

Figura 2 da Pág. 97.

Editor-chefe
 Carlos Rochitte

Coeditor Internacional
 João Lima

Editores
 Gláucia Moraes
 Ieda Jatene
 João Cavalcante
 Marcio Bittencourt
 Marina Okoshi
 Mauricio Scanavacca
 Paulo Jardim
 Pedro Lemos
 Ricardo Stein
 Tiago Senra
 Tirone David

Rapamicina em combinação com α -cianoacrilato

Arteriosclerose e PM

Dispersão regional QT como preditor de reperfusão

Cardioproteção por vibração de corpo inteiro

ICP guiada por FFR x angiografia na doença multivascular

Alteração contrátil regional e cardiotoxicidade

Pré-hipertensão e fragmentação do QRS

Estresse pré-natal afeta ADRB1 no coração de ratos

Validação para o português do CADE-Q II

C/DAVD – Diagnóstico e tratamento



Sumário - Contents

Editorial

Cálcio Arterial Coronariano - do Rastreamento a uma Ferramenta Personalizada de Tomada de Decisões Compartilhada: Novas Diretrizes Americanas de Prevenção

Coronary Artery Calcium – From Screening to a Personalized Shared Decision-Making Tool: The New American Prevention Guidelines

Marcio Sommer Bittencourt, Michael J. Blaha, Khurram Nasir

.....página 1

Artigo Original - Original Article

Rapamicina em Combinação com α -Cianoacrilato Contribui à Inibição de Hiperplasia Intimal em Modelos em Ratos

Rapamycin Combined with α -Cyanoacrylate Contributes to Inhibiting Intimal Hyperplasia in Rat Models

Tianshu-Chu, Congrong-Gao, Zhiwei-zhao, Fei-Ling, Ayu-Sun, Yuanbiao-Zheng, Jing-Cao, Jianjun Ge

.....página 3

Minieditorial - Short Editorial

Sinergia entre Rapamicina e Cianoacrilato na Redução da Hiperplasia Intimal

Synergy of Rapamycin and Cyanoacrylate in Reducing Intimal Hyperplasia

Marcia Kiyomi Koike

.....página 11

Artigo Original - Original Article

Avaliação da Relação entre a Razão de Monócitos para Lipoproteínas de Alta Densidade e a Ponte Miocárdica

Assessment of the Relationship between Monocyte to High-Density Lipoprotein Ratio and Myocardial Bridge

Asim Enhos, Kahraman Cosansu, Mustafa Ahmet Huyut, Fahrettin Turna, Erdem Karacop, Nijad Bakshaliyev, Aydin Nadir, Ramazan Ozdemir, Mahmut Uluganyan

.....página 12

Minieditorial - Short Editorial

Novo Marcador para a Presença de Ponte Miocárdica?

A New Marker of Myocardial Bridge?

Paolo Blanco Villela e Gláucia Maria Moraes de Oliveira

.....página 18

Artigo Original - Original Article

A Dispersão do Intervalo QT Regional como Preditor Precoce de Reperusão em Pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio Pós-terapia Fibrinolítica

Regional QT Interval Dispersion as an Early Predictor of Reperfusion in Patients with Acute Myocardial Infarction after Fibrinolytic Therapy

Gabriel Dotta, Francisco Antonio Helfenstein Fonseca, Maria Cristina de Oliveira Izar, Marco Tulio de Souza, Flavio Tocci Moreira, Luiz Fernando Muniz Pinheiro, Adriano Henrique Pereira Barbosa, Adriano Mendes Caixeta, Rui Manoel Santos Póvoa, Antônio Carlos Carvalho, Henrique Tria Bianco

.....página 20

Minieditorial - Short Editorial

Critérios de Reperusão em Pacientes Submetidos à Fibrinólise: É Possível Melhorar?

Reperfusion Criteria in Patients Submitted to Fibrinolysis: Is There Room for Improvement?

Milena Soriano Marcolino e Antonio Luiz Pinho Ribeiro

.....página 30

Artigo Original - Original Article

Treinamento de Vibração de Corpo Inteiro Aumenta o Resgate Miocárdico contra Isquemia Aguda em Ratos Machos Adultos

Whole-Body Vibration Training Increases Myocardial Salvage Against Acute Ischemia in Adult Male Rats

Shahnaz Shekarforoush e Mohammad Reza Naghii

.....página 32

Minieditorial - Short Editorial

Existe um Papel para a Vibração de Corpo Inteiro na Proteção de Doenças Cardiovasculares?

Is There a Role For Whole Body Vibration in Protecting Cardiovascular Disease?

Leonardo Zornoff e Marcos Ferreira Minicucci

.....página 38

Artigo Original - Original Article

Impacto Clínico e Custo-Efetividade da FFR em Comparação à Angiografia em Pacientes com Doenças Multiarteriais Submetidos à ICP

Clinical Outcomes and Cost-Effectiveness Analysis of FFR Compared with Angiography in Multivessel Disease Patient

Edgard Freitas Quintella, Esmeralci Ferreira, Vitor Manuel Pereira Azevedo, Denizar V. Araujo, Fernando Mendes Sant'Anna, Bernardo Amorim, Denilson Campos de Albuquerque

.....página 40

Minieditorial - Short Editorial

Análise do Impacto Clínico e Custo-Efetividade da Medida do FFR em Comparação com a Angiografia em Pacientes Multiarteriais Submetidos à ICP

Analysis of FFR Measurement Clinical Impact and Cost-Effectiveness Compared to Angiography In Multi-Arterial Patients Undergoing PCI

Fernando Mendes Sant'Anna e Lucas Bonacossa Sant'Anna

.....página 48

Artigo Original - Original Article

Alteração Contrátil Segmentar Ventricular Esquerda é Preditor Independente de Cardiotoxicidade em Pacientes com Câncer de Mama em Tratamento Quimioterápico

Left Ventricular Regional Wall Motion Abnormality is a Strong Predictor of Cardiotoxicity in Breast Cancer Patients Undergoing Chemotherapy

Márcio Vinícius Lins de Barros, Ariane Vieira Scarlatelli Macedo, Sebastian Imre Sarvari, Monica Hermont Faleiros, Patricia Tavares Felipe, Jose Luiz Padilha Silva, Thor Edvardsen

.....página 50

Minieditorial - Short Editorial

Utilidade dos Índices de Deformação Miocárdica na Prevenção da Cardiotoxicidade em Pacientes com Câncer de Mama

Usefulness of Myocardial Strain Indices in Preventing Cardiotoxicity in Breast Cancer Patients

Marcelo Dantas Tavares de Melo e Vera Maria Cury Salemi

.....página 57

Artigo Original - Original Article

Associação entre Ausência de Descenso da Pressão Arterial Durante o Sono e a Fragmentação do Complexo QRS em Pacientes Pré-Hipertensos

Association Between Non-Dipping and Fragmented QRS Complexes in Prehypertensive Patients

Mehmet Eyuboglu e Bahri Akdeniz

.....página 59

Minieditorial - Short Editorial

A Fibrose Cardíaca pode Ocorrer antes da Hipertensão Arterial se Tornar Declarada?

Cardiac Fibrosis Occurs before Arterial Hypertension Becomes Well Defined?

Claudio Pinho

.....página 65

Artigo Original - Original Article

Efeitos Sexo-Específicos de Estresse Pré-Natal na Expressão Região-Específica de Monoamina Oxidase A e Receptores Adrenérgicos B no Coração de Ratos

Sex-Related Effects of Prenatal Stress on Region-Specific Expression of Monoamine Oxidase A and β Adrenergic Receptors in Rat Hearts

Tanja Jevdjovic, Tamara Dakic, Sonja Kopanja, Iva Lakic, Predrag Vujovic, Nebojsa Jasnica, Jelena Djordjevic

.....página 67

Minieditorial - Short Editorial

Estresse Pré-Natal: Mecanismos Moleculares e Doenças Cardiovasculares

Prenatal Stress: Molecular Mechanisms and Cardiovascular Disease

Marcelo Diarcadia Mariano Cezar, Mariana Janini Gomes, Ricardo Luiz Damatto

.....página 76

Artigo Original - Original Article

Validação da Versão Brasileira em Português do CADE-Q II para Avaliar o Conhecimento de Pacientes com Doença Arterial Coronariana

Validation of the Brazilian Version of CADE-Q II to Assess Knowledge of Coronary Artery Disease Patients

Rafaella Zulianello dos Santos, Gabriela Lima Melo Ghisi, Christiani Decker Batista Bonin, Gabriela Chaves, Clarissa Machado Haase, Raquel Rodrigues Britto, Magnus Benetti

.....página 78

Minieditorial - Short Editorial

Reabilitação Cardiovascular na Doença Arterial Coronariana e Melhor Conhecimento de sua Própria Doença

Cardiovascular Rehabilitation in Coronary Artery Disease and Better Knowledge of Its Own Disease

Luiz Antonio Machado César

.....página 85

Comunicação Breve - Brief Communication

Diuréticos são Similares à Losartana na Avaliação Ecocardiográfica de Lesão a Órgãos-Alvo no Estágio I da Hipertensão. Estudo PREVER-Treatment

Diuretics are Similar to Losartan on Echocardiographic Target-Organ Damage in Stage I Hypertension. PREVER-Treatment Study

Carolina Bertoluci, Murilo Foppa, Angela Barreto Santiago Santos, Sandra C. Fuchs, Flávio Danni Fuchs

.....página 87

Artigo de Revisão - Review Article

Cardiomiopatia/Displasia Arritmogênica do Ventrículo Direito (C/DAVD) – O Que Aprendemos após 40 Anos do Diagnóstico desta Entidade Clínica

Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia (ARVC/D) - What We Have Learned after 40 Years of the Diagnosis of This Clinical Entity

Jorge Elias Neto, Joelci Tonet, Robert Frank, Guy Fontaine

.....página 91

Ponto de Vista - Viewpoint

Angiotomografia Coronariana Torna-se o Centro das Atenções e Aqui está o Porquê

Coronary Computed Tomography Angiography Takes the Center Stage and Here is Why

Illan Gottlieb, Marcio Sommer Bittencourt, Carlos Eduardo Rochitte, João L. Cavalcante

.....página 104

Correlação Clínico-radiográfica - Clinicoradiological Correlation

Caso 1 / 2019 – Dupla Via de Saída de Ventrículo Direito com Comunicação Interventricular não Relacionada e Estenose Pulmonar, em Evolução Natural em Mulher Assintomática de 28 Anos

Case 1 / 2019 – Natural Evolution of Double Outlet Right Ventricle with Noncommitted Ventricular Septal Defect and Pulmonary Stenosis in a 28-Year-Old Asymptomatic Woman

Edmar Atik, Alessandra Costa Barreto, Maria Angélica Binotto

.....página 107

Relato de Caso - Case Report

Infarto Agudo do Miocárdio Devido a Origem Anômala da Artéria Coronária Esquerda, com Fatores Agravantes Únicos

Myocardial Infarction Due to an Anomalous Origin of the Left Coronary Artery with Unique Aggravating Features

Jorge Alberto Silva Estrada, Alejandra Domínguez Camacho, Lorenzo Reyes de la Cruz, Jesus Reyna Figueroa
.....página 110

Imagem - Image

Grande Metástase Cardíaca de um Tumor Paratireoide com Taquicardia Ventricular

A Large Cardiac Metastasis of a Parathyroid Tumour Presenting with Ventricular Tachycardia

Rita Ilhão Moreira, Sílvia Aguiar Rosa, Ana Galrinho, Nuno Jalles Tavares, Rui Cruz Ferreira
.....página 113

Errata - Erratum

.....página 116



ABC Cardiol

Journal of Brazilian Society of Cardiology

REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA - Publicada desde 1948

Diretor Científico

Dalton Bertolim Prêcoma

Editor-Chefe

Carlos Eduardo Rochitte

Coeditor Internacional

João Lima

Editores Associados

Cardiologia Clínica

Gláucia Maria Moraes de Oliveira

Cardiologia Cirúrgica

Tirone David

Cardiologia Intervencionista

Pedro A. Lemos

Cardiologia Pediátrica/

Congênitas

Ieda Biscegli Jatene

Arritmias/Marca-passo

Maurício Scanavacca

Métodos Diagnósticos Não-Invasivos

João Luiz Cavalcante

Pesquisa Básica ou Experimental

Marina Politi Okoshi

Epidemiologia/Estatística

Marcio Sommer Bittencourt

Hipertensão Arterial

Paulo Cesar B. V. Jardim

Ergometria, Exercício e Reabilitação Cardíaca

Ricardo Stein

Primeiro Editor (1948-1953)

† Jairo Ramos

Conselho Editorial

Brasil

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

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

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

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

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

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

Andrei Carvalho 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 Prêcoma – Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC/PR), Curitiba, PR – Brasil

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

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

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

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

Domingo M. Braille – 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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

José Péricles 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 (UFCSA), Porto Alegre, RS – Brasil

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

Luis 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 Prêcoma

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 Mendonca da Silva

SBC/PA – Moacyr Magno Palmeira

SBC/PB – Fátima Elizabeth Fonseca de Oliveira Negri

SBC/PE – Audes Diógenes de Magalhães Feitosa

SBC/PI – Luiza Magna de Sá Cardoso Jung Batista

SBC/PR – João Vicente Vitola

SBC/RN – Sebastião Vieira de Freitas Filho

SBC/SC – Wálmore Pereira de Siqueira Junior

SBC/SE – Sheyla Cristina Tonheiro Ferro da Silva

SBC/TO – Wallace André Pedro da Silva

SOCERGS – Daniel Souto Silveira

SOCERJ – Andréa Araujo Brandão

SOCERON – Fernanda Dettmann

SOCESP – José Francisco Kerr Saraiva

Presidentes dos Departamentos Especializados e Grupos de Estudos

SBC/DA – Maria Cristina de Oliveira Izar

SBC/DCC – João Luiz Fernandes Petriz

SBC/DCC/CP – Andressa Mussi Soares

SBC/DCM – Marildes Luiza de Castro

SBC/DECAGE – Elizabeth da Rosa Duarte

SBC/DEIC – Salvador Rassi

SBC/DERC – Tales de Carvalho

SBC/DFCVR – Antoinette Oliveira Blackman

SBC/DHA – Rui Manuel dos Santos Povoá

SBC/DIC – Marcelo Luiz Campos Vieira

SBCCV – Rui Manuel de Sousa S. Antunes de Almeida

SOBRAC – Jose Carlos Moura Jorge

SBHCI – Viviana de Mello Guzzo Lemke

DCC/GAPO – Pedro Silvio Farsky

DERC/GECESP – Antonio Carlos Avanza Jr

DERC/GECON – Rafael Willain Lopes

DERC/GERCPM – Mauricio Milani

DCC/GECEI – Luiz Bezerra Neto

DCC/GECON – Roberto Kalil Filho

DEIC/GEICPED – Estela Azeka

DCC/GEMCA – Roberto Esporcatté

DEIC/GEMIC – Fabio Fernandes

DCC/GERTC – Juliano de Lara Fernandes

DEIC/GETAC – Sílvia Moreira Ayub Ferreira

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Volume 112, Nº 1, Janeiro 2019

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: comerciaisp@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



Cálcio Arterial Coronariano - do Rastreamento a uma Ferramenta Personalizada de Tomada de Decisões Compartilhada: Novas Diretrizes Americanas de Prevenção

Coronary Artery Calcium – From Screening to a Personalized Shared Decision-Making Tool: The New American Prevention Guidelines

Marcio Sommer Bittencourt,^{1,2} Michael J. Blaha,³ Khurram Nasir⁴

Centro de Pesquisa Clínica e Epidemiológica do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, SP – Brasil

Hospital Israelita Albert Einstein e Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein,² São Paulo, SP – Brasil

The Johns Hopkins Ciccarone Center for the Prevention of Heart Disease,³ Baltimore, Maryland – EUA

Center for Outcomes Research and Evaluation, Yale-New Haven Hospital,⁴ New Haven, Connecticut – EUA

O Programa Nacional de Educação sobre Colesterol dos Estados Unidos (NCEP) formou o Painel de Tratamento do Adulto (ATP) em 1985 com o objetivo de orientar o médico e fornecer recomendações de diretrizes para o tratamento de dislipidemias. Em suas primeiras recomendações de 1998, a abordagem da prevenção primária de doença cardiovascular incluiu a redução do LDL-colesterol (LDL-C) em indivíduos com mais de dois fatores de risco e níveis de LDL-C acima de 160 mg/dL e o tratamento opcional naqueles com níveis “borderline” de LDL-C entre 130 - 159 mg/dL.¹ Em sua segunda versão, em 1994, foi introduzida uma categoria de prevenção secundária com um LDL-C abaixo de 100 mg/dL.² Em 2001, a terceira versão do documento, o ATP-III, introduziu o conceito de LDL-C “ideal” < 100 mg/dL e introduziu o uso do Escore de Risco de Framingham (ERF) de 10 anos para a estimativa do risco para definir a intensidade do tratamento e atingir os níveis de LDL-C,³ e uma atualização deste documento introduziu um alvo mais agressivo de LDL-C < 70 mg/dL para aqueles com risco extremamente alto. O ATP-III também menciona o cálcio da artéria coronária (CAC) como um “fator de risco emergente”, afirmando que pode ser útil para a estratificação de risco adicional, predominantemente nos grupos de risco intermediário. Curiosamente, neste ponto, as recomendações eram de que o CAC poderia ser útil em indivíduos com múltiplos fatores de risco ou indivíduos mais velhos, nos quais “os fatores de risco tradicionais perdem um pouco de seu poder preditivo”. Em ambos os casos, o CAC foi proposto como uma ferramenta para rastrear indivíduos com um risco ainda maior do que o esperado, embora o ATP-III tenha sido claramente contra o uso generalizado de CAC como uma ferramenta de triagem.

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares/prevenção e controle; Dislipidemias/prevenção e controle; Atenção à Saúde; Tomada de Decisões; LDL-Colesterol; Fatores de Risco; Escore de Cálcio.

Correspondência: Marcio Sommer Bittencourt •

Hospital Universitário - Universidade de São Paulo - Av. Prof. Lineu Prestes, 2565. CEP 05508-000, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: mbittencourt@hu.usp.br

DOI: 10.5935/abc.20190008

Após a atualização do ATP-III, houve um intervalo considerável até a publicação das diretrizes da ACC/AHA para o Colesterol do Sangue de 2013,⁴ e uma abordagem completamente nova foi adotada para a seleção de candidatos ao tratamento do LDL-C. Primeiro, este documento atualizou as equações da fórmula para calcular o risco cardiovascular em 10 anos (Escore de Risco de Framingham apenas previa o risco de cardiopatia coronariana). Segundo, identificou grupos de maior risco que deveriam ser tratados independentemente do risco (LDL-C > 190 mg/dL, diabéticos). Terceiro, propôs uma recomendação muito mais ampla do uso de estatinas para a prevenção primária, incluindo todos os indivíduos com LDL-C > 70 mg/dL e um risco de doença cardiovascular aterosclerótica calculado > 5% em 10 anos. Essa abordagem mais ampla tem sido criticada por muitos, pois resultou em um aumento substancial do número de indivíduos nos quais as estatinas seriam recomendadas,⁵ incluindo recomendações de tratamento de indivíduos de menor risco devido à superestimação do risco derivada da ferramenta de avaliação de risco.⁶ Esse documento também conferiu ao CAC uma indicação de classe IIb para uso seletivo em indivíduos que atendessem à descrição vaga “nos quais a decisão de iniciar o tratamento não estava clara”. Neste documento, marcadores adicionais de risco incluíram CAC, proteína C-reativa de alta sensibilidade, índice braquial de tornozelo, história familiar de doença cardiovascular prematura ou indivíduos com LDL-C > 160 mg/dL – e todos receberam recomendações de IIb semelhantes com pouca coisa para diferenciar seu poder preditivo. Conforme recomendado no ATP-III, o uso desses marcadores foi como uma ferramenta de triagem adicional para identificar indivíduos com maior risco de tratamento mais agressivo, embora nenhuma recomendação clara sobre seu uso tenha sido fornecida.

A história de recomendação de tratamento de dislipidemias na prevenção primária no Brasil segue um padrão semelhante, com um consenso inicial publicado em 1994, onde foram dadas definições básicas de dislipidemias, mas não foram definidas recomendações claras ou metas de LDL-C. Em sua quinta recomendação, a Sociedade Brasileira de Cardiologia incluiu, pela primeira vez, o uso do CAC como fator de risco “agravante” e sugeriu um tratamento mais agressivo de indivíduos com CAC > 100 ou acima do 75º percentil,⁷ mas esta ainda era uma recomendação do CAC como uma ferramenta de triagem para identificar indivíduos de maior risco.

A atualização mais recente das recomendações dos EUA forneceu várias alterações nas recomendações anteriores. Primeiro, um grupo de risco intermediário foi reincorporado como parte da estratificação de risco. Nas novas diretrizes, indivíduos com risco de 10 anos <5% são considerados de baixo risco, aqueles entre 5 a 7,5% são considerados limítrofes, aqueles entre 7,5 e 20% são considerados de risco intermediário e aqueles acima de 20% são considerados indivíduos de alto risco. O reconhecimento de grupos de risco limítrofes e intermediários pode ser interpretado como uma necessidade de reconhecer a considerável incerteza das estimativas de risco atualmente utilizadas na prática. Embora as estratégias de tratamento sejam provavelmente bem definidas para a maioria dos indivíduos nos extremos de risco, uma proporção considerável da população ainda se encontra nos dois grupos de “zonas cinzentas”, onde a incerteza na recomendação pode surgir durante a discussão do risco médico-paciente.

Isso, na verdade, destaca outro aspecto das novas diretrizes. O documento destaca a necessidade de tomada de decisão compartilhada antes de qualquer prescrição de medicamento, incluindo uma discussão dos riscos e benefícios das estratégias de tratamento farmacológico e não farmacológico. Particularmente para aqueles indivíduos de risco intermediário, e talvez limítrofe, pode-se esperar considerável incerteza sobre a necessidade de terapia para muitos indivíduos. Para esse grupo de pacientes, as diretrizes recomendam considerar fatores de risco adicionais como ferramentas potenciais para favorecer o tratamento farmacológico.

Para o uso do CAC, uma abordagem completamente nova foi proposta. Em vez de uma ferramenta usada apenas para indivíduos de maior risco selecionados, nos quais o tratamento deveria ser mais agressivo, o CAC é agora proposto como uma ferramenta de duas vias (pode mudar os indivíduos tanto para cima como para baixo no espectro de risco) para indivíduos para os quais o tratamento pode ser considerado. Por um lado,

se o CAC = 0, tratamento farmacológico pode ser suspenso ou adiado para a maioria dos indivíduos, enquanto um CAC > 0 favorece o tratamento, especialmente se > 100 unidades, > 75º percentil ou se > 0 em indivíduos com menos de 55 anos de idade.

Esta capacidade única do CAC de “tirar de risco” indivíduos em risco intermediário não é trivial. Neste grupo, aproximadamente metade da população tem um CAC = 0 e pode ser retirado do tratamento para um acompanhamento considerável.⁸ Com base nessas novas recomendações, uma redução considerável da necessidade de tratamento pode ser prevista no CAC e implementada conforme recomendado. Curiosamente, alguns dados sugerem que esta abordagem pode ser custo-efetiva do ponto de vista societário.⁹

Entretanto, ainda existem algumas lacunas no conhecimento para o uso generalizado dessa estratégia. Primeiramente, as diretrizes destacam que essa abordagem pode não ser recomendada em diabéticos, fumantes e indivíduos com histórico de doença cardiovascular prematura, embora isso seja amplamente baseado nos dados limitados disponíveis para esses subgrupos, e não em evidências de danos. Em segundo lugar, esta abordagem não é apoiada por ensaios clínicos randomizados, embora tenham sido propostos ensaios nesta área. Embora alguns tenham tido cuidado com o uso de radiação, a exposição atual de um exame de CAC (0,89 mSv), menor que um terço da exposição anual à radiação ambiente. Finalmente, uma lacuna importante no uso disseminado de CAC nos EUA e no Brasil é a falta atual de reembolso pela maioria dos prestadores de serviços de saúde ou pelo sistema público no Brasil.

Embora essas áreas exijam mais estudos e apresentem desafios para a implementação, a nova abordagem voltada para avaliação de risco individualizada e tomada de decisões compartilhadas com a inclusão opcional do CAC como parte do kit de ferramentas de tomada de decisão é um grande passo em direção a um tratamento mais preciso voltado para as preferências do indivíduo.

Referências

1. Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. The Expert Panel. Archives of internal medicine. 1988;148(1):36-69.
2. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). JAMA : the journal of the American Medical Association. 1993;269(23):3015-23.
3. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Jr., Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation. 2004;110(2):227-39.
4. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2014;129(25 Suppl 2):S1-45.
5. Pencina MJ, Navar-Boggan AM, D'Agostino RB, Williams K, Neely B, Sniderman AD, et al. Application of New Cholesterol Guidelines to a Population-Based Sample. New Engl J Med. 2014;370(15):1422-31.
6. DeFilippis AP, Young R, Blaha MJ. Calibration and Discrimination Among Multiple Cardiovascular Risk Scores in a Modern Multiethnic Cohort. Ann Intern Med. 2015;163(1):68-9.
7. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al. [V Brazilian Guidelines on Dyslipidemias and Prevention of Atherosclerosis]. Arquivos brasileiros de cardiologia. 2013; 101(4 Suppl 1):1-20.
8. Nasir K, Bittencourt MS, Blaha MJ, Blankstein R, Agatston AS, Rivera JJ, et al. Implications of Coronary Artery Calcium Testing Among Statin Candidates According to American College of Cardiology/American Heart Association Cholesterol Management Guidelines: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). Journal of the American College of Cardiology. 2015;66(15):1657-68.
9. Hong JC, Blankstein R, Shaw LJ, Padula WV, Arrieta A, Fialkow JA, et al. Implications of Coronary Artery Calcium Testing for Treatment Decisions Among Statin Candidates According to the ACC/AHA Cholesterol Management Guidelines: A Cost-Effectiveness Analysis. JACC Cardiovascular imaging. 2017;10(8):938-52.



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

Rapamicina em Combinação com α -Cianoacrilato Contribui à Inibição de Hiperplasia Intimal em Modelos em Ratos

Rapamycin Combined with α -Cyanoacrylate Contributes to Inhibiting Intimal Hyperplasia in Rat Models

Tianshu-Chu, Congrong-Gao, Zhiwei-zhao, Fei-Ling, Ayu-Sun, Yuanbiao-Zheng, Jing-Cao, Jianjun Ge^{ID}

Anhui Medical University, Hefei – China

Resumo

Fundamento: Reestenose de enxertos venosos tem um impacto adverso na circulação de pontagens e no prognóstico de pacientes após a cirurgia de revascularização miocárdica.

Objetivos: Nós utilizamos α -cianoacrilato (α -CA) como suporte extravascular, rapamicina/sirolimus (RPM) como aplicação local e a combinação dos dois (α -CA-RPM) em modelos de enxerto venoso autógeno em ratos para estimular mudança no enxerto venoso. O objetivo do nosso estudo foi observar o efeito de α -CA, RPM e α -CA-RPM na hiperplasia venosa.

Métodos: Cinquenta ratos Sprague Dawley (SD) saudáveis foram randomizados nos 5 grupos seguintes: sham, controle, α -CA, RPM e α -CA-RPM. O procedimento operacional descrito subsequentemente foi utilizado para construir modelos de enxertos da veia jugular na artéria carótida em ratos, em um lado. O nível de endotelina-1 (ET-1) foi determinado por ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA). As veias enxertadas foram observadas a olho nu 4 semanas após; as veias frescas foram observadas via microscópio e software de processamento de imagem com coloração hematoxilina-eosina (HE) e imuno-histoquímica depois de serem fixadas e armazenadas; α -actina do músculo liso (α SMA) e o fator de von Willebrand (vWF) foram medidos com reação em cadeia da polimerase-transcriptase reversa (RT-PCR). Realizaram-se as comparações com análise de variância de fator único (ANOVA) e o teste de diferença mínima significativa (LSD) de Fisher, com $p < 0,05$ sendo considerado estatisticamente significativo.

Resultados: Nós achamos que a espessura intimal nos grupos α -CA, RPM e α -CA-RPM era menor que no grupo controle ($p < 0,01$) e a espessura no grupo α -CA-RPM era notavelmente menor que nos grupos α -CA e RPM ($p < 0,05$).

Conclusão: A combinação de RPM e α -CA contribui à inibição de hiperplasia em modelos em ratos e é mais efetivo para patência vascular que uso individual de α -CA ou RPM. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(1):3-10)

Palavras-chave: Revascularização Miocárdica/cirurgia; Cianoacrilatos; Sirolimus; Hiperplasia; Oclusão de Enxerto Vascular; Grau de Desobstrução Vascular; Ratos.

Abstract

Background: Vein graft restenosis has an adverse impact on bridge vessel circulation and patient prognosis after coronary artery bypass grafting.

Objectives: We used the extravascular supporter α -cyanoacrylate (α -CA), the local application rapamycin/sirolimus (RPM), and a combination of the two (α -CA-RPM) in rat models of autogenous vein graft to stimulate vein graft change. The aim of our study was to observe the effect of α -CA, RPM, and α -CA-RPM on vein hyperplasia.

Methods: Fifty healthy Sprague Dawley (SD) rats were randomized into the following 5 groups: sham, control, α -CA, RPM, and α -CA-RPM. Operating procedure as subsequently described was used to build models of grafted rat jugular vein on carotid artery on one side. The level of endothelin-1 (ET-1) was determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Grafted veins were observed via naked eye 4 weeks later; fresh veins were observed via microscope and image-processing software in hematoxylin-eosin (HE) staining and immunohistochemistry after having been fixed and stored" (i.e. First they were fixed and stored, and second they were observed); α -Smooth Muscle Actin (α SMA) and von Willebrand factor (vWF) were measured with reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR). Comparisons were made with single-factor analysis of variance and Fisher's least significant difference test, with $p < 0.05$ considered significant.

Results: We found that intimal thickness of the α -CA, RPM, and α -CA-RPM groups was lower than that of the control group ($p < 0.01$), and the thickness of the α -CA-RPM group was notably lower than that of the α -CA and RPM groups ($p < 0.05$).

Conclusion: RPM combined with α -CA contributes to inhibiting intimal hyperplasia in rat models and is more effective for vascular patency than individual use of either α -CA or RPM. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(1):3-10)

Keywords: Myocardial Revascularization/surgery; Cyanocrylates; Sirolimus; Hyperplasia; Graft Occlusion, Vascular; Vascular Patency; Rats.

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

Correspondência: Jianjun Ge •

17 # Lujiang Road, Hefei 230001, P.R.China

E-mail: SLGejianjun@outlook.com

Artigo recebido em 06/11/2017, revisado em 26/06/2018, aceito em 23/07/2018

DOI: 10.5935/abc.20180247

Introdução

A cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) é uma das principais terapias para doença coronariana. Porém, 40% dos vasos de pontagem estão totalmente obstruídos e 30% do fluxo sanguíneo vascular é reduzido após a CRM, o que seriamente impacta a sobrevivência e o prognóstico do paciente.^{1,2} Mecanismos de reestenose incluem trombose, hiperplasia intimal e aterosclerose. A imigração de células endoteliais e células musculares lisas vasculares é vital para a hiperplasia intimal, que é a principal causa de reestenose.³

Embora os fármacos que inibem a citocinina e regulam o ciclo celular possam contribuir à inibição da hiperplasia intimal, os efeitos colaterais sistêmicos são prejudiciais para os pacientes. Portanto, a aplicação local é muito importante. A rapamicina (sirolimus) é amplamente utilizada para a anti-rejeição após operações de transplante, e os stents farmacológicos são amplamente utilizados em artérias coronárias. Pesquisadores verificaram que a aplicação de rapamicina em veias enxertadas é eficaz na inibição da hiperplasia intimal, pois inibe a proliferação e promove a apoptose de células musculares lisas.⁴

Em 1963, Parsonnet e seus colegas observaram que suporte perivenoso era eficaz para a patência vascular.⁵ Subsequentemente, pesquisadores clínicos descobriram que o suporte perivenoso pode aumentar as taxas de patência pela redução da hiperplasia intimal nas veias enxertadas. O α -CA, que é líquido à temperatura ambiente, é inofensivo para o corpo humano. O tempo de degradação é de 1 a 3 meses, dependendo da dosagem. O α -CA é usado em cirurgia para tratar sangramentos e suturar feridas.⁶

Usualmente, o α -CA e a RPM são utilizados como suporte perivenoso e aplicação local, respectivamente. Investigamos de forma inovadora o processo fisiopatológico da hiperplasia da neointima em veias enxertadas após CRM usando modelos de enxerto venoso autógeno em ratos, com o intuito de encontrar novos métodos para inibir a hiperplasia intimal.

Métodos

Reagente e método

O α -CA (99% n-octil- α -cianoacrilato + n-butil- α -cianoacrilato) foi adquirido da Beijing Fuaili Science and Technology Development Co. (Beijing, China). A RPM foi adquirida da Selleck Company. Dissolvemos 8 mg de RPM em 1 ml de α -CA (obtidos com pipeta) em um tubo Eppendorf estéril. Após isso, utilizou-se um agitador magnético para misturá-los, obtendo o α -CA-RPM de 8mg/ml, que foi armazenado sob refrigeração de 2 a 8°C. RPM era hidrossolvente e foi preparado pelo mesmo método.⁷

Modelos e grupos

Cinquenta ratos SD (fornecidos pelo Anhui Lab Animal Research Center e identificados pelo comitê de ética médica da Anhui Medical University), machos e fêmeas, entre 10 e 12 semanas de idade, com peso entre 220-280 g, foram randomizados (desenho completamente randomizado) em

5 grupos, cada grupo contendo 10 ratos, e alimentados durante 4 semanas após a operação. O procedimento operacional e o tamanho da amostra foram determinados de acordo com experimentos pilotos e estudos anteriores, conforme descrito abaixo.

Procedimento operacional: utilizou-se uma injeção intraperitoneal de 10% chloral hydrate para anestésiar os ratos. A heparinização foi induzida por uma injeção de heparina (700 UI/Kg) na veia caudal. Uma incisão vertical de aproximadamente 1 cm foi feita no meio do pescoço (desviada para o lado da operação) e as veias foram dissociadas em um lado. Epitoca de 1-2 mm foram obtidas com uma agulha de punção arterial 20G vermelha (BD Company), usada como cânula. A artéria carótida foi isolada até os ramos. Em seguida, duas linhas de sutura e hemoclips foram colocados em ambas as extremidades da artéria para bloquear o fluxo sanguíneo. O meio da artéria foi isolado e cuidadosamente virado para 1-1,2 mm acima da cânula. Utilizou-se uma sutura de seda 6/0 para ligar e fixar a veia para isolá-la das artérias; desta maneira, foi possível abrir os grampos vasculares. Verificamos que o pulso das veias enxertadas era normal e sem sangramento e em seguida suturamos a incisão. Diariamente, verificamos o estado vital e as incisões de todos os ratos. Mantivemos o ambiente fresco, trocamos os ninhos regularmente e demos forragem e água suficiente. Três dias após a operação, cada rato começou a receber uma injeção intramuscular de 400.000 IU de penicilina, diariamente.

Grupo sham: apenas simulou-se o processo de operação. As veias jugulares foram dissociadas e os vasos colaterais foram ligados, sem divisão ou transplante; Grupo controle: enxerto arteriovenoso jugular no mesmo lado; Grupo α -CA: enxerto arteriovenoso jugular e aplicação de cola α -CA nas veias enxertadas; Grupo RPM: enxerto arteriovenoso jugular e aplicação de RPM nas veias enxertadas; Grupo α -CA-RPM: enxerto arteriovenoso jugular no mesmo lado e aplicação de α -CA-RPM nas veias enxertadas.

Coleta de amostras

Amostras de sangue foram coletadas no pré-operatório às 0 h e no pós-operatório às 12 h, 36 h e 4 semanas após a operação. O soro foi obtido por centrifugação e foi armazenado a -80°C até a análise de citocinas. Quatro semanas depois, coletamos uma amostra de veia de cada grupo. Os ratos foram completamente anestesiados, fixados na mesa de operação, heparinizados como descrito anteriormente e operados da mesma maneira pelo mesmo caminho. Observamos as formas e a circulação das veias enxertadas, dos vasos com ligadura e dos vasos isolados nas duas extremidades das cânulas; em seguida, removemos as veias intactas e frescas e lavamos os lúmenes completamente com solução salina normal. As amostras com coloração HE e imuno-histoquímica foram colocadas em microtubos cheios de paraformaldeído e as amostras com RT-PCR foram colocadas em microtubos cheios de reagentes de RNA-EZ e mantidas na geladeira a -80°C. Os ratos foram sacrificados pelo método de deslocamento cervical e adequadamente manipulados.

Ensaio de imunoabsorção enzimática para ET-1

ET-1 foi determinado com kits ELISA (R&D, USA) utilizando 50 μ l de soro para o ensaio. Foram realizadas 3 medidas para cada amostra de sangue e a placa de ELISA foi lida a 450 nm em um leitor de placas.

Exame histológico do tecido enxertado

As veias enxertadas foram imersas em formalina e cortadas em seções de 4 mm. Subsequentemente, realizou-se coloração hematoxilina-eosina (HE) utilizando um kit de coloração hematoxilina e eosina (Beyotime Biotechnology, Shang Hai, China). O sistema de aquisição de imagem do microscópio Olympus foi utilizado para obter imagens de seção (lente objetiva 100 \times) e medir a espessura da íntima. As medidas e a análise de dados foram realizadas por 2 pesquisadores independentes. As seções foram selecionadas aleatoriamente de veias enxertadas e não-enxertadas; em seguida medimos 16 pontos de espessura e calculamos a média. Três seções foram selecionadas e medidas de cada rato. Em seguida, calculamos a espessura da íntima.

Determinação do índice de proliferação

As seções de tecido foram incubadas com o kit de análise imuno-histoquímica para o antígeno nuclear de células em proliferação (PCNA) (Santa Cruz Biotechnology, Dallas, TX, EUA) a 4°C durante uma noite. Após a lavagem com solução salina tamponada com fosfato (PBS) (DAKO, Glostrup, Dinamarca) e incubação com o anticorpo secundário, realizou-se a coloração com DAB. As seções de tecido foram desidratadas e instaladas em lâminas. Todas as imagens (lente objetiva 200 \times) foram captadas pelo sistema de aquisição de imagem do microscópio Olympus e pela SPOT Digital Camera (Diagnostic Instruments, Sterling Heights, MI, EUA). Células positivas para PCNA foram contadas na íntima. Utilizou-se um total de 10 vistas de observação para calcular a porcentagem média de células positivas para PCNA para cada rato.

RT-PCR

O RNA total dos tecidos dos vasos foi isolado com o Kit RNeasy (Life Technology, USA). A transcrição reversa foi utilizada para obter cDNA a partir do RNA por meio do Kit de Transcrição Reversa de RNA (Promega, EUA). Um total de 2 μ g de RNA e 1 μ l de primer randômico foram desnaturados a 70°C durante 10 min e anelados a 4°C durante 10 min. Em seguida, 2 μ l de tampão 10 \times , 2 μ l de MgCl₂ (20,8 mol/l) e 1 μ l de transcriptase reversa foram adicionados ao sistema de reação. Acrescentou-se água duplamente destilada (ddH₂O) para levar o volume a 20 μ l. As condições para síntese do cDNA eram de 37°C durante 1 h e 4°C durante 10 min. O PCR também continha 10 μ l de 2 \times SYBR Mixture (Takara, Japão), 7 μ l de ddH₂O, 1 μ l de forward primer e 1 μ l de reverse primer. As condições de PCR eram de 95°C durante 5 min, 95°C durante 15 s, 60°C durante 60 s e 40 ciclos. As sequências dos primers utilizados para RT-PCR eram as seguintes: Forward, 5'-CATCTCCGTGGTCTGAAGT-3' e reverse, 5'-GGCAAGGGAACGTCTAGTG-3' para fator de von Willebrand; forward, 5'-CAGAGTCCAGCACAATACCAG-3' e reverse, 5'-GACCCAGATTATGTTTGAGACC para α -actina do

músculo liso; e forward, 5'-ACATGAATGACCTCGTCTCTGA-3' e reverse, 5'-CCTCTTCTTCTGCCCTCTCC-3' para GAPDH. O instrumento para PCR quantitativo em tempo real foi adquirido de ABI (EUA).

Análise estatística

Todos os dados foram analisados com o software de análise estatística SPSS 17.0. Os dados são expressos como média \pm desvio padrão. Visto que os dados mostraram uma distribuição normal, a comparação entre os vários grupos foi analisada por análise de variância de fator único (ANOVA) e a comparação entre dois grupos foi realizada pelo teste de diferença mínima significativa (LSD) de Fisher. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Os ratos sobreviveram bem 4 semanas após a operação

O procedimento de operação descrito anteriormente foi utilizado para construir modelos de enxerto da veia jugular na artéria carótida em ratos, em um lado. No pós-operatório, as veias transplantadas estavam bem preenchidas e os vasos sanguíneos batiam bem; a cola estava uniformemente espalhada na superfície das veias dos grupos α -CA e α -CA-RPM. O estado vital e as incisões dos ratos foram verificados todos os dias. Subsequentemente, descobrimos que um rato no grupo RPM e um no grupo α -CA tinham morrido de temperatura baixa 2 semanas depois da operação; os outros ratos sobreviveram e recuperaram-se bem, com pulso forte nas veias enxertadas. Os ratos foram sacrificados 4 semanas após a cirurgia; notavelmente, apenas 2 ratos apresentaram oclusão venosa, um no grupo α -CA e um no grupo RPM. Correspondentemente, o fluxo sanguíneo nas outras veias enxertadas era patente. As veias no grupo sham tinham se expandido levemente. Além disso, as veias do grupo controle tinham novo tecido de granulação, tubos mais espessos, edema e rigidez leve; porém, as veias dos grupos α -CA, RPM e α -CA-RPM tinham poucos tecidos novos que eram facilmente separados, sem expansão óbvia e claramente divididos dos tecidos ao redor e a cola não estava completamente degradada (Figura 1).

α -CA-RPM reduziu espessamento intimal dos enxertos venosos

Com a finalidade de observarmos os impactos que a intervenção de cada grupo teve na hiperplasia intimal, realizamos coloração das veias enxertadas 4 semanas após a operação. Após isso, utilizamos um sistema de análise de imagens de computador para analisar hiperplasia intimal. Isto revelou que a íntima do grupo controle era notavelmente mais espessa que a dos grupos α -CA, RPM e α -CA-RPM; a diferença era estatisticamente significativa ($91,3 \pm 3,9$, $133,6 \pm 8,0$, $50,6 \pm 5,4$ vs. $233,6 \pm 29,1$ μ m; $p < 0,01$; Figura 2B, C, D, E e F); a íntima do grupo RPM era mais espessa do que a do grupo α -CA; a diferença era estatisticamente significativa ($133,6 \pm 8,0$ vs. $91,3 \pm 3,9$ μ m; $p < 0,05$; Figura 2C, D e F); a íntima dos grupos α -CA e RPM era mais espessa do que a do grupo α -CA-RPM; a diferença era estatisticamente significativa ($50,6 \pm 5,4$ vs. $91,3 \pm 3,9$ μ m, $133,6 \pm 8,0$ μ m; $p < 0,05$; Figura 2 C, D, E e F).

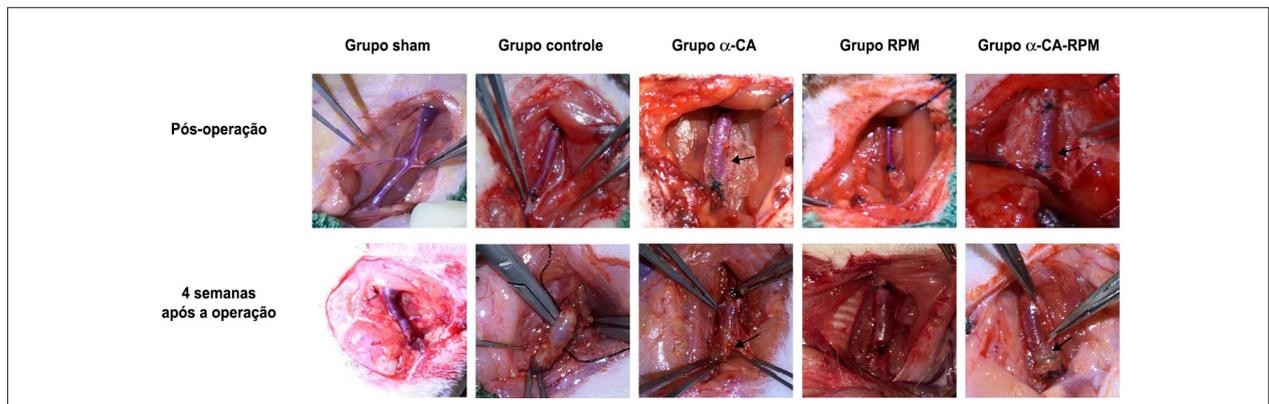


Figura 1 – Os ratos sobreviveram bem 4 semanas após a operação. O procedimento de operação descrito anteriormente foi utilizado para construir modelos de enxertos da veia jugular na artéria carótida em ratos, em um lado. Após a operação, as veias transplantadas estavam bem preenchidas e os vasos sanguíneos batiam bem; a cola estava uniformemente espalhada na superfície das veias dos grupos α -CA e α -CA-RPM (flecha). Quatro semanas após a operação, as veias no grupo sham tinham se expandido levemente; as veias no grupo controle tinham novo tecido de granulação, tubos mais espessos, edema e rigidez leve; no grupo α -CA havia poucos tecidos novos que eram facilmente separados, sem expansão óbvia e claramente divididos dos tecidos ao redor e a cola não estava completamente degradada (flecha); no grupo RPM os tecidos estavam claramente divididos dos tecidos ao redor e eram frescos e sem expansão óbvia. A forma geral do grupo α -CA-RPM era similar à do grupo α -CA.

Além disso, conforme descrito na Figura 3, os nossos resultados da coloração imuno-histoquímica para PCNA demonstram que os grupos controle, α -CA, RPM e α -CA-RPM tinham um índice de proliferação significativamente mais alto que o grupo sham ($p < 0,01$; Figura 3A, B, C, D, E e F) e a percentagem de células positivas para PCNA nos grupos α -CA, RPM e α -CA-RPM era significativamente menor que no grupo controle ($p < 0,01$; Figura 3B, C, D, E e F). Ademais, é notável que o índice de proliferação no grupo α -CA-RPM era marcadamente menor que nos grupos α -CA e RPM ($p < 0,01$; Figura 3C, D, E e F). Em conjunto, os nossos resultados demonstram que α -CA, RPM e α -CA-RPM inibem hiperplasia intimal em enxertos venosos; o efeito de α -CA-RPM é mais forte do de α -CA ou RPM.

α -CA-RPM diminuiu hiperplasia intimal e respostas inflamatórias

Com a finalidade de estudar o mecanismo pelo qual os três métodos de intervenção inibem hiperplasia intimal mais profundamente, nós examinamos os valores de α SMA e vWF nas veias enxertadas 4 semanas após a cirurgia. Os valores de α SMA nos grupos α -CA, RPM e α -CA-RPM eram muito menores que no grupo controle, conforme detectado por RT-PCR ($p < 0,01$; Figura 4A). Os valores de α SMA no grupo α -CA-RPM eram menores que nos grupos α -CA e RPM ($p < 0,01$; Figura 4A). Encontraram-se resultados similares nos valores de vWF no grupo α -CA-RPM ($p < 0,01$; Figura 4B). Este resultado verificou que a inibição por α -CA, RPM e α -CA-RPM pode reduzir hiperplasia intimal por bloquearem a sobre-expressão de α SMA e vWF. Notamos que os níveis de ET-1 aumentaram gradualmente nos grupos controle, α -CA, RPM e α -CA-RPM 36 horas após a operação; os dos grupos controle, α -CA e RPM ainda estavam altos 4 semanas após a operação e os do grupo e α -CA-RPM tinham basicamente voltado ao normal. Os níveis de ET-1 no grupo controle eram significativamente mais altos que os dos grupos α -CA, RPM e α -CA-RPM 36 horas e 4 semanas após a operação ($96,1 \pm 7,9$ ng/l vs. $84,0 \pm 10,9$ ng/l,

$79,5 \pm 5,7$ ng/l e $72,7 \pm 9,9$ ng/l; $99,7 \pm 7,7$ ng/l vs. $87,1 \pm 13,3$ ng/l, $65,4 \pm 23,4$ ng/l e $43,7 \pm 20,1$ ng/l; $p < 0,05$, respectivamente). Adicionalmente, 4 semanas após a operação, os níveis de ET-1 no grupo α -CA-RPM eram significativamente menores que nos grupos α -CA, RPM e controle ($43,7 \pm 20,1$ ng/l vs. $87,1 \pm 13,3$ ng/l, $65,4 \pm 23,4$ ng/l e $99,5 \pm 7,7$ ng/l; $p < 0,05$, respectivamente) (Figura 4C). Estes resultados indicam que α -CA, RPM e α -CA-RPM parecem reduzir respostas inflamatórias e que α -CA-RPM é mais efetivo.

Discussão

O achado principal do nosso estudo é que a aplicação de α -CA, RPM ou α -CA-RPM pode melhorar a patência de modelos de enxerto venoso em ratos por meio da inibição de hiperplasia intimal.⁸ Mais importante, o uso de RPM em combinação com α -CA é mais efetivo que o uso isolado de α -CA ou RPM.

O processo complicado de remodelação de vasos conduz à reestenose de enxertos venosos, mas o mecanismo exato não é explícito. Estudos têm mostrado que a reestenose está relacionada à disfunção de células endoteliais da íntima, à proliferação, à migração de células musculares lisas vasculares, fibroblastos adventícios, reações inflamatórias, força de cisalhamento e mudanças hemodinâmicas.^{9,10} O processo patológico de reestenose de um pontagem pode incluir trombose precoce, hiperplasia intimal e aterosclerose; a hiperplasia intimal é a causa mais importante. Quando se separa, liga, divide, transplanta e revasculariza pontagens, fatores como agregação de plaquetas e neutrófilos, liberação de citocinas e quimiocinas, ativação da via de transdução e reação enzimática podem desencadear hiperplasia de células musculares lisas vasculares e acumulação de células endoteliais. Todos esses fatores podem resultar em hiperplasia intimal e a reestenose dos vasos enxertados decorre em sequência.^{11,12}

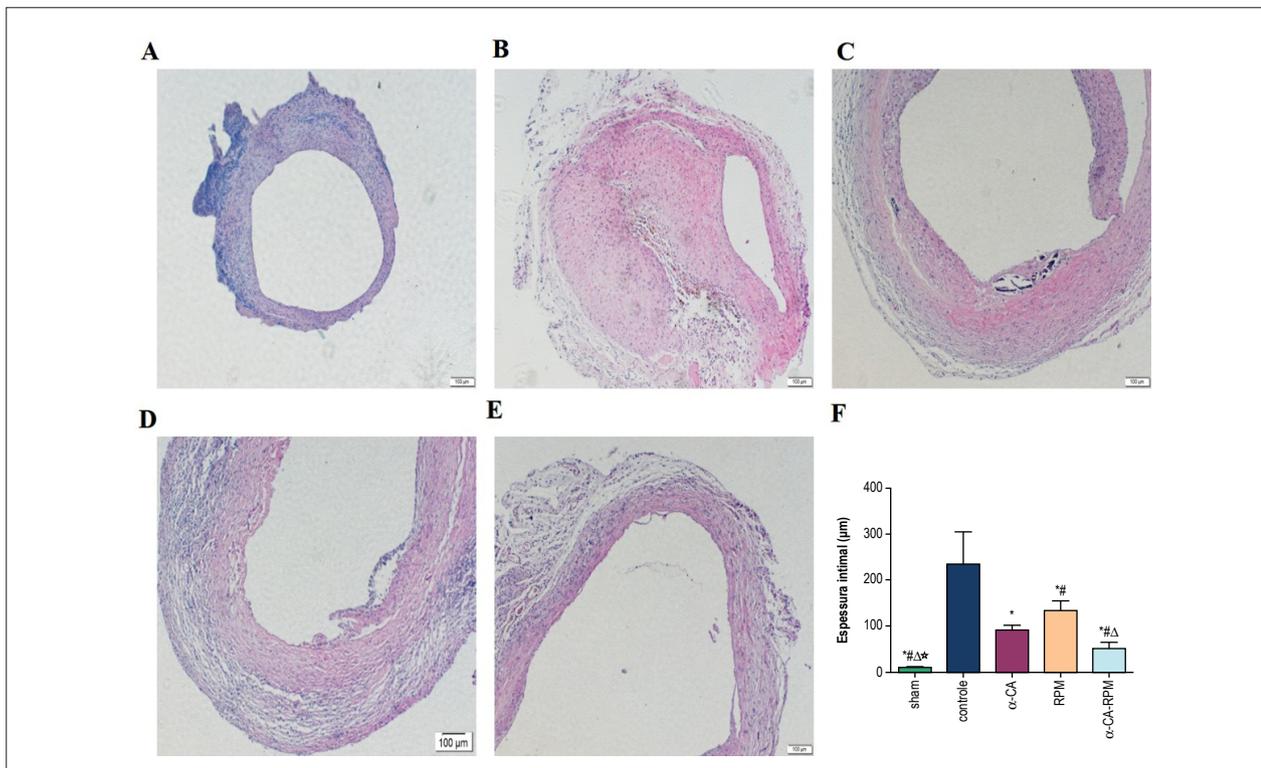


Figura 2 – α -CA-RPM reduziu espessamento intimal dos enxertos venosos. Quatro semanas após a operação, os tecidos foram coletados, fixados em formalina, cortados em seções de 4 μ m e coloridos com HE. Imagens (lente objetiva 100 \times) foram obtidas e analisadas com o sistema micro-imagem de Olympus. Os ratos foram divididos em 5 grupos: grupo sham (A), grupo controle (B), grupo α -CA (C), grupo RPM (D) e grupo α -CA-RPM (E). (F) representa o gráfico estatístico a espessura intimal de cada grupo. A íntima do grupo controle era notavelmente mais espessa que a dos grupos α -CA, RPM e α -CA-RPM; a diferença era estatisticamente significativa ($91,3 \pm 3,9$, $133,6 \pm 8,0$, $50,6 \pm 5,4$ vs., $233,6 \pm 29,1$ μ m; $p < 0,01$); a íntima do grupo RPM era mais espessa da do grupo α -CA; a diferença era estatisticamente significativa ($133,6 \pm 8,0$ vs. $91,3 \pm 3,9$ μ m; $p < 0,05$); a íntima dos grupos α -CA e RPM era mais espessa da do grupo α -CA-RPM; a diferença era estatisticamente significativa ($50,6 \pm 5,4$ vs. $91,3 \pm 3,9$ μ m, $133,6 \pm 8,0$ μ m; $p < 0,05$). * Havia diferenças óbvias entre o grupo controle e os demais grupos, $p < 0,05$. # Havia diferenças óbvias entre o grupo α -CA e os demais grupos, $p < 0,05$. Δ Havia diferenças óbvias entre o grupo RPM e os demais grupos, $p < 0,05$. * Havia diferenças óbvias entre o grupo α -CA-RPM e os demais grupos, $p < 0,05$.

Em 1963, Parsonnet e seus colegas indicaram, pela primeira vez, que suportes extravasculares podiam melhorar as taxas de patência das veias enxertadas.⁵ Numerosos ensaios básicos e clínicos têm comprovado que suportes extravasculares podem inibir hiperplasia intimal e melhorar as taxas de patência. Quatro suportes extravasculares têm sido amplamente utilizados em ensaios básicos e clínicos, i.e. stent extravascular de nitinol, stent extravascular polimérico, cola de fibrina e α -CA. Reconhece-se que α -CA pode não apenas inibir a expansão dos vasos após o transplante mas também estimular a migração das células musculares lisas vasculares para a membrana externa vascular.^{13,14} Estimulados por α -CA, muitos neutrófilos e monócitos agregam à adventícia, especialmente fagócitos mononucleares que podem liberar quantidades de fatores quimiotáticos para atrair a imigração e colonização de células musculares lisas vasculares e fibroblastos.¹⁵ Uma série de mudanças mencionadas acima ativarão vários fatores anti-ateroscleróticos: NO, PGI₂, cAMP e cGMP. Eles também podem diminuir colesterol intimal e inibir fatores pro-ateroscleróticos.¹⁶ Os resultados do nosso experimento revelaram que as veias do grupo α -CA tinham poucos tecidos frescos que eram facilmente separados, sem expansão óbvia e claramente divididos dos tecidos ao redor 4 semanas após a operação. A cola não estava completamente degradada e

a íntima do grupo α -CA era menos espessa que a do grupo controle. Além disso, a porcentagem de células positivas para PCNA era significativamente menor que no grupo controle. Sobretudo, como suporte extravascular α -CA foi capaz de inibir hiperplasia intimal e melhorar a taxa de patência.

A proliferação, imigração e secreção de células musculares lisas vasculares são fundamentais à hiperplasia intimal, que contribui à reestenose de enxertos venosos. Embora certos fármacos possam ser efetivos em inibir a hiperplasia intimal por meio da inibição da citocinina e a regulação do ciclo celular, reações tóxicas severas e efeitos colaterais limitam o seu uso extensivo; consequentemente, a aplicação local torna-se particularmente significativa. A RPM, colchicina e outros fármacos são utilizados localmente em veias enxertadas. Após a anastomose, o fármaco é aplicado uniformemente nas veias enxertadas. A RPM pode acelerar a apoptose de células musculares lisas vasculares por meio da inibição da transformação das células da fase G1 à fase S, deste modo suprimindo a proliferação e imigração das células musculares lisas vasculares. Adicionalmente, RPM protege a função das células endoteliais e reduz a liberação de peptídeo vasoativo quando as células endoteliais são lesadas.¹⁷⁻¹⁹ Além disso, a RPM também pode inibir a diferenciação, proliferação

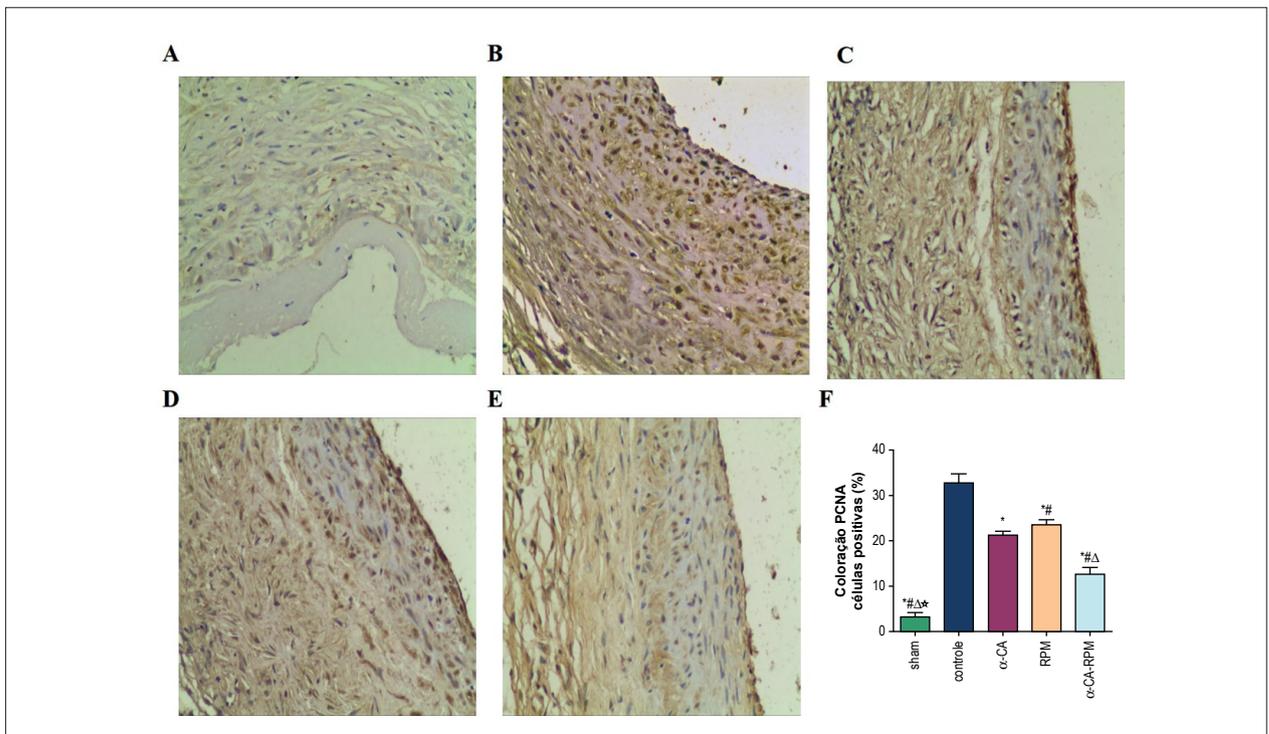


Figura 3 – α -CA-RPM diminuiu o índice de proliferação do enxerto venoso. Quatro semanas após a operação, os tecidos foram coletados, fixados em formalina, cortados em seções de 4 μ m e coloridos com o anticorpo primário anti-PCNA. Imagens (lente objetiva 200 \times) foram obtidas e analisadas com o sistema micro-imagem de Olympus. Os ratos foram divididos em 5 grupos: grupo sham (A), grupo controle (B), grupo α -CA (C), grupo RPM (D) e grupo α -CA-RPM (E). (F) representa o gráfico estatístico do índice de proliferação de PCNA de cada grupo. * Havia diferenças óbvias entre o grupo controle e os demais grupos, $p < 0,01$. # Havia diferenças óbvias entre o grupo α -CA e os demais grupos, $p < 0,01$. Δ Havia diferenças óbvias entre o grupo RPM e os demais grupos, $p < 0,01$. * Havia diferenças óbvias entre o grupo α -CA-RPM e os demais grupos, $p < 0,01$.

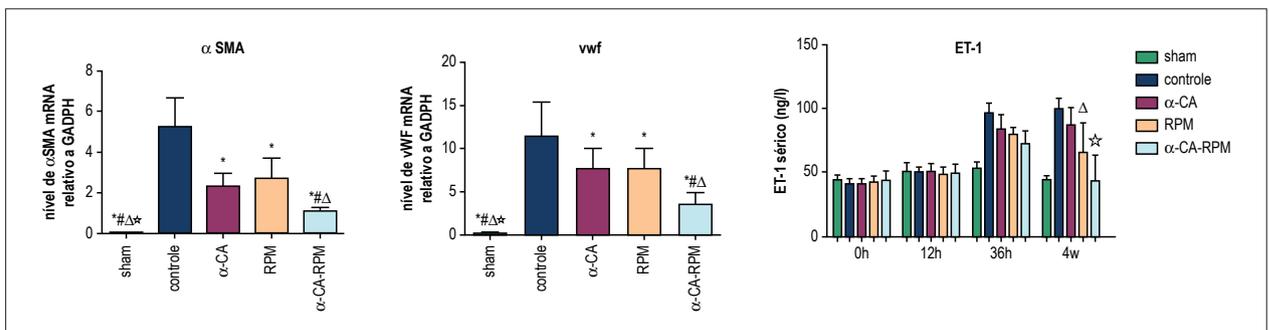


Figura 4 – α -CA-RPM diminuiu a expressão de α SMA e vWF e respostas inflamatórias. Quatro semanas após a operação, realizou-se RT-PCR para detectar α SMA e vWF nas veias enxertadas. (A) Os valores de α SMA nos grupos α -CA, RPM e α -CA-RPM eram muito menores que no grupo controle, conforme detectado por RT-PCR. Os valores de α SMA no grupo α -CA-RPM eram menores que nos grupos α -CA e RPM ($p < 0,01$). (B) Encontraram-se resultados similares nos valores de vWF no grupo α -CA-RPM ($p < 0,01$). (C) Mostram-se os níveis séricos de ET-1 para cada grupo em diversos momentos. Os níveis de ET-1 o grupo controle eram significativamente mais altos que os dos grupos α -CA, RPM e α -CA-RPM 36 horas e 4 semanas após a operação ($96,1 \pm 7,9$ ng/l vs. $84,0 \pm 10,9$ ng/l, $79,5 \pm 5,7$ ng/l e $72,7 \pm 9,9$ ng/l; $99,7 \pm 7,7$ ng/l vs. $87,1 \pm 13,3$ ng/l, $65,4 \pm 23,4$ ng/l e $43,7 \pm 20,1$ ng/l; $p < 0,05$, respectivamente). Adicionalmente, 4 semanas após a operação, os níveis de ET-1 no grupo α -CA-RPM eram significativamente menores que nos grupos α -CA, RPM e controle ($43,7 \pm 20,1$ ng/l vs. $87,1 \pm 13,3$ ng/l, $65,4 \pm 23,4$ ng/l e $99,5 \pm 7,7$ ng/l; $p < 0,05$, respectivamente). * Havia diferenças óbvias entre o grupo α -CA e os demais grupos, $p < 0,01$. # Havia diferenças óbvias entre o grupo α -CA e os grupos sham, controle e α -CA-RPM, $p < 0,01$. Δ Havia diferenças óbvias entre o grupo RPM e os grupos sham, controle e α -CA-RPM, $p < 0,01$. * Havia diferenças óbvias entre o grupo α -CA-RPM e os demais grupos, $p < 0,01$.

e imigração de células progenitoras endoteliais (CPE) e reduz a expressão de NOS-mRNA em CPE.^{20,21} Os nossos resultados verificaram que as veias no grupo RPM claramente divididos dos tecidos do entorno eram frescas e não tinham se expandido. Ademais, a íntima do grupo RPM era menos espessa do que a do grupo controle e a percentagem de células

positivas para PCNA era marcadamente menor que no grupo controle. Em resumo, RPM pode inibir a hiperplasia intimal e melhorar a taxa de patência.

