades mais baixas.³⁴ Entretanto, parece que quanto maior a vasodilatação promovida pelo exercício, menor a resposta vasodilatadora observada pela oclusão imediatamente depois da sessão de exercício com indivíduos saudáveis.

Embora não haja publicações anteriores sobre o efeito subagudo de uma sessão de exercício sobre a função endotelial em pacientes com ICFEP, estudos anteriores avaliaram pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida em um contexto semelhante.^{35,36} Esses participantes responderam a uma única sessão de exercício de ciclismo com melhora da vasodilatação dependente do endotélio do antebraço (hiperemia reativa) avaliada por pletismografia até 30 minutos após o exercício.³⁵ Currie et al.,²⁰ avaliaram pacientes com doença arterial coronariana após uma única sessão de HIIT e encontraram um aumento na função

endotelial após 60 minutos.²⁰ Em outro experimento, o mesmo grupo mostrou que apenas indivíduos com doença arterial coronariana com disfunção endotelial apresentaram aumento da DFM após 15 minutos de uma sessão de HIIT.²¹ Curiosamente, como em nosso experimento, em ambos os estudos o diâmetro basal da artéria braquial aumentou.

Algumas evidências apontam que o exercício realizado com intensidades submáximas próximas ao pico do exercício promove uma redução da PA maior e mais longa depois do exercício do que quando o exercício é realizado em intensidades mais baixas.^{37,38} O efeito hipotensivo de HIIT já está bem estabelecido na literatura, mas antes do presente estudo, a PA não havia sido avaliada em pacientes com ICFEP após uma sessão de qualquer tipo de exercício. Em nosso experimento, observamos uma redução absoluta de $12,7 \pm 3,8$ mmHg na PA sistólica 30 minutos após uma sessão de exercício.

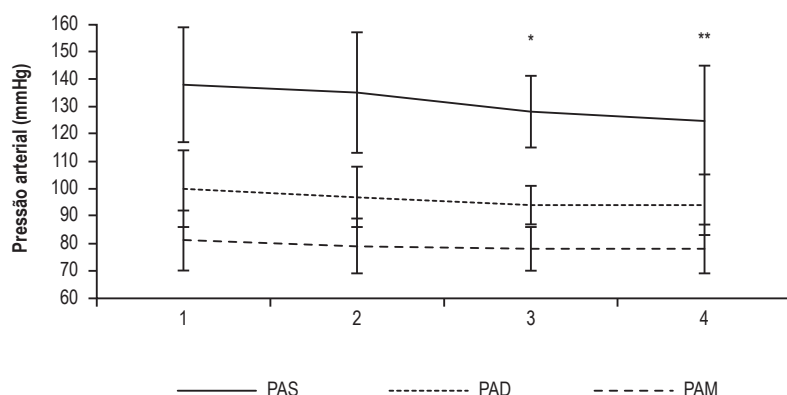


Figura 3 – Variação da pressão arterial antes e depois da sessão de treinamento intervalado de alta intensidade. Os dados são expressos como média $\pm$ desvio padrão. As linhas representam valores médios. 1) pré-avaliação da função endotelial; 2) imediatamente antes da sessão HIIT; 3) 5 minutos após a sessão HIIT; 4) 30 minutos após a sessão HIIT; PAS: pressão arterial sistólica; PAM: pressão arterial média; PAD: pressão arterial diastólica. O valor da probabilidade indica diferenças intragrupo entre os pontos 3 e 1 e os pontos 4 e 1 da SBP * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

Em uma situação crônica, esta redução pode ter relevância clínica, especialmente no caso de uma síndrome cujo controle rigoroso da PA é crucial. Curiosamente, uma meta-análise recente demonstrou que o HIIT realizado pelo menos 3 vezes por semana durante 12 semanas resultou em uma redução significativa na PA sistólica em indivíduos com sobrepeso/obesidade.¹⁹

É interessante notar que neste subgrupo de indivíduos com ICFC e reduzida da capacidade funcional, o exercício de alta intensidade foi bem tolerado, pois a sobrecarga adequada (velocidade e inclinação) foi prescrita individualmente, considerando sempre as zonas-alvo estabelecidas com base nos resultados teste cardiopulmonar do exercício de cada indivíduo.

Finalmente, em uma situação caracterizada pela limitação ao exercício, o treinamento com exercícios aeróbicos tem um papel significativo, e é indicado para todos os pacientes capazes de realizá-lo. Em um cenário agudo e subagudo, o HIIT reduziu a PA e aumentou o diâmetro da artéria braquial, sugerindo que essa modalidade de treinamento pode ser uma alternativa benéfica para indivíduos com ICFC.

Limitações e perspectivas futuras

Este foi um pequeno estudo antes e depois, unicêntrico, com pacientes com ICFC, nos quais a presença de diabetes, aterosclerose, gota e o uso de tabaco podem ter influenciado os seus resultados. Entretanto, estas características representam a realidade dessa complexa síndrome que se apresenta com múltiplas comorbidades. Reconhecemos que mais estudos são necessários para avaliar o efeito de uma sessão de HIIT, especialmente após uma hora, bem como a eficácia de longo prazo desta estratégia de exercício como parte de um programa de reabilitação cardiovascular para estes pacientes. Finalmente, a presença de um grupo controle de indivíduos pareados sem ICFC poderia ajudar a estabelecer quais respostas podem ser atribuídas à síndrome em estudo. Da mesma forma, a comparação de uma sessão de HIIT com uma sessão de treinamento contínuo de moderada intensidade poderia ajudar a estabelecer as diferenças na resposta hemodinâmica entre estes diferentes protocolos de exercício.

Conclusão

Uma única sessão de HIIT promoveu aumento no diâmetro da artéria braquial e redução na PA sistólica, sem alterar a DFM e a PA diastólica 30 minutos após a sessão de exercício.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Lima JB, Silveira AD, Zanini M, Nery RM, Stein R; Obtenção de dados: Lima JB, Silveira AD, Saffi MAL, Menezes MG, Piardi DS, Ramm LDCR; Análise e interpretação dos dados: Lima JB, Saffi MAL, Menezes MG, Piardi DS, Ramm LDCR, Stein R; Análise estatística: Lima JB; Redação do manuscrito: Lima JB, Silveira AD, Stein R; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Lima JB, Silveira AD, Saffi MAL, Zanini M, Nery RM, Stein R.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Juliana Beust de Lima pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre sob o número de protocolo 130471. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O termo de consentimento livre e esclarecido foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

1. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006;355(3):251-9.
2. Redfield MM. Heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1868-77.
3. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. 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 Heart J*. 2012;33(14):1787-847.
4. McMurray JJ, Carson PE, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, Ptaszynska A, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: clinical characteristics of 4133 patients enrolled in the I-PRESERVE trial. *Eur J Heart Fail*. 2008;10(2):149-56.
5. WRITING COMMITTEE MEMBERS, Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):e240-e327.
6. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):263-71.
7. Lim SL, Lam SPC. Breakthrough in heart failure with preserved ejection fraction: are we there yet? *Korean J Intern Med*. 2016;31(1):1-14.
8. Haykowsky MJ, Kitzman DW. Exercise physiology in heart failure and preserved ejection fraction. *Heart Fail Clin*. 2014;10(3):445-52.
9. Borlaug BA, Olson TP, Lam CS, Flood KS, Lerman A, Johnson BD, et al. Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(11):845-54.
10. Borlaug BA, Melenovsky V, Russell SD, Kessler K, Pacak K, Becker LC, et al. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation*. 2006;114(20):2138-47.
11. Akiyama E, Sugiyama S, Matsuzawa Y, Konishi M, Suzuki H, Nozaki T, et al. Incremental prognostic significance of peripheral endothelial dysfunction in patients with heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(18):1778-86.
12. Matsue Y, Suzuki M, Nagahori W, Ohno M, Matsumura A, Hashimoto Y, et al. Endothelial dysfunction measured by peripheral arterial tonometry predicts prognosis in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2013;168(1):36-40.
13. Pandey A, Parashar A, Kumbhani JD, Agarwal S, Garg J, Kitzman D, et al. Exercise training in patients with heart failure and preserved ejection fraction: meta-analysis of randomized control trials. *Circ Heart Fail*. 2015;8(1):33-40.
14. Dieberg G, Ismail H, Giallauria F, Smart NA. Clinical outcomes and cardiovascular responses to exercise training in heart failure patients with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *J Appl Physiol*. 2015;119(6):726-33.
15. Mezzani A, Hamm LF, Jones AM, McBride PE, Moholdt T, Stone JA, et al. Aerobic exercise intensity assessment and prescription in cardiac rehabilitation: a JOINT POSITION STATEMENT OF THE EUROPEAN ASSOCIATION FOR CARDIOVASCULAR PREVENTION AND REHABILITATION, THE AMERICAN ASSOCIATION OF CARDIOVASCULAR AND PULMONARY REHABILITATION, AND THE CANADIAN ASSOCIATION OF CARDIAC REHABILITATION. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2012;32(6):327-50.
16. Wisløff U, Støylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Rognmo Ø, Haram PM, et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation*. 2007;115(24):3086-94.
17. Ellingsen Ø, Halle M, Conraads V, Støylen A, Dalen H, Delagardelle C, et al. High-intensity interval training in patients with Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Circulation*. 2017;135(9): 839-49.
18. Ramos JS, Dalleck LC, Tjonna AE, Beetham KS, Coombes JS. The impact of high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on vascular function: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med*. 2015;45(5):679-92.
19. Batacan RB, Duncan MJ, Dalbo VJ, Tucker PS, Fenning AS. Effects of high-intensity interval training on cardiometabolic health: a systematic review and meta-analysis of intervention studies. *Br J Sports Med*. 2017;51(6):494-503.
20. Currie KD, McKelvie RS, MacDonald MJ. Flow-Mediated Dilation Is Acutely Improved after High-Intensity Interval Exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2012;44(11): 2057-64.
21. Currie KD, McKelvie RS, MacDonald MJ. Brachial artery endothelial responses during early recovery from an exercise bout in patients with coronary artery disease. *BioMed Res Int*. 2014;2014:591918.
22. Ciolac EG, Guimarães GV, D'Ávila VM, Bortolotto LA, Doria EL, Bocchi EA. Acute effects of continuous and interval aerobic exercise on 24-h ambulatory blood pressure in long-term treated hypertensive patients. *Int J Cardiol*. 2009;133(3):381-7.
23. Carvalho RST de, Pires CMR, Junqueira GC, Freitas D, Marchi-Alves LM. Hypotensive response magnitude and duration in hypertensives: continuous and interval exercise. *Arq Bras Cardiol*. 2014;104(3):234-41.
24. Kawaguchi M, Hay I, Fetics B, Kass DA. Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction implications for systolic and diastolic reserve limitations. *Circulation*. 2003;107(5): 714-20.
25. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007; 28(20): 2539-50.
26. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, et al. ACC/AHA/ASE 2003 Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography: Summary Article: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation*. 2003;108(9):1146-62.
27. Mason RE, Likar I. A new system of multiple-lead exercise electrocardiography. *Am Heart J*. 1966; 71(2):196-205.
28. Nery RM, Zanini M, de Lima JB, Bühler RP, da Silveira AD, Stein R. Tai Chi Chuan improves functional capacity after myocardial infarction: A randomized clinical trial. *Am Heart J*. 2015; 169(6):854-60.
29. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982;14(5):377-81.
30. Maréchaux S, Samson R, van Belle E, Breyne J, de Monte J, Dédrie C, et al. Vascular and microvascular endothelial function in heart failure with preserved ejection fraction. *J Card Fail*. 2015;22(1):3-11.
31. da Nobrega AC. The subacute effects of exercise: concept, characteristics. *Exerc Sport Sci Rev*. 2005; 33(2):84-7.
32. Dawson EA, Green DJ, Timothy Cable N, Thijssen DH. Effects of acute exercise on flow-mediated dilatation in healthy humans. *J Appl Physiol*. 2013;115(11):1589-98.
33. Fu TC, Yang NI, Wang CH, Cherng WJ, Chou SL, Pan TL, et al. Aerobic interval training elicits different hemodynamic adaptations between heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *Am J Phys Med Rehabil*. 2016;95(1):15-27.
34. Birk GK, Dawson EA, Batterham AM, Atkinson G, Cable T, Thijssen DH, et al. Effects of exercise intensity on flow mediated dilation in healthy humans. *Int J Sports Med*. 2012;34(5):409-14.

Artigo Original

35. Umpierre D, Stein R, Vieira PJ, Ribeiro JP. Blunted vascular responses but preserved endothelial vasodilation after submaximal exercise in chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16(1):53–9.
36. Guindani G, Umpierre D, Grigoletti SS, Vaz M, Stein R, Ribeiro JP. Blunted local but preserved remote vascular responses after resistance exercise in chronic heart failure. *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19(5):972–82.
37. Forjaz CL, Cardoso CG Jr, Rezk CC, Santaella DF, Tinucci T. Postexercise hypotension and hemodynamics: the role of exercise intensity. *J Sports Med Phys Fitness*. 2004;44(1): 54-62.
38. Quinn TJ. Twenty-four hour, ambulatory blood pressure responses following acute exercise: impact of exercise intensity. *J Hum Hypertens*. 2000;14(9):547-53.



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

Exercícios de Alta Intensidade na Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada

High Intensity Exercises in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

Artur Haddad Herdy^{1,2} e Magnus Benetti³

Instituto de Cardiologia de Santa Catarina,¹ Florianópolis, SC - Brasil

Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL),² Florianópolis, SC - Brasil

Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC),³ Florianópolis, SC - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Vasodilatação e Redução da Pressão Arterial Sistólica após uma Sessão de Treinamento Intervalado de Alta Intensidade em Pacientes com Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada

Introdução

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) compreende uma série de patologias que cursam com variados graus de dispneia, elevadas pressões de enchimento, alterações estruturais ou diastólicas e muita limitação aos exercícios.¹ A ICFEP pode representar até 50% dos casos de internação por insuficiência cardíaca (IC) descompensadas.²

A hipertensão e a obesidade são condições frequentemente associadas a ICFEP e o manejo adequado destas duas patologias são essenciais para o tratamento desta síndrome. Uma das principais características dos pacientes com ICFEP, é a intolerância aos esforços em variados graus e por mecanismos diversos.³ Os exercícios figuram entre as principais medidas terapêuticas para o tratamento da ICFE reduzida e ICFEP, mostrando-se como importantes agentes na redução da morbimortalidade desses pacientes.⁴⁻⁶

Dentre os benefícios do treinamento aeróbio em pacientes com ICFEP pode-se destacar a melhora da função endotelial e a rigidez arterial contribuindo para melhora da dinâmica cardiovascular e sintomas dessa patologia.⁷ Os programas de treinamento físico oferecidos para pacientes com IC em serviços de reabilitação cardíaca envolvem, principalmente, exercícios aeróbicos complementados por exercícios de força, alongamentos e em alguns casos exercícios respiratórios.¹

Os exercícios aeróbicos podem ser contínuos, de moderada intensidade ou intervalados com alta e baixa intensidade. O treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT), é hoje um dos métodos mais eficazes para melhorar a função cardiorrespiratória e metabólica. O HIIT envolve atividades repetidas, curtas a longas, de exercícios de alta intensidade intercaladas com períodos de recuperação ativa ou passiva.⁸ Kiviniemi et al.,⁹ relataram recentemente que o HIIT é superior ao treinamento aeróbico contínuo tradicional na melhora da função autonômica cardíaca e sugeriram que o efeito verificado na função autonômica pós-HIIT estava relacionada a uma melhor modulação do barorreflexo e controle vagal.⁹

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Volume Sistólico; Obesidade; Exercício; Terapia por Exercício; Exercícios Respiratórios.

Correspondência: Artur Haddad Herdy •

Rua Newton Ramos, 91, Apt 601-A. CEP 88015-395, Centro, Florianópolis, SC - Brasil

E-mail: arherdy@cardiosport.com.br

DOI: 10.5935/abc.20180225

Existem várias adaptações potenciais que explicam as mudanças positivas induzidas pelo HIIT no funcionamento autonômico do coração. Um dos potenciais mecanismos relacionados a melhora do tônus vagal cardíaco induzido pelo HIIT pode ser a angiotensina II. A angiotensina II inibe a atividade vagal cardíaca. Indivíduos sedentários ou fisicamente inativos têm maior atividade da renina plasmática quando comparado a pessoas que se exercitam. O exercício causa a supressão da angiotensina II, que pode, até certo ponto, mediar o aumento do tônus vagal cardíaco.¹⁰ Pesquisas também sugeriram que o HIIT induz o aumento da sensibilidade do barorreflexo e a redução da rigidez arterial.¹¹

Comentários sobre o estudo atual

Neste interessante estudo, desenhado para a avaliação dos efeitos agudos de uma única sessão de exercício intervalado de alta intensidade, Lima et al.¹² estudaram as modificações pós treino na pressão arterial (PA) e função endotelial de 16 pacientes com ICFEP. Como principais resultados, foi possível demonstrar um aumento significativo no diâmetro da artéria braquial com correspondente redução na PA sistólica. Esses achados sinalizam para o potencial benefício deste tipo de treinamento para pacientes com ICFEP, com melhora dos níveis pressóricos e efeito benéfico talvez na função ventricular. Embora os autores não tenham encontrado modificações significativas no índice de dilatação fluxo mediado, essa medida tem sido alvo de questionamentos sobre sua real importância e interpretação.¹³ A redução da PA após as sessões de exercícios tende a se prolongar por horas, atuando como potentes adjuvantes aos efeitos vasodilatadores dos anti-hipertensivos, que comumente são utilizados na ICFEP. A otimização do controle da PA está entre as principais metas para melhora dos sintomas na ICFEP, e os exercícios são fundamentais para esse objetivo e melhora da função diastólica.¹⁴

Limitações e conclusões

Esse experimento utilizou apenas um grupo de treinamento, sem um grupo controle para melhor definição dos efeitos e menor chance de vies na avaliação dos resultados. Apesar do número de pacientes ter sido pequeno, os resultados positivos estimulam futuras pesquisas mais bem desenhadas, com um número maior de indivíduos para se definir o papel dessa modalidade de treinamento na ICFEP. Esses pacientes têm muita limitação aos exercícios e estratégias que melhorem a PA e a função diastólica tem grande potencial de benefícios na melhora da classe funcional e provável redução de morbimortalidade.

Referências

1. Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(3):436-539.
2. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, De Marco T, Fonarow GC; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(1):76-84. Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(7):1502.
3. Houstis NE, Eisman AS, Pappagianopoulos PP, Wooster L, Bailey CS, Wagner PD, et al. Exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: diagnosing and ranking its causes using personalized O2 pathway analysis. *Circulation.* 2018;137(2):148-61.
4. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ; ExTraMATCH Collaborative. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure. *BMJ.* 2004;328(7433):189.
5. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, et al; HF-ACTION Investigators. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;301(14):1439-50.
6. Edelmann F, Gelbrich G, Düngen HD, Fröhling S, Wachter R, Stahrenberg R, et al. Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results of the Ex-DHF (Exercise training in Diastolic Heart Failure) pilot study. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(17):1780-91.
7. Kitzman DW, Brubaker PH, Herrington DM, Morgan TM, Stewart KP, Hundley WG, et al. Effect of endurance exercise training on endothelial function and arterial stiffness in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: a randomized, controlled, single-blind trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(7):584-92.
8. Tschakert G, Hofmann P. High-Intensity Intermittent Exercise: Methodological and Physiological Aspects. *Int J Sports Physiol Perform.* 2013;8:600-610.
9. Kiviniemi A, Tulppo M, Eskelinen J, Savolainen A, Kapanen J, Heinonen I, et al. Cardiac autonomic function and high-intensity interval training in middle-age men. *Med Sci Sports Exerc.* 2014;46(10):1960-7.
10. Buch AN, Coote JH, Townend JN. Mortality, cardiac vagal control and physical training – What's the link? *Exp Physiol* 2002;87(4):423-35.
11. Heydari M, Boutcher YN, Boutcher SH. High-intensity intermittent exercise and cardiovascular and autonomic function. *Clin Auton Res.* 2013;23(1):57-65.
12. Lima JB, Silveira AD, Saffi MAL, Menezes MG, Piardi DS, Ramm LDCR et al. Vasodilation and Reduction of Systolic Blood Pressure after One Session of High-Intensity Interval Training in Patients With Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Arq Bras Cardiol.* 2018; 111(5):699-707
13. Atkinson G, Batterham AM. The clinical relevance of the percentage flow-mediated dilation index. *Curr Hypertens Rep.* 2015;17(2):4.
14. Pearson MJ, Mungovan SF, Smart NA. Effect of exercise on diastolic functional in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev.* 2017;22(2):229-42.



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

Intervalo PR Basal Prolongado e Desfecho da Terapia de Ressincronização Cardíaca: Revisão Sistemática e Meta-Análise

Baseline Prolonged PR Interval and Outcome of Cardiac Resynchronization Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis

Pattara Rattanawong,¹ Narut Prasitlumkum,¹ Tanawan Riangwiwat,¹ Napatt Kanjanahattakij,² Wasawat Vutthikraivit,³ Pakawat Chongsathidkiet,⁴ Ross J Simpson⁵

University of Hawaii Internal Medicine Residency Program,¹ Honolulu, Havaí – EUA

Department of Internal Medicine, Einstein Medical Center,² Filadélfia – EUA

Department of Internal Medicine, Texas Tech University,³ Texas – EUA

Duke University Medical Center,⁴ Carolina do Norte – EUA

The University of North Carolina,⁵ Chapel Hill, Carolina do Norte – EUA

Resumo

Fundamento: Estudos recentes sugerem que intervalo PR basal prolongado está associado a prognóstico ruim para a terapia de ressincronização cardíaca (TRC). No entanto, nunca foram feitas uma revisão sistemática e meta-análise da literatura.

Objetivo: Avaliar a associação entre intervalo PR basal prolongado e resultados adversos da TRC por meio de uma revisão sistemática e meta-análise da literatura.

Métodos: Pesquisamos de forma abrangente os bancos de dados MEDLINE e EMBASE, desde o início até março de 2017. Os estudos incluídos eram de coorte prospectivos ou retrospectivos que comparavam mortalidade por todas as causas, hospitalização por insuficiência cardíaca e desfecho composto por TRC com PR basal prolongado (> 200 ms) versus intervalo PR normal. Os dados de cada estudo foram combinados pelo modelo de efeitos aleatórios, variância genérica inversa de DerSimonian e Laird para calcular as razões de risco e os intervalos de confiança de 95% (IC95%).

Resultados: Foram incluídos seis estudos de janeiro de 1991 a maio de 2017 nesta metanálise. A taxa de mortalidade por todas as causas foi mencionada em quatro estudos envolvendo 17.432 intervalos PR normais e 4.278 prolongados. Hospitalização por insuficiência cardíaca foi abordada em dois estudos envolvendo 16.152 PR normais e 3.031 prolongados. Desfecho composto esteve presente em quatro estudos com 17.001 PR normais e 3.866 prolongadas. Intervalo PR prolongado foi associado a risco aumentado de mortalidade por todas as causas (razão de risco agrupado = 1,34, IC95%: 1,08-1,67, $p < 0,01$, $I^2 = 57,0\%$), hospitalização por insuficiência cardíaca (razão de risco agrupado = 1,30, 95 % de IC95%: 1,16-1,45, $p < 0,01$, $I^2 = 6,6\%$) e desfecho composto (razão de risco agrupado = 1,21, IC95%: 1,13-1,30, $p < 0,01$, $I^2 = 0\%$).

Conclusões: Nossa revisão sistemática e metanálise suportam a hipótese de que o intervalo PR basal prolongado é um preditor de mortalidade por todas as causas, hospitalização por insuficiência cardíaca e desfecho composto em pacientes submetidos à TRC. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(5):710-719)

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca/complicações; Sistema de Condução Cardíaco/fisiopatologia; Dsfunção Ventricular/complicações; Ressincronização Cardíaca/métodos; Revisão; Meta-análise.

Abstract

Background: Recent studies suggest that baseline prolonged PR interval is associated with worse outcome in cardiac resynchronization therapy (CRT). However, a systematic review and meta-analysis of the literature have not been made.

Objective: To assess the association between baseline prolonged PR interval and adverse outcomes of CRT by a systematic review of the literature and a meta-analysis.

Methods: We comprehensively searched the databases of MEDLINE and EMBASE from inception to March 2017. The included studies were published prospective or retrospective cohort studies that compared all-cause mortality, HF hospitalization, and composite outcome of CRT with baseline prolonged PR (> 200 msec) versus normal PR interval. Data from each study were combined using the random-effects, generic inverse variance method of DerSimonian and Laird to calculate the risk ratios and 95% confidence intervals.

Results: Six studies from January 1991 to May 2017 were included in this meta-analysis. All-cause mortality rate is available in four studies involving 17,432 normal PR and 4,278 prolonged PR. Heart failure hospitalization is available in two studies involving 16,152 normal PR and 3,031 prolonged PR. Composite outcome is available in four studies involving 17,001 normal PR and 3,866 prolonged PR. Prolonged PR interval was associated with increased risk of all-cause mortality (pooled risk ratio = 1.34, 95 % confidence interval: 1.08-1.67, $p < 0.01$, $I^2 = 57.0\%$), heart failure hospitalization (pooled risk ratio = 1.30, 95 % confidence interval: 1.16-1.45, $p < 0.01$, $I^2 = 6.6\%$) and composite outcome (pooled risk ratio = 1.21, 95% confidence interval: 1.13-1.30, $p < 0.01$, $I^2 = 0\%$).

Conclusions: Our systematic review and meta-analysis support the hypothesis that baseline prolonged PR interval is a predictor of all-cause mortality, heart failure hospitalization, and composite outcome in CRT patients. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(5):710-719)

Keywords: Heart Failure/complications; Heart Conduction System/physiopathology; Ventricular Dysfunction/complications; Cardiac Resynchronization/methods; Review; Meta-Analysis.

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

Correspondência: Pattara Rattanawong •

1133 waimanu st #2007. 96814, Honolulu, Havaí – EUA

E-mail: pattara.rattanawong@gmail.com, pattara@hawaii.edu

Artigo recebido em 23/11/2017, revisado em 19/03/2018, aceito em 09/05/2018

Introdução

Tem sido amplamente aceito que os achados de eletrocardiograma de superfície estão associados ao prognóstico de pacientes com insuficiência cardíaca congestiva que necessitam de terapia de ressincronização cardíaca (TRC), particularmente o complexo QRS. A duração e a morfologia do QRS é um preditor de prognóstico bem estabelecido entre pacientes que passam por TRC, bem como um critério de seleção para TRC de acordo com as diretrizes atuais da *American College of Cardiology*, *American Heart Association*, e *Heart Rhythm Society*.¹

Mais recentemente, o intervalo PR basal passou a ser considerado um fator a mais que pode afetar os resultados da TRC.² Um intervalo PR prolongado é marcador de um substrato ventricular menos receptivo à ressincronização. Também reflete uma combinação de condução intra-atrial e atrioventricular intrínseca que afeta o tempo de enchimento diastólico.^{2,3} Não há evidências claras ou explicações para a possível contribuição do PR prolongado no desfecho de pacientes submetidos à TRC. No entanto, a literatura traz evidências controversas da associação entre PR basal prolongado e os desfechos de pacientes com insuficiência cardíaca que necessitam de implante de TRC. Alguns estudos sugeriram que o PR prolongado estivesse associado à taxa de morbidade e mortalidade mais alta entre esses pacientes,^{2,4-7} enquanto outros sugeriram relação com resultados favoráveis.⁸⁻¹⁰ No entanto, não foram feitas uma revisão sistemática e metanálise da literatura abordando a associação entre o intervalo PR e desfechos de TRC.

Primeiro, realizamos uma revisão sistemática da literatura e metanálise para analisar de forma abrangente se PR basal prolongado, em comparação com o normal, se associa a desfechos em pacientes com insuficiência cardíaca dependentes de TRC, avaliando-se mortalidade por todas as causas, taxa de hospitalização por insuficiência cardíaca e desfecho composto, nosso interesse aqui.

Método

Estratégia de busca

Dois pesquisadores (NP e TR) fizeram buscas independentes de estudos publicados e indexados nas bases de dados MEDLINE e EMBASE desde o início até janeiro de 2017, com estratégia de busca que incluiu os termos “intervalo PR” e “terapia de ressincronização cardíaca” mencionados em documento suplementar 1. Apenas publicações em inglês foram incluídas. Também foi feita uma busca manual por estudos adicionais pertinentes e artigos de revisão a partir das referências dos artigos encontrados nas bases de dados.

Critérios de inclusão

Os critérios de elegibilidade incluíram:

- (1) Estudos de coorte (prospectivo ou retrospectivo) relatando mortalidade por todas as causas, hospitalização

por insuficiência cardíaca ou desfecho composto após o TRC, e dados correspondentes para os controles.

- (2) Foram fornecidos risco relativo, razão de risco, taxa de incidência ou razão de incidência padronizada com intervalos de confiança de 95% (IC95%) ou dados brutos suficientes para o cálculo.
- (3) Participantes sem PR prolongado foram usados como controles.

A elegibilidade dos estudos foi determinada por dois investigadores (NP e TR) de forma independente, e as diferenças foram resolvidas por consenso mútuo. A escala de avaliação da qualidade de Newcastle-Ottawa foi usada para avaliar cada estudo em três domínios: recrutamento e seleção dos participantes, similaridade e comparabilidade entre grupos, e verificação do resultado de interesse entre os estudos de coorte.¹¹

Extração de dados

Utilizou-se um formulário padronizado para coleta de dados, em busca das seguintes informações de cada estudo: título, nome do primeiro autor, ano do estudo, ano de publicação, país de origem, número de participantes, dados demográficos dos participantes, método para identificar casos e controles, método para diagnosticar os desfechos de interesse (mortalidade por todas as causas, taxa de hospitalização por insuficiência cardíaca e desfecho composto) e tempo médio de acompanhamento com fatores de confusão ajustados e estimativas de efeito ajustadas, com IC95% e covariáveis ajustados na análise multivariada.

Para garantir a precisão, todos os pesquisadores realizaram esse processo de coleta de dados independentemente. As discrepâncias de dados foram resolvidas por consulta aos artigos originais.

Análise estatística

Foi realizada meta-análise dos estudos de coorte incluídos com base em um modelo de efeitos aleatórios. Os estudos eram excluídos da análise se não apresentassem um desfecho em cada grupo de intervenção ou não tivessem informações suficientes para a comparação contínua de dados. Agrupamos as estimativas pontuais de cada estudo pelo método genérico de variância inversa de Der Simonian e Laird.¹² A heterogeneidade das estimativas do efeito de tamanho da amostra ao longo destes estudos foi quantificada pela estatística I^2 . O valor da estatística I^2 varia de 0 a 100% ($I^2 < 25\%$, baixa heterogeneidade; $I^2 = 25\%-50\%$, heterogeneidade moderada; e $I^2 > 50\%$, heterogeneidade substancial).¹³ Foi realizada análise de sensibilidade para avaliar a influência dos estudos individuais sobre os resultados globais, omitindo-se um estudo de cada vez. Também se realizou meta-regressão para explorar a fonte de heterogeneidade. O viés de publicação foi avaliado com base no gráfico de funil e o teste de regressão de Egger¹⁴ ($p < 0,05$ foi considerado significativo). Todas as análises de dados foram realizadas no software Stata/SE 14.1 da StataCorp LP.

Resultados

Descrição dos estudos selecionados

Nossa estratégia de busca resultou em 580 artigos potencialmente relevantes (82 artigos da EMBASE e 498 artigos da MEDLINE). Após exclusão de 204 artigos duplicados, 376 foram submetidos a revisão de título e resumo. Trezentos e setenta artigos foram excluídos nesta fase, uma vez que não eram estudos de coorte, não relatavam o desfecho de interesse (morte incidental/hospitalização por insuficiência cardíaca) ou não tinham sido conduzidos com pacientes submetidos à TRC, restando seis para revisão integral. Portanto, seis estudos de coorte retrospectivos com 17.432 pacientes apresentando PR normal e 4.278 com PR prolongada foram incluídos na metanálise. A figura 1 mostra o processo de busca e revisão de literatura. Características clínicas e resumo dos estudos selecionados estão descritos na Tabela 1.

Avaliação da qualidade dos estudos selecionados

As escalas de Newcastle-Ottawa dos estudos selecionados são listadas na Tabela 2 suplementar. A escala de Newcastle-Ottawa usa um sistema estelar (0 a 9) para avaliar os estudos selecionados em três domínios: seleção, comparabilidade e resultados. Escores mais altos representam melhor qualidade. Os riscos de viés intraestudo também são descritos na Tabela 3 suplementar.

Resultados da metanálise

Seis estudos^{2,4,7,8,15,16} de janeiro de 1991 a maio de 2017 foram incluídos nesta metanálise. A taxa de mortalidade por todas as causas foi citada em quatro estudos^{2,4,7,16} que envolveram 17.432 PR normais e 4.278 PR prolongados.

Todos os quatro estudos reportaram aumento da taxa de mortalidade entre os pacientes com intervalo PR prolongado, mas com os quatro alcançando significância estatística. A análise agrupada demonstrou aumento estatisticamente significativo do risco de mortalidade por todas as causas em pacientes com intervalo PR prolongado comparados aos participantes sem intervalo PR prolongado, com razão de risco agrupado de 1,34 (IC95%: 1,08-1,67, $p < 0,01$). A heterogeneidade estatística foi substancial, com I^2 de 57,0%. O gráfico de floresta desta metanálise consta na Figura 2A.