O presente estudo visou experimentar a combinação de um suporte extravascular e uma aplicação local. Nós escolhemos α -CA como o suporte extravascular, RPM como a aplicação

local e α -CA-RPM como a combinação. Utilizou-se α -CA-RPM em modelos de enxerto venoso autólogo em ratos para estimular o processo patofisiológico após CRM. É de interesse que a percentagem de células positivas para PCNA no grupo α -CA-RPM era marcadamente menor que nos grupos controle, α -CA e RPM, o que indica que α -CA-RPM era mais efetivo em inibir a hiperplasia intimal que α -CA ou RPM, isoladamente. Nós concluímos que α -CA-RPM pode combinar a efetividade de suportes extravasculares e aplicações locais e que inibe a hiperplasia intimal melhor. Entretanto, α -CA é um veículo ideal para a formulação de um fármaco com liberação controlada a longo prazo que circunda o enxerto venoso estavelmente de maneira que a RPM seja liberada lentamente e sem desperdício.

A endotelina-1 (ET-1) tem sido implicada na patogênese da reestenose e a hipertrofia vascular por meio do aumento da agregação de plaquetas e neutrófilos, a liberação de citocinas e quimiocinas, o acúmulo de células endoteliais e a promoção da migração de células musculares lisas vasculares em direção à camada intimal.²² Os nossos resultados indicam que α -CA, RPM e α -CA-RPM podem estabilizar a função celular endotelial e diminuir a liberação de ET-1 para inibir a hiperplasia intimal. Uma antagonista dos receptores de endotelina A/B contribuiu para a redução da hiperplasia intimal em uma cultura de órgãos de veias safenas humanas e impediu o desenvolvimento neointimal da angioplastia coronariana em porcos, o qual está de acordo com o nosso experimento.^{23,24} A α SMA é a proteína específica das células musculares lisas vasculares e a sua expressão pode refletir a hiperplasia das células musculares lisas vasculares. Examinamos o valor de α SMA nas veias enxertadas com RT-PCR e verificamos que os valores nos grupos α -CA, RPM e α -CA-RPM eram menores que no grupo controle. Notavelmente, o valor do grupo α -CA-RPM era menor que nos grupos α -CA e RPM. Um estudo no qual o componente de α SMA das células progenitoras vasculares foi correlacionado com o escore de Gensini da artéria coronária também fez a mesma observação.²⁵ Um experimento em um modelo suíno de desvio arteriovenoso também forneceu evidências tangíveis que apoiam este ponto de vista.²⁶

O vWF é uma glicoproteína codificada pelo braço curto do cromossomo 12 que pode ser combinada com fibras de colágeno e plaquetas; está intimamente relacionada com uma série de doenças cardiovasculares, tais como aterosclerose, síndrome coronariana aguda e fibrilação atrial.²⁷ O vWF estimula a proliferação das células musculares lisas vasculares diretamente, o que resulta em efeito de dose-resposta direto. Também acelera a hiperplasia intimal no endotélio intacto sem ativação plaquetária ou liberação de fator de crescimento derivado de plaquetas.²⁸ Similarmente, nós achamos que os valores de vWF nos grupos α -CA, RPM e α -CA-RPM eram menores que no grupo controle e o do grupo α -CA-RPM era menor que nos grupos α -CA e RPM. Os nossos resultados em ratos são corroborados por experimentos em outros animais, por exemplo, um estudo de eficácia em cachorros e um estudo sobre hiperplasia intimal de artérias carótidas de coelhos.^{29,30} Estes resultados demonstram que α -CA, RPM e α -CA-RPM podem reduzir a hiperplasia intimal por bloquearem a sobre-expressão de α SMA e vWF.

Os nossos resultados mostram que rapamicina em combinação com α -cianoacrilato contribuiu à inibição de hiperplasia intimal e é mais efetivo para patência vascular que o uso individual de α -CA ou RPM em modelos em ratos 4 semanas após operação. Os efeitos a longo prazo de α -CA-RPM em remodelação de enxertos venosos ainda não estão claros. A nossa equipe conduzirá pesquisa futura em porcos após CRM e os impactos de intervenções relacionadas às veias enxertadas.

Conclusão

Os nossos resultados confirmaram que α -CA-RPM contribuiu à inibição de hiperplasia intimal e é mais efetivo para patência vascular que o uso individual de α -CA ou RPM em modelos de cirurgia de revascularização miocárdica em ratos. Os efeitos positivos parecem ser associados à diminuição de espessamento intimal, à redução de proliferação celular no enxerto venoso e à diminuição de respostas inflamatórias. Embora os efeitos a curto prazo de α -CA-RPM pareçam promissores, os efeitos a longo prazo e o significado clínico de α -CA-RPM em CRM precisam ser estudados futuramente.

Agradecimentos

Os autores gostariam de agradecer XR Huang e DK Huang pela sua técnica especializada.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Tianshu-Chu, Congrong-Gao, Zhiwei-zhao; obtenção de dados: Tianshu-Chu, Fei-Ling, Ayu-Sun; análise e interpretação dos dados: Tianshu-Chu, Jing-Cao, Yuanbiao-Zheng, Jianjun Ge; análise estatística: Tianshu-Chu, Congrong-Gao, Zhiwei-zhao; redação do manuscrito: Tianshu-Chu, Congrong-Gao, Fei-Ling, Ayu-Sun; revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Tianshu-Chu, Congrong-Gao, Zhiwei-zhao, Fei-Ling, Ayu-Sun, Jianjun Ge.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo National Natural Science Foundation of China.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Tianshu-Chu pela Anhui Medical University.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Experimentação Animal da Anhui Animal Ethics Committee sob o número de protocolo ah56743.

Referências

1. Blaas I, Heinz K, Wurtinger P, Turkcan A, Tepekoylu C, Grimm M, et al. Vein graft thrombi, a niche for smooth muscle cell colonization - a hypothesis to explain the asymmetry of intimal hyperplasia. *J Thromb Haemost*. 2016;14(5):1095-104.
2. Hameau DR, Veas PN, Mendez LM, Martinez RG. Focal arterialization and neoatherosclerosis of a saphenous vein graft. Improving our understanding of late graft failures. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(5):495-6.
3. Sur S, Sugimoto JT, Agrawal DK. Coronary artery bypass graft: why is the saphenous vein prone to intimal hyperplasia? *Can J Physiol Pharmacol*. 2014;92(7):531-45.
4. Taggart DP, Ben Gal Y, Lees B, Patel N, Webb C, Rehman SM, et al. A randomized trial of external stenting for saphenous vein grafts in coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 2015;99(6):2039-45.
5. Parsonnet V, Lari AA, Shah IH. New stent for support of veins in arterial grafts. *Arch Surg*. 1963 Oct;87:696-702.
6. Yao J, Zhang Y, Hu Q, Zeng D, Hua F, Meng W, et al. Optimization of paenol-loaded poly(butyl-2-cyanoacrylate) nanocapsules by central composite design with response surface methodology together with the antibacterial properties. *Eur J Pharm Sci*. 2017 Apr 1;101:189-99.
7. Dai L, Gao M, Gu C, Zhang F, Yu Y. Perivenous application of cyanoacrylate tissue sealants reduces intimal and medial thickening of the vein graft and inflammatory responses in a rabbit model of carotid artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;49(2):675-81.
8. Zou Y, Dietrich H, Hu Y, Metzler B, Wick G, Xu Q. Mouse model of venous bypass graft arteriosclerosis. *Am J Pathol*. 1998;153(4):1301-10.
9. Jeremy JY, Dashwood MR, Mehta D, Izzat MB, Shukla N, Angelini GD. Nitric oxide, prostacyclin and cyclic nucleotide formation in externally stented porcine vein grafts. *Atherosclerosis*. 1998;141(2):297-305.
10. Shi Y, O'Brien JE Jr, Mannion JD, Morrison RC, Chung W, Fard A, et al. Remodeling of autologous saphenous vein grafts. The role of perivascular myofibroblasts. *Circulation*. 1997;95(12):2684-93.
11. Owens CD, Rybicki FJ, Wake N, Schanzer A, Mitsouras D, Gerhard-Herman MD, et al. Early remodeling of lower extremity vein grafts: inflammation influences biomechanical adaptation. *J Vasc Surg*. 2008;47(6):1235-42.
12. Masuda H, Kawamura K, Nanjo H, Sho E, Komatsu M, Sugiyama T, et al. Ultrastructure of endothelial cells under flow alteration. *Microsc Res Tech*. 2003;60(1):2-12.
13. Vijayan V, Shukla N, Johnson JL, Gadsdon P, Angelini GD, Smith FC, et al. Long-term reduction of medial and intimal thickening in porcine saphenous vein grafts with a polyglactin biodegradable external sheath. *J Vasc Surg*. 2004;40(5):1011-9.
14. George SJ, Izzat MB, Gadsdon P, Johnson JL, Yim AP, Wan S, et al. Macroporosity is necessary for the reduction of neointimal and medial thickening by external stenting of porcine saphenous vein bypass grafts. *Atherosclerosis*. 2001;155(2):329-36.
15. Owens CD. Adaptive changes in autogenous vein grafts for arterial reconstruction: clinical implications. *J Vasc Surg*. 2010;51(3):736-46.
16. Angelini GD, Lloyd C, Bush R, Johnson J, Newby AC. An external, oversized, porous polyester stent reduces vein graft neointima formation, cholesterol concentration, and vascular cell adhesion molecule 1 expression in cholesterol-fed pigs. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;124(5):950-6.
17. Kong J, Deng Y, Dong Q, Liu W, Lu Y. Colchicine reduces restenosis after balloon angioplasty treatment for in-stent restenosis. *Arch Med Res*. 2015;46(2):101-6.
18. Miao LF, Yin YP, Cui YL, Chen LF, Zeng Y, Huang CL, et al. Efficacy and mechanism of local delivery of rapamycin and rapamycin-loaded poly(lactico-glycolic) acid nanoparticles on coronary restenosis of injury-stenosis model of minipigs. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2016;96(1):36-42.
19. Guo M, Zhang Y, Tian D, Wu X, Chen Z, Ma L, et al. Inhibitory effect of topical application of 5-fluorouracil on intimal hyperplasia of vein graft. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*. 2009;23(8):940-6.
20. Wang XT, Venkatraman S, Boey F, Loo SC, Tan LP. Effects of controlled-released sirolimus from polymer matrices on human coronary artery smooth muscle cells. *J Biomater Sci Polym Ed*. 2007;18(11):1401-14.
21. Taniwaki M, Raber L, Magro M, Kalesan B, Onuma Y, Stefanini GC, et al. Long-term comparison of everolimus-eluting stents with sirolimus- and paclitaxel-eluting stents for percutaneous coronary intervention of saphenous vein grafts. *EuroIntervention*. 2014;9(12):1432-40.
22. Tsujino M, Hirata Y, Eguchi S, Watanabe T, Chatani F, Marumo F. Nonselective ETA/ETB receptor antagonist blocks proliferation of rat vascular smooth muscle cells after balloon angioplasty. *Life Sci*. 1995;56(25):PL449-54.
23. Sanmartin M, Fernandez-Ortiz A, Fantidis P, Aragoncillo P, Fernandez-Durango R, Rollin R, et al. Effects of bosentan on neointimal response following coronary angioplasty. *Eur J Clin Invest*. 2003;33(9):762-8.
24. Aziz O, Rahman MS, Hadjianastassiou VG, Kokotsakis J, Vitali M, Cherian A, et al. Novel applications of Dermabond (2-octyl -cyanoacrylate) in cardiothoracic surgery. *Surg Technol Int*. 2007 Apr 5;16:46-51.
25. Wang CH, Hsieh IC, Chen SJ, Wang JS, Cherng WJ, Chen CC, et al. VE-Cadherin(low)alpha-smooth muscle actin+ component of vascular progenitor cells correlates with the coronary artery Gensini score. *Circ J*. 2012;76(2):477-84.
26. Goldstone RN, McCormack MC, Khan SI, Salinas HM, Meppelink A, Randolph MA, et al. Photochemical tissue passivation reduces vein graft intimal hyperplasia in a swine model of arteriovenous bypass grafting. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(8):pii:e003856.
27. Lenting PJ, Christophe OD, Denis CV. von Willebrand factor biosynthesis, secretion, and clearance: connecting the far ends. *Blood*. 2015;125(13):2019-28.
28. Qin F, Impeduglia T, Schaffer P, Dardik H. Overexpression of von Willebrand factor is an independent risk factor for pathogenesis of intimal hyperplasia: preliminary studies. *J Vasc Surg*. 2003;37(2):433-9.
29. Azuma H, Niimi Y, Terada T, Hamasaki H. Accelerated endothelial regeneration and intimal hyperplasia following a repeated denudation of rabbit carotid arteries: morphological and immunohistochemical studies. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1995;22(10):748-54.
30. Wang X, Zhao Y, Fu Z, He Y, Xiang D, Zhang L. Prelining autogenic endothelial cells in allogeneic vessels inhibits thrombosis and intimal hyperplasia: an efficacy study in dogs. *J Surg Res*. 2011;169(1):148-55.



Sinergia entre Rampamicina e Cianoacrilato na Redução da Hiperplasia Intimal

Synergy of Rapamycin and Cyanoacrylate in Reducing Intimal Hyperplasia

Marcia Kiyomi Koike ^{id}

Universidade de São Paulo, São Paulo, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Rapamicina em Combinação com α -Cianoacrilato Contribui à Inibição de Hiperplasia Intimal em Modelos em Ratos

A cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) se mantém entre os principais tratamentos para doença coronariana. No entanto, a doença vascular que ocorre após a CRM permanece como um desafio à medicina. As alterações mecânicas, moleculares e celulares sofridas pelo enxerto vascular venoso quando inserido no fluxo arterial coronariano culmina em trombose, hiperplasia intimal e processo aterosclerótico e finaliza-se com a reestenose.^{1,2}

Os modelos experimentais da CRM foram fundamentais para compreender os mecanismos presentes durante o curso

da doença vascular. O modelo de enxerto vascular com anastomose da veia jugular externa com a carótida representa um modelo experimental de doença vascular semelhante ao que ocorre após a CRM. Porcos, coelhos e ratos podem ser utilizados neste modelo devido à reprodutibilidade do protocolo, custo e benefício.^{3,4}

Estratégias que interferem nos mecanismos da doença vascular após CRM podem reduzir a reestenose do enxerto venoso. A rampamicina, um imunossupressor, mostrou efeito antiproliferativo das células musculares lisas vasculares em modelos experimentais.^{4,5} Tianshu-Chu et al.,⁶ em um estudo experimental em ratos que reproduz a doença vascular após CRM, demonstraram que a combinação entre a rampamicina e o cianoacrilato apresentaram sinergia para prevenção do espessamento intimal. A combinação da rampamicina com o cianoacrilato inibiu a proliferação celular principalmente de células musculares lisas vasculares desdiferenciadas (miofibroblastos) e células vasculares, prevenindo a hiperplasia intimal, a deposição intensa de matriz extracelular e a neoangiogênese. Assim, a combinação da rampamicina com o cianoacrilato apresenta uma sinergia quando comparada ao uso isolado.

Palavras-chave

Doença da Artéria Coronariana; Revascularização do Miocárdio; Doenças Vasculares; Imunossupressores; Cianoacrilatos; Proliferação Celular; Hiperplasia; Ratos.

Correspondência: Marcia Kiyomi Koike •

Av. Dr Arnaldo, 455, sala 3189 - CEP 01246-903, Cerqueira Cesar, São Paulo, SP – Brasil
 email: mkkoike17@gmail.com

DOI: 10.5935/abc.20180269

Referências

1. de Vries MR, Quax PHA. Inflammation in vein graft disease. *Front Cardiovasc Med.* 2018; 5:3.
2. Gooch KJ, Firstenberg MS, Shreffler BS, Scandling BW. Biomechanics and mechanobiology of saphenous vein grafts. *J Biomech Eng.* 2018; 140(2):020804-020804-16.
3. Mylonaki I, Allain E, Strano F, Alle´mann E, Corpataux J-M, Meda P, et al. Evaluating intimal hyperplasia under clinical conditions. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2018;27(3):427-36.
4. Chen HL, Liu K, Meng XY, Wen XD, You QS. Local application of rapamycin inhibits vein graft restenosis in rabbits. *Transpl Proc.* 2011;43(5):2017-21.
5. Skalsky I, Szarszoi O, Filova E, Parizek M, Lytvynets A, Maluskova J, et al. A perivascular system releasing sirolimus prevented intimal hyperplasia in a rabbit model in a medium-term study. *Int J Pharmaceutics.* 2012;427(2):311-9.
6. Tianshu-Chu, Congrong-Gao, Zhiwei-zhao, Fei-Ling, Ayu-Sun, Yuanbiao-Zheng, Jing-Cao, et al. Rapamycin combined with α -Cyanoacrylate contributes to inhibiting intimal hyperplasia in rat models. *Arq Bras Cardiol.* 2019; 112(1):3-10



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

Avaliação da Relação entre a Razão de Monócitos para Lipoproteínas de Alta Densidade e a Ponte Miocárdica

Assessment of the Relationship between Monocyte to High-Density Lipoprotein Ratio and Myocardial Bridge

Asim Enhos,¹ Kahraman Cosansu,² Mustafa Ahmet Huyut,³ Fahrettin Turna,² Erdem Karacop,¹ Nijad Bakshaliyev,¹ Aydin Nadir,¹ Ramazan Ozdemir,¹ Mahmut Uluganyan¹ 

Bezmialem University,¹ Istanbul – Turquia

Sakarya Educational and Research Hospital,² Istanbul – Turquia

Bezmialem University,³ Istanbul – Turquia

Resumo

Fundamento: A avaliação da razão de monócitos para lipoproteínas de alta densidade (MHR, sigla em inglês) é uma nova ferramenta para se prever o processo inflamatório, o qual desempenha um papel importante na aterosclerose. A ponte miocárdica (PM) é considerada uma condição benigna com desenvolvimento de arteriosclerose, particularmente no segmento proximal da ponte.

Objetivo: Avaliar a relação entre a MHR e a presença de PM.

Métodos: Examinamos consecutivamente pacientes encaminhados para angiografia coronariana entre janeiro de 2013 e dezembro de 2016, e um total de 160 pacientes, uma parcela dos quais com PM, e outra com artérias coronárias normais, foram incluídos no estudo. As características angiográficas, demográficas e clínicas dos pacientes foram revisadas a partir de registros médicos. Monócitos e colesterol HDL foram medidos através de hemograma completo. A MHR foi calculada como a razão entre a contagem absoluta de monócitos e o valor do colesterol HDL. Os valores de MHR foram divididos em três tercís, da seguinte forma: tercil inferior ($8,25 \pm 1,61$); tercil moderado ($13,11 \pm 1,46$); e tercil superior ($21,21 \pm 4,30$). Considerou-se significativo um valor de $p < 0,05$.

Resultados: A MHR foi significativamente maior no grupo com PM, em comparação com grupo controle com artérias coronárias normais. Verificamos que a prevalência de PM ($p=0,002$) aumentou à medida que se elevavam os tercís de MHR. A razão monócitos-colesterol HDL com ponto de corte de 13,35 apresentou sensibilidade de 59% e especificidade de 65,0% (área ROC sob a curva: 0,687, IC95%: 0,606-0,769, $p < 0,001$) na predição acurada do diagnóstico de PM. Na análise multivariada, a MHR ($p = 0,013$) mostrou-se um preditor independente significativo da presença de PM, após ajustes para outros fatores de risco.

Conclusão: O presente estudo revelou uma correlação significativa entre MHR e PM. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(1):12-17)

Palavras-chave: Biomarcadores/sangue; HDL-Colesterol/sangue; Monócitos/citologia; Ponte Miocárdica; Aterosclerose; Inflamação.

Abstract

Background: Assessing the monocyte to high-density lipoprotein ratio (MHR) is a new tool for predicting inflammation, which plays a major role in atherosclerosis. Myocardial bridge (MB) is thought to be a benign condition with development of atherosclerosis, particularly at the proximal segment of the bridge.

Objective: To evaluate the relationship between MHR and the presence of MB.

Methods: We consecutively scanned patients referred for coronary angiography between January 2013- December 2016, and a total of 160 patients who had a MB and normal coronary artery were enrolled in the study. The patients' angiographic, demographic and clinic characteristics of the patients were reviewed from medical records. Monocytes and HDL-cholesterols were measured via complete blood count. MHR was calculated as the ratio of the absolute monocyte count to the HDL-cholesterol value. MHR values were divided into three tertiles as follows: lower (8.25 ± 1.61), moderate (13.11 ± 1.46), and higher (21.21 ± 4.30) tertile. A p-value of < 0.05 was considered significant.

Results: MHR was significantly higher in the MB group compared to the control group with normal coronary arteries. We found the frequency of MB ($p = 0.002$) to increase as the MHR tertiles rose. The Monocyte-HDL ratio with a cut-point of 13.35 had 59% sensitivity and 65.0% specificity (ROC area under curve: 0.687, 95% CI: 0.606–0.769, $p < 0.001$) in accurately predicting a MB diagnosis. In the multivariate analysis, MHR ($p = 0.013$) was found to be a significant independent predictor of the presence of MB, after adjusting for other risk factors.

Conclusion: The present study revealed a significant correlation between MHR and MB. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(1):12-17)

Keywords: Biomarkers/blood; Cholesterol, HDL/blood; Monocytes/citology; Myocardial Bridging; Atherosclerosis; Inflammation.

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

Correspondência: Mahmut Uluganyan •

Bezmialem Vakif University - Vatan Caddesi. Fatif. 34093, Istanbul – Turquia

E-mail: uluganyan@yahoo.com, uluganyan@gmail.com

Artigo recebido em 22/01/2018, revisado em 19/06/2018, aceito em 02/08/2018

DOI: 10.5935/abc.20180253

Introdução

A ponte miocárdica (PM), descrita bastante cedo na literatura cardiovascular, é uma variação anatômica caracterizada pelo estreitamento de alguns segmentos das artérias coronárias epicárdicas durante a sístole. A PM, também conhecida como ponte muscular, é uma doença congênita rara, com prognóstico relativamente bom.¹⁻³ Apresenta uma frequência estimada de 0,5-2,5% em séries angiográficas, e frequentemente envolve a artéria descendente anterior esquerda.¹ Embora seja considerada uma anomalia benigna, pode levar a complicações como angina pectoris, infarto do miocárdio, espasmo coronariano, arritmias, síncope e morte súbita cardíaca.^{4,5} A compressão sistólica da artéria epicárdica é visível na imagem angiográfica. O diagnóstico pode ser feito por meio de angiografia quantitativa, ultrassonografia intracoronária ou medida de fluxo por Doppler.⁶⁻⁸

Sabe-se que a ativação de monócitos desempenha um papel importante na inflamação crônica e doenças cardiovasculares, em que monócitos e macrófagos diferenciados podem modular citocinas inflamatórias.⁹ O colesterol HDL é altamente eficaz na inibição da expressão endotelial de moléculas de adesão e na prevenção do recrutamento de monócitos para a parede arterial.⁹ Portanto, embora os monócitos exerçam um efeito pró-inflamatório, o HDL funciona como um fator de reversão durante esse processo. A razão de monócitos para o colesterol HDL (MHR) é um método de avaliação simples do estado inflamatório.¹⁰ A MHR também já foi descrita como um novo marcador prognóstico em doenças cardiovasculares.

Sabe-se que a arteriosclerose é um processo inflamatório, e que a MHR é uma ferramenta simples para avaliar o estado pró-inflamatório.^{9,10} Já se demonstrou que a arteriosclerose se desenvolve especialmente nos segmentos proximal e distal da PM, na maioria dos pacientes.¹¹⁻¹³ No presente estudo, avaliamos a associação entre MHR e PM.

Métodos

População estudada

Examinamos consecutivamente pacientes encaminhados para angiografia coronariana entre janeiro de 2013 e dezembro de 2016, e um total de 160 pacientes, uma parcela dos quais com PM, e outra com artérias coronárias normais, foram incluídos no estudo. As características angiográficas, demográficas e clínicas dos pacientes foram revisadas a partir de registros médicos. Pacientes com síndrome coronariana aguda, cirurgia cardíaca prévia, doença arterial coronariana conhecida, valvopatia concomitante, cardiomiopatia, insuficiência cardíaca, fibrilação atrial, cardiopatias congênitas, doença renal ou hepática, malignidade, distúrbios hematológicos e distúrbios inflamatórios agudos ou crônicos foram excluídos do presente estudo. Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética local.

Análise angiográfica

A angiografia coronária foi realizada utilizando-se a técnica padrão de Judkins, com sistema de cineangiografia biplano. As artérias coronárias foram demonstradas nos planos oblíquos direito e esquerdo, e nos ângulos cranial e caudal.

Utilizamos Iopromida (Ultravist-370; Schering AG, Berlin, Alemanha) como agente de contraste, injetado manualmente (4-6 ml de agente de contraste em cada posição) durante a arteriografia coronária. Todas as angiografias foram avaliadas por dois médicos experientes. A presença de PM foi definida de acordo com os seguintes critérios: estreitamento da luz do vaso coronário durante a sístole, e sua dilatação durante a diástole; nenhuma evidência de vasoespasm coronariano. Com base nos achados da angiografia coronária, os pacientes foram divididos em dois subgrupos: grupo A (n = 84), com artérias coronárias normais; e grupo B (n = 76), com PM.

Medições laboratoriais

Amostra de sangue foi coletada da veia antecubital, utilizando-se uma seringa estéril de calibre 21 em laboratório. Monócitos e colesterol HDL foram medidos através de hemograma completo. A MHR foi calculada como a razão entre a contagem absoluta de monócitos e o valor do colesterol HDL.

Análises estatísticas

Todos os dados estatísticos foram analisados com o software SPSS 15.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Os dados contínuos foram expressos como média \pm desvio padrão, e os dados categóricos foram expressos como porcentagens. As variáveis contínuas foram testadas para distribuição normal pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Ambos os grupos foram comparados utilizando-se o teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher para variáveis qualitativas, quando apropriado, e o teste t independente para variáveis contínuas normalmente distribuídas. As variáveis contínuas não normalmente distribuídas são apresentadas como mediana e intervalo interquartil. O teste de Pearson foi utilizado na análise de correlação entre variáveis paramétricas. Realizamos a análise de característica de operação do receptor (ROC) para a MHR, a fim de determinar os valores de corte ótimos e obter a sensibilidade e especificidade para cada variável, de modo a prever a presença de PM. Realizamos um modelo de regressão logística multivariada, incluindo-se os parâmetros que diferiram significativamente entre os grupos, para identificar o preditor independente de pacientes com PM. Considerou-se significativo um valor de $p < 0,05$.

Resultados

Foram incluídos no presente estudo 76 pacientes com PM (idade média: $52,3 \pm 11,7$ anos, 82,0% do sexo masculino) e 84 participantes controles pareados por idade e gênero com coronárias normais (idade média: $53,8 \pm 12,2$ anos, 75,0% do sexo masculino).

Os dados demográficos de linha de base de ambos os grupos, bem como suas características clínicas e laboratoriais, estão resumidos na Tabela 1. O diabetes mellitus e o tabagismo encontravam-se menores no grupo PM, em comparação com o grupo controle. Não houve diferença entre os dois grupos em termos de outros achados demográficos ou clínicos. Quando os parâmetros laboratoriais foram comparados, os níveis de creatinina, glóbulos brancos e neutrófilos encontravam-se significativamente mais elevados no grupo PM, em comparação com o grupo controle. Entretanto, verificamos que os níveis de

Tabela 1 – Características demográficas, clínicas e laboratoriais dos grupos estudados

Variáveis	Controle	Ponte miocárdica	Valor de p
Idade em anos	53,8 ± 12,2	52,3 ± 11,7	0,435
Gênero masculino, n(%)	63(%75)	62(%82)	0,315
Hipertensão, n(%)	32(%38)	19(%25)	0,076
Diabetes mellitus, n(%)	18(%21)	6(%8)	0,017
Fumante, n(%)	36(%43)	19(%25)	0,018
Glicose, mg/dl	104 ± 23	97 ± 13	0,088
Creatinina, mg/dl	0,83 ± 0,18	0,95 ± 0,72	0,035
Hemoglobina, gr/dl	13,8 ± 1,8	14,3 ± 1,7	0,077
Contagem de leucócitos, x 10 ³ /L	7,4 ± 1,8	8,2 ± 2,1	0,018
Contagem de neutrófilos, x 10 ³ /L	4,28 ± 1,42	4,81 ± 1,57	0,021
Contagem de linfócitos x 10 ³ /L	2,31 ± 0,89	2,44 ± 0,75	0,121
Contagem de monócitos x 10 ³ /L	0,56 ± 0,15	0,62 ± 0,21	0,149
RDW	14,4 ± 1,7	14,9 ± 1,6	0,060
PDW	15,2 ± 3,2	17,1 ± 2,9	<0,001
Contagem de plaquetas x 10 ³ /L	238 ± 59	255 ± 76	0,222
Colesterol LDL, mg/dl	123 ± 32	117 ± 27	0,168
Colesterol HDL, mg/dl	49 ± 12	39 ± 8	< 0,001
TG, mg/dl	152 ± 103	136 ± 54	0,909
Colesterol total, mg/dl	200 ± 48	186 ± 32	0,021
MHR	12,20 ± 4,87	16,31 ± 6,47	< 0,001

RDW: do inglês Red Cell Distribution Width. Distribuição dos glóbulos vermelhos; PDW: do inglês Platelet Distribution Width. Distribuição das plaquetas; HDL: Lipoproteína de alta densidade; LDL: Lipoproteína de baixa densidade; TG: triglicérides; MHR: razão cont. de monócitos-colesterol HDL.

colesterol HDL e o colesterol total estavam significativamente mais baixos nos pacientes com PM. Além disso, a razão monócitos-colesterol HDL encontrava-se significativamente mais elevada no grupo PM, em comparação com o grupo controle. Os demais parâmetros laboratoriais não diferiram entre os dois grupos.

Os valores de MHR foram divididos em três tercís, da seguinte forma: tercil inferior (8,25 ± 1,61); tercil moderado (13,11 ± 1,46); e tercil superior (21,21 ± 4,30) (Tabela 2). Verificamos que a prevalência de PM (p = 0,002), a presença do gênero masculino (p=0,04) e a contagem leucócitos (p < 0,001) aumentavam à medida que se elevavam os tercís de MHR.

Uma curva de operação do receptor (ROC) foi gerada para sensibilidade e especificidade, com as respectivas áreas sob a curva (AUC), a fim de investigar o valor preditivo da razão monócitos-HDL para a presença de MB (Figura 1). A razão monócitos-colesterol HDL com ponto de corte de 13,35 apresentou sensibilidade de 59,0% e especificidade de 65,0% (área ROC sob a curva: 0,687, IC95%: 0,606-0,769, p < 0,001) na predição acurada do diagnóstico de PM.

Em uma análise de regressão univariada, a idade, o sexo, o colesterol total, a razão neutrófilos-linfócitos (RNL) e a hemoglobina mostraram-se significativamente relacionados com a PM. Na análise multivariada, a MHR (p = 0,013) mostrou-se significativa como preditor independente de PM, após ajustes para outros fatores de risco (Tabela 3).

Discussão

Os principais achados do presente estudo são os seguintes: 1) uma razão monócitos-HDL elevada mostrou-se significativamente maior em pacientes com PM; 2) a razão monócitos-colesterol HDL com ponto de corte de 13,35 apresentou sensibilidade e especificidade moderadas para o diagnóstico de PM; e 3) descobrimos que a MHR (p = 0,013) é um preditor independente significativo de PM, após ajustes para outros fatores de risco em análise multivariada.

A PM, que consiste na compressão de um segmento da artéria coronária durante a sístole, é geralmente considerada clinicamente benigna, mas pode resultar em um amplo espectro clínico, desde a angina até o infarto do miocárdio.^{12,14-16} Em geral, tem-se relatado que o segmento do vaso coronário proximal à ponte apresenta uma maior taxa de desenvolvimento de arteriosclerose, de até 90%.^{12,14} Entretanto, um estudo também demonstrou espessamento intimal difuso no segmento tunelizado.¹⁶ Além dos segmentos arteriais proximal e tunelizado, outras partes da mesma artéria coronária, bem como diferentes artérias, podem apresentar arteriosclerose.¹⁶ As variações da morfologia das células endoteliais ocorrem antes e depois do segmento tunelizado, devido ao estresse de cisalhamento pelo fluxo sanguíneo.¹ A disfunção endotelial, a inflamação e uma desconhecida expressão aumentada de agentes vasoativos, como a óxido-nítrico sintase endotelial, a endotelina-1 e a angiotensina, que convertem enzimas no segmento proximal da PM, são os principais mecanismos fisiopatológicos do aumento

Tabela 2 – Características demográficas, clínicas e laboratoriais dos tercios de MHR

Variáveis	1º tercil (n:54)	2º tercil (n:53)	3º tercil (n:53)	Valor de p
MHR	8,25 ± 1,61	13,11 ± 1,46	21,21 ± 4,30	< 0,001
RNL	2,10 ± 1,35	1,98 ± 0,96	2,31 ± 1,16	0,332
Ponte miocárdica, n(%)	16(%30)	26(%49)	34(%64)	0,002
Gênero Masculino, n(%)	37(%69)	41(%77)	47(%88)	0,041
Hipertensão, n(%)	20(%37)	16(%30)	15(%28)	0,593
Diabetes mellitus, n(%)	8(%15)	10(%19)	6(%11)	0,553
Fumante, n(%)	13(%24)	19(%36)	23(%43)	0,105
Idade	56 ± 11	55 ± 10	49 ± 14	0,006
Contagem de leucócitos, x 10 ³ /L	6,80 ± 1,63	7,80 ± 1,99	8,72 ± 1,88	< 0,001
Hemoglobina, gr/dl	13,5 ± 1,8	14,1 ± 1,5	14,5 ± 1,8	0,011
RDW	14,6 ± 1,9	14,6 ± 1,4	14,7 ± 1,6	0,973
Contagem de plaquetas x 10 ³ /L	250 ± 65	240 ± 76	248 ± 63	0,739
PDW	9,2 ± 1,6	9,1 ± 1,5	9,1 ± 1,6	0,940
Glicose, mg/dl	100 ± 15	101 ± 21	101 ± 21	0,964
Creatinina, mg/dl	0,84 ± 0,17	0,85 ± 0,18	0,86 ± 0,16	0,703
Colesterol LDL, mg/dl	127 ± 31	121 ± 29	111 ± 27	0,020
Colesterol HDL, mg/dl	53 ± 11	43 ± 8	37 ± 8	< 0,001
TG, mg/dl	123 ± 47	153 ± 88	159 ± 104	0,060
Colesterol total, mg/dl	204 ± 40	197 ± 46	179 ± 34	0,004

RDW: do inglês Red Cell Distribution Width. Distribuição dos glóbulos vermelhos; PDW: do inglês Platelet Distribution Width. Distribuição das plaquetas; MHR: Razão cont. de monócitos-colesterol HDL; RNL: razão neutrófilos-linfócitos; TG: triglicérides.

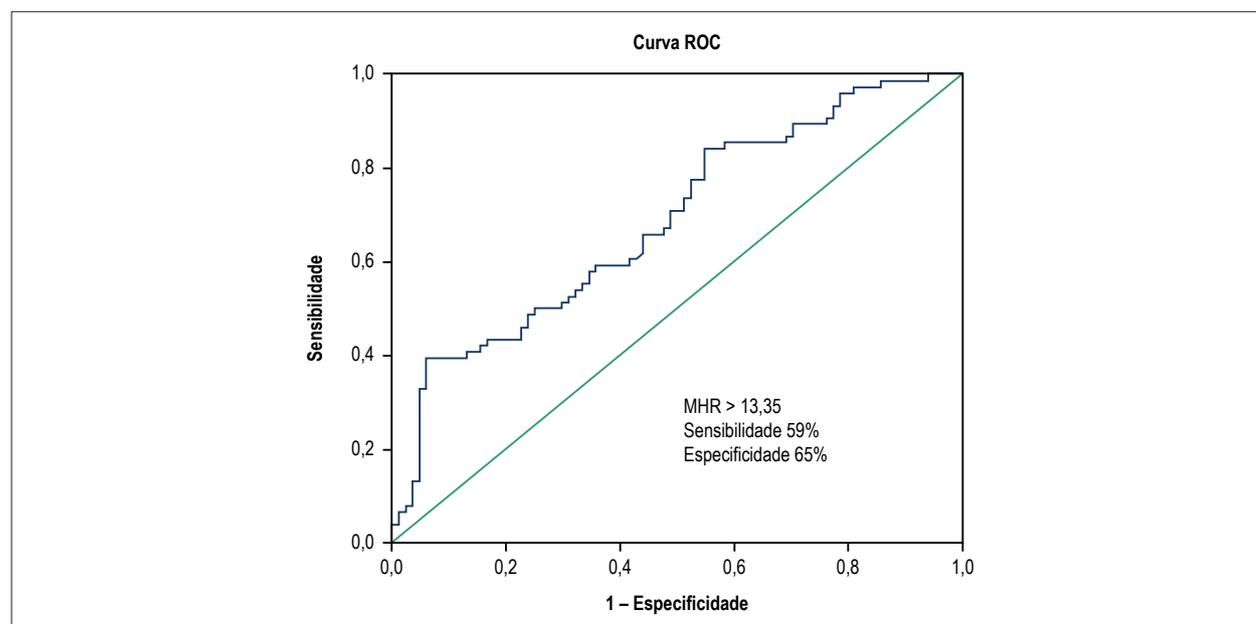


Figura 1 – A análise da curva característica operativa do receptor para a razão monócitos-colesterol da lipoproteína de alta densidade, para prever a presença de ponte miocárdica.

da formação de placa arteriosclerótica.^{13,17} A angiografia coronariana, a ultrassonografia doppler intracoronariana, a ultrassonografia intravascular, o fluxo fracionado de reserva e a angiotomografia computadorizada cardíaca são as principais ferramentas para o diagnóstico da PM coronária.¹⁸

Os monócitos são uma fonte de várias citocinas e moléculas que interagem com as células endoteliais, o que leva a um agravamento das vias inflamatórias.¹⁹ A inflamação desempenha um papel importante no desenvolvimento e progressão da arteriosclerose.¹⁰ O colesterol HDL, que possui propriedades

Tabela 3 – Análise multivariada para detectar variáveis independentes para o diagnóstico de ponte miocárdica

Variáveis	Razão de probabilidade	Intervalo de confiança (%95)	Valor de p
Idade	1,010	0,979 – 1,041	0,540
Gênero	1,273	0,463 – 3,494	0,640
Colesterol total	0,995	0,986 – 1,004	0,288
MHR	1,128	1,055 – 1,207	< 0,001
NLR	1,012	0,750 – 1,367	0,936
Hemoglobina	1,145	0,896 – 1,463	0,278

MHR: Razão cont. de monócitos-colesterol HDL; RNL: razão neutrófilos-linfócitos.

anti-inflamatórias, antioxidantes e antitrombóticas, diminui fortemente a expressão endotelial de moléculas de adesão, e impede o recrutamento de monócitos para a parede arterial.²⁰ Além disso, o colesterol HDL diminui os efeitos pró-inflamatórios e pró-oxidantes dos monócitos, inibindo a migração de macrófagos e a oxidação das moléculas de lipoproteína de baixa densidade (LDL), bem como promovendo o efluxo de colesterol dessas células.²¹ Portanto, parece lógico combinar esses dois parâmetros em uma única proporção, como uma MHR, capaz de refletir o processo de inflamação subjacente. O valor prognóstico da MHR tem sido relatado em várias doenças cardiovasculares.²²⁻²⁴ A MHR demonstrou estar relacionada a eventos cardíacos adversos maiores (MACE), incluindo trombose de stent e mortalidade após a intervenção coronária percutânea (ICP) primária em pacientes com IAM com supra ST.²⁵ Além disso, ela demonstrou ser um novo marcador potencial para a previsão de reestenose convencional.²⁶ Uma importante associação entre os níveis de MHR pré-procedimento e a recorrência de fibrilação atrial após procedimentos de ablação foi demonstrada pelo estudo de Canbolat et al.,²⁴ Também é bem demonstrada a associação da MHR ao fluxo lento coronário e à ectasia coronariana, que são formas diferentes de inflamação e arteriosclerose.^{10,27} Nosso estudo relatou, pela primeira vez, uma importante relação entre a FCM de admissão e a presença de MB. Além disso, e em consonância com estudos anteriores sobre várias doenças cardiovasculares, a MHR foi considerada um marcador independente significativo associado à MB, com moderada sensibilidade e especificidade.

As principais ligações fisiopatológicas entre MHR e PM podem ser a disfunção endotelial e a inflamação. A inflamação não apenas leva à secreção e agregação de monócitos, como também reduz os níveis sanguíneos de colesterol HDL e sua característica anti-oxidativa.¹⁰ O aumento da MHR foi associado à inflamação sistêmica e à disfunção endotelial, e foi definido como um novo marcador prognóstico baseado em inflamação para doenças cardiovasculares.²²⁻²⁴ Em nosso estudo, similarmente a pesquisas anteriores sobre doença cardiovascular, o aumento da MHR foi relacionado com a presença de PM, em cuja fisiopatologia a inflamação desempenha um papel significativo.

Embora estudos prévios tenham demonstrado a associação entre MHR e inflamação sistêmica, descobrimos, no presente estudo, que a MHR está associada à PM. Como é bem sabido, um processo aterosclerótico local está presente em pacientes com PM, particularmente nos segmentos proximal e distal da PM. Acreditamos que a MHR poderia demonstrar não apenas arteriosclerose sistêmica, mas também arteriosclerose local. Alterações locais no segmento proximal da arteriosclerose MB poderiam começar mais cedo do que as alterações sistêmicas.

Existem algumas limitações em nosso estudo. Foi realizado com uma pequena população e é um estudo de centro único. Uma vez que medimos a MHR apenas no início do estudo, as alterações de MHR em série não foram avaliadas. Não foi determinado um valor prognóstico da MHR para PM devido à falta de acompanhamento dos pacientes do estudo. Além disso, o efeito de outros marcadores inflamatórios, como a proteína C-reativa, não foi avaliado devido à falta de registros.

Conclusões

Em conclusão, uma vez que o aumento da MHR é um marcador de inflamação e arteriosclerose, a PM pode ser um dos fatores associados ao aumento da MHR.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Enhos A, Bakshaliyev N; obtenção de dados: Enhos A, Cosansu K, Huyut MA, Bakshaliyev N, Nadir A; análise e interpretação dos dados: Enhos A, Cosansu K, Huyut MA; análise estatística: Turna F; obtenção de financiamento: Enhos A, Cosansu K, Turna F, Karacop E, Nadir A; redação do manuscrito e revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Enhos A, Karacop E, Ozdemir R, Uluganyan 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 da Bezmialem Vakif University sob o número de protocolo 342018. 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. Bourassa MG, Butnaru A, Lespérance J, Tardif JC. Symptomatic myocardial bridges: Overview of ischemic mechanisms and current diagnostic and treatment strategies. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(3):351-9.
2. Reyman HC. *Disertatio de vasis cordis propriis [dissertation]*. Göttingen: Med Diss Univ; 1737.
3. Portmann W, Iwig J. Die intramurale koronarie im angiogramm. *Fortschr Röntgenstr* 1960;92(2):129-133.
4. Bauters C, Chmait A, Tricot O, Lamblin N, Van Belle E, Lablanche JM. Coronary thrombosis and myocardial bridging. *Circulation*. 2002;105(1):130.
5. Rossi L, Dander B, Nidasio GP, Arbustini E, Paris B, Vassanelli C, et al. Myocardial bridges and ischemic heart disease. *Eur Heart J*. 1980;1(4):239-45.
6. Schwarz ER, Klues HG, Vom Dahl J, Klein I, Krebs W, Hanrath P. Functional, angiographic and intracoronary Doppler flow characteristics in symptomatic patients with myocardial bridging: effect of short-term intravenous beta-blocker medication. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27(7):1637-45.
7. Ge J, Erbel R, Rupprecht HJ, Koch L, Kearney P, Gorge G, et al. Comparison of intravascular ultrasound and angiography in the assessment of myocardial bridging. *Circulation*. 1994;89(4):1725-32.
8. Kneale BJ, Stewart AJ, Coltart DJ. A case of myocardial bridging: evaluation using intracoronary ultrasound, Doppler flow measurement, and quantitative coronary angiography. *Heart*. 1996;76(4):374-6.
9. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(9):2045-51.
10. Canpolat U, Çetin EH, Cetin S, Aydin S, Akboga MK, Yayla C, et al. Association of Monocyte-to-HDL cholesterol ratio with slow coronary flow is linked to systemic inflammation. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2016;22(5):476-82.
11. Cockerill GW, Rye KA, Gamble JR, Vadas MA, Barter PJ. High-density lipoproteins inhibit cytokine-induced expression of endothelial cell adhesion molecules. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995;15(11):1987-94.
12. Mohlenkamp S, Hort W, Ge J, Erbel R. Update on myocardial bridging. *Circulation*. 2002;106(20):2616-22.
13. Ishikawa Y, Ishii T, Asuwa N, Masuda S. Absence of atherosclerosis evolution in the coronary arterial segment covered by myocardial tissue in cholesterol-fed rabbits. *Virchows Arch*. 1997;430(2):163-71.
14. Ishii T, Hosoda Y, Osaka T, Imai T, Shimada H, Takami A, et al. The significance of myocardial bridge upon atherosclerosis in the left anterior descending coronary artery. *J Pathol*. 1986;148(4):279-91.
15. Utuk O, Bilge A, Bayturan O, Tikiz H, Tavli T, Tezcan U. Thrombosis of a coronary artery related to the myocardial bridging. *Heart Lung Circ*. 2010;19(8):481-2.
16. Kramer JR, Kitazume H, Proudfit WL, Sones FM Jr. Clinical significance of isolated coronary bridges: benign and frequent condition involving the left anterior descending artery. *Am Heart J*. 1982;103(2):283-8.
17. Masuda T, Ishikawa Y, Akasaka Y, Itoh K, Kiguchi H, Ishii T. The effect of myocardial bridging of the coronary artery on vasoactive agents and atherosclerosis localization. *J Pathol*. 2001;193(3):408-14.
18. Lee MS, Chen CH. Myocardial Bridging: an up-to-date review. *J Invasive Cardiol*. 2015;27(11):521-8.
19. Ancuta P, Wang J, Gabuzda D. CD16+ monocytes produce IL-6, CCL2, and matrix metalloproteinase-9 upon interaction with CX3CL1-expressing endothelial cells. *J Leukoc Biol*. 2006;80(5):1156-64.
20. Cockerill GW, Rye KA, Gamble JR, Vadas MA, Barter PJ. High-density lipoproteins inhibit cytokine-induced expression of endothelial cell adhesion molecules. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995;15(11):1987-94.
21. Farb A, Sangiorgi G, Carter AJ, Walley VM, Edwards WD, Schwartz RS, et al. Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans. *Circulation*. 1999;99(1):44-52.
22. Akboga MK, Balci KG, Maden O, Ertem AG, Kirbas O, Yayla C, et al. Usefulness of monocyte to HDL cholesterol ratio to predict high SYNTAX score in patients with stable coronary artery disease. *Biomark Med*. 2016;10(4):375-83.
23. Akboga MK, Yayla C, Balci KG, Ozeke O, Maden O, Kisacik H, et al. Relationship between serum albumin level and monocyte-to-high-density lipoprotein cholesterol ratio with saphenous vein graft disease in coronary bypass. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;65(4):315-21.
24. Canpolat U, Aytemir K, Yorgun H, Şahiner L, Kaya EB, Çay S, et al. The role of preprocedural monocyte-to high-density lipoprotein ratio in prediction of atrial fibrillation recurrence after cryoballoon-based catheter ablation. *Europace*. 2015;17(12):1807-15.
25. Cetin EH, Cetin MS, Canpolat U, Aydin S, Topaloglu S, Aras D, et al. Monocyte/HDL-cholesterol ratio predicts the definite stent thrombosis after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Biomark Med*. 2015;9(10):967-77.
26. Ucar FM. A potential marker of bare metal stent restenosis: monocyte count -to- HDL cholesterol ratio. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16(1):186.
27. Kundi H, Gok M, Kiziltunc E, Cetin M, Cicekioglu H, Cetin ZG, et al. Relation between monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio with presence and severity of isolated coronary artery ectasia. *Am J Cardiol*. 2015;116(11):1685-9.



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

Novo Marcador para a Presença de Ponte Miocárdica?

A New Marker of Myocardial Bridge?

Paolo Blanco Villela^{1,2} e Gláucia Maria Moraes de Oliveira^{1,2}

Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ),¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Instituto do Coração Edson Saad - UFRJ,² Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Avaliação da Relação entre a Razão de Monócitos para Lipoproteínas de Alta Densidade e a Ponte Miocárdica

As pontes miocárdicas (PM) têm sido associadas à incidência aumentada de eventos cardiovasculares, porém apresentam fisiopatologia ainda não esclarecida, parecendo estar relacionadas com o desenvolvimento de aterosclerose. As razões apontadas são as alterações do fluxo sanguíneo decorrentes da compressão sistólica da artéria coronária acometida que acarretaria alteração na tensão de cisalhamento da parede do vaso, e que poderia agir como fator pró-aterogênico afetando o endotélio do segmento do vaso proximal à PM.¹

Recentemente, Akishima-Fukasawa et al.² avaliaram 150 autopsias de indivíduos sem doença cardiovascular com o objetivo de verificar a influência das PM sobre o desenvolvimento de aterosclerose, identificando a presença de PM em 93 deles. Empregando a histofotometria assistida por computador, os autores observaram maior frequência de estenose luminal nos segmentos proximais relacionados às PM. Utilizando teste de comparação múltipla, relacionaram a presença de fatores de risco como hipertensão, diabetes e dislipidemia, com maior taxa de estenose que ocorreu nos 2,5 cm proximais à PM. Apesar da ausência de avaliação de fluxo, os autores documentaram a associação anatômica entre as lesões ateroscleróticas significativas e as PM.² Podemos especular que essa poderia ser uma das explicações para a incidência aumentada de eventos cardiovasculares em pacientes com PM.

A detecção das PM através de métodos de imagem aumentou com o emprego a tomografia cardíaca computadorizada, que permite avaliações multiplano e tridimensional. Estudos com esse método reportaram uma prevalência que variou de 5% a 76% na dependência da população estudada, do tipo de aparelho empregado e do padrão da PM.^{3,4} No entanto, a disponibilidade desse método para uso clínico é limitada.

Nesta edição da revista Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Enhos et al.⁵ propuseram que uma nova ferramenta para avaliação de inflamação e aterosclerose, a relação entre os monócitos e a lipoproteína de alta densidade – HDL (RMH), poderia estar associada com a aterosclerose nos segmentos proximais das PM. Os autores estudaram 160 pacientes com PM e ausência de lesões coronarianas significativas, e

observaram que um ponto de corte de 13,55 para a RMH apresentou sensibilidade de 59%, especificidade de 65% e área sob a curva ROC de 0,687 (IC 95: 0,606–0,769, $p < 0,001$), sendo um fator independente para a presença das PM na análise multivariada. Os autores atribuíram esses achados à disfunção endotelial e à inflamação.⁵

Os monócitos apresentam papel fundamental na cascata inflamatória e participam ativamente dos processos de formação e progressão da placa aterosclerótica, enquanto as partículas de HDL atuam de maneira contrária, reduzindo a expressão de fator tecidual nos monócitos, dificultando a migração celular e a oxidação do LDL na parede vascular.⁶ Observações realizadas a partir de ensaios bioquímicos permitiram compreender melhor as interações complexas entre monócitos e HDL na aterogênese, e a relação parece ser mais adequada para avaliar inflamação quando comparada às dosagens isoladas de seus componentes.⁶

A RMH foi associada a diversas condições clínicas nas quais a base fisiopatológica inclui o componente inflamatório. Em pacientes com doença coronariana crônica, Korkmaz et al.,⁷ estudaram 301 pacientes com lesões intermediárias que foram submetidos à avaliação funcional por Reserva de Fluxo Fracionada (FFR) e os pacientes que apresentaram $FFR \leq 0,8$ apresentaram também os maiores valores da RMH ($11,6 \pm 3,3$ vs. $12,6 \pm 2,5$).⁷ Em outro estudo, Akboga et al.⁸ avaliaram a relação entre RMH e o escore SYNTHAX. Neste estudo com 1229 pacientes, os maiores valores da RMH foram encontrados naqueles que apresentaram escore igual ou superior a 23, demonstrando associação com carga de doença aterosclerótica, segundo interpretação dos autores.⁸ No estudo de Enhos et al.⁵ os pacientes com doença aterosclerótica conhecida foram excluídos, e como foi encontrada associação positiva entre RHM e PM, o provável elo se dá pela inflamação presente em ambas as condições.

Além de marcador associado ao diagnóstico, a RMH também demonstrou possível associação com prognóstico. Em estudo com 1598 pacientes que apresentaram infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST, o grupo de maior tercil da RHM ($30,1 \pm 10,5$) apresentou maior mortalidade e também maior incidência de eventos cardiovasculares maiores tanto na fase intra-hospitalar, quanto ao longo do seguimento de 5 anos.⁹ Os autores concluíram que a RMH foi preditor independente de prognóstico nesses pacientes.⁹ Achados semelhantes foram encontrados por Cetin et al.¹⁰ em estudo com 2661 pacientes, no qual além da maior RMH ter sido associada com maior mortalidade, foi observado também aumento da taxa de trombose de stent. O estudo de Enhos et al.⁵ não permite conclusões a respeito do prognóstico.

Palavras-chave

Ponte Miocárdica/fisiopatologia; Inflamação; Aterosclerose; Fatores de Risco; Monócitos; Lipoproteínas de Alta Densidade (HDL).

Correspondência: Paolo Blanco Villela •

Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) – R. Prof. Rodolpho P. Rocco, 255 - 8º. andar - Sala 6. CEP 21941-913, Cidade Universitária, RJ – Brasil
E-mail: pbvillela@gmail.com

DOI: 10.5935/abc.20180264

Além da doença coronariana, estudos associaram maiores valores da RMH à nefropatia diabética quando comparados a indivíduos saudáveis e a diabéticos sem proteinúria;¹¹ à presença e gravidade da síndrome metabólica;¹² à presença de ectasias coronarianas;¹³ à síndrome X,¹⁴ e ao tabagismo.¹⁵ Estes dados, embora oriundos de estudos observacionais, sugerem relação entre condições que provocam inflamação vascular e alterações na RMH.

O estudo de Enhos et al.,⁵ apresenta várias limitações, como casuística reduzida proveniente de um único centro, com avaliação da RMH aferida de forma transversal, embora não houvesse diferenças relevantes entre os portadores de PM e os controles quanto aos fatores que sabidamente influenciam a RMH. Por outro lado, não foram avaliadas outras

potenciais causas de alteração dessa relação como realização de atividade física, dieta, tabagismo e a presença de outros processos inflamatórios subjacentes.

Entretanto, o grande valor deste estudo consiste em apresentar evidência de possível associação entre PM e inflamação que precisará ser avaliada de forma longitudinal para verificar sua associação com o aparecimento de desfechos cardiovasculares aumentados em pacientes com PM. Até que esses dados sejam obtidos, não nos parece relevante a realização da aferição dessa relação em pacientes que apresentem PM com objetivo de modificação de abordagem diagnóstica e terapêutica, uma vez que se trata de uma condição benigna na maioria dos casos, com tratamento ainda controverso.

Referências

1. Corban MT, Hung OY, Eshtehardi P, Rasoul-Arzrumly E, McDaniel M, Mekonnen G, et al. Myocardial bridging: contemporary understanding of pathophysiology with implications for diagnostic and therapeutic strategies. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(22):2346-55.
2. Akishima-Fukasawa Y, Ishikawa Y, Mikami T, Akasaka Y, Ishii T. Settlement of stenotic site and enhancement of risk factor load for atherosclerosis in left anterior descending coronary artery by myocardial bridge. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018; 38(6):1407-14.
3. Lee MS, Chen CH. Myocardial bridging: an up to date review. *J Invas Cardiol*. 2015; 27(11):521-8.
4. Tarantini G, Migliore F, Cademartiri F, Fraccaro C, Iliceto S. Left Anterior Descending Artery Myocardial Bridging: A Clinical Approach. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68(25):2887-99.
5. Enhos A, Cosansu K, Huyut MA, Turna F, Karacop E, Bakshaliyev N et al. Assessment of the relationship between monocyte to high-density lipoprotein ratio and myocardial bridge. *Arq Bras Cardiol*. 2019; 112(1):12-17
6. Ganjali S, Gotto AM Jr, Ruscica M, Atkin SL, Butler AE, Banach M, et al. Monocyte-to-HDL-cholesterol ratio as a prognostic marker in cardiovascular diseases. *J Cell Physiol*. 2018; 233(12):9237-46.
7. Korkmaz A, Demir M, Unal S, Yildiz A, Ozyazgan B, Demirtas B, et al. Monocyte-to-high density lipoprotein ratio (MHR) can predict the significance of angiographically intermediate coronary lesions. *Int J Cardiovasc Acad*. 2017; 3(1-2):16-20.
8. Akboga MK, Balci KG, Maden O, Ertem AG, Kirbas O, Yayla C, et al. Usefulness of monocyte to HDL-cholesterol ratio to predict high SYNTAX score in patients with stable coronary artery disease. *Biomark Med*. 2016; 10(4):375-83.
9. Açıköz SK, Açıköz E, Şensoy B, Topal S, Aydoğdu S. Monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio is predictive of in-hospital and five-year mortality in ST-segment elevation myocardial infarction. *Cardiol J*. 2016; 23(5):505-12.
10. Cetin MS, Ozcan Cetin EH, Kalender E, Aydin S, Topaloglu S, et al. Monocyte to HDL cholesterol ratio predicts coronary artery disease severity and future major cardiovascular adverse events in acute coronary syndrome. *Heart Lung Circ*. 2016; 25(11):1077-86.
11. Karatas A, Turkmen E, Erdem E, Dugeroğlu H, Kaya Y. Monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio in patients with diabetes mellitus and diabetic nephropathy. *Biomark Med*. 2018; 12(9):953-9.
12. Uslu AU, Sekin Y, Tarhan G, Canakcı N, Gunduz M, Karagulle M. Evaluation of monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio in the presence and severity of metabolic syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018; 24(5):828-33.
13. Kundi H, Gok M, Kiziltunc E, Cetin M, Cicekcioglu H, Cetin ZG, et al. Relation between monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio with presence and severity of isolated coronary artery ectasia. *Am J Cardiol*. 2015; 116(11):1685-9.
14. Dogan A, Oylumlu M. Increased monocyte-to-HDL cholesterol ratio is related to cardiac syndrome X. *Acta Cardiol*. 2017; 72(5):516-21.



A Dispersão do Intervalo QT Regional como Preditor Precoce de Reperusão em Pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio Pós-terapia Fibrinolítica

Regional QT Interval Dispersion as an Early Predictor of Reperfusion in Patients with Acute Myocardial Infarction after Fibrinolytic Therapy

Gabriel Dotta, Francisco Antonio Helfenstein Fonseca, Maria Cristina de Oliveira Izar, Marco Tullio de Souza, Flavio Tocci Moreira, Luiz Fernando Muniz Pinheiro, Adriano Henrique Pereira Barbosa, Adriano Mendes Caixeta, Rui Manoel Santos Póvoa, Antônio Carlos Carvalho, Henrique Tria Bianco^{ID}

Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: Pacientes com infarto do miocárdico com elevação do segmento-ST atendidos em centros de atendimento primário e tratados de acordo com a estratégia fármaco-invasiva são submetidos à fibrinólise seguida de coronariografia em período de 2-24h. Neste cenário, o conhecimento de marcadores de reperusão como a redução em 50% do segmento-ST é fundamental.

Objetivo: Analisar o desempenho da dispersão do intervalo QT em adição aos critérios clássicos, como marcador precoce de reperusão pós-terapia trombolítica.

Métodos: Estudo observacional com a inclusão de 104 pacientes tratados com tenecteplase (TNKase) e referenciados a hospital de atendimento terciário. A análise dos eletrocardiogramas (ECG) consistiu em mensuração do intervalo QT e sua dispersão nas 12 derivações, e também apenas na região com supradesnivelamento-ST antes e 60min pós-TNKase. A angiografia foi realizada em todos os pacientes com obtenção do fluxo TIMI e Blush da artéria culpada. Foram considerados significantes valores de $p < 0,05$.

Resultados: Observamos aumento da dispersão do intervalo QT, corrigido pela frequência cardíaca, regional (dQTcR) 60min pós-lise ($p = 0,006$) em infartos de parede anterior nos casos com fluxo TIMI 3 e Blush 3 [T3B3(+)]. Adicionando a dQTcR ao critério ECG (redução do ST > 50%) de reperusão, a área sob a curva aumentou para 0,87 [(0,78-0,96), IC95%, $p < 0,001$] em pacientes com fluxo coronário T3B3(+). Nos pacientes com critério de ECG para reperusão e dQTcR > 13 ms a sensibilidade e especificidade foram 93% e 71%, respectivamente, para reperusão em T3B3(+), possibilitando reclassificar 6% dos pacientes com sucesso de reperusão.

Conclusão: Os dados sugerem a dQTcR como instrumento promissor na identificação não invasiva de reperusão na artéria coronária culpada, 60min pós-trombólise. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(1):20-29)

Palavras-chave: Infarto do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST; Eletrocardiografia; Reperusão Miocárdica; Intervenção Coronária Percutânea; Biomarcadores.

Abstract

Background: Patients with ST-elevation acute myocardial infarction attending primary care centers, treated with pharmaco-invasive strategy, are submitted to coronary angiography within 2-24 hours of fibrinolytic treatment. In this context, the knowledge about biomarkers of reperfusion, such as 50% ST-segment resolution is crucial.

Objective: To evaluate the performance of QT interval dispersion in addition to other classical criteria, as an early marker of reperfusion after thrombolytic therapy.

Methods: Observational study including 104 patients treated with tenecteplase (TNK), referred for a tertiary hospital. Electrocardiographic analysis consisted of measurements of the QT interval and QT dispersion in the 12 leads or in the ST-segment elevation area prior to and 60 minutes after TNK administration. All patients underwent angiography, with determination of TIMI flow and Blush grade in the culprit artery. P-values < 0.05 were considered statistically significant.

Results: We found an increase in regional dispersion of the QT interval, corrected for heart rate (regional QTcD) 60 minutes after thrombolysis ($p = 0.06$) in anterior wall infarction in patients with TIMI flow 3 and Blush grade 3 [T3B3(+)]. When regional QTcD was added to the electrocardiographic criteria for reperfusion (i.e., > 50% ST-segment resolution), the area under the curve increased to 0.87 [(0.78-0.96). 95% IC. $p < 0.001$] in patients with coronary flow of T3B3(+). In patients with ST-segment resolution >50% and regional QTcD > 13 ms, we found a 93% sensitivity and 71% specificity for reperfusion in T3B3(+), and 6% of patients with successful reperfusion were reclassified.

Conclusion: Our data suggest that regional QTcD is a promising non-invasive instrument for detection of reperfusion in the culprit artery 60 minutes after thrombolysis. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(1):20-29)

Keywords: ST Elevation Myocardial Infarction; Electrocardiography; Myocardial Reperfusion; Percutaneous Coronary Intervention; Biomarkers.

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

Correspondência: Henrique Tria Bianco •

Disciplina de Cardiologia -Universidade Federal de São Paulo - Rua Loefgren, 1350. CEP 04040-001, Vila Clementino, São Paulo, SP - Brasil

Email: henriquetria@uol.com.br

Artigo recebido em 10/02/2018, revisado em 13/07/2018, aceito em 02/08/2018

DOI: 10.5935/abc.20180239

Introdução

A despeito dos avanços no tratamento, altas taxas de infarto agudo do miocárdio (IAM) ainda são observadas. Desta forma, a reperfusão da “coronária culpada” tornou-se o objetivo principal da terapia nos infartos do miocárdio com elevação do segmento-ST (IAMCST), sendo a reperfusão precoce com a manutenção da permeabilidade arterial, responsáveis pela redução da mortalidade na fase aguda, bem como em médio e longo prazo.^{1,2} Entretanto, quando o fluxo arterial é reestabelecido, o miocárdio permanece “atordoado” devido ao processo de injúria-reperfusão.^{3,4}

A intervenção coronária percutânea (ICP) primária é considerada padrão-ouro no tratamento do IAMCST.⁵ Todavia, quando a ICP não está disponível ou não pode ser oferecida em tempo hábil, a estratégia fármaco-invasiva (EFI) é alternativa de reperfusão, constituída por fibrinólise intravenosa em centros de cuidados primários ou pré-hospitalar, seguida de angiografia e ICP, quando apropriada.⁶⁻⁸ Os critérios clássicos de reperfusão incluem a redução da intensidade ou alívio dos sintomas isquêmicos e a redução da elevação do segmento-ST (maior que 50% na derivação com maior elevação), avaliada em 60 a 90 minutos após a fibrinólise.^{9,10}

Existem alguns aspectos controversos sobre o comportamento do intervalo QT corrigido pela frequência cardíaca (QTc) após o IAMCST. Alguns estudos relataram aumento desta variável na fase aguda e subsequente diminuição pós-reperfusão, e em outros, um aumento do QTc esteve associado à não reperfusão.^{11,12} A dispersão do intervalo QTc (dQTc) esteve reduzida em pacientes com IAM após terapia fibrinolítica bem sucedida e aumentada naqueles com artéria não reperfundida. A redução da dQTc pós-fibrinólise foi preditiva de reperfusão coronária.¹³ Há evidências de que a recanalização após um evento agudo esteja associada à diminuição da dQTc, como observado nos estudos TEAM-2 e TEAM-3.^{14,15} Ao nosso conhecimento, não houve nenhum estudo de dQTc após EFI associado à perfusão angiográfica [fluxos TIMI e Blush] pós-trombólise com tenecteplase (TNKase).

Desta forma, nosso estudo teve como objetivo avaliar o comportamento da dQTc como marcador precoce de reperfusão pós-terapia trombolítica, em adição aos critérios clássicos, em eletrocardiogramas (ECG) pré e 60 min pós-trombólise conforme EFI.

Métodos

Estudo observacional, com dados coletados prospectivamente. O protocolo foi aprovado pelo comitê de ética local e todos os pacientes ou seus representantes legais assinaram termo de consentimento informado.

Casuística

Foram selecionados pacientes com IAMCST atendidos em unidades de pronto-atendimento no município de São Paulo, submetidos a trombólise com TNKase, referenciados a hospital terciário para estudo angiográfico e que apresentaram ou não critério eletrocardiográfico de reperfusão (redução > 50% do supra-desnívelamento do segmento-ST). Foram incluídos apenas pacientes atendidos com diagnóstico de primeiro

infarto e elegíveis para tratamento trombolítico em EFI, e de forma consecutiva. Iniciamos com 110 pacientes, mas seis foram excluídos por razões eletrocardiográficas. Os critérios de exclusão foram as contra-indicações formais para fibrinólise ou condições eletrocardiográficas que pudessem afetar as medidas do intervalo QT, como bloqueio de ramo, fibrilação atrial ou infarto prévio do miocárdio.

Neste estudo foram incluídos, portanto, 104 pacientes de ambos os sexos, com primeiro IAM e tratados com TNKase em centros de cuidados primários de saúde nas primeiras 6h de início de sintomas e referenciados posteriormente à hospital terciário para realização da coronariografia em 2-24 horas após fibrinólise, ou imediatamente se a terapia de resgate fosse necessária. O funcionamento da rede IAMCST de São Paulo foi publicada previamente.^{7,8}

Características clínicas e demográficas da população estudada foram obtidas. Um ecocardiografista experiente e que desconhecia os dados clínicos prévios aferiu a fração de ejeção ventricular no quinto dia pós-IAM de todos os pacientes.

Análise eletrocardiográfica

A análise eletrocardiográfica consistiu de ECGs pré e 60 minutos pós-fibrinólise, em dispositivos certificados e calibrados, com o paciente em posição supina. Dois observadores independentes e que desconheciam as características clínicas dos pacientes interpretaram os ECGs. O critério de reperfusão eletrocardiográfico foi definido pela redução do segmento-ST maior que 50% na derivação com maior elevação do segmento, enquanto que a falha na reperfusão foi definida como redução do segmento-ST inferior a 50% pós 60 minutos da fibrinólise.

O intervalo QT foi medido manualmente usando-se paquímetro digital em um sistema linear sem contato e com resolução de 0,1 mm / 0,01"; precisão de $\pm 0,2$ mm / 0,001" (< 100 mm) e $\pm 0,03$ mm / 0,01" (> 100 - 200 mm) e com índice de repetibilidade de 0,1 mm / 0,01". Os valores obtidos do intervalo QT foram convertidos em milissegundos (ms) e corrigidos para a frequência cardíaca (QTc) pelo método linear de Hodges utilizando a fórmula: $[QTc = QT + 1,75 (RR - 60)]$. Com o propósito de minimizar a variabilidade intra-observador, o valor do intervalo QT foi calculado pela média de três mensurações em complexos QRS consecutivos e em todas as derivações do ECG. Para minimizar a variabilidade inter-observadores, calculou-se o coeficiente de reprodutibilidade de Kappa. O método da tangente foi usado para medir o QT, onde o final da onda T foi definido pelo ponto de interseção da linha tangente, desenhado no ponto de maior inclinação da porção final da onda T com a linha de base.¹⁶ Na presença de onda U, a tangente foi desenhada pelo ponto de contato entre as ondas T e ondas U. Outro aspecto importante foi a exclusão na análise das derivações do ECG onde havia imprecisão em determinar algumas variáveis, notadamente a identificação adequada do intervalo QT.

A dispersão do intervalo QT foi definida como a diferença entre o QT máximo ($QT_{m\acute{a}x}$) e o QT mínimo ($QT_{m\grave{m}n}$) no ECG de 12 derivações. A dispersão regionalizada do intervalo QT (dQTcR) foi calculada como a diferença entre $QT_{m\acute{a}x}$ e $QT_{m\grave{m}n}$ somente nas derivações com elevação do segmento-ST.

Consideramos IAM de parede anterior a elevação do segmento-ST nas derivações DI, aVL, V₁-V₃, ou V₁-V₆; e IAM de outras paredes como “não anterior” para elevação do segmento-ST nas derivações DII, DIII, aVF, e V₅-V₆.

Análises angiográficas

Estudos angiográficos foram realizados em hospital terciário de acordo com o protocolo de EFI descrito previamente. Dois hemodinamicistas independentes, com mais de 15 anos de experiência e sem informações que pudessem influenciar o estudo angiográfico, realizaram as análises de fluxo em nível epicárdico de acordo com a definição de fluxo TIMI,¹⁷ e também a análise de microperfusão miocárdica de acordo com a graduação de Blush.¹⁸ O Blush miocárdico – definido como a densidade de contraste na microcirculação miocárdica (Quadro 1) – foi analisado apenas em pacientes que apresentaram fluxo TIMI grau 3.

Análise estatística

Os dados numéricos foram expressos como média e desvio padrão (DP) para variáveis com distribuição normal, ou como medianas e intervalo interquartil (md e IIQ) para variáveis quantitativas com distribuição não Gaussiana. Para avaliação de normalidade foram utilizados testes como o Shapiro-Wilk e o Kolmogorov-Smirnov, sendo verificadas também a curtose e a assimetria. As variáveis categóricas foram expressas como número (n) e porcentagem (%) e comparadas pelo teste de qui-quadrado de Pearson, ou teste exato de Fisher, quando apropriado. Variáveis contínuas foram comparadas entre grupos por teste *t* de Student para amostras independentes, ou teste de Mann-Whitney, conforme apropriado. Comparações intra-grupo foram feitas pelo teste *t* para amostras relacionadas, ou teste de Wilcoxon. Todos os testes foram bicaudais e um *p* < 0,05 foi considerado estatisticamente significativo. Curvas ROC (*receiver operating characteristic curve*), baseadas na estatística C, foram construídas para determinar o melhor ponto de corte para algumas variáveis e da observância das áreas sob a curva. Todos os testes foram realizados utilizando-se o programa

Statistical Package for Social Sciences (SPSS)[®] versão 17.0, da SPSS Inc, Chicago, IL, EUA.

Resultados

Características da população no período basal

Foram incluídos 104 pacientes atendidos em unidades de atenção primária, com o diagnóstico clínico e eletrocardiográfico de IAMCST, que receberam tratamento com agente fibrinolítico (TNKase) e posterior angiografia coronária em 2-24 horas. As principais características demográficas e clínicas desses pacientes são apresentadas na Tabela 1. O intervalo de idade variou de 35 a 74 anos, com maior prevalência do sexo masculino. O tempo entre o início dos sintomas e o início da terapia trombolítica foi 180 minutos (120-240 minutos) (med e IIQ).

Localização do infarto

IAM foi classificado de acordo com a parede ventricular afetada. Para simplificar a análise estatística, foram agrupados como parede anterior (n = 42) e infartos de parede não anterior (n = 62).

Distribuição do QTc e da dQTc segundo critério de reperfusão pelo ECG

A partir de uma amostra de 104 pacientes, 67 (64%) apresentaram critério de reperfusão eletrocardiográfico. Dois observadores independentes analisaram os traçados eletrocardiográficos, com um coeficiente de concordância Kappa de 0,84. Os pacientes foram categorizados em dois grupos: aqueles com sinais de reperfusão e aqueles sem sinais, considerando apenas a redução do segmento-ST em pelo menos 50%. Valores do QTc e da dQTc pré e pós-fibrinólise são mostrados na Tabela 2. O intervalo QTc e a dQTc nas 12 derivações não diferiram entre os grupos. A dQTcR aumentou nos pacientes com critério de reperfusão pelo ECG. Quando analisado pela parede ventricular afetada, observou-se um aumento significativo na dQTcR em infartos de parede anterior com critério de reperfusão (*p* = 0,023) (Tabela 3).

Tabela 1 – Características clínicas e epidemiológicas dos pacientes (n = 104) no período basal

Idade (anos)	Homens n (%)	DM2 n (%)	HAS n (%)	Dislipidemia n (%)	Tabagistas n (%)	Início dos sintomas (min), m ± DP
55,6 ± 8,78	66 (62,9)	21 (20)	60 (57,1)	36 (34,3)	51 (48,6)	192,16 ± 94,35

Dados expressos como média e desvio padrão (m ± DP), ou número e porcentagem n (%), DM2: diabetes mellitus tipo 2; HAS: hipertensão arterial sistêmica.

Quadro 1 – Definições de perfusão miocárdica (microperfusão) – pela graduação do Blush miocárdico

Grau 0 (sem microperfusão): ruborização miocárdica pelo contraste ausente

Grau 1 (microperfusão mínima): ruborização miocárdica pelo contraste mínima.

Grau 2 (microperfusão parcial): ruborização miocárdica pelo contraste moderada, porém menor que a ruborização obtida na injeção de contraste de uma artéria coronária contralateral ou ipsilateral sem relação com o infarto.

Grau 3 (microperfusão completa): ruborização miocárdica pelo contraste normal, comparável com a ruborização obtida na injeção de contraste de uma artéria coronária contralateral ou ipsilateral sem relação com o infarto.

Adaptado de van 't Hof et al.¹⁸

Tabela 2 – Comportamento do intervalo QT corrigido pela frequência cardíaca (QTc), da dispersão do QTc (dQTc) nas 12 derivações, e somente nas derivações com supradesnívelamento de ST (dQTc regional) entre os grupos com e sem critério eletrocardiográfico de reperfusão

Variável	Com redução do segmento-ST (n = 67)	Valor de p	Sem redução do segmento-ST (n = 37)	Valor de p
QTc (ms), m ± DP	Pré-TNKase 423,79 ± 27,89	0,25	Pré-TNKase 416,10 ± 26,17	0,06
	Pós-TNKase 429,02 ± 44,60		Pós-TNKase 424,86 ± 24,12	
dQTc (ms), md (IIQ)	Pré-TNKase 59,0 (45-84)	0,28	Pré-TNKase 61 (42-73,5)	0,29
	Pós-TNKase 63,0 (47-76)		Pós-TNKase 64 (44,5-90)	
QTcR (ms), ± DP	Pré-TNKase 420,30 ± 26,27	0,12	Pré-TNKase 420,00 ± 30,67	0,24
	Pós-TNKase 430,00 ± 45,70		Pós-TNKase 423,89 ± 31,95	
dQTcR (ms), md (IIQ)	Pré-TNKase 28 (16-44)	0,01	Pré-TNKase 11,5 (23-44)	0,13
	Pós-TNKase 33 ± (20-59)		Pós-TNKase 42 (20-64)	

Dados expressos como média e desvio padrão (m ± DP); mediana e intervalo interquartil, md (IIQ); QTcR: QTc regional, ou seja, QTc na região do infarto (derivações com supra de ST); dQTcR: dispersão do intervalo QTc regional (derivações com supra de ST); TNKase: tenecteplase. Teste t de Student para amostras relacionadas, ou teste de Wilcoxon, conforme apropriado.

Tabela 3 – Comportamento do intervalo QT regional, corrigido pela frequência cardíaca (QTcR), e da dispersão do QTcR em infartos de parede anterior, entre os grupos com e sem redução do segmento-ST, e grupos com e sem TIMI 3 e Blush 3 (n = 42)

	Com redução do segmento-ST n = 23	Valor de p	Sem redução do segmento-ST n = 19	Valor de p
QTcR (ms), m ± DP	Pré-TNKase 428,54 ± 28,24	0,35	Pré-TNKase 419,56 ± 28,44	0,17
	Pós-TNKase 429,75 ± 42,59		Pós-TNKase 424,26 ± 30,55	
dQTcR (ms), md (IIQ)	Pré-TNKase 28 (17,5-51,25)	0,023	Pré-TNKase 21,5 (9,5-39,25)	0,07
	Pós-TNKase 40 (30-66,7)		Pós-TNKase 38,5 (17,5-59)	
	T3B3 (+) n = 18	Valor de p	T3B3 (-) n = 24	Valor de p
QTcR (ms), m ± DP	Pré-TNKase 425,53 ± 28,24	0,26	Pré-TNKase 421,66 ± 28,44	0,70
	Pós-TNKase 439,88 ± 42,59		Pós-TNKase 417,62 ± 30,55	
dQTcR (ms), md (IIQ)	Pré-TNKase 23 (15,75-39,25)	0,006	Pré-TNKase 25 (18-46)	0,07
	Pós-TNKase 38 (24,25-73,0)		Pós-TNKase 42 (21-61)	

Dados são expressos como média e desvio padrão (m ± DP); mediana e intervalo interquartil, md (IIQ); QTcR: média do intervalo QTc regional (parede anterior); dQTcR: dispersão do intervalo QTc regional (parede anterior); TNKase: tenecteplase; T3B3 (+): TIMI fluxo 3 e Blush 3; T3B3 (-): TIMI fluxo < 3 e Blush < 3. Teste t de Student para amostras relacionadas, ou teste de Wilcoxon, conforme apropriado.

Distribuição da dQTc segundo dados da angiografia

Os pacientes foram categorizados de acordo com os escores TIMI e Blush em dois grupos. Pacientes com reperfusão ótima, isto é, fluxo TIMI grau 3 e Blush 3 chamado grupo T3B3 (+); e aqueles com nível TIMI < 3 e Blush < 3 chamado grupo T3B3 (-). A dQTcR para infartos de parede anterior aumentou no grupo com T3B3 (+) na angiografia ($p = 0,006$), mas não nos infartos da parede não anterior ($p = 0,77$). Para descartar a possibilidade de viés de aferição em IAM não anteriores, a dQTcR das derivações unipolares no ECG (V_1-V_6) foi comparada com a dQTcR nas derivações bipolares e não houve diferenças significativas desta variável.

Distribuição do fluxo coronário de acordo com fluxos TIMI/Blush

A distribuição de fluxo da artéria coronária culpada de acordo com os escores TIMI de grau 0, 1, 2 e 3 foi de: 20,2%; 7,7%; 13,5% e 58,7%, respectivamente. Na (Figura 1), podemos observar: (a) a distribuição porcentual dos pacientes de acordo com a classificação de TIMI fluxo associado ao critério eletrocardiográfico de reperfusão (redução do segmento-ST); (b) distribuição dos pacientes, em frequência absoluta, segundo escores de TIMI e Blush (T3B3) e critério eletrocardiográfico de regressão do segmento-ST. Poucos pacientes com fluxo TIMI 3 não apresentaram microperfusão adequada com base no escore de Blush miocárdio. A distribuição do Blush miocárdio 0, 1, 2 e 3 foi respectivamente: 4,9%; 3,3%; 4,9% e 86,9%, em pacientes com fluxo TIMI 3.

Na predição da reperfusão coronária ideal [T3B3 (+)], o critério de reperfusão pelo ECG com análise da dQTc mostrou valor preditivo positivo de 73%, valor preditivo negativo de 89%, sensibilidade de 93% e especificidade de 71%. As características demográficas basais dos pacientes de

acordo com os fluxos TIMI/Blush não foram significativamente diferentes entre os grupos T3B3 (+) e T3B3 (-), com exceção da fração de ejeção ventricular esquerda que estava menor no grupo T3B3 (-) [(52,6 ± 9,8 vs 47,8 ± 8,5; $p = 0,009$)] (Tabela 4). As medidas dos ECGs foram semelhantes entre os ECGs pré e pós-fibrinólise (Tabela 5). As curvas ROC foram construídas para analisar a capacidade de estratificação da dQTcR e determinar o melhor ponto de corte, como mostrado na (Figura 2).

Considerando-se apenas os pacientes em que o critério clássico de reperfusão pelo ECG falhou em distinguir a reperfusão coronária, houve 18 pacientes com diminuição do segmento-ST que não alcançaram reperfusão angiográfica ideal (reperfusão falsa por ECG), e quatro pacientes sem diminuição do ST tiveram fluxo TIMI de grau 3 e Blush 3 (falso resgate). No grupo de falsa reperfusão pelo ECG, não observamos diferença na dQTcR entre ECG pré e pós-lise ($p = 0,46$), como mostrado na (Figura 3). Desta forma, de 104 casos pós-trombólise com TNKase, observamos dados de reperfusão incorreta pelo ECG em 22 casos (21%).

Discussão

O intervalo QT varia entre as derivações do ECG e tem sido considerado um índice de dispersão espacial da recuperação ventricular sinalizando, desta forma, a heterogeneidade da repolarização.¹⁹ Vários estudos mostraram que os pacientes com a dQTc aumentada (aproximadamente > 60 ms) tinham 2 a 3,4 vezes maior risco de mortalidade cardiovascular. Em análise multivariada desses estudos, houve 34% de aumento do risco cardiovascular a cada 17 ms de incremento na dQTc, ou quando superior a 60 ms em pacientes com diabetes com ou sem IAM prévio.²⁰⁻²²

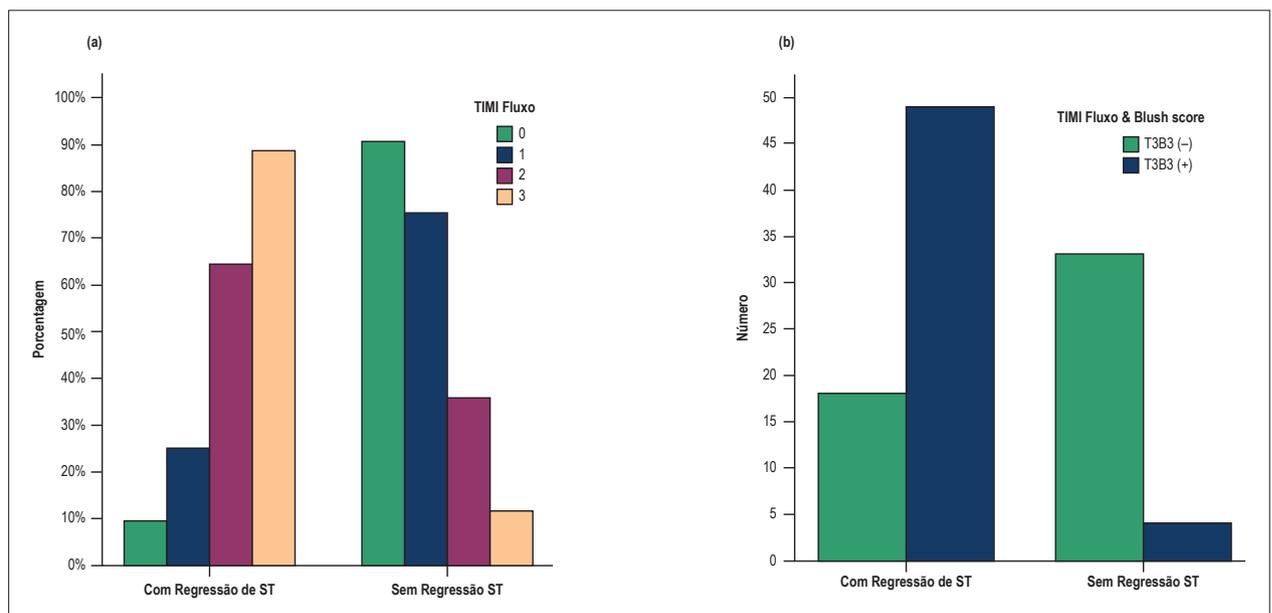


Figura 1 – Distribuição dos pacientes com base no critério de reperfusão eletrocardiográfica clássica (regressão do supra-ST) e no perfil angiográfico do fluxo TIMI na artéria culpada (1a) ou no padrão de perfusão (fluxo TIMI e Blush score); T3B3 (+): pacientes com TIMI 3 e Blush 3; e T3B3 (-): pacientes com TIMI < 3 e Blush < 3 na artéria culpada (1b).

Tabela 4 – Distribuição das características clínicas entre os grupos com ou sem critérios angiográficos de adequada reperfusão, de acordo com fluxo TIMI e escore Blush

Características	T3B3 (+)	T3B3 (-)	Valor de p
	n = 53	n = 51	
Idade (anos): md (IQR)	54 (47-63)	56 (52-62)	0,51
Gênero masculino: n (%)	28 (52,8)	38 (74,5)	0,02
DM2*: n (%)	8 (15,1)	13 (25,5)	0,19
Hipertensão: n (%)	27 (50,9)	33 (64,7)	0,16
Dislipidemia: n (%)	15 (28,3)	21 (41,2)	0,17
Tabagistas, n (%)	24 (45,3)	27 (53)	0,43
Tempo para o início do TNKase, (min): md –IIQ	185 (137-257)	138 (110-240)	0,18
Tempo <180, (min), n (%)	32 (60)	22 (43)	0,12
Fração de ejeção, (%), m ± DP	52,6 ± 9,8	47,8 ± 8,5	0,009
IAM anterior, n (%)	18 (34)	24 (47)	0,17
IAM "não anterior", n (%)	35 (66)	27 (53)	0,17

Os dados são expressos como média e desvio padrão (m ± DP), mediana e intervalo interquartil (md - IIQ), número e porcentagem, n (%); T3B3 (+): grupo com artéria coronária culpada com fluxo TIMI 3 e Blush 3; T3B3 (-): grupo com artéria coronária culpada com fluxo TIMI < 3 ou Blush < 3; DM2*: diabetes mellitus Tipo 2; IAM: infarto agudo do miocárdio; TNKase: tenecteplase. Variáveis categóricas foram comparadas entre os grupos pelo teste do qui-quadrado de Pearson, ou teste exato de Fisher e as variáveis numéricas contínuas comparadas pelo teste t de Student para amostras independentes, ou teste de Mann-Whitney, conforme apropriado.

Tabela 5 – Variáveis eletrocardiográficas medidas antes e após administração de tenecteplase (TNKase) nos pacientes com TIMI 3 e Blush 3 [T3B3 (+)] e TIMI <3 e Blush < 3 [T3B3 (-)] na artéria culpada

Pré-TNKase	T3B3 (+)	T3B3 (-)	Valor de p
N	53	51	
QTc (ms), m ± DP	421,56 ± 28,51	423,29 ± 25,77	0,72
dQTc (ms), md (IIQ)	59 (44-82)	59 (43-81)	0,97
QTcR (ms), m ± DP	418,86 ± 27,01	423,55 ± 30,41	0,38
dQTcR (ms), md (IIQ)	25 (11,5-40)	29 (18-50)	0,09
Pré – TNKase	T3B3 (+)	T3B3 (-)	Valor de p
N	18	24	
dQTcR anterior (ms), md (IIQ)	23 (11,75-39,25)	25 (18-46)	0,65
Pós –TNKase	T3B3 (+)	T3B3 (-)	Valor de p
N	53	51	
QTc (ms), m ± DP	426,90 ± 43,98	431,94 ± 27,47	0,42
dQTc (ms), md (IIQ)	62 (49-75)	66 (40-91)	0,62
QTcR (ms), m ± DP	430,53 ± 44,01	424,14 ± 36,12	0,19
dQTcR (ms), md (IIQ)	33 (20-59)	42 (19-63)	0,71
Pós –TNKase	T3B3 (+)	T3B3 (-)	Valor de p
N	18	24	
dQTcR anterior (ms), md (IIQ)	38 (24,25-73)	42 (21-61)	0,05

Os dados são expressos como média e desvio padrão (m ± DP), mediana e intervalo interquartil (md – IIQ). QTc: média do intervalo QT, corrigido pela frequência cardíaca, nas 12 derivações; dQTc: dispersão do intervalo QTc nas 12 derivações; QTcR: média do intervalo QTc regional em infartos de parede anterior; dQTcR: dispersão do intervalo QTc regional em infartos de parede anterior. Variáveis numéricas contínuas, comparadas pelo teste t de Student para amostras independentes, ou teste de Mann-Whitney, conforme apropriado.

A dQTc varia durante os primeiros dias do IAM. A dQTc aumenta nas primeiras horas e reduz dias depois, sobretudo após tratamento fibrinolítico²³⁻²⁵ ou procedimento de revascularização.^{26,27} A redução da dQTc nos dias seguintes à fibrinólise demonstra a eficácia da terapia.²⁸ Diante da

especulação de que as alterações da dQTc poderiam prever a reperfusão 90 minutos pós fibrinólise, um pequeno estudo com 47 pacientes registrou a dispersão apenas nas derivações precordiais e encontrou uma dQTc maior no grupo com critério de reperfusão pelo ECG. No entanto, dQTc não foi

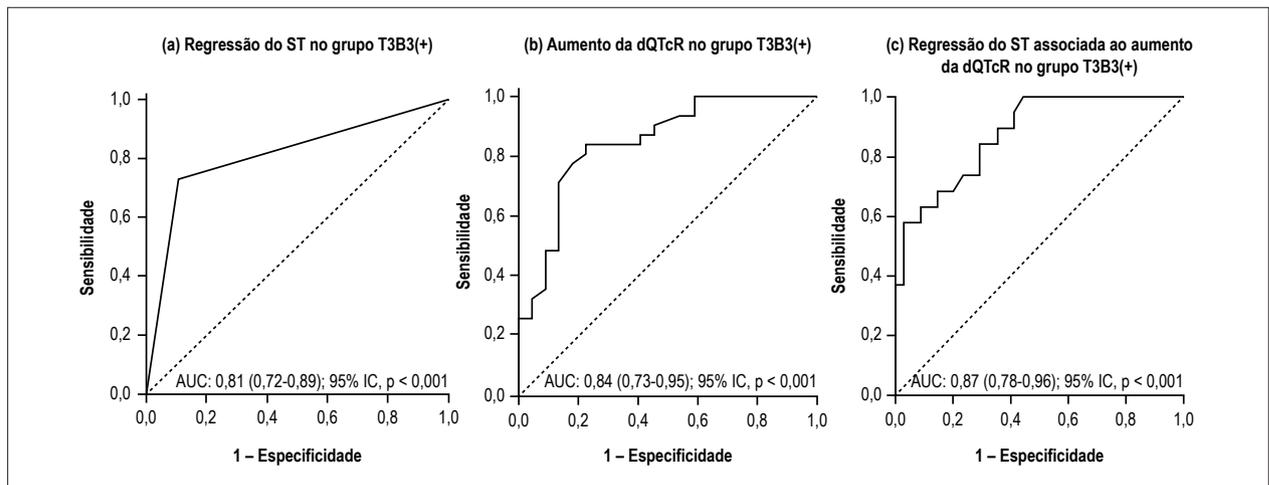


Figura 2 – Curvas ROC para o critério eletrocardiográfico clássico (redução do segmento-ST), dispersão regional do intervalo QT corrigido pela frequência cardíaca (QTc), e associação do critério de redução ST com dispersão regional do intervalo QTc em pacientes com padrão ótimo de reperfusão [T3B3 (+)]. A) nos pacientes com critério clássico de reperfusão pelo ECG obteve-se área sob a curva de 0,81 [(0,72-0,89); IC 95%, p < 0,001] para detectar o fluxo TIMI grau 3 e Blush 3 [T3B3 (+)]; B) o aumento da dQTcR 60 minutos pós-lise mostrou área sob a curva de 0,84 [(0,73-0,95); IC 95%, p < 0,001] para detectar T3B3 (+). Assumindo um ponto de corte da dQTcR > 13 ms obteve-se sensibilidade de 94% e especificidade de 74%; C) a dQTcR aumentada associada ao critério clássico de reperfusão de ECG 60 minutos pós-lise mostrou área sob a curva de 0,87 [(0,78-0,96); IC 95%, p < 0,001] para detectar T3B3 (+). Com o ponto de corte para dQTcR > 13 ms, a sensibilidade foi de 93% e a especificidade de 71%. Foi possível reclassificar seis pacientes (aproximadamente 6%) pelos dados derivados apenas do ECG, validados por critérios angiográficos de reperfusão coronária nesta coorte tratada pela estratégia fármaco-invasiva.

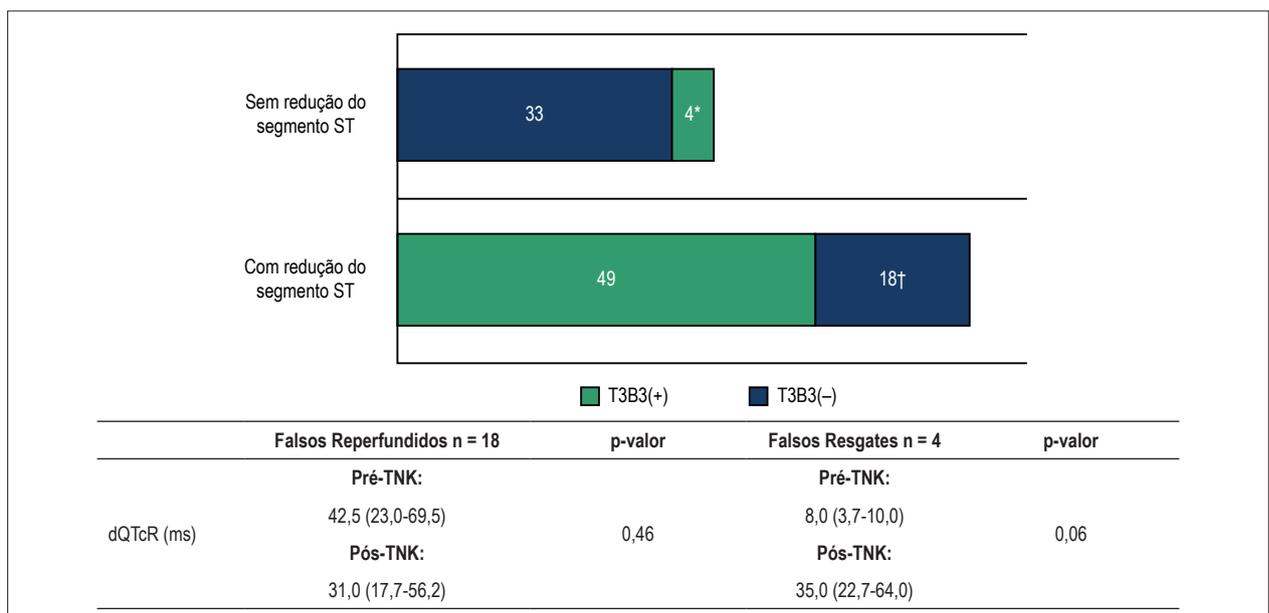


Figura 3 – Comportamento da dQTcR em subgrupos de pacientes com falsa reperfusão ou falso resgate; dados expressos com mediana e intervalo interquartil (m - IIQ); dQTcR: dispersão do intervalo QTc regional; TNK: tenecteplase; T3B3 (+): grupo com artéria coronária culpada com TIMI 3 e Blush 3; T3B3 (-): grupo com artéria coronária culpada com TIMI <3 ou Blush <3. Utilizado teste de Wilcoxon. *Falso resgate: pacientes sem redução do segmento ST e com fluxo coronário e tecidual ótimos [T3B3 (+)]; †Falsa reperfusão: pacientes com redução do segmento ST e sem fluxo coronário e tecidual ótimos [T3B3 (-)]

preditiva de reperfusão angiográfica.²⁹ Uma limitação deste estudo foi o pequeno número de pacientes e a análise da dQTc apenas nas derivações precordiais. Outra análise com 36 pacientes não mostrou diferença da dQTc no grupo com critério de reperfusão pelo ECG no primeiro dia do IAM. Curiosamente, notou-se uma diminuição da dQTc a partir do segundo dia pós-trombólise, particularmente no grupo de infarto de parede anterior.³⁰ Uma análise de seis meses após o IAM também encontrou uma diminuição na dQTc.³¹

Nossos achados indicam um aumento na dQTc no ECG 60 min pós-fibrinólise em pacientes com achados angiográficos de recanalização vascular e tecidual completa (fluxo TIMI 3 e Blush 3), especialmente em infartos de parede anterior. Por conseguinte, novas considerações devem ser feitas. De forma diferente de estudos anteriores com estreptoquinase e alteplase,^{31,32} nosso estudo usou TNKase, ativador recombinante do plasminogênio, específico para fibrina e com melhores resultados de reperfusão coronária. Além disso, incluímos

um número maior de pacientes do que em estudos prévios. A dQTcR nos infartos da parede anterior aumentou significativamente no ECG obtido 60 min pós-lise nos pacientes com reperfusão adequada (TIMI 3 e Blush 3), enfatizando a teoria de que a dQTc após IAM depende de permeabilidade da coronária culpada, bem como da dimensão e localização da parede ventricular acometida.

Um possível mecanismo para explicar nossos achados é baseado nos efeitos do atordoamento cardíaco causado pela injúria de reperfusão. Além disso, existem evidências de processos vasculares, metabólicos, mitocondriais, neuronais, térmicos e elétricos que contribuem para a disfunção pós-reperfusão.³³⁻³⁵ No entanto, o mecanismo exato, a prevenção adequada da lesão de isquemia-reperfusão e, acima de tudo, a correlação com os achados eletrocardiográficos ainda não estão claros na literatura científica.³⁶

Diante da correlação entre as derivações ECG e a área infartada, é possível analisar o padrão de repolarização unicamente na área lesada. O cálculo da dQTcR estima a heterogeneidade da repolarização ventricular na área em risco. Desta forma, a necessidade de uma ferramenta de decisão em relação ao sucesso da terapia fibrinolítica enfatiza a relevância dos marcadores de reperfusão eletrocardiográficos pós-lise. O ECG tem papel crucial e muito mais importante no cenário da EFI do que na ICP primária. A decisão de classificar qual paciente atende aos critérios de reperfusão ou qual deveria ser encaminhado para ICP de resgate deve ser feita rapidamente e em curto período de tempo. Uma questão fundamental é o custo-benefício do sistema e o atraso de tempo ideal entre fibrinólise e ICP. Apesar da grande variação desta janela de tempo nos ensaios clínicos, recomenda-se um intervalo de tempo de 2-24h pós-fibrinólise bem sucedida.³⁷

O critério eletrocardiográfico clássico de reperfusão tem sensibilidade e especificidade, respectivamente, em torno de 60% e 80%.³⁸ Nosso estudo revelou um ganho de sensibilidade e especificidade quando adicionamos a dQTcR à redução do segmento-ST, o que mostra uma possível utilidade do método para estratificar os pacientes de forma mais acurada.

Analisando subgrupos de pacientes que tiveram pelo menos 50% de redução da elevação do segmento-ST e com o estudo angiográfico evidenciando fluxo não adequado [T3B3 (-)], isto é, os pacientes com falsa reperfusão; e os que não reduziram a elevação do segmento-ST, mas demonstraram reperfusão angiográfica [T3B3 (+)], ou seja, os falsos resgates, não encontramos diferença significativa na dQTcR.

Nosso estudo evidenciou aumento de dQTc e dQTcR em infartos de parede anterior, especialmente em pacientes T3B3(+). Conforme demonstrado em outro estudo, a dQTc depende da localização do IAM e maiores dispersões foram observadas na parede anterior em comparação com IAM de parede inferior.³⁹ A grande área de infarto nesse subgrupo deve ter maior influência nos vetores de repolarização do que nos infartos da parede não anterior.

Este estudo indica uma possibilidade de evolução na análise das variáveis eletrocardiográficas, dada a existência de casos discrepantes com a angiografia. O grupo T3B3(-) apresentou pior

fração de ejeção e dQTc aumentada em comparação ao grupo T3B3(+); esse achado também pode ter implicações prognósticas.

Embora a dQTc ainda seja um assunto controverso em eletrocardiologia,⁴⁰ ainda restam questões não esclarecidas na literatura especializada. O estudo do comportamento de variáveis eletrocardiográficas com melhores métodos de medição pode trazer informações interessantes em vários cenários clínicos.

Relevância e limitações

Até o presente momento, não há estudos publicados direcionados especificamente ao comportamento da dQTcR no IAM submetido à EFI. Portanto, nossos dados precisam de validação e replicação em outros estudos. Nossa coorte de pacientes foi relativamente pequena, embora maior do que estudos anteriormente publicados. Ainda é necessário avançar na metodologia de medição do intervalo QT e da repolarização ventricular. A falta de padronização e sistematização na aferição do segmento-ST e onda T na presença de isquemia prejudica a precisão, especialmente no final da onda T. A análise da dQTc nos ECG de seguimento tardio poderia trazer informações interessantes sobre o comportamento desta variável.

Conclusões

Nosso estudo sugere que o aumento da dQTcR parece identificar reperfusão adequada 60 minutos após a fibrinólise, tornando-se um potencial método não invasivo para a avaliação de perfusão regional especialmente nos infartos da parede anterior.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Dotta G, Póvoa RMS, Bianco HT; obtenção de dados: Dotta G, Souza MT, Pinheiro LFM, Barbosa AHP, Carvalho AC; análise e interpretação dos dados: Fonseca FAH, Izar MC, Moreira FT, Pinheiro LFM, Barbosa AHP, Caixeta AM, Póvoa RMS, Carvalho AC, Bianco HT; análise estatística: Fonseca FAH, Izar MC, Bianco HT; redação do manuscrito: Dotta G, Souza MT, Moreira FT; revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Dotta G, Fonseca FAH, Izar MC, Moreira FT, Póvoa RMS, Carvalho AC, Bianco HT.

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 Gabriel Dotta pela Universidade Federal de São Paulo.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de São Paulo sob o número de protocolo 2.000.970. 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. Danchin N, Puymirat E, Steg PG, Goldstein P, Schiele F, Belle L, et al; FAST-MI 2005 Investigators. Five-year survival in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction according to modalities of reperfusion therapy: the French Registry on Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) 2005 Cohort. *Circulation*. 2014;129(16):1629-36.
2. Shavadia J, Zheng Y, Dianati Maleki N, Huber K, Halvorsen S, Goldstein P, et al. Infarct size, shock, and heart failure: does reperfusion strategy matter in early presenting patients with ST-segment elevation myocardial infarction? *J Am Heart Assoc*. 2015;4(8):e002049.
3. Weir RA, McMurray JJ, Velazquez EJ. Epidemiology of heart failure and left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction: prevalence, clinical characteristics, and prognostic importance. *Am J Cardiol*. 2006;97(10A):13F-25F.
4. Schipke JD, Korbmayer B, Schwanke U, Frehen D, Schmidt T, Arnold G. Basal metabolism does not account for high O₂ consumption in stunned myocardium. *Am J Physiol*. 1998;274(3 Pt 2):H743-6.
5. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*. 2003;361(9351):13-20.
6. Avezum Junior A, Feldman A, Carvalho AC, Sousa AC, Mansur A de P, Bozza AE, et al; Brazilian Society of Cardiology. [V Guideline of the Brazilian Society of Cardiology on Acute Myocardial Infarction Treatment with ST Segment Elevation]. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(2 Suppl 1):1-105.
7. Caluza AC, Barbosa AH, Gonçalves I, Oliveira CA, Matos LN, Zeefried C, et al. ST-Elevation myocardial infarction network: systematization in 205 cases reduced clinical events in the public healthcare system. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(5):1040-8.
8. Falcão FJ, Alves CM, Barbosa AH, Caixeta A, Sousa JM, Souza JA, et al. Predictors of in-hospital mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing pharmacoinvasive treatment. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013;68(12):1516-20.
9. Ibáñez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-77.
10. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Lambert Y, et al; STREAM Investigative Team. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013;368(15):1379-87.
11. Nikiforos S, Hatzisavvas J, Pavlides G, Voudris V, Vassilikos VP, Manginas A. QT-interval dispersion in acute myocardial infarction is only shortened by thrombolysis in myocardial infarction grade 2/3 reperfusion. *Clin Cardiol*. 2003;26(6):291-5.
12. Ilkay E, Yavuzkir M, Karaca I, Akbulut M, Pekdemir M, Aslan N. The effect of ST resolution on QT dispersion after interventional treatment in acute myocardial infarction. *Clin Cardiol*. 2004;27(3):159-62.
13. Lopes NH, Grupi C, Dina CH, de Gois AF, Hajjar LA, Ayub B, et al. QT interval dispersion analysis in acute myocardial infarction patients: coronary reperfusion effect. *Arq Bras Cardiol*. 2006;87(2):91-8.
14. Moreno FL, Villanueva T, Karagounis LA, Anderson JL. Reduction in QT interval dispersion by successful thrombolytic therapy in acute myocardial infarction, TEAM-2 Study Investigators. *Circulation*. 1994;90(1):94-100.
15. Karagounis LA, Anderson JL, Moreno FL, Sorensen SG. Multivariate associates of QT dispersion in patients with acute myocardial infarction: primacy of patency status of the infarct-related artery. TEAM-3 Investigators. Third trial of Thrombolysis with Eminase in Acute Myocardial Infarction. *Am Heart J*. 1998;135(6 Pt 1):1027-35.
16. Postema PG, De Jong JS, Van der Bilt IA, Wilde AA. Accurate electrocardiographic assessment of the QT interval: Teach the tangent. *Heart Rhythm*. 2008;5(7):1015-8.
17. TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial. Phase I findings. *N Engl J Med*. 1985;312(14):932-6.
18. van 't Hof AW, Liem A, Suryapranata H, Hoortjé JC, de Boer MJ, Zijlstra F. Angiographic Assessment of Myocardial Reperfusion in Patients Treated With Primary Angioplasty for Acute Myocardial Infarction: Myocardial Blush Grade. *Circulation*. 1998;97(23):2302-6.
19. Horan LG, Flowers NC, Brody DA. Principal factor waveforms of the thoracic QRS complex. *Circ Res*. 1964;15:131-45.
20. de Bruyne MC, Hoes AW, Kors JA, Hofman A, van Bommel JH, Grobbee DE. QTc dispersion predicts cardiac mortality in the elderly: the Rotterdam Study. *Circulation*. 1998;97(5):467-72.
21. Okin PM, Devereux RB, Howard BV, Fabsitz RR, Lee ET, Welty TK. Assessment of QT interval and QT dispersion for prediction of all-cause and cardiovascular mortality in American Indians: the Strong Heart study. *Circulation*. 2000;101(1):61-6.
22. Bianco HT, Izar MC, Póvoa RM, Bombig MT, Fonseca HA, Helfenstein T, et al. Left ventricular hypertrophy and QTc dispersion are predictors of long-term mortality in subjects with type 2 diabetes. *Int J Cardiol*. 2014;176(3):1170-2.
23. Ciolli A, Di Lorenzo M, Bevilacqua U, Lo Sardo G, Tripi M, Fidati R, et al. QT dispersion and early arrhythmic risk during acute myocardial infarction. *G Ital Cardiol*. 1999;29(12):1438-44.
24. Shah CP, Thakur RK, Reisdorff EJ, Lane E, Auferheide TP, Hayes OW. QT dispersion may be a useful adjunct for detection of myocardial infarction in the chest pain center. *Am Heart J*. 1998;136(3):496-8.
25. Glancy JM, Garratt CJ, de Bono DP. Dynamics of QT dispersion during myocardial infarction and ischaemia. *Int J Cardiol*. 1996; 57(1):55-60.
26. Karagounis LA, Anderson JL, Moreno FL, Sorensen SG. Multivariate associates of QT dispersion in patients with acute myocardial infarction: primacy of patency status of the infarct-related artery. TEAM-3 Investigators. Third trial of Thrombolysis with Eminase in Acute Myocardial Infarction. *Am Heart J*. 1998;135(6 Pt 1):1027-35.
27. Chander S, Kumar R, Jorapur V, Desai N, Rao M, Yeragani VK. Effect of mechanical coronary reperfusion on QT dispersion in acute coronary syndrome. *Indian Heart J*. 2005; 57(3):233-6.
28. Kelly RF, Parillo JE, Hollenberg SM. Effect of coronary angioplasty on QT dispersion. *Am Heart J*. 1997;134(3):399-405.

29. Gegeshidze ND, Tabukashvili RI, Tsikarishvili SS, Pagava ZT, Mamaladze GT. Predictor of early thrombolysis in acute coronary syndrome by estimation of the QT interval variability on 12 lead standard electrocardiogram. *Georgian Med News*. 2005;(128):35-7.
30. Gligić B, Romanović R, Raden G, Tavciovski D, Duran P, Obradović S. Relation between QT dispersion and reperfusion in acute myocardial infarct. *Vojnosanit Pregl*. 2003;60(1):19-27.
31. Bodí V, Sanchis J, Navarro A, Plancha E, Chorro FJ, Berenguer A, et al. QT dispersion within the first 6 months after an acute myocardial infarction: relationship with systolic function, left ventricular volumes, infarct related artery status and clinical outcome. *Int J Cardiol*. 2001;80(1):37-45.
32. Rahimi Darabad B, Vatandust J, Pourmousavi Khoshknab MM, Seyed Mohammad Zad MH. Survey of the effect of streptokinase on ventricular repolarization by examining the QT dispersion in patients with acute myocardial infarction in Seyed-Al-Shohada hospital, Urmia. *Glob J Heal Sci*. 2014;6(7 Spec No):74-82.
33. Pomblum VJ, Korbmacher B, Cleveland S, Sunderdiek U, Klocke RC, Schipke JD. Cardiac stunning in the clinic: the full picture. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010;10(1):86-91.
34. Kloner RA. Current state of clinical translation of cardioprotective agents for acute myocardial infarction. *Circ Res*. 2013;113(4):451-63.
35. van der Linde HJ, Van Deuren B, Teisman A, Towart R, Gallacher DJ. The effect of changes in core body temperature on the QT interval in beagle dogs: a previously ignored phenomenon, with a method for correction. *Br J Pharmacol*. 2008;154(7):1474-81.
36. Sinning C, Westermann D, Clemmensen P. Oxidative stress in ischemia and reperfusion: current concepts, novel ideas and future perspectives. *Biomark Med*. 2017;11(11):11031-40.
37. Fernandez-Avilés F, Alonso JJ, Castro-Beiras A, Vázquez N, Blanco J, Alonso-Briales J, et al; GRACIA (Grupo de Análisis de la Cardiopatía Isquémica Aguda) Group. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9439):1045-53.
38. Clemmensen P, Ohman EM, Sevilla DC, Wagner NB, Quigley PS, Grande P, et al. Changes in standard electrocardiographic ST segment elevation predictive of successful reperfusion in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1990;66(20):1407-11.
39. Prenner SB, Shah SJ, Goldberger JJ, Sauer AJ. Repolarization heterogeneity: beyond the QT interval. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(5). pii: e003607.
40. Macfarlane PW, Norrie J; WOSCOPS Executive Committee. The value of the electrocardiogram in risk assessment in primary prevention: experience from the West of Scotland Coronary Prevention Study. *J Electrocardiol*. 2007;40(1):101-9.



Critérios de Reperusão em Pacientes Submetidos à Fibrinólise: É Possível Melhorar?

Reperfusion Criteria in Patients Submitted to Fibrinolysis: Is There Room for Improvement?

Milena Soriano Marcolino¹  e Antonio Luiz Pinho Ribeiro¹

Faculdade de Medicina e Centro de Telessaúde do Hospital das Clínicas - Universidade Federal de Minas Gerais,¹ Belo Horizonte, MG – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: A Dispersão do Intervalo QT Regional como Preditor Precoce de Reperusão em Pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio Pós-terapia Fibrinolítica

Muitos pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCST) procuram atendimento em hospitais sem capacidade para intervenção coronariana percutânea (ICP) e não podem ser submetidos à ICP dentro dos prazos recomendados pela diretriz e, em vez disso, são submetidos à fibrinólise como terapia de reperusão inicial. Medidas rápidas, simples e prontamente disponíveis à beira do leito são de extrema importância para a avaliação oportuna da eficácia da terapia de reperusão logo após a fibrinólise em pacientes com IAMCST,¹ para identificar imediatamente aqueles que necessitam de ICP de resgate.^{2,3}

Em um editorial da *Circulation* em 2001, Gibson,⁴ declarou: “Em um momento de avanços vertiginosos nos métodos diagnósticos, é animador ver que ferramenta útil, simples, não invasiva, amplamente acessível, facilmente reproduzível/aplicada e de baixo custo é o eletrocardiograma (ECG)”.⁴ Essa afirmação ainda é atual. Múltiplos estudos demonstraram melhores resultados em pacientes que conseguiram resolução completa do segmento ST aos 60-90 minutos após a terapia fibrinolítica, e recomenda-se que a ausência de redução > 50% na derivação com maior elevação do segmento ST em 60-90 minutos deve levar a uma forte consideração de angiografia coronariana e ICP de resgate.^{2,3} No entanto, essa medida, combinada com a ausência de arritmias de reperusão 2 horas após o tratamento, tem um valor preditivo positivo de 87% e um valor preditivo negativo de 83% para prever falha de reperusão,^{2,5} indicando que é possível melhorar a precisão.

Na análise bem estruturada de Dotta et al.,⁶ no artigo “Dispersão Regional do Intervalo QT como Preditor Precoce de Reperusão em Pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio após Terapia Fibrinolítica”, publicado nesta edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia,⁶ os resultados reforçaram a afirmação de Gibson. Os autores avaliaram o desempenho da dispersão do

intervalo QT, além dos critérios clássicos de reperusão, como um marcador precoce de reperusão em 104 pacientes com IAMCST de unidades de pronto atendimento em São Paulo submetidos a fibrinólise com tenecteplase (TNK).

O conceito de dispersão do intervalo QT foi introduzido na década de 1990, como método não invasivo para a detecção da heterogeneidade da repolarização ventricular, e estudos prévios mostraram que a redução da dispersão do intervalo QT pós-trombólise foi um preditor independente de reperusão coronariana.⁷ O estudo de Dotta et al.⁶ foi o primeiro a avaliar a dispersão do intervalo QT em pacientes com IAMCST submetidos à estratégia fármaco-invasiva. Os autores observaram um aumento da dispersão regional do intervalo QT corrigido 60 minutos após o TNK no infarto da parede anterior em pacientes com achados angiográficos de recanalização completa (fluxo TIMI 3 e Blush 3). Quando acrescentaram QTcD regional aos critérios eletrocardiográficos para reperusão, a área sob a curva *receiving operator characteristic curve* (ROC) variou de 0,81 (0,72-0,89) a 0,87 (0,78-0,96), demonstrando melhora na capacidade discriminatória.⁶

O estudo tem algumas limitações, a maioria delas reconhecida pelos autores. Essa medida não foi testada em pacientes com bloqueio de ramo, fibrilação atrial ou infarto do miocárdio prévio, uma vez que poderiam comprometer a avaliação de dispersão do intervalo QT. Embora tenha sido observada boa concordância entre examinadores (coeficiente kappa = 0,84),⁶ erros na mensuração manual de intervalos QT são comuns⁸ e, no mundo real, existem diferenças consistentes das medições entre cardiologistas, o que pode comprometer a acuidade da avaliação da dispersão do QT, especialmente em uma situação de emergência como o manejo do infarto do miocárdio.

Para superar essas limitações, os autores comentaram sobre a necessidade de avançar na metodologia para medir o intervalo QT e a repolarização ventricular. O uso de programas informatizados para interpretação automatizada do ECG mostrou bons níveis de precisão para as medições dos intervalos eletrocardiográficos,^{9,10} e pode melhorar a avaliação regional da dispersão do QT. Mais do que nunca, são necessários o desenvolvimento de cálculos automáticos computadorizados e estudos em diferentes populações, com um tamanho amostral maior, a fim de possibilitar a validação externa da associação da dispersão regional do QT aos critérios tradicionais de reperusão na avaliação da reperusão após fibrinólise.

Palavras-chave

Infarto do Miocárdio com Supradesnivelamento ST/mortalidade; Intervenção Coronária Percutânea/economia; Fibrinólise; Terapia Trombolítica/métodos; Fatores de Tempo, Eletrocardiografia/métodos.

Correspondência: Milena Soriano Marcolino •

Faculdade de Medicina da UFMG - Avenida Professor Alfredo Balena, 190 sala 246. CEP 30130-100, Belo Horizonte, MG – Brasil
E-mail: milenamarc@gmail.com

DOI: 10.5935/abc.20180245

Referências

1. de Lemos JA, Braunwald E. ST segment resolution as a tool for assessing the efficacy of reperfusion therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(5):1283-94.
2. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(4):e78-140.
3. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39(2):119-77.
4. Gibson CM. Time is myocardium and time is outcomes. *Circulation.* 2001;104(22):2632-4.
5. Sutton AG, Campbell PG, Price DJ, Grech E, Hall J, Davies A, et al. Failure of thrombolysis by streptokinase: detection with a simple electrocardiographic method. *Heart.* 2000;84(2):149-56.
6. Dotta G, Fonseca FAH, Izar MC, de Souza MT, Moreira FT, Pinheiro LFM, et al. A dispersão do intervalo QT regional como preditor precoce de reperfusão em pacientes com infarto agudo do miocárdio pós-terapia fibrinolítica. *Arq Bras Cardiol.* 2019; 112(1):20-29.
7. Lopes NH, Grupi C, Dina CH, de Gois AF, Hajjar LA, Ayub B, et al. QT interval dispersion analysis in acute myocardial infarction patients: coronary reperfusion effect. *Arq Bras Cardiol.* 2006;87(2):91-8.
8. Murray A, McLaughlin NB, Bourke JP, Doig JC, Furniss SS, Campbell RW. Errors in manual measurement of QT intervals. *Br Heart J.* 1994;71(4):386-90.
9. Salerno SM, Alguire PC, Waxman HS. Competency in interpretation of 12-lead electrocardiograms: a summary and appraisal of published evidence. *Ann Intern Med.* 2003;138(9):751-60.
10. Willems JL, Abreu-Lima C, Arnaud P, van Bommel JH, Brohet C, Degani R, et al. The diagnostic performance of computer programs for the interpretation of electrocardiograms. *N Engl J Med.* 1991;325(25):1767-73.



Treinamento de Vibração de Corpo Inteiro Aumenta o Resgate Miocárdico contra Isquemia Aguda em Ratos Machos Adultos

Whole-Body Vibration Training Increases Myocardial Salvage Against Acute Ischemia in Adult Male Rats

Shahnaz Shekarforoush¹ e Mohammad Reza Naghii²

Islamic Azad University,¹ Arsanjan Branch, Fars – Irã

Sport Physiology Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences,² Teerã – Irã

Resumo

Fundamento: O treinamento com vibração de corpo inteiro (WBV) é um novo programa de treinamento seguro e eficaz, e pode ser seguido pelo público. No entanto, dados sobre a segurança e eficácia da vibração na lesão de isquemia e reperfusão (IR) do miocárdio estão em falta.

Objetivo: Examinar o efeito da WBV na tolerância do miocárdio à lesão aguda por IR em um modelo experimental em ratos.

Métodos: Vinte e quatro ratos Wistar machos foram divididos em 2 grupos: controle e vibração. O treino de vibração consistiu em vibração sinusoidal vertical de corpo inteiro durante 30 min por dia, 6 dias por semana, durante 1 ou 3 semanas (grupos WBV1 e WBV3, respectivamente). Todos os ratos foram submetidos a lesão por IR do miocárdio. O tamanho do infarto do miocárdio e as arritmias induzidas por isquemia foram avaliados. As diferenças entre as variáveis foram consideradas significativas quando $p < 0,05$.

Resultados: Não foram observadas diferenças entre os grupos em relação aos parâmetros hemodinâmicos basais. O tamanho do infarto foi menor no grupo experimental (controle, $47 \pm 2\%$; WBV1, $39 \pm 2\%$; WBV3, $37 \pm 2\%$; $p < 0,05$, vs. controle). A vibração produziu uma diminuição significativa no número e duração das taquicardia ventriculares (TV) em comparação com o valor de controle. Todos os episódios de fibrilação ventricular (FV) nos grupos de vibração foram autolimitados, enquanto 33% dos ratos do grupo controle morreram devido a FV irreversível ($p = 0,02$).

Conclusão: Os dados mostraram que o treinamento com vibração de corpo inteiro aumentou significativamente a tolerância cardíaca à lesão de IR em ratos, como evidenciado pela redução do tamanho do infarto e arritmias cardíacas, e pela facilitação da desfibrilação espontânea. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(1):32-37)

Palavras-chave: Ratos Wistar; Composição Corporal; Vibração; Osteoporose/prevenção e controle; Viscosidade Sanguínea; Isquemia; Doenças Cardiovasculares; Precondicionamento Isquêmico.

Abstract

Background: Whole body vibration training (WBV) is a new training program, which is safe and effective. It can be followed by the public. However, data on the safety and efficacy of vibration on myocardial ischemia reperfusion (IR) injury are lacking.

Objective: To examine the effect of WBV on the tolerance of the myocardium to acute IR injury in an experimental rat model.

Methods: Twenty-four male Wistar rats were divided into control and vibration groups. Vibration training consisted of vertical sinusoidal whole body vibration for 30 min per day, 6 days per week, for 1 or 3 weeks (WBV1 and WBV3 groups, respectively). All the rats were submitted to myocardial IR injury. Myocardial infarct size and ischemia-induced arrhythmias were assessed. Differences between variables were considered significant when $p < 0.05$.

Results: No differences were observed between the groups regarding the baseline hemodynamic parameters. Infarct size was smaller in the experimental group (control, $47 \pm 2\%$; WBV1, $39 \pm 2\%$; WBV3, $37 \pm 2\%$; $p < 0.05$, vs. control). Vibration produced a significant decrease in the number and duration of ventricular tachycardia (VT) episodes compared to the control value. All ventricular fibrillation (VF) episodes in the vibration groups were self-limited, while 33% of the rats in the control group died due to irreversible VF ($p = 0.02$).

Conclusion: The data showed that vibration training significantly increased cardiac tolerance to IR injury in rats, as evidenced by reduction in the infarct size and cardiac arrhythmias, and by facilitating spontaneous defibrillation. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(1):32-37)

Keywords: Rats Wistar; Body Composition; Vibration; Osteoporosis/prevention and control; Blood Viscosity; Ischemia; Cardiovascular Diseases; Ischemic Preconditioning.

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

Correspondência: Shahnaz •

Arsanjan - University Blv. Arsanjan Branch, Islamic Azad University, 7188855989, Shiraz, Fars – Irã

E-mail: sh.shekar@yahoo.com, shek@iaua.ac.ir

Artigo recebido em 20/03/2018, revisado em 19/06/2018, aceito em 23/07/2018

DOI: 10.5935/abc.20180252

Introdução

O treinamento com vibração de corpo inteiro (WBV, do inglês *Whole Body Vibration*) foi recentemente proposto como um método de treinamento com potencial para melhorar a composição corporal e prevenir osteoporose e perda de massa óssea.¹ Nos últimos anos, alguns estudos mostraram que o WBV pode ser um modo de treinamento benéfico em pacientes com esclerose múltipla,² diabetes tipo 2,³ doença pulmonar obstrutiva crônica⁴ e receptores de transplante cardíaco.⁵ Os efeitos do WBV no sistema cardiovascular foram investigados em vários estudos publicados. A diminuição da rigidez arterial após o treinamento com WBV pode reduzir o risco de doença cardiovascular.^{6,7} Um experimento conduzido por Robbins et al.,⁸ mostrou um aumento significativo na velocidade do fluxo sanguíneo sem alterações significativas na frequência cardíaca, pressão arterial ou temperatura periférica da pele. O aumento do volume sanguíneo muscular e a velocidade do fluxo sanguíneo após o exercício vibratório foram atribuídos principalmente ao efeito das vibrações na redução da viscosidade do sangue e aumento de sua velocidade através das artérias.⁹ Esses achados indicam que o WBV pode representar uma forma leve de exercícios para o sistema cardiovascular.¹⁰

A doença cardiovascular (DCV) induzida por isquemia, é a principal causa de morte no mundo todo. A restauração do fluxo sanguíneo, após um período de isquemia, pode desencadear processos patológicos que exacerbam a lesão por isquemia por si só.¹¹ O pré-condicionamento descreve um pré-tratamento ou pré-manejo que é capaz de adaptar o miocárdio ao estresse isquêmico. Já demonstramos algumas intervenções de pré-condicionamento em experimentos anteriores, reduzindo o tamanho do infarto e as arritmias.^{12,13} O efeito cardioprotetor do pré-condicionamento do exercício foi relatado como uma redução no tamanho do infarto em estudos anteriores.^{14,15} Evidências acumuladas indicam que tanto o exercício de curto prazo (isto é, de 1 a 5 dias) quanto de longo prazo (ou seja, de semanas a meses) podem proteger o coração durante uma lesão de isquemia-reperusão (IR). Embora muito se saiba atualmente sobre o pré-condicionamento físico, que seja de nosso conhecimento, o efeito da vibração de corpo inteiro na lesão por IR não foi investigado. Assim, o objetivo deste estudo foi determinar se o exercício de vibração seria capaz de reduzir o tamanho do infarto e a arritmia durante a lesão de IR em um modelo experimental em ratos.

Métodos

Ratos Wistar machos pesando entre 250 e 300 g (10-12 semanas de idade) foram obtidos do Biotério da Shiraz University of Medical Sciences e alojados sob condições padrão com acesso livre a comida e água. A investigação foi aprovada pelo Comitê de Ética da Universidade, de acordo com o Guia para o Cuidado e Uso de Animais de Laboratório.

Desenho Experimental

Um total de 24 ratos foram aleatoriamente alocados para 1 de 3 grupos de tratamento (controle *versus* dois grupos experimentais) através do sorteio de números. O tamanho da amostra (n) foi estabelecido com base em estudos que avaliaram os efeitos do exercício contra lesão do miocárdio por I/R.^{16,17}

Os animais dos grupos de vibração foram colocados em um compartimento acoplado a uma plataforma de vibração (Crazy Fit Massager / Modelo: YD 1002, Union Brilliant Group Co., LTD, Fujian, China). O treinamento de vibração consistiu em um ciclo de 5 min no dia 1, seguido de um ciclo extra de 5 min nas próximas cinco sessões na primeira semana e, então, cada rato foi exposto a vibração sinusoidal vertical por 30 min por sessão (3 ciclos x 10 min) 6 dias por semana durante uma semana (grupo WBV1) ou 3 semanas (grupo WBV3). Os animais tinham um intervalo de descanso 1 a 2 min entre os ciclos. A vibração foi realizada no modo 1 com amplitude de 1 a 10 mm e a uma frequência de 10 a 50 Hz. A velocidade do modo 1 em cada ciclo aumentou gradualmente e depois diminuiu com a mesma tendência dentro de cada período de tempo. Os animais controles permaneceram em suas gaiolas e foram colocados sobre a plataforma de vibração, sem tratamento de vibração. Cada sessão de treinamento foi realizada entre as 8:30 e as 10:00 da manhã.¹⁸

Procedimento Cirúrgico

O protocolo utilizado foi minuciosamente descrito em detalhes em nossa publicação anterior.¹² Resumidamente, 24 horas após a última sessão de treinamento, os animais foram anestesiados e ventilados com ar ambiente enriquecido com oxigênio a uma taxa de 70 respirações por minuto. Um eletrocardiograma de derivação II padrão realizado nos membros foi monitorado e registrado durante todo o experimento. Cateteres foram inseridos na artéria carótida esquerda e veia caudal para monitorização da pressão arterial e infusão da solução de Evans azul, respectivamente. Após a toracotomia, um fio de sutura de seda 6-0 foi passado em torno da artéria coronária descendente anterior esquerda (DAE). Após um período de estabilização de 20 min, a DAE foi ocluída por 30 min de isquemia e liberada por 120 min de reperusão. A temperatura retal foi monitorizada continuamente e mantida a $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$.

Determinação do tamanho do infarto e área em risco

Ao final da reperusão, a DAE foi novamente ocluída e 1 mL de solução a 2% de corante Evans Blue (Sigma, St. Louis, MO) foi injetado na veia caudal para identificar a área não perfundida, também conhecida como área em risco (AER), da área perfundida. Os ratos foram então mortos por overdose de pentobarbital e os seus corações foram removidos e congelados durante uma hora. Os átrios e o ventrículo direito foram removidos e o ventrículo esquerdo foi cortado em fatias transversais de 2 mm de espessura do ápice até a base. As amostras de tecido foram então incubadas com uma solução a 1% de cloreto de 2,3,5-trifeniltetrazólio (Sigma) durante 20 min a 37°C e subsequentemente fixadas em formalina tamponada com fosfato a 10% durante uma hora.

O miocárdio viável foi corado em vermelho pelo cloreto de trifeniltetrazólio, enquanto o miocárdio necrótico mostrou coloração amarelo pálido. Em cada fatia, as áreas em risco e as áreas infartadas foram determinadas por planimetria computadorizada utilizando um software de análise de imagens (Image Tool, University of Texas, San Antonio, TX). O tamanho do infarto (TI) foi expresso como porcentagem da AER (TI/AER).¹²

Avaliação de arritmias ventriculares

As arritmias ventriculares induzidas por isquemia foram determinadas de acordo com as convenções de Lambeth,¹⁹ incluindo batimento ectópico ventricular como complexos ventriculares prematuros (CVPs), taquicardia ventricular (TV) como uma série de quatro ou mais batimentos ventriculares prematuros consecutivos a uma taxa mais rápida que a taxa sinusal de repouso, e fibrilação ventricular (FV) como um sinal para o qual a deflexão do QRS individual não pode mais ser distinguida uma da outra. Formas complexas (bigemínia e salvas) foram adicionadas à contagem de CVPs e não analisadas separadamente. A fim de determinar a incidência de TV e FV, elas foram registradas como ocorrendo ou não ocorrendo durante os primeiros 30 minutos de isquemia em cada grupo.

Análises estatísticas

Salvo indicação em contrário, os resultados foram expressos como média \pm desvio padrão. Todos os dados foram processados com o pacote estatístico SPSS 16.0 para a versão Windows. A normalidade das distribuições foi verificada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. O teste exato de Fisher (Qui-quadrado) foi utilizado para analisar a incidência de TV e FV. A análise basal, de isquemia e de reperfusão da FC e PA foi feita por medidas repetidas de análise de variância (ANOVA). Os outros dados foram analisados utilizando-se ANOVA unidirecional e as diferenças significativas foram analisadas pelo teste post-hoc de Tukey. As diferenças entre os grupos foram consideradas significativas ao nível de $p < 0,05$.

Resultados

Parâmetros hemodinâmicos

A Tabela 1 resume os dados hemodinâmicos. Não houve diferenças significativas nos valores basais para frequência cardíaca (FC) e pressão arterial média (PAM) entre os grupos. A isquemia causou uma redução acentuada na pressão arterial, sem qualquer efeito significativo sobre a FC nos grupos. A PAM foi quase restaurada ao nível basal durante o período de reperfusão.