Hospitalização por insuficiência cardíaca foi abordada em dois estudos [2, 4] envolvendo 16.152 PR normais e 3.031 PR prolongados. Ambos alcançaram significância estatística. A taxa de risco conjunto de hospitalização por insuficiência cardíaca foi 1,30 (IC95%: 1,16-1,45, $p < 0,01$). A heterogeneidade estatística foi baixa, com I^2 de 6,6%. O gráfico de floresta desta metanálise é mostrado na Figura 2B.

Desfecho composto (mortalidade por todas as causas e hospitalização por insuficiência cardíaca) foi encontrada em quatro estudos^{2,4,8,15} envolvendo 17.001 PR normais e 3.866 PR prolongados. Todos os quatro estudos reportaram aumento da taxa de mortalidade entre os pacientes com intervalo PR prolongado, dois deles tendo alcançado significância estatística. No desfecho composto, a análise agrupada também teve resultado composto estatisticamente significativo em pacientes submetidos à TRC com intervalo PR prolongado em comparação aos participantes sem intervalo PR prolongado com a razão de risco agrupado de 1,21 (IC95%: 1,13-1,30, $p < 0,01$). A heterogeneidade estatística foi baixa, com I^2 de 0%. O gráfico de floresta desta metanálise se encontra na Figura 2C.

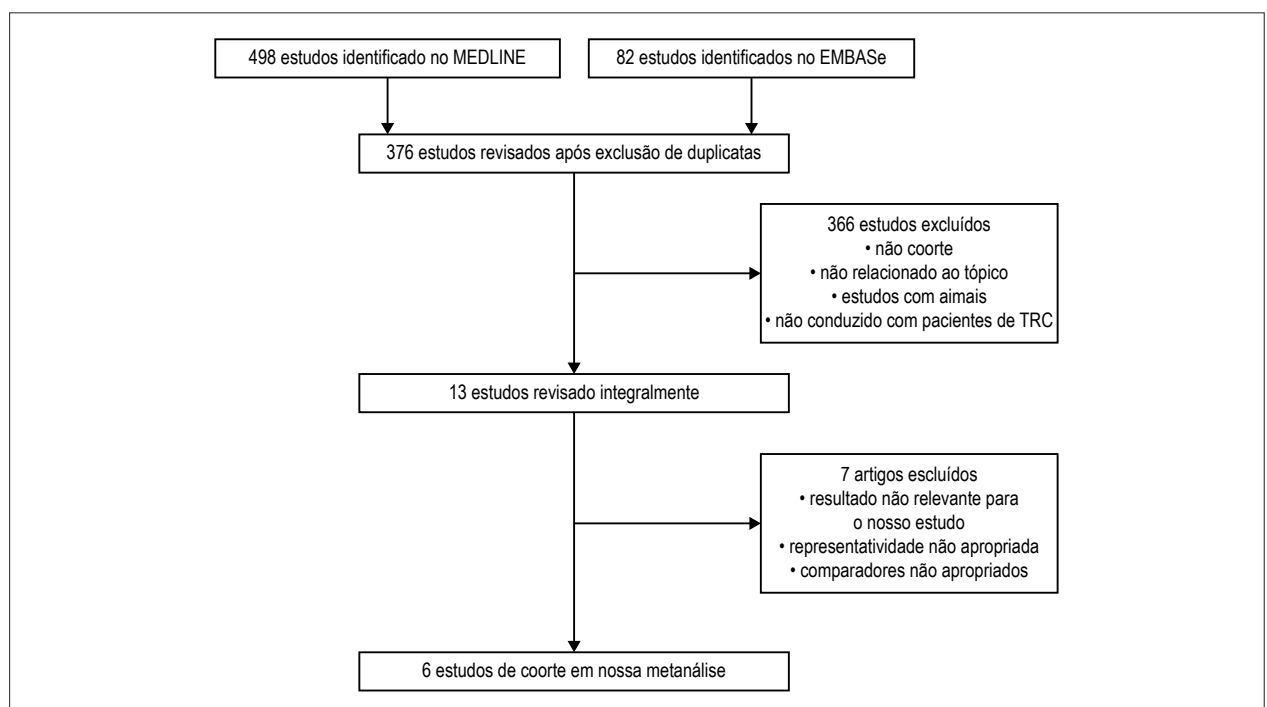


Figura 1 – Metodologia de busca e processo de seleção.

Artigo Original

Tabela 1 – Características clínicas e resumo dos estudos selecionados

Autor principal	Freidman	Januszkiewicz	Kronborg	Olshansky	Lee	Rickard
País	EUA	EUA	Dinamarca	EUA	EUA	EUA
Ano	2016	2015	2010	2012	2014	2017
Tipo do estudo	Estudo de coorte retrospectivo	Estudo de coorte retrospectivo	Estudo de coorte retrospectivo	Estudo de coorte retrospectivo	Estudo de coorte retrospectivo	Estudo de coorte retrospectivo
Descrição dos participantes	Pacientes submetidos à TRC (FEVE ≤ 35 e QRS ≥ 120)	Pacientes submetidos à TRC (FEVE ≤ 35%, QRS > 120, NYHA III, IV)	Pacientes submetidos à TRC	Pacientes submetidos à TRC (FEVE ≤ 35, QRS ≥ 120 e NYHA III, IV)	Pacientes submetidos à TRC (FEVE ≤ 35, QRS ≥ 120 e NYHA III, IV)	Pacientes submetidos à TRC (FEVE ≤ 35, QRS ≥ 120)
Média de acompanhamento (meses)	34	30,1	30	15,95	52,4	61,2
Definição de PR prolongado	≥ 230 ms	≥ 200 ms	≥ 200 ms	≥ 200 ms	≥ 200 ms	≥ 200 ms
Número de pacientes com PR prolongado	2.906	125	208	638	204	197
Número de pacientes com PR não prolongado	15.994	158	232	574	199	275
Idade média dos pacientes	75,37	66,00	66,00	65,56	66,72	65,10
Ajuste de confusão	Idade, etnia, QRS, Condução intraventricular, cardiomiopatia não isquêmica, NYHA, duração da insuficiência cardíaca, TGF, NUS, PAS	sexo, RBBB, cardiopatia isquêmica, FA, medicações	Idade, sexo, insuficiência cardíaca, etiologia, NYHA, DM, FA, CDI, FEVE	idade, sexo, NYHA, FEVE, BRD, QRS, insuficiência cardíaca, PAS, PAD, situação isquêmica, comorbidade, medicação	idade, sexo, cardiopatia isquêmica, tamanho do VD, disfunção do VD, NYHA, RM, PASP, medicação	idade, sexo, cardiopatia isquêmica, FEVE, QRS, BRE, Cr, NYHA

FA: fibrilação atrial; NUS: nitrogênio ureico no sangue; Cr: creatinina; TRC: terapia de ressincronização cardíaca; DM: Diabetes mellitus; PAD: pressão arterial diastólica; e TGF: estimativa de filtração glomerular; FC: frequência cardíaca; CDI: desfibrilador cardíaco implantado; FEVE: fração de ejeção de ventrículo esquerdo; RM: regurgitação mitral; NYHA: New York Heart Association; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; BRD: Bloqueio de ramo direito; BRE: Bloqueio de ramo esquerdo; VD: ventrículo direito; PAS: pressão arterial sistólica

Análise de sensibilidade

Para avaliar a estabilidade dos resultados da meta-análise, foi feita análise de sensibilidade, excluindo-se um estudo de cada vez. Nenhum dos resultados apresentou-se significativamente alterado, o que indica que nossos resultados foram robustos (documento suplementar 2). No entanto, após exclusão de Freidman et al.,² A heterogeneidade diminuiu de 57,0% para 0% (documento suplementar 3).

Dada a heterogeneidade moderada ($I^2 = 57,0\%$) entre os resultados de meta-análise de mortalidade por todas as causas, a meta-regressão (documento suplementar 3) mostrou alterações não significativas na mortalidade por todas as causas no intervalo PR > 230 msec em comparação ao intervalo PR > 200 msec, com razão de risco de 0,73 (IC95%: 0,43-1,23, $p = 0,123$).

Viés de publicação

Para investigar o possível viés de publicação, examinamos o gráfico de funil com pseudolimites de confiança de 95% dos estudos selecionados ao avaliar a mudança na razão de risco

log de morte ou desfecho composto (Figura 3). O eixo vertical representa o tamanho do estudo (erro padrão), enquanto o eixo horizontal representa o tamanho do efeito (razão de risco log). Com base nisso, existe viés porque há distribuição assimétrica de estudos em ambos os lados da média. O teste de Egger foi significativo ($p < 0,05$). No entanto, utilizando os métodos *trim* e *fill* no modelo de efeitos aleatórios, não houve diferença entre a razão de risco imputado e seu IC95%.

Discussão

As evidências fornecidas nesta revisão sistemática e metanálise apontam que intervalo PR prolongado se associa significativamente a um risco aumentado de mortalidade por todas as causas, desfecho composto e hospitalização por insuficiência cardíaca em pacientes submetidos à TRC.

Intervalo PR prolongado, também conhecido como bloqueio atrioventricular de primeiro grau, associa-se independentemente ao aumento do risco de mortalidade e fibrilação atrial na população geral.¹⁷ Embora a correlação do intervalo PR com a resposta da TRC tenha sido conflitante em

Tabela 2 – Newcastle-Ottawa escala dos estudos incluídos

Estudo	seleção				comparabilidade		resultado		total
	representatividade	seleção da coorte não exposta	avaliação	ponto final não presente no início	Comparabilidade (confundindo)	Avaliação do resultado	Duração de seguimento	acompanhamento de adequação	
Freidman	*	*	*	*	**	*	*	*	9
Januszkiewicz	*	*	*	*	**	*	*	*	9
Kronborg	*	*	*	*	**	*	*	*	9
Olshansky	*	*	*	*	**	*		*	8
Ying-Hsiang	*	*	*	*	**	*	*	*	9
Rickard	*	*	*	*	**	*	*	*	9

Tabela 3 – Riscos intra-estudo de viés de estudos incluídos

Estudo	Definição clara da população do estudo?	Definição clara de resultados e avaliação?	Avaliação independente dos resultados? (por exemplo, por terceiros)	Duração suficiente de acompanhamento?	Perda seletiva durante o acompanhamento?	Limitações identificadas?
Freidman	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
Januszkiewicz	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Sim
Kronborg	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
Kutyifa	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não
Olshansky	Não	Sim	Sim	Não	Não	Sim
Ying-Hsiang	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Sim

estudos anteriores, nossa meta-análise confirma o seu efeito negativo no desfecho clínico de pacientes com intervalo PR prolongado. De acordo com o estudo *Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure* (COMPANION), cerca de 50% dos pacientes submetidos à TRC têm intervalo PR prolongado. Além disso, pacientes de TRC e que apresentam intervalo PR prolongado são mais suscetíveis a apresentar cardiomiopatia isquêmica, complexos QRS mais amplos, disfunção ventricular direita mais grave e doenças renais.^{7,8}

A fisiopatologia do PR prolongado como causa de desfechos adversos é explicada pela diminuição do tempo de enchimento ventricular, levando à diminuição do volume sistólico. Também pode induzir o fechamento valvar mitral ineficaz, causando regurgitação mitral diastólica, que, sabe-se, está associada a desfechos desfavoráveis na disfunção ventricular esquerda.¹⁸ Segundo os resultados do estudo de Gervais et al.,⁶ após TRC, há um encurtamento subsequente acentuado do intervalo PR médio, o que sugere que a TRC cura a dissincronia atrioventricular.⁶ No entanto, nosso resultado ainda indica pior evolução entre pacientes com intervalo PR prolongado em comparação ao intervalo PR normal.

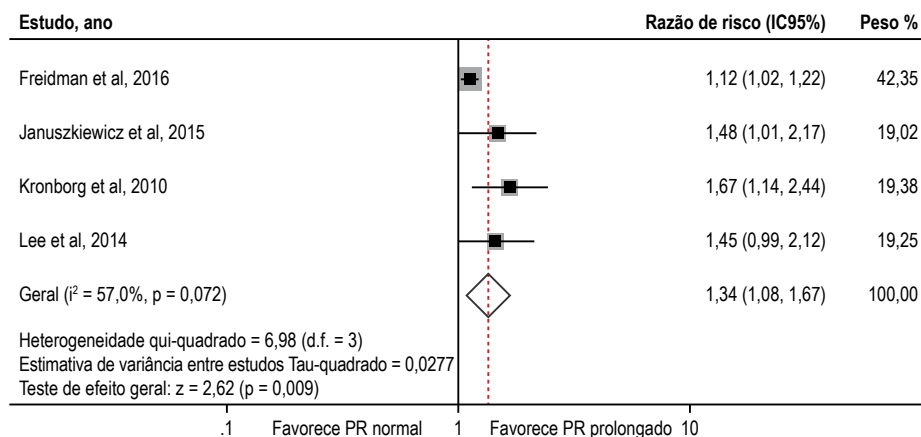
Os motivos que levam o intervalo PR a afetarem o resultado da TRC são incertos. Em geral, o PR prolongado reflete um defeito intrínseco de condução intra-atrial ou atrioventricular. Assim, a TRC pode facilitar a sincronia AV para mitigar a regurgitação valvar diastólica e melhorar a função diastólica.¹⁹ Por outro lado, com o distúrbio de condução intra-atrial, o implante de TRC poderia ter efeito deletério nesses

pacientes, pois encurta o intervalo PR adequado e causa efeito paradoxal, levando ao agravamento da insuficiência cardíaca.²⁰ Alternativamente, o PR prolongado pode ser simplesmente um marcador aproximado de pacientes com insuficiência cardíaca “mais doentes”.^{17,21,22}

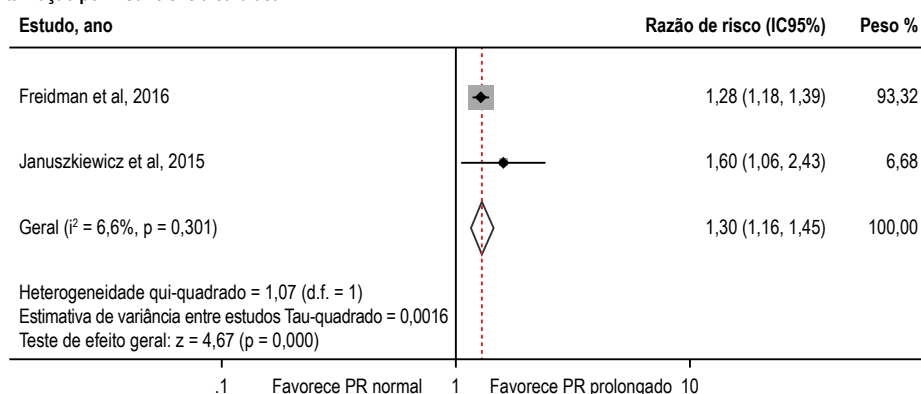
Nas atuais diretrizes de insuficiência cardíaca, a duração do QRS, o tipo de bloqueio atrioventricular e a presença de fibrilação atrial têm sido critérios para o implante de marca-passo.²³ Além disso, a TRC tem uma gama de efeitos que promoveu o interesse em refinar os critérios de seleção para esta importante terapia. Em nossa análise, sugerimos que o intervalo PR é um marcador prognóstico promissor em pacientes com insuficiência cardíaca que necessitam de TRC. Assim, também pode ser um valioso critério de seleção adjunta.

Como nosso estudo apresenta substancial heterogeneidade para mortalidade de todas as causas, realizamos análise de sensibilidade e constatamos que, após exclusão de Friedman et al.,² a heterogeneidade diminuiu de 57,0% para 0%. Concluímos que a explicação mais provável poderia ser os critérios de definição dos estudos selecionados. O estudo de Friedman foi o único que definiu PR prolongado em mais de 230 msec, enquanto todos os outros estudos definiram a PR prolongada em mais de 200 msec. Portanto, foi conduzida uma meta-regressão para investigar a significância estatística da definição de PR que afeta os resultados. No entanto, a meta-regressão mostrou alterações não significativas de mortalidade por todas as causas no intervalo PR > 230 msec em comparação com o intervalo PR > 200 msec.

A) Mortalidade por todas as causas



B) Hospitalização por insuficiência cardíaca



C) Desfecho composto

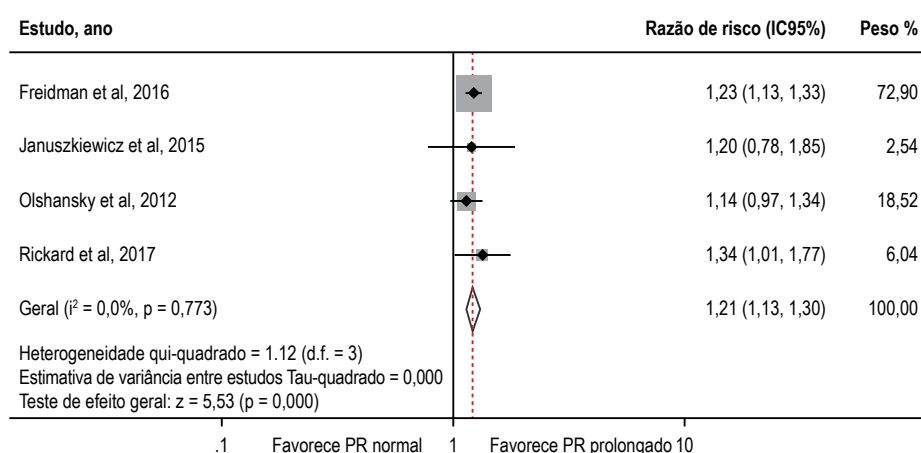
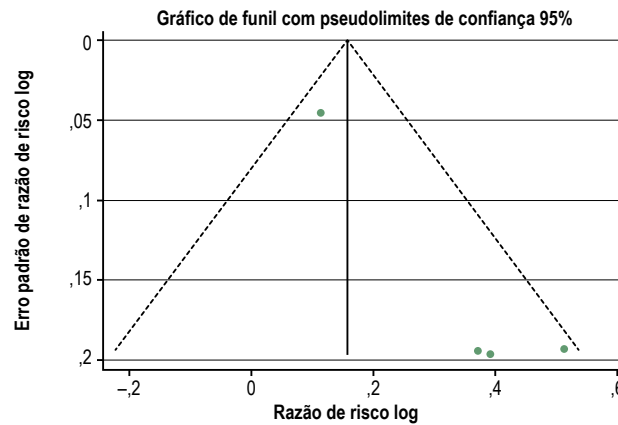


Figura 2 – Gráfico de floresta dos estudos incluídos que avaliavam a associação entre PR prolongado e risco de mortalidade por todas as causas (2A), hospitalização por insuficiência cardíaca (2B) e desfecho composto (2C).

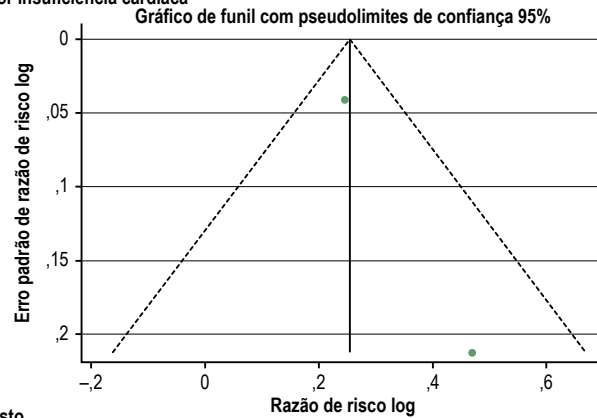
Nosso estudo teve algumas limitações. Apesar de o nosso gráfico de funil não mostrar um conjunto de dados com viés, apenas seis estudos fizeram parte da análise. Além disso, o PR prolongado é geralmente definido como intervalo PR superior a 200 milissegundos. No entanto, dentre os seis estudos incluídos, apenas um estudo o definiu em 230 msec ou mais.² Dado o número total de indivíduos, a amostra tem

pouca heterogeneidade. Embora existam outras possíveis variáveis preditoras que não foram incluídas neste estudo, elas já foram analisadas em Rickard et al.,²⁴ Por fim, em vez de usar a mortalidade por causa cardíaca específica, a mortalidade por todas as causas foi considerada resultado de interesse nos estudos selecionados, o que pode superestimar o resultado total.

A) Mortalidade por todas as causas



B) Hospitalização por insuficiência cardíaca



C) Desfecho composto

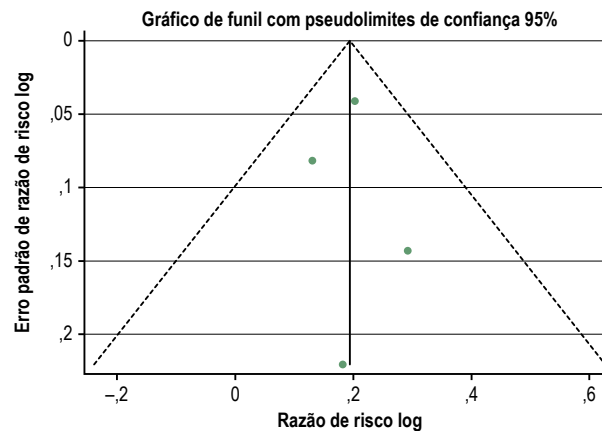


Figure 3 – Gráfico de funil de PR prolongado e risco de mortalidade por todas as causas (3A), hospitalização por insuficiência cardíaca (3B) e desfecho composto (3C). Os círculos representam os estudos encontrados.

Conclusão

Entre os pacientes que necessitam de TRC, o intervalo PR prolongado é um indicador independente de mortalidade por todas as causas, hospitalização por insuficiência cardíaca e desfecho composto. Nossos resultados sugerem que o intervalo PR deve ser considerado um dos importantes preditores da resposta da TRC ao abordar a estratificação de risco.

Agradecimentos

Gostaríamos de agradecer ao Dr. Elysse Tom pela leitura crítica.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Análise estatística: Rattanawong P; Obtenção de dados: Prasitlumkum N,

Riangwiwat T, Kanjanahattakij N, Chongsathidkiet P; Análise e interpretação dos dados: Rattanawong P, Prasitlunkum N, Rianguwat T, Kanjanahattakij N, Vutthikraivit W, Chongsathidkiet P; Redação do manuscrito: Prasitlunkum N, Rianguwat T, Vutthikraivit W; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Simpson RJ.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

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

Referências

1. Epstein AE, Di Marco JP, Ellenbogen KA, Estes NA3rd, Freedman RA, Gettes LS, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(3):e6-75.
2. Friedman DJ, Bao H, Spatz ES, Curtis JP, Daubert JP, Al-Khalib SM. Association between a prolonged PR interval and outcomes of cardiac resynchronization therapy: a report from the National Cardiovascular Data Registry. *Circulation*. 2016;134(21):1617-28.
3. Waggoner AD, Kalathivetil S, Spence KE, D'Avila Roman VG, de las Fuentes L. Interatrial conduction time and left atrial function in patients with left ventricular systolic dysfunction: effects of cardiac resynchronization therapy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(5):472-7.
4. Januszkievicz L, Vegh E, Borgquist R, Bose A, Sharm A, Orencole M, et al. Prognostic implication of baseline PR interval in cardiac resynchronization therapy recipients. *Heart Rhythm*. 2015;12(11):2256-62.
5. Pires LA, Abraham WT, Young JB, Johnson KM, MIRACLE-ICD Investigators. Clinical predictors and timing of New York Heart Association class improvement with cardiac resynchronization therapy in patients with advanced chronic heart failure: results from the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) and Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE-ICD) trials. *Am Heart J*. 2006;151(4):837-43.
6. Gervais R, Leclercq C, Shankar A, Jacobs S, Eiskjaer H, Johannessen A. Surface electrocardiogram to predict outcome in candidates for cardiac resynchronization therapy: a sub-analysis of the CARE-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(7):699-705.
7. Lee YH, Wu JH, Asirvatham SJ, Del Carpio Munoz F, Webster T, Brooke KL, et al. Effects of atrioventricular conduction delay on the outcome of cardiac resynchronization therapy. *J Electrocardiol*. 2014;47(6):930-5.
8. Olshansky B, Day ID, Sullivan RM, Yong P, Galle E, Steinberg JC. Does cardiac resynchronization therapy provide unrecognized benefit in patients with prolonged PR intervals? The impact of restoring atrioventricular synchrony: an analysis from the COMPANION Trial. *Heart Rhythm*. 2012;9(1):34-9.
9. Kutiyfa V, Stockburger M, Daubert JP, Holmgvist F, Olshansky B, Schuger C, et al. PR interval identifies clinical response in patients with non-left bundle branch block: a Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy Substudy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7(4):645-51.
10. Joshi NP, Stopper MM, Beshaj JF, Pavri BB. Impact of baseline PR interval on cardiac resynchronization therapy outcomes in patients with narrow QRS complexes: an analysis of the ReThinQ Trial. *J Interv Card Electrophysiol*. 2015;43(2):145-9.
11. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol*. 2010;25(9):603-5.
12. Der Simonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986;7(3):177-88.
13. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327(7414):557-60.
14. Sterne JA, Egger M. Funnel plots for detecting bias in meta-analysis: guidelines on choice of axis. *J Clin Epidemiol*. 2001;54(10):1046-55.
15. Rickard J, Karim M, Baranowski B, Cantillon D, Spragg D, Tang WH, et al. Effect of PR interval prolongation on long-term outcomes in patients with left bundle branch block vs non-left bundle branch block morphologies undergoing cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*. 2017;14(10):1523-8.
16. Kronborg MB, Nielsen JC, Mortensen PT. Electrocardiographic patterns and long-term clinical outcome in cardiac resynchronization therapy. *Europace*. 2010;12(2):216-22.
17. Cheng S, Keyes MJ, Larson MG, McCabe EL, Newton-Cheh C, Lerry D, et al. Long-term outcomes in individuals with prolonged PR interval or first-degree atrioventricular block. *JAMA*. 2009;301(24):2571-7.
18. Schnittner L, Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Diastolic mitral and tricuspid regurgitation by Doppler echocardiography in patients with atrioventricular block: new insight into the mechanism of atrioventricular valve closure. *J Am Coll Cardiol*. 1998;11(1):83-8.
19. Maloney J, Khoury D, Simmons T, Willkoff B, Morant V, Trohman R. Effect of atrioventricular synchrony on stroke volume during ventricular tachycardia in man. *Am Heart J*. 1992;123(6):1561-8.
20. Auricchio A, Ding J, Spinelli JC, Kramer AP, Salo RW, Hoersch W, et al. Cardiac resynchronization therapy restores optimal atrioventricular mechanical timing in heart failure patients with ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(7):1163-9.
21. Magnani JW, Wang N, Nelson KP, Connelly S, Deo R, Rodondi N, et al. Electrocardiographic PR interval and adverse outcomes in older adults: the Health, Aging, and Body Composition study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6(1):84-90.
22. Marcus GM. The PR interval and cardiac resynchronization therapy outcomes: considering confounding, mediation, and effect modification. *Heart Rhythm*. 2012;9(1):40-1.
23. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):1810-52.
24. Rickard J, Michtalik H, Sharma R, Berger Z, Iyoha E, Green AR, et al. Predictors of response to cardiac resynchronization therapy: A systematic review. *Int J Cardiol*. 2016;225:345-52.

Estratégia de pesquisa e palavras-chave

EMBASE

Termos de pesquisa:

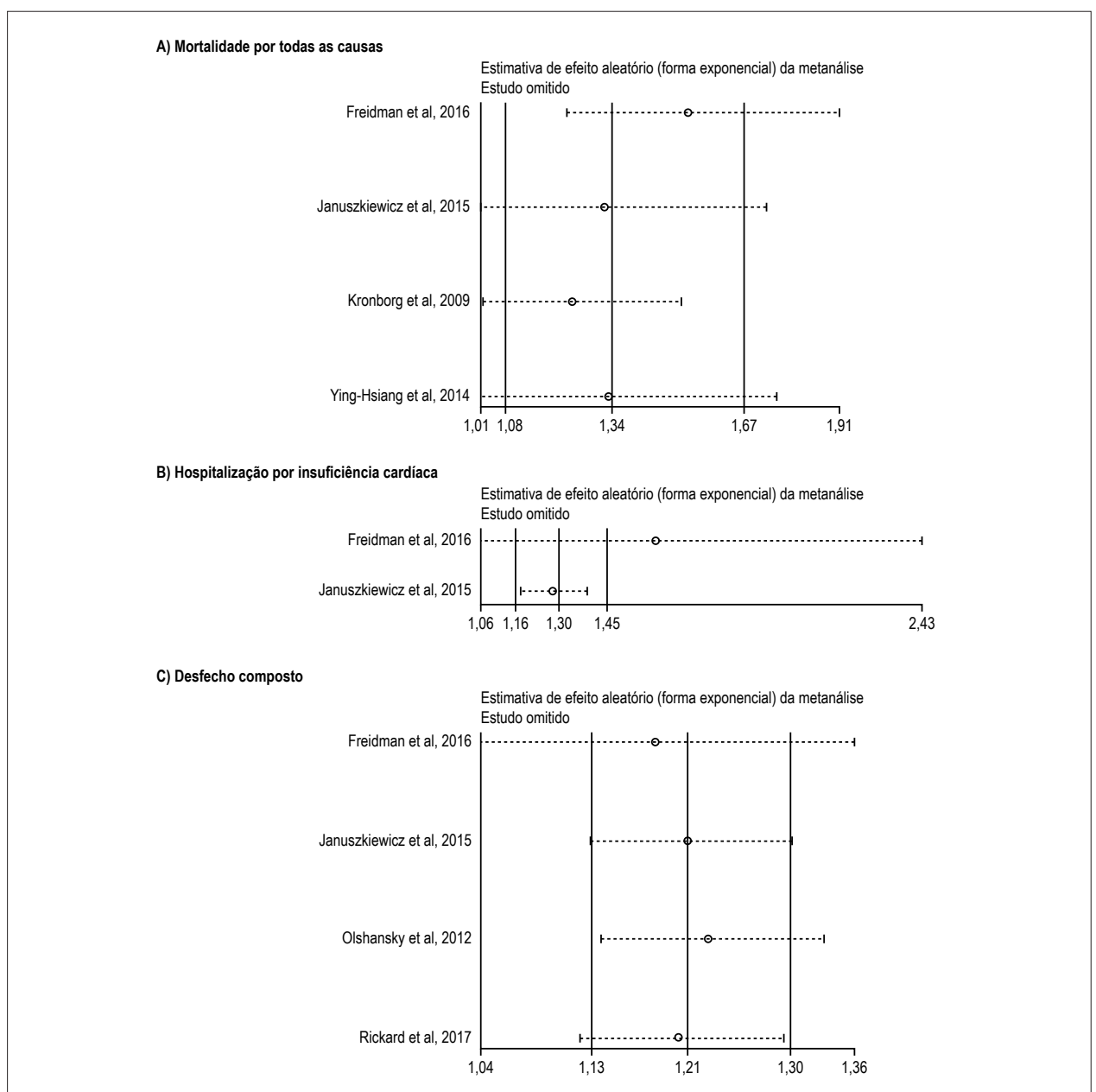
'pr interval' AND 'cardiac resynchronization therapy' AND [humans]/lim AND [english]/lim AND [clinical study]/lim

Pubmed

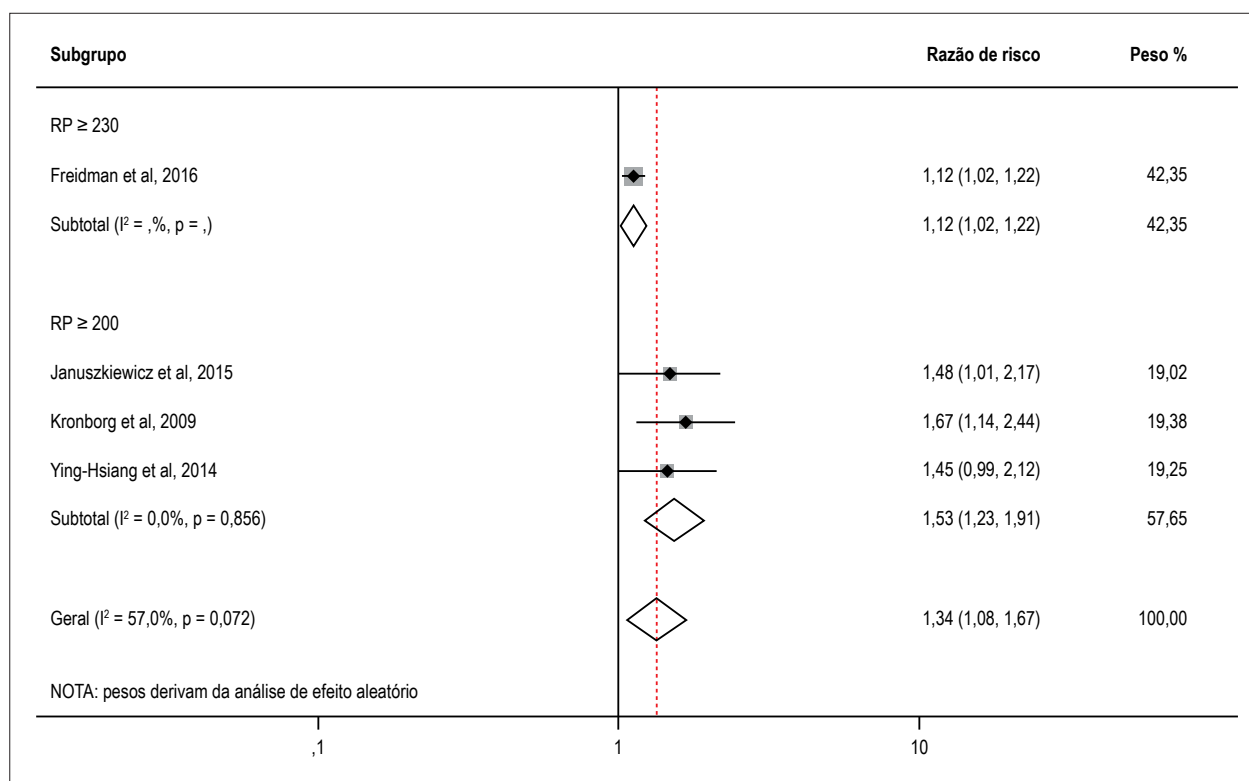
Termos de pesquisa:

"pr interval"[All Fields] AND "cardiac resynchronization therapy "[All Fields] NOT "case report"[All Fields]

Documento Suplementar 1 – Estratégia de busca e palavras-chave



Documento Suplementar 2 – Análise de sensibilidade de mortalidade por todas as causas (S2A), hospitalização por insuficiência cardíaca (S2B) e desfecho composto (S2C).



Documento Suplementar 3 – Meta-regressão da definição de PR.



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

Podemos Considerar o Intervalo PR para Triar Pacientes para Terapia de Ressincronização Cardíaca?

Can We Consider PR Interval to Screen Patients for Cardiac Resynchronization Therapy?

Martino Martinelli Filho

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor – HCFMUSP), São Paulo, SP – Brasil
Minieditorial referente ao artigo: Intervalo PR Basal Prolongado e Desfecho da Terapia de Ressincronização Cardíaca: Revisão Sistemática e Meta-Análise

A busca por marcadores de resposta à Terapia de Ressincronização Cardíaca (TRC) permanece intensiva. Atualmente, os principais critérios para indicação de TRC são a morfologia do QRS e a ausência de fibrose miocárdica.¹

O eletrocardiograma continua sendo uma ferramenta importante para a seleção de candidatos à TRC, e novos parâmetros, como o intervalo PR, são interessantes para discriminar o prognóstico nessa população. Sobre esta questão, temos um estudo de metanálise² que concluiu que a presença

de intervalo PR prolongado é um marcador de mau prognóstico em momento basal.

Na prática clínica, esses dados podem surpreender os médicos. O senso comum é que é muito mais fácil fazer ajustes do intervalo atrioventricular para obter a melhor resposta hemodinâmica,³ assim como garantir maior taxa de ressincronização atrioventricular efetiva.⁴

As hipóteses fisiopatológicas que poderiam justificar esse pior prognóstico permanecem um desafio para a medicina.

No entanto, uma visão crítica desses dados é necessária. A questão do forte interesse clínico é: “O intervalo PR pode ser usado como um critério de seleção para indicação de TRC?”

Essa dúvida ainda não pode ser esclarecida, concentrando-se nos achados desta revisão sistemática e metanálise. A razão é muito clara: a análise não incluiu um grupo controle com intervalo PR prolongado em pacientes não submetidos à TRC para avaliar seu benefício real.

Portanto, esta metanálise acrescenta colaboração científica, mas há muito ainda o que estudar!

Palavras-chave

Eletrocardiografia/métodos; Insuficiência Cardíaca/complicações; Terapia de Resincronização Cardíaca; Revisão.

Correspondência: Martino Martinelli Filho •

Rua Peixoto Gome, 1638 Apt. 51. CEP 01409-002, Cerqueira Cesar, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: martino.martinelli@incor.usp.br

DOI: 10.5935/abc.20180224

Referências

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail. 2016;18(8):891-975.
2. Rattanawong P, Prasitlumkum N, Riangwiwat T, Kanjanahattakij N, Vutthikraivit W, Chongsathidkiet P, et al. Baseline prolonged PR interval and outcome of cardiac resynchronization therapy: a systematic review and meta-analysis. Arq Bras Cardiol. 2018; 111(5):710-719.
3. Kosmala W, Marwick TH. Meta-analysis of effects of optimization of cardiac resynchronization therapy on left ventricular function, exercise capacity, and quality of life in patients with heart failure. Am J Cardiol. 2014;113(6):988-94.
4. Upadhyay GA, Choudhry NK, Auricchio A, Ruskin J, Singh JP. Cardiac resynchronization in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of prospective cohort studies. J Am Coll Cardiol 2008;52(15):1239-46.



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

Uso da Rigidez Arterial para Monitoramento Precoce de Eventos Adversos Cardiovasculares por Antracíclicos em Pacientes com Câncer de Mama. Um Estudo Piloto

Arterial Stiffness Use for Early Monitoring of Cardiovascular Adverse Events due to Anthracycline Chemotherapy in Breast Cancer Patients. A Pilot Study

Cláudio Antônio de Souza,^{1,2} Ricardo Simões,^{1,2,3} Karina Braga Gomes Borges,³ Angélica Navarro de Oliveira,¹ Juliana Barroso Zogeib,¹ Bruno Alves,¹ Marcus Vinicius Bolívar Malachias,¹ Ana Paula Drummond-Lage,¹ Bruno Almeida Rezende^{1,3}

Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais,¹ Belo Horizonte, MG – Brasil

Hospital Alberto Cavalcanti,² Belo Horizonte, MG – Brasil

Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG),³ Belo Horizonte, MG – Brasil

Resumo

Fundamento: O tratamento quimioterápico com doxorubicina e ciclofosfamida, apesar de eficiente no combate ao câncer de mama, está associado a complicações cardiovasculares. Trabalhos recentes identificam métodos que possam detectar alterações cardiológicas e vasculares precocemente, visando a uma estratégia para diminuição na incidência de comorbidades cardiovasculares.

Objetivo: Avaliar o papel da medida da rigidez arterial no acompanhamento da ocorrência de eventos adversos cardiovasculares induzidos por doxorubicina e ciclofosfamida em pacientes com câncer de mama.

Métodos: Estudo longitudinal prospectivo realizado com 24 pacientes com câncer de mama em tratamento com doxorubicina e ciclofosfamida. As pacientes foram submetidas à avaliação indireta da rigidez arterial, por mensuração não invasiva de parâmetros hemodinâmicos, como a velocidade de onda de pulso, pelo equipamento Mobil-O-Graph® 24H PWA em três diferentes momentos do tratamento quimioterápico (pré-quimioterapia, após o primeiro e após o quarto ciclos). Foi avaliada também a fração de ejeção do ventrículo esquerdo pelo ecoDopplercardiograma (pré-quimioterapia e após o quarto ciclo quimioterápico). Os valores de $p \leq 0,05$ foram considerados significativos.

Resultados: As pacientes apresentaram média de idade de $52,33 \pm 8,85$ anos e índice de massa corporal de $31 \pm 5,87$ kg/m². Não houve diferença significativa entre os parâmetros hemodinâmicos avaliados pelo método oscilométrico ou na fração de ejeção do ventrículo esquerdo, nos diferentes períodos avaliados.

Conclusão: As avaliações de rigidez arterial por oscilometria e medida da fração de ejeção do ventrículo esquerdo por ecoDopplercardiograma mostraram equivalência nos valores encontrados, sugerindo que o método de avaliação da rigidez arterial estudado possa ser utilizado como mais um marcador para eventos adversos cardiovasculares associados aos medicamentos quimioterápicos baseados em doxorubicina. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(5):721-728)

Palavras-chave: Neoplasias da Mama; Rigidez Vascular; Volume Sistólico/efeitos de fármacos; Cardiotoxicidade; Doxorubicina/efeitos adversos; Ciclofosfamida/efeitos adversos.

Abstract

Background: Chemotherapy with doxorubicin and cyclophosphamide, although efficient for treating breast cancer, is associated with cardiovascular complications. Recent studies seek to identify methods that can early detect cardiologic and vascular changes as a strategy to decrease the incidence of cardiovascular comorbidities.

Objective: To evaluate the role of arterial stiffness measurement in the monitoring of doxorubicin and cyclophosphamide-induced cardiotoxicity in breast cancer patients.

Methods: Prospective longitudinal study in 24 breast cancer patients undergoing treatment with doxorubicin and cyclophosphamide. Patients underwent an indirect evaluation of arterial stiffness through non-invasive measurement of hemodynamic parameters such as pulse wave velocity with the Mobil-O-Graph® 24H PWA device at three different times of the chemotherapy treatment (pre-chemotherapy, after the first and the fourth cycle). The left ventricular ejection fraction was also evaluated by Doppler echocardiography (pre-chemotherapy and after the fourth chemotherapy cycle). Data were considered significant when $p \leq 0.05$.

Results: Patients had a mean age of 52.33 ± 8.85 years and body mass index of 31 ± 5.87 kg/m². There was no significant difference between the hemodynamic parameters evaluated by the oscillometric method or in the left ventricular ejection fraction in the different evaluated periods.

Conclusion: Evaluations of arterial stiffness by oscillometry and measurement of left ventricular ejection fraction by Doppler echocardiography showed equivalence in the values found, suggesting that the evaluation method of arterial stiffness studied could be used as a marker for cardiovascular adverse events associated with doxorubicin-based chemotherapy drugs. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(5):721-728)

Keywords: Breast Neoplasms; Vascular Stiffness; Stroke Volume/drug effects; Cardiotoxicity; Doxorubicin/adverse effects; Cyclophosphamide/adverse effects.

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

Correspondência: Bruno Almeida Rezende •

Rua Clementino Viana Dotti, 162 apto 802. CEP 30575-139, Buritis, Belo Horizonte, MG – Brasil

E-mail: bruno.rezende@cienciasmedicasmg.edu.br, brunorezende01@yahoo.com.br

Artigo recebido em 20/02/2018, revisado em 08/05/2018, aceito em 23/05/2018

DOI: 10.5935/abc.20180168

Introdução

O câncer de mama é o mais comum entre as mulheres no Brasil e no mundo, depois do câncer de pele não melanoma, responsável por, aproximadamente, 25% de novos casos a cada ano.¹ Os avanços na terapêutica oncológica resultaram tanto na melhora da qualidade de vida, quanto no aumento da sobrevida dos pacientes com câncer.² No entanto, a despeito da evolução no tratamento farmacológico das diferentes neoplasias, vários trabalhos têm apontado aumento significativo na ocorrência de eventos adversos cardiovasculares, sobretudo a disfunção miocárdica em pacientes submetidos a tratamento quimioterápico com drogas cardiotoxícas, como do grupo das antraciclinas e, em menor grau, a ciclofosfamida.³⁻⁵ Esquemas quimioterápicos que utilizam doxorubicina e ciclofosfamida são os mais empregados atualmente no tratamento do câncer de mama no Brasil.⁶ Já é estabelecido o potencial cardiotoxíco destas drogas, que é avaliado principalmente por ecoDopplercardiograma em trabalhos que mostram aumento na incidência de Insuficiência Cardíaca (IC) em pacientes que receberam estes medicamentos.⁷

A identificação precoce do aparecimento de alterações cardiovasculares em pacientes durante o tratamento quimioterápico com fármacos considerados cardiotoxícos poderia adequar o tratamento do câncer, no sentido da adoção de medidas preventivas, substitutivas ou de sua interrupção, com o objetivo de minimizar eventos adversos cardiovasculares causados por estes agentes.^{7,8}

A Rigidez Arterial (RA) caracteriza-se pela redução das propriedades elásticas das artérias devido a alterações estruturais ou funcionais intrínsecas.⁹ O envelhecimento é um fator evolutivo normal para o enrijecimento vascular e que pode ser acelerado por fatores diversos, como diabetes e hipertensão.¹⁰

Vários estudos têm relacionado o aumento na RA com a progressão de doenças cardiovasculares.^{3,5,11} O aumento precoce na RA pode ser estimado principalmente por meio da avaliação da Velocidade de Onda de Pulso (VOP) obtida por métodos de imagem ou hemodinâmicos indiretos.^{3,12,13}

Uma vez que alterações cardiovasculares são observadas em alguns pacientes sob o uso de doxorubicina, e a medida de RA possibilita detectar o início e a progressão da doença cardiovascular, este estudo se justifica no sentido que objetiva estimar a RA, a partir da mensuração da VOP, por avaliação oscilométrica da artéria braquial, em pacientes com câncer de mama em fases iniciais do tratamento quimioterápico com doxorubicina combinado com ciclofosfamida (esquema AC). Além disso, propõe verificar se há correlação da RA com os valores da Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE), condição alterada nos pacientes com cardiotoxicidade, devido ao quimioterápico.

Métodos

Trata-se de estudo prospectivo e longitudinal com amostra de conveniência. Foram acompanhadas 24 mulheres com idade acima de 18 anos, portadoras de câncer de mama e indicação de, pelo menos, quatro ciclos (a cada 3 semanas) de quimioterapia adjuvante ou neoadjuvante baseada no esquema AC (nas doses de 75 mg/m² para doxorubicina

e 600 mg/m² para ciclofosfamida em cada um dos ciclos, perfazendodose total de 300 mg/m² e 2.400 mg/m² para a doxorubicina e ciclofosfamida, respectivamente). O recrutamento foi feito em um Ambulatório de Oncologia de uma Unidade de Alta Complexidade em Oncologia pública de Belo Horizonte (MG), no período de julho de 2016 e dezembro de 2017.

Foram excluídas gestantes e lactantes; pacientes com história prévia de quimioterapia ou radioterapia; avaliação pré-quimioterapia mostrando função sistólica ventricular esquerda anormal (FEVE < 50%) avaliada por ecoDopplercardiograma; história de/ou doença cardíaca ativa; disfunção hepática ou renal moderada à grave; doenças cérebro-degenerativas que requerem ação de cuidadores; e aquelas em uso de outros quimioterápicos que não fosse o esquema AC no tratamento do câncer de mama.

A randomização deu-se em regime ambulatorial, em avaliação clínica por cardiologista com experiência na área. A seguir, as pacientes foram submetidas a estudo ecocardiográfico, de acordo com a metodologia proposta por Campos-Filho et al.,¹⁴ para avaliação de parâmetros cardíacos que pudessem contraindicar a participação no estudo e também para acompanhamento da função cardíaca em diferentes tempos do tratamento quimioterápico, como sugerido pelas diretrizes atuais.^{5,7} Após estes procedimentos, as pacientes eram encaminhadas para a quimioterapia com doxorubicina e ciclofosfamida, no mesmo hospital.

A medida da RA, em artéria braquial, foi realizada por meio do equipamento não invasivo Mobil-O-Graph® 24h PWA (I.E.M, Alemanha), por meio de aferição oscilométrica no membro superior. O equipamento possui um dispositivo para a medição da Pressão Arterial (PA) e fornece medidas de VOP, pressão sistólica e diastólicas centrais, e *augmentation index*, que são utilizadas como estimativa da RA. Este aparelho foi devidamente validado para uso em pesquisa científica pela *European Society of Hypertension*.¹³ As medidas foram feitas no membro superior contralateral ao lado acometido pelo tumor, procurando excluir a influência de cirurgia de esvaziamento axilar e o consequente linfedema. Após a medida do perímetro do membro e a escolha do manguito adequado, o aparelho foi posicionado de maneira semelhante aos procedimentos definidos por diretrizes das sociedades de cardiologia.⁷ O Mobil-O-Graph® 24h PWA é capaz de oferecer uma série de resultados úteis da condição cardiovascular da paciente avaliada, pois as medidas de PA e VOP são correlacionadas com os dados de peso, altura e idade previamente fornecidos pelo programa do aparelho (*software HMS Client-Server data management*).

A cronologia do acompanhamento foi feita com medições dos parâmetros hemodinâmicos pelo Mobil-O-Graph® 24H PWA em três momentos distintos: (1) pré-QT, prévio à quimioterapia, quando as medições dos parâmetros hemodinâmicos por método oscilométrico foram feitas 15 minutos antes do início da infusão dos quimioterápicos; (2) pós-1QT, medida até 30 minutos após a administração por infusão Intravenosa (IV) do primeiro ciclo do esquema AC; houve uma variação na infusão do quimioterápico de 45 a 90 minutos; e (3) pós-4QT, medida até 30 minutos após

Artigo Original

a infusão IV do quarto ciclo do esquema AC; o intervalo de tempo desde o início da quimioterapia e seu término foi de 80 a 90 dias.

Após 1 semana do quarto ciclo quimioterápico, a paciente foi submetida a uma nova avaliação clínico-cardiológica e a estudo ecocardiográfico, para análise da FEVE e para comparação com o valor antes do primeiro ciclo.

Os resultados de todas as variáveis que o aparelho Mobil-O-Graph® 24H PWA fornece foram tabulados e submetidos a tratamento estatístico entre as três medidas das pacientes estudadas.

O protocolo deste estudo está em conformidade com a Declaração de Helsinque, tendo sido liberado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição, e todos os pacientes avaliados assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Análise estatística

As variáveis foram submetidas ao teste de normalidade de Shapiro-Wilk e apresentadas como média $\pm$ Desvio Padrão (DP), em caso de normalidade, ou como mediana (Distância Interquartilica – DI –, que é a diferença entre o terceiro e o primeiro quartis). Variáveis categóricas foram expressas em frequência. As três medições fornecidas pelo aparelho foram expressas como média $\pm$ DP. Na comparação entre os três momentos (pré-quimioterapia, logo após o primeiro ciclo de quimioterapia e após o quarto ciclo), adotou-se a análise de variância para medidas repetidas, sob a verificação de esfericidade, ou teste de Friedman. A comparação das medidas entre dois momentos foi realizada pelo teste de Wilcoxon para amostras pareadas, inclusive na análise *post hoc*. A análise foi desenvolvida no programa gratuito R versão 3.3.2, tendo sido adotado nível de significância de 5%.

Resultados

A amostra foi composta por 24 mulheres, com média de idade de $52,33 \pm 8,85$ anos e Índice de Massa Corporal (IMC) médio de $31 \pm 5,87$ kg/m². Cerca de 16,7% das mulheres eram etilistas, e 20,8% eram tabagistas. Mais da metade delas (58,3%) apresentava hipertensão arterial, enquanto 12,5% tinham diabetes melito tipo 2 (Tabela 1).

Os valores medianos de FEVE obtidos por ecoDopplercardiograma transtorácico antes e após o quarto

ciclo de quimioterapia foram $67,8\% \pm 3\%$ e $66,0\% \pm 3\%$, respectivamente, e não mostraram diferença significativa entre os dois tempos (Figura 1). Também não observamos diferenças nas variáveis hemodinâmicas entre os três períodos analisados (pré-QT, pós-1QT e pós-4QT – todos com $p > 0,05$), em relação aos parâmetros PA sistólica e diastólica periféricas e centrais, PA média, pressão de pulso, frequência cardíaca, amplificação da pressão de pulso, volume sistólico, débito cardíaco, resistência vascular total, índice cardíaco, pressão de augmentação, coeficiente de reflexão e *augmentation index* (Tabela 2). A VOP, variável que mais se correlacionou à rigidez arterial, também não mostrou diferença estatística significativa entre os três períodos analisados, com $p = 0,507$ (Figura 2).

Discussão

Desde a década de 1970, sabe-se que o tratamento quimioterápico com doxorrubicina está relacionado a um aumento na prevalência de IC.¹⁵⁻¹⁷ Em menor grau, mas usada em altas doses, a ciclofosfamida também tem se mostrado tóxica para o sistema cardiovascular.¹⁸ Atualmente, as principais diretrizes para o tratamento quimioterápico dos tipos de câncer mais prevalentes, sobretudo o câncer de mama, recomendam o uso combinado destes agentes.^{19,20} Vários estudos têm mostrado um grande aumento na incidência de alterações cardiovasculares que se seguem ao tratamento quimioterápico do câncer. Muitas vezes, tais alterações só são clinicamente observadas meses ou anos após o uso destes medicamentos.^{2,8,12}

O protocolo para adjuvância e neoadjuvância para o tratamento do câncer de mama da instituição onde se realizou a pesquisa é baseado no esquema com doxorrubicina e ciclofosfamida. O uso de outros esquemas com taxanos e 5-fluoruracil pode ser aplicado na adjuvância e na neoadjuvância; no nosso estudo, optamos por não incluir as pacientes em uso destes medicamentos, visto que a incidência de IC é menor quando comparada aos antracíclicos (5% a 35% dos casos vs. 2% a 10%).^{6,7} Também o número de pacientes em uso de 5-fluorouracil-doxorrubicina-ciclofosfamida ou 5-fluorouracil-epirrubicina-ciclofosfamida na instituição é menor quando comparado ao esquema AC. Como a incidência de toxicidade cardiovascular com o uso do exclusivo de trastuzumabe é baixa, nos estudos clínicos prospectivos, com variação de 1% a 4%, comumente reversível se detectada precocemente e com boa resposta ao tratamento clínico, optamos por excluir as pacientes em seu uso.^{21,22}

Segundo os dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), as doenças oncológicas constituem, na atualidade, a segunda maior causa de mortes no mundo.²³ Os contínuos desenvolvimentos terapêuticos das últimas décadas permitiram aumento da sobrevida destes doentes. Os efeitos adversos causados pelos quimioterápicos, principalmente na área cardiovascular, passaram a constituir importante causa de morbimortalidade desta população. Estima-se que a taxa de mortalidade entre os doentes oncológicos que desenvolvem algum evento cardiovascular seja elevada, com valores superiores a 60% quando avaliados dentro de 2 anos. Com isso, a doença cardiovascular tornou-se uma das principais causas de morbidade e mortalidade entre os sobreviventes de câncer.^{24,25}

Tabela 1 – Características das pacientes avaliadas na amostra

Variáveis	n = 24
Idade, anos	$52,33 \pm 8,85$
IMC, kg/m ²	$31 \pm 5,87$
Tabagismo	5 (20,8)
Etilismo	4 (16,7)
Diabetes melito	3 (12,5)
Hipertensão arterial	14 (58,3)

Resultados expressos como média $\pm$ desvio padrão ou n (%). IMC: índice de massa corporal.

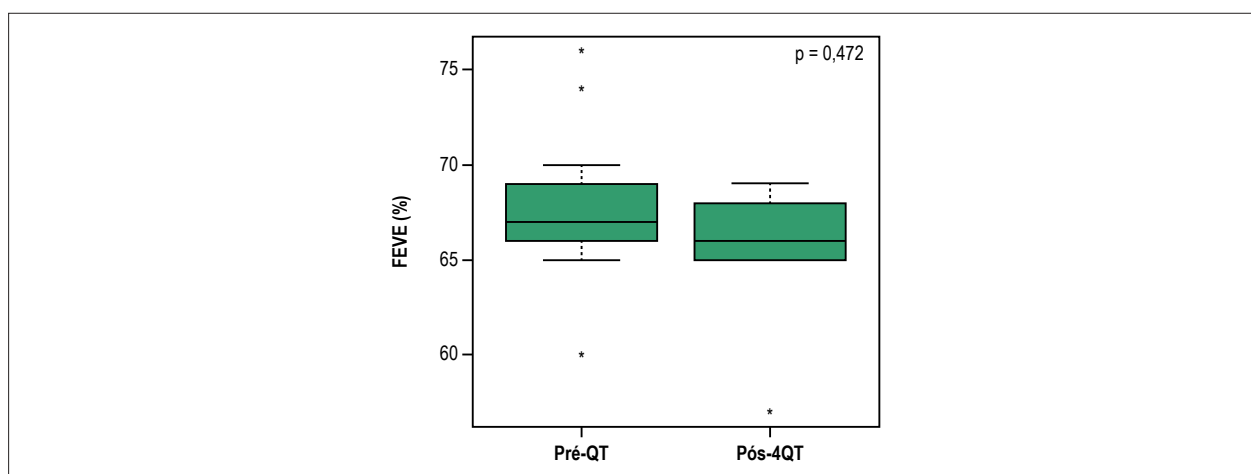


Figura 1 – Valores de fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) medidos por ecoDopplercardiograma transtorácico em pacientes com câncer de mama antes (pré-QT) e após o quarto ciclo de quimioterapia (pós-4QT) no esquema de tratamento quimioterápico com doxorubicina combinado com ciclofosfamida. Valores de *p* referem-se ao teste de Wilcoxon.

Tabela 2 – Avaliação longitudinal dos parâmetros cardíacos

Variáveis hemodinâmicas	Pré-QT	Pós-1QT	Pós-4QT	Valor de <i>p</i>
PAS periférica, mmHg	125,7 ± 17	123,3 ± 18,2	123,7 ± 8,3	0,244 [*]
PAD periférica, mmHg	79,9 ± 14	78,4 ± 10,2	80 ± 11,7	0,988 [*]
Pressão arterial média, mmHg	100,3 ± 11,2	98,6 ± 11,4	100,3 ± 10,1	0,879 [†]
PP, mmHg	45,8 ± 12,4	42,5 ± 16,1	43 ± 7,6	0,527 [*]
Frequência cardíaca, bpm	76,4 ± 18,1	73,9 ± 16,8	78 ± 15,7	0,055 [*]
PAS central, mmHg	117,1 ± 14	115,3 ± 13,3	116,2 ± 9,7	0,731 [†]
PAD central, mmHg	79,7 ± 10,7	79,5 ± 10,9	81,8 ± 10,7	0,815 [†]
Amplificação da PP ^N	1,30 ± 0,11	1,25 ± 0,10	1,28 ± 0,10	0,428 [†]
Volume sistólico, mL/m ²	67,4 ± 14,5	68,2 ± 13,5	64,4 ± 11,8	0,144 [†]
Débito cardíaco, L/minuto	5,1 ± 0,6	4,9 ± 0,6	5 ± 0,5	0,521 [†]
Resistência vascular total, mmHg/mL	1,2 ± 0,14	1,25 ± 0,16	1,24 ± 0,22	0,675 [*]
Índice cardíaco, L/min/m ²	2,8 ± 0,3	2,7 ± 0,5	2,7 ± 0,4	0,918 [*]
Pressão de augmentação, mmHg	8,8 ± 6,1	7,7 ± 5,1	7,7 ± 3,3	0,110 [*]
Coefficiente de reflexão, %	67,2 ± 7	69,8 ± 6,1	67,6 ± 6,2	0,136 [†]
Augmentation index	26,6 ± 10,8	23,2 ± 11,6	24,4 ± 10,6	0,144 [†]
VOP, m/s	7,61 ± 1,28	7,49 ± 1,20	7,45 ± 1,15	0,507 [†]

Resultados expressos como média ± desvio padrão, ou mediana ± diferença entre o terceiro e o primeiro quartis. Para todas as variáveis medidas, existiram três dados faltantes nas medições após quatro ciclos. * Teste de Friedman; [†] análise de variância para medidas repetidas. Pré-QT: antes da quimioterapia; pós-1QT: após o primeiro ciclo de quimioterapia; pós-4QT: após o quarto ciclo de quimioterapia; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PP: pressão de pulso; VOP: velocidade da onda de pulso.

O principal mecanismo estabelecido para o aumento na IC secundário ao uso de doxorubicina é o dano miocárdico direto destes agentes (cardiotoxicidade tipo I). A gravidade das cardiopatias desencadeadas por agentes quimioterápicos parece depender da frequência e da dose dos medicamentos administrados; das características genéticas; e de outras comorbidades cardiovasculares previamente presentes.^{11,26} O mecanismo relacionado ao dano miocárdico parece ocorrer por produção de radicais livres a partir da redução do grupo quinona do anel B na estrutura dos antracíclicos, levando à

produção de ânions superóxido e peróxido de hidrogênio, que saturam os sistemas antioxidantes e reagem com as estruturas celulares, principalmente nas membranas, ocasionando a citotoxicidade.²⁷ No entanto, recentemente, alguns autores têm mostrado que, além da disfunção miocárdica já estabelecida, alterações vasculares resultantes da disfunção endotelial também ocorrem secundariamente ao uso dos antracíclicos e podem ser utilizados como preditores para a toxicidade cardiovascular induzida por estes agentes.^{5,28} Estas alterações podem ocorrer precocemente,²⁹ e o mecanismo proposto para

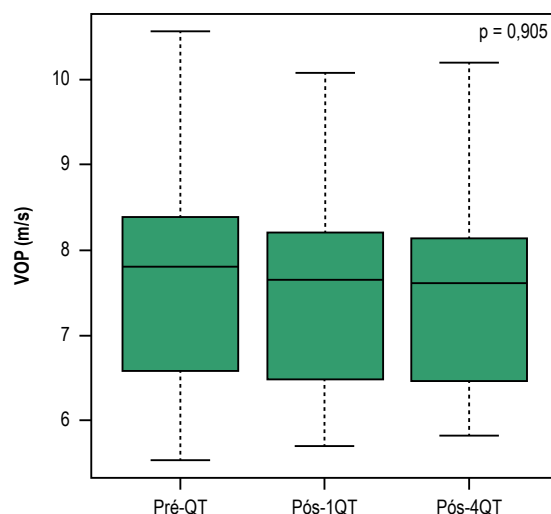


Figura 2 – Diagramas de caixa para a velocidade da onda de pulso (VOP) nos três tempos avaliados: antes, após o primeiro ciclo de quimioterapia e após o quarto ciclo (pré-QT, pós-1QT e pós-4QT). Valor de *p* refere-se à análise de variância de fator único.

estas alterações vasculares também se relaciona à produção de radicais livres, com consequente morte celular ou alterações na produção de fatores vasoativos endoteliais.^{2,8,30}

Alguns autores já propõem o uso de ferramentas clínicas para se avaliar a condição vascular dos indivíduos submetidos a terapias antineoplásicas com medicamentos antracíclicos.^{3,11,31} Estas alterações vasculares poderiam justificar inclusive o aumento da incidência de hipertensão arterial sistêmica, aterosclerose e acidentes tromboembólicos em pacientes após o tratamento quimioterápico.^{11,32,33} A detecção precoce das disfunções no sistema vascular é sempre difícil de ser identificada por métodos não histoquímicos e parece se desenvolver a partir de uma disfunção endotelial, ocasionando remodelamento vascular progressivo.²⁸ Além disso, as alterações vasculares poderiam contribuir para o aumento da pré-carga e, consequentemente, diminuir o débito cardíaco. Assim, além do dano miocárdico direto, alterações vasculares poderiam, pelo menos em parte, estar relacionadas à diminuição na FEVE em pacientes submetidos à quimioterapia.

Vários trabalhos têm tentado encontrar marcadores precoces, que possam prever a ocorrência destas alterações em pacientes sob quimioterapia com potencial toxicidade cardiovascular e, consequentemente, detectar pacientes em risco.

Atualmente, a aferição da FEVE por ecoDopplercardiograma transtorácico é considerada a principal ferramenta para se monitorar a disfunção miocárdica induzida pela quimioterapia, sendo usada em vários protocolos de acompanhamento.^{7,34,35} A FEVE pode também ser mensurada por outras técnicas. Drafts et al.,¹¹ em estudo envolvendo 53 pacientes que receberam quimioterápicos antracíclicos, mostraram que é possível detectar alterações na FEVE em 30 dias após o início das sessões de quimioterapia.¹¹ No entanto, estes autores, além de usarem amostragem maior, aplicaram técnicas mais acuradas, envolvendo

ressonância magnética para a detecção precoce das alterações nos volumes ventriculares, em comparação ao clássico ecoDopplercardiograma usado rotineiramente nos serviços de tratamento do câncer e também em nosso estudo. Apesar de outros estudos terem mostrado redução na FEVE em pacientes em diferentes tempos de tratamento com estes agentes, nosso estudo não foi capaz de evidenciar redução significativa na FEVE entre os valores medidos antes do início do tratamento quimioterápico e no pós-4QT. Tal fato pode ser devido ao curto período de acompanhamento das pacientes, que não permite mostrar uma alteração clínica por este método – apesar de microalterações estruturais e moleculares terem sido demonstradas precocemente neste perfil de pacientes, logo nos primeiros meses seguintes ao tratamento.^{3,11,12} Há trabalhos apontando que a maior parte das alterações cardiovasculares ocorre em fase precoce, a partir do terceiro mês após o término da quimioterapia.^{2,12} Além disso, por ser um estudo piloto, a amostragem reduzida pode ter contribuído para este resultado.