Tamanho do infarto

A Figura 1 mostra AER e TI após 30 min de isquemia regional e 120 min de reperfusão. Não houve diferença acentuada na relação AER/VE entre os grupos ($p = 0,92$).

O tamanho do infarto foi de $47 \pm 5\%$ no grupo controle. WBV1 ou WBV3 resultaram em um menor tamanho de infarto, isto é, $39 \pm 5\%$ e $37 \pm 5\%$ ($p = 0,047$ e $p = 0,009$ vs. os controles), respectivamente.

Arritmias induzidas por isquemia

A Tabela 2 representa o número de episódios de CVPs, TVs e FVs e sua duração durante o período isquêmico de 30 minutos. As arritmias ocorreram após aproximadamente 5 a 7 minutos de isquemia. O número de CVPs diminuiu de forma não significativa nos grupos experimentais ($p = 0,702$). A vibração produziu uma diminuição significativa no número e na duração das TVs em comparação ao valor de controle. A duração média da FV reversível no grupo WBV3 foi reduzida de $32,3 \pm 19,4$ s no grupo controle para $13,7 \pm 10,3$ s (como uma tendência não significativa). Embora os episódios de FV mais longos nos grupos de vibração tenham durado até 116 s, todos os episódios de FV foram autolimitados. No entanto, o maior episódio de FV não-fatal observado no grupo controle foi 87 s. e 33% dos ratos morreram devido a FV irreversível ($p = 0,02$). A ocorrência (% de incidência por grupo) de TV durante 30 min de isquemia foi de 100, 100 e 88% ($p = 0,35$) e a ocorrência de FV foi 75, 63 e 50% nos grupos controle, WBV1 e WBV3, respectivamente ($p = 0,58$).

O número de complexos ventriculares prematuros (CVPs), os episódios e duração da taquicardia ventricular (TV) e fibrilação ventricular (FV) são apresentados como médias \pm EPM. * $p < 0,05$ e ** $p < 0,01$ em comparação com o grupo controle. Cont: controle; WBV1: treinamento de vibração de corpo inteiro por uma semana; WBV3: treinamento de vibração de corpo inteiro por 3 semanas.

Discussão

Há três principais achados do presente estudo. Primeiro, a WBV causou uma diminuição significativa no TI após 30 min de isquemia e 120 min de reperfusão. Em segundo lugar, a WBV teve um efeito protetor na arritmia induzida por isquemia. Terceiro, todos os episódios de FV foram autolimitados nos grupos vibratórios, portanto a vibração melhorou a mortalidade relacionada à arritmia.

Existem resultados conflitantes em relação ao efeito da WBV na PA e na FC. A realização de exercícios dinâmicos em uma plataforma de vibração vertical (30-35 Hz, 2 mm) por 12 semanas resultou em diminuição da pressão arterial

Tabela1 – Parâmetros hemodinâmicos nos grupos experimentais

Grupo	Basal		Isquemia		Reperfusão	
	FC	PAM	FC	PAM	FC	PAM
Cont	346 \pm 48	113 \pm 21	349 \pm 51	100 \pm 15* (0,04)	361 \pm 44	107 \pm 17
WBV1	373 \pm 41	114 \pm 7	385 \pm 25	97 \pm 8** (0,001)	383 \pm 26	107 \pm 13
WBV3	376 \pm 26	107 \pm 15	372 \pm 18	91 \pm 7* (0,01)	378 \pm 27	108 \pm 15
Valor de p	0,282	0,670	0,130	0,267	0,399	0,996

Obs: Dados apresentados como média \pm DP (P-valor). FC: frequência cardíaca; PAM: pressão arterial média. Cont: controle; WBV1: treinamento de vibração de corpo inteiro por uma semana; WBV3: treinamento de vibração de corpo inteiro por 3 semanas. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ comparado ao valor basal.

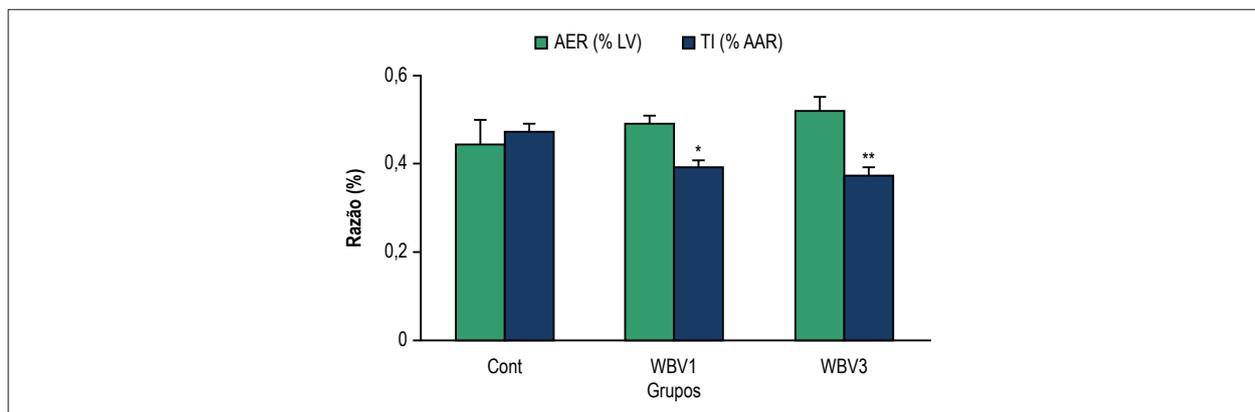


Figura 1 – Tamanho do infarto (TI) e área em risco (AER) após 30 min de isquemia e 120 min de reperfusão em ratos. VE = ventrículo esquerdo; * $p < 0,05$ e ** $p < 0,01$ em comparação com o grupo controle. Cont: controle; WBV1: treinamento de vibração de corpo inteiro por uma semana; WBV3: treinamento de vibração de corpo inteiro por 3 semanas.

Tabela 2 – Incidência e duração de arritmias ventriculares durante 30 min de isquemia

Grupos	CVP (n)	TV		FV	
		Episódios	Duração	Episódios	Duração
Cont	283 ± 50	31 ± 4	70 ± 14	2,0 ± 0,9	32,3 ± 19,4
WBV1	271 ± 32	17 ± 1 [†]	54 ± 19	2,3 ± 0,8	33,2 ± 17,9
WBV3	229 ± 55	13 ± 3 ^{††}	12 ± 4 [†]	1,0 ± 0,6	13,7 ± 10,3
Valor de p	0,702	0,002	0,018	0,559	0,475

CVP: complexos ventriculares prematuros; TV: taquicardia ventricular; FV: fibrilação ventricular; WBV1: treinamento de vibração de corpo inteiro por uma semana; WBV3: treinamento de vibração de corpo inteiro por 3 semanas.

sistólica em pacientes com diabetes tipo 2.²⁰ O estudo de Figueroa et al. mostrou que 6 semanas de WBV diminuíram a rigidez arterial e a pressão arterial sistólica em mulheres normotensas jovens com sobrepeso / obesidade.⁷

Diferentemente desses resultados, foi demonstrado que uma sessão de exercícios com vibração aumentou a pressão arterial sistólica e diastólica e o volume sistólico em comparação com o exercício sem vibração em adultos sedentários.²¹ Em contraste, alguns pesquisadores relataram que a WBV não teve efeito sobre a pressão arterial sistólica e diastólica, o que é similar aos resultados do nosso estudo.^{6,8,22} Esses resultados conflitantes podem ser explicados pelas diferentes condições experimentais, incluindo a duração do tratamento e, possivelmente, a heterogeneidade do estado de saúde dos participantes nos diferentes estudos.

O modelo de isquemia-reperfusão nos animais experimentais fornece uma opção para avaliar a ocorrência de arritmias induzidas por isquemia e tamanho do infarto após uma intervenção. Posa et al. demonstraram que 6 semanas de exercício voluntário foi fator protetor contra lesão de IR, reduzindo o tamanho do infarto do miocárdio.²³

Um achado importante é que em vários dias de exercício também podem reduzir o dano miocárdico devido à lesão de IR.²⁴ Estudos demonstraram que o exercício regular aumenta a capacidade antioxidante no coração, o que pode minimizar o estresse oxidativo após IR.²⁵ Durante todas as atividades esportivas, forças aplicadas externamente induzem vibrações dentro dos

tecidos do corpo.¹⁰ A WBV tem sido proposta como uma alternativa eficiente aos exercícios de intensidade moderada.²⁶

Embora estudos recentes tenham sugerido que a WBV leva a melhorias em vários desfechos de saúde, incluindo densidade mineral óssea,²⁷ força muscular ou aptidão cardiovascular,²⁸ nenhuma pesquisa foi realizada até o momento para avaliar os efeitos da lesão de IR.

O presente estudo demonstrou que a WBV é capaz de reduzir o tamanho do infarto do miocárdio e arritmia induzida por isquemia durante lesão de IR em ratos. Durante o infarto do miocárdio, as arritmias ventriculares, como TV e FV, são a causa mais importante de mortalidade.²⁹

Não houve diferença na relação AER / VE entre os animais controle e vibratório, indicando que todos os animais sofreram um grau comparável de área isquêmica. Portanto, a redução do tamanho do infarto e arritmia em animais tratados com vibração foi devido ao efeito do treinamento. Há dois tipos de FV: uma FV sustentada (FVS) que nunca termina espontaneamente e requer desfibrilação elétrica e uma FV transitória (FVT) que termina sozinha e reverte espontaneamente para um ritmo sinusal. Embora tenha sido acreditado por muitos anos que a FVT aparece apenas em pequenos mamíferos (ratos, porquinhos-da-índia e coelhos), não foram encontradas diferenças na massa muscular cardíaca, frequência cardíaca e duração do potencial de ação entre animais com FVT e aqueles com FVS. O desacoplamento intercelular durante a isquemia, provavelmente devido a um aumento nos íons

Ca²⁺ e H⁺ intracelulares, ou uma diminuição no AMPc intracelular pode levar à FVS. Portanto, qualquer intervenção desfibriladora deve evitar o desacoplamento intercelular, muito provavelmente aumentando a concentração intracelular de AMPc, diminuindo o [Ca²⁺]_i elevado ou evitando a sobrecarga de Ca²⁺.³⁰ Os resultados do presente estudo sugerem que todos os episódios de FV foram autolimitados nos grupos de vibração. Assim, o treinamento com vibração poderia reduzir o risco de morte súbita durante a isquemia, tanto pela atenuação da arritmia induzida por isquemia quanto pela facilitação da desfibrilação espontânea. O exato mecanismo da ação através do qual a vibração reduz a incidência de episódios fatais de FV não pode ser diretamente avaliado por nosso estudo. No entanto, o aumento do limiar de fibrilação ventricular em corações treinados durante a isquemia regional aguda foi demonstrado em estudos anteriores.³¹ Além disso, foi relatado que o treinamento físico aumenta o nível de AMPc³² e melhora a função dos cardiomiócitos e controle do Ca²⁺ diastólico em ratos com insuficiência cardíaca pós-infarto.^{33,34} Vários estudos também mostraram uma correlação positiva entre o tamanho do infarto e a ocorrência de arritmias ventriculares graves.^{35,36}

Atualmente, o treinamento físico foi introduzido como o único método prático de fornecer cardioproteção contra lesão de IR. Se a proteção induzida por vibração for quase tão eficaz quanto o exercício, ela poderia ser uma alternativa ao treinamento físico, especialmente para aqueles que não conseguem realizar exercícios tradicionais. O delineamento dos mecanismos mediando a proteção induzida pela vibração contra a lesão de IR é algo importante e pode levar ao desenvolvimento de abordagens farmacológicas ou moleculares contra doenças cardiovasculares.

Limitações do estudo

Uma das limitações do presente estudo é que ele foi realizado em ratos. Embora o grande número de estudos com animais tenha conduzido e contribuído muito para nosso entendimento dos mecanismos das doenças, seus achados para prever a eficácia de estratégias em humanos permaneceram controversos.^{37,38} Portanto, os resultados precisam ser confirmados por futuro ensaios clínicos realizados em seres humanos.

A frequência, amplitude e tempo de exposição dos indivíduos à vibração são variações importantes em ensaios clínicos e experimentais. Entretanto, devido à falta de conhecimento sobre os protocolos de treinamento ideais, o método foi baseado na metodologia disponível em nosso laboratório. O método proposto mostrou que é eficaz na melhoria do estado de saúde

ao influenciar os fatores de risco para doença cardiovascular (DCV).^{18,39} Recomendamos avaliar os vários esquemas de vibração na lesão de IR em estudos futuros.

Conclusões

Os presentes dados experimentais fornecem novas evidências de que o treinamento de vibração pode aumentar a tolerância cardíaca à lesão de IR em um modelo de infarto em rato *in vivo*. Ele reduz o tamanho do infarto e arritmias induzidas por isquemia e melhora a mortalidade relacionada à arritmia pela redução de episódios fatais de FV e pela facilitação da desfibrilação espontânea. O achado de que o treinamento de vibração aumenta a resistência miocárdica à FV neste modelo oferece suporte experimental para os dados epidemiológicos associando o treinamento físico com a diminuição da morte súbita cardíaca. No entanto, mais evidências devem ser obtidas a esse respeito.

Agradecimento

O presente trabalho recebeu suporte financeiro da Arsanjan Branch, Islamic Azad University.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, redação do manuscrito e revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Shekarforoush S, Naghii MR; obtenção de dados, análise e interpretação dos dados, análise estatística e obtenção de financiamento: Shekarforoush S.

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 pela Comissão de Ética em Experimentação Animal do Islamic Azad University, Arsanjan Branch sob o número de protocolo 13940215.

Referências

1. Gilsanz V, Wren TA, Sanchez M, Dorey F, Judex S, Rubin C. Low-level, high-frequency mechanical signals enhance musculoskeletal development of young women with low BMD. *J Bone Miner Res*. 2006;21(9):1464-74.
2. Santos-Filho SD, Cameron MH, Bernardo-Filho M. Benefits of whole-body vibration with an oscillating platform for people with multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler Int*. 2012;2012:274728.
3. Behboudi L, Azarbayjani MA, Aghaalienejad H, Salavati M. Effects of aerobic exercise and whole body vibration on glycaemia control in type 2 diabetic males. *Asian J Sports Med*. 2011;2(2):83-90.
4. Gloeckl R, Heinzemann I, Kenn K. Whole body vibration training in patients with COPD: a systematic review. *Chron Respir Dis*. 2015;12(3):212-21.
5. Crevenna R, Fialka-Moser V, Rödler S, Keilani M, Zöch C, Nuhr M, et al. Safety of whole-body vibration exercise for heart transplant recipients. *Phys Rehab Kur Med*. 2003;13(5):286-90.
6. Lai CL, Chen HY, Tseng SY, Liao WC, Liu BT, Lee MC, et al. Effect of whole-body vibration for 3 months on arterial stiffness in the middle-aged and elderly. *Clin Interv Aging*. 2014 May 12;9:821-8.

7. Figueroa A, Gil R, Wong A, Hooshmand S, Park SV, Vicil F, et al. Whole-body vibration training reduces arterial stiffness, blood pressure and sympathovagal balance in young overweight/obese women. *Hypertens Res*. 2012;35(6):667-72.
8. Robbins D, Yoganathan P, Goss-Sampson M. The influence of whole body vibration on the central and peripheral cardiovascular system. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2014;34(5):364-69.
9. Kersch-Schindl K, Grampp S, Henk C, Resch H, Preisinger E, Fialka-Moser V, et al. Whole-body vibration exercise leads to alterations in muscle blood volume. *Clin Physiol*. 2001;21(3):377-82.
10. Cardinale M, Wakeling J. Whole body vibration exercise: are vibrations good for you? *Br J Sports Med*. 2005;39(9):585-9.
11. Kalogeris T, Baines CP, Krenz M, Korhuis RJ. Cell biology of ischemia/reperfusion injury. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2012;298:229-317.
12. Shekarfroush S, Foadoddini M. Cardiac effects of cupping: myocardial infarction, arrhythmias, heart rate and mean arterial blood pressure in the rat heart. *Chin J Physiol*. 2012;55(4):253-8.
13. Shekarfroush S, Safari F. Lactation protects against myocardial ischemia-reperfusion injury in rats. *Acta Physiol Hung*. 2015;102(4):372-9.
14. Kavazis AN. Exercise preconditioning of the myocardium. *Sports Med*. 2009;39(11):923-35.
15. Parra VM, Macho P, Sanchez G, Donoso P, Domenech RJ. Exercise preconditioning of myocardial infarct size in dogs is triggered by calcium. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2015;65(3):276-81.
16. Brown DA, Lynch JM, Armstrong CJ, Caruso NM, Ehlers LB, Johnson MS, et al. Susceptibility of the heart to ischaemia-reperfusion injury and exercise-induced cardioprotection are sex-dependent in the rat. *J Physiol*. 2005;564(Pt 2):619-30.
17. Venditti P, Masullo P, Di Meo S, Agnisola C. Effects of prolonged aerobic exercise on myocardial responses to ischaemia-reperfusion in the rat. *Exp Physiol*. 2001;86(3):341-8.
18. Naghii MR, Hedayati M. Whole body vibration as a safe exercise training method induces no impaired alterations on rat plasma antioxidant biomarkers. *Acta Physiol Hung*. 2013;100(3):321-8.
19. Walker MJ, Curtis MJ, Hearse DJ, Campbell RW, Janse MJ, Yellon DM, et al. The Lambeth Conventions: guidelines for the study of arrhythmias in ischaemia infarction, and reperfusion. *Cardiovasc Res*. 1988;22(7):447-55.
20. Baum K, Votteler T, Schiab J. Efficiency of vibration exercise for glycemic control in type 2 diabetes patients. *Int J Med Sci*. 2007;4(3):159-63.
21. Dias T, Polito M. Acute cardiovascular response during resistance exercise with whole-body vibration in sedentary subjects: a randomized cross-over trial. *Res Sports Med*. 2015;23(3):253-64.
22. Salari NM, Movaseghi F. Effect of Whole Body Vibration Training on Blood Pressure and Heart Rate in Iranian Inactive Middle-aged Women. *Int J Sport Stud*. 2014;4(7):756-9.
23. Posa A, Szabo R, Kupai K, Barath Z, Szalai Z, Csonka A, et al. Cardioprotective effects of voluntary exercise in a rat model: role of matrix metalloproteinase-2. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:876805.
24. Quindry JC, Hamilton KL. Exercise and cardiac preconditioning against ischemia reperfusion injury. *Curr Cardiol Rev*. 2013;9(3):220-9.
25. Tao L, Bei Y, Zhang H, Xiao J, Li X. Exercise for the heart: signaling pathways. *Oncotarget*. 2015;6(25):20773-84.
26. Maddalozzo GF, Iwaniec UT, Turner RT, Rosen CJ, Widrick JJ. Whole-body vibration slows the acquisition of fat in mature female rats. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(9):1348-54.
27. Gusi N, Raimundo A, Leal A. Low-frequency vibratory exercise reduces the risk of bone fracture more than walking: a randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2006; Nov 30;7:92.
28. Bogaerts AC, Delecluse C, Claessens AL, Troosters T, Boonen S, Verschueren SM. Effects of whole body vibration training on cardiorespiratory fitness and muscle strength in older individuals (a 1-year randomised controlled trial). *Age Ageing*. 2009;38(4):448-54.
29. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S. *Harrison's principles of internal medicine*. 18th ed. New York: The McGraw- Hill; 2011.
30. Tribulova N, Manoach M. Factors determining spontaneous ventricular defibrillation. *Exp Clin Cardiol*. 2001;6(2):109-13.
31. Noakes TD, Higginson L, Opie LH. Physical training increases ventricular fibrillation thresholds of isolated rat hearts during normoxia, hypoxia and regional ischemia. *Circulation*. 1983;67(1):24-30.
32. Ray Hamidie RD, Yamada T, Ishizawa R, Saito Y, Masuda K. Curcumin treatment enhances the effect of exercise on mitochondrial biogenesis in skeletal muscle by increasing cAMP levels. *Metabolism*. 2015;64(10):1334-47.
33. Kemi OJ, MacQuaide N, Hoydal MA, Ellingsen O, Smith GL, Wisloff U. Exercise training corrects control of spontaneous calcium waves in hearts from myocardial infarction heart failure rats. *J Cell Physiol*. 2012;227(1):20-6.
34. Johnsen AB, Hoydal M, Rosbjorgen R, Stolen T, Wisloff U. Aerobic interval training partly reverse contractile dysfunction and impaired Ca²⁺ handling in atrial myocytes from rats with post infarction heart failure. *PLoS One*. 2013;8(6):e66288.
35. Grande P, Pedersen A. Myocardial infarct size: correlation with cardiac arrhythmias and sudden death. *Eur Heart J*. 1984;5(8):622-7.
36. Herlitz J, Hjalmarson A, Swedberg K, Waagstein F, Holmberg S, Waldenström J. Relationship between infarct size and incidence of severe ventricular arrhythmias in a double-blind trial with metoprolol in acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 1984;6(1):47-60.
37. van der Worp HB, Howells DW, Sena ES, Porritt MJ, Rewell S, O'Collins V, et al. Can animal models of disease reliably inform human studies? *PLoS Med*. 2010;7(3):e1000245.
38. Leong XF, Ng CY, Jaarin K. Animal models in cardiovascular research: hypertension and atherosclerosis. *Biomed Res Int*. 2015;2015:528757.
39. Naghii MR, Darvishi P, Ebrahimpour Y, Ghanizadeh C, Mofid M, Hedayati M, et al. Effect of combination therapy of fatty acids, calcium, vitamin D and boron with regular physical activity on cardiovascular risk factors in rat. *J Oleo Sci*. 2012;61(2):103-11.



Existe um Papel para a Vibração de Corpo Inteiro na Proteção de Doenças Cardiovasculares?

Is There a Role For Whole Body Vibration in Protecting Cardiovascular Disease?

Leonardo Zornoff^{1B} e Marcos Ferreira Minicucci^{1B}

Universidade Estadual Paulista (Unesp) - Faculdade de Medicina Campus de Botucatu, Botucatu, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: *Treinamento de Vibração de Corpo Inteiro Aumenta o Resgate Miocárdico contra Isquemia Aguda em Ratos Machos Adultos*

A doença cardiovascular é a principal causa de morte no mundo. Nesse contexto, é bem aceito que a atividade física desempenha um papel crítico como poderosa estratégia terapêutica para prevenção e progressão de doenças cardiovasculares, tanto em modelos experimentais quanto em diferentes situações clínicas.^{1,2}

O treinamento com Vibração de Corpo Inteiro (WBV, do inglês *Whole Body Vibration*) é um novo e intrigante programa de treinamento. É importante ressaltar que, se a proteção induzida por vibração for um método eficaz de exercício, ela pode ser uma alternativa ao treinamento físico, especialmente para aqueles que não conseguem realizar o exercício tradicional. Sendo assim, os efeitos da WBV em diferentes sistemas, incluindo o sistema cardiovascular, foram investigados nos últimos anos.

Considerando estudos clínicos, os resultados que sugerem benefícios com essa estratégia têm sido conflitantes. Por exemplo, os efeitos da WBV no desempenho neuromuscular, mobilidade, espasticidade e respostas cardiovasculares foram estudados após o AVC. Embora alguns resultados positivos tenham sido relatados, uma revisão sistemática recente concluiu que não há evidências sólidas confirmando os efeitos benéficos da WBV em indivíduos com acidente vascular cerebral.³ Por outro lado, em pacientes pediátricos com câncer, a WBV melhorou a massa muscular e a força dos membros inferiores, controle de equilíbrio, marcha e capacidade de caminhada.⁴ Da mesma forma, em pacientes com DPOC (doença pulmonar obstrutiva crônica) moderada, a WBV aumentou o desempenho físico

e a qualidade de vida. No entanto, não houve efeitos sobre os biomarcadores inflamatórios e oxidativos.⁵

Em modelos experimentais, a terapia com WBV após isquemia reduziu o dano cerebral em ratos senescentes.⁶ Em outro modelo, a WBV atenua o estresse oxidativo, melhorando a esteatose hepática e a resistência à insulina em camundongos db/db.⁷ Da mesma forma, a Plataforma Vibratória reverteu os aumentos no armazenamento de lípidos hepáticos induzidos pelo envelhecimento em camundongos.⁸

Nesta edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Autor et al. estudaram a segurança e a eficácia da vibração na lesão de isquemia-reperfusão (I/R) miocárdica.⁹ Vinte e quatro ratos Wistar machos foram divididos em grupos controle e vibratório e todos os ratos foram submetidos à lesão de I/R do miocárdio. O treinamento com vibração consistiu no uso de um aparato vertical sinusoidal por 30 min por dia, 6 dias por semana. Os dados mostraram que o treinamento com WBV aumentou a tolerância cardíaca à lesão de I/R em ratos, evidenciada pela redução do tamanho do infarto e arritmias cardíacas, e pela facilitação da desfibrilação espontânea.

Embora promissores, esses resultados devem ser interpretados com cautela, pois, com alguma frequência, o sucesso dos tratamentos experimentais estudados não se reproduz quando aplicado aos estudos clínicos. Além disso, estratégias de cardioproteção em situações de isquemia-reperfusão constituem o principal modelo utilizado para exemplificar as dificuldades da medicina translacional, uma vez que resultados positivos de estudos experimentais são ofuscados pelo fato de que, até o momento, estratégias de cardioproteção em estudos clínicos têm mostrado resultados negativos.¹⁰

Considerando o exposto acima, embora os dados não sejam consistentes, há evidências do benefício da WBV em diferentes modelos. No entanto, a grande maioria das evidências vem de pesquisas experimentais e estudos clínicos de centro único, com um pequeno número de pacientes, não randomizados e sem eventos cardiovasculares como principais desfechos. Portanto, mais estudos são necessários para esclarecer o papel exato dessa nova modalidade de atividade física no manejo da doença cardiovascular.

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares; Mortalidade; Exercício/prevenção e controle; Vibração; Técnicas de Exercício e Movimento, Mobilidade, Acidente Vascular Cerebral/reabilitação

Correspondência: Leonardo Zornoff •

Rubião Júnior, s/n. CEP 18618-970, Botucatu, SP – Brasil
E-mail: lzornoff@fmb.unesp.br

DOI: 10.5935/abc.20180257

Referências

1. Lavie CJ, Milani RV. Cardiac rehabilitation and exercise training in secondary coronary heart disease prevention. *Prog Cardiovasc Dis.* 2011;53(6):397-403.
2. Ghorbanzadeh V, Mohammadi M, Dariushnejad H, Abhari A, Chodari L, Mohaddes G. Cardioprotective effect of crocin combined with voluntary exercise in rat: role of mir-126 and mir-210 in heart angiogenesis. *Arq Bras Cardiol.* 2017;109(1):54-62.
3. Leite HR, Camargos ACR, Mendonça VA, Lacerda ACR, Soares BA, Oliveira VC. Current evidence does not support whole body vibration in clinical practice in children and adolescents with disabilities: a systematic review of randomized controlled trial. *Braz J Phys Ther.* 2018 Sep 19;pii:S1413-3555(18)30023-6.
4. Rustler V, Däggelmann J, Streckmann F, Bloch W, Baumann FT. Whole-body vibration in children with disabilities demonstrates therapeutic potentials for pediatric cancer populations: a systematic review. *Support Care Cancer.* Oct 27 [Epub ahead print]
5. Neves CDC, Lacerda ACR, Lage VKS, Soares AA, Chaves MGA, Lima LP et al. Whole body vibration training increases physical measures and quality of life without altering inflammatory-oxidative biomarkers in patients with moderate COPD. *J Appl Physiol.* 2018;125(2):520-8.
6. Raval AP, Schatz M, Bhattacharya P, d'Adesky N, Rundek T, Dietrich WD, et al. Whole body vibration therapy after ischemia reduces brain damage in reproductively senescent female rats. *Int J Mol Sci.* 2018;19(9):2749.
7. Liu Y, Zhai M, Guo F, Shi T, Liu J, Wang X, et al. whole body vibration improves insulin resistance in db/db mice: amelioration of lipid accumulation and oxidative stress. *Appl Biochem Biotechnol.* 2016; 179(5):819-29.
8. Reijne AC, Ciapaite J, van Dijk TH, Havinga R, van der Zee EA, Groen AK, et al. Whole-body vibration partially reverses aging-induced increases in visceral adiposity and hepatic lipid storage in mice. *PLoS One* 2016; 11(2):e0149419.
9. Shekarforoush S, Naghii MR. Whole-body vibration training increases myocardial salvage against acute ischemia in adult male rats. *Arq Bras Cardiol.* 2019; 112(1):32-37.
10. Garcia LR, Polegato BF, Zornoff LAM. Challenges of translational science. *Arq Bras Cardiol* 2017;108(5):388-9.



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

Impacto Clínico e Custo-Efetividade da FFR em Comparação à Angiografia em Pacientes com Doenças Multiarteriais Submetidos à ICP

Clinical Outcomes and Cost-Effectiveness Analysis of FFR Compared with Angiography in Multivessel Disease Patient

Edgard Freitas Quintella,^{1,2} Esmeralci Ferreira,¹ Vitor Manuel Pereira Azevedo,^{3,4} Denizar V. Araujo,¹ Fernando Mendes Sant'Anna,¹ Bernardo Amorim,² Denilson Campos de Albuquerque¹

Hospital Universitário Pedro Ernesto - Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ),¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Instituto Estadual de Cardiologia Aloysio de Castro (IECAC),² Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Cardiology Department, Hospital Clínico Universitario, INCLIVA, Universitat de València,³ Valencia – Espanha

Instituto Nacional de Cardiologia Laranjeiras (INCL),⁴ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Resumo

Fundamentos: Em pacientes multiarteriais e lesões moderadas, a reserva de fluxo fracionada (FFR) avalia cada lesão e direciona o tratamento, podendo ser útil no custo-efetividade (CE) de implante de *stents* não farmacológicos (SNF).

Objetivos: Avaliar CE e impacto clínico da angioplastia + FFR versus angioplastia + angiografia (ANGIO), em multiarteriais, utilizando SNF.

Métodos: pacientes com doença multiarteriais foram randomizados prospectivamente durante ± 5 anos para FFR ou ANGIO, e acompanhados por até 12 meses. Foram avaliados eventos cardíacos maiores (ECAM), reestenose e CE.

Resultados: foram incluídos 69 pacientes, 47(68,1%) homens, 34(49,2%) no FFR e 35(50,7%) no ANGIO, idade $62,0 \pm 9,0$ anos, com angina estável e Síndrome Coronariana Aguda estabilizada. No FFR, havia 26 com doença (76,5%) biarterial e 8 (23,5%) triarterial, e no grupo ANGIO, 24(68,6%) biarteriais e 11(31,4%) triarteriais. Ocorreram 12(17,3%) ECAM – 3(4,3%) óbitos: 2(5,8%) no FFR e 1(2,8%) no ANGIO, 9(13,0%) anginas, 4(11,7%) no FFR e 5(14,2%) no ANGIO, 6 reestenoses: 2(5,8%) no FFR e 4 (11,4%) no ANGIO. Angiografia detectou 87(53,0%) lesões no FFR, 39(23,7%) com ICP e 48(29,3%) com tratamento clínico; e 77(47,0%) lesões no ANGIO, todas submetidas à angioplastia. Quanto aos *stents*, registrou-se 39(33,3%) ($0,45 \pm 0,50$ *stents*/lesão) no FFR e 78(66,6%) ($1,05 \pm 0,22$ *stents*/lesão) no ANGIO ($p = 0,0001$); ANGIO utilizou 51,4% a mais que o FFR. Análise de CE revelou um custo de R\$5045,97 e R\$5.430,60 nos grupos ANGIO e FFR, respectivamente. A diferença de efetividade foi 1,82%.

Conclusões: FFR diminuiu o número de lesões tratadas e de *stents* e necessidade de revascularização do vaso-alvo, com CE comparável ao da angiografia. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(1):40-47)

Palavras-chave: Reserva Fracionada do Fluxo Miocárdio; Análise de Custo Benefício; Doença da Artéria Coronariana; Angioplastia Coronária com Balão; *Stents*.

Abstract

Background: In multivessel disease patients with moderate stenosis, fractional flow reserve (FFR) allows the analysis of the lesions and guides treatment, and could contribute to the cost-effectiveness (CE) of non-pharmacological stents (NPS).

Objectives: To evaluate CE and clinical impact of FFR-guided versus angiography-guided angioplasty (ANGIO) in multivessel patients using NPS.

Methods: Multivessel disease patients were prospectively randomized to FFR or ANGIO groups during a 5 year-period and followed for < 12 months. Outcomes measures were major adverse cardiac events (MACE), restenosis and CE.

Results: We studied 69 patients, 47 (68.1%) men, aged 62.0 ± 9.0 years, 34 (49.2%) in FFR group and 35 (50.7%) in ANGIO group, with stable angina or acute coronary syndrome. In FFR, there were 26 patients with biarterial disease (76.5%) and 8 (23.5%) with triarterial disease, and in ANGIO, 24 (68.6%) with biarterial and 11 (31.4%) with triarterial disease. Twelve MACEs were observed – 3 deaths: 2 (5.8%) in FFR and 1 (2.8%) in ANGIO, 9 (13.0%) angina: 4(11.7%) in FFR and 5(14.2%) in ANGIO, 6 restenosis: 2(5.8%) in FFR and 4 (11.4%) in ANGIO. Angiography detected 87(53.0%) lesions in FFR, 39(23.7%) with PCI and 48(29.3%) with medical treatment; and 77 (47.0%) lesions in ANGIO, all treated with angioplasty. Thirty-nine (33.3%) stents were registered in FFR (0.45 ± 0.50 stents/lesion) and 78 (1.05 \pm 0.22 stents/lesion) in ANGIO ($p = 0.0001$), 51.4% greater in ANGIO than FFR. CE analysis revealed a cost of BRL 5,045.97 BRL 5,430.60 in ANGIO and FFR, respectively. The difference of effectiveness was of 1.82%.

Conclusion: FFR reduced the number of lesions treated and stents, and the need for target-lesion revascularization, with a CE comparable with that of angiography. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(1):40-47)

Keywords: Fractional Flow Reserve, Myocardial; Cost-Benefit Analysis; Coronary Artery Disease/economics; Angioplasty, Balloon, Coronary; Stents.

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

Correspondência: Edgard Freitas Quintella •

Rua dos Jacarandás 300, Bloco 5 Apto 1206. CEP 22776-050, Barra da Tijuca, RJ – Brasil

E-mail: e.quintella@gmail.com

Artigo recebido em 04/04/2018, revisado em 23/07/2018, aceito em 23/07/2018

DOI: 10.5935/abc.20180262

Introdução

Na doença arterial coronariana (DAC) estável, as lesões demonstradas angiograficamente apresentam melhor benefício de revascularização miocárdica (RM) se relacionadas à isquemia.¹

Testes não invasivos (TNIs) de isquemia podem apresentar resultados conflitantes, limitando, assim, a determinação das lesões culpadas orientadas pelos sintomas e consequentemente uma melhor definição terapêutica.² Na doença coronariana multiarterial, a angiografia pode falhar na avaliação prognóstica, sobretudo em estenoses moderadas (50-70%).³

O estudo FAME-2⁴ utilizou reserva de fluxo fracionada (FFR) versus angiografia para definir lesões que deveriam ser tratadas, e foi interrompido precocemente devido à superioridade da revascularização com FFR.

A maioria das intervenções coronarianas percutâneas (ICP) ainda são realizadas sem TNI. Em 70% dos casos, existe comprometimento multiarterial, sendo em 80%, lesões moderadas.⁵ No entanto, estima-se que entre 40-50% dessas lesões causam isquemia.

O FFR é a melhor forma de relacionar obstrução à isquemia. O valor de $< 0,75$ no FFR é definitivo para demonstração de isquemia, e sua sensibilidade, especificidade, valor preditivos positivo e negativo são maiores que 90%.^{6,7} A ICP nas lesões causadoras de isquemia demonstrou custo-efetividade (CE), reduzindo eventos cardíacos maiores (ECAM).⁸

Fearon et al.,⁹ mostraram que ICP com FFR em pacientes com doença uniarterial foi superior em custo-efetividade, quando comparada a tratamentos de todas as lesões baseadas na angiografia ou cintilografia.

Nosso estudo visa contribuir na compreensão da custo-efetividade da ICP guiada pelo FFR em pacientes multiarteriais.

Objetivos

Analisar ECAM e custo-efetividade da FFR, comparando critérios angiográficos, em pacientes multiarteriais submetidos à ICP.

Método

Estudo clínico prospectivo, randomizado, com ICP em 70 pacientes multiarteriais do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (HUPE/UERJ) e do Instituto Estadual de Cardiologia Aloysio de Castro (IECAC), no período de abril de 2011 a maio de 2016.

Os pacientes foram randomizados por meio de números sequenciais gerados aleatoriamente por computador (com emprego do programa *R 2.11*), para serem submetidos à:

1. Medida do FFR em todas as lesões significativas e ICP com implante de stent naquelas nas quais o FFR for $< 0,75$ – grupo FFR;
2. ICP com implante de *stents* em todas as estenoses maiores do que 60% pela estimativa visual da angiografia – grupo ANGIO

Cada número gerado pelo computador correspondia a um grupo. Esses números/grupos foram colocados dentro de envelopes opacos e lacrados, e abertos sequencialmente à

medida que os pacientes foram recrutados para o estudo por uma pessoa que não tinha conhecimento do propósito dos números.

O cálculo do tamanho amostral foi realizado utilizando-se o programa Epi-Info versão 3.4. Foi considerado um poder $(1-\beta)$ de 80% e intervalo de confiança de 95%. Foi utilizada a estimativa de 17% na diferença de custos entre os dois grupos, para definição do tamanho amostral necessário para alcançar significância estatística.

O “n” calculado foi de 200 pacientes sendo 100 para cada grupo, entretanto, por restrições financeiras, o número de inclusões foi de 70.

População estudada

Pacientes com idade igual ou superior a 21 anos, com doença multiarterial estável ou com Síndrome Coronariana Aguda (SCA) após 7 dias, pelo menos uma lesão moderada ($>60\%$) na coronariografia sem disfunção do ventrículo esquerdo grave, e com TNI isquêmico, divididos em 2 grupos (Tabela 1). No grupo 1- FFR (34 pacientes), ICP foi realizada quando FFR $< 0,75$. No grupo 2- angiografia (ANGIO - 35 pacientes), os pacientes foram submetidos à ICP com implante de *stents* em todas as lesões significativas. Houve perda seguimento de um paciente, totalizando 69 pacientes. A dupla antiagregação plaquetária (DAP) foi usada por pelo menos seis meses. O seguimento foi feito aos 30 dias, seis meses e um ano (Tabela 2). No sexto mês foram realizados TNI e coronariografia em sintomáticos ou isquêmicos. No primeiro grupo, realizou-se reavaliação da FFR. As reestenoses foram tratadas conforme apresentação da doença.

Custo-efetividade

O modelo foi extraído do estudo brasileiro de Polanczyk et al.,¹⁰ O desfecho de CE considerado na avaliação foi a “sobrevida livre de reestenose em um ano”.

Análise da efetividade

As estimativas foram obtidas da literatura,¹⁰ e o custo do procedimento-índice calculado na perspectiva do Sistema Único de Saúde. Foram obtidos custos médios para as intervenções, considerando o reembolso para os hospitais do SUS. Para cada estratégia foram calculados o custo esperado e os desfechos clínicos descritos

Análise estatística

Realizada pelo registro das frequências, das médias e seus respectivos desvios-padrão, da mediana e dos quartiles. Para comparar os grupos de desfecho foi utilizado o teste Kruskal-Wallis. Nas variáveis dicotômicas, o teste do qui-quadrado de Pearson ou o teste exato de Fisher. Para estudar a associação entre as variáveis independentes e os desfechos foi utilizada a regressão logística. Curvas de sobrevivida foram de Kaplan-Meier foram construídas e comparadas pelo *log-rank*. A sobrevivida foi estudada pela análise bivariada e multivariada de Cox. Foi utilizado o programa STATA 14 da STATA Inc. O nível de significância adotado nas análises estatísticas foi de 5% ($p = 0,05$). Todos os testes foram bicaudais.

Tabela 1 – Características da população amostral e por grupos estudados

	População amostral n (%)	FFR n (%)	ANGIO n (%)	p
Nº de pacientes	69 (100,0)	34 (49,3)	35 (50,7)	–
Sexo masculino	47 (68,1)	25 (53,2)	22 (46,8)	0,342*
Sexo feminino	22 (31,9)	9 (40,9)	13 (59,1)	0,342*
Diabetes	24 (35,8)	12 (50,0)	12 (50,0)	0,930*
Hipertensão	51 (73,9)	25 (49,0)	26 (50,9)	0,943*
Dislipidemia	50 (72,5)	24 (42,0)	26 (52,0)	0,731*
História familiar	40 (57,9)	21 (52,5)	19 (47,5)	0,529*
Tabagismo atual	19 (27,5)	10 (52,6)	9 (47,4)	0,731*
IAM prévio	15 (21,7)	8 (53,3)	7 (46,7)	0,722*
Angina estável	42 (60,8)	20 (47,6)	22 (52,3)	0,930†
Síndrome coronariana aguda	27 (39,1)	14 (57,1)	13 (42,8)	0,930‡
Idade (em anos) média ± DP	62,0 ± 9,0	62,7 ± 8,4	59,5 ± 9,4	0,117*
Fração de ejeção do VE (%) (média ± DP)	67,0 ± 13,3	70,0 ± 14,0	64,0 ± 12,0	0,110†

IAM: infarto agudo do miocárdio; FFR: grupo “fluxo fracionado de reserva”; ANGIO: grupo “angiografia coronariana”; DP: desvio-padrão; VE: ventrículo esquerdo.
* teste qui-quadrado de Pearson; †: teste de Kruskal-Wallis; ‡: teste exato de Fisher.

Tabela 2 – Ocorrência de eventos cardíacos maiores na população amostral e por grupos estudados

	População amostral (%)	FFR n (%)	ANGIO n (%)
ECAM	12 (17,3)	6 (17,6)	6 (17,1)
Óbito total	3 (4,3)	2 (5,8)	1 (2,8)
Óbito de causas cardiovasculares	2 (2,8)	1 (2,9)	1 (2,8)
Óbito de causas não cardiovasculares	1 (1,4)	1 (2,9)	0 (0,0)
Angina	9 (13,0)	4 (11,7)	5 (14,2)
Revascularização da lesão-alvo	6 (8,6)	2 (5,8)	4 (11,4)*

FFR: grupo “reserva de fluxo fracionado”; ANGIO: grupo “angiografia coronariana”; ECAM: eventos cardíacos maiores. * 1 paciente não se apresentou para nova coronariografia com perda de seguimento.

Resultados

As características da população estão representadas na Tabela 1. A maioria apresentava quadro estável, ou SCA sem sintomas há sete dias. Na evolução clínica, em relação aos ECAM (Tabela 2), foram observados 12 (17,3%) relatos, 6 (17,6%) no grupo FFR e 6 (17,1%) no grupo ANGIO. Houve 3 (4,3%) óbitos, 2 (2,8%) no grupo FFR (pancreatite e edema pulmonar) e 1 (1,4%) no grupo ANGIO (IAM, sem interrupção da DAP). Nove (13,0%) pacientes apresentaram angina, sendo 4 (5,7%) no grupo FFR e 5 (7,2%) no grupo ANGIO (Figura 1). Dos quatro pacientes do grupo 1, em 2 (2,8%) foi descartada nova ICP por reavaliação negativa com FFR, permanecendo em tratamento clínico. Nos outros 2 (2,8%) foi confirmada a presença de reestenose intra-stent, tratados com stents farmacológicos (SF) e evoluindo satisfatoriamente.

No grupo 2, um paciente assintomático com pequena isquemia apical (pela cintilografia) foi mantido em tratamento clínico mesmo com reestenose em ramo marginal mas sem reestenose da coronária direita (Tabela 3). A curva de

sobrevida livre de eventos na população estudada e por grupos em 18 meses (Kaplan-Meier) pode ser observada na Figura 2.

Resultados angiográficos

Na análise por grupo, não houve diferença na quantidade de lesões avaliadas (vasos a tratar) entre os grupos. A distribuição entre as artérias descendente anterior, circunflexa e coronária direita foi equilibrada.

Resumo das lesões por grupos estudados

Houve diferença significativa na quantidade de stents por paciente, com média de $1,0 \pm 0,2$ stents por lesão no grupo ANGIO, e média de $0,4 \pm 0,5$ no grupo FFR, com $p = 0,0001$ (teste de Kruskal-Wallis), com redução de 50%. O número de lesões tratadas no grupo ANGIO foi 65% maior. Por outro lado, apenas 45% das lesões avaliadas no grupo FFR foram tratadas. A utilização de stents por paciente foi mais que o dobro (51,4%) no grupo ANGIO (1,1 vs. 2,2 stents/paciente). As características das lesões,

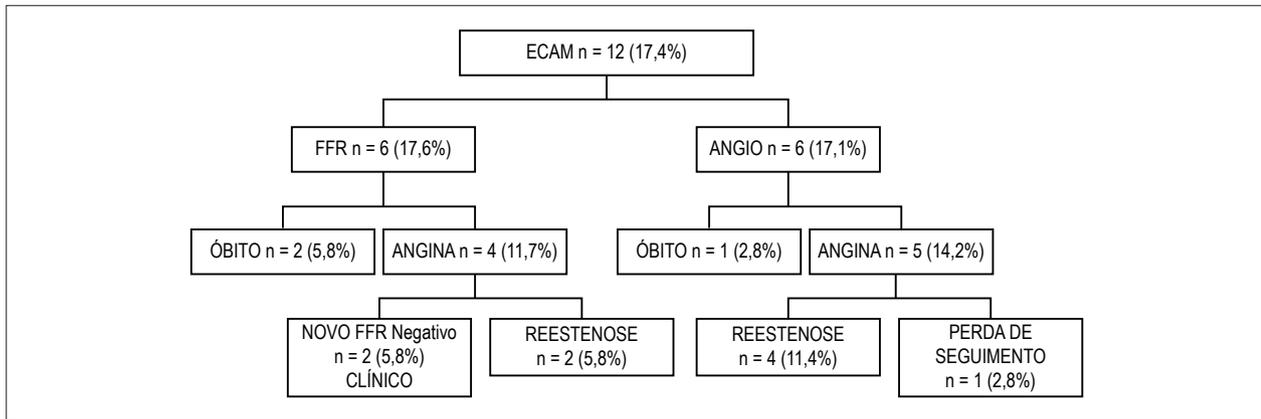


Figura 1 – Fluxograma dos eventos cardíacos maiores (ECAM) por grupos estudados. FFR: grupo “reserva de fluxo fracionado”; ANGIO: grupo “angiografia coronariana”.

Tabela 3 – Características dos pacientes com eventos combinados (Angina/Reestenose)

	FFR				Total	ANGIO					Total
Nº de pacientes	1	2	3	4		1	2	3	4	5	
Angina									Não		
Assintomático / (+) isquemia	Não	Não	Não	Não		Não	Não		Não	Não	
Vasos a tratar	2	2	2	2	8	3	2	3	2	2	12
Vasos tratados	1	0	1	0	2	3	2	3	2	2	12
Cateterismo controle										Não	
Vasos com reestenose	1	0	1	0	2	2	3	1	(?)	1	7
Revascularização da lesão-alvo	1	0	1	0	2	2	1	Não	Não	1	4

FFR: grupo “fluxo fracionado de reserva”; ANGIO: grupo “angiografia coronariana”.

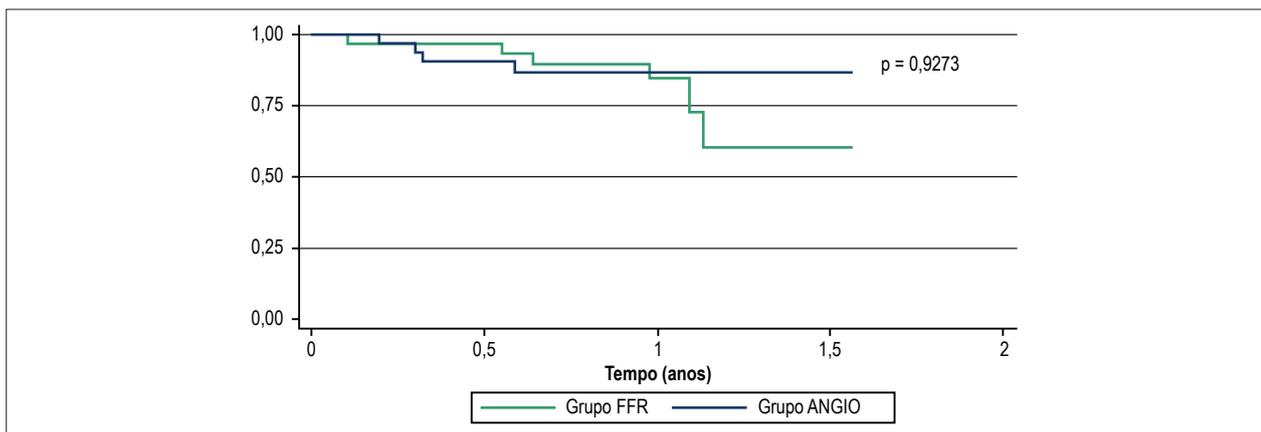


Figura 2 – Curva de sobrevida livre de eventos por grupos em 18 meses (Kaplan-Meier). FFR: grupo “reserva de fluxo fracionado”; ANGIO: grupo “angiografia coronariana”.

por grupo, foram analisadas pela quantificação coronariana angiográfica. No grupo 1, os FFR foram medidos e avaliados antes e depois do procedimento (Tabela 4).

Custo-efetividade

Estimativas das principais medidas de desfechos clínicos e probabilidades necessárias para inclusão no modelo analítico

de decisão foram obtidas da literatura, por meio de revisão de ensaios randomizados envolvendo *stents* não farmacológicos (SNFs) e registros de ICP. O custo do procedimento-índice, o custo da fase estável pós-ICP e demais custos foram expressos em Reais (R\$) (Tabela 5).¹⁰ A diferença entre os grupos de efetividade foi 1,8%, a diferença de custo R\$ 384,62, e a razão custo-efetividade incremental (RCEI) foi R\$ 21.156,55. Tabela 6.

Tabela 4 – Valores médios dos FFR antes e após a ICP

	n	FFR média ± DP	p
Pré-procedimento	87	0,74 ± 0,15	0,290*
Pós-procedimento	39	0,90 ± 0,06	0,290*

FFR: grupo “fluxo fracionado de reserva”; ANGIO: grupo “angiografia coronariana”; ICP: intervenção coronariana percutânea; DP: desvio-padrão *teste de Pearson, teste do qui-quadrado.

Tabela 5 – Estimativas para o modelo: custos dos procedimentos e ambulatoriais

Procedimentos	Custos (R\$)	
	ANGIO	FFR
Procedimento-índice	1503,00	1503,00 ¹⁰
(Stent e FFR - custo médio)	2034,50	2517,25
Manejo da reestenose (ICP + c/ SF*)	7904,01 ²³	
Cirurgia de revascularização - Eletiva	7620,60 ²³	
- Emergência	8950,50 ¹⁰	
IAM-índice	2716,95 ²³	
Anual pós-ICP ou CRM estável, sem eventos	1383,00 ¹⁰	
Cateterismo cardíaco	539,00 ¹⁰	
ICP médio	5386,76 ²³	
ICP por balão	1599,02 ²³	
Morte por DAC	2577,00 ¹⁰	

ICP: intervenção coronariana percutânea; IAM: infarto agudo do miocárdio; DAC: doença arterial coronariana; CRM: cirurgia de revascularização do miocárdio; FFR: grupo “fluxo fracionado de reserva”; ANGIO: grupo “angiografia coronariana”. * Manejo da reestenose com intervenção coronariana percutânea + stent recoberto.

Tabela 6 – Resultados da análise de custo-efetividade: grupo “angiografia coronariana” versus grupo “fluxo fracionado de reserva”

Estratégia	Efetividade em 1 ano	Diferença efetividade	Custo (R\$)	Diferença de custo (R\$)	RCEI
ANGIO	78,52%	–	5.045,97	–	–
FFR	80,34%	1,82%	5.430,60	384,62	21 156,55

RCEI: razão custo-efetividade incremental; ANGIO: grupo “angiografia coronariana”; FFR: grupo “fluxo fracionado de reserva”.

Discussão

Este estudo mostra que a ICP com FFR é custo-efetiva comparada a critérios angiográficos em pacientes multarteriais, diminuindo o número de lesões abordadas, stents e a necessidade de revascularização da lesão-alvo (RLA).

Pacientes assintomáticos, com carga isquêmica ≥10%, se beneficiam da RM, mesmo aqueles mais idosos (>75 anos).¹¹ No braço nuclear do COURAGE,¹² os revascularizados que conseguiram reduzir a carga isquêmica de ≥10%, para < 5%, apresentaram melhores resultados. No que tange ao tratamento clínico, reduzir os fatores de risco é fundamental. A busca por redução da carga isquêmica pela revascularização pode contribuir na melhora da qualidade de vida, principalmente nos casos cujo manejo clínico mostra-se insatisfatório. A correlação da anatomia coronariana com os dados de isquemia pode indicar de forma racional e segura uma revascularização. O estudo ISCHEMIA,¹³ ainda em desenvolvimento, foi desenhado para contemplar limitações que persistem até o momento. Nesse estudo, existe a proposta

de demonstrar redução de ECAM na estratégia invasiva guiada pelo FFR, quando comparada ao tratamento clínico otimizado e somente para os pacientes que não responderam ao tratamento clínico.

O fator crucial para indicar a RM é a capacidade de quantificar a isquemia por segmento na presença de múltiplas lesões, principalmente quando relacionadas a lesões moderadas que é, na prática, a grande maioria dos casos. Neste cenário, o único método capaz de mostrar essa relação é o FFR, entretanto, além de invasivo, envolve aumento de custos. No Brasil, vive-se uma realidade própria no que se refere à ICP. O SUS, apesar de ter incorporado os SF em agosto de 2014, na prática, devido aos custos, ainda elevados, não o disponibiliza de forma ampla. Seu uso está limitado em diabéticos, com vasos apresentando diâmetro < 2,5 mm e extensão > 18 mm.¹⁴

O embasamento para tratamento de pacientes multarteriais por revascularização percutânea foi feito em estudos utilizando SF: SYNTAX,¹³ FAME¹⁵ e o FAME-2.⁴

São escassos os dados de revascularização com SNF e a utilização de FFR. Por outro lado, o uso em multiarteriais com SF já foi avaliado, não havendo diferenças na mortalidade e infarto não fatal, embora com diferença na RLA.¹⁶

O nosso estudo randomizado e prospectivo, em paciente com doenças multiarteriais com indicação de ICP guiada por FFR ou por angiografia, foi baseado no FAME,¹⁵ porém com a utilização de SNF. As lesões cuja avaliação funcional por FFR foi $>0,75$ não foram tratadas, diferente do estudo FAME que utilizou o valor de 0,80. A opção pelo valor de corte mais baixo se deve ao valor preditivo positivo de 100%¹⁶ para o valor de 0,75. Nesse caso, esse corte de 0,75 representaria uma menor chance de reestenose, já que seria esperada uma maior incidência de reestenoses com o uso de SNF.

Li et al.¹⁷ analisaram mais de 7.300 pacientes, sendo 1.090 submetidos à ICP guiada pelo FFR, dentre eles, 30% utilizando SNF. Nesse estudo, depois de excluídos os pacientes com FFR entre $>0,75$ e $<0,80$, houve redução na taxa de IAM e do composto de IAM/morte em pacientes submetidos à ICP, com valores $<0,75$. Nos pacientes com resultado $>0,80$ foi adotada conduta conservadora.

Dados clínicos

A diferença de 1,45% a mais na mortalidade do grupo FFR não foi significativa, porém contrastam com a literatura, embora nossa interpretação seja devido ao reduzido número de pacientes randomizados.¹⁷⁻¹⁹ Zhang et al.²⁰ demonstrou em uma meta-análise de quase 50.000 pacientes que o FFR reduziu risco absoluto (7,7%) de morte tardia.²⁰

Os ECAM em nossa casuística, foi 17,39%, com distribuição semelhante entre os grupos, e está de acordo com o estudo FAME.¹⁵ Observou-se incidência idêntica de angina, para ambos os grupos.

Neste ensaio, 9 (13,0%) pacientes apresentaram angina e/ou isquemia pelo teste ergométrico, 4 (44,4%) no grupo FFR e 5 (55,6%) no grupo ANGIO. No grupo ANGIO, 1 paciente perdeu seguimento clínico antes de ser reestudado. Dos 4 pacientes reestudados, todos foram tratados por reestenose intra-stent pelo critério angiográfico e no grupo FFR, a avaliação funcional indicou tratamento em somente 2 dos 4 pacientes. Quando avaliamos a necessidade de nova revascularização, considerando a presença de reestenose clínica (angina/isquemia) e a reavaliação funcional, somente a metade dos casos no grupo FFR foi submetida a nova ICP, por reestenose intra-stent. No grupo ANGIO, do ponto de vista angiográfico, foram registrados 12 vasos com reestenose e posteriormente tratados, enquanto no grupo FFR, 8 vasos foram re-avaliados, e em somente 2 houve necessidade de tratamento. Desta forma, contabilizou-se seis vezes mais vasos tratados e com duas vezes mais necessidade de RLA no grupo ANGIO.

Estes resultados divergem dos evidenciados no FAME,¹⁵ provavelmente pela utilização exclusiva de SF nesse estudo.

Podemos ainda extrapolar que, para o uso de SNF em pacientes multiarteriais, a utilização do FFR deve trazer benefício adicional, pois sendo a incidência de reestenose maior nesse grupo, a redução em números absolutos (quantidade total de lesões) vai ser maior apesar da relação percentual ser a mesma quando compararmos com o uso de SF.

Observe:

Para SNF:

Condição 1: considerando uma taxa de reestenose hipotética de 20%, para cada 100 lesões avaliadas como significativas pelo critério angiográfico, teremos 20 reestenoses.

Condição 2: para cada 100 lesões avaliadas funcionalmente, trataremos 50 lesões indicadas para tratamento; considerando a mesma taxa de reestenose hipotética de 20%, teremos 10 reestenoses.

Para SF:

Condição 1: considerando uma taxa de reestenose hipotética de 5%, para cada 100 lesões avaliadas como significativas pelo critério angiográfico - teremos 5 reestenoses.

Condição 2: Para cada 100 lesões avaliadas funcionalmente, trataremos 50 lesões indicadas para tratamento; considerando a mesma taxa de reestenose hipotética de 5%), teremos 2,5 reestenoses.

Portanto o número absoluto de reestenoses que seriam evitadas utilizando a técnica de avaliação funcional para indicar a revascularização, é maior quando se utiliza SNF.

Avaliando-se RLA, somente a metade dos casos no grupo FFR foi submetida à nova ICP. No grupo ANGIO, com angina, foram registrados seis vezes mais vasos tratados e evolução com duas vezes mais necessidade de RLA. Esses resultados são divergentes aos evidenciados no FAME,¹⁵ provavelmente pela utilização exclusiva de SF neste estudo.

A regressão logística de fatores demográficos, clínicos e angiográficos não demonstrou aumento da chance de ECAM, igualmente demonstrado no estudo FAME.¹⁵

Dados angiográficos

No grupo FFR foram tratadas 45% das lesões avaliadas e implantados uma média de 1,14 *stent* por paciente; no grupo ANGIO, todas as lesões foram tratadas, com média de implante de 2,2 *stents*. O número de *stents* foi 50% superior no grupo ANGIO, enquanto o FAME¹⁵ tratou somente 30% com 2,7 *stents* por paciente no grupo ANGIO e 1,9 no grupo FFR. A extensão de segmento recoberto por *stents* foi em média de $51,4 \pm 2,0$ mm e $37,9 \pm 27,0$ mm, respectivamente, enquanto no presente estudo a média de extensão das lesões foi $14,65 \pm 6,91$ mm. A medida do FFR média encontrada foi $0,74 \pm 0,15$ mm, praticamente a mesma encontrada no estudo FAME¹⁵ ($0,71 \pm 0,18$ mm). Deixaram de ser tratadas pela avaliação funcional 55% das lesões avaliadas, enquanto no estudo FAME¹⁵ foram 37%, por terem sido incluídas lesões complexas, contempladas pelo uso de SF. O percentual médio de 60% encontrado nas lesões dos pacientes do presente estudo foi exatamente o mesmo encontrado no estudo FAME,¹⁵ em ambos os grupos. Entretanto, o diâmetro médio do vaso alvo foi maior, neste estudo de $2,9 \pm 0,4$ mm no grupo FFR e $2,8 \pm 0,5$ mm no grupo ANGIO, comparado à média de 2,5 mm em ambos os grupos do estudo FAME.¹⁵

Custo-Efetividade

O CE compara custos e efeitos de diferentes tecnologias sobre a saúde, para informar qual das opções representa maior

benefício e a que custo incremental (CI). Nessa avaliação econômica, os custos são expressos em unidades monetárias e os efeitos, em unidades clínico-epidemiológicas ou unidades naturais (casos evitados, sobrevida, cura, etc.). O objetivo da análise de CE é maximizar resultados em saúde, diante dos recursos financeiros disponíveis. A medida de resultado mais comum para a análise de CE é a RCEI representando a razão entre os custos das tecnologias em análise (Custo de A – Custo de B) e suas efetividades (Efetividade de A – Efetividade de B). Essa razão é utilizada para definir qual das alternativas resulta no máximo de efetividade para um dado custo. Ou ainda, quanto mais é necessário investir em uma nova tecnologia para que obter um benefício em saúde adicional.

O critério de CE é apenas um de muitos critérios que devem ser aplicados para determinar se as intervenções devem estar disponíveis. Questões como equidade, necessidades e prioridades, por exemplo, também devem fazer parte do processo de tomada de decisão. O CE relaciona custos com os desfechos clínicos e compara o valor relativo entre as intervenções. Traduz a diferença de custos entre duas formas de tratamento. O valor monetário é dividido pela diferença entre as suas efetividades, expressa em anos de vida ganhos (expectativa de vida) ou outros eventos prevenidos ou evitados.²¹

O QALY (*quality-adjusted life year*) (ano de vida ajustados para qualidade de vida) é uma medida do potencial da doença, incluindo tanto a qualidade como a quantidade de vida. É utilizada como um meio de avaliar a relação custo-benefício de uma intervenção terapêutica.²¹ Em valores monetários, as terapias com custos abaixo de USD20.000/QALY são favoráveis; entre USD20.000 e USD40.000/QALY consistentes com as intervenções habituais e, acima de USD40.000/QALY pouco favoráveis.

O CE de uma intervenção varia com o risco global individual ou populacional,²¹ apesar de no Brasil não estarem oficialmente estabelecidos os custos adicionais que são considerados aceitáveis para benefício clínico de uma intervenção. Os sistemas de saúde americano e canadense usam o referencial de USD50.000,00 por QALY e, mais recentemente, de USD10.000,00 por evento maior evitado como um emprego razoável dos recursos em saúde.

Neste estudo, observou-se que, em um ano, a diferença de efetividade foi 1,82%, entretanto a RCEI, estabelecida como a divisão da diferença de custos entre a ICP do grupo ANGIO versus ICP do grupo FFR, pela diferença de efetividade (sobrevida livre de reestenose coronariana em um ano) foi R\$21.156,55. Essa cifra está apropriada aos valores de terapias consideradas muito favoráveis e consistentes com o risco global individual ou populacional, portanto custo-efetivo.

Não encontramos dados na literatura de CE para ICP guiada por FFR e uso SNF em estudo com pacientes multiarteriais, sendo esse, portanto, um dos destaques do nosso estudo. Esses resultados demonstraram benefícios clínicos de CE, com um ano de acompanhamento, o que não é usual em novas estratégias de tratamento, conforme demonstrado por Fearon et al.,²² Os dados sugerem que possa haver impacto econômico ou social. A utilização do FFR para guiar ICP em multiarteriais é mais

custo-efetivo do que tratar todas as lesões angiograficamente significativas, o que pode ajudar a mudar o paradigma e ao mesmo tempo reduzir custos.²³ Pode-se assim, consolidar a prática de uma medicina muito mais embasada em dados fisiológicos, o que sem dúvida melhora a qualidade de assistência médica.

Limitações do estudo

A amostra do estudo foi pequena, restrita pelo orçamento limitado, levando à impossibilidade de se obter dados clínicos mais consistentes, porém permitiu constatar diferenças de CE e da redução da RLA.

Foi utilizado um longo tempo de recrutamento, e nem todos os pacientes multiarteriais tratados por angioplastia durante o estudo puderam ser recrutados, por questões logísticas e financeiras.

Conclusões

A ICP guiada por FFR comparada a critérios angiográficos, além de custo-efetiva, diminuiu o número de lesões abordadas, *stents*, e a necessidade de RLA em pacientes multiarteriais.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Quintella EFQ, Ferreira E, Sant`Anna FM, Albuquerque DC; obtenção de dados: Quintella EFQ, Ferreira E, Sant`Anna FM, Amorim B; análise e interpretação dos dados: Quintella EFQ, Ferreira E, Azevedo VMP, Araujo DV, Sant`Anna FM, Albuquerque DC; análise estatística: Quintella EFQ, Azevedo VMP, Araujo DV; redação do manuscrito: Quintella EFQ, Ferreira E, Albuquerque DC; revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Quintella EFQ, Ferreira E, Azevedo VMP, Araujo DV, Albuquerque DC.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio de Janeiro (FAPERJ).