O termo genérico “rigidez arterial” refere-se a alterações nas propriedades mecânicas arteriais, em resposta a fenômenos agudos ou crônicos, resultando em aterosclerose e em disfunção endotelial, e correlacionando-se com aumento da morbidade e da mortalidade cardiovascular.⁹ Atualmente, a melhor maneira de se estimar a RA é por meio da aferição da VOP, obtida medindo-se o tempo necessário para que uma onda formada pela distensão vascular percorra determinada distância entre dois pontos de um segmento arterial.⁹ Assim, quanto maiores forem os valores da VOP, maior se mostra a RA. Algumas técnicas o fazem com exames de imagem, como técnicas ultrassonográficas e ressonância magnética com grande precisão. No entanto, dispositivos não invasivos, acoplados a sistemas computadorizados, têm sido cada vez mais utilizados para a realização de medidas de RA.¹²

A RA tem mostrado ser um marcador precoce de doenças cardiovasculares. Um estudo de 2010 mostrou, pela primeira vez, aumento significativo na VOP da artéria aorta, medida por ressonância magnética, em pacientes após 4 meses de quimioterapia com antracíclicos.³ Em 2013, a mesma metodologia foi aplicada a pacientes em estágios mais precoces do mesmo esquema quimioterápico, mostrando que é possível observar alterações na VOP apenas 1 mês depois da administração destes agentes.¹¹ Apesar da relevância destes trabalhos na previsibilidade de alterações na RA em pacientes recebendo antracíclicos, os mesmos aplicam métodos que demandam maior custo e profissionais especializados para sua execução técnica. A partir de 2010, surgiram aparelhos portáteis capazes de estimar de maneira simples a RA da artéria braquial pela aferição oscilométrica do membro superior, fornecendo diversos dados hemodinâmicos, que podem ser marcadores preditores de alterações cardiovasculares, como a VOP, o *augmentation index* e índice cardíaco.¹³ Por se tratar de metodologia de fácil aplicação, vários trabalhos têm avaliado o potencial do aumento da RA como marcador para doenças cardiovasculares em diversas condições clínicas.^{36,37} Estudos clínicos confirmaram a validade deste instrumento que utiliza diversos algoritmos na obtenção de variáveis hemodinâmicas como a VOP, que é o padrão-ouro para avaliar a RA.^{9,13} Com o mesmo equipamento, é possível medir a PA central e outras variáveis, que podem ser utilizadas para estimar a rigidez arterial, mas eles são influenciáveis pelas condições fisiopatológicas, medicamentosas e idade, o que os torna menos fidedignos.^{38,39}

Devido à praticidade em se estimar a RA por este método, nosso trabalho propôs avaliar a aplicação desta metodologia e correlacioná-la com os dados obtidos pela FEVE pelo ecoDopplercardiograma. A utilização desta ferramenta poderia simplificar o monitoramento da toxicidade cardiovascular induzida por quimioterapia, uma vez que a utilização de ecoDopplercardiografia, como é feita rotineiramente para este propósito, é um método que exige maior custo, profissional médico qualificado, e consulta agendada em horário e local específicos. Esta dificuldade de acesso poderia diminuir a garantia do monitoramento da cardiotoxicidade em pacientes que tenham recebido tratamento quimioterápico.

Em nosso trabalho, todas as pacientes foram monitoradas por este sistema em três tempos diferentes (imediatamente antes e após o primeiro e o quarto ciclos de quimioterapia). Ao contrário do que foi observado em outros estudos, que fizeram estas medições precocemente durante o tratamento quimioterápico, principalmente por exames de imagem,^{3,11} não conseguimos mostrar nenhuma diferença estatística significativa nos parâmetros avaliados nos diferentes tempos.

Estudo utilizou o método oscilométrico em membro superior para mostrar aumento na VOP e outros parâmetros hemodinâmicos em 53 crianças com tumores malignos submetidas a tratamento com antracíclicos.²⁹ No entanto, não ficou demonstrada diferença na VOP após o tratamento com antraciclina por período de pelo menos 1 ano e sem avaliação em momentos precoces do tratamento. Nenhum outro estudo, na literatura pesquisada, avaliou qualquer alteração imediata nos parâmetros hemodinâmicos logo após a infusão de quimioterápicos do esquema AC.

Apesar de termos feito esta avaliação, não observamos alterações significativas nesta fase do tratamento.

Nosso estudo mostrou concordância entre os parâmetros relacionados à estimativa da RA por método oscilométrico e aqueles observados nos valores da FEVE obtidos por ecoDopplercardiograma transtorácico, em período de tempo precoce da administração de agentes quimioterápicos. Estes dados sugerem que estudos posteriores, com acompanhamento mais longo e amostra maior, deveriam testar a estimativa da RA pelo método descrito como ferramenta prática e acessível ao monitoramento cardiovascular de pacientes com câncer de mama em tratamento quimioterápico, utilizando drogas com potencial de toxicidade cardiovascular conhecido.

Conclusão

A aplicação de medidas de parâmetros hemodinâmicos que se correlacionam com a rigidez arterial, avaliada por metodologia oscilométrica do membro superior, bem como os valores de fração de ejeção do ventrículo esquerdo, medidos pelo ecoDopplercardiograma transtorácico, não se mostrou alterada em fase precoce de tratamento quimioterápico – até o quarto ciclo de quimioterapia – em mulheres com câncer de mama em tratamento com doxorubicina e ciclofosfamida.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Souza CA, Simões R, Malachias MVB, Drummond-Lage AP, Rezende BA; Obtenção de dados: Souza CA, Simões R, Oliveira AN, Zogeib JB, Alves B; Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Souza CA, Simões R, Borges KBC, Oliveira AN, Zogeib JB, Alves B, Malachias MVB, Drummond-Lage AP, Rezende BA; Análise estatística e Obtenção de financiamento: Rezende BA; Redação do manuscrito: Souza CA, Simões R, Borges KBC, Oliveira AN, Malachias MVB, Drummond-Lage AP, Rezende BA.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela FAPEMIG.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Cláudio Antônio de Souza pela Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais (CAAE 38538714.2.0000.5149) sob o número de protocolo 1408811. 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. Fayer VA, Guerra MR, Cintra JR, Bustamante-Teixeira MT. Ten-year survival and prognostic factors for breast cancer in the southeast region of Brazil. *Rev Bras Epidemiol*. 2016;19(4):766-78.
2. Wu AH. Cardiotoxic drugs: clinical monitoring and decision making. *Heart*. 2008;94(11):1503-9.
3. Chaosuwanakitt N, D'Agostino R, Hamilton CA, Lane KS, Ntim WO, Lawrence J, et al. Aortic stiffness increases upon receipt of anthracycline chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2010;28(1):166-72.
4. Koelwyn GJ, Lewis NC, Ellard SL, Jones LW, Gelinas JC, Rolf JD, et al. Ventricular-arterial coupling in breast cancer patients after treatment with anthracycline-containing adjuvant chemotherapy. *Oncologist*. 2016;21(2):141-9.
5. Mozos I, Borzak G, Caraba A, Mihaescu R. Arterial stiffness in hematologic malignancies. *Onco Targets Ther*. 2017 Mar 3;10:1381-8.
6. Brasil. Ministerio da Saúde. Diretrizes diagnósticas e terapêuticas do carcinoma de mama. Brasília; 2018. p.38.
7. Kalil Filho R, Hajjar LA, Bacal F, Hoff PM, Diz MeP, Galas FR, et al; Grupo de Estudos em Insuficiência Cardíaca da Sociedade Brasileira de Cardiologia (GEIC/SBC); Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica; Instituto do Coração – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; Instituto do Câncer do Estado de São Paulo – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. [I Brazilian Guideline for Cardio-Oncology from Sociedade Brasileira de Cardiologia]. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(2 Suppl 1):1-52.
8. Chang HM, Okwuosa TM, Scarabelli T, Moudgil R, Yeh ET. Cardiovascular complications of cancer therapy: best practices in diagnosis, prevention, and management: part 2. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(20):2552-65.
9. Mikael LR, Paiva AM, Gomes MM, Sousa AL, Jardim PC, Vitorino PV, et al. Vascular aging and arterial stiffness. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(3):253-8.
10. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, et al; ESC Committee for Practice Guidelines. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35(41):2873-926.
11. Drafts BC, Twomley KM, D'Agostino R, Lawrence J, Avis N, Ellis LR, et al. Low to moderate dose anthracycline-based chemotherapy is associated with early noninvasive imaging evidence of subclinical cardiovascular disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(8):877-85.
12. Jones LM, Stoner L, Brown C, Baldi C, McLaren B. Cardiovascular disease among breast cancer survivors: the call for a clinical vascular health toolbox. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;142(3):645-53.
13. Franssen PM, Imholz BP. Evaluation of the Mobil-O-Graph new generation ABPM device using the ESH criteria. *Blood Press Monit*. 2010;15(4):229-31.
14. Campos Filho O, Zielinsky P, Ortiz J, Maciel BC, Andrade JL, Mathias W Jr, et al; Brazilian Society of Cardiology. [Guideline for indication and utilization of echocardiography in clinical practice]. *Arq Bras Cardiol*. 2004;82 Suppl 2:11-34.
15. Bönner F, Fenk R, Kochanek M, Pfister R. [2016 ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2017;142(24):1826-30.
16. Lefrak EA, Pitha J, Rosenheim S, Gottlieb JA. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer*. 1973;32(2):302-14.
17. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL, Von Hoff AL, Rozenzweig M, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med*. 1979;91(5):710-7.
18. Santos GW, Sensenbrenner LL, Burke PJ, Mullins GM, Blas WB, Tutschka PJ, et al. The use of cyclophosphamide for clinical marrow transplantation. *Transplant Proc*. 1972;4(4):559-64.
19. Mizuno Y, Fuchikami H, Takeda N, Iwai M, Sato K. Efficacy of reduced dose of pegfilgrastim in Japanese breast cancer patients receiving dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide therapy. *Jpn J Clin Oncol*. 2017;47(1):12-7.
20. Shulman LN, Berry DA, Cirincione CT, Becker HP, Perez EA, O'Regan R, et al. Comparison of doxorubicin and cyclophosphamide versus single-agent paclitaxel as adjuvant therapy for breast cancer in women with 0 to 3 positive axillary nodes: CALGB 40101 (Alliance). *J Clin Oncol*. 2014;32(22):2311-7.
21. Procter M, Suter TM, de Azambuja E, Dafni U, van Dooren V, Muehlbauer S, et al. Longer-term assessment of trastuzumab-related cardiac adverse events in the Herceptin Adjuvant (HERA) trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(21):3422-8.
22. Muss HB, Berry DL, Cirincione C, Theodoulou M, Mauer A, Cohen H, et al. Standard chemotherapy (CMF or AC) versus capecitabine in early-stage breast cancer (BC) patients aged 65 and older: results of CALGB/CTSU 49907. *J Clin Oncol*. 2008;26(15_suppl):507.
23. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006;3(11):e442.
24. Lancellotti P, Anker SD, Donal E, Edvardsen T, Popescu BA, Farmakis D, et al. EACVI/HFA Cardiac Oncology Toxicity Registry in breast cancer patients: rationale, study design, and methodology (EACVI/HFA COT Registry)--EURObservational Research Program of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(5):466-70.
25. Cadeddu C, Mercurio V, Spallarossa P, Nodari S, Triggiani M, Monte I, et al. Preventing antineoplastic drug-related cardiomyopathy: old and new therapeutic strategies. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2016 May;17 Suppl 1:S64-75.
26. Schmitz KH, Prosnitz RG, Schwartz AL, Carver JR. Prospective surveillance and management of cardiac toxicity and health in breast cancer survivors. *Cancer*. 2012;118(8 Suppl):2270-6.
27. A. Velásquez C, González M, Mejía M, Jaramillo N. Cardiotoxicidad inducida por la quimioterapia desde las bases moleculares hasta la perspectiva clínica 2015. *Rev Colomb Cardiol*. 2016;23(2):104-11.
28. Skrypnik I, Maslova G, Lymanets T, Gusachenko I. L-arginine is an effective medication for prevention of endothelial dysfunction, a predictor of anthracycline cardiotoxicity in patients with acute leukemia. *Exp Oncol*. 2017;39(4):308-11.
29. Herceg-Cavrak V, Ahel V, Batinica M, Matec L, Kardos D. Increased arterial stiffness in children treated with anthracyclines for malignant disease. *Coll Antropol*. 2011;35(2):389-95.
30. Finkelman BS, Putt M, Wang T, Wang L, Narayan H, Domchek S, et al. Arginine-nitric oxide metabolites and cardiac dysfunction in patients with breast cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(2):152-62.
31. Krystal JL, Reppucci M, Mayr T, Fish JD, Sethna C. Arterial stiffness in childhood cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(10):1832-7.
32. Fraeman KH, Nordstrom BL, Luo W, Landis SH, Shantakumar S. Incidence of new-onset hypertension in cancer patients: a retrospective cohort study. *Int J Hypertens*. 2013;2013:379252.
33. Okur A, Karadeniz C, Özhan Oktar S, Pinarlı FG, Aral A, Oğuz A. Assessment of brachial artery reactivity, carotid intima-media thickness, and adhesion molecules in pediatric solid tumor patients treated with anthracyclines. *Pediatr Hematol Oncol*. 2016;33(3):178-85.
34. Belham M, Kruger A, Mepharm S, Faganello G, Pritchard C. Monitoring left ventricular function in adults receiving anthracycline-containing chemotherapy. *Eur J Heart Fail*. 2007;9(4):409-14.
35. Gulati G, Zhang KW, Scherrer-Crosbie M, Ky B. Cancer and cardiovascular disease: the use of novel echocardiography measures to predict subsequent cardiotoxicity in breast cancer treated with anthracyclines and trastuzumab. *Curr Heart Fail Rep*. 2014;11(4):366-73.

36. Feistritz HJ, Klug G, Reinstadler SJ, Reindl M, Mayr A, Schocke M, et al. Oscillometric analysis compared with cardiac magnetic resonance for the assessment of aortic pulse wave velocity in patients with myocardial infarction. *J Hypertens*. 2016;34(9):1746-51.
37. Chi C, Yu SK, Auckle R, Argyris AA, Nasothimiou E, Tountas C, et al. Association of left ventricular structural and functional abnormalities with aortic and brachial blood pressure variability in hypertensive patients: the SAFAR study. *J Hum Hypertens*. 2017;31(10):633-9.
38. van Sloten TT, Schram MT, van den Hurk K, Dekker JM, Nijpels G, Henry RM, et al. Local stiffness of the carotid and femoral artery is associated with incident cardiovascular events and all-cause mortality: the Hoorn study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(17):1739-47.
39. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, Avolio AP, Chirinos JA, Cockcroft JR, et al. Recommendations for improving and standardizing vascular research on arterial stiffness: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2015;66(3):698-722.



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

Agressão Cardiovascular por Doxorubicina: A Busca de Mecanismos

Cardiovascular Aggression by Doxorubicin: The Search for Mechanisms

Wolney de Andrade Martins

Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: *Uso da Rigidez Arterial para Monitoramento Precoce de Eventos Adversos Cardiovasculares por Antracíclicos em Pacientes com Câncer de Mama. Um Estudo Piloto*

A cardio-oncologia é um tema emergente em eventos e periódicos de cardiologia. O aumento da incidência de câncer (CA) e das taxas de sobrevivência, o acesso facilitado a cuidados médicos e a multiplicidade de regimes de quimioterapia contribuem para o crescimento do diagnóstico de complicações cardiovasculares em pacientes com CA. O aumento da prevalência e mortalidade por CA, bem como suas complicações cardiovasculares, são o preço que as nações pagam pelo envelhecimento de suas populações em um ambiente oncogênico.¹ Portanto, estamos diante de um problema epidemiológico e de grandes desafios clínicos.

A descoberta, na década de 1960 na costa do Mar Adriático, de um pigmento vermelho produzido por um fungo com grande poder citotóxico alterou paradigmas e introduziu o conceito de cura na cancerologia clínica.² Os relatos de toxicidade apresentados anteriormente acerca de outros agentes quimioterápicos também se confirmaram com relação à nova classe de antraciclina. A novidade era a real possibilidade de cura. Na avaliação risco-benefício, os efeitos adversos foram negligenciados em nome da decisão de utilizá-las.³ O alerta sobre a cardiotoxicidade da doxorubicina (DOXO) veio com a descrição da clássica curva de von Hoff, onde o risco de incidência de insuficiência cardíaca em doses cumulativas acima de 500 mg/m² foi demonstrado.⁴

Inicialmente, afirmou-se que o mecanismo seria um efeito oxidativo do agente quimioterápico. Posteriormente, foi demonstrado que a DOXO exercia um efeito bloqueador

sobre as topoisomerasas II alfa (células neoplásicas) e beta (cardiomiócitos), bem como suas consequências para a estrutura do DNA, causando a morte celular.⁵ Outros mecanismos de agressão celular tornar-se-iam claros apenas recentemente, quando a ação sobre as propriedades mecânicas das células cancerosas e saudáveis foi demonstrada, particularmente seus efeitos sobre a membrana celular.⁶

Atualmente, há críticas pertinentes acerca da falta de estudos com metodologia criteriosa e casuística satisfatória em cardio-oncologia. De fato, há uma falta de pesquisas em ciência básica abordando os mecanismos de agressão das doenças cardiovasculares em pacientes com CA. O estudo publicado nos ABC Cardiol⁷ investiga as relações entre a rigidez arterial e a disfunção ventricular em pacientes submetidos a DOXO e ciclofosfamida.

Teoricamente, o comprometimento citotóxico da DOXO poderia afetar o endotélio, com consequências sobre as variáveis da pressão arterial, tornando-se secundariamente uma das várias agressões miocárdicas ventriculares. Na verdade, não há relatos clínicos significativos de hipertensão arterial em usuários de DOXO, diferentemente de pacientes submetidos a inibidores da angiogênese que atuam bloqueando uma das várias vias de crescimento endotelial.^{8,9} A decisão de estudar a DOXO se justifica pela alta prevalência de seu uso em tumores sólidos, como câncer de mama e tumores hematológicos.

Na coorte estudada, composta por 24 mulheres de meia-idade, observou-se claramente um alto risco cardiovascular global. Em média, as mulheres eram hipertensas e obesas. Não houve alteração das variáveis de pressão arterial na função ventricular esquerda, conforme as mensurações por velocidade de onda de pulso e por ecocardiografia bidimensional. O resultado negativo não deve ser visto com desânimo. Precisamos de toda informação sobre esses mecanismos. Faz-se urgente entender a fisiopatologia dessas agressões cardiovasculares. Só assim poderemos elaborar ensaios clínicos éticos com maior possibilidade de resultados que possam interferir na redução de lesões cardiovasculares e, sobretudo, na melhora da sobrevida dos pacientes com câncer.

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares/complicações; Neoplasias; Cardiotoxicidade; Doxorubicina; Ciclofosfamida; Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionadas a Medicamentos; Rigidez Vascular; Disfunção Ventricular.

Correspondência: Wolney de Andrade Martins •

Rua Marques do Paraná, 303, 6º Andar. CEP 24030-215, Centro, Niterói, RJ – Brasil

E-mail: wolney_martins@hotmail.com

DOI: 10.5935/abc.20180214

Referências

1. Martins WA, Moço ETS. Cardio-Oncology: the price of aging. *Rev Bras Cardiol.* 2012;25(3):164-6.
2. Ewer MS, Von Hoff DD, Benjamin RS. A historical perspective of anthracycline cardiotoxicity. *Heart Fail Clin.* 2011;7(3):363-72.
3. De Vita Jr VT, Chu E. A history of cancer chemotherapy. *Cancer Res.* 2008;68(21):8643-53.
4. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL Jr, Von Hoff AL, Rozenzweig M, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med.* 1979;91(5):710-7.
5. Sawyer DB. Anthracyclines and heart failure. *N Engl J Med.* 2013;368(12):1154-6.
6. Fraczowska K, Bacia M, Przybyło M, Drabika D, Kaczorowska A, Rybka J, et al. Alterations of biomechanics in cancer and normal cells induced by Doxorubicin. *Biomed Pharmacother.* 2018 Jan;97:1195-203.
7. Souza CA, Simões R, Borges KBC, Oliveira AN, Zogeib JB, Alves B, et al. Uso da rigidez arterial para monitoramento precoce de eventos adversos cardiovasculares por antracíclicos em pacientes com câncer de mama. um estudo piloto. *Arq Bras Cardiol.* 2018; 111(5):721-728.
8. Rees ML, Khakoo AY. Molecular mechanisms of hypertension and heart failure due to antiangiogenic cancer therapies. *Heart Fail Clin.* 2011;7(3):299-311.
9. Souza VB, Silva EN, Ribeiro ML, Martins WA. Hypertension in patients with cancer. *Arq Bras Cardiol.* 2015;104(3):246-52.



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

Mundo Real da Intervenção Coronariana Percutânea no Sistema de Saúde Pública no Rio de Janeiro: Como Podemos Melhorá-lo?

Real World of Percutaneous Coronary Interventions in the Public Health System in Rio de Janeiro: How Can It Be Improved?

Stefano Garzon e Expedito E. Ribeiro

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

Minieditorial referente ao artigo: *Sobrevivência em até 15 Anos de Homens e Mulheres após Intervenção Coronariana Percutânea Paga pelo Sistema Único de Saúde no Estado do Rio de Janeiro, 1999-2010*

As doenças cardiovasculares (DCV) são atualmente a principal causa de morte no Brasil¹ e no mundo,² com 80% dos casos³ ocorrendo em países de baixa e média renda. Ela afeta negativamente as economias desses países,⁴ com reduções do Produto Interno Bruto (PIB), e aumentos da carga sobre os sistemas de saúde já precários. Os fatores de risco associados às DCV são amplamente evitáveis, e a conscientização⁵ e o aumento do acesso aos cuidados primários de saúde para a prevenção⁶ são fatores-chave para reduzir os eventos.

O presente estudo avaliou as taxas de mortalidade em pacientes submetidos à intervenção coronariana percutânea (ICP) tanto na doença coronariana estável (DF) como nas síndromes coronarianas agudas (SCA) no Sistema Único de Saúde (SUS) no período de 1999 a 2010. Ele fornece dados interessantes sobre os desfechos de mortalidade nesses pacientes, dividindo-os por sexo, faixa etária e tipo de intervenção (angioplastia coronariana por balão, implante de stent com stents convencionais e ICP primária para IAMST). Ele tem limitações evidentes: trata-se de uma coorte populacional retrospectiva; seus dados foram extraídos de diferentes bases de dados, e as informações tiveram que ser pareadas (internações versus atestados de óbito, que não estão no mesmo conjunto de dados); o desfecho mortalidade foi morte por qualquer causa, e embora os autores cite que a causa da morte foi dividida em dois

grupos (morte cardiovascular e qualquer outra causa), não está claro quais dados foram utilizados; não há informações sobre comorbidades, doença de vaso único versus doença multiarterial, ou medicamentos prescritos; e pacientes com mais de uma ICP foram excluídos.⁷

Os autores também afirmam que, em comparação com outros estudos.⁸⁻¹⁰ O presente estudo apresentou taxas de mortalidade mais elevadas, atribuindo isso às dificuldades de extrapolar resultados de ensaios clínicos randomizados (ECR) para a prática no mundo real. Embora a validade externa dos ECR e a generabilidade de seus resultados sejam uma questão conhecida,¹¹ também é razoável considerar a precariedade do SUS, com acesso restrito à atenção primária e à medicina preventiva, oferta instável de medicamentos, indisponibilidade de stents farmacológicos e estrutura insuficiente de atenção secundária e terciária à saúde. Acima de tudo, as precárias condições socioeconômicas e de educação contribuem para um cenário em que há muitos fatores de confusão para essas taxas de mortalidade mais altas. Também temos que considerar que não há evidências de que a ICP para DCE reduza a mortalidade quando comparada com o tratamento clínico otimizado;⁸ portanto, talvez um desfecho primário melhor possa ser eventos cardíacos e cerebrovasculares maiores (ECCM) do que apenas morte, embora seja compreensível que a falta de um registro unificado, com informações completas, torne isso praticamente impossível.

Por fim, seria interessante investigar os custos das doenças cardiovasculares para o SUS e comparar a carga financeira das DCV no Brasil àquela de outros países.¹²

Além de suas limitações, o presente estudo tem pontos fortes: um grande número de indivíduos, um longo tempo de acompanhamento e um cenário do mundo real. Ele deve ser usado para gerar perguntas em vez de fornecer respostas, e é um grande passo em direção à oferta de melhor atendimento aos nossos pacientes no Brasil.

Palavras-chave

Doença da Artéria Coronariana; Intervenção Coronária Percutânea/economia; Mortalidade; Morbidade; Sistema Único de Saúde (SUS) / economia; Epidemiologia.

Correspondência: Expedito E. Ribeiro •

Rua Tomás Carvalhal, 555 Apt 62. CEP 04006-001, Paraíso, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: expribeiro@terra.com.br, expedito@cardiol.br

DOI: 10.5935/abc.20180227

Referências

1. Mansur, A P, Favarato, D. Mortalidade por doenças cardiovasculares no Brasil e na região metropolitana de São Paulo: atualização 2011. *Arq Bras Cardiol.* 2012; 99(2):755-61.
2. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med.* 2016;4(13):256.
3. Bovet P, Paccaud, F. Cardiovascular disease and the changing face of global public health: a focus on low and middle income countries. *Publ Health Rev.* 2012;33(2):397-415.
4. World Health Organization.(WHO). Global status report on noncommunicable diseases 2010. Burden:mortality, morbidity and risk factors. Geneva;2010. P9-31.
5. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA.* 2013;310(9):959-68.
6. Joshi R, Jan S, Wu Y, MacMahon S. Global inequalities in access to cardiovascular health care: our greatest challenge. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(23):1817-25.
7. Souza e Silva CC, Klein CH, Godoy PH, Salis LHA, Souza e Silva NA. Sobrevida em até 15 anos de homens e mulheres após intervenção coronariana percutânea paga pelo Sistema Único de Saúde no Estado do Rio de Janeiro, em 1999-2010. *Arq Bras Cardiol.* 2018; 111(4):553-561.
8. Weaver WD, Reisman MA, Griffin JJ, Buller CE, Leimgruber PP, Henry T, et al. Optimum percutaneous transluminal coronary angioplasty compared with routine stent strategy trial (OPUS-1): a randomised trial. *Lancet.* 2000;355(9222):2199-203.
9. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without ICP for stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2007;356(15):1503-16.
10. Sedlis SP, Hartigan PM, Teo KK, Maron DJ, Spertus JA, Mancini GB, et al. Effect of ICP on long-term survival in patients with stable ischemic heart disease. *N Engl J Med.* 2015;373(20):1937-46.
11. Rothwell PM. External validity of randomised controlled trials: "To whom do the results of this trial apply?". *Lancet.* 2005;365(9453):82-93.
12. Tarride JE, Lim M, DesMeules M, Luo W, Burke N, O'Reilly D, et al. A review of the cost of cardiovascular disease. *Can J Cardiol.* 2009;25(6):195-202.



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

É Possível Identificar Facilmente Mulheres Obesas Metabolicamente Saudáveis?

Is it Possible to Easily Identify Metabolically Healthy Obese Women?

Mauara Scorsatto,¹ Glorimar Rosa,² Aline de Castro Pimentel,¹ Ronir Raggio Luiz,³ Gláucia Maria Moraes de Oliveira¹

Programa de Pós-Graduação em Cardiologia - Universidade Federal do Rio de Janeiro,¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Instituto de Nutrição Josué de Castro - Universidade Federal do Rio de Janeiro,² Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Instituto de Estudos de Saúde Coletiva da Universidade Federal do Rio de Janeiro,³ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Resumo

Fundamento: A obesidade é reconhecida como um fator de risco importante no desenvolvimento de várias complicações metabólicas. Porém, alguns indivíduos obesos apresentam um perfil metabólico favorável.

Objetivo: O objetivo do presente estudo foi identificar um parâmetro fácil para reconhecer mulheres obesas metabolicamente saudáveis (OMS)

Métodos: Foram selecionadas 292 mulheres não diabéticas com índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m² e a coorte final foi composta de 239. De acordo com o estado metabólico determinado pelo modelo de avaliação da homeostase (HOMA), as participantes foram classificadas como obesas metabolicamente saudáveis (OMS) ou obesas metabolicamente não saudáveis (OMNS). Compararam-se ambos os grupos quanto às características bioquímicas, antropométricas e de composição corporal.

Resultados: A idade média da coorte foi de $43,9 \pm 10,9$ anos e o IMC médio foi $37,2 \pm 5,3$ kg/m². No total, 75,7% das participantes foram classificadas como OMS pelo HOMA. O ponto de corte para a circunferência da cintura (CC) de 108,2 identificou mulheres OMS com sensibilidade de 72,4% (intervalo de confiança [IC] de 95%: 59,8–82,3%), especificidade de 66,9% (IC 95%: 59,71–73,3%) e razão de verossimilhança negativa (RVN) de 0,41 (IC 95%: 0,36–0,47). Adicionalmente, o ponto de corte de 99,2 para o índice de adiposidade visceral (IAV) identificou mulheres OMS com sensibilidade de 89,7% (IC 95%: 79,2–95,2%), especificidade de 48,6% (IC 95%: 41,4–55,9%) e RVN de 0,21 (IC 95%: 0,15–0,30).

Conclusões: Mulheres classificadas como OMS apresentaram menor CC, menor percentual de gordura corporal e menores níveis séricos de glicose e de insulina. A CC foi identificada como um parâmetro fácil para identificar mulheres OMS.

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares/fisiopatologia; Síndrome Metabólica; Dislipidemias; Diabetes Mellitus; Hipertensão; Obesidade/prevalência; Mulheres.

Correspondência: Gláucia Maria Moraes de Oliveira •

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

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

Artigo recebido em 05/06/2018, revisado em 25/07/2018, aceito em 08/08/2018

DOI: 10.5935/abc.20180228

Introdução

A prevalência da obesidade aumentou acentuadamente nas últimas décadas. Entre 1980 e 2013, ocorreu um incremento de 27% chegando a afetar 2,1 bilhões de adultos em todo o mundo. Uma meta-análise de 97 estudos incluindo mais de 2,88 milhões de indivíduos e mais de 270.000 mortes concluiu que a obesidade está associada a um risco significativamente maior de mortalidade por todas as causas, incluindo doenças cardiovasculares (DCV), em comparação ao peso normal.¹ Segundo dados recentes, a obesidade afeta 17% da população brasileira acima de 20 anos de idade e as mulheres apresentam maior prevalência de diabetes, hipercolesterolemia e obesidade abdominal.²

A obesidade é reconhecida como um fator de risco importante no desenvolvimento de várias complicações metabólicas. Porém, alguns indivíduos obesos apresentam um perfil metabólico favorável, caracterizado pelo índice do modelo de avaliação da homeostase (HOMA), pressão arterial e perfil lipídico. Estes indivíduos são identificados como obesos metabolicamente saudáveis (OMS),¹ embora haja atualmente uma falta de consenso sobre a definição de OMS. Uma meta-análise recente baseada em 40 estudos demonstrou que quase um terço de indivíduos obesos eram OMS, segundo a definição baseada nos pontos de corte estabelecidos pelo Third Report of the National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel (NCEP-ATP III) ou nos da International Diabetes Federation (IDF).³ Entre esses estudos, há o de Pimentel et al.,⁴ cuja pesquisa com mulheres brasileiras demonstrou que cerca de 70% eram consideradas OMS de acordo com o HOMA e os critérios do NCEP-ATP III para o diagnóstico de síndrome metabólica.

Nós hipotetizamos que os indivíduos com fenótipo OMNS apresentam maior adiposidade abdominal e resistência à insulina. Consequentemente, realizou-se o presente estudo para identificar um parâmetro simples para detectar mulheres OMS.

Métodos

A amostra foi composta de 239 mulheres recrutadas no município de São Gonçalo, RJ. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Estudos e Pesquisas do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e encontra-se registrado sob o protocolo número 062/10. Todas as participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido. O estudo incluiu mulheres com idade ≥ 20 anos de idade e com índice de

massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m². Foram excluídas mulheres fumantes, usuárias de drogas ou de quaisquer suplementos (incluindo aqueles para emagrecimento), grávidas ou lactantes e que tinham marca-passo ou prótese metálica (visto que esses impedem a avaliação da composição corporal por bioimpedância), e aquelas que autorrelataram um diagnóstico de diabetes mellitus ou uso de hipoglicemiantes.

Mediu-se o peso das participantes com uma balança eletrônica (Welmy, SP). Aferiu-se a estatura com estadiômetro e o IMC foi calculado com o peso em kg dividido pela altura ao quadrado em metros. Mediu-se a circunferência da cintura (CC) com fita métrica, a composição corporal por impedância bioelétrica (Biodynamics 450, Seattle, Washington, EUA) e a pressão arterial com esfigmomanômetro aneróide (Missouri, Curitiba, PA). Finalmente, calculou-se a razão cintura-estatura (RCE) de todas as participantes em cm/cm. Calculou-se o índice de adiposidade visceral (IAV) utilizando a seguinte fórmula sexo-específica para mulheres:

$$IAV = \left(\frac{CC}{36,58 + (1,89 \times IMC)} \right) \times \left(\frac{\text{Triglicérides}}{0,81} \right) \times \left(\frac{1,52}{HDL} \right)$$

Foram colhidas as amostras de sangue após jejum noturno de 12 horas. O soro foi obtido por centrifugação das amostras a 4000 rpm durante 15 minutos (Excelsa Baby I, Fanem, SP). Determinaram-se as concentrações séricas de glicose, triglicérides, lipoproteína de alta densidade (HDL) e colesterol total pelo método enzimático com um analisador bioquímico automatizado (LabMax 240, Labtest Diagnostica SA, Brasil). Calculou-se a lipoproteína de baixa densidade (LDL) com a fórmula de Friedewald. Mediu-se a concentração sérica de insulina com quimioluminescência e estimou-se a resistência à insulina utilizando o índice HOMA.⁵ Os índices de HOMA foram distribuídos em quartis e classificou-se como metabolicamente saudáveis as participantes cujos índices estavam dentro dos três quartis inferiores (2,78), com base em Pimentel et al.⁴

Os dados são expressos como média $\pm$ desvio padrão (DP). Realizou-se o teste de Kolmogorov-Smirnov para analisar a normalidade das variáveis. Realizaram-se comparações entre grupos com o teste qui quadrado para variáveis categóricas e o teste t de Student para variáveis contínuas. Foi considerado $p < 0,05$ como estatisticamente significativo. Utilizou-se a Curva ROC para identificar pontos de corte para valores de CC e IAV. Realizaram-se as análises com o programa estatístico SPSS 20.0 (SPSS, Chicago, Illinois, EUA).

Resultados

Selecionou-se inicialmente 292 mulheres, 53 das quais foram excluídas após auto-relatarem diagnóstico de diabetes mellitus ou uso de hipoglicemiantes. A amostra final foi composta por 239 indivíduos. Um total de 181 participantes (75,7%) foram classificadas como OMS de acordo com os índices de HOMA. Os resultados mostram que o IAV e todos os parâmetros antropométricos eram significativamente maiores nas mulheres OMNS e que havia menos indivíduos hipertensos e valores de triglicérides maiores no grupo OMS em comparação com o grupo OMNS (Tabela 1).

A Figura 1 mostra os valores de CC e IAV e a acurácia desses na identificação de mulheres OMS. Os dois grupos apresentaram curvas ROC semelhantes; a curva da CC tinha uma Razão de Verossimilhança Negativa melhor para distinguir mulheres OMS com o ponto de corte de 108,2 cm.

Discussão

Independente dos critérios utilizados para definir os fenótipos OMS e OMNS, não está claro se indivíduos OMS têm um risco menor de DCV ou mortalidade por todas as causas em comparação aos indivíduos OMNS.⁶ Uma revisão sistemática de 14 estudos que avaliaram o risco de DCV mostrou que a maioria dos estudos não conseguiu demonstrar uma associação significativa entre OMS e aumento do risco de DCV e mortalidade, embora os indivíduos OMS possam apresentar um risco levemente maior de DCV em comparação aos indivíduos de peso normal.^{1,3}

Berezina et al.,⁷ estudaram 503 pacientes com obesidade abdominal e concluíram que o fenótipo OMS estava associado com menor idade, menor CC, maior nível de atividade física, menor tempo de duração da obesidade e a presença do genótipo adiponectina G45C.⁷ O maior desafio, porém, é o estabelecimento de um ponto de corte para CC que possa ser aplicado a populações obesas diferentes.

No presente estudo, observou-se baixa prevalência dos fatores de risco metabólicos, considerando-se que aproximadamente 76% dos indivíduos obesos eram OMS. Estes resultados podem ter sido influenciados pela definição de risco metabólico. Segundo estes resultados, CC elevada, razão cintura-estatura, glicemia, insulina, triglicérides, IAV e hipertensão estavam associados com o fenótipo OMNS. Isto sugere que o critério aplicado possa identificar indivíduos com risco maior de DCV. Este fenótipo coincide com o assim chamado fenótipo cintura hipertrigliceridêmica que está associado com aterosclerose, diabetes e doença arterial coronariana.^{1,3,6} Adicionalmente, a prevalência elevada de OMS sugere que faltam evidências de que o IMC seja um bom indicador de risco cardiometabólico, e que existe a necessidade de desenvolver e validar outros indicadores que possam ajudar a guiar o diagnóstico, e tratamento de indivíduos obesos.⁷

Em um estudo recente,⁸ que acompanhou 296.535 participantes de ambos os sexos do Biobanco do Reino Unido durante cinco anos, em média, verificou-se que o aumento de um desvio padrão na CC (12,6 cm para mulheres e 11,4 cm para homens) esteve associado à razão dos riscos (hazard ratio) de 1,16 (IC 95%: 1,13–1,19) para mulheres e 1,10 (IC 95%: 1,08–1,13) para homens para desfechos relacionados com DCV. No presente estudo, a CC apresentou maiores valores de medida e foi uma ferramenta econômica facilmente aplicável na prática clínica para distinguir mulheres brasileiras OMS das OMNS. Além disso, a CC e o IAV identificaram mulheres OMS com uma área semelhante sob a curva ROC.

Em um estudo transversal realizado em Nanjing, China,⁹ o IAV foi um indicador independente positivo de rigidez arterial, o qual foi avaliado pela velocidade da onda de pulso tornozelo-braquial em 5.158 indivíduos com idade superior a 40 anos. Porém, o IAV não é de fácil obtenção na prática

Comunicação Breve

Tabela 1 – Características de linha de base das participantes

	Todas (n = 239)	OMS (n = 181)	OMNS (n = 58)	Valor de p*
Idade (anos)	43,9 ± 10,9	44,0 ± 10,7	43,6 ± 11,7	0,810
Peso (kg)	93,6 ± 16,0	91,5 ± 15,1	100,2 ± 17,0	< 0,001*
IMC (kg/m ²)	37,2 ± 5,3	36,3 ± 4,9	39,7 ± 5,5	< 0,001*
Circunferência da cintura (cm)	107,5 ± 11,6	105,4 ± 10,2	114,3 ± 13,3	< 0,001*
Razão estatura-cintura	67,9 ± 7,1	66,5 ± 6,2	72,1 ± 8,1	< 0,001*
Massa gorda (kg)	39,6 ± 9,2	38,2 ± 8,5	44,1 ± 10,1	< 0,001*
Massa gorda (%)	41,9 ± 3,3	41,4 ± 3,4	43,2 ± 2,9	< 0,001*
Massa livre de gordura (kg)	54,0 ± 7,7	53,2 ± 7,4	56,2 ± 8,2	0,011*
Glicemia (mg/dL)	99,0 ± 32,7	94,1 ± 24,2	114,4 ± 48,1	0,003*
Insulina (mg/dL)	8,7 ± 7,0	6,0 ± 3,5	17,4 ± 8,0	< 0,001*
Colesterol total (mg/dL)	200,2 ± 40,9	198,9 ± 3,9	201,9 ± 41,9	0,607
LDL-c (mg/dL)	128,0 ± 39,8	128,9 ± 39,1	124,8 ± 37,3	0,479
HDL-c (mg/dL)	44,5 ± 9,3	44,7 ± 9,6	42,9 ± 9,4	0,193
Triglicérides (mg/dL)	139,0 ± 75,5	128,4 ± 67,2	170,3 ± 89,3	< 0,001*
IAV	133,5 ± 92,0	119,4 ± 81,8	177,4 ± 107,7	< 0,001*
PAS (mmHg)	124,1 ± 19,8	123,5 ± 20,2	126,1 ± 18,7	0,396
PAD (mmHg)	82,7 ± 10,6	81,6 ± 10,8	82,2 ± 10,1	0,671
Etnicidade – não branca %(n)	67,4(161)	71,3(129)	55,2(32)	0,064
Estado civil – com companheiro %(n)	60,7(145)	59,7(108)	63,8(37)	0,944
Educação ≤ 11 anos %(n)	82,9(198)	82,9(150)	82,7(48)	0,918
Renda per capita (reais)	658,1 ± 524,4	647,6 ± 496,3	691,1 ± 607,6	0,622
Hipertensão arterial sistêmica %(n)	43,9(105)	38,7(70)	60,3(35)	0,004*
Uso de hipolipemiantes %(n)	5,0(12)	5,0(9)	5,2(3)	0,952
Hipotireoidismo %(n)	5,9(14)	6,6(12)	3,4(2)	0,369
Exercício físico – Sim %(n)	18,8(45)	19,3(35)	17,2(17)	0,722
Menopausa – Sim %(n)	34,6(80)	35,6(62)	31,6(18)	0,577

Os valores são expressos como média ± desvio padrão ou frequência %(n). IMC: índice de massa corporal; IAV: índice de adiposidade visceral; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica. Para comparar os grupos OMS e OMNS, utilizamos o teste t de Student (para variáveis contínuas ou qui quadrado (para variáveis categóricas). Valor p*: diferença estatisticamente significativa.

clínica. É possível que a CC e o IAV possam ser indicadores de aspectos diferentes de OMS. A primeira é uma ferramenta para facilmente identificar indivíduos OMS, enquanto o segundo avalia os efeitos da obesidade na modificação da rigidez arterial, e a transição para um estado metabólico não saudável.

Hamer et al.,¹⁰ acompanharam 2.422 homens e mulheres durante mais de 8 anos como parte do English Longitudinal Study of Ageing. Os autores mostraram que o fenótipo OMS é relativamente instável, visto que 44,5% de indivíduos OMS progrediu para um estado não saudável, e enfatizaram que o progresso para um estado metabólico não saudável estava associado com um aumento significativo na CC.¹⁰ A obesidade visceral está associada à atividade pró-inflamatória, e à produção elevada de adiponectina devido à deterioração da sensibilidade

à insulina, ao aumento do risco de diabetes, dislipidemia, hipertensão e aterosclerose e à maior taxa de mortalidade.¹⁰

A questão principal é que o número de indivíduos obesos está aumentando de maneira contínua e seria economicamente inviável tratá-los da mesma forma. Quando consideramos os indivíduos obesos, como regra, todos apresentam valores de CC superiores aos pontos de corte propostos pela IDF e pelo NCEP-ATP III.³ No presente estudo, há falta de informação sobre outras variáveis que têm sido utilizadas para definir OMS, por exemplo, a produção de adiponectina e indicadores inflamatórios. Os pontos fortes do presente estudo incluem o tamanho da amostra e o local de estudo. Além disso, o presente estudo pode possibilitar a modificação no estilo de vida por meio da fácil identificação de indivíduos obesos de alto risco.

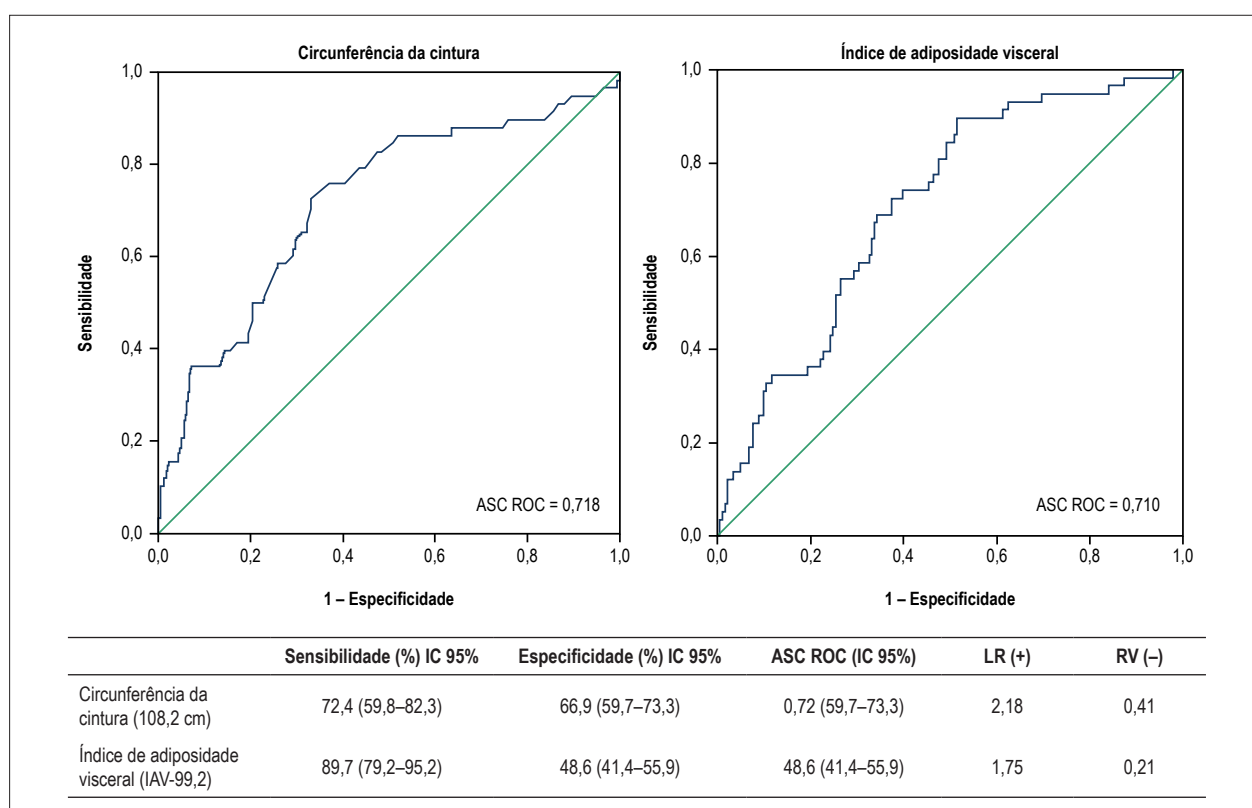


Figura 1 – Precisão e curva característica de operação do receptor (ROC) para circunferência da cintura e índice de adiposidade visceral com os valores de corte de 108,2 cm 99,2, respectivamente. RV: razão de verossimilhança; ASC: área sob a curva ROC; IC 95 %: intervalo de confiança de 95%.

Há grande interesse nos achados paradoxais observados nos indivíduos considerados OMS, apesar da adiposidade aumentada. O desafio principal foi determinar um único parâmetro para detectar mulheres OMS, visto que não há consenso na literatura e que poucos estudos foram realizados no Brasil. Portanto, o presente estudo sugere que a circunferência da cintura seja um parâmetro fácil para identificar mulheres OMS.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e obtenção de dados: Scorsatto M, Rosa G, Pimentel AC, Luiz RR, Oliveira GMM; análise e interpretação dos dados: Scorsatto M, Rosa G, Pimentel AC, Oliveira GMM; análise estatística: Luiz RR; redação do manuscrito: Scorsatto M, Rosa G, Oliveira GMM;

revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Scorsatto M, Rosa G, Luiz RR, Oliveira GMM.

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 Mauara Scorsatto realizada na Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Referências

1. Roberson LL, Aneni EC, Maziak W, Agatston A, Feldman T, Rouseff M, et al. Beyond BMI: The “Metabolically healthy obese” phenotype & its association with clinical/ subclinical cardiovascular disease and all-cause mortality – a systematic review. BMC Public Health. 2014 Jan 14;14:14.
2. Ramires EK, Menezes RC, Longo-Silva G, Santos TG, Marinho PM, Silveira JA. Prevalência e fatores associados com a Síndrome Metabólica na população adulta brasileira: pesquisa nacional de saúde – 2013. Arq Bras Cardiol. 2018;110(5):455-66.
3. Lin H, Zhang L, Zheng R, Zheng Y. The prevalence, metabolic risk and effects of lifestyle intervention for metabolically healthy obesity: a systematic review and meta-analysis A PRISMA-compliant article. Medicine (Baltimore). 2017;96(47):e8838.

Comunicação Breve

4. Pimentel AC, Scorsatto M, Oliveira GM, Rosa G, Luiz, RR. Characterization of metabolically healthy obese Brazilians and cardiovascular risk prediction. *Nutrition*. 2015;31(6):827-33.
5. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9.
6. Eckel N, Li Y, Kuxhaus O, Stefan N, Hu FB, Schulze MB. Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90 257 women (the Nurses' Health Study): 30 year follow-up from a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6(9):714-724.
7. Berezina A, Belyaeva O, Berkovich O, Baranova E, Karonova T, Bazhenova E, et al. Prevalence, risk factors, and genetic traits in metabolically healthy and unhealthy obese individuals. *Biomed Res Int*. 2015; 2015:548734.
8. Iliodromiti S, Celis-Morales CA, Lyall DM, Anderson J, Gray SR, Mackay DF, et al. The impact of confounding on the associations of different adiposity measures with the incidence of cardiovascular disease: a cohort study of 296 535 adults of white European descent. *Eur Heart J*. 2018;39(17):1514-20.
9. Yang F, Wang G, Wang Z, Sun M, Cao M, Zhu Z, et al. Visceral adiposity index may be a surrogate marker for the assessment of the effects of obesity on arterial stiffness. *PLoS One*. 2014;9(8):e104365.
10. Hamer M, Bell JA, Sabia S, Batty GD, Kivimäki M. Stability of metabolically healthy obesity over 8 years: the English Longitudinal Study of Ageing. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(5):703-8.



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

Papel dos miRNAs na Fisiopatologia das Doenças Cardiovasculares

Role of miRNAs on the Pathophysiology of Cardiovascular Diseases

Debora Cristina Pereira da Silva,¹ Felipe Demani Carneiro,¹ Kelly Costa de Almeida,² Caroline Fernandes-Santos¹

Programa de Pós-graduação em Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal Fluminense (UFF),¹ Niterói, RJ - Brasil

Universidade Federal Fluminense (UFF),² Nova Friburgo, RJ - Brasil

Resumo

O miRNA (ou microRNA) constitui uma subclasse de RNAs não codificantes responsáveis pela regulação gênica pós-transcricional. Ele possui aproximadamente 22 nucleotídeos e regula a expressão gênica em plantas e animais ao nível pós-transcricional, pela clivagem de um mRNA alvo ou da repressão de sua tradução. Embora muitos processos e mecanismos ainda não estejam completamente elucidados, existe uma forte associação entre a expressão de miRNAs e diversas doenças que acometem o organismo. Os miRNAs são expressos no sistema cardiovascular, contudo o seu papel no desenvolvimento das doenças cardiovasculares (DCVs) ainda não está totalmente elucidado. Diante disso, realizou-se uma revisão não sistemática da literatura a fim de se discutir a relação entre os miRNAs e as DCVs. Nesta revisão, primeiramente é discutido o que são os miRNAs e a sua ação a nível celular. Após, é discutido o papel dos miRNAs como biomarcadores circulantes de DCVs e então o seu papel no remodelamento cardíaco e na aterosclerose. Apesar da complexidade e dos desafios, a identificação dos miRNAs desregulados nas DCVs é crucial, uma vez que possibilita uma melhor compreensão dos mecanismos celulares e moleculares envolvidos, assim como auxilia o desenvolvimento de marcadores circulantes de diagnóstico e prognóstico mais acurados e de novas estratégias terapêuticas para os diferentes estágios da DCV.

Introdução

A pesquisa científica tem buscado desvendar a fisiopatologia de diversas doenças para o desenvolvimento de novos caminhos terapêuticos. Nesse âmbito, o miRNA (ou microRNA) vem ganhando a atenção da comunidade científica como um possível alvo terapêutico. Desde que foram descobertos em 1993,¹ diversos miRNAs relacionados a processos biológicos como reguladores gênicos já foram catalogados. Estima-se que ainda haja diversos miRNAs desconhecidos, o que os torna uma das maiores classes de

reguladores gênicos. Para dimensionar sua importância, estima-se que os miRNAs regulem cerca de 1/3 da expressão gênica em mamíferos.²

Diversas pesquisas têm estabelecido uma relação do padrão de expressão de miRNAs com algumas doenças, embora muitos dos processos e mecanismos ainda não estejam completamente elucidados. No diabetes, por exemplo, estudos experimentais apontam a presença de miRNAs específicos nas ilhotas pancreáticas e sugerem que esses exerçam papel importante no controle da secreção da insulina.³ A expressão de miRNAs também pode ser observada em diferentes tipos de tumores; em alguns casos eles atuam como supressores e em outros exercem papel oposto e com efeitos deletérios.⁴ Já se sabe hoje que os miRNAs são expressos no sistema cardiovascular; entretanto, este conhecimento ainda é insuficiente para um melhor entendimento sobre o seu papel no desenvolvimento das doenças cardiovasculares (DCVs).

Diante do exposto, realizou-se uma revisão não sistemática da literatura a fim de se organizar e discutir os principais estudos que investigam a relação dos miRNAs com a doença cardiovascular. A base de dados consultada foi o PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed). Foram selecionados artigos originais realizados com humanos ou animais, redigidos na língua inglesa e utilizou-se como palavras-chave os descritores MeSH: microRNA AND Cardiovascular Diseases, miRNA AND Cardiovascular Diseases. Na presente revisão da literatura, primeiro apresentamos o que são os miRNAs e a sua ação a nível celular. Após, é discutido o papel dos miRNAs como biomarcadores circulantes e então o seu papel no remodelamento cardíaco e na aterosclerose.

Biologia dos miRNAs

Durante anos acreditava-se que as regiões não-codificantes do genoma eram “lixo genético”, pois não possuíam informação para a síntese de proteínas. Atualmente, sabe-se que a maior porção do transcriptoma produzido pelo genoma de eucariotos é composta por RNAs não-codificantes, que podem ser classificados em funcionais e reguladores. Entre os RNAs funcionais destacam-se o RNA transportador (tRNA), o RNA ribossomal (rRNA), o pequeno RNA nuclear (snRNA) e o pequeno RNA nucleolar (snoRNA). Dentre os RNAs reguladores destacam-se o miRNA, o pequeno RNA de interferência (siRNA), o piwiRNA (piRNA) e o longo RNA não-codificador (lncRNA).⁵

Dessa ampla variedade de classes de RNAs não-codificantes, os miRNAs se tornaram alvo de grande interesse devido à associação observada entre a sua desregulação e o surgimento de alterações fenotípicas e patológicas.⁶ Os miRNAs são definidos como pequenas moléculas endógenas de ácido

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares/fisiopatologia; Doenças Cardiovasculares/diagnóstico; Doenças Cardiovasculares/genética; Biomarcadores/metabolismo; Remodelamento Cardíaco; Aterosclerose; Micro RNAs.

Correspondência: Caroline Fernandes dos Santos Bottino •

Rua Dr Silvío Henrique Braune, 22. CEP 28625-650, Centro, Nova Friburgo, RJ - Brasil

E-mail: cf_santos@id.uff.br

Artigo recebido em 19/08/2017, revisado em 21/10/2017, aceito em 25/10/2017

DOI: 10.5935/abc.20180215

ribonucleico (RNA) em cadeia simples, não codificantes, com aproximadamente 22 nucleotídeos (nt). Atuam como reguladores da expressão gênica em plantas e animais ao nível pós-transcricional, pela clivagem de um RNA mensageiro (RNAm) alvo ou da repressão de sua tradução.⁷

O primeiro miRNA (lin-4) foi descrito em 1993 pelo grupo de Rosalind Lee, estando ele associado à regulação do desenvolvimento larval de *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*). Lin-4 regulava negativamente o nível da proteína LIN-14 (da primeira fase larvar), diminuindo sua expressão ao longo do tempo.¹

A biogênese de um miRNA começa com a síntese de um longo transcrito primário conhecido como pri-miRNA (~110pb) (Figura 1). Os pri-miRNAs são transcritos pelas RNAs polimerase II ou III⁸ e possuem uma estrutura de *hairpin* ("grampo de cabelo"), que é essencial para o reconhecimento das enzimas de processamento de miRNAs. No núcleo, o pri-miRNA é processado em pré-miRNA (~70pb) pela ação da enzima Drosha⁹ que reconhece e cliva as extremidades de pequenas estruturas de RNA em forma de *hairpin*.¹⁰

Após o processamento nuclear, cada pré-miRNA é exportado para o citoplasma através da proteína Exportina 5.¹¹ O pré-miRNA é reconhecido pela enzima Dicer que cliva a região do *loop*, resultando em uma molécula de dupla fita de RNA (dsRNA; ~22pb). Esse processo recruta proteínas da família argonauta (Ago) para formar o complexo de silenciamento induzido por RNA (RISC).¹² O RISC se liga a uma das duas fitas do dsRNA para gerar o miRNA maduro (miR canônico ou miR-5p) que atua na regulação de um RNAm alvo.¹³ A outra fita (miR* ou miR-3p) é degradada ou capaz de formar outro RISC e realizar a regulação de outro RNAm alvo.¹⁴

O pareamento perfeito entre o miRNA e a região 3' UTR do RNAm alvo promove a clivagem do RNAm e o seu posterior encaminhamento para os *p-bodies* (do inglês, *mRNA processing bodies*) para a sua consequente degradação.¹⁵ Por outro lado, o pareamento parcial entre o miRNA e a região 3' UTR do mRNA promove inibição da tradução, o principal mecanismo de atuação dos miRNAs em mamíferos.¹⁶ Por meio desse pareamento, o miRNA tem a capacidade de inibir a tradução, interferindo diretamente com os fatores de iniciação da tradução ou perturbando a função da cauda poli-A.¹⁷ A localização primária dos miRNAs é o citoplasma celular,⁸ embora alguns estudos confirmem o ingresso dessas moléculas no sistema circulatório, possivelmente devido ao processo de lise celular.¹⁸

Assim, os miRNAs também estão presentes na circulação sanguínea e diversos estudos mostram sua alta estabilidade no meio extracelular. A proteção dos miRNAs à degradação no meio extracelular seria devido à sua ligação a proteínas (p. ex., lipoproteínas) ou pelo seu encapsulamento em microvesículas e exossomas. Assim, os miRNAs podem ser detectados de forma confiável em amostras plasmáticas, sendo apontados como potenciais biomarcadores no diagnóstico das DCVs.¹⁹ O fato dos miRNAs serem sequências pequenas e agirem sem a necessidade de pareamento completo faz com que um único miRNA possa ter como alvo dezenas de RNAm, assim como um único RNAm pode ser alvo de múltiplos miRNAs, gerando assim um grande poder regulatório da expressão genética.²⁰

miRNAs como biomarcadores circulantes

Estudos apontam que o nível circulante de miRNAs está alterado em algumas DCVs, despertando assim o interesse em seu uso como ferramenta de diagnóstico clínico e prognóstico,

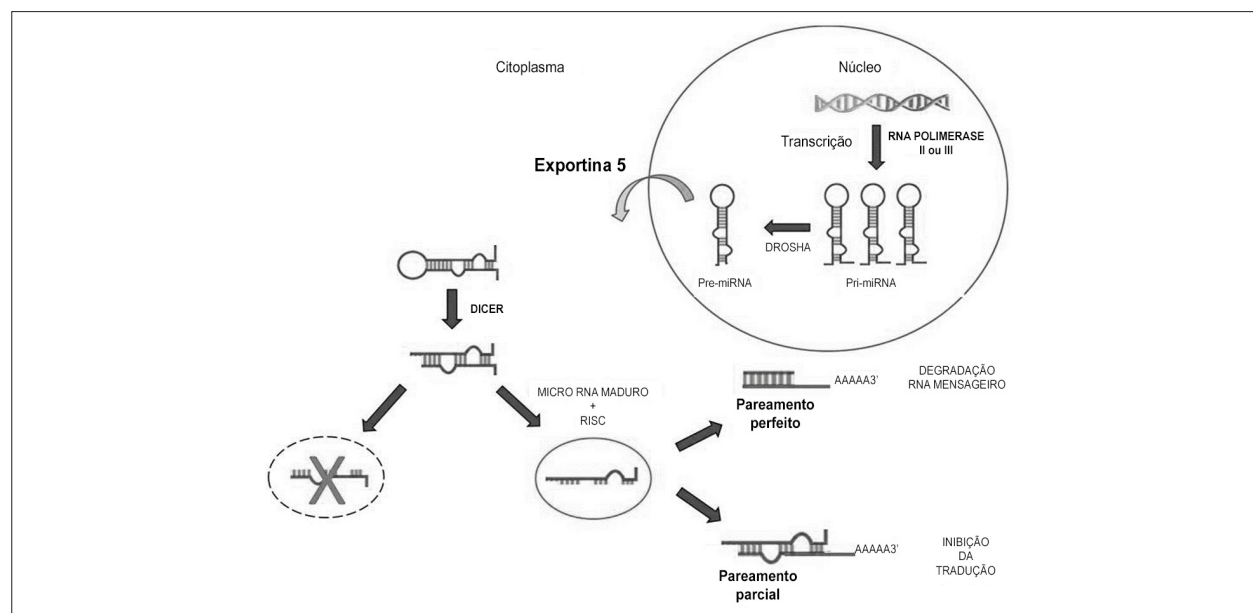


Figura 1 – Síntese do miRNA e sua ação sobre o RNA mensageiro. O pri-miRNA em forma de grampo é sintetizado no núcleo e convertido a pre-miRNA pela ação da enzima Drosha, sendo então exportado do núcleo pela Exportina 5. No citoplasma, o pre-miRNA sofre ação da enzima DICER e a união do complexo de silenciamento induzido por RNA (RISC) à dupla fita de RNA (dsRNA) gera o miRNA maduro. O miRNA maduro se anela ao RNAm alvo, promovendo a sua degradação ou inibindo a sua tradução.

uma vez que os miRNAs possuem alta estabilidade na corrente sanguínea e são de fácil detecção. Os miRNAs poderiam ser utilizados, por exemplo, como biomarcadores da insuficiência cardíaca (IC), fibrilação atrial, infarto agudo do miocárdio (IAM) e aterosclerose, por meio de sua detecção no plasma sanguíneo (Figura 2).

Já está bem estabelecido que a presença do miR-1 no sangue auxilia a identificação do IAM, mas sua utilização como biomarcador a longo-prazo não é recomendada, devido ao curto tempo no qual ele permanece na circulação sanguínea. Sua curta meia-vida resulta provavelmente de sua liberação direta no sangue a partir do tecido cardíaco necrótico de forma não encapsulada pelo exossoma.²¹ Quando há lesão cardíaca, miRNAs seriam liberados no sangue por meio de exossomos ou pela ruptura celular, podendo estar associados ou não a outras moléculas. Estas moléculas poderiam proteger os miRNAs contra a degradação, prolongando o seu tempo de permanência na circulação. Além disso, o aumento do fluxo sanguíneo, alteração do pH e a liberação de citocinas são fatores que também influenciam a meia-vida dos miRNAs circulantes. Por exemplo, foi verificado que o miR-1 maduro exogenamente adicionado ao soro é rapidamente degradado tanto *in vitro* quanto *in vivo*.²² Uma limitação ao uso de miRNA circulantes é a falta de normalização de sua quantificação, quando comparado ao miRNA tecidual.²³ Contudo, apesar dessas limitações, o miR-1 apresenta alta sensibilidade na identificação do IAM no momento inicial desse evento adverso.

Diversos estudos relatam que o miR-499 possui acurácia diagnóstica superior a troponina T para o IAM.^{24,25} A vantagem do miR-499 é que ele pode ser detectado no sangue em menos de quatro horas após o IAM, enquanto a troponina só pode ser detectada mais tardiamente.²⁶ Assim, miR-499 poderia aumentar a acurácia da troponina T no diagnóstico precoce do IAM. O estudo HUNT investigou 179 miRNAs em 212 indivíduos saudáveis com o objetivo de prever IAM. Diversos miRNAs circulantes diferiram significativamente durante o período de acompanhamento entre indivíduos que posteriormente sofreram IAM e aqueles que permaneceram saudáveis. Após análise de regressão logística, foi observado que um conjunto de 5 miRNAs (miR-106a-5p, -424-5p, miR-144-3p, miR-660-5p e let-7g-5p) melhor prediziam o

IAM, com 77% de acerto para ambos os gêneros.²⁷ Jia et al.,²⁸ mostraram que os miR-30d-5p e -125b-5p também possuem valor diagnóstico para o IAM, quando avaliados em pacientes com síndrome coronariana aguda.²⁸ Em modelo animal de IAM cirúrgico, o miR-208a apresentou níveis circulantes elevados 4 horas e 24 horas após a indução do infarto.²⁵

Diversos estudos já foram realizados com o foco em se avaliar o valor prognóstico e/ou diagnóstico dos miRNAs na IC, assim como no tratamento da IC. Existem evidências de que os miRNAs desempenham um papel tanto no surgimento quanto na progressão da IC. Apesar do peptídeo natriurético cerebral (BNP) e do pró-peptídeo natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP) serem utilizados atualmente como padrão ouro no diagnóstico da IC, os miRNAs têm sido estudados exaustivamente como potenciais biomarcadores. Como exemplo, uma recente revisão sistemática com meta-análise mostrou que o miR-423-5p, associado ao peptídeo natriurético atrial (ANP), teria um potencial valor diagnóstico para a detecção da IC.²⁹ Na IC crônica, Cakmak et al.,³⁰ mostraram que o miR-182 teria maior valor prognóstico para mortalidade cardiovascular, caracterizada pela morte súbita inexplicável, IC descompensada ou arritmia hemodinamicamente significativa, comparado ao NT-proBNP e a proteína C reativa (PCR) de alta sensibilidade pela análise da curva ROC em pacientes com IC compensado (NYHA II, n = 20) e descompensados (NYHA III, n = 22), comparado a controles saudáveis (n = 15).³⁰ Um panorama mais completo dos miRNAs envolvidos na IC aguda e crônica pode ser visto na revisão recentemente publicada de Vegter e colaboradores.³¹

Considerando os estudos em pacientes com fibrilação atrial (FA), já foi observado que pacientes com IC crônica estável com FA e fração de ejeção < 40% apresentam uma redução significativa dos níveis plasmáticos de miR-150 comparados aos seus controles saudáveis.³² Harling et al.,³³ estudaram o plasma coletado no pré-operatório 24 horas antes de cirurgia de revascularização miocárdica, para avaliar a precisão diagnóstica do miRNA na fibrilação atrial pós-operatória. Nesta análise, os autores mostraram o miR483-5p como um potencial biomarcador da FA pós-operatória, com precisão preditiva global de 78%.³³ Os miR-23a e -26a também teriam a capacidade de prever a FA pós-operatória, uma vez que seus

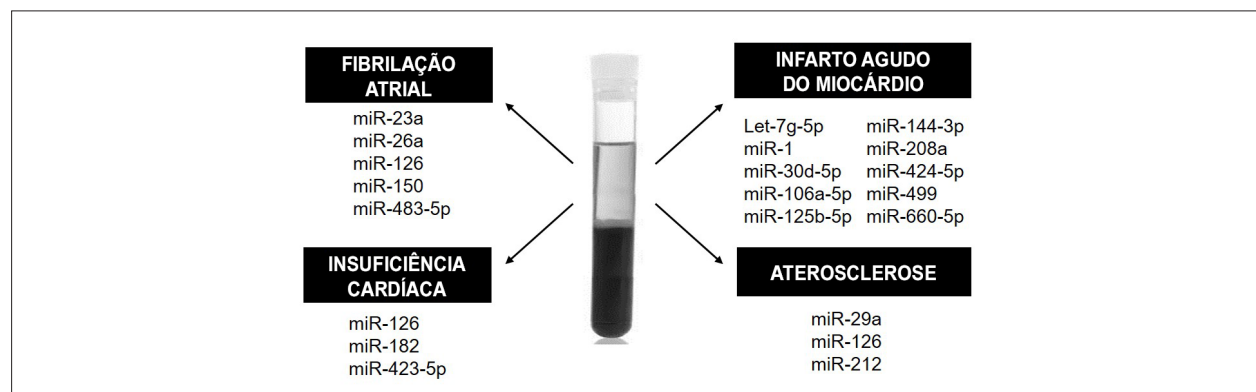


Figura 2 – Biomarcadores circulares. Aqui são ilustrados alguns dos miRNAs encontrados no soro ou plasma sanguíneo que poderiam ser utilizados como biomarcadores de diagnóstico ou prognóstico de doenças cardiovasculares.

níveis estão reduzidos no período pós-operatório de pacientes submetidos à intervenção coronária arterial de *by-pass*.³⁴ O nível circulante reduzido do miR-126 serviria como candidato a biomarcador do desenvolvimento, progressão e severidade da FA e da IC, de acordo com estudo realizado em pacientes com FA, IC ou associação de ambos.³⁵ Por fim, Gorem et al.,³⁶ mostraram expressão reduzida do miR-150 nas plaquetas de pacientes com IC sistólica crônica associada à FA, comparado aos indivíduos sem FA, perfil também encontrado no soro desses pacientes.³⁶

Na doença vascular aterosclerótica, já foi observada a produção de corpos apoptóticos derivados de células endoteliais, os quais continham grande quantidade de miR-126 em seu interior e que eram, por sua vez, capazes de desencadear a produção de quimiocina CXCL12 nas células vasculares receptoras.³⁷ O miR-212 circulante é sugerido por Jeong et al.,³⁸ como um biomarcador da aterosclerose, visto que ele aumenta a predição da aterosclerose quando combinado a hemoglobina A1c, HDL e lipoproteína (a). Em pacientes com aterosclerose, foi visto uma associação entre o espessamento das túnica íntima-média da artéria carótida com níveis elevados do miR-29a circulante.³⁹

Remodelamento cardíaco

O remodelamento ventricular é um dos mecanismos envolvidos na progressão da IC e envolve a apoptose e hipertrofia de cardiomiócitos, fibrose intersticial decorrente da deposição de colágeno, e a rarefação vascular (Figura 3). Existem evidências de que os miRNAs desempenham um papel importante nesse remodelamento patológico, contudo ainda não se conhece todos os miRNAs envolvidos e alguns estudos apresentam divergências em seus resultados dependendo da doença em foco.