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Edgard Freitas Quintella pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário Pedro Ernesto/UERJ sob o número de protocolo 146.445. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinkí de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

1. Hachamovitch R, Rozanski A, Stone GW, Thomson LE, Friedman JD, et al. Impact of ischaemia and scar on the therapeutic benefit derived from myocardial revascularization vs. medical therapy among patients undergoing stress-rest myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J*. 2011;32(8):1012-24.
2. Aarnoudse WH, Botman KJ, Pijls NH. False-negative myocardial scintigraphy in balanced three-vessel disease, revealed by coronary pressure measurement. *Int J Cardiovasc Intervent*. 2003;5(2):67-71.
3. Fischer JJ, Samady H, McPherson JA, Sarembock IJ, Gimple LW, et al. Comparison between visual assessment and quantitative angiography versus fractional flow reserve for native coronary narrowings of moderate severity. *Am J Cardiol*. 2002;90(3):210-5.
4. De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NH, Barbato E, Tonino P, Piroth Z, et al; FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2014;371(13):1208-17. Erratum in: *N Engl J Med*. 2014;371(15):1465.
5. Sant'Anna FM, Silva ER, Batista LA, Brito MB et al. Qual o erro da angiografia na definição de isquemia miocárdica durante intervenções coronarianas percutâneas? *Arq Bras Cardiol*. 2008;91(3):179-84.
6. Pijls NH. Optimum guidance of complex PCI by coronary pressure measurement. *Heart*. 2004;90(9):1085-93.
7. Sant'Anna FM, Silva EE, Batista LA, Ventura FM, Barrozo CA, Pijls NH. Influence of routine assessment of fractional flow reserve on decision making during coronary interventions. *Am J Cardiol*. 2007;99(4):504-8.
8. Pijls NH, van Schaardenburgh P, Boersma E, Bech JW, van't Veer M, et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(21):2105-11.
9. Fearon WF, Yeung AC, Lee DP, Yock PG, Heidenreich PA. Cost-effectiveness of measuring fractional flow reserve to guide coronary interventions. *Am Heart J*. 2003;145(5):882-7.
10. Polanczyk CA, Wainstein MV, Ribeiro JP. Cost-effectiveness of sirolimus-eluting stents in percutaneous coronary interventions in Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88(4):464-74.
11. Hachamovitch R, Kang X, Amanullah AM, Abidov A, Hayes SW, Friedman JD, et al. Prognostic implications of myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in the elderly. *Circulation*. 2009;120(22):2197-206.
12. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Hartigan PM, et al; COURAGE Investigators. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation*. 2008;117(10):1283-91.
13. International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches. Executive summary of the ISCHEMIA trial 2013. [on-line]. [cited 2016 Jun 14]. Available from: <<http://www.docsrush.net/2451891/executive-summary-of-the-ischemia-trial-february-2013.html>>
14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 111. *Stent farmacológico para o tratamento da DAC*. [on-line]. 2014. [acesso em 2016 jul. 25]. Disponível em: <<http://u.saude.gov.br/images/pdf/2014/marco/17/StentFarmacologicoCP-111.pdf>>
15. Tonino PA, Fearon WF, De Bruyne B, Oldroyd KC, Leeser MA, Ver Lee PN, et al. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study: fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(25):2816-21.
16. Bravata DM, Gienger AL, McDonald KM, Sundaram V, Perez MV, Varghese R, et al. Systematic review: the comparative effectiveness of percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass graft surgery. *Ann Intern Med*. 2007;147:703-16.
17. Li J, Elrashidi MY, Flammer AJ, Lennon RJ, Bell MR, Holmes DR, et al. Longterm outcomes of fractional flow reserve-guided vs. angiography-guided percutaneous coronary intervention in contemporary practice. *Eur Heart J*. 2013;34(18):1375-83.
18. De Backer O, Biasco L, Lønborg J, Pedersen F, Holmvang L, Kelbaek H, et al. Long-term outcome of FFR-guided PCI for stable coronary artery disease in daily clinical practice: a propensity score-matched landmark analysis. *EuroIntervention*. 2016;11(11):e1257-66.
19. Van Belle E, Rioufol G, Pouillot C, Cuisset T, Bougrini K, Teiger E, et al; Investigators of the Registre Français de la FFR–R3F. Outcome impact of coronary revascularization strategy reclassification with fractional flow reserve at time of diagnostic angiography: insights from a large French multicenter fractional flow reserve registry. *Circulation*. 2014;129(2):173-85.
20. Zhang D, Lv S, Song X, Yuan F, Xu F, Zhang M, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention: a metaanalysis. *Heart*. 2015;101(6):455-62.
21. Moreira PBB. Custo-efetividade de programas de reabilitação cardiovascular. *Jornal do Departamento de Ergometria e Reabilitação Cardíaca*. 2004;27:14-6.
22. Fearon WF, Bornschein B, Tonino PA, Gothe RM, Bruyne BD, Pijls NH, et al; Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation (FAME) Study Investigators. Economic evaluation of fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease. *Circulation*. 2010;122(24):2545-50.
23. Teich V, Araújo DV. Estimativa de custo da síndrome coronariana aguda no Brasil. *Rev Bras Cardiol*. 2011;24(2):85-94.



Análise do Impacto Clínico e Custo-Efetividade da Medida do FFR em Comparação com a Angiografia em Pacientes Multiarteriais Submetidos à ICP

Analysis of FFR Measurement Clinical Impact and Cost-Effectiveness Compared to Angiography In Multi-Arterial Patients Undergoing PCI

Fernando Mendes Sant'Anna^{1,2}  e Lucas Bonacossa Sant'Anna³ 

Universidade Federal do Rio de Janeiro,¹ Campus Macaé, Macaé, RJ – Brasil

Serviço de Hemodinâmica da Clínica Santa Helena,² Cabo Frio, RJ – Brasil

Fundação Técnico-Educacional Souza Marques,³ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Impacto Clínico e Custo-Efetividade da FFR em Comparação à Angiografia em Pacientes com Doenças Multiarteriais Submetidos à ICP

O estudo de Quintella et al.,¹ publicado nesse número da revista, vem nos trazer valiosas informações sobre a utilização de importante ferramenta de avaliação fisiológica no laboratório de hemodinâmica. O tratamento guiado pelo FFR (fluxo fracionado de reserva do miocárdio), usado no âmbito da intervenção coronariana percutânea (ICP) com implante de *stent* não farmacológico (SNF) em pacientes multiarteriais do SUS, mostrou-se útil em diminuir a incidência de nova revascularização do vaso alvo (reestenose clínica), assim como foi custo-efetivo quando comparado ao tratamento guiado pela angiografia.

O valor do FFR em prever eventos cardiovasculares adversos maiores (ECAM) antes das ICP já está estabelecido há muitos anos. Sua capacidade de detectar isquemia e com isso orientar o tratamento mais adequado sofreu a prova do tempo e passou. Os seguimentos de 15 anos do estudo DEFER² nos pacientes uniarteriais, e de 5 anos dos estudos FAME 1³ e FAME 2⁴ em pacientes multiarteriais, mostraram resultados consistentes e inquestionáveis, com evolução clínica melhor, ou no mínimo semelhante, nos grupos guiados pelo FFR, utilizando-se menos *stents*, com menos lesões abordadas e consequentemente menor custo, além de evidenciar a segurança de se deixar as lesões cujo FFR não fosse indicativo de isquemia apenas em tratamento medicamentoso.

Há bastante tempo já se conhece o valor limitado da angiografia para prever isquemia. Sant'Anna et al.,⁵ mostraram fraca correlação entre a angiografia, expressa como percentual de diâmetro de estenose (DE) e o FFR ($\rho = -0,33$), especialmente em lesões intermediárias (entre 40% e 70%). Essa discordância entre o DE e a fisiologia já foi documentada

em vários outros estudos, como o de Toth et al.,⁶ Park et al.,⁷ que igualmente mostraram percentuais de discordância entre o FFR e a angiografia de 36% e 39%, respectivamente. Em um estudo publicado em 2007,⁸ em 250 pacientes (452 lesões) avaliados pelo FFR antes da ICP, 32% das lesões tiveram sua estratégia de tratamento inicialmente planejada modificada após a medida do FFR, o que se constitui uma grande mudança, pois implicaria tratamento inadequado em mais de um terço dos pacientes. Mais recentemente, Ciccarelli et al.,⁹ em um subestudo do FAME 2, analisaram o valor da angiografia comparado com o FFR para prever a história natural das lesões coronarianas, correlacionando o índice de ECAM com a importância angiográfica e fisiológica dessas lesões em pacientes ($n=607$) que inicialmente foram deixados apenas em tratamento medicamentoso. Nos subgrupos nos quais o FFR era discordante da angiografia ($\text{FFR} > 0,80$ e $\text{DE} \geq 50\%$ ou $\text{FFR} \leq 0,80$ e $\text{DE} < 50\%$), a evolução clínica mostrou-se pior naqueles nos quais o FFR era $\leq 0,80$, mesmo que a lesão não fosse importante, e benigna naqueles nos quais o FFR era $> 0,80$, independente do DE.

No estudo de Quintella et al.,¹ o ECAM que se reduziu no grupo FFR foi a necessidade de nova revascularização do vaso alvo, não havendo diferença em relação à mortalidade ou infarto. Mesmo diante do limitado número de pacientes envolvidos no estudo, tal dado está de acordo com o que foi apresentado nos estudos FAME, nos quais após 5 anos de evolução apenas a necessidade de nova revascularização permanece diferente entre os grupos. Chamamos a atenção para a baixa taxa de reestenose clínica no grupo FFR (5,8%) do estudo de Quintella et al.,¹ uma vez que o mesmo utilizou apenas SNF, o que talvez se deva ao fato de terem sido tratadas muito menos lesões do que no grupo angio (1,14 vs. 2,22 *stents* por paciente), e com melhor critério de seleção.

Outro achado interessante do estudo é a relação de custo-efetividade (CE), medida pela razão de custo-efetividade incremental (RCEI), que representa a razão entre os custos das tecnologias em análise e suas efetividades. Essa razão geralmente é ajustada para qualidade de vida e expressa como QALY (*quality-adjusted life year*). Aceita-se que custos abaixo de USD 20.000/QALY sejam altamente favoráveis à tecnologia testada. A RCEI calculada para o estudo de Quintella et al.,¹ foi de R\$ 21.156,55, totalmente dentro dos critérios de CE, principalmente se levarmos em conta que foram utilizados

Palavras-chave

Reserva Fracionada do Fluxo Miocárdio; Custo Benefício; Doença da Artéria Coronariana/economia; Angioplastia Coronária com Balão; Stents.

Correspondência: Fernando Mendes Sant'Anna •

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Campus Macaé - Ensino e Graduação - Av. Aluizio da Silva Gomes, 50. CEP 27930-960, Macaé, RJ – Brasil
E-mail: fmsantanna@gmail.com

DOI: 10.5935/abc.20180261

apenas SNF, ou seja, se fossem utilizados SF, a RCEI seria ainda menor. Fearon et al.¹⁰ publicaram um estudo interessante sobre a CE do FFR na população do FAME 1,¹⁰ na qual o autor chama a atenção para o fato de a estratégia guiada pelo FFR ter custo menor que a guiada pela angiografia em 90,74% e ser custo-efetiva em 99,96% dos casos, sendo uma daquelas raras situações onde uma nova tecnologia não apenas melhora desfechos, mas também economiza recursos. Siebert et al.,¹¹ encontraram achados semelhantes na população australiana,

onde também se economizaria USD 1.776 por paciente ao longo de 1 ano com o uso do FFR durante as ICP.

Embora não possamos extrapolar esses resultados de outros países para o nosso, uma vez que os preços praticados e o sistema de reembolso são diferentes, ainda assim é de se supor que agora, quando o SUS começa a liberar a utilização dos *stents* farmacológicos a preço mais competitivo, a estratégia da utilização do FFR torna-se ainda mais atraente.

Referências

1. Quintella EF, Ferreira E, Azevedo VMP, Araujo D, Sant'Anna FM, Amorim B, et al. Impacto clínico e custo-efetividade da FFR em comparação à angiografia em pacientes com doenças multarteriais submetidos à ICP. *Arq Bras Cardiol.* 2019; 112(1):40-47.
2. Zimmermann FM, Ferrara A, Johnson NP, van Nunen LX, Escaned J, Albertsson P, et al. Deferral vs. performance of percutaneous coronary intervention of functionally non-significant coronary stenosis: 15-year follow-up of the DEFER trial. *Eur Heart J.* 2015;36(45):3182-8.
3. van Nunen LX, Zimmermann FM, Tonino PAL, Barbato E, Baumbach A, Engstrøm T, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guidance of PCI in patients with multivessel coronary artery disease (FAME): 5-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;386(10006):1853-60.
4. Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NHJ, Fearon WF, Barbato E, Tonino PAL, et al. Five-Year Outcomes with PCI Guided by Fractional Flow Reserve. *N Engl J Med.* 2018;379(3):250-9.
5. Sant'Anna FM, da Silva ER, Batista LA, Brito MB, Ventura FM, Ferraz HA, et al. What is the angiography error when defining myocardial ischemia during percutaneous coronary interventions? *Arq Bras Cardiol.* 2008;91(3):162-7, 179-84.
6. Toth G, Hamilos M, Pyxaras S, Mangiacapra F, Nelis O, De Vroey F, et al. Evolving concepts of angiogram: fractional flow reserve discordances in 4000 coronary stenoses. *Eur Heart J.* 2014; 35(40):2831-8.
7. Park S-J, Kang S-J, Ahn J-M, Shim EB, Kim Y-T, Yun S-C, et al. Visual-Functional Mismatch Between Coronary Angiography and Fractional Flow Reserve. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5(10):1029-36.
8. Sant'Anna FM, Silva EER, Batista LA, Ventura FM, Barrozo CAM, Pijls NHJ. Influence of routine assessment of fractional flow reserve on decision making during coronary interventions. *Am J Cardiol.* 2007;99(4):504-8.
9. Ciccarelli G, Barbato E, Toth GG, Gahl B, Xaplanteris P, Fournier S, et al. Angiography versus hemodynamics to predict the natural history of coronary stenoses: fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation 2 substudy. *Circulation.* 2018;137(14):1475-85.
10. Fearon WF, Borschein B, Tonino PAL, Gothe RM, Bruyne BD, Pijls NHJ, et al. Economic evaluation of fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease. *Circulation.* 2010;122(24):2545-50.
11. Siebert U, Arvandi M, Gothe RM, Borschein B, Eccleston D, Walters DL, et al. Improving the quality of percutaneous revascularisation in patients with multivessel disease in Australia: cost-effectiveness, public health implications, and budget impact of FFR-guided PCI. *Heart Lung Circ.* 2014;23(6):527-33.



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

Alteração Contrátil Segmentar Ventricular Esquerda é Preditor Independente de Cardiotoxicidade em Pacientes com Câncer de Mama em Tratamento Quimioterápico

Left Ventricular Regional Wall Motion Abnormality is a Strong Predictor of Cardiotoxicity in Breast Cancer Patients Undergoing Chemotherapy

Márcio Vinícius Lins de Barros,^{1,2} Ariane Vieira Scarlatelli Macedo,² Sebastian Imre Sarvari,³ Monica Hermont Faleiros,² Patricia Tavares Felipe,² Jose Luiz Padilha Silva,⁴ Thor Edvardsen³

Faculdade de Saúde e Ecologia Humana,¹ Vespasiano, MG – Brasil

Rede Materdei de Saúde,² Belo Horizonte, MG – Brasil

University of Oslo,³ Oslo – Noruega

Universidade Federal do Paraná,⁴ Curitiba, PR – Brasil

Resumo

Fundamento: Os agentes quimioterápicos da classe das antraciclinas e dos anticorpos monoclonais humanizados são tratamentos eficazes para o câncer de mama, entretanto, apresentam alto risco de cardiotoxicidade. Diversos parâmetros têm sido reconhecidos como preditores no desenvolvimento de toxicidade cardíaca, sendo que a avaliação da alteração contrátil segmentar ventricular esquerda (ACSVE) ainda não foi estudada.

Objetivo: Analisar a associação entre o surgimento de ACSVE e o desenvolvimento de cardiotoxicidade em pacientes com câncer de mama em tratamento com quimioterapia.

Métodos: Coorte prospectiva de pacientes diagnosticados com câncer de mama e em tratamento quimioterápico com doxorubicina e/ou trastuzumab. Foram realizados ecocardiogramas transtorácicos antes, durante e depois do tratamento para avaliar a presença ou não de cardiotoxicidade. A cardiotoxicidade foi definida por um decréscimo de 10% na fração de ejeção do ventrículo esquerdo, em pelo menos um ecocardiograma. Modelos de regressão logística multivariada foram utilizados para verificar os fatores preditores na ocorrência de cardiotoxicidade ao longo do tempo.

Resultados: Dos 112 pacientes selecionados (idade média = 51,3 ± 12,9 anos), 18 (16,1%) apresentaram cardiotoxicidade. Na análise multivariada os pacientes com ACSVE (OR = 6,25 [IC 95%: 1,03; 37,95], p < 0,05), diâmetro sistólico do VE (OR = 1,34 [IC 95%: 1,01; 1,79], p < 0,05) e *strain* longitudinal global pela técnica de speckle tracking (OR = 1,48 [IC 95%: 1,02; 2,12], p < 0,05) foram preditores significativos e independentes na predição de cardiotoxicidade.

Conclusão: Mostramos que ACSVE, bem como a redução do *strain* longitudinal global foram preditores independentes para cardiotoxicidade, podendo ser úteis na estratificação de risco destes pacientes. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(1):50-56)

Palavras-chave: Disfunção Ventricular Esquerda; Tratamento Farmacológico; Cardiotoxicidade; Neoplasias da Mama; Antraciclinas; Trastuzumab.

Abstract

Background: Chemotherapeutic agents of anthracyclines class and humanized monoclonal antibodies are effective treatments for breast cancer, however, they present a potential risk of cardiotoxicity. Several predictors have been recognized as predictors in the development of cardiac toxicity, and the evaluation of left ventricular segmental wall motion abnormalities (LVSWM) has not been studied.

Objective: To analyze prospectively the role of LVSWM among echocardiographic parameters in the prediction of development of cardiotoxicity in breast cancer patients undergoing treatment with chemotherapy.

Methods: Prospective cohort of patients diagnosed with breast cancer and in chemotherapy treatment with potential cardiotoxicity medications including doxorubicin and trastuzumab. Transthoracic echocardiograms including speckle tracking strain echocardiography were performed at standard times before, during and after the treatment to assess the presence (or lack thereof) of cardiotoxicity. Cardiotoxicity was defined by a 10% decrease in the left ventricular ejection fraction, on at least one echocardiogram. Multivariate logistic regression models were used to verify the predictors related to the occurrence of cardiotoxicity over time.

Results: Of the 112 patients selected (mean age 51,3 ± 12,9 years), 18 participants (16.1%) had cardiotoxicity. In the multivariate analysis using the logistic regression model, those with LVSWM (OR = 6.25 [CI 95%: 1.03; 37.95], p < 0,05), LV systolic dimension (1.34 [CI 95%: 1.01; 1.79], p < 0,05) and global longitudinal strain by speckle tracking (1.48 [CI 95%: 1.02; 2.12], p < 0,05) were strongly associated with cardiotoxicity.

Conclusion: In the present study, we showed that LVSWM, in addition to global longitudinal strains, were strong predictors of cardiotoxicity and could be useful in the risk stratification of these patients. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(1):50-56)

Keywords: Ventricular Dysfunction, Left; Drug Therapy; Cardiotoxicity; Breast Neoplasms; Anthracyclines; Trastuzumab.

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

Correspondência: Márcio Vinícius Lins de Barros •

Rua Paracatu, 1451 Apt 500, CEP 30180-091, Santo Agostinho, Belo Horizonte, MG – Brasil

E-mail: mvbarros@cardiol.br, marciovbarros@gmail.com

Artigo recebido em 30/03/2018, revisado em 05/07/2018, aceito em 23/07/2018

DOI: 10.5935/abc.20180220

Introdução

A introdução de novos agentes quimioterápicos e o uso de técnicas avançadas e precisas de radioterapia nas últimas décadas melhoraram a sobrevida do câncer de mama.¹ Os medicamentos quimioterápicos da classe das antraciclina e os anticorpos monoclonais humanizados, como o trastuzumab, são amplamente utilizados e agentes eficazes para o tratamento do câncer de mama.² Infelizmente, as antraciclina podem induzir efeitos cardiotóxicos, e a gravidade desses efeitos adversos é agravada pelo uso concomitante de trastuzumab.³

A quimioterapia pode trazer várias complicações cardiovasculares, incluindo hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, doenças tromboembólicas, cardiopatia isquêmica, prolongamento do intervalo QT e bradicardia.³ Quando usadas em conjunto, as antraciclina e trastuzumab podem causar insuficiência cardíaca em até 27% dos pacientes.⁴ Entre os sobreviventes de câncer, um terço morrerá de doença cardiovascular, tornando-se importante a necessidade de cuidados cardíacos na população com câncer. A detecção precoce da disfunção cardíaca pode permitir a implementação de estratégias cardioprotetoras antes que o dano miocárdico, potencialmente irreversível, tenha ocorrido.⁵

A definição de disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer (DCRTA) é baseada em um declínio em série na fração de ejeção (FE) do ventrículo esquerdo (VE). A ecocardiografia bidimensional (2DE) é cada vez mais usada para monitorar a função cardíaca durante o tratamento do câncer devido à sua ampla disponibilidade e acurácia. A ecocardiografia permite avaliar a função sistólica e diastólica, as pressões pulmonares, a função valvular, a função ventricular direita e o pericárdio.⁶

A redução na FEVE provavelmente ocorre tardiamente na história natural dos pacientes com DCRTA, já que a redução da FEVE pode não ser evidente até que uma quantidade substancial de reserva miocárdica esteja esgotada. Portanto são necessárias modalidades mais sensíveis para a avaliação da disfunção subclínica do VE. Apesar do reconhecimento de vários parâmetros ecocardiográficos associados à DCRTA, incluindo avaliação da mecânica miocárdica derivados da ecocardiografia, como *strain* e *strain rate*, atualmente não há consenso na prática médica para prever quais pacientes estão propensos a desenvolver cardiotoxicidade.⁶⁻⁸ Estudos anteriores demonstraram a presença de disfunção miocárdica regional em pacientes com DCRTA,⁹⁻¹¹ no entanto, seu papel como preditor de risco não foi estabelecido. O objetivo deste estudo é verificar a associação entre a ocorrência da alteração contrátil segmentar ventricular esquerda e o desenvolvimento de cardiotoxicidade em pacientes com câncer de mama em tratamento com quimioterapia.

Métodos

População do estudo

Este estudo é parte de um estudo de coorte prospectivo de pacientes com câncer de mama recrutados no Hospital Mater Dei em Belo Horizonte - MG de janeiro de 2010 a dezembro de 2016. Os critérios de inclusão foram: idade acima de 18 anos, diagnóstico de câncer de mama histologicamente

confirmado, tratamento com doxorubicina e/ou trastuzumab, e que realizaram ecocardiograma, de acordo com as normas do protocolo hospitalar. Os critérios de exclusão foram pacientes com diagnóstico prévio de disfunção ventricular, incluindo anormalidade contrátil regional, valvopatia significativa, cardiopatia congênita, arritmias, doença arterial coronariana crônica e bloqueio de ramo esquerdo por eletrocardiografia. Os esquemas de tratamento ficaram a critério do oncologista e consistiram no uso dos seguintes medicamentos isoladamente ou em combinação: 1) doxorubicina e ciclofosfamida; 2) paclitaxel; 3) trastuzumab. As dosagens dos medicamentos foram prescritas de acordo com as diretrizes.¹²

Foram avaliados diversos parâmetros clínicos (por exemplo: hipertensão, dislipidemia, diabetes), laboratoriais (por exemplo: sódio, potássio, cálcio, magnésio, hemoglobina, creatinina e BNP) e ecocardiográficos antes, durante e após o término do tratamento coletados em intervalos de tempo padronizados para cada regime de tratamento.

Ecocardiografia

Todos os pacientes fizeram um ecocardiograma transtorácico, incluindo avaliação *strain* longitudinal com ecocardiograma bidimensional de rastreamento do *speckle-tracking* (2D STE). Os estudos e análises ecocardiográficas foram realizados por um Ecocardiografista experiente (M.V.L.B.). Os seguintes parâmetros ecocardiográficos foram avaliados: diâmetros sistólico final e diastólico final do VE e diâmetro atrial esquerdo. A FEVE foi avaliada pelo método de Simpson. A avaliação visual da função miocárdica regional foi avaliada com base no espessamento parietal e no movimento endocárdico do segmento miocárdico, como descrito previamente.¹³ O movimento septal anormal foi caracterizado como um movimento atípico do septo interventricular durante o ciclo cardíaco com uma abordagem do modo M guiada pela ecocardiografia bidimensional. A função diastólica foi avaliada e classificada por meio de critérios previamente publicados.¹⁴ A disfunção diastólica do VE foi estratificada em quatro graus como: 0-normal, 1-relaxamento alterado, 2-padrão pseudonormal e 3-restritivo.

A deformação longitudinal pelo 2D STE foi obtida a partir de cortes apicais de quatro câmaras, duas câmaras e eixo longo. Três ciclos cardíacos de cada visualização foram registrados para análises com uma taxa de frame rate > 50 frames/seg. A deformação longitudinal máxima negativa foi avaliada em 16 segmentos do VE, definidos como o valor máximo de pico durante todo o ciclo cardíaco, portanto incluindo o encurtamento pós-sistólico, e foi calculada a média da *strain* longitudinal global (SLG). DCRTA foi definida como uma diminuição na FEVE > 10 pontos percentuais, para um valor < 53% em exames de imagem cardíaca repetidos durante o acompanhamento após a quimioterapia.¹⁵

Os estudos ecocardiográficos foram realizados em intervalos padronizados de acordo com o tratamento. 1) os pacientes tratados com antraciclina sem trastuzumab foram submetidos a um estudo ecocardiográfico no início, no final e a cada seis meses após o término da quimioterapia. 2) os doentes tratados com antraciclina e trastuzumab foram submetidos a um estudo ecocardiográfico no início e após a conclusão de tratamento

com antraciclina, a cada 3 meses durante a terapêutica com trastuzumab e a cada seis meses após o tratamento completo. 3) os doentes tratados com trastuzumab sem antraciclina foram submetidos a um estudo ecocardiográfico no início, a cada 3 meses durante o tratamento com trastuzumab e a cada seis meses após o tratamento completo.

A avaliação ecocardiográfica foi concluída em pacientes com pelo menos três estudos ecocardiográficos realizados durante o período do tratamento.

Análise estatística

Para descrever as variáveis qualitativas, foram utilizadas as frequências absolutas e relativas, enquanto para descrever as variáveis quantitativas, foram utilizadas medidas de tendência central e dispersão.

A fim de identificar os fatores que influenciaram a ocorrência de cardiotoxicidade ao longo do tempo, foi utilizada a abordagem de Equações de Estimação Generalizadas (GEE). Uma estrutura de correlação substituível foi assumida para as observações repetidas do mesmo indivíduo. Modelos univariados e multivariados foram considerados. Não houve ocorrência de cardiotoxicidade na primeira ocasião da medição e, portanto, também incluímos os valores basais dos preditores dependentes. Valores faltantes foram excluídos das análises. Variáveis estatisticamente significantes no nível 0,20 foram incluídas no modelo multivariado. Para este modelo final, adotou-se um nível de significância de 0,05. A reprodutibilidade da avaliação visual da função miocárdica regional anormal foi avaliada pela estatística kappa.

Curvas ROC foram criadas e a habilidade de discriminação do modelo foi avaliada pela área sob a curva ROC. Todas as análises estatísticas foram realizadas usando o R Statistical Software 3.4.1 e os pacotes R gee, pROC e PredictABEL.

Considerações éticas

O estudo está em conformidade com a Declaração de Helsinque e foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital.

Resultados

População estudada

Um total de 112 pacientes foram incluídos. O tempo médio de seguimento foi de 491 dias. As características da população estudada estão resumidas na Tabela 1. A maioria dos pacientes da coorte era do sexo feminino (98,2%). A idade média foi de $51,3 \pm 12,9$ anos.

Dos 112 pacientes acompanhados, 18 (16,1%) apresentavam DCRTA.

As características dos pacientes com alteração contrátil segmentar ventricular esquerda estão resumidas na tabela 2. A alteração contrátil segmentar ventricular esquerda foi encontrada em 16 (14%) pacientes, mais frequente no segundo estudo ecocardiográfico (43%). A análise da alteração contrátil segmentar ventricular esquerda por avaliação visual mostrou anormalidades mais frequentes nas paredes do septo interventricular (78,5% - Figura 1), inferior (14,3%) e inferolateral

Tabela 1 – Características clínicas e laboratoriais de 112 pacientes submetidos a quimioterapia

Variável	n
Idade (média ± DP)	51,4 ± 11,1
Feminino (n/%)	111 (99,1%)
IMC (kg/m ²)	26,1 ± 5,8
Mastectomia (n/%)	111 (99,1%)
Tempo médio de acompanhamento (meses)	16
Radioterapia (n/%)	74 (66)
Quimioterapia (n/%)	
AC-T	90 (80)
Anti HER2	29 (26)
Outras	20 (18)
Terapia hormonal (n/%)	72 (64)
Fatores de risco cardiovascular (n/%)	
Hipertensão	39 (35)
Diabetes	8 (7)
Hiperlipidemia	21 (19)
Tabagismo	25 (22)

IMC: índice de massa corporal; AC-T: Doxorubicina/ ciclofosfamida - Taxol (Paclitaxel).

(7,1%). Durante o seguimento, nenhum paciente apresentou bloqueio de ramo esquerdo pelo estudo eletrocardiográfico.

Entre as variáveis estudadas, observou-se, na análise multivariada, que as medidas da SLG, bem como as dimensões sistólicas do VE e a presença de anormalidades de movimento da parede regional do VE no estudo basal, poderiam prever o desenvolvimento de cardiotoxicidade (Tabelas 3 e 4). A análise da curva ROC do modelo final (Figura 2) mostrou área sob a curva (AUC) de 0,93 (0,88 - 0,98). Quando excluímos a presença de anormalidade de movimento de parede no modelo, a AUC foi de 0,84 (0,72 - 0,96) mostrando poder preditivo aditivo dessa variável ($p = 0,047$). A variabilidade intra- observador e a variabilidade interobservador para a avaliação do movimento de parede foram de 0,89 e 0,81, respectivamente.

Discussão

Neste estudo de coorte longitudinal prospectivo, mostramos que a presença de distúrbios de movimento de parede regional e diminuição de SLG são preditores independentes de DCRTA.

Estudos histopatológicos anteriores realizados a partir de biópsias endomiocárdicas demonstraram um envolvimento inicialmente focal e disperso de miócitos, circundados por células normais em pacientes tratados com antraciclina.¹⁶ À medida que a toxicidade evolui, a frequência dessas alterações aumenta, levando a danos miocárdicos significativos e, posteriormente, a fibrose miocárdica. Assim, a disfunção contrátil segmentar pode preceder o envolvimento intenso e difuso do coração visto no DCRTA. Nesse contexto, a

Tabela 2 – Características em pacientes com alteração contrátil segmentar durante a quimioterapia

Paciente	Idade	Tratamento*	Contração anormal	Acompanhamento ecocardiografico	Fatores de risco	DCRTA	Acompanhamento
2	49	1,2	Hipocinesia Infero-septal	5	Não	Sim	Morte
5	40	1,2	Movimento septal anormal	2	Não	Sim	NYHA I
12	68	1,2	Hipocinesia Inferolateral	5	Não	Sim	NYHA I
21	30	1,2	Movimento septal anormal	3	Dislipidemia	Não	
27	43	1,2	Movimento septal anormal	2	Não	Não	
52	73	1	Hipocinesia Inferior	4	Diabetes, Hipertensão	Sim	NYHA I
63	53	1	Hipocinesia septal	2	Não	Não	
67	77	1,2	Movimento septal anormal	4	Hipertensão	Sim	NYHA II
72	44	1,2	Movimento septal anormal	2	Não	Não	
84	59	1,2	Hipocinesia Inferior	4	Não	Não	
88	34	1	Movimento septal anormal	3	Não	Não	
92	39	1	Movimento septal anormal	3	Não	Sim	Morte
100	41	1	Hipocinesia Infero-septal	2	Não	Não	
110	62	1	Hipocinesia septal	2	Não	Sim	NYHA I

*1: antraciclina; 2: trastuzumab; DCRTA: disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer; NYHA: New York Heart Association.

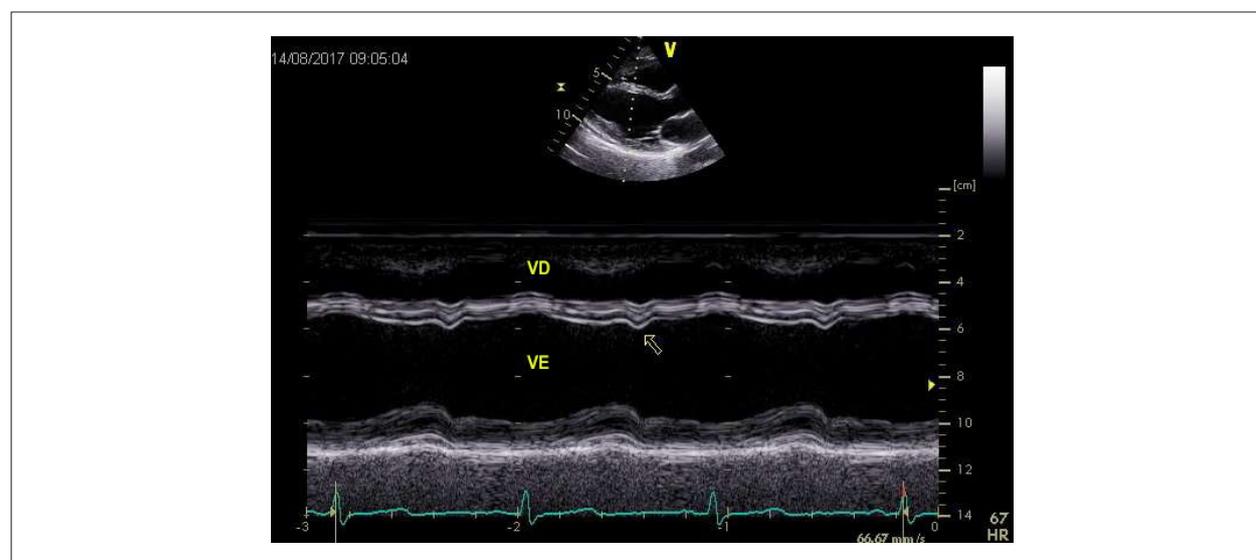


Figura 1 – Ecocardiograma bidimensional modo M guiado que mostra o movimento anormal do septo interventricular (seta) durante a quimioterapia. VE: ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito.

dissincronia do septo interventricular, bem como a hipocinesia segmentar, podem estar presentes devido a edema tecidual e/ou dano celular focal.¹⁷

De fato, Piotrowsk et al.,⁹ demonstraram que em 60,9% dos pacientes com disfunção sistólica do VE foram observadas anormalidades regionais de movimento de parede no primeiro ecocardiograma que revelou uma queda significativa da FEVE. Na maioria desses casos (64%), a hipocinesia regional envolveu o septo interventricular.⁹ Estudos prévios utilizando Doppler tecidual e *strain* 2D também mostraram alterações contráteis

regionais em pacientes tratados com quimioterapia.^{10,11} Boyd et al.¹⁸ demonstraram que no grupo com disfunção subclínica do VE (> 11% de redução no SLG comparado com antes do tratamento) 58% dos segmentos regionais tiveram uma redução no SLG > 11%, comparado a 29% dos segmentos regionais no grupo sem disfunção subclínica do VE ($p < 0,001$).¹⁸

É bem conhecido que a redução da deformação longitudinal é um fator preditivo precoce da cardiotoxicidade induzida pelo tratamento com antraciclina e trastuzumab, como confirmado por nossos resultados. Negishi et al.

Tabela 3 – Análise univariada de preditores relacionados à cardiotoxicidade

Variável	OR	IC 95%	p
Idade	1,03	[0,99; 1,07]	0,151
DDVE	1,22	[0,99; 1,50]	0,061
DSVE	1,69	[1,35; 2,12]	0,000
Disfunção diastólica	3,55	[1,34; 9,44]	0,011
Alteração contrátil segmentar do VE	8,91	[2,75; 28,82]	0,000
AE	0,95	[0,78; 1,16]	0,624
SLG	1,96	[1,25; 3,09]	0,022
PSAP	1,86	[0,32; 10,99]	0,491
BNP	1,24	[0,91; 1,70]	0,306
Troponina	3,36	[0,49; 23,14]	0,219
Creatinina	0,04	[0,00; 2,20]	0,113
Hemoglobina	0,90	[0,60; 1,35]	0,608
Sódio	1,01	[0,98; 1,03]	0,623
Potássio	1,33	[0,51; 3,51]	0,559
Cálcio	1,06	[0,81; 1,39]	0,657
Magnésio	6,20	[0,67; 57,73]	0,204
Hipertensão	0,79	[0,26; 2,39]	0,673
Dislipidemia	0,41	[0,07; 2,21]	0,298
Diabetes	1,15	[0,15; 8,83]	0,894

DDVE: dimensão diastólica do ventrículo esquerdo; DSVE: dimensão sistólica do ventrículo esquerdo; SLG: strain longitudinal global; AE: dimensão do átrio esquerdo; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; BNP: peptídeo natriurético cerebral.

Tabela 4 – Análise multivariada de preditores relacionados à cardiotoxicidade

Variável	OR	IC 95%	p
DSVE	1,34	[1,01; 1,79]	0,044
Alteração contrátil segmentar do VE	6,25	[1,03; 37,95]	0,046
SLG	1,48	[1,02; 2,12]	0,036

DSVE: dimensão sistólica do ventrículo esquerdo; SLG: strain longitudinal global.

mostraram que o SLG foi um preditor independente de reduções subsequentes na FE, com uma melhoria de discriminação pela adição de SLG de -18,6% dos parâmetros tradicionais pela ecocardiografia em pacientes com risco de cardiotoxicidade induzida pelo trastuzumab.¹⁹ Em outro estudo, Sawaya et al.,²⁰ mostraram que, em pacientes com câncer de mama tratados com quimioterapia, a SLG medida no término da terapia com antraciclina foi útil na predição de cardiotoxicidade subsequente.²⁰

Foi demonstrado em uma revisão sistemática que uma redução precoce de 10% a 15% na SLG foi um parâmetro útil para a predição de cardiotoxicidade.²¹ Um pequeno estudo de coorte associado à disfunção subclínica do VE mostrou que em 7 dias após o tratamento com trastuzumab²² apresentou diminuição significativa da SLG e da velocidade sistólica anular da parede lateral do VE. Fei et al.,²³ encontraram em uma coorte de 95 pacientes tratados com antraciclina e trastuzumab, e acompanharam por um

tempo médio de 17 meses, 20% com cardiotoxicidade, demonstrando uma associação significativa entre a redução da SLG e o declínio da FEVE.²³

A presença de disfunção diastólica não foi um preditor independente de DCRTA em nosso estudo. O uso de disfunção diastólica como um marcador substituto para a predição da cardiotoxicidade induzida pelo trastuzumab é controverso. Estudos anteriores demonstraram que o comprometimento diastólico do VE ocorre antes da deterioração da FEVE na antraciclina^{24,25} e da cardiotoxicidade induzida pelo trastuzumab.^{26,27} O desenvolvimento de disfunção diastólica foi relatado em até 57% dos pacientes após o tratamento com antraciclina ou antraciclina mais trastuzumab.²⁸ Cochet et al.,²⁸ Serrano et al.,²⁹ avaliaram os parâmetros diastólicos derivados da MUGA e demonstraram que redução da função diastólica do VE antes do tratamento era um preditor independente de cardiotoxicidade mediada pelo trastuzumab. Boyd et al.,¹⁸ mostraram em uma coorte

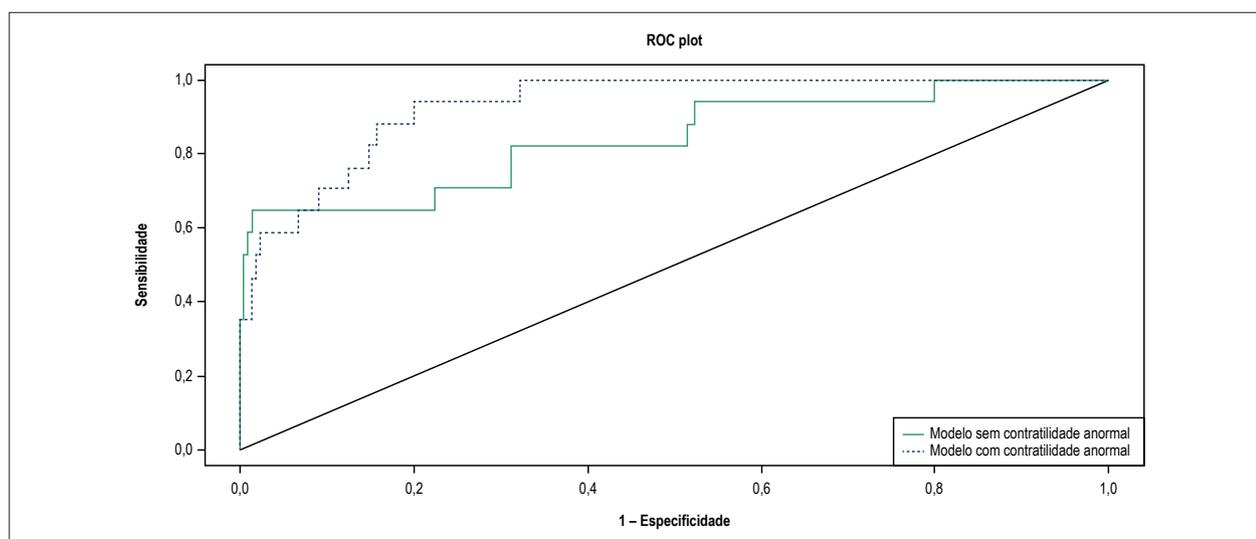


Figura 2 – Curva ROC do modelo multivariado com e sem alteração da contratilidade segmentar ventricular esquerda.

envolvendo 140 pacientes que o grau de disfunção diastólica do VE aumentou significativamente de 46% para 57% ($p < 0,001$) em sete dias após o tratamento com antraciclinas. É importante ressaltar que a disfunção diastólica foi mais predominante no subgrupo com uma redução significativa do SLC, demonstrando a íntima associação entre disfunção sistólica e diastólica.¹⁸ Um estudo usando parâmetros de função diastólica derivados da MUGA investigou se o comprometimento da função sistólica era precedido por disfunção diastólica em um grupo de 77 mulheres com câncer de mama em tratamento com trastuzumab. Os resultados deste estudo mostraram um número quase igual de pacientes com disfunção diastólica precedendo a disfunção sistólica (54%), em comparação com o número de pacientes com ordem inversa (42%).³⁰ A discrepância entre esses estudos provavelmente está relacionada aos diferentes desenhos metodológicos e interpretação dos resultados.

Limitações

Todos os pacientes foram recrutados no centro e o estudo consistiu com um número limitado de pacientes. O estudo foi limitado por um curto período de acompanhamento do paciente e, portanto, qualquer possível impacto a longo prazo das alterações evidenciadas pelo estudo é incerto. O acompanhamento a longo prazo é, portanto, necessário para determinar a significância dessas observações iniciais. O tratamento proposto foi definido individualmente, incluindo o uso de drogas cardioprotetoras, o que pode ter influenciado nossos resultados.

Conclusão

Nesta coorte de 112 pacientes submetidos a tratamento de câncer de mama com quimioterapia, demonstramos que a alteração contrátil segmentar é um preditor independente de cardiotoxicidade, podendo ser uma ferramenta útil na avaliação de pacientes com risco de desenvolver

CTRCT, resultando na detecção precoce da disfunção miocárdica e potencial redução na morbidade e mortalidade nesses pacientes.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Barros MVL, Macedo AVS, Sarvari SI, Faleiros MH, Felipe PT, Silva JLP, Edvardsen T; obtenção de dados: Barros MVL, Faleiros MH, Felipe PT; análise e interpretação dos dados: Barros MVL, Macedo AVS, Sarvari SI, Silva JLP; análise estatística: Silva JLP; redação do manuscrito: Barros MVL, Macedo AVS, Sarvari SI, Felipe PT, Edvardsen T.

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 Faculdade de Saúde e Ecologia Humana (FASEH) sob o número de protocolo CAAE 55029916.6.0000.5101. 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. DeSantis CE, Ma J, Goding Sauer A, Newman LA, Jemal A. Breast cancer statistics, 2017, racial disparity in mortality by state. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(6):439–48.
2. Hari KN, Benjamin F, Abigail MK, Theodore P, David H, Akinyemi B, et al. Noninvasive measures of ventricular-arterial coupling and circumferential strain predict cancer therapeutics-related cardiac dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(10):1131–41.
3. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(24):2231–47.
4. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001;344(11):783–92.
5. Yeh ET, Chang H. Oncocardiology - past, present, and future. A review. *JAMA Cardiol*. 2016;1(9):1066–72.
6. López-Fernández T, Thavendirathan P. Emerging cardiac imaging modalities for the early detection of cardiotoxicity due to anticancer therapies. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70(6):487–95.
7. Meattini I, Curigliano G, Terziani F, Becherini C, Airolidi M, Allegrini G, et al. SAFE trial: an ongoing randomized clinical study to assess the role of cardiotoxicity prevention in breast cancer patients treated with anthracyclines with or without Trastuzumab. *Med Oncol*. 2017;34(5):75.
8. Reinbolt RE, Patel R, Pan X, Timmers CD, Pilarski R, Shapiro CL, et al. Risk factors for anthracycline-associated cardiotoxicity. *Support Care Cancer*. 2016;24(5):2173–80.
9. Piotrowski G, Gawor R, Stasiak A, Gawor Z, Potemski P, Banach M. Cardiac complications associated with trastuzumab in the setting of adjuvant chemotherapy for breast cancer overexpressing human epidermal growth factor receptor type 2 – a prospective study. *Arch Med Sci*. 2012;8(2):227–35.
10. Kapusta L, Thijssen J, Groot-Loonen J, Antonius T, Mulder J, Daniëls O. Tissue Doppler imaging in detection of myocardial dysfunction in survivors of childhood cancer treated with anthracyclines. *Ultrasound Med Biol*. 2000;26(7):1099–108.
11. Kapusta L, Groot-Loonen J, Thijssen J, de Graaf R, Daniëls O. Regional cardiac wall motion abnormalities during and shortly after anthracyclines therapy. *Med Pediatr Oncol*. 2003;41(5):426–35.
12. Onitilo AA, Engel JM, Stankowski RV. Cardiovascular toxicity associate with adjuvant Trastuzumab therapy: prevalence, patient characteristics, and risk factors. *Ther Adv Drug Saf*. 2014;5(4):154–66.
13. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1–39.e14.
14. 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):277–314.
15. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(9):911–39.
16. Singal P, Deally C, Weinberg L. Subcellular effects of adriamycin in the heart: A concise review. *J Mol Cell Cardiol*. 1987;19(8):817–28.
17. De Beer E, Bottone A, Voest E. Doxorubicin and mechanical performance of cardiac trabeculae after acute and chronic treatment: a review. *Eur J Pharmacol*. 2001;415(1):1–11.
18. Boyd A, Stoodley P, Richards D, Hui R, Harnett P, Vo K, et al. Anthracyclines induce early changes in left ventricular systolic and diastolic function: A single centre study. *PLoS ONE*. 2017;12(4):e0175544.
19. Negishi K, Negishi T, Hare JL, Haluska BA, Plana JC, Marwick TH. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(5):493–8.
20. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Tan TC, et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5(5):596–603.
21. Thavendirathan P, Poulin F, Lim K, Plana J, Woo A, Marwick T. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63 (25 Pt A):2751–68.
22. Emren SV, Tuluze SY, Levent F, Tuluze K, Kalkan T, Alacacioglu A, et al. Evaluation of Trastuzumab-induced early cardiac dysfunction using two dimensional Strain Echocardiography. *Med Ultrason*. 2015;17(4):496–502.
23. Fei HW, Ali MT, Tan TC, Cheng KH, Salama L, Hua L, et al. Left ventricular global longitudinal strain in HER-2 + breast cancer patients treated with anthracyclines and trastuzumab who develop cardiotoxicity is associated with subsequent recovery of left ventricular ejection fraction. *Echocardiography*. 2016;33(4):519–26.
24. Lee BH, Goodenday LS, Muswick GJ, Yasnoff WA, Leighton RF, Skeel RT. Alterations in left ventricular diastolic function with doxorubicin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 1987;9(1):184–8.
25. Marchandise B, Schroeder E, Bosly A, Doyen C, Weynants P, Kremer R, et al. Early detection of doxorubicin cardiotoxicity: Interest of Doppler echocardiographic analysis of left ventricular filling dynamics. *Am Heart J*. 1989;118(1):92–8.
26. Lange SA, Ebner B, Wess A, Kogel M, Gajda M, Hitschold T, et al. Echocardiography signs of early cardiac impairment in patients with breast cancer and trastuzumab therapy. *Clin Res Cardiol*. 2012;101(6):415–26.
27. Cao L, Cai G, Chang C, Miao AY, Yu XL, Yang ZZ, et al. Diastolic dysfunction occurs early in her2-positive breast cancer patients treated concurrently with radiation therapy and trastuzumab. *Oncologist*. 2015;20(6):605–14.
28. Cochet A, Quilichini G, Dygai-Cochet I, Touzery C, Toubreau M, Berriolo-Riedinger A, et al. Baseline diastolic dysfunction as a predictive factor of trastuzumab-mediated cardiotoxicity after adjuvant anthracycline therapy in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;130(3):845–54.
29. Serrano JM, Gonzalez I, Del Castillo S, Muniz J, Morales LJ, Moreno F, et al. Diastolic dysfunction following anthracycline-based chemotherapy in breast cancer patients: Incidence and predictors. *Oncologist*. 2015;20(8):864–72.
30. Reuvekamp EJ, Bulten BF, Nieuwenhuis AA, Meekes MRA, de Haan AFJ, Tol J, et al. Does diastolic dysfunction precede systolic dysfunction in trastuzumab-induced cardiotoxicity? Assessment with multigated radionuclide angiography (MUGA). *J Nucl Cardiol*. 2016;23(4):824–32.



Utilidade dos Índices de Deformação Miocárdica na Prevenção da Cardiotoxicidade em Pacientes com Câncer de Mama

Usefulness of Myocardial Deformation Indices in Preventing Cardiotoxicity in Breast Cancer Patients

Marcelo Dantas Tavares de Melo e Vera Maria Cury Salemi^{ID}

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP – Brasil
Minieditorial referente ao artigo: Alteração Contrátil Segmentar Ventricular Esquerda é Preditor Independente de Cardiotoxicidade em Pacientes com Câncer de Mama em Tratamento Quimioterápico

Em 1967, foi publicada a primeira descrição sobre insuficiência cardíaca (Estágio C), induzida pela quimioterapia.¹ Tem ocorrido uma evolução terapêutica no tratamento oncológico, constatado pelo fato que, a partir de 2005, a taxa de sobrevida superou a de mortalidade.² Isso gerou um novo problema epidemiológico nesses sobreviventes, uma vez que, pelo menos 30% deles, irão apresentar algum grau de cardiotoxicidade que pode ocorrer até décadas após o término da quimioterapia. Ademais, a mortalidade cardiovascular já é considerada a segunda causa de morte mais comum, perdendo apenas para o câncer.³⁻⁵

A definição, classicamente aceita de cardiotoxicidade durante o tratamento, foi proposta em 2014 em que se descreve como uma queda absoluta da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (VE) de 10 pontos percentuais para valores abaixo de 53%, sendo recomendada sua reavaliação após 2-3 semanas. Além disso, a lesão subclínica está baseada na queda relativa do *strain* global longitudinal do VE em 15% em relação ao basal.⁶ A grande preocupação é que a disfunção sistólica pode levar a um ajuste de dose terapêutica, esquemas terapêuticos alternativos menos eficazes, ou, no pior cenário, a interrupção do tratamento quimioterápico.

A Sociedade Europeia de Cardiologia, no ano de 2016, revisou a definição de cardiotoxicidade induzida pela quimioterapia e a estendeu para toda e qualquer alteração estrutural ou funcional do coração e circulação, seja na vigência, pós-tratamento imediato ou tardio do câncer.⁷ Isso obriga a uma ampliação conceitual do racional na monitorização cardiológica do doente oncológico, que antes se restringia a um valor arbitrário da fração de ejeção, não respeitando a individualização dos parâmetros hemodinâmicos, sexo e idade do paciente, que influenciam no cálculo da fração de ejeção.

Importante pontuar que a fração de ejeção pelo método bidimensional de Simpson não avalia as alterações da contratilidade segmentar do VE correspondente a 25% dos seus segmentos, considerando a segmentação de 16 segmentos:⁸

Palavras-chave

Disfunção Ventricular; Tratamento Farmacológico; Cardiotoxicidade; Cancer de Mama; Antineoplásicos.

Correspondência: Vera Maria Cury Salemi •

Av. Jandira, 185 apt. 41B. CEP 04080-000, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: verasalemi@uol.com.br

DOI: 10.5935/abc.20190009

porção médio-basal da parede ínfero-lateral (dois segmentos) e porção médio-basal da parede ântero-septal (dois segmentos) não são analisadas, sendo essa limitação técnica superada pelo ecocardiograma tridimensional.⁹ Diante dessa problemática e de uma constatação pragmática de quem acompanha essa população de pacientes, vem se indagando a relevância das alterações segmentares isoladas do VE como toxicidade induzida pela quimioterapia e seu impacto prognóstico.

Em 2017, em um estudo de caso-controle, foi publicado um artigo em que a alteração da motilidade segmentar no septo interventricular tinha associação com a redução do desempenho ventricular esquerdo, a despeito da fração de ejeção preservada.¹⁰

O estudo publicado nessa edição avaliou uma coorte prospectiva de câncer de mama e mostrou o valor incremental da alteração da motilidade segmentar do VE em prever cardiotoxicidade por antracíclico e/ou trastuzumabe.¹¹ Chama atenção uma cardiotoxicidade elevada (16,1%) em uma população em que 35% eram hipertensas; 22% eram tabagistas; 19% dislipidêmicas e 7% diabéticas. Não há descrição no presente estudo sobre as doses utilizadas da doxorubicina e trastuzumabe, o intervalo entre a realização dos exames foi variável entre os grupos, e se o surgimento de alterações da motilidade segmentar poderia estar relacionado à doença coronária obstrutiva, já que vários pacientes apresentavam fatores de risco.

Weberpals et al. em 2018¹² descreveram uma coorte de 347.476 pacientes com câncer de mama expostas a tratamento de quimioterapia ou radioterapia em um seguimento de mais de 10 anos e não houve aumento da mortalidade cardíaca comparada com a população geral.¹²

Outro dado relevante não descrito no texto foi se houve queda de mais de 15% da deformação global longitudinal (DGL) do VE nos pacientes que apresentaram alterações na contratilidade segmentar. Já está bem estabelecido que a DGL do VE tem a capacidade de prever a queda da fração de ejeção do VE,¹³ sendo, em algumas instituições, indicado iniciar medicações para cardioproteção mesmo com a fração de ejeção preservada. Interessante que as alterações da motilidade segmentar descritas em 14% dos pacientes no artigo (septo interventricular, inferior e ínfero-lateral) são as mesmas regiões que fisiologicamente apresentam uma redução fluxo coronariano.¹⁴

O conceito proposto como uma das possibilidades fisiopatológicas para o acometimento segmentar preferencial descrito na doença de Chagas é de que a circulação terminal - entre a artéria coronária descendente anterior e a descendente

posterior (ápice do VE) e circulação terminal entre a artéria coronária direita e a circunflexa esquerda (o segmento ínfero-lateral basal) - contribui para a lesão chagásica nessas topografias. Dessa forma, provavelmente, o agente agressor (quimioterápico, ou o *Trypanosoma cruzi*, por exemplo) apresentaria um clareamento mais lento nessas regiões, aumentando o tempo de exposição deletéria do cardiomiócito.

Indiscutivelmente, a cardiotoxicidade por quimioterápico é multifatorial, porém talvez tal hipótese fisiopatológica possa ter uma implicação clínica ao se melhorar a função endotelial e vasomotora coronariana previamente à exposição ao quimioterápico (estatinas, vasodilatadores, betabloqueadores). Dentre os 14 pacientes com alteração da contratilidade segmentar, 50% eram movimento atípico do septo. Porém, alterações da movimentação septal apresentam um achado inespecífico porque há uma gama extensa de etiologias que alteram a motilidade septal como: condições que causem aumento de volume ou pressão no VE; acometimento primário do cardiomiócito (cardiomiopatias); alterações elétricas de condução; estado pós-cirúrgico; doença pericárdica; cardiomiopatias congênitas; encurtamento pós-sistólico e massa interventricular,¹⁵ merecendo cautela em atribuir tal achado à cardiotoxicidade, apesar da sua plausibilidade.

Uma alternativa que ajudaria na compreensão dos achados seria expor a evolução da queda da DGL do VE entre

os diferentes grupos e analisar se houve semelhança entre os achados da alteração segmentar e a disposição paramétrica da DGL do VE. Apesar de ainda ser discutível a valorização das alterações segmentares da deformação miocárdica, há trabalhos que vêm mostrando o papel incremental desse tipo de análise.^{16,17}

A presente coorte descrita no artigo desse editorial não deixa claro como ficaram divididos os grupos, dificultando a compreensão da realização do cálculo estatístico exposto. Seria interessante uma análise univariada e multivariada dos fatores que contribuíram para a queda da fração de ejeção (pressão arterial sistólica, dose e local da radioterapia, dose do quimioterápico, queda relativa da deformação do VE; valores absolutos iniciais da deformação, etc). Além disso, uma análise mais detalhada dos volumes ventriculares e função diastólica permitiriam um entendimento melhor do remodelamento ventricular. Da mesma forma, outra limitação seria a inclusão do encurtamento pós-sistólico na medida do pico máximo do *strain*, não considerando a fase do ciclo cardíaco.

Independente das limitações expostas, o artigo mostra a relevância de um achado pouco discutido que é as alterações da motilidade segmentar do VE durante o tratamento quimioterápico, podendo ser secundário à doença, ao tratamento, ou descompensação de uma doença de base.

Referências

1. Tan C, Tasaka H, Yu KP, Murphy ML, Karnofsky DA. Daunomycin, an antitumor antibiotic, in the treatment of neoplastic disease. Clinical evaluation with special reference to childhood leukemia. *Cancer*. 1967;20(3):333-53.
2. DeVita VT Jr, Rosenberg SA. Two hundred years of cancer research. *N Engl J Med*. 2012;366(23):2207-14.
3. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(24):2231-47.
4. Aleman BM, Moser EC, Nuver J, Suter TM, Maraldo MV, Specht L, et al. Cardiovascular disease after cancer therapy. *EJC Suppl*. 2014;12(1):18-28.
5. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(4):271-89.
6. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(10):1063-93.
7. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(36):2768-2801.
8. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39.e14.
9. Zhang KW, Finkelman BS, Gulati G, Narayan HK, Upshaw J, Narayan V, et al. Abnormalities in 3-Dimensional Left Ventricular Mechanics With Anthracycline Chemotherapy Are Associated With Systolic and Diastolic Dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(8):1059-68.
10. Okuma H, Noto N, Tanikawa S, Kanezawa K, Hirai M, Shimozawa K, et al. Impact of persistent left ventricular regional wall motion abnormalities in childhood cancer survivors after anthracycline therapy: Assessment of global left ventricular myocardial performance by 3D speckle-tracking echocardiography. *J Cardiol*. 2017;70(4):396-401.
11. Barros, MV. Left ventricular regional wall motion abnormality is a strong predictor of cardiotoxicity in breast cancer patients undergoing chemotherapy. *Arq Bras Cardiol*. 2019; 112(1):50-56.
12. Weberpals J, Jansen L, Müller OJ, Brenner H. Long-term heart-specific mortality among 347 476 breast cancer patients treated with radiotherapy or chemotherapy: a registry-based cohort study. *Eur Heart J*. 2018;39(43):3896-903.
13. Thavendirathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt A):2751-68.
14. Chareonthaitawee P, Kaufmann PA, Rimoldi O, Camici PG. Heterogeneity of resting and hyperemic myocardial blood flow in healthy humans. *Cardiovasc Res*. 2001;50(1):151-61.
15. Dwivedi A, Axel L. Abnormal Motion Patterns of the Interventricular Septum. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(10 Pt B):1281-84.
16. van Mourik MJW, Zaar DVJ, Smulders MW, Heijman J, Lumens J, Dokter JE, et al. Adding Speckle-Tracking Echocardiography to Visual Assessment of Systolic Wall Motion Abnormalities Improves the Detection of Myocardial Infarction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018;S0894-7317(18)30505-4.
17. Anwar AM. Global and segmental myocardial deformation by 2D speckle tracking compared to visual assessment. *World J Cardiol*. 2012;4(12):341-6.



Associação entre Ausência de Descenso da Pressão Arterial Durante o Sono e a Fragmentação do Complexo QRS em Pacientes Pré-Hipertensos

Association Between Non-Dipping and Fragmented QRS Complexes in Prehypertensive Patients

Mehmet Eyuboglu¹ e Bahri Akdeniz²

Department of Cardiology - Medical Park Izmir Hospital,¹ Karsiyaka, Izmir – Turquia

Department of Cardiology - Dokuz Eylul University Hospital,² Izmir – Turquia

Resumo

Fundamento: A fragmentação do QRS (fQRS) é um sinal de eventos cardiovasculares adversos em várias doenças cardiovasculares. É associado também à pressão arterial elevada e à ausência de descenso da pressão arterial durante o sono (*non-dipping*) em pacientes pré-hipertensos.

Objetivos: O objetivo do estudo presente é investigar a relação entre fQRS e ausência de descenso da pressão arterial durante o sono em pacientes pré-hipertensos.

Métodos: Duzentos e dezesseis pacientes elegíveis, recém-diagnosticados com pré-hipertensão, que foram submetidos a monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) durante 24 horas para avaliação mais aprofundada da pressão arterial entre junho de 2015 e julho de 2016, foram incluídos no estudo. De acordo com os resultados da MAPA, os pacientes foram divididos em três grupos: normotensos, pré-hipertensos com descenso da pressão arterial durante o sono (padrão *dipping*) e pré-hipertensos com ausência de descenso da pressão arterial durante o sono (padrão *non-dipping*). Os grupos foram comparados quanto à presença de fQRS no eletrocardiograma. Adicionalmente, utilizou-se a análise de regressão logística multinomial para determinar a relação entre a fQRS e o padrão de pressão arterial em pacientes pré-hipertensos.

Resultados: De acordo com os registros da MAPA, 61 pacientes apresentavam padrão de pressão arterial normotenso (pressão arterial sistólica < 120 mmHg e pressão arterial diastólica < 80 mmHg). Dos 155 pacientes pré-hipertensos, 83 tinham padrão *dipping* e 72 tinham padrão *non-dipping*. Os pacientes pré-hipertensos com padrão *non-dipping* tinham uma frequência significativamente mais alta de fQRS em comparação com os pacientes normotensos ($p = 0,048$). Além disso, a análise de regressão logística multinomial revelou que fQRS é um preditor independente do padrão *non-dipping* de pressão arterial em pacientes pré-hipertensos ($p = 0,017$, OR: 4,071, 95 % CI: 1,281-12,936).

Conclusões: Verificamos que a fQRS é um preditor do padrão *non-dipping* em pacientes pré-hipertensos. Como marcador de fibrose e aumento na carga fibrótica do miocárdio, a fQRS pode ser útil na identificação de pacientes pré-hipertensos de alto risco antes do desenvolvimento da hipertensão. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(1):59-64)

Palavras-chave: Pré-Hipertensão; Hipertensão; Eletrocardiografia; QRS; Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial; Sono.

Abstract

Background: Fragmented QRS (fQRS) is a sign of adverse cardiovascular events in various cardiovascular diseases. It is also associated with increased blood pressure and non-dipping in hypertensive patients. However, no study has investigated the importance of fQRS in prehypertensive patients.

Objectives: The aim of our study is to investigate the relationship between fQRS and non-dipper status in prehypertensive patients.

Methods: Two hundred and sixteen eligible, newly diagnosed prehypertensive patients who underwent 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) for further evaluation of blood pressure between June 2015 and July 2016 were included into the study. Patients were divided into three groups according to ABPM results: normotensives, dipper prehypertensives, and non-dipper prehypertensives. Groups were compared regarding presence of fQRS on electrocardiography. Additionally, multinomial logistic regression analysis was used to determine the relationship between fQRS and blood pressure pattern in prehypertensive patients.

Results: According to ABPM recordings, 61 patients had normotensive blood pressure pattern (systolic blood pressure < 120 mmHg and diastolic blood pressure < 80 mmHg). Of the remaining 155 prehypertensive patients, 83 were dippers and 72 were non-dippers. Non-dipper prehypertensives had a significantly higher frequency of fQRS compared to normotensives ($p = 0.048$). Furthermore, multinomial logistic regression analysis revealed that fQRS is an independent predictor of non-dipping blood pressure pattern in prehypertensive patients ($p = 0.017$, OR: 4.071, 95% CI: 1.281-12.936).

Conclusions: We found that fQRS is a predictor of non-dipping in prehypertensives. As a marker of fibrosis and higher fibrotic burden within myocardium, fQRS may be useful in identifying high-risk prehypertensive patients before the development of hypertension. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(1):59-64)

Keywords: Prehypertension; Hypertension; Electrocardiography; Fragmented QRS; Ambulatory Blood Pressure Monitoring; Non-dipping.