Uma vez que os miR-1, -133a, -208a/b e -499 são mais abundantes no coração em comparação a outros tecidos, acredita-se que eles sejam específicos desse tecido. Eles estão envolvidos na diferenciação dos precursores mesodérmicos

e na transdiferenciação/reprogramação dos fibroblastos/miofibroblastos adultos em cardiomiócitos maduros, assim como mantêm a funcionalidade e a sobrevivência dos cardiomiócitos.⁴⁰ Em condições patológicas, a desregulação dos miRNAs cardíacos pode levar à progressão da IC, associada a arritmia, hipóxia, isquemia, dilatação ventricular, fibrose e necrose tecidual.

Cardiomiócitos

O miR-1 é um dos mais abundantes miRNAs no tecido miocárdico, responsável pelo controle de diferentes aspectos do processo de diferenciação e proliferação dos cardiomiócitos. Em animais, o miR-1 estaria envolvido na proliferação e diferenciação das células cardíacas durante a cardiogênese.⁴¹ Por outro lado, o aumento da expressão do miR-1 leva à arritmia, visto que ele controla a condutância cardíaca e automaticidade pela modulação da expressão de proteínas envolvidas no manuseio do cálcio intracelular.⁴² O miR-21 é expresso predominantemente em fibroblastos cardíacos; o aumento de sua expressão promoveu indiretamente a hipertrofia cardíaca pela estimulação da MAP (*Mitogen Activated Protein*) quinase dos fibroblastos em modelo animal de IC,⁴³ embora haja evidências de que o aumento de sua expressão possui papel anti-hipertrófico em cardiomiócitos isolados.⁴⁴

O silenciamento do miR-208 em modelo animal de IAM reduz a apoptose e atenua a hipertrofia e a fibrose cardíaca, refletindo em melhora da função cardíaca.⁴⁵ Existem evidências de que o miR-133a protege os cardiomiócitos neonatais de rato da hipertrofia. Entre os mecanismos envolvidos estão a modulação da concentração de cálcio intracelular e redução da expressão do RNA para o ANP e para a miosina de cadeia pesada do tipo beta (β -MHC).^{46,47} O miR-223 também é capaz de reduzir a concentração intracelular de cálcio, a contratilidade dos cardiomiócitos, e a fosforilação da troponina I (cTNI), mecanismos pelos quais este miRNA suprimiria a hipertrofia.⁴⁸

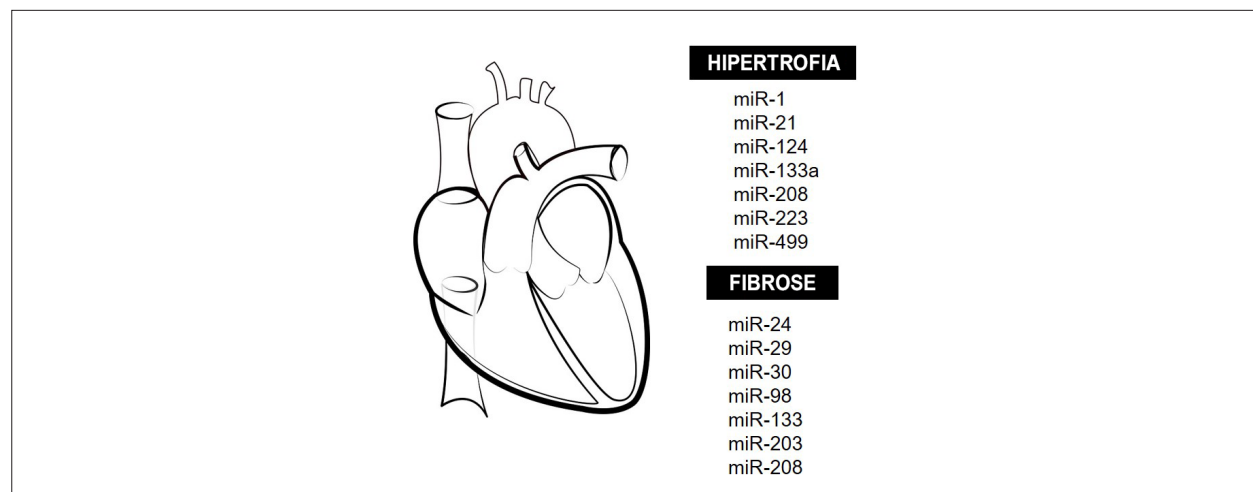


Figura 3 – Remodelamento cardíaco e miRNAs. Principais miRNAs que modulam a hipertrofia cardíaca e a fibrose tecidual durante o remodelamento cardíaco adverso em diversas condições patológicas.

O miR-124 estaria envolvido com a hipertrofia cardíaca, uma vez que sua expressão está aumentada em modelo de hipertrofia induzida pela angiotensina II em cardiomiócitos de ratos neonatais em cultura e a inibição de sua expressão suprime a hipertrofia induzida por angiotensina II.⁴⁹ Em camundongos, a indução da expressão do miR-499 especificamente no coração leva à hipertrofia celular e disfunção cardíaca devido à alteração da expressão de proteínas contráteis – MYH7B e actina alfa 1 do músculo esquelético (ACTA1).⁵⁰

Fibrose

O fator de crescimento do tecido conjuntivo (CTGF) é uma molécula considerada chave no processo fibrótico uma vez que ele induz a síntese da matriz extracelular (MEC). Duisters et al.,⁵¹ mostraram que os miR-133 e miR-30 regulam a expressão do CTGF.⁵¹ A expressão de CTGF é inversamente proporcional à expressão desses miRNAs em modelos de doença cardíaca em roedores (modelo genético com hiperativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, hipertrofia cardíaca e IC) e no remodelamento patológico do ventrículo esquerdo em humanos com estenose aórtica isolada submetidos à cirurgia de substituição valvar, cujas amostras foram coletadas por biópsia. Além disso, o aumento da expressão dos miR-133 e miR-30 reduz a expressão de CTGF, o que resulta em menor deposição de colágeno.⁵¹ Por outro lado, o miR-203 pode atuar com um fator fibrogênico, visto que a indução de sua expressão em cardiomiócitos de camundongo em cultura aumenta a produção de CTGF, fator de transformação do crescimento beta 1 (TGF- β 1) e fibronectina.⁵²

O miR-29 também parece desempenhar um papel importante no remodelamento da MEC em humanos com IC. Ele é expresso preferencialmente em fibroblastos, sendo encontrado no entorno de áreas infartadas. Ele estaria envolvido no processo de apoptose, principalmente no estágio final da IC, levando a redução da expressão de colágeno.⁵³ Em modelo animal de infarto, há redução da expressão do miR-24 e esse se correlaciona com o remodelamento da MEC. Quando a expressão do miR-24 é induzida por precursores sintéticos, há redução da fibrose, bem como da diferenciação e migração de fibroblastos cardíacos.²¹ O miR-98 atua de forma semelhante, visto que a indução de sua expressão em fibroblastos cardíacos humanos em cultura inibe a fibrose induzida pelo TGF- β 1.⁵⁴

Perfil de expressão tecidual com base na doença

Ikeda et al.,⁵⁵ realizaram uma análise ampla da expressão de miRNAs de 67 amostras de miocárdio do ventrículo esquerdo de pacientes com cardiomiopatia isquêmica, cardiomiopatia dilatada e estenose aórtica. Eles detectaram expressão diferencial dependendo da condição, onde 13 miRNAs foram específicos para a estenose aórtica e 8 para as cardiomiopatias, sem sobreposição entre estes dois grupos.⁵⁵ Houve redução da expressão dos miR-1, -19a e -19b na cardiomiopatia dilatada e na estenose aórtica e aumento da expressão do miR-214, o qual está relacionado à hipertrofia cardíaca, mas sem alteração na expressão dos miRNAs-133 e -208.⁵⁵ Entretanto, Care et al.,⁵⁶ mostraram expressão reduzida

do miR-133 na cardiomiopatia hipertrófica e na dilatação atrial, e Yang et al.,⁵⁷ encontraram aumento da expressão do miR-1 na cardiomiopatia isquêmica.

Em estudo conduzido por Lai et al.,⁵³ a associação de diversos miRNAs com a IC foi investigada em amostras do ápice do ventrículo esquerdo obtidas por biópsia durante cirurgia cardíaca. O miocárdio desses pacientes apresentou aumento da expressão dos miR-1, -21, -23, -29, -130, -195 e -199, enquanto a expressão dos miR-30, -133 e -208 manteve-se inalterada. Esse perfil estava associado a maior expressão do mRNA para a caspase 3, colágenos tipo I e tipo III e TGF.⁵³

Aterosclerose

A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica da parede arterial, que ocorre em resposta à lesão endotelial, principalmente em artérias elásticas de médio e grande calibre, artérias musculares e regiões onde há um distúrbio do fluxo sanguíneo laminar. Ela é considerada a principal responsável pela doença arterial coronariana, doença arterial carotídea, acidente vascular encefálico e doença vascular periférica.⁵⁸ Existem diversas evidências de que os miRNAs estão envolvidos no desenvolvimento da aterosclerose, tanto em modelos experimentais quanto em humanos. Podemos separá-los em miRNAs envolvidos na disfunção endotelial, homeostase do colesterol, desenvolvimento da placa aterosclerótica, neoangiogênese e instabilidade e ruptura da placa, conforme ilustrado na Figura 4.

Endotélio

Em suínos, células endoteliais obtidas de regiões arteriais susceptíveis a aterosclerose (arco da aorta e bifurcação aorta abdominal-artéria renal) apresentaram expressão reduzida dos miR-10a e -10b. O miR-10a inibe alguns genes pró-inflamatório nas células endoteliais, incluindo a molécula de adesão celular vascular 1 (VCAM-1) e a E-selectina, assim como a via do NF- κ B.⁵⁹ Em ratos, o miR-181b regula a ativação das células endoteliais e a resposta inflamatória vascular ao NF- κ B diante de estímulos pró-inflamatórios.⁶⁰ Em células endoteliais obtidas da veia umbilical humana (HUVEC), os miR-126, miR-31 e miR-17-3p também regulam a inflamação vascular pelo controle da expressão de moléculas de adesão celular (VCAM-1, molécula de adesão intercelular 1 [ICAM-1] e E-selectina).⁶¹

Homeostase do colesterol

Os miR-33a e miR-33b regulam os genes SREBP2 e SREBP1, os quais são responsáveis pela regulação do colesterol e do metabolismo de ácidos graxos, tanto em células humanas quanto em camundongos.⁶² A inibição do miR-33a resultou na regressão da aterosclerose em camundongos.⁶³ A inibição do miR-122, que representa 80% dos miRNAs expressos pelo fígado, resultou em diminuição significativa dos níveis séricos de colesterol em camundongos e primatas não-humanos.⁶⁴

Desenvolvimento da placa

O miR-155 é um importante regulador do sistema imunológico e demonstra estar envolvido na resposta inflamatória aguda. Ele modula o desenvolvimento da

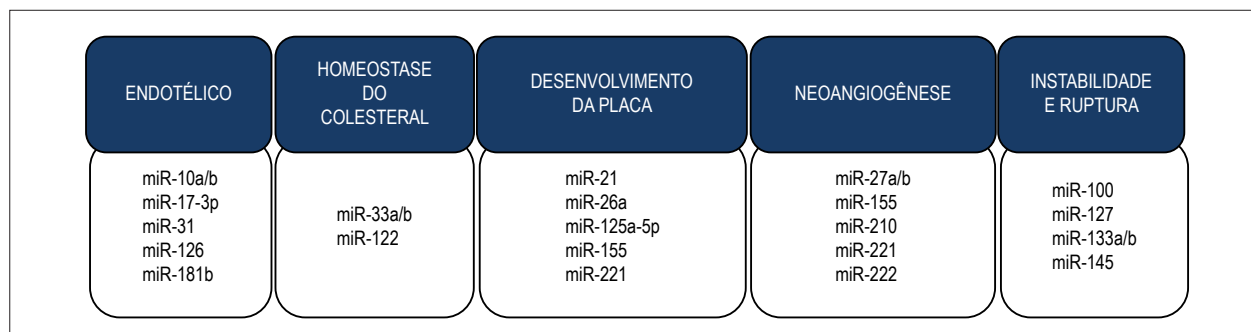


Figura 4 – Aterosclerose e miRNAs. Desregulação da expressão de diversos miRNAs já foi encontrada nas diferentes etapas do desenvolvimento da aterosclerose. Aqui são ilustrados alguns miRNAs envolvidos na disfunção endotelial e inflamação, homeostase do colesterol, desenvolvimento da placa, neoangiogênese e instabilidade e ruptura da placa.

placa aterosclerótica, a captação de lipídeos e a resposta inflamatória de monócitos e macrófagos que leva à formação das células espumosas. Entre seus mecanismos de ação, ele atua como um regulador de *feedback* negativo na resposta inflamatória de macrófagos induzida pela LDL oxidada e inibe a liberação de citocinas inflamatórias pelos macrófagos como, por exemplo, as interleucina 6 (IL-6) e IL-8 e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α).⁶⁵

Em monócitos de sangue periférico humano, o miR-125a-5p demonstrou papel importante na mediação da absorção de lipídios e diminuição da secreção de algumas citocinas inflamatórias (IL-2, IL-6, TNF- α e TGF- β) em macrófagos.⁶⁶ O LDL oxidado aumentou os níveis do miR-125a-5p, o qual regula a ORP-9 (um membro da família de proteínas ligantes de oxisterol), reduzindo, assim, a expressão dos receptores scavengers SR (CD68) e LOX-1.⁶⁶ De forma semelhante, o miR-155 reduziu a captação de LDL oxidado diminuindo a expressão de CD36 e LOX-1.⁶⁵

A evolução das estrias gordurosas para o ateroma fibroso (capsula fibrosa) é promovida, sobretudo, pela proliferação e migração das células musculares lisas vasculares (CMLV) para a camada íntima do vaso. A proliferação e apoptose dessas células é regulada pelo TGF- β , que por sua vez é modulado negativamente pelo miR-26a (ou seja, a inibição do miR-26a promove a diferenciação das CMLVs) em soro humano.⁶⁷ Os miR-21 e miR-221 também modulam a proliferação das CMLVs, onde o miR-221 atua em resposta à sinalização do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF). Além disso, a regulação negativa de p27Kip1 pelo miR-221 é crítica para a indução de proliferação celular mediada pelo PDGF, enquanto o c-Kit pode estar relacionado com a inibição da transcrição do gene contrátil específico de CMLVs, reduzindo a expressão de miocardina, um potente coativador nuclear específico das CMLVs.⁶⁸

Neoangiogênese

Durante o desenvolvimento da placa aterosclerótica, os macrófagos ativados repletos de colesterol são responsáveis pela liberação de diversas citocinas, entre elas, citocinas que promovem a neoangiogênese. Entre os miRNAs envolvidos nesse processo estão o miR-221, -222, -155, -27a, -27b e -210. Em HUVEC, o miR-222/221 afeta a expressão do c-Kit,⁶⁹ e o

miR-222 está envolvido no remodelamento vascular mediado pela inflamação.⁷⁰ O miR-155 parece regular a expressão da óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) e o relaxamento vascular dependente de endotélio.⁷¹ Em modelo esferoide tridimensional, a expressão aumentada dos miR-27a/b estimula o brotamento vascular, mostrando, assim, sua ação pró-angiogênica, uma vez que esses miRNAs têm como alvo a semaforina 6A, um inibidor da angiogênese.⁷² Por fim, a expressão do miR-210 em HUVEC aumenta progressivamente em condições de hipóxia e a indução da sua expressão em condições de normóxia leva à formação de estruturas semelhantes a capilares em Matrigel guiada pelo VEGF.⁷³

Instabilidade e ruptura da placa

A instabilidade e ruptura da cápsula fibrosa da placa aterosclerótica depende do desequilíbrio entre a síntese e a degradação da MEC pelos fibroblastos. A ruptura da placa é o mecanismo mais importante para o surgimento do acidente vascular encefálico, IAM e morte súbita. A lise do colágeno ocorre por intermédio das enzimas metaloproteinases (MMPs), em especial as MMP-1, MMP-2, MMP-3 e MMP-9, que são liberadas principalmente por macrófagos ativados.⁷⁴

A MMP-9 é regulada pelos miR-133a/b, o qual também é capaz de modular a apoptose e a proliferação das CMLVs em modelos animais.⁷⁵ Cipollone et al.⁷⁶ investigaram, em humanos, a expressão de miRNAs e sua correlação com a instabilidade da placa aterosclerótica na artéria carótida interna. Foram avaliadas duas coortes independentes de placas ateroscleróticas coletadas em dois hospitais italianos (n = 15 e n = 38), de pacientes submetidos à endarterectomia carotídea para extracraniano de alto grau (> 70%) de estenose da artéria carótida interna. As placas foram subdivididas em grupos sintomático e assintomático de acordo com a presença ou ausência de AVE. Os autores observaram que, entre 41 miRNAs investigados, 5 miRNAs (miR-100, -127, -145, -133a e -133b) apresentaram expressão aumentada em placas sintomáticas (onde houve AVE) em comparação à placas assintomáticas.⁷⁶ É importante ressaltar que a discrepância na expressão de miRNAs entre placas instáveis e estáveis não estava relacionada a diferenças em fatores de risco convencionais ou terapias concomitantes, pois essas variáveis estavam bem equilibradas entre os dois grupos. Ao incubar

HUVEC com o miR-133a, houve redução da expressão da proteína alvo MMP-9, enquanto as células incubadas com miR-133a ou miR-145 apresentaram menor expressão de inibidor do ativador de plasminogênio 1 (PAI-1).⁷⁶

Conclusão

Apesar da complexidade e dos desafios, a identificação dos miRNAs desregulados é crucial, uma vez que possibilita uma melhor compreensão dos mecanismos celulares e moleculares envolvidos nas DCVs. A pesquisa sobre miRNAs teciduais e circulantes poderá auxiliar no desenvolvimento de marcadores circulantes de diagnóstico e prognóstico mais acurados em comparação aos já utilizados, assim como novas estratégias terapêuticas para os diferentes estágios da DCV.

Apesar do avanço neste campo, ainda existem algumas limitações, por exemplo, no uso dos miRNAs circulantes como biomarcadores. Ainda não são conhecidos completamente os processos moleculares que regulam o empacotamento e a liberação de miRNAs extracelulares, quer por meio de mecanismos mediados por vesículas ou não. Além disso, a detecção dos miRNAs circulantes demanda alto custo técnico, o que limitaria, a princípio, o seu uso na rotina clínica laboratorial. Outro fator limitante é a onipresença dos miRNAs

na circulação sanguínea, demandando, assim, investigações adicionais para determinar a sua origem tecidual.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Fernandes-Santos C; obtenção de dados, análise e interpretação dos dados, redação do manuscrito e revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Silva DCP, Carneiro FD, Almeida KC, Fernandes-Santos, C.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela FAPERJ.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Debora Cristina Pereira da Silva pelo Programa de Pós-graduação em Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal Fluminense.

Referências

1. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*. 1993;75(5):843-54.
2. Mattick JS, Makunin IV. Non-coding RNA. *Hum Mol Genet*. 2006;15(suppl1):R17-29.
3. Poy MN, Eliasson L, Krutzfeldt J, Kuwajima S, Ma X, Macdonald PE, et al. A pancreatic islet-specific microRNA regulates insulin secretion. *Nature*. 2004;432(7014):226-30.
4. Calin GA, Sevignani C, Dumitru CD, Hyslop T, Noch E, Yendamuri S, et al. Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(9):2999-3004.
5. Zhou X, Zuo Z, Zhou F, Zhao W, Sakaguchi Y, Suzuki T, et al. Profiling sex-specific piRNAs in zebrafish. *Genetics*. 2010;186(4):1175-85.
6. Chang TC, Mendell JT. MicroRNAs in vertebrate physiology and human disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2007;8:215-39.
7. Bartel DP, Chen CZ. Micromanagers of gene expression: the potentially widespread influence of metazoan microRNAs. *Nat Rev Genet*. 2004;5(5):396-400.
8. Kim VN. MicroRNA biogenesis: coordinated cropping and dicing. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2005;6(5):376-85.
9. Han J, Lee Y, Yeom KH, Nam JW, Heo I, Rhee JK, et al. Molecular basis for the recognition of primary microRNAs by the Drosha-DGCR8 complex. *Cell*. 2006;125(5):887-901.
10. Lee Y, Han J, Yeom KH, Jin H, Kim VN. Drosha in primary microRNA processing. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 2006;71:51-7.
11. Yi R, Qin Y, Macara IG, Cullen BR. Exportin-5 mediates the nuclear export of pre-microRNAs and short hairpin RNAs. *Genes Dev*. 2003;17(24):3011-6.
12. Kim VN, Han J, Siomi MC. Biogenesis of small RNAs in animals. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2009;10(2):126-39.
13. Krutzfeldt J, Poy MN, Stoffel M. Strategies to determine the biological function of microRNAs. *Nat Genet*. 2006;38 (Suppl):S14-9.
14. Rand TA, Petersen S, Du F, Wang X. Argonaute2 cleaves the anti-guide strand of siRNA during RISC activation. *Cell*. 2005;123(4):621-9.
15. Tang C, Reinhart BJ, Bartel DP, Zamore PD. A biochemical framework for RNA silencing in plants. *Genes Dev*. 2003;17(1):49-63.
16. Zeng Y, Wagner EJ, Cullen BR. Both natural and designed micro RNAs can inhibit the expression of cognate mRNAs when expressed in human cells. *Mol Cell*. 2002;9(6):1327-33.
17. Gebauer F, Hentze MW. Molecular mechanisms of translational control. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2004;5(10):827-35.
18. Zhang J, Zhao H, Gao Y, Zhang W. Secretory miRNAs as novel cancer biomarkers. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1826(1):32-43.
19. Muoio DM, Newgard CB. Mechanisms of disease: molecular and metabolic mechanisms of insulin resistance and beta-cell failure in type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2008;9(3):193-205.
20. van Rooij E, Liu N, Olson EN. MicroRNAs flex their muscles. *Trends Genet*. 2008;24(4):159-66.
21. Wang J, Huang W, Xu R, Nie Y, Cao X, Meng J, et al. MicroRNA-24 regulates cardiac fibrosis after myocardial infarction. *J Cell Mol Med*. 2012;16(9):2150-60.
22. Cheng Y, Tan N, Yang J, Liu X, Cao X, He P, et al. A translational study of circulating cell-free microRNA-1 in acute myocardial infarction. *Clin Sci (Lond)*. 2010;119(2):87-95.
23. Rao PK, Toyama Y, Chiang HR, Gupta S, Bauer M, Medvid R, et al. Loss of cardiac microRNA-mediated regulation leads to dilated cardiomyopathy and heart failure. *Circ Res*. 2009;105(6):585-94.
24. Xin Y, Yang C, Han Z. Circulating miR-499 as a potential biomarker for acute myocardial infarction. *Ann Transl Med*. 2016;v.4.

Artigo de Revisão

25. Xiao J, Shen B, Li J, Lv D, Zhao Y, Wang F, et al. Serum microRNA-499 and microRNA-208a as biomarkers of acute myocardial infarction. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7(1):136-41.
26. Chen X, Zhang L, Su T, Li H, Huang Q, Wu D, et al. Kinetics of plasma microRNA-499 expression in acute myocardial infarction. *J Thorac Dis*. 2015;7(5):890-6.
27. Bye A, Røsjø H, Nauman J, Silva GJ, Follestad T, Omland T, et al. Circulating microRNAs predict future fatal myocardial infarction in healthy individuals - The HUNT study. *J Mol Cell Cardiol*. 2016 Aug;97:162-8.
28. Jia K, Shi P, Han X, Chen T, Tang H, Wang J. Diagnostic value of miR-30d-5p and miR-125b-5p in acute myocardial infarction. *Mol Med Rep*. 2016;14(1):184-94.
29. Yan H, Ma F, Zhang Y, Wang C, Qiu D, Zhou K, et al. miRNAs as biomarkers for diagnosis of heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(22):e6825.
30. Cakmak HA, Coskunpinar E, Ikitimur B, Barman HA, Karadag B, Tiryakioglu NO. The prognostic value of circulating microRNAs in heart failure: preliminary results from a genome-wide expression study. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2015;16(6):431-7.
31. Vegter EL, van der Meer P, de Windt LJ, Pinto YM, Voors AA. MicroRNAs in heart failure: from biomarker to target for therapy. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(5):457-68.
32. Lakschevitz F, Aboodi G, Tenenbaum H, Glogauer M. Diabetes and periodontal diseases: interplay and links. *Curr Diabetes Rev*. 2011;7(6):433-9.
33. Harling L, Lambert J, Ashrafian H, Darzi A, Gooderham NJ, Athanasiou T. Elevated serum microRNA 483-5p levels may predict patients at risk of post-operative atrial fibrillation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017;51(1):73-8.
34. Feldman A, Moreira DA, Gun C, Wang HL, Hirata MH, de Freitas Germano J, et al. Analysis of circulating miR-1, miR-23a, and miR-26a in atrial fibrillation patients undergoing coronary bypass artery grafting surgery. *Ann Hum Genet*. 2017;81(3):99-105.
35. Wei XJ, Han M, Yang FY, Wei GC, Liang ZG, Yao H, et al. Biological significance of miR-126 expression in atrial fibrillation and heart failure. *Braz J Med Biol Res*. 2015;48(11):983-9.
36. Goren Y, Meiri E, Hogan C, Mitchell H, Lebanony D, Salman N, et al. Relation of reduced expression of miR-150 in platelets to atrial fibrillation in patients with chronic systolic heart failure. *Am J Cardiol*. 2014;113(6):976-81.
37. Zerneck A, Bidzhikov K, Noels H, Shagdarsuren E, Gan L, Denecke B, et al. Delivery of microRNA-126 by apoptotic bodies induces CXCL12-dependent vascular protection. *Sci Signal*. 2009;2(100): 81.
38. Jeong HS, Kim JY, Lee SH, Hwang J, Shin JW, Song KS, et al. Synergy of circulating miR-212 with markers for cardiovascular risks to enhance estimation of atherosclerosis presence. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177809.
39. Liu CZ, Zhong Q, Huang YQ. Elevated plasma miR-29a levels are associated with increased carotid intima-media thickness in atherosclerosis patients. *Tohoku J Exp Med*. 2017;241(3):183-8.
40. Piubelli C, Meraviglia V, Pompilio G, D'Alessandra Y, Colombo GI, Rossini A. microRNAs and Cardiac Cell Fate. *Cells*. 2014;3(3):802-23.
41. Zhao Y, Samal E, Srivastava D. Serum response factor regulates a muscle-specific microRNA that targets Hand2 during cardiogenesis. *Nature*. 2005;436(7048):214-20.
42. Carmean CM, Bobe AM, Yu JC, Volden PA, Brady MJ. Refeeding-induced brown adipose tissue glycogen hyper-accumulation in mice is mediated by insulin and catecholamines. *PLoS One*. 2013;8(7):e67807.
43. Thum T, Gross C, Fiedler J, Fischer T, Kissler S, Bussen M, et al. MicroRNA-21 contributes to myocardial disease by stimulating MAP kinase signalling in fibroblasts. *Nature*. 2008;456(7224):980-4.
44. Tatsuguchi M, Seok HY, Callis TE, Thomson JM, Chen JF, Newman M, et al. Expression of microRNAs is dynamically regulated during cardiomyocyte hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol*. 2007;42(6):1137-41.
45. Tony H, Meng K, Wu B, Yu A, Zeng Q, Yu K, et al. MicroRNA-208a Dysregulates Apoptosis Genes Expression and Promotes Cardiomyocyte Apoptosis during Ischemia and Its Silencing Improves Cardiac Function after Myocardial Infarction. *Mediators Inflamm*. 2015;2015 Nov 25:479123.
46. Lee SY, Lee CY, Ham O, Moon JY, Lee J, Seo HH, et al. microRNA-133a attenuates cardiomyocyte hypertrophy by targeting PKCdelta and Gq. *Mol Cell Biochem*. 2018;439(1-2):105-15.
47. Wu Y, Wang YQ, Wang BX. [MicroRNA-133a attenuates isoproterenol-induced neonatal rat cardiomyocyte hypertrophy by downregulating L-type calcium channel alpha1C subunit gene expression.] *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2013;41(6):507-13.
48. Wang YS, Zhou J, Hong K, Cheng XS, Li YG. MicroRNA-223 displays a protective role against cardiomyocyte hypertrophy by targeting cardiac troponin I-interacting kinase. *Cell Physiol Biochem*. 2015;35(4):1546-56.
49. Bao Q, Chen L, Li J, Zhao M, Wu S, Wu W, et al. Role of microRNA-124 in cardiomyocyte hypertrophy induced by angiotensin II. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2017;63(4):23-27.
50. Shieh JT, Huang Y, Gilmore J, Srivastava D. Elevated miR-499 levels blunt the cardiac stress response. *PLoS One*. 2011;6(5):e19481.
51. Duisters RF, Tijssen AJ, Schroen B, Leenders JJ, Lentink V, van der Made I, et al. miR-133 and miR-30 regulate connective tissue growth factor: implications for a role of microRNAs in myocardial matrix remodeling. *Circ Res*. 2009;104(2):170-8.
52. He Q, Wang CM, Qin JY, Zhang YJ, Xia DS, Chen X, et al. Effect of miR-203 expression on myocardial fibrosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(4):837-42.
53. Lai KB, Sanderson JE, Izzat MB, Yu CM. Micro-RNA and mRNA myocardial tissue expression in biopsy specimen from patients with heart failure. *Int J Cardiol*. 2015 Nov 15;199:79-83.
54. Cheng R, Dang R, Zhou Y, Ding M, Hua H. MicroRNA-98 inhibits TGF-beta1-induced differentiation and collagen production of cardiac fibroblasts by targeting TGFBR1. *Hum Cell*. 2017;30(3):192-200.
55. Ikeda S, Kong SW, Lu J, Bisping E, Zhang H, Allen PD, et al. Altered microRNA expression in human heart disease. *Physiol Genomics*. 2007;31(3):367-73.
56. Carè A, Catalucci D, Felicetti F, Bonci D, Addario A, Gallo P, et al. MicroRNA-133 controls cardiac hypertrophy. *Nat Med*. 2007;13(5):613-8.
57. Yang B, Lin H, Xiao J, Lu Y, Luo X, Li B, et al. The muscle-specific microRNA miR-1 regulates cardiac arrhythmogenic potential by targeting GJA1 and KCNJ2. *Nat Med*. 2007;13(4):486-91.
58. Galkina E, Ley K. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis (*). *Annu Rev Immunol*. 2009;27:165-97.
59. Fang Y, Shi C, Manduchi E, Civelek M, Davies PF. MicroRNA-10a regulation of proinflammatory phenotype in athero-susceptible endothelium in vivo and in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(30):13450-5.
60. Sun X, Icli B, Wara AK, Belkin N, He S, Kobzik L, et al. MicroRNA-181b regulates NF-κB-mediated vascular inflammation. *J Clin Invest*. 2012;122(6):1973-90.
61. Suárez Y, Wang C, Manes TD, Pober JS. Cutting edge: TNF-induced microRNAs regulate TNF-induced expression of E-selectin and intercellular adhesion molecule-1 on human endothelial cells: feedback control of inflammation. *J Immunol*. 2010;184(1):21-5.
62. Rayner KJ, Suárez Y, Dávalos A, Parathath S, Fitzgerald ML, Tamehiro N, et al. miR-33 contributes to the regulation of cholesterol homeostasis. *Science*. 2010;328(5985):1570-3.
63. Rayner KJ, Sheedy FJ, Esau CC, Hussain FN, Temel RE, Parathath S, et al. Antagonism of miR-33 in mice promotes reverse cholesterol transport and regression of atherosclerosis. *J Clin Invest*. 2011;121(7):2921-31.
64. Elmén J, Lindow M, Schütz S, Lawrence M, Petri A, Obad S, et al. LNA-mediated microRNA silencing in non-human primates. *Nature*. 2008;452(7189):896-9.

65. Huang RS, Hu GQ, Lin B, Lin ZY, Sun CC. MicroRNA-155 silencing enhances inflammatory response and lipid uptake in oxidized low-density lipoprotein-stimulated human THP-1 macrophages. *J Invest Med*. 2010;58(8):961-7.
66. Chen T, Huang Z, Wang L, Wang Y, Wu F, Meng S, et al. MicroRNA-125a-5p partly regulates the inflammatory response, lipid uptake, and ORP9 expression in oxLDL-stimulated monocyte/macrophages. *Cardiovasc Res*. 2009;83(1):131-9.
67. Leeper NJ, Raiesdana A, Kojima Y, Chun HJ, Azuma J, Maegdefessel L, et al. MicroRNA-26a is a novel regulator of vascular smooth muscle cell function. *J Cell Physiol*. 2011;226(4):1035-43.
68. Davis BN, Hilyard AC, Nguyen PH, Lagna G, Hata A.. Induction of microRNA-221 by platelet-derived growth factor signaling is critical for modulation of vascular smooth muscle phenotype. *J Biol Chem*. 2009;284(6):3728-38.
69. Polisenio L, Tuccoli A, Mariani L, Evangelista M, Citti L, Woods K, et al. MicroRNAs modulate the angiogenic properties of HUVECs. *Blood*. 2006;108(9):3068-71
70. Dentelli P, Rosso A, Orso F, Olgasi C, Taverna D, Brizzi MF. microRNA-222 controls neovascularization by regulating signal transducer and activator of transcription 5A expression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(8):1562-8.
71. Sun HX, Zeng DY, Li RT, Pang RP, Yang H, Hu YL, et al. Essential role of microRNA-155 in regulating endothelium-dependent vasorelaxation by targeting endothelial nitric oxide synthase. *Hypertension*. 2012;60(6):1407-14.
72. Urbich C, Kaluza D, Frömel T, Knau A, Bennewitz K, Boon RA, et al. MicroRNA-27a/b controls endothelial cell repulsion and angiogenesis by targeting semaphorin 6A. *Blood*. 2012;119(6):1607-16.
73. Bonauer A, Carmona G, Iwasaki M, Mione M, Koyanagi M, Fischer A, et al. MicroRNA-92a controls angiogenesis and functional recovery of ischemic tissues in mice. *Science*. 2009;324(5935):1710-3.
74. Cipollone F, Fazia M, Mezzetti A. Novel determinants of plaque instability. *J Thromb Haemost*. 2005;3(9):1962-75.
75. Torella D, Iaconetti C, Catalucci D, Ellison GM, Leone A, Waring CD, et al. MicroRNA-133 controls vascular smooth muscle cell phenotypic switch in vitro and vascular remodeling in vivo. *Circ Res*. 2011;109(8):880-93.
76. Cipollone F, Felicioni L, Sarzani R, Ucchino S, Spigonardo F, Mandolini C, et al. A unique microRNA signature associated with plaque instability in humans. *Stroke*. 2011;42(9):2556-63.



Flexibilização do Jejum para Determinação Laboratorial do Perfil Lipídico no Brasil: Ciência ou Conveniência?

Flexibilization of Fasting for Laboratory Determination of the Lipid Profile in Brazil: Science or Convenience?

Caio Maurício Mendes de Cordova e Caroline Galgowski

Fundação Universidade Regional de Blumenau (FURB), Blumenau, SC - Brasil

Uma declaração endossada por associações de especialidades médicas foi publicada em nosso país, recomendando a flexibilização do jejum antes do exame de sangue para a determinação laboratorial do perfil lipídico, incluindo Colesterol Total (CT), Lipoproteína de Alta Densidade-Colesterol (HDL-colesterol) e Triglicerídeos (TG), além do cálculo correspondente do Colesterol Não HDL (CT-HDL-colesterol).¹ Considerou-se que os resultados de não jejum não diferiam clinicamente daqueles obtidos após jejum, e estudos prospectivos e metanálises têm demonstrado consistentemente que o não HDL-colesterol em um estado de não jejum seria pelo menos tão eficiente quanto a Lipoproteína de Baixa Densidade (LDL-colesterol) na predição da Doença Cardiovascular (DCV). Também foi recomendado que, quando TG > 4,52 mmol/L, a fórmula proposta por Martin et al.,² deve ser utilizada para a estimativa de LDL-colesterol.

A declaração foi baseada no consenso europeu sobre o assunto publicado por Nordestgaard et al.³ No entanto, a aplicação automática desta abordagem no Brasil merece considerações mais profundas, considerando o impacto que ela pode causar no atendimento ao paciente. Além disso, está longe de ser um consenso entre cientistas e profissionais de laboratórios clínicos no país, como ficou evidente durante o 44º Congresso Brasileiro de Análises Clínicas, realizado de 11 a 14 de junho de 2017, e o 51º Congresso Brasileiro de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial, realizada de 26 a 29 de setembro de 2017.

De fato, um resultado de não HDL-colesterol em estado de não jejum seria pelo menos equivalente à LDL-colesterol para o estabelecimento de metas.⁴ No entanto, um valor de LDL-colesterol em não jejum, bem como a não HDL-colesterol em estado de não jejum, poderia ser menos sensível para a predição de DCV,⁵ especialmente em mulheres.⁶ Esta possível questão deve ser avaliada judicious e independentemente em nossa população específica.

Em segundo lugar, deve-se notar que o alvo do tratamento para a não HDL-colesterol é simplesmente 0,8 mmol/L (30 mg/dL)

mais alto do que o respectivo alvo para LDL-colesterol.⁷ Isto foi estabelecido de maneira empírica, considerando-se um valor médio de 0,8 mmol/L para lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL-colesterol). Obviamente, isso não é consistente com a realidade, especialmente em um estado pós-prandial. Por outro lado, os níveis-alvo de tratamento para a LDL-colesterol estão bem estabelecidos, baseados em grandes estudos prospectivos após décadas de sólido trabalho científico.

Terceiro, os principais motivos para a coleta de sangue sem jejum prévio, conforme sugerido pelo consenso europeu³ e pela declaração brasileira,¹ parecem estar mais relacionados a questões comerciais do que científicas. A base lógica incluiu uma alegada “inconveniência por ter que retornar em uma consulta separada para obter o perfil lipídico em jejum [...], uma carga para o laboratório por ter um grande volume de pacientes que chegam para realizar testes pela manhã [...], uma carga para os médicos revisarem e tomarem decisões com base nos achados do perfil lipídico em uma data posterior [...]”, e uma hipótese de melhora “na adesão do paciente ao teste lipídico”.

Apenas a última motivação pode ter algum fundamento científico, mas ainda precisa ser provada. Deve-se notar também que os procedimentos de coleta de amostras de sangue no Brasil são bem diferentes daqueles praticados na Europa Ocidental e nos Estados Unidos. Nesses países, as amostras biológicas são frequentemente coletadas logo após a consulta com o médico, na clínica ou hospital; as amostras são coletadas em horários programados pela logística do laboratório, e o resultado é enviado diretamente ao médico. Os pacientes nem sabem o que é um laboratório clínico; eles apenas sabem que suas amostras de sangue são enviadas para algum lugar para serem analisadas por pessoas de quem eles não têm ideia quais são suas habilidades e formação. No Brasil, por lei, os resultados laboratoriais pertencem aos pacientes, e os pacientes não hospitalizados, muitas vezes, vão ao centro de coleta do laboratório, a menos que uma visita domiciliar seja agendada, para coleta de sangue ou outra coleta biológica, dias após a primeira consulta, onde recebem instruções adequadas sobre os requisitos pré-analíticos para cada teste solicitado. As realidades são completamente diferentes.

Quarto, precisamente derivado do ponto anterior, o impacto destas recomendações ainda não foi avaliado sobre o comportamento dos pacientes em relação ao jejum necessário para outros testes laboratoriais. E, pior ainda, já observamos movimentos de algumas corporações indicando que o jejum para qualquer teste de laboratório não seria mais necessário. Do ponto de vista técnico e científico, as amostras de sangue em não jejum não são adequadas para a medição

Palavras-chave

Jejum; Lipídeos; Triglicerídeos; Colesterol; Colesterol- LDL; Colesterol- HDL.

Correspondência: Caio Maurício Mendes de Cordova •

Rua São Paulo, 2171, Campus 3, FURB. CEP 89030-001, Itoupava Seca, Blumenau, SC – Brasil

E-mail: cmcordova@furb.br, profcaiocordova@gmail.com

Artigo recebido em 29/11/2017, revisado em 11/04/2018, aceito em 11/04/2018

DOI: 10.5935/abc.20180174

de vários analitos que são influenciados pelas refeições, como hemograma, hemoglobina, albumina, bilirrubina, fosfato, cálcio, magnésio, potássio,⁸ insulina, hormônio do crescimento, glucagon, cloreto, pH urinário e também aqueles afetados por variações diurnas, como Hormônio Adrenocorticotrófico (ACTH), catecolaminas, Hormônio Estimulante da Tireoide (TSH), Paratormônio (PTH), renina, aldosterona, Alanina (ALT), Aspartato Aminotransferase (AST), fosfatase alcalina, nitrogênio ureico e ferro,⁹ para citar alguns. Como foi dito anteriormente,¹⁰ em Medicina de laboratório clínico, nenhuma amostra seria preferível a uma amostra ruim, se alguém deseja alcançar padrões rigorosos, ao fornecer aos médicos informações laboratoriais confiáveis. O impacto geral da amostra de sangue proposta coletada sem jejum sobre a eventual rejeição das amostras do paciente ainda não foi determinada, devido à presença de outros exames laboratoriais solicitados que precisam de jejum e/ou coleta matinal.

E quinto, finalmente, a fórmula de Martin sugerida ainda usa TG em seus cálculos, um parâmetro que tem sido demonstrado por muitos autores como não estando correlacionado com LDL-colesterol ou CT. Martin et al.,² fizeram um enorme esforço matemático para alcançar um resultado satisfatório para incluir TG no cálculo. E, o mais importante, esta equação precisa ser validada ou, pelo menos, avaliada em outras populações, antes de ser universalmente recomendada. Por exemplo, a fórmula de Martin proposta, assim como a nossa, foi avaliada em comparação com as novas fórmulas propostas para estimativa de LDL-colesterol no Irã, e a primeira demonstrou não agregar valor às estimativas em uma pequena coorte.¹¹

De qualquer forma, a LDL-colesterol continua sendo um parâmetro frequente solicitado em laboratórios clínicos na rotina médica e, provavelmente, continuará sendo assim. Portanto, métodos precisos para sua estimativa são necessários quando sua medição direta não está disponível. Uma equação

simples e precisa, desenvolvida e avaliada na população brasileira, já foi desenvolvida.¹² Deve-se notar que essa equação funciona igualmente bem, por exemplo, em populações da Alemanha e do Reino Unido,¹³ mas não tão bem em outras, como na África do Sul,¹⁴ Espanha¹⁵ e Tailândia.¹⁶ Parece que o debate sobre qual método utilizar para a determinação da LDL-colesterol em cada população em particular do globo está mais aberto do que definido.¹⁷

Infelizmente, a história está repleta de exemplos que demonstram que quando os interesses corporativos vão de encontro à ciência deficiente, os únicos perdedores são a própria ciência e o cuidado com o paciente. É aparente e digno de preocupação que o “consenso” brasileiro tenha recomendado o uso de uma equação para a estimativa de LDL-colesterol que não foi validada na população local, e que foi movido por razões que são dirigidas mais por conveniência do que por uma ciência rigorosa e imparcial.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Cordova CMM; Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Cordova CMM, Galgowski C; Redação do manuscrito: Galgowski C.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Referências

1. Sociedade Brasileira de Patologia Clínica – Medicina Laboratorial. SBPC-ML Necessidade de jejum para coleta de sangue para a realização de exames laboratoriais. [Citado em 2016 dez 10. Disponível em: http://www.sbpcl.org.br/upload/conteudo/consenso_jejum_dez2016_final.pdf
2. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, Toth PP, Kwiterovich PO, Blumenthal RS, et al. Comparison of a novel method vs the Friedewald equation for estimating low-density lipoprotein cholesterol levels from the standard lipid profile. *JAMA*. 2013;310(19):2061-8.
3. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, Kolovou G, Baum H, Bruckert E, et al; European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) joint consensus initiative. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points—a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Eur Heart J*. 2016;37(25):1944-58.
4. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins. *JAMA*. 2012;307(12):1302-9. Erratum in: *JAMA*. 2012;307(18):1915.
5. Mora S, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting lipids and apolipoproteins for predicting incident cardiovascular events. *Circulation*. 2008;118(10):993-1001.
6. Mora S, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Comparison of LDL cholesterol concentrations by Friedewald calculation and direct measurement in relation to cardiovascular events in 27,331 women. *Clin Chem*. 2009;55(5):888-94.
7. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al; European Society of Cardiology (ESC); European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*. 2011;217(1):3-46.
8. Guidi GC, Simundic AM, Salvagno GL, Aquino JL, Lima-Oliveira G. To avoid fasting time, more risk than benefits. *Clin Chem Lab Med*. 2015;53(10):e261-4.
9. Young DS, Bermes EW Jr. Preanalytical variables and biological variation. In: Burtis CA, Ashwood ER, Brunts DE. (editors). *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics*. 4th ed. St Louis: Elsevier; 2006. p. 449-84.

10. Simundic AM, Cornes M, Grankvist K, Lippi G, Nybo M. Standardization of collection requirements for fasting samples: for the Working Group on Preanalytical Phase (WG-PA) of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM). *Clin Chim Acta*. 2014 May 15;432:33-7.
11. Rasouli M, Mokhtari H. Calculation of LDL-cholesterol vs direct homogenous assay. *J Clin Lab Anal*. 2017;31(3):e22057.
12. de Cordova CM, de Cordova MM. A new accurate, simple formula for LDL cholesterol estimation based on directly measured blood lipids from a large cohort. *Ann Clin Biochem*. 2013;50(Pt 1):13-9.
13. Sathyapalan T, Atkin SL, Kilpatrick ES. LDL cholesterol variability in patients with Type 2 diabetes taking atorvastatin and simvastatin: a comparison of two formulae for LDL-C estimation. *Ann Clin Biochem*. 2015;52(Pt 1):180-2.
14. Nigam PK. Calculated low density lipoprotein-cholesterol: Friedewald's formula versus other modified formulas. *Int J Life Sci Med Res*. 2014;4:25-31.
15. Laserna-Mendieta EJ, Timón-Zapata J. Comparison of the performance of the Brazilian equation for LDL-c estimation with other proposed formulae in a Spanish population. *Ann Clin Biochem*. 2013;50(Pt 5):501-2.
16. Dansethakul P, Thapanathamchai L, Saichanma S, Worachartcheewan A, Pidetcha P. Determining a new formula for calculating low-density lipoprotein cholesterol: data mining approach. *EXCLI J*. 2015 Mar 26;14:478-483.
17. Mendes de Cordova CM, de Santa Helena ET, Galgowski C, Figueira VH, Setter GB, Markus MR, et al. Evaluation of a new equation for LDL-c estimation and prediction of death by cardiovascular related events in a German population-based study cohort. *Scand J Clin Lab Invest*. 2018;78(3):187-96.



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

Flexibilização do Jejum para Determinação Laboratorial do Perfil Lipídico no Brasil: Ciência ou Conveniência

Counterpoint: Flexibilization of Fasting for Laboratory Determination of the Lipid Profile in Brazil: Science or Convenience?

Maria Cristina de Oliveira Izar

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

Diretrizes nacionais e internacionais para o tratamento de dislipidemias classicamente recomendam a avaliação dos perfis lipídicos após jejum de pelo menos 8 horas.¹⁻³ Os alvos lipídicos para avaliar o risco cardiovascular tradicionalmente dependem dos níveis plasmáticos de colesterol total (CT) e colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c), sendo este último calculado por meio da equação de Friedewald.⁴

Algumas imprecisões causadas por concentrações baixas ou altas de triglicérides no cálculo do LDL-c podem afetar a avaliação do risco cardiovascular, a definição de um alvo terapêutico e a necessidade de intensificar o tratamento.^{5,6} Resultados precisos requerem níveis de triglicérides abaixo de 400 mg/dL, mas, acima de 100 mg/dL, o LDL-c calculado começa a ser subestimado, quando comparado às medidas de ultracentrifugação. Outra limitação ao uso da fórmula é que as amostras não devem conter lipoproteína de densidade intermediária (IDL), como no caso da hiperlipoproteinemia do tipo III. Quando uma destas condições não é satisfeita, a equação não pode ser utilizada, devido à imprecisão.⁵⁻⁷

Outros parâmetros lipídicos, como a apolipoproteína-B e o colesterol não HDL (não-HDL-c) refletem o *pool* de lipoproteínas aterogênicas e surgiram como bons marcadores para melhorar a avaliação do risco cardiovascular e também para orientar a terapia de redução lipídica.^{2,3,8,9} Estas variáveis podem ser utilizadas tanto nos estados de jejum quanto sem jejum, e as lipoproteínas sem jejum são consideradas melhores preditores de risco aterosclerótico, quando comparadas às de jejum, por refletirem lipoproteínas aterogênicas remanescentes, com maior correlação com o risco cardiovascular.^{2,3,8,9}

Para evitar a interferência dos níveis de triglicérides, medidas diretas de LDL-c foram desenvolvidas,^{10,11} mas estas técnicas carecem de padronização adequada e foram testadas em poucos ensaios clínicos que usam a LDL-c como alvo.^{12,13}

Desde então, muitos trabalhos, como resultado de estudos importantes e abrangentes, foram realizados comparando os parâmetros lipídicos de jejum e sem jejum, principalmente

CT, HDL-c, LDL-c e triglicérides, concluindo que os níveis de lipídeos sem jejum não diferem clinicamente daqueles de jejum - exceto os triglicérides, que requerem diferentes valores de referência para o estado sem jejum.^{14,15}

Aqui, apresentamos uma segunda opinião para o que foi declarado no artigo: “Flexibilização do jejum para determinação laboratorial do perfil lipídico no Brasil: ciência ou conveniência?”.

Nossa segunda opinião utiliza etapas para construir uma declaração científica. O primeiro passo é encontrar uma questão de interesse a ser debatida. O segundo passo requer compreensão total do que se sabe atualmente sobre o que está sendo explicado. Isto consiste basicamente em publicações científicas, citações que buscam outros artigos científicos e livros sobre o tema. Embora seja possível submeter-se ao consenso científico, não se pode realmente ter um ponto de vista científico pessoal sobre qualquer assunto sem entender o que a pesquisa atual diz sobre o mesmo.

Tenha em mente que todos os artigos científicos devem ser encontrados em periódicos com boa reputação e revisados por pares. É melhor abordar a literatura científica sem julgamentos prévios; entretanto, isso pode ser uma tarefa difícil. Depois de revisar todos os artigos relevantes sobre o assunto, é possível desenvolver uma visão científica e uma opinião. Se o material científico coletado chegar à mesma conclusão, é improvável que você tenha um ponto de vista diferente neste momento. Porém, se alguns artigos discordarem, há espaço para debate e uma segunda opinião plausível, se houver uma boa pesquisa apoiando tal visão. Estudos de alta qualidade e bem planejados, com um grande número de participantes, na direção oposta ao que foi dito, realmente reforçam a validade de uma segunda opinião.

Este artigo abordará a interpretação, as aplicações e as limitações de um perfil lipídico no estado sem jejum para a prática clínica diária.

Em primeiro lugar, uma grande quantidade de dados observacionais, com estudos e registros de base populacional, incluindo 111.048 mulheres, 98.132 homens, 12.744 crianças e pacientes com diabetes, nos quais os perfis lipídicos em estado sem jejum foram comparados com aqueles obtidos em condições de jejum, demonstrou que o máximo de alterações nos lipídeos e lipoproteínas plasmáticas ocorreram entre 1 e 6 horas depois de uma refeição usual. Estes ensaios clínicos mostraram que somente pequenas alterações ocorreram em resposta à ingestão habitual de alimentos na maioria dos indivíduos.^{14,16-19} O CT, o LDL-c e as lipoproteínas remanescentes

Palavras-chave

Dislipidemias; Colesterol; Lipídeos; Triglicerídeos; LDL-Colesterol; HDL-Colesterol; Jejum.

Correspondência: Maria Cristina de Oliveira Izar •

Alameda Das Dracenas, 290. CEP 06539-240, Alphaville 5, Santana de Parnaíba, SP – Brasil

E-mail: mcoizar@cardiol.br, mcoizar@terra.com.br

Artigo recebido em 07/04/2018, revisado em 11/04/2018, aceito em 11/4/2018

DOI: 10.5935/abc.20180192

Contraponto

variaram 8 mg/dL, enquanto o HDL-c, a apolipoproteína A1, a apolipoproteína B e a lipoproteína (a) não foram afetados pelo estado de jejum/sem jejum. Estes dados foram derivados dos estudos *Women's Health Study*, *Copenhagen General Population Study*, *National Health and Nutrition Examination Survey* e os Serviços Laboratoriais de Calgary, no Canadá.^{14,16-19}

Entre todos os estudos, foram observados apenas pequenos aumentos nos níveis de triglicérides plasmáticos e pequenas diminuições nas concentrações de CT e LDL, em condições de não jejum, sem alterações nas concentrações de HDL-c. Em indivíduos com diabetes, o LDL-c calculado, obtido 1 a 3 horas após a refeição, apresentou diminuição de 23 mg/dL e poderia implicar em suspensão da estatina. No entanto, quando corrigida para os níveis de albumina, refletindo a ingestão de líquidos, a diferença desapareceu e foi atribuída ao fluido – e não à dieta.²⁰

Em segundo lugar, vivemos a maior parte do nosso tempo em estado de não jejum. As concentrações lipídicas sem jejum e em jejum variam de maneira similar ao longo do tempo e são pelo menos equivalentes na predição de doença cardiovascular. De fato, dados dos Serviços Laboratoriais de Calgary demonstraram que em aproximadamente 200 mil homens e mulheres, o CT, o HDL e o LDL-c não variavam em função do período de jejum após a última refeição.¹⁷

Terceiro, os valores dos níveis de lipídeos, lipoproteínas e apolipoproteínas plasmáticas de referência baseados em pontos de corte de concentrações desejáveis não variam quando sem jejum, exceto pelos níveis de triglicérides, que devem ser marcados como anormais em laudos laboratoriais quando > 175 mg/dL. No entanto, triglicérides sem jejum foram melhores preditores do que no estado de jejum.⁷

Quarto, o risco de doença cardíaca isquêmica e infarto do miocárdio em 92.285 indivíduos do *Copenhagen General Population Study* recrutados de 2003 a 2014 pode ser predito por níveis lipídicos sem jejum (relatados por Nordestgaard et al.⁷).

Quinto, um novo método para estimar a LDL-C utilizando um fator ajustável para a relação triglicérides/VLDL-c forneceu uma classificação de risco mais precisa do que a equação de Friedewald.²¹ Os autores utilizaram uma grande amostra de conveniência de perfis lipídicos clínicos consecutivos obtidos de 2009 a 2011 (n = 1.350.908), incluindo crianças, adolescentes e adultos nos Estados Unidos). A amostra foi aleatoriamente atribuída a conjuntos de dados de derivação (n = 900.605) ou de validação (n = 450.303). Os resultados foram parecidos com os do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES). Este método de avaliação forneceu estimativas com maior fidelidade do que a equação de Friedewald. A maior melhora na concordância

ocorreu ao se classificar o LDL-c abaixo de 70 mg/dL, especialmente em pacientes com altos níveis de triglicérides. De fato, há necessidade de validação externa e avaliação de sua importância clínica. No entanto, este novo método poderia ser implementado na maioria dos sistemas de laudos laboratoriais praticamente sem custo.

Finalmente, qual seria o problema em adicionar conveniência à ciência? As medidas pós-prandiais são mais práticas e proporcionam ao paciente maior acesso ao laboratório, além de diminuir o número de perda de dias de trabalho e consultas médicas devido a testes perdidos. A coleta de sangue no estado pós-prandial é mais segura em várias circunstâncias e ajuda a prevenir a hipoglicemia secundária ao uso de insulina em pacientes com diabetes melito, em gestantes, crianças e idosos, reduzindo complicações e aumentando a adesão aos exames e às consultas médicas. A flexibilização do jejum para o perfil lipídico pode trazer mais conforto ao paciente e maior amplitude de horários nos laboratórios, principalmente no período da manhã. Ainda, os avanços tecnológicos em métodos diagnósticos podem mitigar a interferência de turbidez da amostra quando os níveis de triglicérides forem altos.²²

Se o jejum não for rotineiramente requerido para a análise do perfil lipídico plasmático, algumas recomendações devem ser feitas em situações específicas: (1) quando a concentração plasmática de triglicérides sem jejum exceder 440 mg/dL, deve-se considerar a repetição do perfil lipídico em jejum; (2) os laudos de laboratório devem sinalizar valores anormais, com base em pontos de corte desejáveis; (3) concentrações potencialmente fatais ou extremamente altas devem implicar em encaminhamento imediato para uma clínica de lipídeos ou para um médico com interesse especial em lipídeos.^{7,22}

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados, Análise estatística, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Izar MCO.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Referências

1. Baillie EE. Report from the Laboratory Standardization Panel of the National Cholesterol Education Program: recommendations for improving cholesterol measurement. 1993. Lab Medicine. 1990;21(7):429-35. (NIH Publication N° 93-2964).
2. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al; European Society of Cardiology (ESC); European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Atherosclerosis. 2011;217(1):3-46.
3. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al. [V Brazilian guidelines on dyslipidemias and prevention of atherosclerosis]. Arq Bras Cardiol. 2013;101(4 Suppl 1):1-20.
4. Friedewald WT, Lavy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem. 1972;18(6):499-502.
5. Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial. SBPC. Brazilian Society of Clinical Pathology. Laboratory determination of the lipid profile. [Cited in 2016 Dec 10]. Available from: http://www.sbpc.org.br/upload/conteudo/consenso_jejum_dez2016_final.pdf
6. Faludi AA, Izar MC, Saraiva JF, Chacra AP, Bianco HT, Afiune Neto A, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose – 2017. Arq Bras Cardiol. 2017;109(2 Supl.1):1-76.
7. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, Kolovou G, Baum H, Bruckert E, et al; European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) joint consensus initiative. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points-a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Eur Heart J. 2016;37(25):1944-58.
8. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P, Andreotti F, Boren J, Catapano AL, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. Eur Heart J. 2011;32(11):1345-61.
9. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN, et al; American Heart Association Clinical Lipidology, Thrombosis, and Prevention Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Nursing; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2011;123(20):2292-333.
10. Tanno K, Okamura T, Ohsawa M, Onoda T, Itai K, Sakata K, et al. Comparison of low-density lipoprotein cholesterol concentrations measured by a direct homogeneous assay and by the Friedewald formula in a large community population. Clin Chim Acta. 2010;411(21-22):1774-80.
11. Mora S, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Comparison of LDL cholesterol concentrations by Friedewald calculation and direct measurement in relation to cardiovascular events in 27,331 women. Clin Chem. 2009;55(5):888-94.
12. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, et al; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effect of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. Lancet. 2012;380(9841):581-90.
13. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins. JAMA. 2012;307(12):1302-9. Erratum in: JAMA. 2012;307(18):1915. JAMA. 2012;307(16):1694.
14. Langsted A, Freiberg JJ, Nordestgaard BG. Fasting and nonfasting lipid levels: influence of normal food intake on lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and cardiovascular risk prediction. Circulation. 2008;118(20):2047-56.
15. Langsted A, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Lipoprotein(a): fasting and nonfasting levels, inflammation, and cardiovascular risk. Atherosclerosis. 2014;234(1):95-101.
16. Mora S, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting lipids and apolipoproteins for predicting incident cardiovascular events. Circulation. 2008;118(10):993-1001.
17. Sidhu D, Naugler C. Fasting time and lipid levels in a community-based population: a cross-sectional study. Arch Intern Med. 2012;172(22):1707-10.
18. Steiner MJ, Skinner AC, Perrin EM. Fasting might not be necessary before lipid screening: a nationally representative cross-sectional study. Pediatrics. 2011;128(3):463-70.
19. Langsted A, Nordestgaard BG. Nonfasting lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in individuals with and without diabetes: 58,434 individuals from the Copenhagen General Population Study. Clin Chem. 2011;57(3):482-9.
20. Simundic AM, Cornes M, Grankvist K, Lippi G, Nybo M. Standardization of collection requirements for fasting samples: for the Working Group on Preanalytical Phase (WG-PA) of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM). Clin Chim Acta. 2014 May 15;432:33-7.
21. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, Toth PP, Kwiterovich PO, Blumenthal RS, et al. Comparison of a novel method vs the Friedewald equation for estimating low-density lipoprotein cholesterol levels from the standard lipid profile. JAMA. 2013;310(19):2061-8.
22. Scartezini M, Ferreira CE, Izar MC, Bertoluci M, Vencio S, Campana GA, et al. Positioning about the flexibility of fasting for lipid profiling. Arq Bras Cardiol. 2017;108(3):195-7.



Caso 6 / 2018 - Oclusão Percutânea de Grande Canal Arterial em Lactente de Baixo Peso, com Melhora Clínica e Radiográfica Imediatas

Case 6 / 2018 - Percutaneous Occlusion of a Large Ductus Arteriosus in a Low Weight Infant, with Immediate Clinical and Radiographic Improvement

Pablo Tomé Teixeira, Vanessa de Moraes Sousa, João Felipe Barros de Toledo, Luiz Antonio Gubolino

Irmãdade de Santa Casa de Misericórdia de Limeira, Limeira, SP – Brasil

Dados clínicos

Lactente de 1 ano com síndrome de Down, sopro cardíaco auscultado desde o nascimento. Curso clínico tormentoso por atraso no desenvolvimento pômoro-estatural, taquipneia, cansaço às mamadas e infecções respiratórias de repetição, com hipersecreção pulmonar, em uso de captopril e furosemida.

Exame físico

Estado geral regular, taquipneica, acianótica, pulsos periféricos cheios e amplos. Peso: 8,6 Kg, estatura: 71cm, pressão arterial no membro superior direito: 80 x 40 mmHg, FC: 148 bpm, Sat O₂: 97%. No precórdio o *ictus cordis* estava desviado para a esquerda, em impulsão sistólica nítida. Sopro contínuo em “maquinária”, melhor auscultado na borda esternal esquerda e irradiado para a região posterior do tórax. Fígado palpável a dois centímetros do rebordo costal direito e roncos difusos e estertores subcrepitantes nas bases pulmonares.

Exames complementares

Eletrocardiograma: ritmo sinusal (taquicárdico), com desvio do eixo para a esquerda e sobrecarga ventricular esquerda.

Radiografia de tórax: área cardíaca aumentada com índice cardiorádico de 0,64, alargamento acentuado do pedículo vascular e aumento da trama vascular pulmonar (Figura 1A).

Ecocardiograma: aumento das câmaras esquerdas, dilatação importante do tronco pulmonar e das artérias pulmonares, e presença de canal arterial com *shunt* da esquerda para a direita, com menor diâmetro estimado em 4mm.

Diagnóstico clínico

Persistência do canal arterial de importante repercussão hemodinâmica em lactente com síndrome de Down.

Palavras-chave

Lactente; Síndrome de Down; Cardiopatias Congênitas/cirurgia; Persistência do Canal Arterial/cirurgia.

Correspondência: Pablo Tomé Teixeira •

Av. Antonia Pazzinato Sturion, 1200. CEP 13420-640, Morumbi, Piracicaba, SP – Brasil

E-mail: pablo.tome@me.com

Artigo recebido em 31/07/2018, revisado em 08/08/2018, aceito em 08/08/2018

DOI: 10.5935/abc.20180219

Diagnóstico diferencial

Outros defeitos congênitos devem sempre ser lembrados em quadro clínico semelhante como: comunicações entre o lado sistêmico e pulmonar, a janela aortopulmonar que comunica a aorta ascendente e o tronco pulmonar, fístulas coronário-cavitárias e comunicações arteriovenosas em geral, drenagem anômala total das veias pulmonares, ruptura do seio de Valsalva e ainda a atresia pulmonar acompanhada de artérias brônquicas aumentadas ou grandes vasos colaterais sistêmico-pulmonares, que permitem aumentar o fluxo pulmonar.