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

Correspondência: Mehmet Eyuboglu •

Department of Cardiology, Medical Park Izmir Hospital - Yeni Girne Bulvarı, 1825 Sok. N°:12 Karsiyaka, Izmir -Turquia

E-mail: mhmtbygl@gmail.com

Artigo recebido em 22/02/2018, revisado em 20/06/2018, aceito em 02/07/2018

DOI: 10.5935/abc.20180242

Introdução

A pressão arterial elevada é uma das principais causas de morbidade e mortalidade cardiovascular em todo o mundo. Devido às dificuldades em diagnosticar pré-hipertensão, a definição da mesma continua controversa. A pré-hipertensão não é uma condição benigna; ela indica hipertensão futura e eventos cardiovasculares adversos. É geralmente definida como pressão arterial sistólica (PAS) de 120-139 mmHg e/ou pressão arterial diastólica (PAD) de 80-89 mmHg.^{1,2} A pressão arterial normal possui uma variabilidade circadiana; aumenta de manhã e diminui ao longo do dia, com um descenso de 10% a 20% durante a noite. Este fenômeno é denominado de *dipping*. O padrão *non-dipping*, o qual é definido por menos de 10% de diminuição dos níveis de pressão arterial durante a noite, é associado a eventos cardiovasculares mais adversos em comparação com o padrão *dipping*.^{3,4}

No eletrocardiograma (ECG), a fragmentação do complexo QRS estreito (fQRS) indica um retardo na condução ventricular não homogênea e está associado a cicatrizes miocárdicas, fibrose e eventos cardiovasculares adversos em várias doenças cardiovasculares.⁵⁻⁷ A fragmentação do QRS define-se pela presença de entalhes na onda R ou S em duas derivações contíguas em um dos territórios principais da artéria coronária na ausência de bloqueio de ramo típico e com uma duração de QRS < 120 milissegundos.⁸ Substancialmente, a pressão arterial elevada está associada à presença de fQRS no ECG.⁹ Além disso, pacientes hipertensos *non-dippers* têm uma frequência mais alta de fQRS no ECG em comparação a pacientes hipertensos *dippers*, indicação de fibrose miocárdica e carga fibrótica elevada em *non-dippers*.^{10,11} Porém, a importância e utilidade de fQRS em diagnosticar pacientes hipertensos ainda não está clara. O estudo presente visou investigar a relação entre padrões de pressão arterial pré-hipertensivos e a presença de fQRS no ECG para identificar a carga fibrótica miocárdica e avaliação de riscos em pacientes pré-hipertensos antes do desenvolvimento da hipertensão arterial.

Métodos

Amostragem

Um total de 283 pacientes consecutivos que foram definidos como pacientes recém-diagnosticados com pré-hipertensão após exame cardíaco de rotina em nosso ambulatório entre junho de 2015 e julho de 2016 foram triados para o estudo. Pré-hipertensão foi definida como PAS de 120-139 mmHg e/ou PAD de 80-89 mmHg de acordo com o Sétimo Relatório do Comitê Conjunto Nacional sobre Prevenção, Detecção, Avaliação e Tratamento de Alta Pressão Arterial (JNC-7).¹ A Figura 1 demonstra o fluxograma do desenho do nosso estudo. Subseqüentemente, todos os pacientes foram submetidos à monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) durante 24 horas para o diagnóstico final do padrão de pressão arterial. Dos pacientes triados, 67 foram excluídos do estudo pelos seguintes motivos: diagnóstico de hipertensão após registro da MAPA de 24h (n = 37), história de doença arterial coronariana (DAC) (n = 14), bloqueio de ramo completo ou incompleto e duração QRS ≥ 120 ms (n = 7), hipertrofia ventricular esquerda (HVE) (n = 3), fração de ejeção do ventrículo

esquerdo (FEVE) < 50% (n = 3), doença cardíaca valvular moderada a grave (n = 2), e marca-passo cardíaco permanente (n = 1). Conseqüentemente, 216 foram incluídos no estudo. Registraram-se os dados sobre a história médica dos pacientes na admissão. Realizaram-se todas as análises bioquímicas após jejum noturno. A hipertensão foi definida como média durante 24 h de PAS ≥ 130 mmHg e/ou de PAD ≥ 80 mmHg e/ou média diurna de PAS ≥ 135 mmHg e/ou de PAD ≥ 85 mmHg nas gravações da MAPA.^{4,12} Diabetes mellitus foi definido como, no mínimo, dois níveis de glicose plasmática em jejum de ≥ 126 mg/dL, glicemia plasmática de duas horas ≥ 200 mg/dL ou tratamento com antidiabéticos. Tabagismo foi definido como o uso regular de cigarros. Todos os pacientes foram submetidos a um exame ecocardiográfico detalhado e a HVE foi definida de acordo com a índice de Sokolow-Lyon e/ou um aumento do índice de massa ventricular esquerda > 95 g/m² em mulheres e > 115 g/m² em homens, detectado pelo ecocardiografia.¹²

O protocolo deste estudo foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsinki e foi aprovado pelo comitê de ética local.

Registros de MAPA 24h

Realizaram-se os diagnósticos finais dos níveis e padrões de pressão arterial com base nos registros da MAPA. Todas as medidas foram tomadas com um dispositivo oscilométrico. O manguito foi colocado no braço não dominante e as gravações automatizadas foram registradas a cada 30 minutos durante 24 horas. Realizaram-se os registros durante dias úteis e os pacientes foram orientados a realizar suas atividades cotidianas normalmente. Repetiu-se o teste quando > 20 % dos resultados do registro da MAPA foram inválidos. Avaliou-se durações do sono com base nas informações relatadas pelos próprios pacientes. Nenhum paciente relatou mudanças nos períodos diários de vigília e de sono associadas ao dispositivo da MAPA. Calcularam-se a média durante 24 h e os níveis de pressão arterial no período diurno e noturno para cada paciente a partir dos registros da MAPA. Definiram-se o padrão *dipping* de pressão arterial como um descenso de mais de 10 % na PAS e na PAD durante a noite e o padrão *non-dipping* como descenso inferior a 10 % na PAS e na PAD durante a noite.^{4,12}

Eletrocardiografia

Realizou-se ECG de superfície padrão de 12 derivações em todos os pacientes. Os ECGs foram analisados às cegas por dois cardiologistas independentes. Quando houve discordância sobre a presença de fQRS, alcançou-se uma decisão final por consenso. A fragmentação do complexo fQRS estreito foi definido pela presença de vários padrões RSR' ou pela presença de entalhes na onda R ou S em duas derivações contíguas em um dos territórios principais da artéria coronária na ausência de bloqueio de ramo típico no complexo QRS original⁸ (Figura 2).

Análise estatística

Realizou-se análise estatística com SPSS (Inc, Chicago, Illinois, EUA) versão 22,0. As variáveis contínuas foram expressas como médio ± desvio padrão / mediano (percentis 25-75) de acordo com as características da distribuição e a normalidade e foram comparados utilizando ANOVA one-way, teste t de amostras

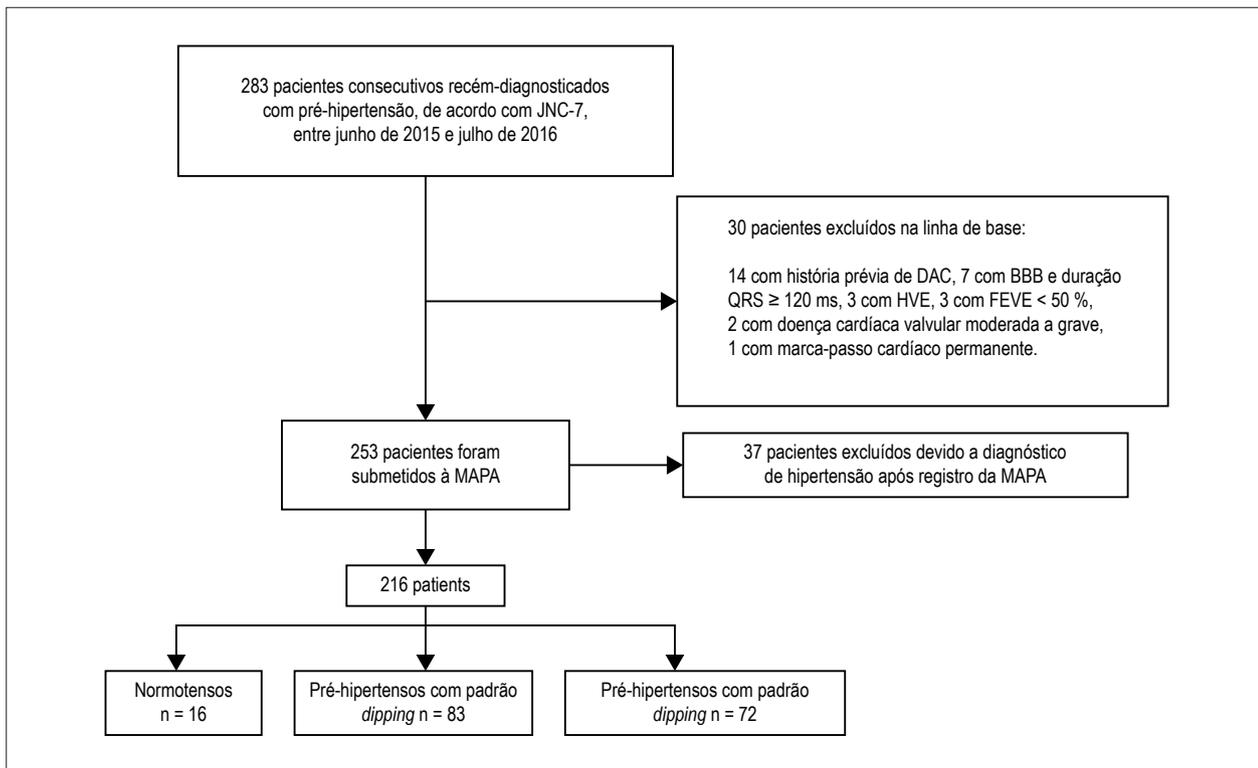


Figura 1 – Fluxograma do desenho do estudo. JNC-7: Sétimo Relatório do Comitê Conjunto Nacional sobre Prevenção, Detecção, Avaliação e Tratamento de Alta Pressão Arterial; DAC: doença arterial coronariana; BBB: bloqueio de ramo; HVE: hipertrofia ventricular esquerda; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; MAPA: monitorização ambulatória da pressão arterial de 24 h.

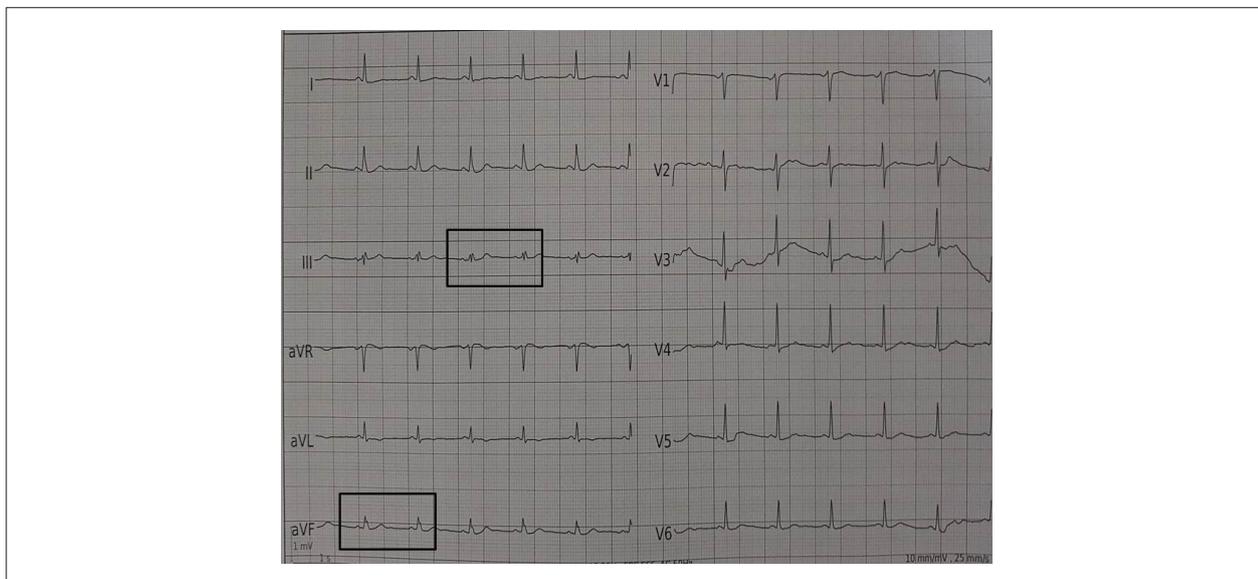


Figura 2 – Um exemplo de fragmentação do QRS na nossa população de estudo.

independentes ou teste U de Mann-Whitney, de acordo com os números do grupo e as características da distribuição. Variáveis categóricas foram expressas como números e porcentagens (%) e foram comparados utilizando o teste χ^2 ou o teste exato de Fisher. Utilizou-se a análise de regressão logística

multinomial (os pacientes normotensos sendo a categoria de referência) para determinar a relação entre a iQRS e o padrão de pressão arterial em pacientes pré-hipertensos. A significância de impacto foi expressa como odds ratio (OR) e foi considerado um intervalo de confiança (IC) de 95%.

Resultados

Os pacientes foram divididos em três grupos a partir dos registros da MAPA 24 h. De acordo com os registros, 61 pacientes tinham padrão de pressão arterial normotenso (PAS < 120 mmHg e PAD < 80 mmHg) e estes foram designados como grupo controle. Dos restantes 155 pacientes pré-hipertensos, 83 tinha padrão *dipping* e 72 tinham padrão *non-dipping*. A idade média da população do estudo foi de 50,5 anos, 45,8% sendo de sexo feminino. A frequência de fragmentação do QRS foi de 13,9%. Com respeito aos fatores de risco cardiovascular, parâmetros laboratoriais e características clínicas, os grupos foram semelhantes. Apresentam-se as características de linha de base, parâmetros laboratoriais e níveis de pressão arterial na Tabela 1. A análise estatística revela uma diferença significativa entre os grupos quanto à presença de ($p = 0,028$). Esta diferença deve-se principalmente à frequência elevada de fQRS em pacientes pré-hipertensos com padrão *non-dipper* em comparação com pacientes normotensos. Apesar da maior frequência de fQRS em pacientes com padrão *non-dipping* em comparação a pacientes com padrão *dipping*, não houve diferença estatisticamente significativa em

relação à presença de fQRS entre pré-hipertensos *non-dipping* e pré-hipertensos *dipping* ($p = 0,400$). Observou-se uma condição semelhante entre os pré-hipertensos com padrão *dipping* e o grupo controle ($p = 0,784$). Porém, os pacientes pré-hipertensos com padrão *non-dipping* tinham uma frequência significativamente mais alta de fQRS em comparação com os normotensos ($p = 0,048$). Além disso, a análise de regressão logística multinomial revelou que fQRS é um preditor independente do padrão *non-dipping* de pressão arterial em pacientes pré-hipertensos ($p = 0,017$, OR: 4,071, 95% CI: 1,281-12,936), (Tabela 2).

Discussão

O achado principal do presente estudo foi que a frequência de fQRS era significativamente mais alta em pacientes pré-hipertensos com padrão *non-dipping* em comparação com pacientes normotensos. Além disso, verificou-se que a presença de fQRS no ECG é um preditor independente do padrão *non-dipping* em pacientes pré-hipertensos. Até onde sabemos, este é o primeiro estudo a relatar a importância de fQRS em diagnosticar pacientes pré-hipertensos.

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas de linha de base da população de estudo de acordo com padrão de pressão arterial

	Todos os pacientes (n:216)		Controle (n:61)		Padrão <i>dipping</i> (n:83)		Padrão <i>non-dipping</i> (n:72)		p*
Idade (anos)	50,5	±4,3	50,7	±4,5	50,1	±4,6	50,7	±3,7	0,651
Sexo feminino, n (%)	99	(45,8)	30	(49,2)	39	(47,0)	30	(41,7)	0,664
Diabetes, n (%)	18	(8,3)	5	(8,2)	7	(8,4)	6	(8,3)	0,999
Tabagismo, n (%)	38	(17,6)	10	(16,4)	11	(13,3)	17	(23,6)	0,232
Fragmentação do QRS, n (%)	30	(13,9)	4	(6,6)	10	(12,0)	16	(22,2)	0,028
Número de derivação com fragmentação do QRS, n (%)	2	27	4	(100,0)	9	(90,0)	14	(87,5)	0,765
	3	3	0	(0,0)	1	(10,0)	2	(12,5)	
PAS média 24 h, mmHg	122,5	± 5,2	114,8	± 1,7	124,8	± 2,1	126,4	± 1,7	< 0,001
PAD média 24 h, mmHg	74,3	± 5,3	66,2	± 1,8	77,1	± 1,2	78,0	± 1,0	< 0,001
PAS diurna, mmHg	128,7	± 1,0	116,2	± 1,6	128,9	± 1,1	128,4	± 0,8	< 0,001
PAD diurna, mmHg	78,9	± 1,0	66,0	± 1,8	78,8	± 1,2	79,1	± 0,6	0,175
PAS noturna, mmHg	117,6	± 3,4	113,4	± 1,7	114,8	± 2,1	120,8	± 0,8	< 0,001
PAD noturna, mmHg	72,0	± 3,4	66,4	± 1,7	69,0	± 0,9	75,5	± 1,5	< 0,001
FEVE (%)	63,1	± 2,4	63,2	± 2,4	62,8	± 2,5	63,3	± 2,4	0,396
Hemoglobina (g/dl)	14,3	± 1,5	14,0	± 1,5	14,5	± 1,5	14,4	± 1,5	0,175
WBC (10 ⁹ /ml)	7,7	± 1,0	7,9	± 0,9	7,5	± 1,1	7,8	± 1,0	0,071
Creatinina (mg/dl)	0,8	± 0,1	0,8	± 0,1	0,8	± 0,1	0,8	± 0,1	0,688
LDL (mg/dl)	108,8	± 19,7	109,5	± 18,3	106,8	± 20,7	110,6	± 19,7	0,359
HDL (mg/dl)	43,0	± 6,2	43,4	± 6,2	43,8	± 6,1	41,7	± 6,1	0,074
Triglicérides (mg/dl)	135,7	± 23,1	133,8	± 21,7	135,7	± 23,7	137,3	± 23,8	0,582
DDVE, mm	45,2	± 3,1	45,1	± 3,2	45,3	± 3,3	45,1	± 3,1	0,429
ES, mm	9,8	± 1,1	9,7	± 1,0	9,8	± 1,1	9,8	± 1,1	0,613
AE diâmetro, mm	35,8	± 3,8	35,7	± 3,6	35,8	± 3,8	35,8	± 3,8	0,374

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; WBC: contagem de leucócitos; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; DDVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo, ES: espessura do septo interventricular, AE: átrio esquerdo. *Realizou-se ANOVA one-way para estudar as diferenças entre os três grupos

Tabela 2 – A análise de regressão logística multinomial mostra que fragmentação do QRS é um preditor de padrão *non-dipping* em pacientes pré-hipertensivos

Pressão arterial*	Variável	p	Odds Ratio	95% Intervalo de confiança
Pré-hipertensão <i>dipping</i>	Fragmentação do QRS	0,279	1,952	0,582-6,547
Pré-hipertensão <i>non-dipping</i>	Fragmentação do QRS	0,017	4,071	1,281-12,936

*: A categoria de referência é: controle.

A pré-hipertensão confere desenvolvimento de hipertensão e pode ser associada ao aumento de eventos cardiovasculares adversos, inflamação e dano a órgãos-alvo.^{2,13,14} Semelhantemente a hipertensão, a pré-hipertensão consiste de pacientes não-homogêneos. Portanto, a detecção precoce de pré-hipertensão pode resultar em prevenção adequada. Estudos prévios relatam que a variabilidade da pressão arterial circadiana deteriorada em pacientes pré-hipertensos pode estar associada a anormalidades em repolarização detectadas pelo ECG.¹⁵ Porém, a importância de fQRS em pacientes pré-hipertensos como marcador de anormalidades em repolarização não está clara. A fQRS é um sinal de condução ventricular não homogênea causada por cicatriz, isquemia ou fibrose no miocárdio.⁸ Demonstrou-se que a fQRS é um preditor de mortalidade e desfechos cardiovasculares adversos em várias doenças cardiovasculares.⁶⁻⁸ Adicionalmente, a fQRS tem sido bem descrita como um fator fibrótico na hipertensão.^{11,16} Demonstrou-se também que a frequência de fQRS é significativamente mais alta em pacientes hipertensos em comparação com normotensos,⁹ e pacientes hipertensos com padrão *non-dipping* têm uma frequência mais alta de fQRS no ECG em comparação com pacientes com padrão *dipping*.^{10,11} Esses estudos revelaram que os níveis aumentados de pressão arterial e a elevação noturna desses estão associados à presença de fQRS no ECG em pacientes hipertensos, o que indica uma maior carga fibrótica no miocárdio nesses pacientes. O presente estudo demonstrou que os padrões *non-dipping* de pressão arterial são significativamente associados à presença de fQRS no ECG em pacientes pré-hipertensos, de maneira semelhante a pacientes hipertensos. Visto que a presença de fQRS no ECG é um importante preditor de fibrose e carga fibrótica no miocárdio, os resultados de nosso estudo indicam uma carga fibrótica maior em pré-hipertensos em comparação com normotensos. O possível mecanismo subjacente à associação entre a fQRS e o padrão de pressão arterial *non-dipping* em pacientes pré-hipertensos pode ser semelhante em pacientes hipertensos. A elevada atividade simpática noturna relacionada à disfunção autonômica e a acumulação de tecidos conjuntivos e fibras de colágeno relacionada à sobrecarga de pressão crônica contínua no miocárdio pode exercer um papel chave na maior carga fibrótica e na fibrose desses pacientes.¹⁷⁻¹⁹

A hipertensão *non-dipping* é um fator prognóstico e o aumento nos níveis de pressão arterial noturna indica desfechos cardiovasculares mais adversos em comparação com os padrões *dipping*.^{4,20} Portanto, uma definição de *non-dipping* é de importância clínica. Além de ser o precursor da hipertensão, a pré-hipertensão inclui uma variedade de fatores de alto risco para eventos cardiovasculares adversos.

Portanto os nossos resultados sugerem que a fQRS pode ser útil na definição da variabilidade da pressão arterial circadiana deteriorada que indica os pacientes hipertensos de alto risco.

Outro aspecto de nosso estudo é a importância do uso da MAPA 24 h para a avaliação detalhada da pressão arterial e o diagnóstico final do padrão de pressão arterial. Sabe-se que os padrões de pressão arterial podem variar entre os registros da MAPA e os do consultório.^{4,21} Da mesma forma, nosso estudo revelou que um número importante de pacientes recém-diagnosticados com pré-hipertensão não eram pré-hipertensos após resultados da MAPA 24 h. Visto que a MAPA de 24 horas é considerada o “padrão-ouro” para avaliação e diagnóstico de hipertensão, nosso estudo inclui pré-hipertensivos reais.

Há algumas limitações neste estudo. Primeiramente, o tamanho da amostra do estudo é relativamente pequeno; porém, a detecção de pacientes pré-hipertensos isolados não é um procedimento fácil na prática clínica. Em segundo lugar, o presente estudo incluiu apenas pacientes recém-diagnosticados com pré-hipertensão. Em terceiro, a definição de pré-hipertensão baseada em registros da MAPA não está clara. Portanto, designamos os pacientes com níveis elevados de pressão arterial, mas não hipertensos, como pré-hipertensos. Finalmente, a falta de dados sobre a confirmação de fibrose no miocárdio por ressonância magnética é outra limitação.

Conclusões

Fibrose no miocárdio é um preditor importante de eventos cardiovasculares adversos em pacientes com níveis elevados de pressão arterial. A fQRS é um resultado simples e facilmente detectável no ECG que indica fibrose no miocárdio. O presente estudo revela uma relação importante entre a fQRS e o padrão *non-dipping* em pacientes pré-hipertensos. Acreditamos que pacientes pré-hipertensos *non-dipping* têm uma frequência significativamente mais alta de fQRS em comparação a pacientes normotensos e que fQRS é um preditor independente do padrão *non-dipping* em pré-hipertensão. Nossos resultados sugerem que a fQRS pode ser útil na identificação de pacientes pré-hipertensos de alto risco antes do desenvolvimento da hipertensão. Esta identificação pode ajudar em termos de prevenção adequada de futuros eventos cardiovasculares. Estudos futuros são necessários para demonstrar o valor prognóstico de fQRS em pacientes pré-hipertensos e para entender se um tratamento mais agressivo da pré-hipertensão pode normalizar os achados do ECG.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Eyuboglu M; obtenção de dados, análise e interpretação dos dados e revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Eyuboglu M, Akdeniz B; análise estatística: Eyuboglu M; redação do manuscrito: Eyuboglu M.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Referências

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension*. 2003;42(6):1206–52.
2. Wang S, Wu H, Zhang Q, Xu J, Fan Y. Impact of baseline prehypertension on cardiovascular events and all-cause mortality in the general population: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cardiol* 2013;168(5):4857–60.
3. Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure : current evidence and clinical implications. *Hypertension*. 2000;35(3):844–51.
4. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2013;31(9):1731–68.
5. Das MK, Saha C, El Masry H, Peng J, Dandamudi G, Mahenthiran J, et al. Fragmented QRS on a 12-lead ECG: a predictor of mortality and cardiac events in patients with coronary artery disease. *Heart Rhythm*. 2007;4(11):1385–92.
6. Jain R, Singh R, Yamini S, Das MK. Fragmented ECG as a risk marker in cardiovascular diseases. *Curr Cardiol Rev*. 2014;10(3):277–86.
7. Tanriverdi Z, Dursun H, Colluoglu T, Kaya D. Single Derivation Fragmented QRS Can Predict Poor Prognosis in Successfully Revascularized Acute STEMI Patients. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(3):213–21.
8. Das MK, Khan B, Jacob S, Kumar A, Mahenthiran J. Significance of a fragmented QRS complex versus a Q wave in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2006;113(21):2495–501.
9. Eyuboglu M, Karabag Y, Karakoyun S, Senarslan O, Tanriverdi Z, Akdeniz B. Usefulness of fragmented QRS in hypertensive patients in the absence of left ventricular hypertrophy. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017;19(9):861–5.
10. Tanriverdi Z, Eyuboglu M, Bingol Tanriverdi T, Nurdag A, Demirbag R. The relationship between fragmented QRS and non-dipper status in hypertensive patients without left ventricular hypertrophy. *Clin Exp Hypertens*. 2017;39(7):680–4.
11. Eyuboglu M, Karabag Y, Karakoyun S, Akdeniz B. The effect of circadian blood pressure pattern on presence of fragmented QRS complexes in hypertensive subjects. *J Am Soc Hypertens*. 2017;11(8):513–8.
12. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159–219.
13. Materson BJ, Garcia-Estrada M, Degraff SB, Preston RA. Prehypertension is real and can be associated with target organ damage. *J Am Soc Hypertens*. 2017;11(11):704–8.
14. Bao X, Meng G, Zhang Q, Liu L, Wu H, Du H, et al. Elevated serum complement C3 levels are associated with prehypertension in an adult population. *Clin Exp Hypertens*. 2017;39(1):42–9.
15. Tanindi A, Alhan A, Tore HF. Tp-e/QT ratio and QT dispersion with respect to blood pressure dipping pattern in prehypertension. *Blood Press Monit*. 2015;20(2):69–73.
16. Bekar L, Katar M, Yetim M, Çelik O, Kilci H, Önal O. Fragmented QRS complexes are a marker of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2016;44(7):554–60.
17. Díez J. Mechanisms of cardiac fibrosis in hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2007;9(7):546–50.
18. Rossi MA. Pathologic fibrosis and connective tissue matrix in left ventricular hypertrophy due to chronic arterial hypertension in humans. *J Hypertens*. 1998;16(7):1031–41.
19. Kohara K, Nishida W, Maguchi M, Hiwada K. Autonomic nervous function in non-dipper essential hypertensive subjects. Evaluation by power spectral analysis of heart rate variability. *Hypertension*. 1995;26(5):808–14.
20. Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA. Predictive role of the nighttime blood pressure. *Hypertension*. 2011;57(1):3–10.
21. Unsal S, Ozkara A, Albayrak T, Ozturk Y, Beyse S, Kucukler FK. Evaluation of prehypertension and masked hypertension rate among clinically normotensive patients. *Clin Exp Hypertens*. 2016;38(2):218–24.

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.



A Fibrose Cardíaca pode Ocorrer antes da Hipertensão Arterial se Tornar Declarada?

Cardiac Fibrosis Occurs before Arterial Hypertension Becomes Well Defined?

Claudio Pinho 

Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica (PUC) Campinas, Campinas, São Paulo – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Associação entre Ausência de Descenso da Pressão Arterial Durante o Sono e a Fragmentação do Complexo QRS em Pacientes Pré-Hipertensos

A lesão de órgão-alvo (LOA) da hipertensão arterial (HA) no coração modifica o cardiomiócito, o interstício e suas artérias. As alterações que ocorrem na HA incluem hipertrofia do cardiomiócito, a hiperplasia do tecido conjuntivo do arcabouço de sustentação e estímulos de neovascularização dentre outros.¹⁻³ Essas alterações dependem primordialmente de estímulos do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) e do sistema nervoso simpático (SNS).¹⁻³ Esses estímulos podem não acometer homogeneamente os rins, o coração, o encéfalo e os vasos sanguíneos. O acometimento do arcabouço leva a produção de colágeno pelos fibroblastos e consequentemente a fibrose intersticial.¹⁻³

A partir da publicação de Das MK et al.,⁴ começamos a correlacionar a presença dos entalhes que formam o QRS fragmentado (fQRS) com condução elétrica não homogênea, decorrente de fibrose miocárdica que pode ser reparadora ou reativa.

Com essa informação, Eyuboglu e Akdeniz⁵ propuseram em seu estudo, correlacionar a presença de fQRS com ausência de descenso noturno em pré-hipertensos, pois este fato tem evidência conhecida de adicionar risco levando a maior chance de LOA da HA.^{3,6,7}

Palavras-chave

Miócitos Cardíacos; Mioblastos Cardíacos; Pré-Hipertensão; Hipertensão; Monitoração Ambulatorial da Pressão Arterial/métodos; Sistema Renina-Angiotensina.

Correspondência: Claudio Pinho •

Rua Paiquerê, 766 Casa 64. CEP 13271600, Jardim Paiquerê, Valinhos, SP – Brasil

E-mail: cpinho@cardiol.br, drcpinho@uol.com.br

DOI: 10.5935/abc.20180243

Na população de seu estudo, Eyuboglu e Akdeniz⁵ encontraram 13,9% de fQRS. Apesar do “n” pequeno, estes se correlacionaram estatisticamente com a ausência do descenso noturno nos pré-hipertensos selecionados pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) sem abordagem terapêutica prévia, ou seja, sem evidência anterior de bloqueio do SRAA ou do SNS. Não ficou claro em sua metodologia se a ausência do descenso se referia a pressão arterial sistólica ou pressão arterial diastólica ou somente a ambas concomitantemente. Também não ficou esclarecido como os pacientes, que não dormiram adequadamente em função das medidas pressóricas da MAPA, foram abordados no estudo. No entanto, as medidas diurnas destes mostraram níveis considerados como compatíveis com pré-hipertensão pela definição, o que minimiza esta crítica.

Outro ponto a ser considerado no estudo de Eyuboglu e Akdeniz⁵ é que apesar da exclusão dos portadores de hipertrofia do ventrículo esquerdo (VE) pelo ecocardiograma e pelo eletrocardiograma, há o interesse em conhecer a correlação do índice de massa do VE/área da superfície corporal com fQRS, pois não seria improvável o encontro de correlação entre a massa do VE e presença de fQRS.

Por fim, a relevância clínica do estudo é nos alertar para o tratamento precoce do portador de fQRS por já evidenciarem resposta reativa do interstício, o que traduziria LOA cardíaca precoce da HA. Também poderíamos ter em mente que o acometimento do cardiomiócito, do interstício e dos vasos não seria temporalmente simultâneo, nem sua resposta aos estímulos do SRAA e do SNS. Portanto, em um grupo de pré-hipertensos o arcabouço de sustentação poderia responder mais precocemente com produção de colágeno, levando a fibrose com reflexos tanto na função diastólica do VE como repercutindo no átrio esquerdo, sobrecarregando sua função contrátil antes da HA se tornar declarada pelos conceitos do estudo. Logo a fibrose cardíaca pode ocorrer antes da HA se tornar declarada!

Referências

1. Póvoa R, Bombig MTN. Cardiopatia hipertensiva. São Paulo: Editora Atheneu; 2011.
2. Sampaio WO, Ferreira AJ; Santos RAS. Sistema renina angiotensina aldosterona na hipertensão arterial. In: Krieger EM, Lopes HF. Hipertensão arterial. São Paulo: Editora Atheneu; 2013.
3. Kaplan NM, Victor RG. Kaplan's clinical Hypertension. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, Wolters Kluwer; 2010.
4. Das MK, Khan B, Jacob S, Kumar A, Mahenthiran J. Significance of a fragmented QRS complex versus a Q wave in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2006;113(21):2495–501.
5. Eyuboglu M, Akdeniz B; Associação entre ausência de cdescenso da pressão arterial durante o sono e a fragmentação do complex QRS em pacientes hipertensos. *Arq Bras Cardiol*. 2019; 112(1):59-6.
6. Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure: current evidence and clinical implications. *Hypertension*. 2000;35(3):844-51.
7. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2013;31(9):1731–68.



Efeitos Sexo-Específicos de Estresse Pré-Natal na Expressão Região-Específica de Monoamina Oxidase A e Receptores Adrenérgicos B no Coração de Ratos

Sex-Related Effects of Prenatal Stress on Region-Specific Expression of Monoamine Oxidase A and β Adrenergic Receptors in Rat Hearts

Tanja Jevdjovic,¹ Tamara Dakic,¹ Sonja Kopanja,² Iva Lakic,¹ Predrag Vujovic,¹ Nebojsa Jasic,¹ Jelena Djordjevic¹

Faculty of Biology - University of Belgrade,¹ Belgrado - Sérvia

Department of Pediatrics and Adolescent Medicine - Medical University of Vienna,² Viena – Áustria

Resumo

Fundamento: Estresse pré-natal pode aumentar os riscos de desenvolver doenças cardiovasculares na idade adulta. Os efeitos cardiotoxícos de catecolaminas são mediados pela estimulação prolongada dos receptores adrenérgicos e pelo aumento do estresse oxidativo após sua degradação pela monoamina oxidase A (MAO-A).

Objetivos: Investigamos os efeitos a longo prazo de estresse pré-natal nos receptores β (1, 2, 3) adrenérgicos e na expressão do gene MAO-A nos corações da prole adulta de ratos.

Método: Ratas prenhes foram expostas a estresse crônico moderado imprevisível durante a terceira semana de gestação. O RNA foi isolado do ápice e da base do ventrículo esquerdo da prole adulta. Utilizou-se PCR quantitativa em tempo real para medir a expressão gênica nas amostras de tecido ventricular coletadas. O nível de significância foi estabelecido em $p < 0,05$.

Resultados: Foi indetectável o mRNA do receptor adrenérgico β_3 no ventrículo esquerdo dos ratos. O receptor adrenérgico β_1 foi o subtipo mais expresso no miocárdio ventricular esquerdo apical e basal nas fêmeas controle. A prole masculina das mães não estressadas apresentou níveis cardíacos apicais de mRNA do receptor adrenérgico β_1 mais altos do que os de β_2 . Porém, mRNAs dos receptores adrenérgicos β_1 e β_2 foram expressos de forma semelhante no miocárdio basal ventricular na prole masculina em geral. Ao contrário da prole masculina, a prole feminina exposta ao estresse pré-natal exibiu uma expressão diminuída do mRNA do receptor adrenérgico β_1 no miocárdio apical. O estresse pré-natal não afetou a expressão gênica de MAO-A cardíaca.

Conclusões: Coletivamente, nossos resultados mostram que estresse pré-natal pode ter exercido padrões de expressão região- e sexo-específica dos receptores adrenérgicos β_1 e β_2 no ventrículo esquerdo. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(1):67-75)

Palavras-chave: Gravidez; Estresse Fisiológico; Estresse Oxidativo; Coração; Catecolaminas; Ratos; Sexo; Feminino; Cardiotoxicidade; Antagonistas dos Receptores B1 B2.

Abstract

Background: Prenatal stress may increase risk of developing cardiovascular disorders in adulthood. The cardiotoxic effects of catecholamines are mediated via prolonged adrenergic receptor stimulation and increased oxidative stress upon their degradation by monoamine oxidase A (MAO-A).

Objectives: We investigated long-term effects of prenatal stress on β (1, 2, 3) adrenergic receptors and MAO-A gene expression in the hearts of adult rat offspring.

Methods: Pregnant rats were exposed to unpredictable mild stress during the third week of gestation. RNA was isolated from left ventricular apex and base of adult offspring. Quantitative PCR was used to measure gene expression in collected ventricular tissue samples. The level of significance was set to $p < 0.05$.

Results: β_3 adrenergic receptor mRNA was undetectable in rat left ventricle. β_1 adrenergic receptor was the predominantly expressed subtype at the apical and basal left ventricular myocardium in the control females. Male offspring from unstressed mothers displayed higher apical cardiac β_1 than β_2 adrenergic receptor mRNA levels. However, β_1 and β_2 adrenergic receptor mRNAs were similarly expressed at the ventricular basal myocardium in males. Unlike males, prenatally stressed females exhibited decreased β_1 adrenergic receptor mRNA expression at the apical myocardium. Prenatal stress did not affect cardiac MAO-A gene expression.

Conclusions: Collectively, our results show that prenatal stress may have exerted region- and sex-specific β_1 and β_2 adrenergic receptor expression patterns within the left ventricle. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(1):67-75)

Keywords: Pregnancy; Stress, Physiological; Oxidative Stress; Heart; Catecholamines; Rats; Sex; Female; Cardiotoxicity; Adrenergic beta1 beta2 Receptor Antagonists.

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

Correspondência: Tanja Jevdjovic •

Studentski trg 16, 11000, Belgrado – Sérvia

E-mail: tanja.jevdjovic@bio.bg.ac.rs, tanja.jevdjovic@gmail.com

Artigo recebido em 01/02/2018, revisado em 14/06/2018, aceito em 23/07/2018

DOI: 10.5935/abc.20190001

Introdução

Dados recentes de estudos epidemiológicos e experimentais apontam que distúrbios no ambiente intrauterino estão relacionados ao aumento do risco de desenvolver patologias mais tarde na vida. Observou-se um aumento na suscetibilidade à hipertensão adulta em prole prenatalmente exposta a nutrição materna desequilibrada,¹⁻³ glicocorticóides sintéticos,⁴ ou estresse materno.⁵ Reconhece-se há muito tempo que exposição a estresse pré-natal resulta em aumento na atividade do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) e do sistema nervoso simpático (SNS) na idade adulta.^{6,7}

Atividade desregulada do SNS é uma característica marcante de distúrbios cardiovasculares. Portanto, não é surpreendente que os principais alvos farmacêuticos no manejo desses distúrbios sejam principalmente moduladores da atividade dos receptores adrenérgicos. Os efeitos cardiotoxicos das catecolaminas são mediados principalmente por superestimulação persistente ou aguda dos receptores adrenérgicos β (ADRB).⁸ São presentes três subtipos de ADRB no coração humano saudável, sendo o ADRB1 o mais comum e ADRB3 o menos.^{9,10} Na subpopulação ADRB1, a regulação negativa é uma das características moleculares das patologias cardíacas, como a insuficiência cardíaca humana.^{9,11} Além disso, estudos com animais transgênicos demonstram que os efeitos iniciais da superexpressão do ADRB2 levam ao aumento da contratilidade cardíaca.¹² Porém, mais tarde na vida esses animais transgênicos desenvolveram disfunção ventricular.¹³ Além disso, outra condição patológica miocárdica desencadeada por catecolaminas circulantes elevadas é definida por uma disfunção contrátil específica da região, principalmente apical, dentro do ventrículo esquerdo.¹⁴

Adicionalmente, a cardiotoxicidade pode resultar da produção de espécies reativas do oxigênio (ROS) na degradação de catecolaminas pela monoamina oxidase A (MAO-A) no coração.¹⁵ Aumenta-se a expressão e atividade de MAO-A cardíaca em vários modelos animais de insuficiência cardíaca¹⁶⁻¹⁸ e envelhecimento.¹⁹ Estudos epidemiológicos mostram que pacientes femininos e masculinos de doença cardiovascular apresentam respostas diferenciais a diversos tratamentos recomendados.^{20,21} Este fato enfatiza a necessidade de incluir os dois sexos em pesquisa cardiovascular.

Para entender melhor os mecanismos moleculares pelos quais o estresse pré-natal pode contribuir ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares na vida adulta, o presente estudo foi desenvolvido para investigar a expressão gênica região-específica dos subtipos de receptores adrenérgicos (ADRB1, ADRB2 e ADRB3) e do MAO-A no miocárdio ventricular esquerdo de prole feminina e masculina.

Métodos

Animais

Ratas Wistar virgens ($266 \pm 11,9$ g), com três meses de idade, foram alojadas no biotério da Faculdade de Biologia da Universidade de Belgrado, com livre acesso a alimento e água, sob ciclo claro-escuro constante (12/12 h) em condições de temperatura controladas ($22 \pm 1^\circ\text{C}$). O tamanho da amostra

foi determinado por conveniência. Cada um dos seis pares de ratas foi enjaulado com um rato macho sexualmente experiente durante o ciclo do estro. Indicou-se o dia 0 da gestação com o aparecimento de espermatozoides no esfregaço vaginal. Uma rata não emprenhou-se. Para evitar viés de seleção, as fêmeas prenhes que acasalaram com o mesmo macho foram aleatoriamente designadas para o grupo controle ($n = 5$) ou estressado ($n = 6$) e alojadas individualmente. Conduziram-se todos os procedimentos de acordo com as normas de cuidados com animais propostos pela Federação Europeia das Associações de Ciência em Animais de Laboratório (FELASA) e aprovados pelo Comitê de Ética da Faculdade de Biologia da Universidade de Belgrado.

Protocolo de estresse pré-natal

Durante a terceira semana da gestação (dia gestacional 13-20, GD13-GD20), as ratas prenhes foram expostas a um protocolo de estresse crônico moderado imprevisível (ECMI) que incluiu exposição aleatória e intermitente a uma variedade de estressores. O protocolo detalhado do ECMI é mostrado na Tabela 1. Resumidamente, os animais foram expostos aos seguintes estressores em ordem aleatória duas vezes ao dia durante 1 h ou durante a noite: cama úmida, contenção dentro de um tubo de Plexiglas®, ambiente frio (4°C), deslocamento da gaiola e barulho, iluminação durante a noite e inclinação da gaiola. Mães de controle não foram perturbadas durante a gestação, com exceção do manejo geral. Durante toda a gestação, a ingestão de água e alimentos foi registrada.

Exames bioquímicos

Antes da primeira e depois da última exposição aos estressores, coletou-se o sangue na veia caudal das ratas prenhes em tubos com EDTA. Os níveis plasmáticos do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) foram medidos com CLIA e os níveis de glicose foram medidos com um analisador de glicose Exac-tech com tiras de reagente Dextrostix, de acordo com as instruções dos fabricantes em todos os casos.

Ninhadas

Ao nascimento, os filhotes foram contados e pesados e as ninhadas foram ajustadas para oito filhotes com um número igual de machos e fêmeas para evitar os efeitos de tamanho e distribuição sexual da ninhada no desenvolvimento. Todos os filhotes foram criados por suas mães biológicas. Os filhotes foram desmamados aos 28 dias, separados por sexo e alojados em grupos de dois por gaiola, de acordo com o grupo experimental (C- prole de mães não-estressadas, PS- prole de mães estressadas). O peso corporal e o consumo de alimentos e de água foram registrados durante os períodos pré- e pós-desmame. A prole foi sacrificada por decapitação aos dois meses de idade. Para evitar flutuações dependentes do ciclo estrogênico, a prole feminina foi sacrificada em diestro, que foi verificado por esfregaços vaginais.

Isolação de RNA

O RNA total das porções basais e apicais dos ventrículos esquerdos foi isolado com o reagente TRI (Sigma, Alemanha)

Tabela 1 – Regime de estresse

	10:00-11:00	14:00-15:00	18:00-08:00
GD14	Contenção	Cama úmida	Inclinação da gaiola
GD15	Ambiente frio (4°C)	Deslocamento e barulho	Iluminação contínua
GD16	Cama úmida	Contenção	Inclinação da gaiola
GD17	Deslocamento e barulho	Ambiente frio (4°C)	Iluminação contínua
GD18	Contenção	Cama úmida	Inclinação da gaiola
GD19	Ambiente frio (4°C)	Deslocamento e barulho	Iluminação contínua
GD20	Cama úmida	Contenção	Inclinação da gaiola

* GD: Dia da gestação.

de acordo com as instruções do fabricante. As concentrações totais de RNA foram quantificadas por medidas de absorvância a 260 e 280 nm utilizando um espectrofotômetro (Ultraspec 2000, Pharmacia Biotech, EUA) de acordo com as instruções do fabricante. A qualidade de RNA foi analisada gel de agarose a 1,5 % com brometo de etídio e observada por transiluminação UV (ChemiDoc-It imager, UVP, Alemanha).

Síntese do cDNA e PCR quantitativa em tempo real

Amostras de RNA (2 µg) foram submetidas ao tratamento de DNase I, utilizando rDNase I, de acordo com o protocolo do fabricante (DNA-free kit, Ambion, EUA). Esferas Ready-to-go You-Prime First-Strand (GE Healthcare, USA) foram utilizadas para gerar cDNA para subsequente PCR quantitativa em tempo real. Amostras sem transcriptase reversa foram utilizadas para controlar a possível contaminação com gDNA. Todas as reações foram realizadas em duplicado utilizando TaqMan Master Mix (Applied Biosystems) uma vez e TaqMan expression assays uma vez para cada gene (Tabela 2: *Adrb1*, *Adrb2*, *Adrb3*, *MaoA*, *ActB*), com 2 µg de cDNA dentro de um volume total de 20 µl. Reações de PCR em tempo real foram realizadas no Applied Biosystem 7900 Real-Time PCR System, utilizando condições padrões de PCR (50°C durante 2 min; 95°C durante 10 min; 95°C durante 15 s e 60°C durante 1 min para 40 ciclos). Os níveis relativos de expressão gênica foram determinados pelo método $2^{-\Delta\Delta C_t}$ de quantificação comparativa,²² usando beta-actina como gene de referência.

Análise estatística

Realizou-se análise estatística utilizando GraphPad Prism Software-version 6.01 (San Diego, EUA). Os parâmetros medidos nas mães e na prole foram expressos como média ± desvio padrão (DP). Os dados foram analisados pelo teste t de Student não pareado, a menos que indicado de outra forma. Os dados da prole obtidos por análise de PCR em tempo real foram expressos como mediana com intervalo interquartil. Utilizou-se análise ANOVA two-way com teste de comparação múltipla de Bonferroni para examinar os efeitos de estresse pré-natal e de gestação nos níveis ACTH no plasma materno e os efeitos do estresse pré-natal nos padrões de expressão dos genes ADRB nas regiões examinadas do ventrículo esquerdo da prole. Avaliou-se a significância estatística das diferenças entre os dados de

Tabela 2 – Ensaios de expressão TaqMan

Gene	TaqMan ID de ensaio
Receptor adrenérgico beta 1 (<i>Adrb1</i>)	Rn00824536_s1
Receptor adrenérgico beta 2 (<i>Adrb2</i>)	Rn00560650_s1
Receptor adrenérgico beta 3 (<i>Adrb3</i>)	Rn01478698_g1
Monoamina oxidase A (<i>Maoa</i>)	Rn01430955_A1
Beta-actina (<i>Actb</i>)	Rn01412977_g1

PCR em tempo real obtidos dos grupos experimentais com o teste U de Mann-Whitney não paramétrico. O nível de significância foi estabelecido em $p < 0,05$.

Resultados

Efeitos do ECMI nos parâmetros das mães e da prole

Para determinar se o protocolo de estresse aplicado ativou o eixo HPA nas ratas prenhes, os níveis plasmáticos maternos de ACTH foram avaliados. Antes do início do protocolo de estresse (GD13), os níveis plasmáticos maternos de ACTH não foram significativamente diferentes entre os grupos experimentais (Figura 1). Após exposição aleatória e intermitente a uma variedade de estressores durante a terceira semana da gestação (GD13-21), os níveis plasmáticos maternos de ACTH aumentaram em comparação com controle (Figura 1, $p < 0,001$, ANOVA two-way com teste de comparação múltipla de Bonferroni). Adicionalmente, no grupo de mães estressadas, após a exposição a diversos estressores, os níveis plasmáticos de ACTH aumentaram em comparação com GD13, sugerindo que o eixo HPA foi ativado neste grupo experimental (Figura 1, $p < 0,001$, ANOVA two-way com teste de comparação múltipla de Bonferroni).

A ECMI não afetou o ganho de peso materno na última semana da gestação (Tabela 3) ou o consumo de água e de alimentos durante a gestação (dados não mostrados). Os níveis de glicose materna foram semelhantes nos dois grupos experimentais antes e depois da aplicação do protocolo de ECMI (Tabela 3). O estresse pré-natal não acarretou um efeito no tamanho das ninhadas ou na relação machos/fêmeas na prole (Tabela 3). O estresse materno

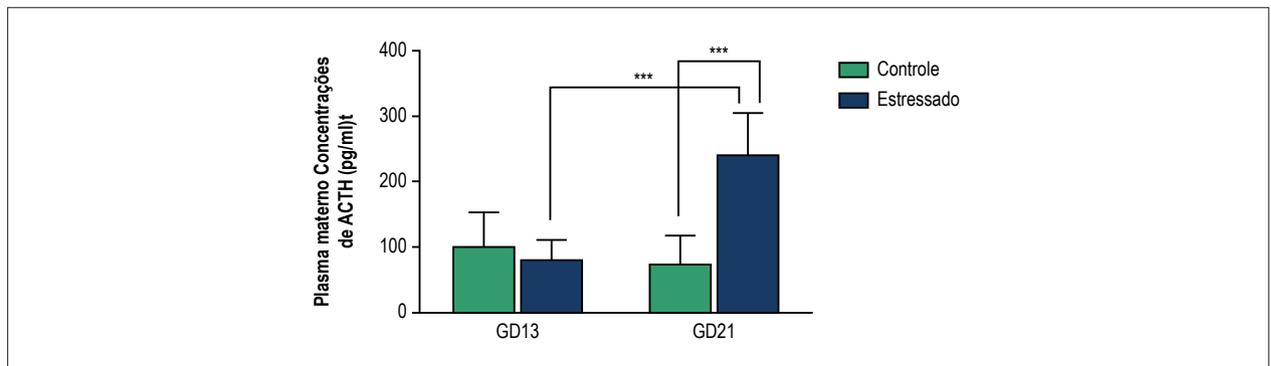


Figura 1 – Concentrações de ACTH no plasma materno antes (GD13) e depois (GD21) da exposição ao ECMI durante a gestação. Os dados são expressos em média \pm SD, grupo controle (barras brancas, n = 5), grupo estressado (barras pretas, n = 6). No grupo estressado, no GD21, duas amostras foram excluídas devido à hemólise. ***p < 0,001, ANOVA two-way com teste de comparação múltipla de Bonferroni.

Tabela 3 – Peso materno antes do tratamento, ganho de peso materno durante a última semana da gestação (GD13-GD21), duração da gestação, níveis séricos de glicose antes e depois do estresse, tamanho da ninhada e relação machos/fêmeas

Variável	Controle (n = 5)	Estressado (n = 5)	p
Peso materno antes do tratamento (g)	347 \pm 37,3	337 \pm 40,2	0,6646
Ganho de peso materno (g)	62,5 \pm 4,43	50,5 \pm 11,6	0,0872
Duração da gestação (dias)	22,0 \pm 0,71	22,2 \pm 0,41	0,6355
Níveis séricos de glicose (mM) antes do estresse (GD13)	5,44 \pm 0,21	5,55 \pm 1,00	0,8162
Níveis séricos de glicose (mM) após estresse (GD21)	5,30 \pm 0,42	5,63 \pm 0,69	0,3737
Tamanho da ninhada	11,2 \pm 2,77	11,8 \pm 2,32	0,6891
Relação machos/fêmeas	1,38 \pm 0,4	1,18 \pm 0,3	0,3805

GD13: dia 13 da gestação; GD21: dia 21 da gestação; os dados são expressos como média \pm desvio padrão (DP)

durante a última semana de gestação não afetou o peso ao nascimento ou o ganho de peso dos filhos durante os períodos pré ou pós-desmame (Tabela 4).

Efeitos do estresse pré-natal na expressão gênica regional do subtipo ADRB no ventrículo esquerdo da prole feminina e masculina

Utilizou-se análise de PCR quantitativo para examinar os níveis relativos de ADRB1, ADRB2 e ADRB3 nas regiões apicais e basais dos ventrículos coletados do controle (C) e da prole de adultos femininos e masculinos prenatalmente estressados (PS).

Foi indetectável o mRNA de ADRB3 nas regiões examinadas do ventrículo esquerdo da prole feminina e masculina.

No ápice e na base do ventrículo esquerdo do controle feminino, detectou-se maior expressão de mRNA de ADRB1 em comparação com os níveis de mRNA de ADRB2. (Figura 2A e 2C, aprox. ADRB1/ADRB2 = 73%/23%, p < 0,01). Níveis diminuídos de mRNA de ADRB1 apical foram detectados na prole feminina PS em comparação com animais controle (Figura 2A, p = 0,048). Adicionalmente, na prole feminina PS, observou-se uma tendência de aumento nos níveis de mRNA de ADRB2 apical em comparação com o controle. Visto que estas alterações resultaram na perda dos

níveis de expressão diferenciais do subtipo ADRB no miocárdio apical da prole feminina PS, realizou-se a análise ANOVA two-way. A análise ANOVA revelou interação significativa entre o tratamento pré-natal e os níveis de expressão do subtipo de receptor (F(1,20) = 6,817, p = 0,0167). Vistos em conjunto, estes resultados indicam que o estresse pré-natal afetou ADRB1 e ADRB2 diferentemente no miocárdio apical de animais femininos. Além disso, observou-se uma tendência à diminuição nos níveis basais de mRNA de ADRB1 da prole feminina PS em comparação com controle (Figura 2C p = 0,3434), de tal forma que o miocárdio basal da prole feminina PS não exibiu padrão de expressão diferencial de mRNA de ADRB1 e ADRB2 em comparação com animais de controle. Não se pode excluir o efeito do tamanho limitado da amostra para detectar diferenças significativas na expressão gênica de ADRB entre os grupos controle e PS. Pesquisas futuras serão necessárias para alcançar uma compreensão mais detalhada dos mecanismos subjacentes que resultam em um padrão alterado de expressão gênica de receptores adrenérgicos cardíacos basais da prole feminina PS.

A prole masculina das mães não estressadas, de maneira semelhante à prole feminina, apresentou níveis de mRNA de ADRB1 mais altos que de ADRB2 no ápice do ventrículo esquerdo. (Figura 2B, p = 0,0087). Porém, diferentemente da prole feminina, na prole masculina o estresse pré-natal

Tabela 4 – Peso da prole ao nascimento, no 28º dia pós-natal (PND28) e no 60º dia pós-natal (PND60)

Variável		C	PS	p
Peso ao nascimento (g)	Grupo	6,67 ± 0,904	6,39 ± 0,685	0,1562
	Grupo	94,5 ± 11,4	96,9 ± 13,2	0,6360
Peso no PND28 (g)	Masculina	96,8 ± 12,3	94,5 ± 10,3	0,7286
	Feminina	92,2 ± 11,1	99,3 ± 16,2	0,3924
Peso no PND60 (g)	Grupo	316 ± 50,9	317 ± 70,5	0,9790
	Masculina	355 ± 29,7	377 ± 42,7	0,3354
	Feminina	277 ± 33,6	257 ± 21,7	0,2454

C: prole de mães não estressadas; PS: prole de mães estressadas; PND28: 28º dia pos-natal; PND60: 60º dia pos-natal; número de animais (n): n = 5-8 per grupo. Os dados são expressos como média ± desvio padrão (DP)

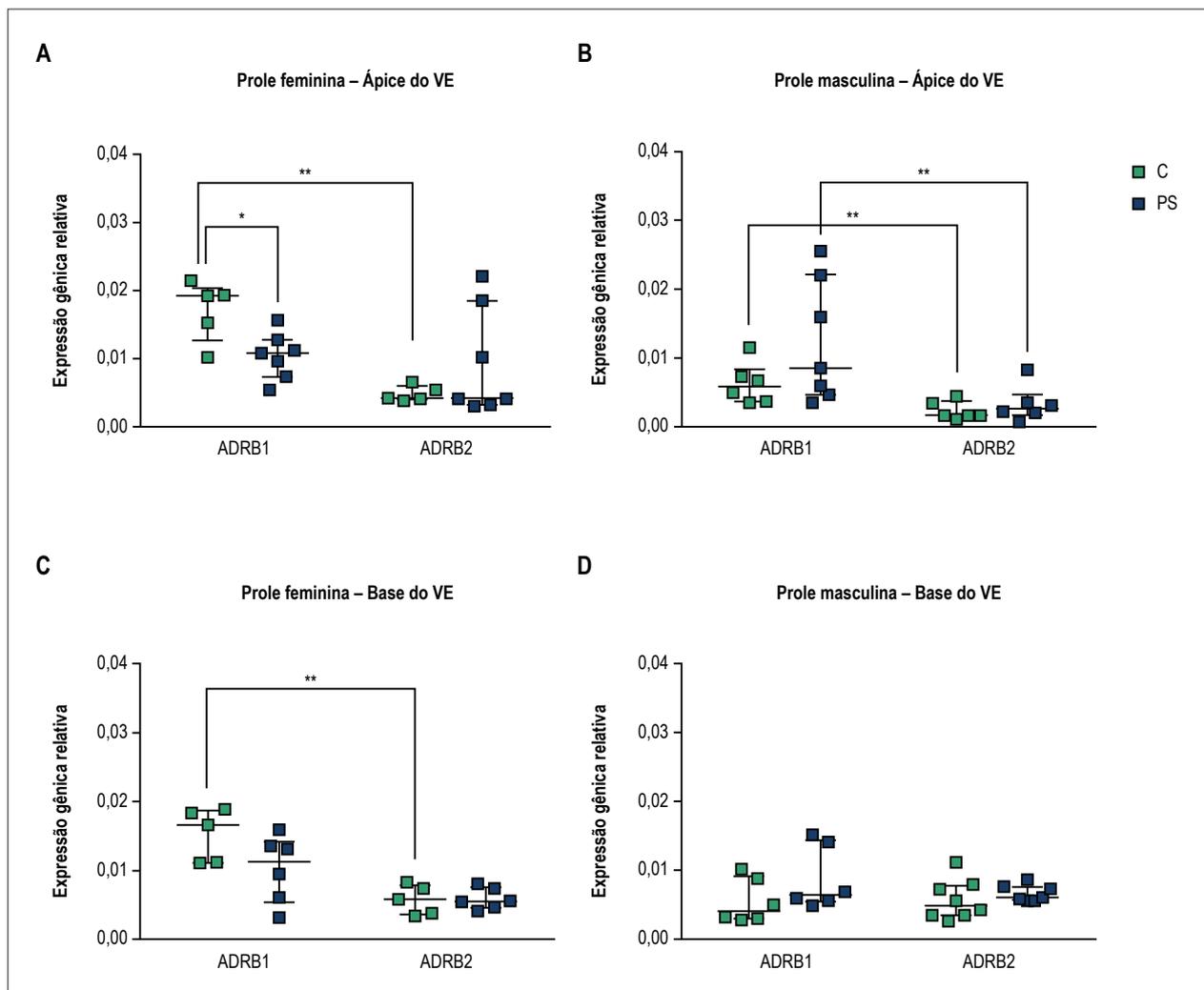


Figura 2 – Efeitos do estresse pré-natal na expressão do mRNA de receptores adrenérgicos beta 1 (ADRB1) e beta 2 (ADRB2) no ápice e na base do ventrículo esquerdo (VE) da prole. Apresentam-se resultados para prole feminina (A e C) e masculina (B e D) de mães não estressadas (controle-C) e estressadas (estresse pré-natal-PS). Dados são expressos como mediana com intervalo interquartilico (número de animais per grupo, n = 5-8). *p < 0,05; **p < 0,01, teste U de Mann-Whitney.

não afetou o padrão de expressão apical predominante de mRNA de ADRB1 no ventrículo esquerdo (Figura 2B). Por outro lado, detectaram-se níveis similares de expressão

de mRNA de ADRB1 e ADRB2 na base do ventrículo esquerdo na prole masculina prenatalmente estressada e controle (Figura 2D).

Efeitos do estresse pré-natal na expressão gênica regional de MAO-A no ventrículo esquerdo da prole feminina e masculina

O estresse pré-natal não afetou significativamente a expressão de mRNA de MAO-A na região apical ou basal do ventrículo esquerdo na prole feminina e masculina (Figura 3). Com base nos nossos resultados, observa-se uma tendência de maior expressão relativa de MAO-A no miocárdio basal em comparação com a região apical do ventrículo esquerdo na prole masculina (aproximadamente 35 vezes no controle e 17,5 vezes nos animais do PS, Figura 3B e 3D). Adicionalmente, a MAO-A cardíaca basal demonstrou uma tendência de maior expressão na prole masculina que na feminina (Figura 3C e 3D, aprox. 4,7 vezes entre os grupos controle e 5,1 vezes entre grupos PS).

Discussão

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morbidade e mortalidade no mundo.²³ Demonstrou-se que vários distúrbios no desenvolvimento fetal podem contribuir

para o desenvolvimento de distúrbios cardiovasculares na vida adulta. Prole de mães que sofrem estresse ou mães submetidas a terapia com glicocorticóides durante a gestação apresentam várias alterações neuroendócrinas e comportamentais durante a vida adulta.²⁴⁻²⁶ O presente estudo examinou a expressão de subtipos de ADRB e MAO-A em diferentes regiões do ventrículo esquerdo de prole feminina e masculina prenatalmente exposta a estresse materno.

Aplicou-se um protocolo de estresse a ratas prenhes que pudesse imitar o estresse da vida cotidiana ao qual as mulheres grávidas são expostas. Nosso protocolo de estresse envolveu exposição crônica a vários estressores moderados. Isto impede a habituação que pode ser observada após exposição repetida ao mesmo estressor.²⁷ Níveis séricos de ACTH são elevados nas mães estressadas quando comparadas com ratas não estressadas, o que indica que atividade no eixo HPA de fêmeas gestantes foi aumentada pelo protocolo ECMI e isto é consistente com estudos anteriores.^{28, 29} Não observaram-se diferenças significativas em parâmetros metabólicos, como ganho de peso materno durante a gestação, consumo de água

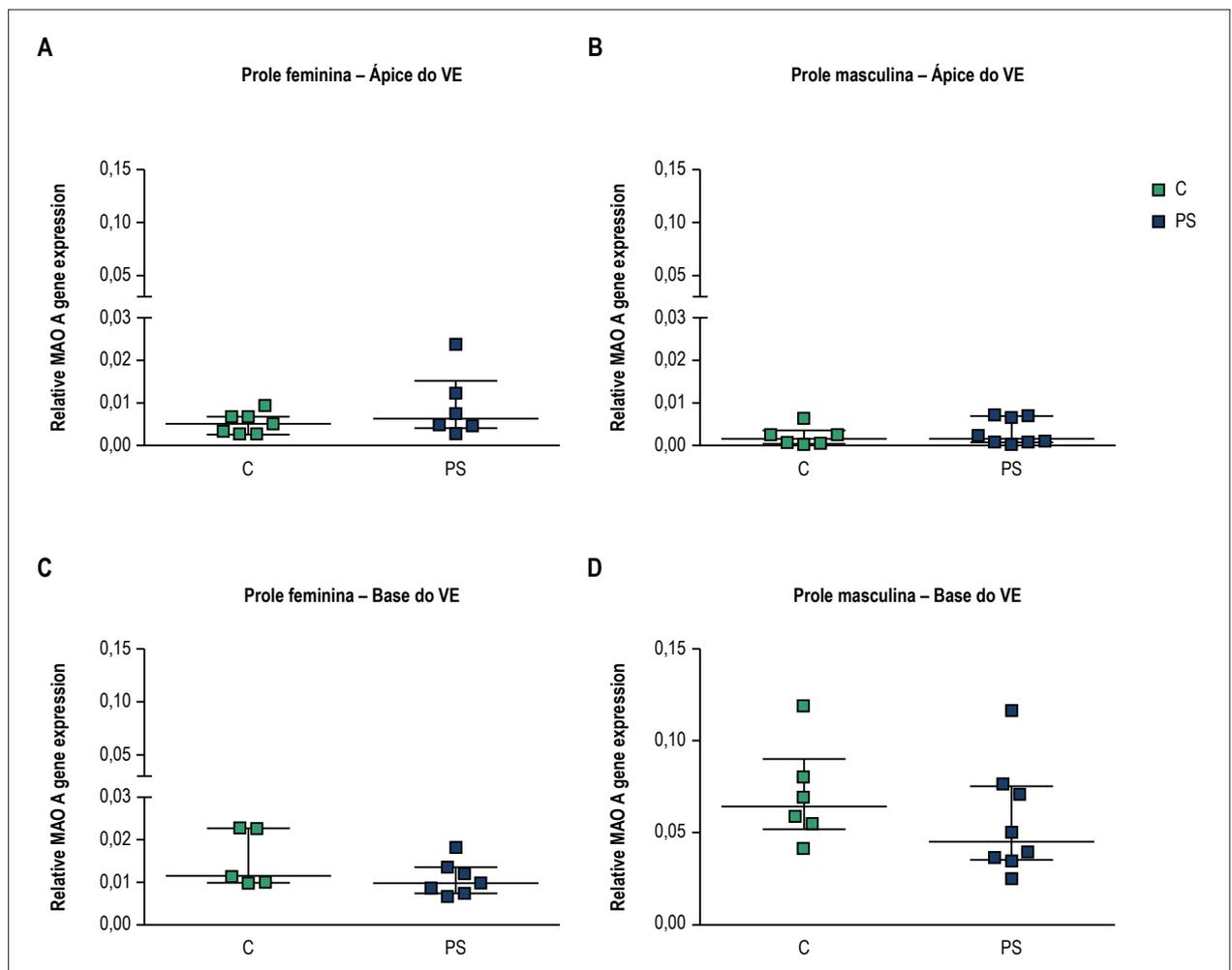


Figura 3 – Efeitos do estresse pré-natal no mRNA de monoamina oxidase A (MAO-A) no ápice e na base do ventrículo esquerdo (VE) da prole. Apresentam-se resultados para prole feminina (A e C) e masculina (B e D) de mães não estressadas (controle-C) e estressadas (estresse pré-natal-PS). Dados são expressos como mediana com intervalo interquartilico (número de animais per grupo, n = 5-8).

e alimentos, ou nível sérico de glicose entre mães estressadas e sem estresse. O estresse materno durante a última semana de gestação também não afetou o tamanho da ninhada ou o peso ao nascimento. Vistos em conjunto, estes resultados sugerem que nosso modelo de ECMI foi potente o suficiente para induzir uma resposta de estresse em ratos prenhes, mas não afetou o peso da prole, o qual é conhecido como um dos fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares em adultos.²

Até onde sabemos, este é o primeiro estudo a relatar níveis relativos de expressão gênica de subtipos de receptores beta-adrenérgicos em duas regiões diferentes do ventrículo esquerdo de ratos. Nossos resultados mostram que o ADRB1 é o subtipo predominantemente expresso na população de ADRB cardíaco no miocárdio apical e basal do ventrículo esquerdo da prole de ratos não estressadas. Detectou-se também maior expressão nos níveis de mRNA de ADRB1 em comparação com os de ADRB2 na região ventricular apical na prole masculina controle. De fato, vários estudos em humanos e em outros animais demonstraram maior ADRB1 que ADRB2 no ventrículo esquerdo.³⁰⁻³⁴ Porém, os nossos resultados não são consistentes com os achados relatados por Paur et al.,³⁵ que usou ensaios de ligação radioligante. Eles demonstraram um aumento na relação ADRB2/ADRB1 nos cardiomiócitos apicais isolados de ratos Sprague-Dawley machos adultos. Essas discrepâncias podem ser explicadas por diferenças de método e de sistemas de modelo. Diferentemente da prole feminina, na prole masculina os níveis de mRNA de ADRB1 e ADRB2 foram expressos de forma semelhante no miocárdio basal do ventrículo esquerdo. Não detectou-se mRNA de ADRB3 no ventrículo esquerdo dos ratos.

Os nossos resultados sugerem que há representações de expressão gênica sexo- e região-específicas de subpopulações de ADRB no miocárdio do ventrículo esquerdo de ratos. Adicionalmente, os dados do nosso estudo indicam que o estresse pré-natal pode ter afetado o padrão da expressão gênica de ADRB1 e ADRB2 na região apical do ventrículo esquerdo na prole feminina, mas não na prole masculina. A representação perturbada de subtipos de receptores adrenérgicos cardíacos tem sido descrita em patologias cardiovasculares. A insuficiência cardíaca é caracterizada pela alteração da relação ADRB1/ADRB2, em parte devido à diminuição da proteína ADRB1 e do mRNA no ventrículo esquerdo.^{11,36} A redução não seletiva de subpopulações de receptores beta-adrenérgicos também observou-se nos corações de animais envelhecidos³⁷ e de pacientes idosos.^{31,34} Nossos resultados indicam que o estresse pré-natal resultou na diminuição da expressão apical do mRNA de ADRB1, sugerindo que a região do miocárdio apical da prole feminina pode ser sensível à exposição ao estresse durante a vida fetal. É de interesse que, na cardiomiopatia induzida por estresse, também conhecida por cardiomiopatia de Takotsubo, descreve-se uma maior sensibilidade na região apical do ventrículo esquerdo ao estresse durante a vida adulta.^{35,38} Além disso, essa síndrome é predominantemente diagnosticada em mulheres.³⁸

Outra proteína envolvida na modulação simpática da função cardíaca é a MAO-A. Esta enzima catalisa a oxidação de monoaminas durante a qual espécies reativas do oxigênio são produzidas e pode contribuir para a patogênese das doenças cardiovasculares.¹⁵ Até onde sabemos, este é o primeiro estudo a investigar os efeitos de estresse pré-natal na expressão gênica de MAO-A cardíaca na prole. O presente estudo não detectou alterações significativas nos níveis de mRNA da MAO-A no coração pré-natal feminino ou masculino.

Há várias limitações neste estudo. Como mencionado acima, não podemos desconsiderar o efeito do tamanho de amostra limitado na detecção de diferenças significativas adicionais na expressão gênica região-específica de subpopulações de receptor beta-adrenérgico miocárdico. Desconhece-se o mecanismo responsável pela expressão diminuída de mRNA de ADRB1 no miocárdio apical na prole feminina prenatalmente estressada, mas não na masculina. Podemos apenas formar a hipótese, baseada na literatura, que hormônios sexuais possam exercer um efeito. Seria, portanto, interessante investigar os estágios iniciais de desenvolvimento da prole prenatalmente estressada. Além disso, não comparamos os níveis de expressão cardíaca de MAO-A entre a prole masculina e a feminina. Porém, com base nos níveis relativos de expressão de MAO-A, podemos supor que nossos resultados sugerem que a MAO-A cardíaca exibe um padrão de expressão gênica de maneira dimórfica, provavelmente sendo mais abundante no coração de ratos machos do que em fêmeas. Considerando que MAO-A é a principal fonte de peróxido de hidrogênio no coração, a nossa observação seria consistente com a produção diminuída de peróxido de hidrogênio relatada em mitocôndrias cardíacas de ratos Wistar fêmeas, em comparação com machos.³⁹

Conclusões

Em resumo, os nossos dados sugerem que estresse pré-natal pode exercer, já na idade adulta jovem, alterações sexo-específicas nas subpopulações de receptores adrenérgicos cardíacos apicais e basais em prole. Pesquisas futuras serão necessárias para determinar se essas mudanças são correlacionadas com o desempenho cardíaco diminuído e se essas predisõem organismos a desenvolver doenças cardiovasculares durante a vida.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, análise estatística e redação do manuscrito: Jevjdovic T; obtenção de dados: Dakic T, Kopanja S; análise e interpretação dos dados: Jevjdovic T, Dakic T, Kopanja S, Lalic I, Vujovic P; obtenção de financiamento: Djordjevic J; revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Lalic I, Vujovic P, Jasnica N, Djordjevic J.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo Ministério da Educação, Ciência e Desenvolvimento Tecnológico, República da Sérvia (número da bolsa: 173023).

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Tanja Jevdovic pela Faculty of Biology, University of Belgrade.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Experimentação Animal da Faculdade de Biologia da Universidade de Belgrado sob o número de protocolo EK-BF-2015/25.

Referências

1. Dong M, Zheng Q, Ford SP, Nathanielsz PW, Ren J. Maternal obesity, lipotoxicity and cardiovascular diseases in offspring. *J Mol Cell Cardiol.* 2013 Feb;55:111-6.
2. Roseboom TJ, van der Meulen JH, Osmond C, Barker DJ, Ravelli AC, Schroeder-Tanka JM, et al. Coronary heart disease after prenatal exposure to the Dutch famine, 1944-45. *Heart.* 2000;84(6):595-8.
3. Hoet JJ, Hanson MA. Intrauterine nutrition: its importance during critical periods for cardiovascular and endocrine development. *J Physiol.* 1999;514(Pt 3):617-27.
4. Bertram CE, Hanson MA. Prenatal programming of postnatal endocrine responses by glucocorticoids. *Reproduction.* 2002;124(4):459-67.
5. Igosheva N, Klimova O, Anishchenko T, Glover V. Prenatal stress alters cardiovascular responses in adult rats. *J Physiol.* 2004;557(Pt 1):273-85.
6. Henry C, Kabbaj M, Simon H, Le Moal M, Maccari S. Prenatal stress increases the hypothalamo-pituitary-adrenal axis response in young and adult rats. *J Neuroendocrinol.* 1994;6(3):341-5.
7. Takahashi LK, Turner JG, Kalin NH. Prenatal stress alters brain catecholaminergic activity and potentiates stress-induced behavior in adult rats. *Brain Res.* 1992;574(1-2):131-7.
8. Dzimiri N. Regulation of beta-adrenoceptor signaling in cardiac function and disease. *Pharmacol Rev.* 1999;51(3):465-501.
9. Bristow MR, Ginsburg R, Minobe W, Cubicciotti RS, Sageman WS, Lurie K, et al. Decreased catecholamine sensitivity and beta-adrenergic-receptor density in failing human hearts. *N Engl J Med.* 1982;307(4):205-11.
10. Emorine LJ, Marullo S, Briand-Sutren MM, Patey G, Tate K, Delavier-Klutchko C, et al. Molecular characterization of the human beta 3-adrenergic receptor. *Science.* 1989;245(4922):1118-21.
11. Engelhardt S, Bohm M, Erdmann E, Lohse MJ. Analysis of beta-adrenergic receptor mRNA levels in human ventricular biopsy specimens by quantitative polymerase chain reactions: progressive reduction of beta 1-adrenergic receptor mRNA in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27(1):146-54.
12. Milano CA, Allen LF, Rockman HA, Dolber PC, McMinn TR, Chien KR, et al. Enhanced myocardial function in transgenic mice overexpressing the beta 2-adrenergic receptor. *Science.* 1994;264(5158):582-6.
13. Liggett SB, Tepe NM, Lorenz JN, Canning AM, Jantz TD, Mitarai S, et al. Early and delayed consequences of beta(2)-adrenergic receptor overexpression in mouse hearts: critical role for expression level. *Circulation.* 2000;101(14):1707-14.
14. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, Baughman KL, Schulman SP, Gerstenblith G, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med.* 2005;352(6):539-48.
15. Kaludercic N, Mialet-Perez J, Paolucci N, Parini A, Di Lisa F. Monoamine oxidases as sources of oxidants in the heart. *J Mol Cell Cardiol.* 2014 Aug;73:34-42.
16. Petrak J, Pospisilova J, Sedinova M, Jedelsky P, Lorkova L, Vit O, et al. Proteomic and transcriptomic analysis of heart failure due to volume overload in a rat aorto-caval fistula model provides support for new potential therapeutic targets - monoamine oxidase A and transglutaminase 2. *Proteome Sci.* 2011;9(1):69.
17. Kong SW, Bodyak N, Yue P, Liu Z, Brown J, Izumo S, et al. Genetic expression profiles during physiological and pathological cardiac hypertrophy and heart failure in rats. *Physiol Genomics.* 2005;21(1):34-42.
18. Strom CC, Kruhoffer M, Knudsen S, Stensgaard-Hansen F, Jonassen TE, Orntoft TF, et al. Identification of a core set of genes that signifies pathways underlying cardiac hypertrophy. *Comp Funct Genomics.* 2004;5(6-7):459-70.
19. Maurel A, Hernandez C, Kunduzova O, Bompard G, Cambon C, Parini A, et al. Age-dependent increase in hydrogen peroxide production by cardiac monoamine oxidase A in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003;284(4):H1460-7.
20. Regitz-Zagrosek V. Therapeutic implications of the gender-specific aspects of cardiovascular disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2006;5(5):425-38.
21. Xhyheri B, Bugiardini R. Diagnosis and treatment of heart disease: are women different from men? *Prog Cardiovasc Dis.* 2010;53(3):227-36.
22. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method. *Methods.* 2001;25(4):402-8.
23. Murray CJ, Lopez AD. Measuring the global burden of disease. *N Engl J Med.* 2013;369(5):448-57.
24. Matthews SG. Early programming of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Trends Endocrinol Metab.* 2002;13(9):373-80.
25. Talge NM, Neal C, Glover V, Early Stress TR, Prevention Science Network F, Neonatal Experience on C, et al. Antenatal maternal stress and long-term effects on child neurodevelopment: how and why? *J Child Psychol Psychiatry.* 2007;48(3-4):245-61.
26. Lunghi L, Pavan B, Biondi C, Paolillo R, Valerio A, Vesce F, et al. Use of glucocorticoids in pregnancy. *Curr Pharm Des.* 2010;16(32):3616-37.
27. Kant GJ, Eggleston T, Landman-Roberts L, Kenion CC, Driver GC, Meyerhoff JL. Habituation to repeated stress is stressor specific. *Pharmacol Biochem Behav.* 1985;22(4):631-4.
28. Amugongo SK, Hlusko LJ. Impact of maternal prenatal stress on growth of the offspring. *Aging Dis.* 2014;5(1):1-16.
29. Maghsoudi N, Ghasemi R, Ghaempanah Z, Ardekani AM, Nooshinfar E, Tahzibi A. Effect of chronic restraint stress on HPA axis activity and expression of BDNF and trkb in the hippocampus of pregnant rats: possible contribution in depression during pregnancy and postpartum period. *Basic Clin Neurosci.* 2014;5(2):131-7.

30. Steinfath M, Lavicky J, Schmitz W, Scholz H, Doring V, Kalmar P. Regional distribution of beta 1- and beta 2-adrenoceptors in the failing and nonfailing human heart. *Eur J Clin Pharmacol.* 1992;42(6):607-11.
31. Lindenfeld J, Cleveland JC, Jr., Kao DP, White M, Wichman S, Bristow JC, et al. Sex-related differences in age-associated downregulation of human ventricular myocardial beta1-adrenergic receptors. *J Heart Lung Transplant.* 2016;35(3):352-61.
32. Lathers CM, Levin RM, Spivey WH. Regional distribution of myocardial beta-adrenoceptors in the cat. *Eur J Pharmacol.* 1986;130(1-2):111-7.
33. Izumi Y, Okatani H, Shiota M, Nakao T, Ise R, Kito G, et al. Effects of metoprolol on epinephrine-induced takotsubo-like left ventricular dysfunction in non-human primates. *Hypertens Res.* 2009;32(5):339-46.
34. White M, Roden R, Minobe W, Khan MF, Larrabee P, Wollmering M, et al. Age-related changes in beta-adrenergic neuroeffector systems in the human heart. *Circulation.* 1994;90(3):1225-38.
35. Paur H, Wright PT, Sikkil MB, Tranter MH, Mansfield C, O'Gara P, et al. High levels of circulating epinephrine trigger apical cardiodepression in a beta2-adrenergic receptor/Gi-dependent manner: a new model of Takotsubo cardiomyopathy. *Circulation.* 2012;126(6):697-706.
36. Bristow MR, Ginsburg R, Umans V, Fowler M, Minobe W, Rasmussen R, et al. Beta 1- and beta 2-adrenergic-receptor subpopulations in nonfailing and failing human ventricular myocardium: coupling of both receptor subtypes to muscle contraction and selective beta 1-receptor down-regulation in heart failure. *Circ Res.* 1986;59(3):297-309.
37. Xiao RP, Tomhave ED, Wang DJ, Ji X, Boluyt MO, Cheng H, et al. Age-associated reductions in cardiac beta1- and beta2-adrenergic responses without changes in inhibitory G proteins or receptor kinases. *J Clin Invest.* 1998;101(6):1273-82.
38. Lyon AR, Rees PS, Prasad S, Poole-Wilson PA, Harding SE. Stress (Takotsubo) cardiomyopathy--a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2008;5(1):22-9.
39. Colom B, Oliver J, Roca P, Garcia-Palmer FJ. Caloric restriction and gender modulate cardiac muscle mitochondrial H2O2 production and oxidative damage. *Cardiovasc Res.* 2007;74(3):456-65.



Estresse Pré-Natal: Mecanismos Moleculares e Doenças Cardiovasculares

Prenatal Stress: Molecular Mechanisms and Cardiovascular Disease

Marcelo Diarcadia Mariano Cezar,¹ Mariana Janini Gomes,² Ricardo Luiz Damatto²

Faculdade de Ciências Sociais e Agrárias de Itapeva (FAIT),¹ Itapeva, SP – Brasil

Faculdade de Medicina de Botucatu - Universidade Estadual Paulista (UNESP),² Botucatu, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Efeitos Sexo-Específicos de Estresse Pré-Natal na Expressão Região-Específica de Monoamina Oxidase A e Receptores Adrenérgicos B no Coração de Ratos

A preocupação dos pesquisadores em encontrar as causas dos distúrbios cardiovasculares é evidente. Recentemente, cientistas estão se concentrando em investigações no ambiente intrauterino para buscar causas precoces dessas doenças.¹ Estudos indicam que o estresse pré-natal aumenta o risco das doenças cardiovasculares na idade adulta.^{2,3} Dentre os riscos, a suscetibilidade à hipertensão no adulto é preocupante, e o sistema nervoso simpático é um dos alvos de interesse, especificamente a atividade dos receptores beta-adrenérgicos, que tem o subtipo β_1 de predomínio cardíaco.^{4,5} Esses receptores modulam as alterações cardíacas e podem levar à disfunção ventricular, bem como a condições graves de insuficiência cardíaca,⁶ o que aumenta o risco de mortalidade, como demonstrado em estudos com ratos hipertensos.^{7,8}

Outro fator associado à ocorrência de insuficiência cardíaca é a monoamina oxidase A (MAO-A). Essa enzima tem sua atividade aumentada na hipertensão e é responsável pela degradação da catecolamina, o que aumenta a geração de espécies reativas de oxigênio, levando à cardiotoxicidade.⁹ Portanto, é extremamente importante direcionar as causas para prevenir ou atenuar as alterações decorrentes das doenças cardiovasculares.

Palavras-chave

Estresse Psicológico; Doenças Cardiovasculares; Hipertensão; Insuficiência Cardíaca; Ratos.

Correspondência: Marcelo Diarcadia Mariano Cezar •
Faculdade de Ciências Sociais e Agrárias de Itapeva (FAIT) - Rodovia Francisco Alves Negrão, km 285. CEP 18412-000, Pílo D'água, Itapeva, SP – Brasil
E-mail: marcelocezard@fait.edu.br

DOI: 10.5935/abc.20180246

Jevjdovic et al.,¹⁰ desenvolveram um estudo com o objetivo de investigar a expressão gênica específica da região dos subtipos de receptores adrenérgicos (ADRB1, ADRB2 e ADRB3) e da MAO-A no miocárdio de descendentes do sexo feminino e masculino. O referido estudo é um dos poucos estudos que avaliaram a diferença entre sexo e regiões do ventrículo esquerdo (ápex e base).

Os autores destacaram que a ocorrência de uma situação estressora aumentou o nível plasmático do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), que caracteriza o estresse materno. No entanto, o estresse pré-natal não causou alterações no período gestacional nos parâmetros avaliados, como ganho de peso materno, consumo de água e alimentos, glicemia, tamanho da ninhada, peso neonatal e ganho de peso dos filhotes, sendo este último um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento das doenças cardiovasculares em adultos.¹⁰

A avaliação dos receptores adrenérgicos esclareceu a diminuição da expressão de ADRB1 na região apical do ventrículo esquerdo em filhotes. A redução da expressão apical de ADRB1 é característica das doenças cardíacas. A expressão de ADRB3 foi indetectável no ventrículo esquerdo de ratos. Além disso, os autores não encontraram modificações significativas no nível de mRNA da MAO-A no coração pré-natal fêmeo ou macho. Este foi o primeiro estudo que relatou o nível de expressão gênica do receptor β adrenérgico em diferentes regiões do ventrículo esquerdo de ratos.¹⁰

Jevjdovic et al.,¹⁰ mostraram dados muito relevantes sobre os efeitos do estresse pré-natal relacionados ao sexo na expressão específica de região em ratos cardíacos. Os resultados da expressão gênica sugerem que o estresse pré-natal pode levar a doenças cardiovasculares. Entretanto, a avaliação da expressão proteica seria importante para corroborar e consolidar as afirmações do artigo citado.

Referências

1. Azevedo PS, Minicucci MF, Chiuso-Minicucci F, Justulin LA Jr, Matsubara LS, Matsubara BB, et al. Ventricular remodeling induced by tissue vitamin A deficiency in rats. *Cell Physiol Biochem*. 2010;26(3):395-402.
2. Igosheva N, Klimova O, Anishchenko T, Glover V. Prenatal stress alters cardiovascular responses in adult rats. *J Physiol*. 2004;557(Pt 1):273-85.
3. Cooke CM, Shah A, Kirschenman RD, Quon AL, Morton JS, Care AS, et al. Increased susceptibility to cardiovascular disease in offspring born from dams of advanced maternal age. *J Physiol*. 2018; [Epub ahead of print]. Disponível em: <https://physoc.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1113/JP275472>.
4. Barros RA, Okoshi MP, Cicogna AC. Via beta-adrenérgica em corações normais e hipertrofiados. *Arq Bras Cardiol*. 1999;72(5):641-8.
5. Braunwald E, Bonow RO. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 9a ed. Philadelphia: Saunders; 2012. Mechanisms of cardiac contraction and relaxation; p. 469-70.
6. Bristow MR, Ginsburg R, Minobe W, Cubicciotti RS, Sageman WS, Lurie K, et al. Decreased catecholamine sensitivity and beta-adrenergic-receptor density in failing human hearts. *N Engl J Med*. 1982;307(4):205-11.
7. Cezar MD, Damatto RL, Pagan LU, Lima AR, Martinez PF, Bonomo C, et al. Early spironolactone treatment attenuates heart failure development by improving myocardial function and reducing fibrosis in spontaneously hypertensive rats. *Cell Physiol Biochem*. 2015;36(4):1453-66.
8. Damatto RL, Lima AR, Martinez PF, Cezar MD, Okoshi K, Okoshi MP. Myocardial myostatin in spontaneously hypertensive rats with heart failure. *Int J Cardiol*. 2016 Jul 15;215:384-7.
9. Djordjevic J, Jasnic N, Vujovic P, Lakic I, Djurasevic S, Gavrilovic LJ, et al. Distinct and combined effects of acute immobilization and chronic isolation stress on MAO activity and antioxidative protection in the heart of normotensive and spontaneously hypertensive rats. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*. 2012;96(1):58-65.
10. Jevjdovic T, Dakic T, Kopanja S, Lakic I, Vujovic P, Jasnic N, et al. Sex-related effects of prenatal stress on region-specific expression of monoamine oxidase A and β adrenergic receptors in rat hearts. *Arq Bras Cardiol*. 2019; 112(1):67-75.



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

Validação da Versão Brasileira em Português do CADE-Q II para Avaliar o Conhecimento de Pacientes com Doença Arterial Coronariana

Validation of the Brazilian Version of CADE-Q II to Assess Knowledge of Coronary Artery Disease Patients

Rafaella Zulianello dos Santos,¹ Gabriela Lima Melo Ghisi,² Christiani Decker Batista Bonin,³ Gabriela Chaves,⁴ Clarissa Machado Haase,³ Raquel Rodrigues Britto,⁴ Magnus Benetti³

Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL),¹ Florianópolis, SC – Brasil

Toronto Rehabilitation Institute - University Health Network,² Toronto – Canada

Centro da Ciência da Saúde e do Esporte - Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC),³ Florianópolis, SC – Brasil

Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG),⁴ Belo Horizonte, MG – Brasil

Resumo

Fundamento: O questionário para avaliar o conhecimento de pacientes com doença arterial coronariana (CADE-Q) foi originalmente desenvolvido e validado no Brasil. Mais tarde foi traduzido, adaptado culturalmente e validado para o inglês. Embora ambas as versões possuam boa confiabilidade e validade, com o avanço dos estudos da área observou-se a necessidade de implementar o CADE-Q com outros componentes envolvidos em programas de reabilitação cardíaca (RC), como fatores psicológicos, que não tinham sido abordados na versão anterior e foram adicionados nesta versão. Devido a isso, uma segunda versão foi desenvolvida em inglês, o CADE-Q II.

Objetivo: Traduzir, adaptar culturalmente e validar psicometricamente para o português o questionário CADE-Q II.

Métodos: A versão em português foi gerada (após tradução e revisão por um comitê de especialistas em RC) e testada em 307 pacientes em programas de RC. A confiabilidade teste e reteste foi avaliada por meio do coeficiente de correlação intraclasse (CCI) em 49 pacientes, a consistência interna foi avaliada pelo alfa de Cronbach (α), e a validade de critério foi avaliada em relação à escolaridade e renda familiar mensal dos pacientes. O nível de significância adotado para todos os testes foi de 5%.

Resultados: Após a análise do CCI, quatro itens foram excluídos da versão em português. O questionário foi considerado internamente consistente ($\alpha > 0,7$). Foram encontradas associações entre os escores totais médios e as variáveis escolaridade ($p < 0,001$) e renda ($p < 0,001$). A mediana da pontuação total foi de 53 (14) pontos correspondendo a 65,4% do escore total possível.

Conclusão: A versão em português do CADE-Q II apresentou confiabilidade, consistência e validade suficientes, apoiando a sua utilização em estudos futuros. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(1):78-84)

Palavras-chave: Doenças Cardiovasculares/ fisiopatologia; Doença Arterial Coronariana; Educação de Pacientes como Assunto; Inquéritos e Questionários; Estudos de Validação; Reabilitação Cardíaca.

Abstract

Background: The Coronary Artery Disease Education Questionnaire (CADE-Q), an instrument aimed at assessing patients' knowledge about coronary artery disease (CAD), was originally developed and psychometrically validated in Brazil. It was later translated, cross-culturally adapted, and validated to English. Although both versions demonstrated good reliability and validity, new studies in the area have pointed out the need of implementing the CADE-Q with other components of cardiac rehabilitation (CR) programs, such as psychologic factors, which had not been considered in previous version and were added in the subsequent, adapted version. Thus, a second version of CADE-Q was developed in English, the CADE-Q II.

Objective: to translate, culturally adapt and psychometrically validate the CADE-Q II in Brazilian Portuguese.

Methods: After translation and review by a Committee of specialists in CR, a version in Brazilian Portuguese was generated and tested in 307 patients in CR. Test-retest reliability was assessed by intraclass correlation coefficient (ICC) in 49 patients; internal consistency was assessed using Cronbach's alpha (α); and, criterion validity was assessed regarding patients' educational level and family income. The level of significance adopted for all tests was 5%.

Results: After the ICC analysis, 4 items were excluded. The questionnaire was considered internally consistent ($\alpha > 0.7$). Associations were found between the mean total scores and the variables schooling ($p < 0.001$) and income ($p < 0.001$). Median total score was 53 (14) points corresponding to 65.4% of the total possible score.

Conclusion: The Portuguese version of the CADE-Q II showed sufficient reliability, consistency and validity, supporting its use in future studies. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(1):78-84)

Keywords: Cardiovascular Diseases/physiopathology; Coronary Artery Disease; Patient Education as Topic; Surveys and Questionnaires; Validation Studies; Cardiac Rehabilitation

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

Correspondência: Rafaella Zulianello dos Santos •

Av. Engenheiro Max de Souza, 890 apt. 303. CEP 88080-000, Coqueiros, Florianópolis, SC – Brasil

E-mail: rszhh10@yahoo.com.br, rafaella.zulianello@gmail.com

Artigo recebido em 05/04/2018, revisado em 05/07/2018, aceito em 23/07/2018

Introdução

As doenças cardiovasculares são a principal causa de mortalidade no Brasil resultantes tanto do envelhecimento da população quanto das mudanças epidemiológicas relativas às doenças,¹⁻³ com contribuição significativa para os altos custos em saúde.^{4,5} Dentre os tratamentos recomendados para a doença arterial coronariana (DAC) está a reabilitação cardíaca (RC), abordagem multidisciplinar para a prevenção secundária, que reduz efetivamente a reinternações em até 18% e a mortalidade cardiovascular em até 26%.⁶

A maioria dos benefícios associados à RC estão relacionados a alterações de comportamento e, portanto, a educação do paciente é considerada um importante componente desses programas. A educação em saúde possibilita aos pacientes entender a natureza da sua doença e como ela é tratada. Por conseguinte, a compreensão inadequada sobre sua condição pode levar o cardiopata a um sofrimento emocional injustificado, um comportamento impróprio de enfrentamento da doença, a não adesão ao tratamento e progressão da doença.^{7,8}

Assim, a gestão de doenças crônicas como a DAC é necessária para otimizar a prevenção secundária.^{9,10} Recentes estudos confirmam os benefícios das intervenções educativas em pacientes com DAC, melhorando os comportamentos de autogestão e saúde relacionados com qualidade de vida pelo aumento do conhecimento, da facilitação de mudanças de comportamento,¹⁰⁻¹² e potencialmente reduzindo os custos de saúde.⁸

A fim de planejar e propor intervenções educacionais eficazes em programas de RC, é importante ter informações precisas sobre o que os cardiopatas sabem sobre sua condição.^{7,8} Para tanto, a educação em saúde deve tanto ser ofertada quanto avaliada de uma maneira simples, visando atingir todos os públicos, incluindo os mais carentes.¹³ Assim, o Questionário para Educação do Paciente Coronariano (CADE-Q), uma das poucas ferramentas no contexto da RC que é psicometricamente validada, foi previamente desenvolvido no Brasil e validado para o Brasil e outros países.^{14,15} Entretanto, o foco da RC foi sendo modificado ao longo dos anos^{11,16} e uma segunda versão - o CADE-Q II - foi desenvolvida visando atualizar o conteúdo e abranger outros componentes educacionais, como a saúde psicossocial.¹⁷ O objetivo deste estudo foi traduzir, adaptar culturalmente e validar psicometricamente o CADE-Q II para o português do Brasil.

Métodos

Desenho e procedimentos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de Minas Gerais (nº 1.350.973) de acordo com a resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Trata-se de um estudo observacional com corte transversal e multicêntrico, envolvendo centros de pesquisa em Belo Horizonte e em Florianópolis. Os dados foram coletados entre janeiro e maio de 2016.

Primeiramente, foi realizada a tradução e adaptação cultural. Este processo seguiu normas precisas aprovadas pelos autores e baseou-se no protocolo proposto por

Guillemín et al.,¹⁸: (1) tradução inicial, (2) tradução reversa, (3) revisão das versões geradas por um comitê de especialistas, (4) pré-teste de equivalência usando indivíduos bilíngues, e (5) revisão do peso das pontuações. A clareza da versão traduzida e adaptada culturalmente foi então testada em pacientes coronarianos. Os resultados foram utilizados para refinar a versão em português do CADE-Q II.

Em segundo lugar, foi realizada a validação psicométrica. A ferramenta refinada foi administrada para uma amostra maior de participantes de três programas de RC na região da Grande Florianópolis, Santa Catarina (um privado e dois públicos) e um programa público em Belo Horizonte (Minas Gerais). O instrumento foi aplicado por meio de entrevista. Os pesquisadores mantiveram uma posição neutra durante a administração, respondendo a perguntas sobre a pesquisa e incentivando os participantes a responder a todas as perguntas. O questionário foi readministrado duas semanas após a primeira aplicação em participantes selecionados por conveniência para avaliar a confiabilidade teste e reteste.

Participantes

Para a validação psicométrica, foram recrutados pacientes participantes de programas de RC a partir das quatro instituições participantes que, atendem em conjunto cerca de 500 pacientes por mês. Destes, foi avaliada uma amostra por conveniência, a amostra foi baseada na disponibilidade dos recrutadores e pacientes que aceitaram participar da pesquisa. Portanto, participaram da pesquisa 307 pacientes, representando 61,4% da população de pacientes das instituições estudadas. Estes programas têm uma duração mínima de três meses e nenhum possui componente educacional estruturado.

Os critérios de inclusão foram ter diagnóstico confirmado de DAC ou múltiplos fatores de risco cardiovasculares e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido. Os critérios de exclusão foram idade inferior a 18 anos e qualquer deficiência visual, cognitiva ou mental significativa que impedisse a capacidade do participante para responder ao questionário.

Sobre o CADE-Q II

O CADE-Q II foi concebido para verificar o nível de conhecimento de coronarianos participantes de programas de RC sobre a DAC. O CADE-Q II avalia o conhecimento destes pacientes em cinco construtos teóricos ou áreas: condição médica, fatores de risco, exercício físico, nutrição e risco psicossocial, baseados em documentos oficiais, referências na área.¹⁷ O instrumento possui 31 itens, cada um com quatro opções de resposta com afirmações acerca de um dos construtos abordados. Em cada item, uma opção de resposta é a mais "correta", ou seja, possui apenas informações completas e verdadeiras sobre a área em questão e é pontuada com 3 pontos, e uma opção de resposta é "parcialmente correta", contendo informações distintas para a mesma área em questão, e é pontuada com 1 ponto. As outras 2 opções de resposta são "incorreta", que é a afirmativa onde todas as informações são incorretas, e "não sei", alternativa que deve ser preenchida quando o paciente não tem certeza de nenhuma das três alternativas anteriores. Tanto as alternativas

“incorreta” quanto “não sei” não apresentam pontuação. A soma da pontuação total do instrumento é calculada para representar o conhecimento dos cardiopatas sobre os assuntos abordados.¹⁷ Assim, o instrumento visa tanto quantificar o nível de conhecimento dos cardiopatas sobre sua doença quanto identificar quais são as áreas de conhecimento mais deficitárias por parte dos pacientes.

Variáveis

Os pacientes que participam da validação psicométrica foram caracterizados de acordo com sexo, idade, nível educacional, renda familiar mensal, comorbidades, fatores de risco cardíaco e história pregressa da doença. Todas as características foram auto relatadas.

As seguintes propriedades psicométricas da versão em português do CADE-Q II foram testadas: clareza, validade de conteúdo, confiabilidade teste e reteste, consistência interna e validade de critério. Uma análise descritiva dos escores totais, por área e por questão também foi feita.

Análise estatística

O *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) - versão 20.0 - foi usado para armazenar, classificar e analisar dados. O nível de significância adotado para todos os testes foi de 5%. Quando mais de 20% dos itens do questionário estavam incompletos, os dados foram excluídos da análise.

Visando testar a clareza e a validade de conteúdo, um pré-teste foi realizado com os pacientes com DAC a fim de obter *feedback* sobre os itens e se verificar o tempo necessário para completar o questionário. Cinco especialistas também avaliaram a clareza da versão em português do CADE-Q II.

Na avaliação da confiabilidade teste e reteste, foi utilizado o coeficiente de correlação intraclasse (CCI). Itens com valores de CCI inferiores a 0,7 foram eliminados.¹⁹ Em seguida, o alfa de Cronbach do instrumento foi calculado, de modo a avaliar a consistência interna. Nesta análise, valores superiores a 0,70 foram considerados aceitáveis refletindo a correlação interna entre os itens do instrumento.²⁰ A validade de critério foi avaliada comparando a pontuação do CADE-Q II com renda familiar mensal e nível educacional.¹⁷

Para verificar a normalidade dos dados foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov. A análise descritiva da versão em CADE-Q II também foi realizada utilizando-se média e desvio padrão para variáveis contínuas com distribuição normal, e mediana e intervalo interquartil em variáveis contínuas com distribuição não normal. Para variáveis categóricas foram utilizadas frequências absolutas e relativas. Para verificar a associação entre as variáveis categóricas foi utilizado o teste qui-quadrado.

A mediana da pontuação total foi calculada visando refletir o conhecimento total dos pacientes. As medianas dos escores por área também foram descritas.

Resultados

Tradução, adaptação cultural e pré-teste

A tradução inicial foi realizada por três tradutores independentes, todos conscientes dos objetivos e conceitos subjacentes ao estudo que procuraram detectar ambiguidades

e significados inesperados nos itens originais. A tradução reversa foi realizada por um quarto tradutor que desconhecia os objetivos iniciais do estudo e a versão original. Uma comissão de cinco especialistas bilíngues revisou todas as versões, adaptando culturalmente o instrumento para a realidade brasileira. Uma versão final foi gerada e a clareza das questões foi testada em 23 pacientes coronarianos.

Durante o processo de tradução e adaptação cultural, a questão 4 da área exercício físico (*“três coisas que se pode fazer para exercer com segurança ao ar livre no inverno são”*) foi adaptado, a fim de ser utilizado no contexto brasileiro. Esta mudança foi relacionada com o clima, trocando o questionamento para o verão (*“o que você pode fazer para se exercitar com segurança ao ar livre no tempo quente e seco”*), o que reflete melhor a realidade do Brasil, país tropical. Nenhuma outra alteração foi necessária.

Os 23 participantes levaram em média de $22,5 \pm 3,5$ minutos para completar o CADE-Q II e a média de clareza do instrumento apontada por eles foi de $7,0 \pm 1,77$. No que diz respeito à validade de conteúdo, após a aplicação e discussões individuais entre pacientes e pesquisadores foi confirmado que o CADE-Q II fornece uma descrição clara do objetivo das mensurações, da população alvo, dos conceitos que estão sendo medidos e da seleção dos itens.

Validação psicométrica

Na validação psicométrica, 307 pacientes participantes de programas de RC completaram o CADE-Q II. As características sociodemográficas e clínicas dos participantes são apresentadas na Tabela 1. Dentre os avaliados, 228 eram provenientes dos programas de RC de Florianópolis e 77 pacientes de Belo Horizonte. A amostra foi principalmente do sexo masculino ($n = 200$; 65,1%) e com baixo nível educacional (ensino fundamental incompleto, $n = 88$; 28,7%). A idade média foi de $63,3 \pm 10,4$ anos (mínimo = 31 anos, máximo = 88 anos).

A confiabilidade teste e reteste foi avaliada em 49 pacientes selecionados por conveniência, e solicitados para preencherem a ferramenta novamente, com intervalo de 15 dias entre as avaliações. Entre esses pacientes, 24 eram participantes de um programa privado e 25 de um programa público de RC. A confiabilidade teste reteste foi avaliada pelo CCI para cada item, e os resultados estão também apresentados na Tabela 2. Os seguintes itens não atenderam o padrão mínimo recomendado: item 4 da área condição clínica (*“Um ataque cardíaco ocorre”*), item 4 da área fator de risco (*“O primeiro passo para controlar um fator de risco, como a pressão sanguínea ou o colesterol, é”*), item 7 da área nutrição (*“Quantas porções de frutas e legumes os adultos devem consumir?”*) e item 5 da área condição psicossocial (*“O ‘estresse crônico’ se define como”*). Estes itens foram excluídos da versão em Português CADE-Q II. Assim, dos 31 itens do instrumento original, 27 itens compõem a escala em português, cuja pontuação máxima é de 81 pontos.

A consistência interna do instrumento – já com 27 itens - foi avaliada e o alfa de Cronbach encontrado foi 0,78. Em relação à validade de critério, conforme descrito na Tabela 1 os pacientes com maiores níveis de escolaridade ($p < 0,001$) e maior renda familiar ($p < 0,001$) apresentaram maior conhecimento sobre a doença em comparação aos demais pacientes.

Tabela 1 – Características sociodemográficas, clínicas e dos programas de reabilitação cardíaca dos participantes da validação psicométrica do instrumento CADE-Q II em português e associação entre estas variáveis e o nível de conhecimento sobre a doença arterial coronariana (n = 307)

Características	n (%)	Escore Total CADE Q II Mediana (IIQ)	p [†]
Sociodemográficas			
Sexo			
Homem	200 (65,1)	54 (15,75)	0,24
Mulher	107 (34,9)	51 (13)	
Nível Educacional			
Nunca esteve na escola	3 (1)	59 (15)	< 0,001*
Ensino fundamental incompleto	88 (28,7)	45 (16)	
Ensino fundamental completo	39 (12,7)	48 (13)	
Ensino médio incompleto	19 (6,2)	51 (19)	
Ensino médio completo	66 (21,5)	55 (11)	
Ensino superior incompleto	8 (2,6)	53,5 (11,75)	
Ensino superior completo	64 (20,8)	58 (13,5)	
Pós-graduação	20 (6,5)	60 (8,75)	
Renda familiar mensal			
Menos de um salário mínimo	50 (16,3)	48,5 (14,25)	< 0,001*
Entre 1 e 5 salários mínimos	159 (51,8)	50 (14)	
Entre 5-10 salários mínimos	40 (13)	60 (14,75)	
Entre 10-20 salários mínimos	32 (10,4)	56,5 (9)	
Mais que 20 salários mínimos	26 (8,5)	57 (15,75)	
Clínicas			
Comorbidades/fatores de risco			
Hipertensão arterial sistêmica	178 (58)	52,5 (17)	0,84
Dislipidemias	160 (52,1)	54 (14,75)	0,11
Obesidade	77 (25,1)	51(17)	0,34
Diabetes tipo I e tipo II	76 (24,8)	54 (14,5)	0,68
Acidente vascular encefálico	26 (8,5)	52 (14)	0,95
Insuficiência cardíaca	33 (11,0)	49 (14)	0,11
Tabagismo	12 (3,9)	52 (22,5)	0,41
Doença pulmonar obstrutiva crônica	11 (3,6)	55 (11)	0,12
Doença arterial obstrutiva periférica	4 (1,3)	52 (22,5)	0,96
Evento agudo			
Infarto do miocárdio	222 (72,3)	52 (16,25)	0,11
Procedimentos			
Angioplastia transluminal percutânea	172 (56)	53,5 (16,5)	0,62
Cirurgia de revascularização do miocárdio	62 (20,2)	54 (14,75)	0,70
Tipo de Programa			
Público	219 (71,3)	50 (17)	< 0,001*
Privado	88 (28,7)	56 (13)	

IQ intervalo interquartil; RC reabilitação cardíaca; † Qui-quadrado; * p < 0,001.

Tabela 2 – Mediana e intervalo interquartil dos escores do CADE-Q II por item e área, itens completos (n = 307) e coeficiente de correlação intraclassa (CCI) (n = 49)

Área	Item	Mediana (IQ) dos escores por item	Itens completos (%)	CCI	Mediana (IIQ) dos escores por área
Condição clínica	1. A Doença Arterial Coronariana é.	3 (2)	100%	0,77	12 (6)
	2. A angina (dor no peito por desconforto) ocorre	3 (2)	100%	0,82	
	3. Em uma pessoa com doença arterial coronariana, qual é a descrição comum da angina?	3 (2)	100%	0,77	
	4. Um ataque cardíaco ocorre	1 (2)	100%	0,47 [‡]	
	5. A melhor forma para obter informações sobre as suas medicações é por meio do(a):	1 (0)	100%	0,71	
	6. Medicamentos como a Aspirina (AAS) e Clopidogrel (Plavix TM) são importantes porque	1 (2)	100%	0,72	
	7. Os medicamentos de "estatina", como Atorvastatina (Lipitor TM), Rosuvastatina (Crestor TM) ou Sinvastatina (Zocor TM) possuem efeito benéfico no corpo ao:	1 (1)	100%	0,87	
Fatores de risco	1. Os fatores de risco para doença cardíaca que podem ser mudados são	3 (2)	100%	0,72	10 (4)
	2. As medidas que podem ser tomadas para controlar os níveis de colesterol incluem	3 (0)	100%	0,82	
	3. As medidas que podem ser tomadas para controlar a pressão sanguínea incluem	3 (2)	100%	0,79	
	4. O primeiro passo para controlar um fator de risco (como pressão sanguínea ou colesterol) é	0 (1)	100%	0,36 [‡]	
	5. As medidas para evitar o desenvolvimento do diabetes incluem	1 (2)	100%	0,90	
Exercício	1. Quais são as partes importantes de uma prescrição de exercícios?	3 (2)	100%	0,71	14 (7)
	2. Para uma pessoa que vive com doença cardíaca, é importante fazer um aquecimento antes do exercício porque	1 (2)	100%	0,80	
	3. O pulso pode ser medido	3 (2)	100%	0,86	
	4. O que você pode fazer para se exercitar com segurança ao ar livre no tempo quente e seco	3 (0)	100%	0,78	
	5. Os benefícios de se fazer treinamento de resistência (levantar pesos ou faixas elásticas) incluem	3 (2)	100%	0,87	
	6. Caso uma pessoa sinta desconforto peitoral durante uma sessão de caminhada, ele ou ela deveria	1 (2)	100%	0,83	
	7. Como uma pessoa sabe se ele/ela está se exercitando no nível correto?	1 (3)	100%	0,85	
Nutrição	1. Qual é a melhor fonte de ômega 3 nos alimentos?	3 (0)	100%	0,85	13 (5)
	2. As gorduras trans são	1 (2)	100%	0,70	
	3. Qual é uma boa maneira de acrescentar fibra à sua dieta	3 (2)	100%	0,80	
	4. Qual dos seguintes alimentos possui mais sal	3 (2)	100%	0,73	
	5. Qual combinação de alimentos pode ajudar a diminuir a pressão sanguínea?	3 (2)	100%	0,81	
	6. Ao ler os rótulos dos alimentos, o que se deve olhar primeiro?	1 (0)	100%	0,92	
	7. Quantas porções de frutas e legumes os adultos devem consumir?	0 (1)	100%	0,55 [‡]	
Condição Psicossocial	1. Quais dos itens abaixo são técnicas eficazes de controle do estresse?	3 (0)	100%	0,92	9 (4)
	2. Que tipos de estresse têm sido associados ao aumento do risco de ataque cardíaco?	1 (3)	100%	0,73	
	3. Quais dos seguintes itens descreve sua melhor opção para reduzir seu risco de depressão	3 (0)	100%	0,86	
	4. É importante reconhecer a "apneia do sono" porque	1 (3)	100%	0,70	
	5. O "estresse crônico" se define como	1 (3)	100%	0,59 [‡]	
Total		53 (14)	100%	0,77	-

IIQ intervalo interquartil; [‡] Itens excluídos da versão final em português devido ao CCI < 0,70.

As medianas e intervalos interquartis dos itens e áreas estão descritos na Tabela 2. A mediana da pontuação total foi de 53 (14) pontos, correspondendo a 65,4% do escore total possível. Os itens com melhores escores foram: “Qual é a melhor fonte de ômega 3 nos alimentos?”, “O que você pode fazer para se exercitar com segurança ao ar livre no tempo quente e seco” e “Quais dos seguintes itens descreve sua melhor opção para reduzir seu risco de depressão”. Os itens com os piores escores foram: “O primeiro passo para controlar um fator de risco (como pressão sanguínea ou colesterol) é”, “Quantas porções de frutas e legumes os adultos devem consumir?” e “Os medicamentos à base de estatina possuem efeito benéfico no corpo ao”. A área com maior escore foi “exercício” e com menor foi “condição psicossocial”.

Discussão

Este estudo objetivou validar e adaptar o CADE-Q II para o Português do Brasil. O processo seguiu normas precisas, uma vez que a adaptação de um instrumento a ser usado por uma população diferente daquela onde o instrumento foi originalmente construído exige um esforço maior do que simplesmente tradução e análises idiomática e semântica.¹⁸ As propriedades psicométricas - validade de conteúdo, confiabilidade teste e reteste, consistência interna e validade de construto - foram todas estabelecidas, demonstrando-se a validade deste instrumento para o Brasil.

Os resultados deste estudo foram consistentes com aqueles apresentados na validação original,¹⁷ particularmente em relação à consistência interna (alfa de Cronbach = 0,91 vs. 0,78), demonstrando que há uma correlação adequada entre os itens do questionário, tanto na versão original quanto na versão para o português.¹⁷ No entanto, o CADE-Q II foi validado em um estudo multicêntrico e isso pode ter afetado o valor do alfa (não tão alto quanto o da versão original). Uma outra diferença entre as versões inglês e português foi na maneira de aplicar o instrumento: neste estudo os questionários foram aplicados por meio de entrevista e na versão em inglês o instrumento foi autoaplicável.

No que diz respeito à validade de critério, houve associação positiva entre o nível de conhecimento sobre a doença e os níveis de escolaridade e renda familiar, indicando que fatores socioeconômicos podem ser determinantes do conhecimento em saúde, conforme já demonstrado em outros estudos.^{14,17,20} Outro dado que reforça esses resultados é que, no presente estudo, a participação em programa privado de RC apresentou associação positiva com o conhecimento sobre a doença, reforçando a influência das disparidades socioeconômicas na educação em saúde.²¹ Estes resultados deixam clara a necessidade de desenvolver estratégias que visem eliminar as barreiras entre ao conhecimento em saúde e pacientes de diferentes classes sociais. Neste sentido, estas propostas precisam ser pautadas em modelos simples, com um grande poder de alcance populacional visto que, os pacientes menos instruídos são os que provavelmente mais apresentam necessidades de intervenções educacionais.²²

Além disso, observou-se que pacientes com mais comorbidades, fatores de risco, procedimentos e eventos

agudos não apresentaram conhecimento superior sobre a doença em relação aos pacientes sem estas condições. Estes resultados se contrapõem aos encontrados na validação original do instrumento, onde os pacientes com mais fatores de risco associados apresentaram maior conhecimento sobre a doença.¹⁷ Estes achados podem estar relacionados as diferenças na abordagem da equipe da saúde em relação à educação em saúde para o paciente e também com a capacidade de compreensão dos coronarianos sobre as informações repassadas nos diferentes contextos.²³

É necessário cautela na interpretação destes achados. Em primeiro lugar, os resultados não são generalizáveis, uma vez que a amostra foi selecionada por conveniência, e recrutada de apenas quatro programas de RC, o que reduz o alcance dos desfechos. Em segundo lugar, o instrumento traduzido e validado para o português do Brasil, em essência, é baseado no currículo educacional dos programas de RC do Canadá, que dispõem mais rigorosidade no processo educacional que os programas de RC brasileiros pesquisados. Em terceiro lugar, ainda que todos os avaliados sejam provenientes de programas de RC, trata-se de serviços diferentes (público versus privado) e em regiões diferentes do país. Logo, tanto o tipo de abordagem utilizada em cada programa quanto a abordagem realizada pelos diferentes avaliadores podem ter influenciado os resultados. Em quarto lugar, a análise de confiabilidade foi realizada com 49 pacientes de apenas dois dos quatro programas selecionados; a literatura aponta que, nesta etapa, sejam avaliados no mínimo 50 sujeitos,¹⁹ o que pode ter ocasionado uma tendência de respostas dos programas avaliados nessa etapa. Ainda em relação à confiabilidade, a eventual educação adicional nos 15 dias entre o teste e sua nova aplicação poderia ter interferido no resultado. Em quinto lugar, o presente instrumento não foi construído com as técnicas de *plain language*, ou linguagem simples, o que pode ter causado dificuldades na interpretação dos itens e possivelmente afetado os resultados.²³ Em sexto lugar, no instrumento original, foi utilizado o método de auto aplicação, enquanto que na versão em português foi o método de entrevista. Ainda que os pesquisadores tenham sido treinados quanto à aplicação do instrumento, o método de entrevista possui um viés que pode influenciar nas respostas ao instrumento.

Visando investigar esta questão, sugere-se, para estudos futuros, a validação e utilização da versão curta do CADE-Q²⁴ como uma alternativa. Em novos estudos, também se encoraja a reestruturação das questões excluídas por não atenderem o padrão mínimo no CCI, para que sejam reavaliadas e incluídas no instrumento em novo processo de validação. Além disso, futuras pesquisas são necessárias para avaliar se a versão em português do CADE-Q II é sensível a alterações longitudinais avaliando o conhecimento dos pacientes antes e após sua participação em programas de RC.

Conclusões

Este estudo demonstrou que a versão em português do CADE-Q II apresentou confiabilidade, consistência e validade suficientes, apoiando a sua utilização em estudos futuros para avaliar o conhecimento de pacientes com DAC em programas de RC. Espera-se que esta ferramenta possa dar suporte à

avaliação do componente educacional de programas de RC e identificar conhecimentos compatíveis com as necessidades de informações dos cardiopatas.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Santos RZ, Ghisi GLM, Britto R; obtenção de dados: Bonin CDB, Chaves G, Haase CM; análise e interpretação dos dados: Santos RZ, Bonin CDB; análise estatística: Santos RZ, Chaves G, Benetti M; redação do manuscrito: Santos RZ, Ghisi GLM, Bonin CDB, Chaves G, Haase CM, Britto R, Benetti M; revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Santos RZ, Ghisi GLM, Britto R, Benetti M.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. Indicadores e dados básicos - Brasil, 2012. [Citado em 2014 Abr 03]. Disponível em: <<http://www.datasus.gov.br/idb>>.
2. Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva G, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet*. 2011;377(9612):1949–61.
3. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med*. 2015;372(14):1333–41.
4. Myers L, Mendis S. Cardiovascular disease research output in WHO priority areas between 2002 and 2011. *J Epidemiol Glob Health*. 2014;4(1):23–8.
5. Trogon JG, Murphy LB, Khavjou OA, Li R, Maylahn CM, et al. Costs of chronic diseases at the State Level: The Chronic Disease Cost Calculator. *Prev Chronic Dis*. 2015;12:E140.
6. Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, Zwisler AD, Rees K, Martin N, et al. Exercise-Based Cardiac Rehabilitation for Coronary Heart Disease: Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Jan 5;67(1):1–12.
7. Kayaniyl S, Ardern CI, Winstanley J, Parsons C, Brister S, et al. Degree and correlates of cardiac knowledge and awareness among cardiac inpatients. *Patient Educ Couns*. 2009; 75: 99–107.
8. Brown JP, Clark AM, Dalal H, Weich K, Taylor RS. Patient education in the management of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;12:CD008895.
9. Brown JP, Clark AM, Dalal H, Welch K, Taylor RS, et al. Effect of patient education in the management of coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol*. 2013 Aug;20(4):701–14.
10. Melamed RJ, Tillmann A, Kufleitner HE, Thürmer U, Dürsch M. Evaluating the efficacy of an education and treatment program for patients with coronary heart disease. *Dtsch Arztebl Int*. 2014 Nov 21;111(47):802–8.
11. Ghisi GL, Abdallah F, Grace SL, Thomas S, Oh P. A systematic review of patient education in cardiac patients: do they increase knowledge and promote health behavior change? *Patient Educ Couns*. 2014 May;95(2):160–74.
12. Ghisi GL, Grace SL, Thomas S, Oh P. Behavior determinants among cardiac rehabilitation patients receiving educational interventions: An application of the health action process approach. *Patient Educ Couns* 2015;98:612–21. PMID: 25638305.
13. Sherry L Grace, Karam I Turk-Adawi, Aashish Contractor, Alison Atrey, Norm Campbell, Wayne Derman, et al. Cardiac rehabilitation delivery model for low-resource settings. *Heart*. 2016 Sep 15; 102(18): 1449–1455.
14. Ghisi GLM, Durieux A, Manfroi WC, Herdy AH, Carvalho Td, Andrade A, et al. Construction and validation of the CADE-Q for patient education in cardiac rehabilitation programs. *Arq Bras Cardiol* 2010;94(6):813–22.
15. Ghisi GLM, Oh P, Thomas S, Benetti M. Development and validation of an English version of the Coronary Artery Disease Education Questionnaire (CADE-Q). *Eur J Prev Cardiol* 2013;20:291–300 (b)
16. Herdy AH, López-Jiménez F, Terzic CP, Milani M, Stein R, et al. Diretriz Sul-Americana de Prevenção e Reabilitação Cardiovascular. *Arq Bras Cardiol*. 2014, 103 (supl. 1): 1-31.
17. Ghisi GL, Grace SL, Thomas S, Evans MF, Oh P. Development and psychometric validation of the second version of the Coronary Artery Disease Education Questionnaire (CADE-Q II). *Patient Educ Couns*. 2015 Mar;98(3):378–83.
18. Guillemin F, Bombardier C, Beaton D. Cross-cultural adaptation of health related quality of life measures: literature review and proposed guidelines. *J Clin Epidemiol*. 1993;46(12):1417–32.
19. Terwee CB, Bot SD, de Boer MV, van der Windt DA, Knol DL, Dekker J, Bouter LM, et al. Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. *J Clin Epidemiol*. 2007;60:34–42.
20. Bonin CD, Santos RZ, Ghisi GL, Vieira AM, Amboni R, Benetti M, et al. Construction and validation of a questionnaire about heart failure patients' knowledge of their disease. *Arq Bras Cardiol*. 2014 Apr;102(4):364–73.
21. Grace SL, Gravely-Witte S, Brujal J, Monette G, Suskin N, Higginson L, et al. Contribution of patient and physician factors to cardiac rehabilitation enrollment: a prospective multilevel study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15:548–56.
22. Ghisi GL, Oh P, Thomas S, Benetti M. Assessment of patient knowledge of cardiac rehabilitation: Brazil vs Canada. *Arq Bras Cardiol*. 2013 Sep;101(3):255–62. a
23. Stableford S, Mettger W. Plain language: a strategic response to the health literacy challenge. *J Public Health Policy*. 2007;28(1):71–93.
24. Ghisi GL, Sandison N, Oh P. Development, pilot testing and psychometric validation of a short version of the coronary artery disease education questionnaire: The CADE-Q SV. *Patient Educ Couns*. 2016 Mar;99(3):443–7.



Reabilitação Cardiovascular na Doença Arterial Coronariana e Melhor Conhecimento de sua Própria Doença

Cardiovascular Rehabilitation in Coronary Artery Disease and Better Knowledge of Its Own Disease

Luiz Antonio Machado César^{id}

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP – Brasil

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

Minieditorial referente ao artigo: Validação da Versão Brasileira em Português do CADE-Q II para Avaliar o Conhecimento de Pacientes com Doença Arterial Coronariana

Nos últimos dez, quinze anos, temos visto uma preocupação cada vez maior com o conhecimento dos pacientes sobre suas doenças.¹⁻³ Campanhas têm sido realizadas a fim de ensinar as pessoas sobre sinais e sintomas que possam ser causa de alerta e levá-las a buscar ajuda e atendimento de emergência ou, no caso dos Estados Unidos, ligar 911. Isso ocorre particularmente com pacientes com doença arterial coronariana (DAC), dada a possibilidade de melhor qualidade de vida e, em alguns casos, melhor prognóstico da doença em termos de morbidade e mortalidade.

Além dessas campanhas, recentemente, indivíduos já com diagnóstico de DAC têm sido conscientizados sobre sintomas que possam indicar a existência de um problema, medicamentos que possam modificar a evolução da doença, bem como hábitos de vida que sabidamente contribuem para sua melhora, tal como a prática de atividade física.⁴⁻⁸

Nesta edição, dos Santos et al.,⁹ validaram um questionário usado para avaliar o conhecimento de pacientes com DAC, participantes de programas de reabilitação cardiovascular, sobre suas doenças. Os autores primeiramente validaram um questionário em português (CADE-Q), e em seguida uma versão desse questionário em inglês. Posteriormente, construíram um questionário CAD-QII em inglês. A motivação para a elaboração dessa segunda versão foi o fato de que algumas perguntas deveriam ser mais bem estruturadas para a compreensão pelos pacientes, além da necessidade da inclusão de uma abordagem psicossocial. Após a publicação do CAD-QII em inglês, os autores decidiram traduzi-lo para o português. Essa abordagem, de traduzir o material de um idioma para outro, e em seguida voltar ao primeiro idioma, é muito diferente da abordagem normalmente realizada. A necessidade de implementar o CADE-Q com outros componentes baseou-se em programas de reabilitação

cardíaca focados em pacientes com DAC. O objetivo deste estudo foi validar a versão do CAD-QII em inglês, o que foi realizado de acordo com os testes disponíveis usados para validar questionários de um idioma para outro, utilizando-se o teste alfa de Cronbach. Os resultados obtidos chamaram atenção, apesar de já terem sido relatados em estudos anteriores envolvendo questionários.

Quanto maior o nível intelectual dos participantes e maior a renda familiar, maior seu conhecimento sobre a doença, como mostrado nesse estudo de validação. Conforme apresentado na Discussão, os autores aplicaram o questionário por meio de perguntas direcionadas aos entrevistados, em vez de usarem a estratégia de autoadministração, a qual foi realizada com a versão em inglês. Pode-se pensar que a adoção dessas diferentes estratégias se deve à diferença no nível intelectual dos participantes. Se isso for verdade, seria uma grande inadequação do instrumento, e seria importante sua aplicação mais vezes para se ter certeza que o questionário é confiável e pode ser administrado em outras populações. Tal fato não invalida o questionário, pelo contrário, o CAD-QII pode ser testado novamente e, dessa forma, ter sua confiabilidade e sua aplicabilidade confirmadas.

Sabemos da importância do conhecimento dos pacientes com DAC, neste caso especificamente daqueles em reabilitação cardíaca, sobre sintomas que possam ser um alerta para eventos coronarianos agudos. No entanto, um questionário primeiramente elaborado em português seria melhor validado se sua segunda versão também fosse construída em português, e não como foi realizado, isto é, construído em inglês, seguido de sua validação nesse idioma e sua tradução para português novamente, com devidos ajustes culturais em cada processo. Ainda, é importante entendermos que, em muitas vezes, tratamos pacientes com DAC e não temos consciência sobre o custo-benefício do tratamento. E, após anos de observação, em muitas vezes não encontramos nenhuma diferença entre tratamentos e estratégias usados para essa frequente condição que mais mata no mundo. Sabe-se que a reabilitação cardíaca reduz mortalidade em pacientes com DAC, pelo menos em um período médio de acompanhamento, o que provavelmente explica a relação de custo/efetividade positiva desses programas. Por outro lado, necessitamos de estudos de acompanhamento mais longo, de sete a dez anos, para assegurar que programas de reabilitação cardíaca são realmente “custo-efetivos”.

Palavras-chave

Doença da Artéria Coronariana/reabilitação; Promoção da Saúde; Medicina Preventiva; Reabilitação Cardíaca; Exercício; Questionário de Saúde do Paciente.

Correspondência: Luiz Antonio Machado César •

Av. Dr Enéas de Carvalho Aguiar, 44. CEP 05403-000, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: dclucesar@incor.usp.br

DOI: 10.5935/abc.20180258

Referências

1. Pierannunzi C, Hu SS, Balluz L. A systematic review of publications assessing reliability and validity of the Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS), 2004–2011. *BMC Med Res Methodol.* 2013;Mar 24;13:49.
2. Wagner J, Lacey K, Chyun D, Abbott G. Development of a questionnaire to measure heart disease risk knowledge in people with diabetes: the Heart Disease Fact Questionnaire. *Patient Educ Couns.* 2005;58(1):83–7.
3. Fleg JL, Forman DE, Berra K, Bittner V, Blumenthal J.A., Chen MA, et al. Secondary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease in older adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2013;128(22):2422–46.
4. World Health Federation [internet]. [Cited in 2018 may 20]. Available from: <https://www.world-heart-federation.org/news/public-health-england-launches-campaign-increase-heart-health-awareness-new-version-online-heart-age-test/>
5. Ghisi GL, Oh P, Thomas S, Benetti M. Assessment of patient knowledge of cardiac rehabilitation: Brazil vs Canada. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101(3):255–62.
6. Ghisi GLM, Durieux A, Manfro WC, Herdy AH, Carvalho Td, Andrade A, et al. Construction and validation of the CADE-Q for patient education in cardiac rehabilitation programs. *Arq Bras Cardiol.* 2010;94(6):813–22.
7. Ghisi GLM, Oh P, Thomas S, Benetti M. Development and validation of an English version of the Coronary Artery Disease Education Questionnaire (CADE-Q). *Eur J Prev Cardiol.* 2013;20(2):291–300.
8. Stenvall H, Tierala I, Räsänen P, Laine M, Sintonen H, Roine RP. Long-term clinical outcomes, health-related quality of life, and costs in different treatment modalities of stable coronary artery disease. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2017;3(1):74–82.
9. dos Santo RZ, Ghisi GLM, Bonin CDB, Chaves G, Haase CM, Britto RR et al. Validation of the Brazilian Version of CADE-Q II to Assess Knowledge of Coronary Artery Disease Patients. *Arq Bras Cardiol.* 2019; 112(1):78–84



Diuréticos são Similares à Losartana na Avaliação Ecocardiográfica de Lesão a Órgãos-Alvo no Estágio I da Hipertensão. Estudo PREVER-Treatment

Diuretics are Similar to Losartan on Echocardiographic Target-Organ Damage in Stage I Hypertension. PREVER-Treatment Study

Carolina Bertoluci,^{1,2} Murilo Foppa,^{1,2} Angela Barreto Santiago Santos,^{1,2} Sandra C. Fuchs,² Flávio Danni Fuchs^{1,2}

Serviço de Cardiologia - Hospital de Clínicas de Porto Alegre,¹ Porto Alegre, RS – Brasil

Programa de Pós-graduação em Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul,² Porto Alegre, RS – Brasil

Resumo

A terapia de redução da pressão arterial (PA) melhora os parâmetros do ventrículo esquerdo (VE) na lesão a órgãos-alvo causada pela condição hipertensiva na hipertensão de estágio II; no entanto, se existem ou não diferenças relacionadas à classe de medicamentos nos parâmetros ecocardiográficos de pacientes com hipertensão estágio I é menos frequentemente estudado. No estudo PREVER-treatment, em que indivíduos com hipertensão estágio I foram randomizados para tratamento com diuréticos (clortalidona/amilorida) ou losartana, 110 participantes aceitaram participar de um subestudo, no qual foram realizados ecocardiogramas bidimensionais basais e após 18 meses de tratamento anti-hipertensivo. Como no estudo geral, a redução da PA sistólica foi semelhante com diuréticos ou com losartana. Os parâmetros ecocardiográficos mostraram pequenas mas significativas alterações em ambos os grupos de tratamento, com um remodelamento favorável do VE com tratamento anti-hipertensivo por 18 meses, quando a pressão arterial alvo foi atingida com clortalidona/amilorida ou com losartana como estratégia inicial de tratamento. Em conclusão, mesmo na hipertensão estágio I, a redução da pressão arterial está associada à melhora nos parâmetros ecocardiográficos tanto com o uso de diuréticos ou losartana como primeiro esquema de tratamento farmacológico.

Introdução

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) é uma condição cada vez mais prevalente e onde a hipertensão exerce um papel importante.¹ A ecocardiografia identifica aumento da massa ventricular esquerda (MVE),² remodelação concêntrica do VE,³ aumento do átrio esquerdo (AE) e disfunção diastólica,⁴ que são utilizados para diagnosticar a ICFEP¹ e são independentemente associados a eventos cardiovasculares.

Palavras-chave

Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina; Hipertensivos; Pressão Arterial; Hipertensão/complicações; Hipertensão/terapia; Canais de Cálcio; Ecocardiografia.

Correspondência: Carolina Bertoluci •

Rua Ramiro Barcelos, 2350, 2º andar. CEP 90035-003, Porto Alegre, RS – Brasil

E-mail: cbertoluci@hcpa.edu.br

Artigo recebido em 22/03/2018, revisado em 31/07/2018, aceito em 08/08/2018

DOI: 10.5935/abc.20180249

O tratamento para reduzir a pressão arterial (PA) melhora a função diastólica e reduz a MVE e o tamanho do AE, especialmente na hipertensão estágio II, mas os graus de benefícios podem ser diferentes de acordo com o medicamento utilizado.⁵ Se há diferenças nos parâmetros ecocardiográficos com o uso de diferentes classes de medicamentos anti-hipertensivos na hipertensão estágio I, isso ainda é pouco estudado.