Conduta

Devido à repercussão clínica da lactente e do déficit de ganho pômoro-estatural, a primeira conduta idealizada foi de oclusão percutânea através de técnicas de cateterismo intervencionista. O procedimento foi realizado através da punção de veia e artéria femorais, com válvulas hemostáticas 4F para minimizar o risco de lesões vasculares periféricas. Estudo manométrico revelou hipertensão pulmonar acentuada (TP = 45/25 mmHg), correspondendo à metade da pressão sistêmica. O ventrículo esquerdo apresentava volume diastólico final aumentado, mas com função contrátil conservada. O arco aórtico voltava-se para a esquerda e havia amplo canal arterial (Figura 2A), do tipo A, segundo a classificação de Krichenko, com extremidade pulmonar medindo 4,0 mm e a aórtica 8 mm, com ampola da aorta bem proeminente, medindo 12 mm de diâmetro. Neste caso, optamos por utilizar um dispositivo Amplatzer® ADO-I 10/8 com oclusão total do defeito após o seu implante (Figura 2B). A melhora clínica foi imediata com desaparecimento do sopro contínuo, respiração normalizada em conforto nítido. Na radiografia de tórax, cerca de 8 horas após o procedimento, notava-se diminuição acentuada da área cardíaca com índice cardiorádico de 0,58 (Figura 1B). A paciente recebeu alta após 48h da internação.

Comentários

Após a realização do fechamento percutâneo do canal arterial, notou-se imediatamente diminuição acentuada do hiperfluxo pulmonar, através do volume cardíaco diminuído e o menor pedículo vascular, evidenciados na radiografia de tórax (Figura 1B). Antes disso percebeu-se acentuada sobrecarga de volume imposta ao coração e as consequências hemodinâmicas à paciente com dispnéia e retardo do desenvolvimento físico, consequentes do grande canal arterial.

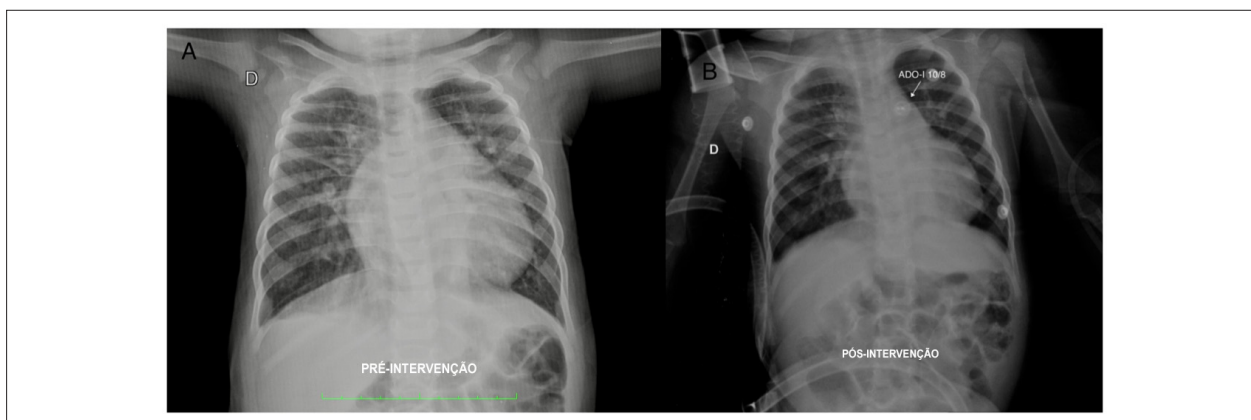


Figura 1 – A) Radiografia de tórax pré-intervenção. Nota-se aumento global da silhueta cardíaca, com proeminência do átrio direito, ventrículo esquerdo e do pedículo vascular, além da trama vascular pulmonar. **B)** Radiografia do tórax cerca de 8h após a oclusão do defeito, onde pode se verificar diminuição expressiva do volume cardíaco, notadamente do átrio direito e do pedículo vascular, além da diminuição da trama vascular pulmonar.

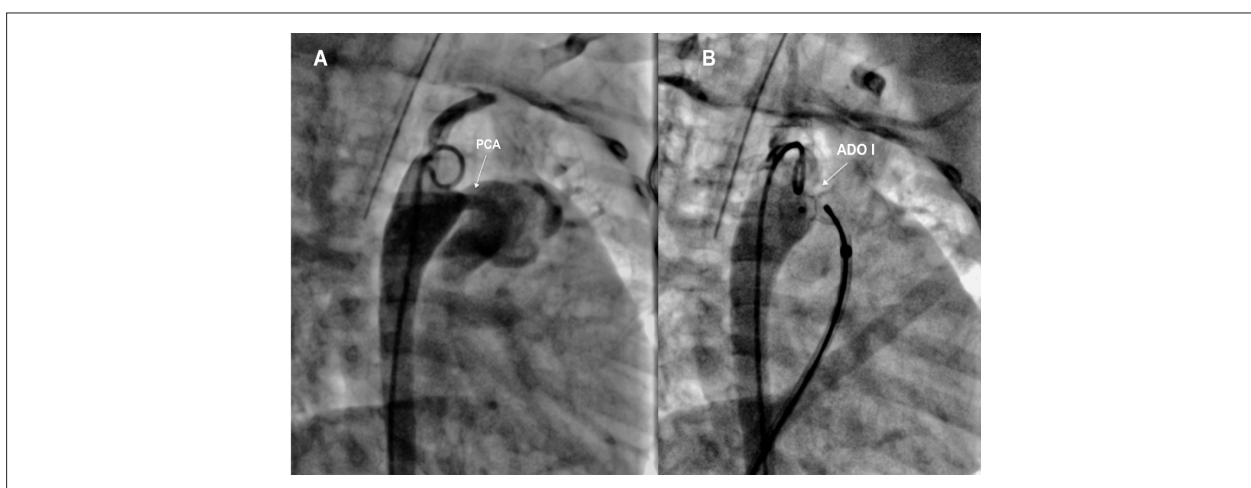


Figura 2 – A) Angiografia na aorta exibe a presença de grande canal arterial de diâmetro mínimo de 4 mm. **B)** Implante de dispositivo Amplatzer® ADO I -10/8, com completa oclusão do defeito.

Conclui-se que a oclusão da persistência do canal arterial deve ser realizada o mais breve possível nesta situação clínica, sob a possibilidade das várias complicações obscurecerem a evolução como infecções respiratórias frequentes, e ainda pela progressão da hipertensão arterial pulmonar até a síndrome de Eisenmenger. As técnicas de oclusão através do cateterismo intervencionista são seguras e simples, e com a melhora do perfil dos catéteres e dos múltiplos dispositivos

disponíveis para uso clínico, atualmente são as técnicas de primeira escolha para o tratamento de lactentes jovens e crianças.¹ Diversos artigos vem sendo publicados com experiência de diversos grupos mostrando a experiência da oclusão de canal arterial em prematuros extremos,^{2,3} utilizando apenas o acesso venoso e a monitorização do implante pelo ecocardiograma, reservando assim a técnica cirúrgica para situações anatômicas especiais.

Referências

1. Kang SL, Jivanji S, Mehta C, Tometzki AJ, Derrick G, Yates R, et al. Outcome after transcatheter occlusion of patent ductus arteriosus in infants less than 6Kg: A National Study from United Kingdom and Ireland. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2017; 90(7):1135-44.
2. Zhou K, Tang J, Hua Y, Shi X, Wang Y, Qiao L, et al. Transcatheter occlusion of patent ductus arteriosus in a preterm infant and review of literatures. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2016; 54 (11): 43-6.
3. Garg G, Garg V, Prakash A. Percutaneous closure of a large patent ductus arteriosus in a preterm newborn weighing 1400g without using arterial sheath: an innovative technique. *Cardiol Young.* 2018;28(3):494-7.



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

Apresentação Rara de Doença de Dercum em Criança com Anormalidades no Metabolismo de Lipoproteínas

Rare Presentation of Dercum's Disease in a Child with Abnormalities in Lipoprotein Metabolism

Maria Cristina de Oliveira Izar, Henrique Andrade Rodrigues da Fonseca, Carolina Nunes França, Valéria Arruda Machado, Carlos Eduardo dos Santos Ferreira, Francisco Antonio Helfenstein Fonseca

Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP – Brasil

A *adiposis dolorosa*, ou doença de Dercum, é um acúmulo subcutâneo de gordura no corpo acompanhado por dor intensa, crônica e simétrica, muitas vezes incapacitante e geralmente não responsiva aos analgésicos convencionais. Foi descrita pela primeira vez por Dercum, reconhecida como uma doença separada em 1892,¹ e, posteriormente, relatada por White em 1899.² Citado na literatura como doença de Dercum, *Morbus Dercum*, *lipomatosis dolorosa*, *adiposalgia*, *adiposis dolorosa*, e *reumatismo do tecido adiposo*, esta condição é mais prevalente em mulheres jovens, com idade entre 35 a 50 anos, e afeta preferencialmente aquelas na fase pós-menopausa.¹⁻³ A *adiposis dolorosa* também pode ocorrer em múltiplas lipomatoses familiares, uma condição associada a múltiplos lipomas.⁴ Outros sintomas e sinais incluem distúrbios psiquiátricos (depressão, ansiedade, distúrbios do sono, memória e distúrbios da concentração), cardiovasculares (taquicardia), pulmonares (falta de ar), reumatológicas (fadiga, fraqueza, dores articulares e musculares) e gastrointestinais (inchaço, constipação).³

A doença de Dercum foi descrita como uma doença geral do sistema linfático. Em 2014, Rasmussen et al.,⁵ sugeriram que trata-se de um distúrbio linfocascular com anormalidades na deposição de tecido adiposo e no transporte linfático, mostrando que os lipomas pareciam ser alimentados e drenados por unidades funcionais do sistema linfático. Além disso, Huang et al.,⁶ reforçaram a importância do sistema linfático no transporte de colesterol, mostrando sua associação à ApoA1, formação de HDL e transporte linfático para o sangue para eliminação pelo receptor de HDL, ou pelo receptor scavenger tipo B1.

Embora a maioria dos casos de doença de Dercum ocorra esporadicamente, há relatos que sugerem herança autossômica dominante, com expressão variável. A prevalência e a fisiopatologia também são desconhecidas, mas inflamação, disfunção dos tecidos endócrino e adiposo e do sistema nervoso, trauma e pressão mecânica nos nervos são condições etiológicas possíveis.³⁻⁴ Considerando a deposição anormal de gordura, a presença de inflamação e possíveis anormalidades

metabólicas e lipoproteicas, espera-se um aumento do risco de aterosclerose. Apesar do aumento do acúmulo de massa gorda na doença de Dercum, ainda não foi reportada sua associação com doenças cardiovasculares.⁷

A doença do Dercum parece ser rara em crianças, manifestando-se geralmente na idade adulta. No presente estudo, relatamos um caso raro de criança com doença de Dercum associada à presença de dislipidemia e inflamação acentuadas.

Criança de 8 anos de idade, do sexo feminino, apresentando lipomatose na coluna vertebral, com dor, que se tornou resistente aos medicamentos padrão para alívio da dor dentro de um ano. Ressonância magnética (RM) da coluna vertebral revelou a presença de múltiplos lipomas difusos (Figura 1), reforçando a suspeita de doença de Dercum.^{1,2} Muitos procedimentos cirúrgicos foram realizados para remover esses lipomas, mas a deposição anormal de gordura e a dor progrediram com o tempo, com comprometimento das atividades diárias, exigindo medicação analgésica combinada, incluindo morfina. Os lipomas aumentaram em número e tamanho, afetando a coluna vertebral, pernas, braços, face, pescoço e parede abdominal. A deposição de gordura também incluiu esteatose hepática, confirmada por ressonância magnética. A paciente tem atualmente 13 anos de idade com maturidade sexual nível II (pela escala de Tanner).

Acredita-se que esta seja uma apresentação variante da doença de Dercum, classificada a princípio como uma forma nodular localizada que se generalizou e afetou uma menina pré-pubescente. Esse diagnóstico foi confirmado após a exclusão de outras patologias com apresentação clínica semelhante, como as descritas por Hansson et al.,³ em 2012.

Não houve relatos de lipomatose em nenhum outro membro da família, incluindo pais e irmãos.

Análises laboratoriais antes da terapia para avaliação do metabolismo da glicose, lipídios e fatores genéticos revelaram hiperinsulinemia (31,8 uU/ml), com níveis normais de glicose em jejum (81 mg/dl) e HbA1c (3,8%), no início do estudo. Análises de lipídeos em jejum mostraram concentrações baixas de HDL-c (19,3 mg/dl) e ApoA1 (112 mg/dl), hipertrigliceridemia (320 mg/dl), hiperbetalipoproteinemia (118 mg/dl), LDL-c na faixa normal (108 mg/dl), mas com aumento de partículas pequenas e densas de LDL (> 40 mg/dl). O seu mapa de HDL mostrou HDL pré-beta elevado (29 mg/dl; normal <17 mg/dl), alfa 4 HDL normal (normal < 5,3 mg/dl), HDL-3 elevado (33 mg/dl; normal < 13,5 mg/dl), HDL 2 baixo (19,3 mg/dl; normal > 45 mg/dl) e HDL-1 também baixo (9,5 mg/dl; normal > 29,3 mg/dl), mostrando assim a incapacidade de formação de partículas HDL maiores, com excesso de partículas menores e menos protetoras.

Palavras-chave

Adiposis dolorosa; Doenças Raras; Inflamação; Transtornos do Metabolismo dos Lipídeos; Criança; Dislipidemias.

Correspondência: Maria Cristina de Oliveira Izar
Alameda das Dracenas, 290. CEP 06539-240, Santana de Parnaíba, SP – Brasil
E-mail: mcoizar@cardiol.br, mcoizar@terra.com.br
Artigo recebido em 17/02/2018, revisado em 10/04/2018, aceito em 10/04/2018

DOI: 10.5935/abc.20180191

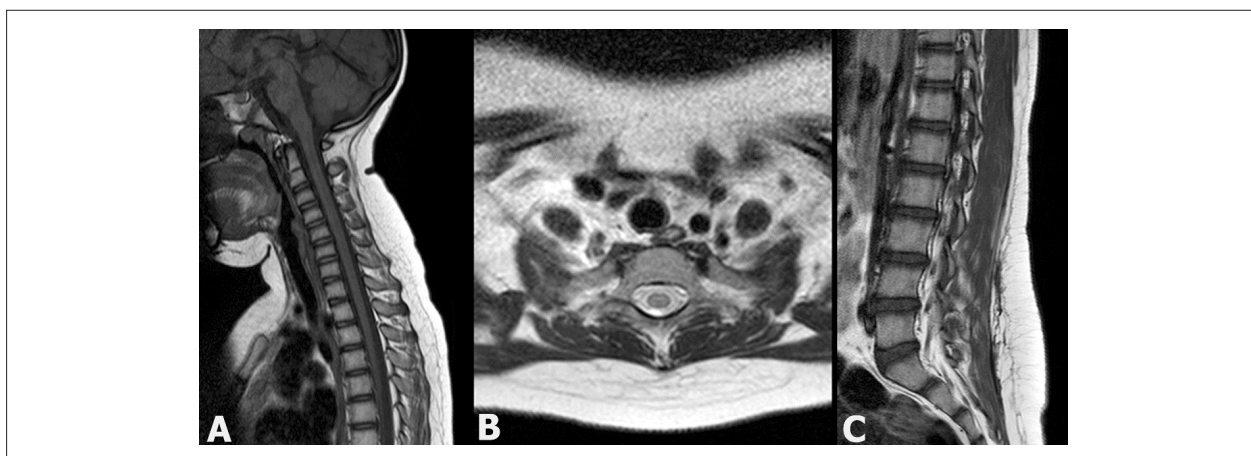


Figura 1 – Imagens de ressonância magnética obtidas A) no plano sagital (ponderadas em T1) e B) no plano axial (ponderadas em T2), evidenciando tecido adiposo subcutâneo difusamente proeminente, sem delineamento de margens ou sinais de lesão encapsulada. C) Achados semelhantes são observados na região lombar na imagem sagital ponderada em T1, na qual também é possível identificar uma cicatriz linear, secundária a uma ressecção cirúrgica prévia.

O marcador de síntese de colesterol (latosterol) estava abaixo do nível de detecção, e as proporções beta-sitosterol/colesterol e campesterol/colesterol foram de 115 e 149 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ de colesterol (na faixa normal). Marcadores inflamatórios, como proteína C-reativa de alta sensibilidade (13,8 mg/L) e lipoproteína associada à fosfolipase A2 (Lp-PLA2, 375ng/ml), foram muito elevados.

A criança não apresentou sinais de disfunção tireoidiana. Os hormônios sexuais e intermediários androstenediona (219 ng/mL), 17-hidroxiprogesterona (76 ng/dL), testosterona (124 ng/dL) e estradiol (24,10 pg/mL) foram altos para a idade. Sulfato de dehidroepiandrosterona (28,4 $\mu\text{g}/\text{dL}$) e hormônio do crescimento (0,67 ng/mL) estavam na faixa normal.

Observou-se concentração normal da porção N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético do tipo B (NT-proBNP), não refletindo disfunção miocárdica.

A análise genética mostrou genótipo E3/E4 da apolipoproteína E e fator V Leiden -/-, não representando fatores de risco genéticos para doença cardiovascular.

A composição corporal foi avaliada por bioimpedância elétrica (BIA 450, Biodynamics Inc, EUA), revelando níveis normais de água no corpo (23,1 L), mas alto constituinte de massa gorda (40%) para o sexo e a idade.

O regime terapêutico adotado para a criança foi metformina 850 mg, atorvastatina 20 mg, losartan 25 mg, hidroclorotiazida 12,5 mg, gabapentina 300 mg três vezes ao dia, fentanil adesivo 12,5 mcg a cada 72 h, amitriptilina 50 mg à noite para redução da dor neuropática e morfina 10 mg em crises excepcionais de dor.

Tanto quanto se sabe, este é o primeiro relato de um caso de doença de Dercum afetando uma criança pré-pubescente com lipomas na região dorsal, face e pescoço, parede abdominal, braços e pernas, que são locais comuns dos lipomas observados em pacientes com a doença de Dercum na idade adulta.⁷ A presença de lipomas na coluna vertebral pode produzir uma compressão do plexo neural, causando dor extrema que se estende aos membros superiores e inferiores

e à parte superior anterior do tronco, limitando, assim, a realização das atividades diárias normais.

A criança apresenta uma forma rara da doença de Dercum ou *lipomatose dolorosa* com acometimento na infância. O diagnóstico da doença de Dercum foi baseado no diagnóstico diferencial com outras lipomatoses, conforme proposto recentemente por Hansson et al.³

Seus pais e irmãos não apresentaram sinais de lipomatose ou *lipomatose dolorosa*, descartando o diagnóstico de lipomatose múltipla familiar, conforme descrito por Campen et al.⁴

Além do acúmulo anormal de gordura, outros achados interessantes observados na paciente foram hiperinsulinemia, HDL-colesterol baixo, hiperbetalipoproteinemia, com predomínio de partículas de LDL pequenas e densas, caracterizando um estado de resistência à insulina. O mapa das HDLs revelou um fenótipo de partículas associadas ao aumento do risco cardiovascular, com baixa concentração de partículas de HDL-2, relacionadas à proteção cardiovascular, e alta concentração das partículas de HDL-3, com menor fator de proteção.⁸ Essas mudanças no perfil de partículas de HDL podem ocorrer por fatores hereditários ou adquiridos, ou de forma secundária ao uso de drogas e exercícios aeróbicos vigorosos, como também na ingestão crônica de álcool. A predominância de partículas de LDL pequenas e densas está associada à progressão da aterosclerose e é frequente em indivíduos com múltiplos fatores de risco para doença cardiovascular, como diabetes, obesidade e outros estados de resistência à insulina.⁹ Em pacientes com lipomatose, também foi descrita uma associação com atividade alterada da lipoproteína lipase (LPL) no tecido lipomatoso, afetando o metabolismo das partículas de HDL.¹⁰ No entanto, os autores não consideram a atividade da LPL como o mecanismo mais aceitável para justificar as alterações nas subfrações de lipoproteínas observadas na doença de Dercum. O presente estudo não avaliou a atividade da LPL nesta paciente, e outros mecanismos podem ter afetado o remodelamento das subfrações de lipoproteínas.

Relato de Caso

A alta concentração de marcadores inflamatórios, como a lipoproteína associada à fosfolipase A2 (Lp-PLA2) e a proteína C-reativa, está de acordo com o estado pró-inflamatório que acompanha esses lipomas. Além disso, partículas pequenas e densas de LDL podem interagir com a Lp-PLA2, contribuindo para a síntese de produtos que iniciam a cascata de sinalização inflamatória pela proteína C-reativa.¹¹

A síntese normal e absorção do colesterol, bem como a secreção do hormônio tireoidiano e o genótipo ApoE, não explicam a gênese desses lipomas. É possível que mudanças no metabolismo da glicose nos lipomas, desequilíbrio entre lipólise e lipogênese, e a necessidade de diferentes lipídios e colesterol para hipertrofia de adipócitos possam explicar a formação do lipoma,¹² e podem estar associadas às alterações nas subfrações lipoproteicas observadas na doença de Dercum.

A criança mantém o uso da medicação atual para alívio da dor, porém não há evidências de redução da dor na evolução da doença de Dercum em adultos, pelo menos em estudos que relatam um acompanhamento de cinco anos. Este caso continua sendo um desafio para os médicos, para a paciente e para sua família, que enfrentam dificuldades para restaurar uma vida normal. Pesquisas futuras são necessárias

para detectar a etiologia e a evolução da doença de Dercum desde a infância até a idade adulta.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Izar MCO, Fonseca HAR, Fonseca FAH; Obtenção de dados: Izar MCO, Fonseca HAR, Machado VA, Ferreira CES, Fonseca FAH; Análise e interpretação dos dados: Izar MCO, França CN, Fonseca FAH; Análise estatística: Izar MCO, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Izar MCO, Fonseca HAR, França CN, Machado VA, Ferreira CES, Fonseca FAH.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Referências

1. Dercum FX. Three cases of a hitherto unclassified affection resembling in its grosser aspects obesity, but associated with special nervous symptoms – adiposis dolorosa. *Am J Med Sci.* 1892;104(6):521-3.
2. White WH. A case of adiposis dolorosa. *Br Med J.* 1899;2(2031):1533-4.
3. Hansson E, Svensson H, Brorson H. Review of Dercum's disease and proposal of diagnostic criteria, diagnostic methods, classification and management. *Orphanet J Rare Dis.* 2012 Apr 30;7:23.
4. Campen R, Mankin H, Louis DN, Hirano M, Maccollin M. Familial occurrence of adiposis dolorosa. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44(1):132-6.
5. Rasmussen JC, Herbst KL, Aldrich MB, Darne CD, Tan IC, Zhu B, et al. An abnormal lymphatic phenotype is associated with subcutaneous adipose tissue deposits in Dercum's disease. *Obesity (Silver Spring).* 2014;22(10):2186-92.
6. Huang LH, Elvington A, Randolph GJ. The role of the lymphatic system in cholesterol transport. *Front Pharmacol.* 2015 Sep 2;6:182.
7. Berntorp E, Berntorp K, Brorson H, Frick K. Liposuction in Dercum's disease: impact on haemostatic factors associated with cardiovascular disease and insulin sensitivity. *J Intern Med.* 1998;243(3):197-201.
8. Asztalos BF, Tani M, Schaefer EJ. Metabolic and functional relevance of HDL subspecies. *Curr Opin Lipidol.* 2011;22(3):176-85.
9. Diffenderfer MR, Schaefer EJ. The composition and metabolism of large and small LDL. *Curr Opin Lipidol.* 2014;25(3):221-6.
10. Enzi G, Favaretto L, Martini S, Fellin R, Baritussio A, Baggio G, et al. Metabolic abnormalities in multiple symmetric lipomatosis: elevated lipoprotein lipase activity in adipose tissue with hyperalphalipoproteinemia. *J Lipid Res.* 1983; 24(5): 566-574.
11. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature.* 2011;473(7347):317-25.
12. Fagher B, Monti M, Nilsson-Ehle P, Akesson B. Fat-cell heat production, adipose tissue fatty acids, lipoprotein lipase activity and plasma lipoproteins in adiposis dolorosa. *Clin Sci (Lond).* 1991;81(6):793-8.



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

Como os Índices de Deformação Ecocardiográfica podem Distinguir Diferentes Tipos de Hipertrofia Ventricular Esquerda

How Echocardiographic Deformation Indices Can Distinguish Different Types of Left Ventricular Hypertrophy

José Luiz Barros Pena,^{1,2} Wander Costa Santos,¹ Stanley de Almeida Araújo,³ Glauber Monteiro Dias,⁴ Eduardo Back Sternick¹

Pós-Graduação Ciências Médicas - Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais,¹ Belo Horizonte, MG – Brasil

Hospital Felício Rocho,² Belo Horizonte, MG – Brasil

Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP),³ Ouro Preto, MG – Brasil

Instituto Nacional de Cardiologia (INC),⁴ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Apresentamos casos de coração de atleta, CMH idiopática e cardiomiopatia de armazenamento de glicogênio (PRKAG2).

Os dois pacientes não atletas (Pcs) foram submetidos a estudos genéticos e biópsias miocárdicas.

O ecocardiograma mostrou HVE moderada a grave em todos os casos.

Caso 1, Figura 1-A, A-3 - Atleta, sexo masculino, 26 anos, prática intensa de exercícios. Função de imagem automatizada: 2D bullseye do VE mostrando Deformação Miocárdica Regional Longitudinal normal (DMRL), apesar de HVE. GLS (strain longitudinal global) -20,4%.

Caso 2, Figura 1-B, B-1, B-2, B-3 - Sexo masculino, 26, taquicardia e palpitações com mutação da cadeia leve essencial da miosina 3. DMRL é tipicamente reduzida onde a hipertrofia é mais acentuada. GLS -14,0%.

Figura B-1 - Corte do miocárdio ventricular do VD na CMH, demonstrando hipertrofia e desorganização acentuadas dos miócitos (coloração HE).

Figura B-2 - Coloração de tricromo de Gomori (GS) mostrando intensa fibrose na matriz extracelular (azul) e desarranjo da arquitetura de cardiomiócitos.

Caso 3, Figura 1-C, C-1, C-2, C-3 - Sexo masculino, 22, palpitações e taquicardia. A análise genética encontrou mutação missense, uma variante patogênica heterozigótica para PRKAG2 c.905 g > A p. (Arg302Gln). DMRL mostra níveis de deformação em um padrão listrado. GLS -10,5%.

Figura C1 - VD corado com HE mostrando vacuolização de miofibras com inclusões macroscópicas de glicogênio granular dentro de vacúolos, sem desarranjo da arquitetura de cardiomiócitos.

Figura C2 - GS mostrando intensa vacuolização de miofibras (branca) e fibras de colágeno da matriz extracelular sem fibrose (azul).

O STE (ecocardiograma por rastreamento de pontos) diferencia HVE e distúrbios infiltrativos. Tentamos identificar instantaneamente padrões relacionados com doenças.

Até onde sabemos, apresentamos o primeiro padrão em um mapa bullseye de mutação de PRKAG2 do Pc, diferenciado de outras causas de HVE.¹ Recomendamos a análise do mapa polar GLS para melhorar a precisão nos exames ecocardiográficos envolvendo HVE moderada. O STE pode sugerir a etiologia, criticamente importante para melhorar as estratégias terapêuticas.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, obtenção de dados e análise e interpretação dos dados: Pena JLB, Santos WC, Araújo SA, Dias GM, Sternick EB; redação do manuscrito: Pena JLB, Santos WC; revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Araújo SA, Dias GM, Sternick EB.

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 Wander Costa Santos pela Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais.

Palavras-chave

Speckle Tracking; Mutação PRKAG2; Índices de Deformação Miocárdica; Hipertrofia Ventricular Esquerda; Ecocardiografia/diagnóstico.

Correspondência: José Luiz Barros Pena •

Pós-Graduação Ciências Médicas - Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais - CEP 30130-110 Centro, Belo Horizonte, MG - Brasil

E-mail: jlpena@cardiol.br, jlpena.bh@terra.com.br

Artigo recebido em 06/04/2018, revisado em 05/09/2018, aceito em 05/09/2018

DOI: 10.5935/abc.20180223

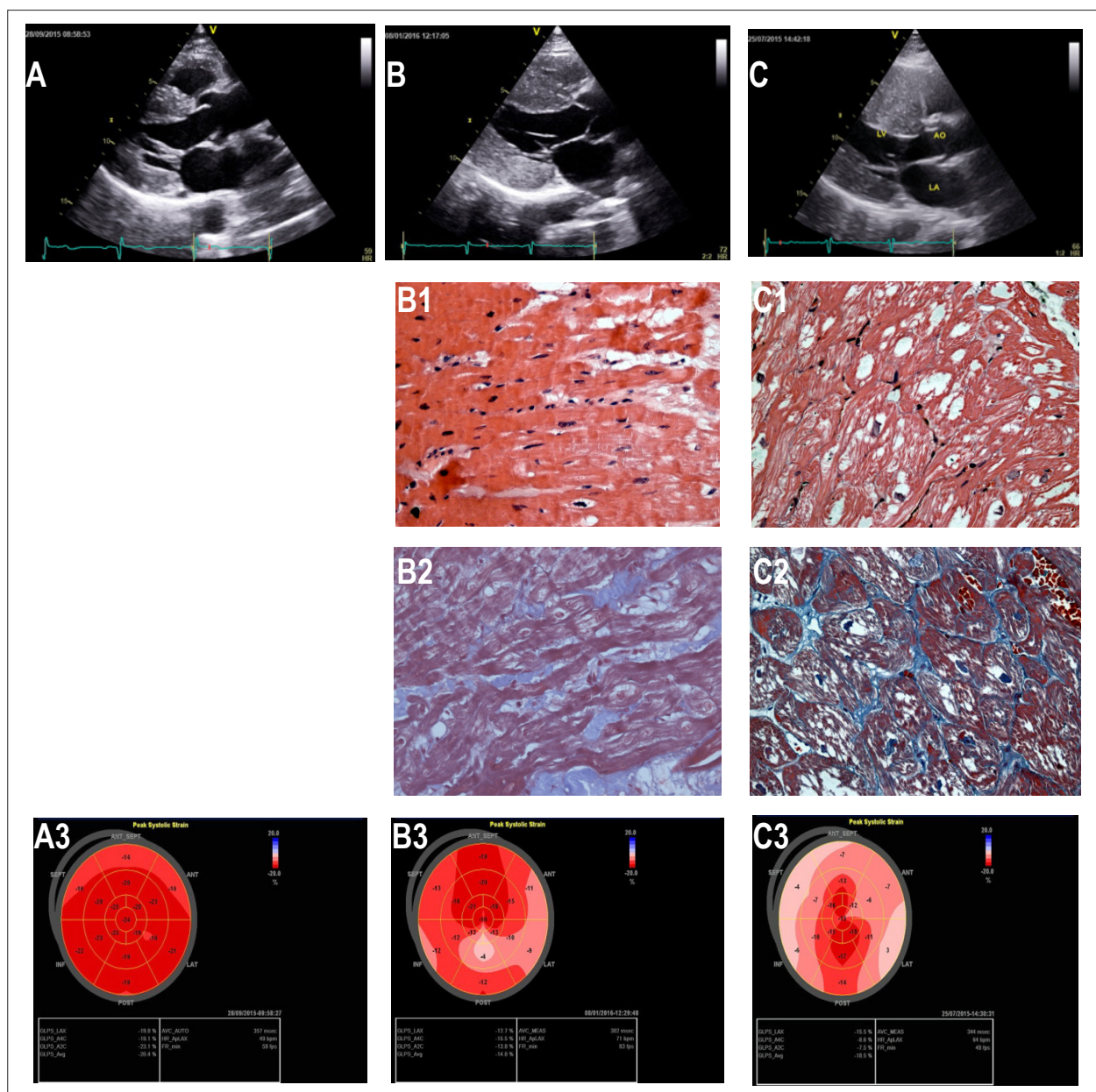


Figura 1 – Ecocardiograma bidimensional (A, B, C), biopsias endomiocárdicas (B1, B2, C1, C2) e mapa bullseye (A3, B3, C3).

Referência

1. Sternick EB, Oliva A, Gerken LM, Magalhães L, Scarpelli R, Correia FS, et al. Clinical, electrocardiographic, and electrophysiologic characteristics of patients with a fasciculoventricular pathway: the role of PRKAG2 mutation. *Heart Rhythm*. 2011;8(1):58-64.



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

Calendário

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 6, Dezembro 2018

Coronariopatia Aguda

Associação entre Níveis Elevados de Cistatina C e o Desenvolvimento de Eventos Cardiovasculares ou Mortalidade: Uma Revisão Sistemática e Meta-Análise

Caroline Fuchs Einwoegerer e Caroline Pereira Domingueti

Eletrofisiologia Terapêutica (ablação)

O Resultado da Ablação por Cateter da Fibrilação Atrial Paroxística Depende da Anatomia das Veias Pulmonares

Gabriel Odozynski, Alexander Romeno Janner Dal Forno, Andrei Lewandowski, André d'Avila

Reabilitação Cardiovascular

Validação da Versão Brasileira do Questionário Curto para Avaliar Conhecimento de Pacientes com Doenças Cardiovasculares (CADE-Q SV)

Gabriela Ghisi, Gabriela S. S. Chaves, Jessica Blanco Loures, Gabriela Moreira Bonfim, Raquel Britto

Dislipidemias

Tratamentos e Dosagens de Estatinas em Crianças com Hipercolesterolemia Familiar: Uma Meta-Análise

Graciane Radaelli, Grasielle Sausen, Claudia Ciceri Cesa, Francisco de Souza Santos, Vera Lucia Portal, Jeruza Lavanholi Neyeloff, Lucia Campos Pellanda