O presente estudo foi realizado para comparar os efeitos da clortalidona/amilorida *versus* losartana nas evidências ecocardiográficas de consequências do estado hipertensivo em pacientes com hipertensão estágio I.

Métodos

Trata-se de um subestudo ecocardiográfico, realizado em um único centro, do estudo PREVER-Treatment,⁶ um ensaio controlado randomizado (ECR), multicêntrico e duplo-cego, comparando o uso de clortalidona e amilorida *versus* losartana para o tratamento da hipertensão estágio I como a primeira opção no manejo da hipertensão estágio I.

População, métodos e resultados do estudo PREVER-Treatment são descritos em detalhes em outro estudo.⁶ Em resumo, todos os participantes elegíveis do estudo PREVER-Treatment tinham entre 30 e 70 anos de idade, com hipertensão estágio I conforme as diretrizes do *Eighth Joint National Committee* (JNC 8) sobre hipertensão (PA sistólica entre 140 e 159 ou PA diastólica entre 90 e 99 mmHg),⁷ e não estavam em uso de medicação anti-hipertensiva. Eles foram submetidos a uma fase de intervenção no estilo de vida pré-inclusão no estudo; caso a BP permanecesse controlada de forma inadequada após 3 meses de intervenção no estilo de vida, eles eram incluídos no ECR. Os participantes foram distribuídos aleatoriamente em uma proporção de 1: 1 para um comprimido combinado de clortalidona/amilorida 12,5/2,5 mg ou para losartana 50 mg. Uma reavaliação era feita a cada 3 meses e, se necessário, o tratamento era ampliado com medicamentos para hipertensão *open-label*, de acordo com o protocolo. A consulta final ocorreu após 18 meses de seguimento.

A ecocardiografia transtorácica foi obtida no início e após 18 meses de tratamento. Todos os exames ecocardiográficos foram realizados com o mesmo equipamento (Envisor C HD ou HD 11, Philips) com transdutor setorial multifrequencial padrão por 2 cardiologistas treinados e cegos para as informações do estudo e local do tratamento, seguindo um protocolo padronizado descrito anteriormente.⁸ Os estudos ecocardiográficos foram avaliados com cegamento por um

único médico utilizando uma estação de trabalho dedicada (Image Arena versão 4 - TomTec, Alemanha). As medições foram realizadas de acordo com as diretrizes da sociedade internacional.⁹ O estudo foi aprovado pelo comitê de pesquisa em seres humanos da instituição e o consentimento informado foi obtido de cada paciente.

As comparações entre as medidas ecocardiográficas iniciais e finais em cada grupo de tratamento foram avaliadas com testes *t* pareados. As comparações entre as diferenças nos grupos de tratamento foram avaliadas por testes *t* para amostras independentes. Um modelo linear generalizado foi utilizado para ajustar os resultados ecocardiográficos para a variação da pressão arterial média, parâmetro ecocardiográfico basal e tempo entre a randomização e o exame ecocardiográfico. A reprodutibilidade intraobservador foi avaliada em 20 estudos escolhidos aleatoriamente, utilizando-se o coeficiente de correlação intraclassa, e variou entre 0,99 e 0,67, com a menor reprodutibilidade encontrada para a medida da espessura da parede posterior.

Resultados

Dos 655 participantes do estudo PREVER-Treatment, 230 participantes do centro do Hospital de Clínicas de Porto Alegre foram convidados a participar da avaliação ecocardiográfica, dos quais 133 participantes estavam dispostos a participar e 110 realizaram ecocardiograma no início e após 18 meses de seguimento.

As características clínicas e demográficas basais são mostradas na Tabela 1. A pressão arterial sistólica (PAS) foi menor no grupo losartana do que no estudo principal, mas foi similar entre os pacientes recebendo diuréticos e losartana que realizaram ecocardiogramas. Todas as outras características basais foram semelhantes entre os grupos de tratamento e o grupo principal do estudo, incluindo o uso prévio de medicamentos anti-hipertensivos (diuréticos: 71,4%, losartana: 65%, $p = 0,47$).

Como mostrado na Tabela 2, não houve diferença significativa entre os grupos de tratamento na PAS final. Houve uma proporção semelhante de pacientes que receberam dose total de amlodipina (10 mg por dia) após 18 meses de seguimento em ambos os grupos de tratamento (5,3% no grupo diuréticos, 9,2% no grupo losartana, $p = 0,43$).

Os parâmetros ecocardiográficos basais foram semelhantes entre os grupos (Tabela 2), com exceção do volume do átrio esquerdo indexado (VAEI), que foi maior no grupo losartana ($28,2 \pm 7,8$ mL/m² vs $25,4 \pm 6,5$ mL/m², $p < 0,05$). Após 18 meses de tratamento, houve uma redução significativa na espessura do septo interventricular (ESIV), espessura da parede posterior (EPP) e espessura relativa da parede (ERP), e um aumento significativo no tempo de desaceleração da onda E (TDE) no grupo diuréticos; no grupo losartana, houve uma redução significativa no volume do átrio esquerdo indexado (VAEI), no índice de massa do ventrículo esquerdo (IMVE), na ESIV, EPP e ERP (Tabela 2).

Após ajuste para variação da pressão arterial média, parâmetro ecocardiográfico basal e tempo entre a randomização e o exame ecocardiográfico, os indivíduos do grupo losartana apresentaram maior redução da espessura do septo interventricular ($-0,7 \pm 1,1$ mm vs $-0,3 \pm 1,2$ mm; diferença ajustada: 0,6 mm; $p = 0,009$). No entanto, essa redução não foi suficiente para se traduzir em diferenças nos padrões geométricos ou nos parâmetros da função diastólica entre os grupos de tratamento.

Discussão

Este estudo mostra que, na hipertensão estágio I, a, a redução da massa do VE e do tamanho do AE e as alterações nos parâmetros da função diastólica foram semelhantes no tratamento com clortalidona/amilorida ou com losartana por 18 meses.

A detecção de lesão de órgãos-alvo é importante para uma estimativa adequada do prognóstico do paciente hipertenso. O aumento da massa e hipertrofia do VE predizem eventos cardiovasculares de maneira independente. Apesar das preocupações com a variabilidade ecocardiográfica,¹⁰ este é o estudo de imagem de primeira linha para avaliação da massa do VE. Em nosso estudo, para aumentar a reprodutibilidade das medidas, todos os estudos foram avaliados com cegamento para consulta e alocação de tratamento, e a análise pareada de dados permitiu medir a variação intrínseca de cada participante.

Dois grandes estudos compararam diretamente diferentes classes de medicamentos anti-hipertensivos. O estudo TOMHS, em uma época anterior aos bloqueadores de receptores da angiotensina (BRA), avaliou 844 pacientes com hipertensão estágio I, randomizados para tratamento não farmacológico

Tabela 1 – Características clínicas e demográficas iniciais dos participantes por grupo de tratamento

	Estudo PREVER-Treatment		Subestudo Eco	
	Diuréticos (n = 333)	Losartana (n = 322)	Diuréticos (n = 56)	Losartana (n = 54)
Sexo (masculino)	167 (50,2)	167 (51,9)	34 (60,7)	28 (51,9)
Idade (anos)	53,9 ± 8,4	54,7 ± 7,9	55,5 ± 7,6	54,1 ± 8,3
IMC (kg/m ²)	29,1 ± 5,0	28,8 ± 4,7	28,5 ± 4,4	28,5 ± 4,3
PAS (mmHg)	142,6 ± 7,1	142,1 ± 6,5	142,2 ± 8,2	139,4 ± 6,0
PAD (mmHg)	89,7 ± 6,3	89,4 ± 6,1	90,6 ± 5,9	90,2 ± 5,6

Diuréticos: clortalidona/amilorida; IMC: índice de massa corporal; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica. Os dados são expressos como média ± SD ou número (%).

Comunicação Breve

Tabela 2 – Variações ajustadas na pressão arterial e nos parâmetros ecocardiográficos entre os grupos de tratamento com diuréticos (clortalidona/amilorida) e losartana*

Variável	Medicamento	Basal	Seguimento 18 meses	Variação da Basal	p	Varição entre os grupos	p	Varição ajustada entre os grupos**	p
PAS (mmHg)	Diuréticos	142,2 ± 8,2	129,8 ± 10,0	-12,4 ± 11,1	< 0,001	2,7	0,18	1,18	0,51
	Losartana	139,4 ± 6,0	129,7 ± 8,7	-9,7 ± 9,4	< 0,001				
PAD (mmHg)	Diuréticos	90,6 ± 5,9	83,7 ± 7,0	-6,8 ± 5,9	< 0,001	1,2	0,33	0,77	0,49
	Losartana	90,2 ± 5,6	82,1 ± 6,8	-8,0 ± 6,6	< 0,001				
IMVE (g/m ²)	Diuréticos	84 ± 17	81 ± 19	-3 ± 16	0,11	1,78	0,48	3,84	0,14
	Losartana	82 ± 17	77 ± 16	-4 ± 14	0,02				
ESIV (mm)	Diuréticos	10,0 ± 1,2	9,7 ± 1,3	-0,3 ± 1,2	0,03	0,34	0,13	0,60	0,009
	Losartana	10,0 ± 1,1	9,4 ± 1,2	-0,7 ± 1,1	< 0,001				
EPP (mm)	Diuréticos	10,1 ± 1,1	9,5 ± 1,1	-0,6 ± 3,3	< 0,001	-0,13	0,47	0,16	0,38
	Losartana	9,8 ± 1,1	9,4 ± 1,0	-0,46 ± 1,1	0,002				
ERP	Diuréticos	0,45 ± 0,06	0,42 ± 0,05	-0,04 ± 0,06	< 0,001	-0,009	0,47	0,007	0,53
	Losartana	0,44 ± 0,06	0,41 ± 0,05	-0,03 ± 0,07	0,006				
VAEI (ml/m ²)	Diuréticos	25,4 ± 6,5	24,1 ± 6,9	-1,4 ± 6,2	0,12	1,24	0,28	0,26	0,83
	Losartana	28,2 ± 7,8	25,7 ± 5,9	-2,6 ± 5,2	0,001				
Relação E/e' Medial	Diuréticos	8,1 ± 2,1	8,5 ± 2,6	0,42 ± 2,52	0,23	0,61	0,21	0,22	0,65
	Losartana	8,8 ± 2,3	8,6 ± 2,3	-0,19 ± 2,39	0,57				
TDE (ms)	Diuréticos	229,2 ± 47,4	252,2 ± 67,2	23,0 ± 63,0	0,01	11,0	0,37	13,33	0,34
	Losartana	230,0 ± 45,4	243,8 ± 66,9	12,0 ± 64,2	0,19				

* Diuréticos: n=56; Losartana: n = 54. ** Análise de covariância ajustada para variação da pressão arterial média, parâmetro ecocardiográfico basal correspondente e tempo entre a randomização e o exame ecocardiográfico. Diuréticos: clortalidona/amilorida; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; IMVE: índice de massa do ventrículo esquerdo; ESIV: espessura do septo interventricular; EPP: espessura da parede posterior; ERP: espessura relativa da parede; VAEI: volume do átrio esquerdo indexado; TDE: tempo de desaceleração da onda E. Os dados são expressos como média ± DP.

e clortalidona, acebutolol, amlodipina, enalapril, doxazosina ou placebo.¹¹ Apenas a clortalidona promoveu a regressão da hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE) em comparação com placebo em 12 meses (-4,8 g vs -18,2 g; p = 0,04), sem diferença observada em 48 meses. É importante notar que, durante o seguimento, 33% dos pacientes do grupo placebo receberam prescrição de medicamento ativo.

O subestudo LIFE avaliou 960 pacientes com PAS mais alta (160-200 mmHg), randomizados para losartana ou atenolol.¹² Após 5 anos, a MVE apresentou maior redução com a losartana do que com o atenolol (-21,7 g vs -17,7 g; p = 0,01), embora a redução da PA tenha sido semelhante. Neste estudo, a redução da MVE também foi mais pronunciada durante os primeiros 12 meses de tratamento. Deve-se notar que mais pacientes no grupo losartana também estavam utilizando hidroclorotiazida.

Até onde sabemos, apenas um estudo comparou diretamente o uso de diurético (hidroclorotiazida) e BRA (telmisartana) em 69 pacientes com PAD de 90-114 mmHg, mostrando uma redução maior da MVE estimada pela ecocardiografia tridimensional com telmisartana (16 g vs 4 g em 12 meses).¹³ Vale ressaltar que o BRA foi utilizado na dose máxima e o diurético em dose baixa.

Os resultados do nosso estudo estão em acordo com os achados de uma meta-análise⁵ resumindo estudos

comparativos randomizados de tratamento anti-hipertensivo na regressão da massa do VE em pacientes com hipertensão estágio II. Houve menor redução da massa do VE com betabloqueadores, enquanto diuréticos, bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores da enzima conversora de angiotensina e BRA tiveram eficácia semelhante. Mostramos que não houve diferença na regressão de massa do VE após 18 meses entre um tratamento baseado em diuréticos versus um tratamento baseado em BRA de pacientes com hipertensão estágio I.

As limitações do estudo devem ser reconhecidas. A quebra antecipada na randomização provavelmente não terá impactado os resultados, uma vez que as características demográficas da amostra estudada e a magnitude da redução da PAS foram semelhantes às alcançadas em todo o estudo da amostra. Além disso, o poder do estudo poderia ser subestimado para encontrar diferenças estatisticamente significativas nos parâmetros ecocardiográficos entre os tratamentos randomizados, uma vez que o tamanho da amostra do estudo PREVER-Treatment foi estimado para o seu desfecho primário. Essas limitações potenciais, no entanto, reforçam os achados relatados, que são ainda mais visíveis se considerarmos a carga relativamente baixa da lesão de órgãos causada pela hipertensão e o seguimento de apenas 18 meses.

Em conclusão, na hipertensão estágio I a redução da pressão arterial está associada à melhora dos parâmetros ecocardiográficos de lesão de órgãos-alvo, com um remodelamento favorável do VE obtido com diuréticos ou losartana como estratégia de tratamento inicial.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, análise e interpretação dos dados e análise estatística: Bertoluci C, Foppa M, Fuchs SC, Fuchs FD; obtenção de dados: Bertoluci C, Foppa M; obtenção de financiamento: Fuchs SC, Fuchs FD; redação do manuscrito e revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Bertoluci C, Foppa M, Santos ABS, Fuchs SC, Fuchs FD.

Referências

1. 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):e240-327.
2. Verdecchia P, Carini G, Circo A, Dovellini E, Giovannini E, Lombardo M, et al. Left ventricular mass and cardiovascular morbidity in essential hypertension: the MAVI study. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(7):1829-35.
3. Pierdomenico SD, Lapenna D, Bucci A, Manente BM, Cuccurullo F, Mezzetti A. Prognostic value of left ventricular concentric remodeling in uncomplicated mild hypertension. *Am J Hypertens*. 2004;17(11 Pt 1):1035-9.
4. Halley CM, Houghtaling PL, Khalil MK, Thomas JD, Jaber WA. Mortality rate in patients with diastolic dysfunction and normal systolic function. *Arch Intern Med*. 2011;171(12):1082-7.
5. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Wouters S. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized comparative studies. *Hypertension*. 2009;54(5):1084-91.
6. Fuchs FD, Scala LC, Vilela-Martin JF, de Mello RB, Mosele F, Whelton PK, et al. Effectiveness of chlorthalidone/amiloride versus losartan in patients with stage I hypertension: results from the PREVER-treatment randomized trial. *J Hypertens*. 2016;34(4):798-806.
7. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8) *JAMA*. 2014;311(5):507-20.
8. Bertoluci C, Foppa M, Santos ABS, Branchi TV, Fuchs SC, Fuchs FD. Echocardiographic left ventricular reverse remodeling after 18 months of antihypertensive treatment in stage I hypertension. Results from the PREVER-treatment study. *Am J Hypertens*;31(3):321-8.
9. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Filalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39.e14.
10. Pietro DA, Voelkel AG, Ray BJ, Parisi AF. Reproducibility of echocardiography. A study evaluating the variability of serial echocardiographic measurements. *Chest*. 1981;79(1):29-32.
11. Liebson PR, Grandits C, Prineas R, Dianzumba S, Flack JM, Cutler JA, et al. Echocardiographic correlates of left ventricular structure among 844 mildly hypertensive men and women in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Circulation*. 1993;87(2):476-86.
12. Devereux RB, Dahlöf B, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, et al. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) trial. *Circulation*. 2004;110(11):1456-62.
13. Galzerano D, Tammaro P, Cerciello A, Breglio R, Mallardo M, Lama D, et al. Freehand three-dimensional echocardiographic evaluation of the effect of telmisartan compared with hydrochlorothiazide on left ventricular mass in hypertensive patients with mild-to-moderate hypertension: a multicentre study. *J Hum Hypertens*. 2004;18(1):53-9.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo DECIT, CNPq, FINEP, IATS e FIPE do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Carolina Bertoluci pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.



Cardiomiopatia/Displasia Arritmogênica do Ventrículo Direito (C/DAVD) – O Que Aprendemos após 40 Anos do Diagnóstico desta Entidade Clínica

Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia (ARVC/D) - What We Have Learned after 40 Years of the Diagnosis of This Clinical Entity

Jorge Elias Neto,¹ Joelci Tonet,² Robert Frank,² Guy Fontaine²

Vitória Apart Hospital - Serviço de Eletrofisiologia,¹ Serra, ES – Brasil

Unité de Rythmologie de l'Institut de Cardiologie de l'Hôpital Pitié-Salpêtrière,² Paris – França

Resumo

A cardiomiopatia/displasia arritmogênica do ventrículo direito (C/DAVD) foi inicialmente reconhecida como uma entidade clínica por Fontaine e Marcus que avaliaram um grupo de pacientes com taquiarritmia ventricular proveniente de um ventrículo direito (VD) estruturalmente comprometido. Desde então, houve avanços significativos na compreensão da fisiopatologia, manifestação e evolução clínica e prognóstico da patologia. A identificação de mutações genéticas comprometendo os desmossomos cardíacos levou a inclusão desta entidade na classificação das cardiomiopatias. Classicamente, a C/DAVD é uma doença hereditária que se caracteriza por arritmias ventriculares, disfunção ventricular direita e/ou esquerda; e substituição fibro-gordurosa dos cardiomiócitos; cuja identificação pode ser muitas vezes desafiadora, devido à apresentação clínica heterogênea, expressividade intra- e inter-familiar altamente variável e penetrância incompleta.

Na falta de um padrão-ouro que permita o diagnóstico da C/DAVD, várias categorias diagnósticas foram combinadas e, recentemente revisadas buscando uma maior sensibilidade diagnóstica, sem comprometer a especificidade. A descoberta de que as anormalidades elétricas, particularmente as arritmias ventriculares, geralmente precedem anormalidades estruturais é extremamente importante para a estratificação de risco em membros genéticos positivos. Entre os exames complementares, a ressonância magnética cardíaca (RMC) possibilita o diagnóstico precoce de comprometimento ventricular esquerdo, mesmo antes das anormalidades morfofuncionais. A estratificação de risco continua a ser um grande desafio clínico e medicamentos antiarrítmicos, ablação de cateter e desfibrilador cardioversor implantável são as ferramentas terapêuticas atualmente disponíveis. A desqualificação do esporte previne casos de morte

Palavras-chave

Displasia Arritmogênica Ventricular Direita/fisiopatologia; Arritmias Cardíacas/diagnóstico por imagem; Ablação por Cateter; Desfibriladores Implantáveis; Ressonância Magnética.

Correspondência: Jorge Elias Neto •

Vitória Apart Hospital - Serviço de Eletrofisiologia - Rodovia BR-101 Norte,

Km 2,38, s/n. CEP 29161-900, Boa Vista II, Serra, ES – Brasil

E-mail: jeliasneto@gmail.com

Artigo recebido em 14/08/2018, revisado em 12/09/2018, aceito em 12/09/2018

súbita uma vez que o esforço pode desencadear não só a instabilidade elétrica, mas também deflagrar o início e a progressão da doença.

Introdução

A C/DAVD é uma doença hereditária do músculo cardíaco que afeta predominantemente o ventrículo direito (VD). Caracteriza-se pela perda progressiva do tecido miocárdico ventricular direito e sua substituição por tecido fibrogorduroso.^{1,2}

Originalmente descrita por Fontaine e Marcus em 1982, a C/DAVD é uma das principais causas de morte súbita arritmica (MSC) em jovens e atletas.³ Nos últimos anos houve avanços substanciais no entendimento de sua patogênese, manifestações clínicas e evolução de longo prazo.⁴

A doença foi inicialmente designada como displasia porque se pensava se tratar de defeito congênito do desenvolvimento do miocárdio do VD. A descoberta subsequente de que a doença é causada por um defeito genético nos desmossomos cardíacos possibilitou sua descrição como cardiomiopatia e sua inclusão na classificação de cardiomiopatias pela American Heart Association (AHA).⁴⁻⁷

Etiopatogênese

Características histopatológicas

O achado histopatológico característico da C/DAVD é a perda progressiva do tecido miocárdico do VD que é substituído por tecido fibrogorduroso.

É comum a presença de infiltrado inflamatório mononuclear irregular (predominantemente linfocitário), o que sugere que o processo possa ter uma mediação imunológica.⁸ Tem sido proposto que o infiltrado inflamatório pode estender a lesão para regiões previamente saudáveis, processo associado a uma piora das anormalidades eletrocardiográficas com consequente aumento das arritmias sintomáticas. Esse tipo de evolução pode ser confundido com uma miocardite aguda.⁸

Ao contrário do observado em várias formas de doença cardíaca, nas quais ocorreu um predomínio do envolvimento da musculatura subendocárdica, na C/DAVD o maior comprometimento se evidencia na região subepicárdica da parede livre do VD. Além disso, segmentos da parede livre do VD que experimentam o maior estresse mecânico durante

o ciclo cardíaco são mais comprometidos. Em geral, os músculos trabeculados da região endocárdica do VD e o septo interventricular (aspecto relevante quando da diferenciação com a sarcoidose) são poupados. Quando o ventrículo esquerdo (VE) está envolvido, a degeneração miocárdica e a fibrose são mais visíveis no subepicárdio e no miocárdio médio da parede lateral.^{1,8}

Na forma típica da C/DAVD, o VE é afetado em menor grau do que o VD; entretanto, existem variantes da doença caracterizadas por envolvimento equivalente ou mesmo predominante do VE.^{1,4,5}

Características genéticas e moleculares

Na maioria dos casos, a C/DAVD é uma doença hereditária com padrão autossômico dominante, com penetrância e expressividade variável. Entre os probandos diagnosticados com a doença, um *screening* nos parentes de primeiro grau possibilita identificar presença de mutações genéticas em aproximadamente 50% dos casos, independentemente do sexo. Em um número pequeno dos casos, a C/DAVD apresenta um padrão autossômico recessivo como parte de uma síndrome cardiocutânea (doença de Naxos ou síndrome de Carvajal), que se caracteriza por um cabelo lanoso e ceratodermiapalmoplantar.^{4,6}

Como observado em outras doenças familiares, existe um alto grau de heterogeneidade na C/DAVD. Até o momento, mutações em mais de 12 genes foram identificados como causadores da C/DAVD, embora muitos desses genes também sejam responsáveis por outras doenças.⁹

Outros pacientes com C/DAVD podem ter anormalidades genéticas cujas mutações ainda não foram identificadas. Essas mutações podem ser herdadas de familiares ou resultado de uma nova mutação.⁹

Um indivíduo que apresente mutação para C/DAVD pode ou não desenvolver sinais e sintomas da doença. Estudos recentes sugerem presença de uma ou mais anormalidades genéticas adicionais em uma mesma classe de gene, como o *plakophilin-2* (*PKP2*), por exemplo, pode determinar quando um indivíduo portador de mutação pode ser clinicamente afetado pela doença.¹⁰⁻¹²

As mutações podem ser em genes desmossomais e não desmossomais. Estas mutações podem ser encontradas e registradas no endereço eletrônico: <https://doi.org/10.1002/humu.22765>.¹³

Importância e limitações do teste genético

O teste genético pode ser útil para determinar o diagnóstico nem um indivíduo suspeito de apresentar C/DAVD e para identificar parentes que não apresentam sinais e sintomas de C/DAVD, mas que são portadores do defeito genético. Se um gene anormal é identificado em um probando e não nos membros da família, é pouco provável que esses membros venham a apresentar a doença baseada nessa anormalidade genética.^{4,5,10,11} Entretanto, existem várias observações que limitam a análise e a utilização do teste genético na C/DAVD:

- O probando pode apresentar um segundo defeito genético não identificável.

- O gene mais comumente relacionado à manifestação de sinais e sintomas de C/DAVD é o da *PKP2*. Entretanto, essa anormalidade genética pode requerer uma segunda mutação nesse mesmo gene ou em outro gene desmossomal para que efetivamente a doença se manifeste. Ou seja, a simples identificação do gene não pode definir se ele é o causador da doença.
- A não possibilidade de identificar todos os genes associados à patologia, bem como a existência de mutações combinadas tornam a C/DAVD uma doença geneticamente complexa, o que dificulta o aconselhamento familiar.¹¹

Deve-se proceder a exames periódicos em todos os indivíduos com anormalidades genéticas para C/DAVD. Recomenda-se que a avaliação cardíaca se inicie entre os 10 e 12 anos de idade, porque a manifestação da doença antes dessa idade é rara. Sugere-se que os testes incluam eletrocardiograma, eletrocardiograma de alta resolução (ECG-AR), ecocardiograma e, se possível, RMC e Holter de 24 horas. Recomenda-se que essa avaliação seja repetida a cada 2 anos, entre os 10 e 20 anos de idade, e a cada 5 anos após os 20 anos de idade. A avaliação poderá ser interrompida entre 50 e 60 anos de idade por ser incomum a apresentação da doença nessa faixa etária.

Uma vantagem adicional do teste genético reside no auxílio da realização do diagnóstico diferencial, como no caso da sarcoidose cardíaca, que pode mimetizar os sinais e sintomas da C/DAVD.

Ademais, estudos recentes de biologia molecular voltaram a colocar em perspectiva o debate sobre uma possível ligação patogênica entre a C/DAVD e a síndrome de Brugada (SB).^{4,12,13}

Apresentação clínica e história natural

Epidemiologia

A C/DAVD tem uma penetrância idade-dependente e se manifesta tipicamente entre a 3ª e a 5ª década de vida na forma de episódios de arritmias ventriculares que podem evoluir para MSC. A prevalência estimada varia de 1:2.000 a 1:5.000, com predomínio na população caucasiana e em participantes de exercícios extenuantes ou de esporte competitivo.^{1,6,7}

Apesar de sua baixa prevalência, a C/DAVD representa aproximadamente 5% a 20% dos casos de MSC em jovens. É extremamente rara a ocorrência de C/DAVD em indivíduos com idade inferior a 12 anos ou após os 60 anos.^{7,14,15}

A doença é mais maligna nos homens do que nas mulheres, um achado que pode ser explicado por uma influência direta dos hormônios sexuais sobre os mecanismos envolvidos na expressão fenotípica da doença ou por diferenças na quantidade e intensidade do esforço físico.⁵

Quadro clínico e história natural

A história natural da C/DAVD, em sua forma clássica (VD dominante), pode ser classificada em 4 fases distintas, de acordo com a progressão das alterações estruturais e a sintomatologia clínica:

- **Fase oculta:** trata-se da fase subclínica, na qual o paciente se mantém assintomático e com discretas anormalidades estruturais no VD ou com ausência delas. Nessa fase, a MSC pode ser a primeira manifestação da doença.
- **Fase arritmica:** o paciente apresenta palpitações, síncope e, geralmente, arritmias ventriculares sintomáticas de origem no VD, desencadeadas por esforço físico. As arritmias podem variar desde ectopias ventriculares isoladas, (taquicardia ventricular não sustentada) (TVNS) com morfologia tipo bloqueio do ramo esquerdo (BRE), até chegar a episódios de MSC por fibrilação ventricular.
- **Falência ventricular direita:** a progressiva substituição do tecido miocárdico por tecido fibrogorduroso leva a um comprometimento progressivo da função do VD, podendo resultar em insuficiência cardíaca.
- **Falência biventricular:** em um estágio avançado da doença, ocorre o envolvimento do septo interventricular ocasionando insuficiência cardíaca congestiva. Nessa fase, pode ocorrer a formação de trombose mural, especialmente em aneurismas que se formam no VD ou na presença de fibrilação atrial. O fenótipo pode mimetizar uma cardiomiopatia dilatada avançada, dificultando o diagnóstico diferencial nas fases mais avançadas da doença.¹⁶

Recentemente, Calkins et al.,⁶ relataram o seguimento clínico de um coorte de 102 pacientes diagnosticados com C/DAVD após os 50 anos de idade. Os autores observaram que, embora a TVS seja também frequente nesse subgrupo etário, a incidência de síncope, de alterações eletrocardiográficas típicas, de ectopia ventricular ao Holter e de mutação patogênica se mostrou menos prevalente que nos pacientes de menor faixa etária.⁶ Uma manifestação mais tardia da C/DAVD não se traduz em um melhor prognóstico de sobrevida livre de eventos arritmicos de alto risco.¹⁴

Diagnóstico clínico

em geral, o diagnóstico de C/DAVD deve ser considerado em qualquer indivíduo jovem ou de meia-idade, que apresente: (1) ectopias ventriculares frequentes; (2) taquicardia ventricular com morfologia de BRE com eixo superior ou com múltiplas morfologias de QRS; e (3) MSC. Essa hipótese é reforçada nos casos de eventos arritmicos que ocorram durante o exercício em indivíduos com ondas T invertidas nas derivações precordiais direitas.⁷

Apesar de esses indicadores clínicos levarem à hipótese diagnóstica, o diagnóstico definitivo da C/DAVD permanece um desafio, por se tratar de uma doença com baixa prevalência que carece de um único teste diagnóstico conclusivo.¹⁷

Para padronizar o diagnóstico clínico da C/DAVD, em 1994 uma força-tarefa internacional (TFC 94) propôs diretrizes sob a forma de um sistema de pontuação qualitativa com critérios maiores e menores.¹⁴ Em 2010, a força-tarefa revisou as diretrizes para melhorar a sensibilidade diagnóstica, principalmente para o rastreamento clínico (TFC 2010)¹⁸ dos membros da família, fornecendo critérios quantitativos para o diagnóstico de anormalidades do VD e agregando critérios genéticos moleculares (Tabela 1).^{4,16}

Apesar de ser o padrão-ouro atual, a TFC de 2010 não se aplica às formas com predomínio de acometimento das câmaras esquerdas¹⁹ que possivelmente serão incluídos em revisões futuras.^{4,20}

Os pacientes são diagnosticados como portadores de C/DAVD se apresentam um total de 4 pontos considerando-se que o critério maior tenha o valor de 2 pontos; e o critério menor, o de 1 ponto. Os pacientes que atingem o escore de “3 pontos” são classificados como prováveis portadores de C/DAVD, enquanto aqueles com 1 ou 2 pontos são classificados como não preenchendo critérios para C/DAVD.^{6,18}

A avaliação inicial consiste em exames não invasivos (ECG, ECG-AR, ecocardiograma (ECO) e/ou RMC, Holter de 24 horas e análise genética), enquanto os exames invasivos (ventriculografia direita e biópsia endomiocárdica) são recomendados apenas para os indivíduos com alto risco da doença.^{1,5}

Os critérios teciduais utilizados na TFC 2010, obtidos pela biópsia endomiocárdica, focaram na gravidade da perda de miócitos e na quantificação da fibrose.²¹ Entretanto, a biópsia endomiocárdica é invasiva e sua sensibilidade diagnóstica pode ser limitada devido à distribuição heterogênea e variável da doença. Embora a parede livre do VD seja frequentemente afetada, a biópsia é, geralmente, feita no septo devido ao receio de perfuração, o que compromete ainda mais sua sensibilidade.²² Raramente, utilizada fora dos EUA, seu valor no diagnóstico da C/DAVD reside, principalmente, no diagnóstico diferencial com outras cardiomiopatias, miocardites e sarcoidose.⁴

Eletrocardiograma

Ritmo sinusal

O ECG de 12 derivações costuma apresentar anormalidades na maioria dos pacientes portadores de C/DAVD, indicando que as alterações eletrocardiográficas podem anteceder o desenvolvimento das arritmias ventriculares malignas (Figura 1). Sendo assim, saber reconhecer as manifestações comuns da C/DAVD no ECG de 12 derivações, no teste ergométrico e no Holter de 24 horas, pode ser útil no aumento da acurácia diagnóstica ao gerar a suspeita clínica.⁷ Além disso, pode auxiliar na identificação de familiares afetados.^{6,9} Entretanto, embora a análise do ECG seja fundamental na estratificação inicial, cerca de 12% dos pacientes com C/DAVD podem apresentar um ECG normal, o que reforça a necessidade de que a avaliação clínica tome como base os critérios propostos pelo TFC 2010.⁹

Além das alterações eletrocardiográficas classicamente descritas na C/DAVD, outras alterações podem ser identificadas no ECG basal: bradicardia sinusal, anormalidades na onda P (secundárias ao envolvimento atrial) e distúrbio da condução AV (mais frequentemente BAV de primeiro grau). É rara a ocorrência de distúrbio grave da condução atrioventricular na C/DAVD.⁹

Vários estudos multicêntricos demonstraram que a inversão da onda T em V1-3 é o achado ECG mais comum na C/DAVD. Em decorrência disso, no TFC 2010, essa alteração da onda T passou a ser considerada um critério maior para seu diagnóstico. Já a presença de inversão da onda T apenas

Tabela 1 – Task Force Criteria revisado

1. Alterações estruturais e disfunção global ou regional**Critérios maiores**

- Ecocardiograma bidimensional
 - Acinesia, discinesia ou aneurisma regional do VD associada a uma das medidas da diástole a seguir:
 - PLAX VSVD ≥ 32 mm (PLAX/ASC ≥ 19 mm/m²) ou
 - PSAX VSVD ≥ 36 mm (PSAX/ASC ≥ 21 mm/m²) ou
 - Mudança de área fracionada $\leq 33\%$
 - RMC
 - Acinesia ou discinesia regional do VD ou dissincronismo da contração do VD associado a uma das medidas a seguir:
 - VD VDF ASC ≥ 110 mL/m² (masc.) or ≥ 100 mL/m² (fem.)
 - Fração de ejeção do VD $\leq 40\%$
 - Ventriculografia direita
 - Acinesia, discinesia ou aneurisma do VD

Critérios menores

- Ecocardiograma bidimensional
 - Acinesia, discinesia do VD ou dissincronismo da contração do VD e uma das medidas da função diastólica a seguir:
 - PLAX VSVD ≥ 29 to < 32 mm (PLAX/ASC ≥ 16 to < 19 mm/m²) ou
 - PSAX VSVD ≥ 32 to < 36 mm (PSAX/ASC ≥ 18 to < 21 mm/m²) ou
 - Mudança de área fracionada $> 33\% \leq 40\%$
 - RMC
 - Acinesia ou discinesia regional do VD ou dissincronia da contração do VD e uma das medidas a seguir:
 - VD VDF ASC ≥ 100 to 110 mL/m² (masc.) or ≥ 90 to 100 mL/m² (fem.)
 - Fração de ejeção do VD > 40 to $\leq 45\%$

2. Aspectos teciduais**Critérios maiores**

- Contagem de miócitos residuais $< 60\%$ por análise morfométrica (ou $< 50\%$, se estimada), com substituição fibrosa da parede livre do VD em ≥ 1 amostra, com ou sem substituição gordurosa do tecido da biópsia endomiocárdica

Critérios menores

- Contagem de miócitos residuais de 60% a 75% por análise morfométrica (ou 50% a 65% se estimada), com substituição fibrosa da parede livre do VD em ≥ 1 amostra, com ou sem substituição gordurosa do tecido da biópsia endomiocárdica

3. Anormalidades da repolarização**Critérios maiores**

- Ondas T invertidas nas precordiais direitas (V1, V2, and V3) ou se estendendo além de V3 em indivíduos > 14 anos de idade (na ausência de BCRD-QRS ≥ 120 ms)

Critérios menores

- Ondas T invertidas em V1 e V2 em ind. > 14 anos de idade (na ausência de BCRD)
- Ondas T invertidas em V1, V2, V3, e V4 em ind. > 14 anos, na presença de BCRD

4. Anormalidades da despolarização/condução**Critérios maiores**

- Onda Epsilon (sinais de baixa amplitude reprodutíveis entre o final do QRS e o início da onda T) nas derivações precordiais direitas (V1 - V3)

Critérios menores

- Potenciais tardios no ECG-AR em ≥ 1 dos 3 parâmetros na ausência de QRSd ≥ 110 msec no ECG de 12 derivações:
 - Duração QRS filtrada (fQRS) ≥ 114 msec
 - Duração do terminal QRS < 40 micro V ≥ 38 ms
 - Tensão média quadrada do terminal 40 ms ≤ 20 micro V
- Duração da porção final do QRS ≥ 55 ms (medida do nadir da onda S até o final da despolarização ventricular - incluindo R') em V1, V2 ou V3

Continuação

5. Arritmias

Critérios maiores

- TV não sustentada ou sustentada com morfologia tipo BRE e eixo superior

Critérios menores

- TV não sustentada ou sustentada com morfologia sugestiva de VSVD (morf. tipo BRE e eixo inferior ou indeterminado) > 500E vs/24h – Holter de 24h

6. História familiar

Critérios maiores

- C/DAVD em parente do primeiro grau que preencha critérios do FTC 2010
- C/DAVD confirmada patologicamente em parente do primeiro grau (autopsia ou biópsia)
- Identificação de mutação patogênica classificada como associada ou provavelmente associada com C/DAVD no paciente sob avaliação

Critérios menores

- História de C/DAVD em parentes de primeiro grau
- História de C/DAVD em parente de primeiro grau para o qual não é possível determinar se cumpre os critérios do FTC
- Morte súbita prematura (< 35 anos de idade) com suspeita de C/DAVD em parente de primeiro grau
- C/DAVD confirmada patologicamente ou pelo FTC em parente de segundo grau

Adaptada de Pinamonti et al., 2014.¹⁶ C/DAVD: cardiopatia/dislusia arritmogênica do ventrículo direito; ASC: área de superfície corporal; RMC: ressonância magnética cardíaca; ECG: eletrocardiograma; VDF: volume diastólico final; BRD: bloqueio do ramo direito; BRE: bloqueio do ramo esquerdo; PLAX: parasternal long axis; PSAX: parasternal short axis; VD: ventrículo direito; VSVD: via de saída do ventrículo direito; ECG-AR: eletrocardiograma de alta resolução; TV: taquicardia ventricular; FTC: força tarefa crítica.

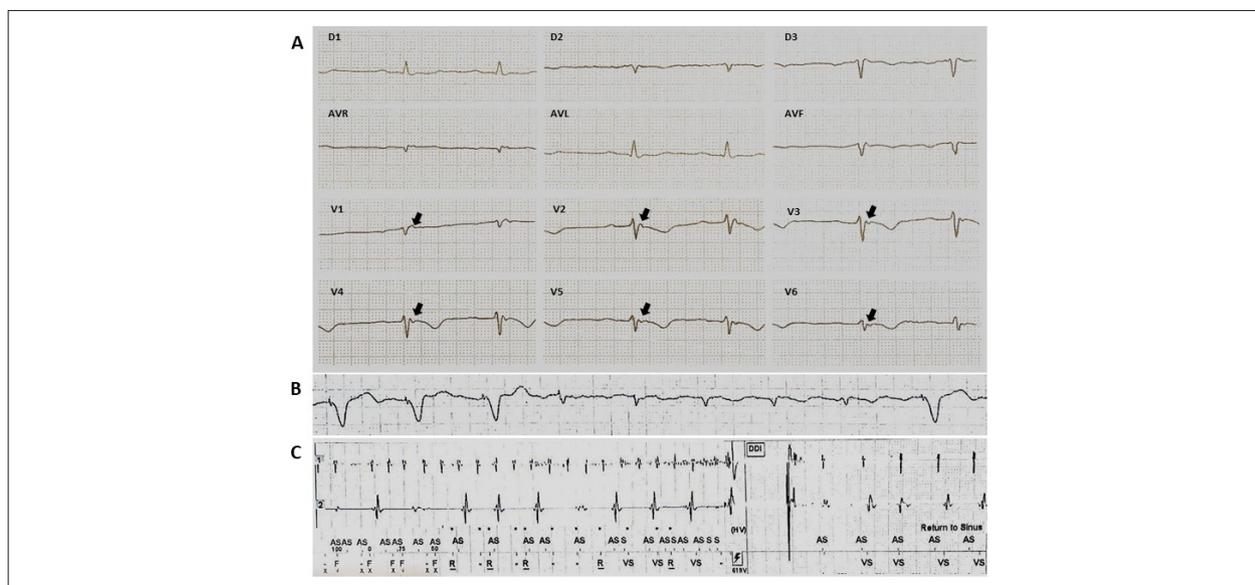


Figura 1 – Exemplo evolutivo da C/DAVD. Paciente com diagnóstico de C/DAVD aos 32 anos, após recuperação de MSC durante prática de esporte. Submetido a implante de CDI ventricular com múltiplos episódios de FV na evolução clínica. Aos 50 anos evoluiu com disfunção sinusal e episódios de fibrilação atrial com necessidade de troca para CDI bicameral. A) ECG de 12 derivações quando do diagnóstico. Presença de inversão da onda T de V1-V6. Onda Épsilon presente em todas as derivações precordiais e duração final do QRS \geq 55 ms. B) ECG com fibrilação atrial. C) terapia inapropriada devido fibrilação atrial.

em V1 e V2 é um critério menor. A inversão da T é secundária às alterações estruturais do VD. A observação de inversão além de V3 traduz um estágio muito avançado da doença com dilatação grave do VD e possível envolvimento VE, podendo, dessa maneira, ser considerado um indicativo de pior prognóstico (Figura 1A).^{5,6,9}

Um dos achados comuns da C/DAVD é o bloqueio completo ou incompleto do ramo direito (BRD), especialmente nos pacientes com grave comprometimento estrutural, e sua presença pode comprometer a interpretação das

anormalidades da despolarização ventricular.⁶ O BRD na C/DAVD pode ter as seguintes características: (1) baixa amplitude da onda R e do QRS em V1-2; (2) baixa relação R'/S em V1-2; (3) inversão da onda T em V1-3 ou nas demais derivações do plano frontal. Os estudos de mapeamento epicárdico e histopatológicos demonstraram que o BRD na C/DAVD não se deve a um bloqueio proximal no ramo direito, mas, representa o resultado das alterações distais inerentes ao retardo da propagação do estímulo nas regiões de transformação fibrogdura.⁹

A onda Epsilon, uma deflexão de baixa frequência que ocorre ao término do QRS e antes da onda T (Figura 1), embora incomum, é um sinal da presença de um estágio avançado da C/DAVD.^{1,2,23} Ela reflete a presença de potenciais tardios de grande monta no ECG de superfície. Embora considerados um critério maior para diagnóstico de C/DAVD, os PTs também podem estar presentes em outras patologias, em particular na sarcoidose cardíaca.⁹ Esses retardos de ativação são mais bem diagnosticados com o ECG-AR. Atualmente, um ECG-AR positivo é considerado um critério menor.

Também foi incluída como critério diagnóstico a detecção de um retardo de ativação final, o qual é definido como prolongamento da duração do QRS (> 110 ms) e da onda S (≥ 55 ms) em V1-3.

Arritmias

O aumento da suscetibilidade à taquiarritmia ventricular e à MSC é a característica principal da C/DAVD.¹ Geralmente as arritmias ventriculares, na forma isolada e frequente, ou de taquicardia ventricular não sustentada e sustentada, estão associadas a sintomas de palpitação, tontura, pré-síncope e síncope. Devido à origem mais comum no VD, essa arritmia ventricular apresenta a morfologia tipo BRE com eixo variável na dependência do local acometido.^{5,6,9}

O registro de ectopia ventricular frequente no Holter de 24 horas (> 500 EVs/24h) é considerado um critério menor.⁷

Poucos estudos avaliaram a frequência de arritmia supraventricular na C/DAVD. Embora não relacionada à mortalidade, a presença de arritmia atrial está associada a um incremento na morbidade da doença e ao aumento de terapias inapropriadas pelo CDI. A incidência de arritmia atrial na C/DAVD varia entre 14% e 24%, e a fibrilação atrial é a arritmia supraventricular mais prevalente (Figura 1B).^{24,25} A ocorrência de arritmia atrial está particularmente associada à presença de insuficiência tricúspide, ao envolvimento atrial e à dilatação significativa do VD.⁹

Exames complementares

Ecocardiograma

Uma avaliação estrutural e funcional é fundamental para o diagnóstico da C/DAVD. A ecocardiografia, em decorrência de sua acessibilidade, tem sido o exame de imagem de escolha para o início de investigação da C/DAVD. No entanto, a geometria única e o padrão complexo de contração do VD, juntamente com o aumento do reconhecimento de que anormalidades estruturais podem não ser aparentes nas fases mais precoces da doença, limita sua utilidade diagnóstica.⁷ Os achados ecocardiográficos sugestivos de C/DAVD incluem: (1) anormalidade global ou segmentar da parede ventricular em associação à dilatação da cavidade (principalmente direita); (2) VD com hipertrofia e disfunção sistólica; (3) dilatação da via de saída do VD (diâmetro > 30 mm).⁶

Ressonância magnética cardíaca

Na última década, a RMC despontou como a modalidade de imagem de escolha na investigação da C/DAVD, por

possibilitar uma avaliação não invasiva morfológica e funcional, bem como por analisar alterações teciduais (transformação fibrogordurosa) que caracterizam essa patologia.^{6,7} No entanto, a interpretação incorreta dos achados da RMC é a razão mais comum para diagnósticos errados de C/DAVD. Os erros mais comuns incluem o diagnóstico inadequado de infiltração de gordura fisiológica ou artefactual, a má interpretação de variantes normais do movimento da parede do VD e o diagnóstico inapropriado em casos de sarcoidose e miocardite.

Essa conotação “patológica” dada à existência de gordura no VD levou a uma alta incidência de falsa positividade, principalmente quando utilizados os critérios do TFC de 1994. O TFC de 2010 trouxe uma melhor definição dos critérios a serem buscados na RMC, deixando-se de lado a utilização de protocolos específicos para pesquisa de gordura na câmara direita.

As anormalidades da RMC na C/DAVD podem ser agrupadas em anormalidades morfológicas e funcionais (Tabela 2). Essas anormalidades foram inicialmente observadas no classicamente descrito “triângulo de displasia”¹³ que se refere ao trato de entrada do VD, ao trato de saída e ao ápice. No entanto, um estudo recente sugere que essas alterações envolvem, preferencialmente, a região epicárdica subtricúspide, a parede basal livre de VD e a parede lateral do VE, com o ápice do VD e o endocárdio geralmente poupados.^{6,9}

Além dos parâmetros incluídos no TFC 2010, há outras anormalidades características da C/DAVD que também podem ser visualizadas pela RMC. Esses parâmetros incluem os microaneurismas do VD e a presença de um “sinal do acordeon”, que é o enrugamento focal da VSVD ou parede subtricúspide livre do VD, que é mais proeminente durante a sístole. Além disso, a presença de gordura intramiocárdica no VD sugere C/DAVD; entretanto, sua presença não é específica e tem sido observada em idosos, nos usuários crônicos de esteroides e outras cardiomiopatias.^{4,5}

Tabela 2 – Alterações encontradas da ressonância magnética cardíaca na Cardiomiopatia/displasia arritmogênica do ventrículo direito

Anormalidades funcionais
Anormalidades regionais do movimento da parede do VD
Aneurismas focais
Dilatação do VD
Disfunção diastólica/sistólica do VD
Anormalidades morfológicas
Infiltração de gordura intramiocárdica
Fibrose focal
Diminuição focal da espessura da parede do VD
Hipertrofia de parede
Desarranjo trabecular
Hipertrofia da banda moderadora
Alteração do diâmetro da VSVD

VD: ventrículo direito; VSVD: via de saída do ventrículo direito.

Embora o aumento do realce tardio pelo gadolínio (RT) tenha sido detectado com frequência nos pacientes com C/DAVD, esse critério não foi incorporado no TFC 2010 devido a várias limitações (paredes finas do VD, dificuldade de diferenciar gordura de fibrose e comprometimento irregular do VD). Apesar disso, acreditamos que seja de valor diagnóstico, especialmente aqueles com formas biventriculares ou dominantes esquerdas.⁴

O uso crescente da RMC está levando ao reconhecimento de que o VE se encontra alterado com mais frequência do que se pensava anteriormente, o que levou a expressão cardiomiopatia arritmogênica. O envolvimento do VE está localizado principalmente nas paredes inferiores e inferolaterais basais, tipicamente na forma de infiltração de gordura que se estende do epicárdio ao miocárdio. Esses locais também podem apresentar RT, muitas vezes sem uma associação de anormalidade da motilidade da parede ventricular.

Estudo eletrofisiológico

O estudo eletrofisiológico (EEF) com estimulação ventricular programada é hoje menos utilizado na avaliação diagnóstica e terapêutica da C/DAVD.⁷ O maior estudo multicêntrico sobre pacientes com C/DAVD que receberam o implante de CDI mostrou que o EEF tem valor limitado em prever o risco de um evento arritmico grave. Nesse estudo, a incidência de terapias efetivas para eventos fatais (FV/FLV) não diferiu significativamente entre os pacientes com arritmia indutível ou não, durante o EEF basal.²⁶

Apesar desses recentes resultados, o TFC 2010 considera que o EEF deve ser levado em conta para o diagnóstico e avaliação dos pacientes com suspeita de C/DAVD (classe IIa), podendo também ser utilizado na estratificação de risco de pacientes assintomáticos (classe IIb).¹⁸

Estudos recentes utilizando o mapeamento eletroanatômico de voltagem (bipolar e unipolar) para avaliar a existência e

extensão da área de cicatriz no VD vieram agregar interesse na utilização do EEF na avaliação da C/DAVD (Figura 2).

Essa técnica de mapeamento mostrou-se útil em direcionar a região a ser biopsiada, por ser mais sensível que a RMC em identificar as áreas de cicatriz miocárdica, e no diagnóstico diferencial entre uma TV idiopática da VSVD e uma TV em paciente portador de C/DAVD. Apesar disso, em decorrência de tratar-se de exame invasivo, de alto custo e operador dependente, esse método diagnóstico deve ser reservado a casos com alto índice de suspeição e com diagnóstico indefinido.⁵

Diagnóstico diferencial

Os principais diagnósticos diferenciais que devem ser considerados nos casos suspeitos de C/DAVD incluem: a TV idiopática de VSVD, a TV originária das cúspides aórticas e a sarcoidose cardíaca.⁶

A TV idiopática de VSVD é uma forma geralmente benigna de arritmia ventricular sem associação com alteração estrutural cardíaca.²⁷ O diagnóstico diferencial se baseia no fato de que a TV idiopática é uma arritmia não familiar e de que o paciente não apresenta as alterações eletrocardiográficas clássicas da C/DAVD.²⁸ Uma avaliação com a RMC deve ser realizada em todos os casos.

Outro diagnóstico diferencial é o da sarcoidose. Essa doença granulomatosa, quando envolve o coração, pode se apresentar muito similar à C/DAVD. Deve-se suspeitar de sarcoidose cardíaca quando as manifestações cardiológicas se mostrarem associadas à linfadenopatia mediastinal, à sarcoidose extracardíaca, especialmente pulmonar, a graves distúrbios da condução atrioventricular e à presença de cicatriz no septo interventricular na avaliação de imagem.⁶ Além disso, uma idade mais avançada de início dos sintomas, presença de comorbidades cardiovasculares e padrão de doença não familiar também devem levantar suspeita de sarcoidose cardíaca.⁴ A tomografia por emissão da posição cardíaca pode ser útil para o diagnóstico diferencial.²⁹

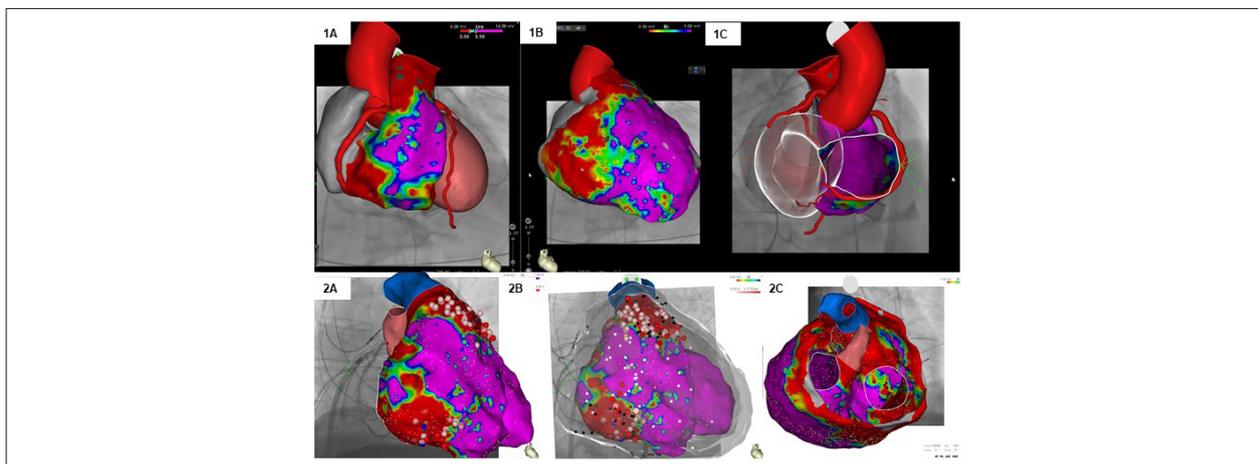


Figura 2 – Dois exemplos de mapeamento de voltagem para ablação de taquicardia ventricular em pacientes portadores de C/DAVD. 1A) Mapeamento de voltagem epicárdico mostrando (em vermelho) áreas de cicatriz em trato de saída e região basal do VD. 1B) Mapeamento de voltagem endocárdico mostrando a presença de áreas de cicatriz mais extensas na mesma região. 1C) Perspectiva mostrando a correlação das áreas de cicatriz com a árvore coronariana. 2A e 2B) Mapeamento de voltagem utilizado para ablação de substrato em paciente portador de CDI com múltiplas terapias. Aplicações de radiofrequência (círculos brancos e vermelhos) distribuídas nas regiões endocárdica e epicárdica. 3C) Imagem do mapeamento mostrando presença de cicatriz acometendo também o VE.

Outras patologias menos frequentes são: miocardite; síndrome de Brugada;³⁰ cardiomiopatia dilatada, nos casos com disfunção biventricular; infarto do miocárdio com acometimento de ambas as câmaras cardíacas; hipertensão pulmonar (sobrecarga de pressão do VD), e/ou regurgitação tricúspide significativa (sobrecarga de volume do VD); cardiopatias congênitas como a anomalia de Uhl e a tetralogia de Fallot corrigida; e *shunts* intracardíacos do tipo esquerda-direita (em geral, defeito do septo interatrial e drenagem anômala das veias pulmonares) que podem ocasionar sobrecarga ventricular direita.

Recentemente, tem-se discutido muito a sobreposição fenotípica entre a C/DAVD e a síndrome de Brugada.³⁰ As alterações ultraestruturais que advêm de mutações no desmossomos podem explicar esta observação. Do ponto de vista clínico, ambas condições podem se manifestar como anormalidades na repolarização ventricular nas derivações precordiais direitas, distúrbio de condução pelo ramo direito e arritmias ventriculares de origem no VD.³¹ Patologicamente, a infiltração gordurosa do miocárdio tem sido relatada em ambas condições.^{4,32,33} Como decorrência disso, a C/DAVD e a síndrome de Brugada podem fazer parte de um subgrupo de miopatias estruturais decorrentes de alterações na corrente de sódio, devido comprometimento da conexão inter-celular.³⁰

Estratificação de risco

A história natural da C/DAVD é predominantemente relacionada à instabilidade elétrica ventricular que pode

ocasionar uma MSC arritmica, principalmente em atletas jovens. Em um estágio mais avançado da doença, um comprometimento progressivo do VD e o envolvimento ventricular esquerdo podem resultar em falência direita e/ou esquerda.^{1,6}

Os dados referentes à evolução clínica são procedentes de pequenas coortes realizadas em centros terciários e com um seguimento clínico relativamente curto. A mortalidade total estimada nesses estudos varia de 0,08% a 3,6% ao ano. Em estudos comunitários, que fornecem dados de mundo real, a mortalidade anual é < 1%.^{4,5}

Vários fatores foram propostos para estratificação de risco de mortalidade e/ou de taquiarritmias ventriculares na C/DAVD. Corrado et al.,³⁴ elaboraram uma estratificação de risco categorizados como alto, intermediário e baixo risco. Com isso, os autores buscaram facilitar o reconhecimento precoce dos indivíduos que se beneficiariam do implante de CDI (Figura 3).^{4,34}

As principais variáveis clínicas consideradas preditoras independentes de pior prognóstico evolutivo são: eventos arrítmicos malignos (MSC, parada cardíaca devida à FV, à intervenção apropriada de CDI, ou à terapia de CDI para TV rápida/FV); transplante cardíaco; e em alguns estudos, a síncope inexplicada.⁵

Outros critérios, como o resultado do mapeamento genético e do estudo eletrofisiológico invasivo, ainda são motivo de controvérsia na literatura.⁵

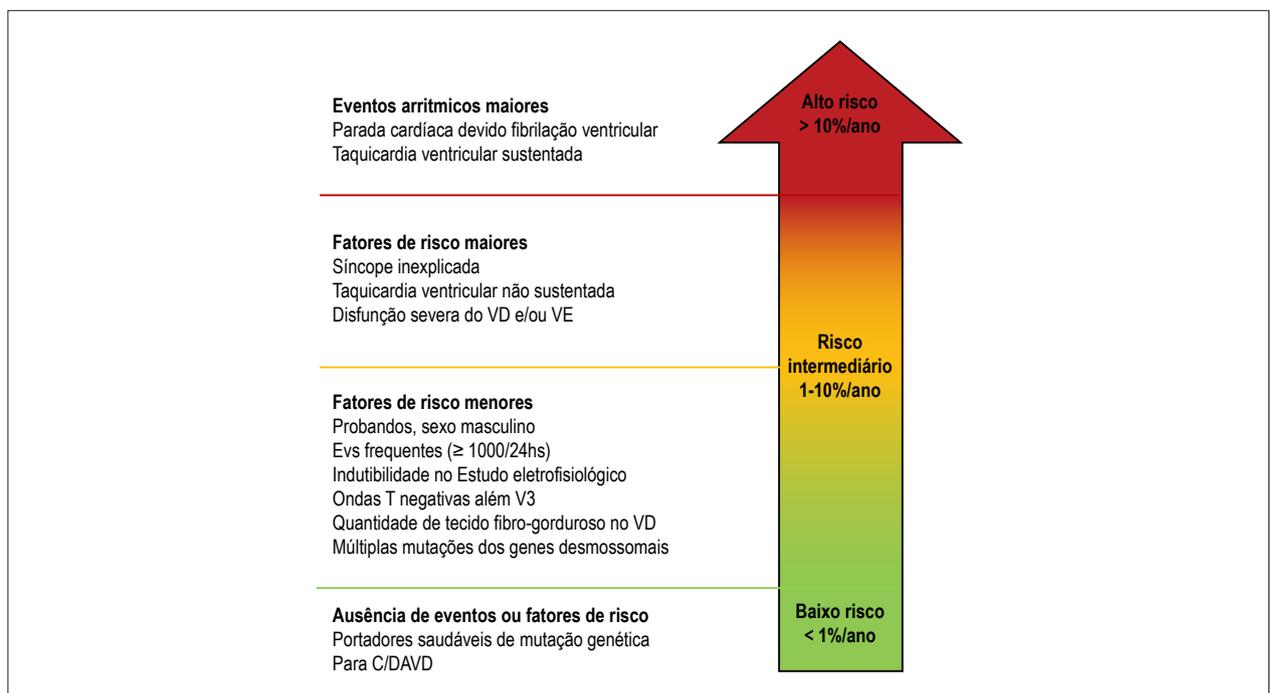


Figura 3 – Esquema proposto para a estratificação prognóstica de pacientes com C/DAVD de acordo com a apresentação clínica. Os subgrupos de risco mostrados na figura foram definidos com base na probabilidade estimada de um evento arrítmico maior (morte cardíaca súbita, parada cardíaca por fibrilação ventricular, taquicardia ventricular ou um evento que necessite de intervenção do CDI), durante o seguimento, em relação a eventos arrítmicos ou a fatores de risco prévios. Um risco anual estimado de mais de 10% define o grupo de alto risco; um risco entre 1% e 10% define o grupo de risco intermediário; e um risco abaixo de 1% define o grupo de baixo risco. EVs: extrassístoles ventriculares; C/DAVD: cardiomiopatia/dislipasia arritmogênica do ventrículo direito. Adaptada de Corrado et al., 2017.⁵

Tratamento

Os objetivos mais importantes do tratamento de pacientes com C/DAVD incluem:

- Redução da mortalidade, por MSC arritmica ou morte por insuficiência cardíaca.
- Prevenção da progressão da doença com consequente disfunção do VD, VE ou biventricular e insuficiência cardíaca.
- Melhoria dos sintomas e da qualidade de vida por meio da redução/abolição de palpitações, recidivas de TV ou descargas de CDI (apropriadas ou inapropriadas).
- Limitação dos sintomas de insuficiência cardíaca e aumento da capacidade funcional.

As opções terapêuticas consistem em mudanças de estilo de vida, tratamento farmacológico, ablação por cateter, CDI e transplante cardíaco.^{1,6,7} As evidências disponíveis indicam que os membros da família com um fenótipo negativo (portadores de genes saudáveis ou com um genótipo desconhecido) não necessitam de nenhum tratamento específico que não a restrição desportiva.⁵

Mudança no estilo de vida

A atividade esportiva competitiva aumenta o risco de MSC de duas a cinco vezes em adolescentes e adultos jovens com C/DAVD.²⁵

Em estudo recente, Ruwald et al. estabeleceram uma ligação entre a MSC e o esforço intenso em indivíduos jovens com C/DAVD. Os autores acompanharam 108 probandos e demonstraram que a prática de esporte competitivo está associada ao aumento significativo do desfecho combinado TV/morte e a manifestação fenotípica precoce quando comparada com a inatividade de pacientes sedentários ou com a prática do esporte recreativo.¹⁵ Outro achado foi que o início mais precoce da prática de esportes competitivos está associado ao início precoce da sintomatologia clínica.¹⁵

A identificação precoce, antes da fase sintomática, de atletas afetados pela triagem preparatória para o início de atividade física e sua desqualificação de atividade esportiva competitiva pode “salvar vidas” (experiência italiana).³⁴

Postula-se que o comprometimento da adesão intercelular miocitária pode levar à vulnerabilidade dos tecidos e órgãos com consequente morte de miócitos, especialmente durante o estresse mecânico que ocorre durante a atividade esportiva competitiva.³⁴ Como o VD é uma câmara cardíaca com maior complacência que o VE, particularmente durante o exercício físico, ela se torna mais suscetível a lesões, resultando em inflamação, fibrose e, como consequência, arritmias.⁷

Com base nisso, o ITF recomenda que os pacientes com diagnóstico definitivo de C/DAVD não participem de esporte competitivo ou de resistência (classe I), podendo participar apenas de esportes recreacionais de baixa intensidade (classe IIa). As mesmas restrições podem ser aplicadas aos familiares com fenótipo negativo, mesmo aqueles não portadores de mutações genéticas ou com genótipo não pesquisado (classe IIb).³⁵

Tratamento farmacológico

O tratamento farmacológico da C/DAVD consiste no uso de fármacos antiarrítmicos, betabloqueadores e fármacos utilizados no tratamento da insuficiência cardíaca.¹

Terapia antiarrítmica

O objetivo do tratamento antiarrítmico na C/DAVD é o de prevenir os eventos arrítmicos. Dados de literatura sugerem a ineficácia dos fármacos antiarrítmicos na prevenção da ocorrência de taquiarritmias graves em pacientes de alto risco portadores de CDI.⁶ Dessa maneira, a terapêutica antiarrítmica deve ser indicada como terapia coadjuvante ao CDI em pacientes com múltiplas terapias apropriadas (classe I), podendo, também, ser considerada naqueles pacientes com atividade ectópica frequente e/ou TVNS (classe IIa). Nos pacientes não portadores de CDI e com TV hemodinamicamente tolerada, a terapia combinada ablação/antiarrítmico pode ser aplicada (classe IIb). Por outro lado, o uso de antiarrítmico não deve ser considerado em portadores assintomáticos de mutação genética e sem arritmia ventricular documentada (classe III).

A amiodarona, isoladamente ou em associação com betabloqueadores (por combinar os efeitos sinérgicos das propriedades antiarrítmicas de classe III e do bloqueio beta-adrenérgico) é a conduta terapêutica mais comumente utilizada no tratamento da C/DAVD.³⁶ O sotalol é uma boa alternativa terapêutica, dados os efeitos colaterais consequentes ao uso crônico da amiodarona, particularmente na população mais jovem.⁷

Embora não disponível em nosso meio, a flecainida, quando associada com um betabloqueador, pode ser uma estratégia antiarrítmica eficaz para o controle em pacientes refratários ao tratamento com amiodarona ou sotalol e/ou ablação por cateter.³⁷

Betabloqueadores

A arritmia ventricular na C/DAVD se manifesta, frequentemente, em situação de aumento do tônus simpático. O consenso atual é de que a terapia betabloqueadora deva ser instituída empiricamente em todos os pacientes com diagnóstico clínico de C/DAVD.^{5,7} Em contrapartida, não existe a indicação de uso profilático de betabloqueadores nos portadores saudáveis de mutação genética para C/DAVD.³⁴

Outros fármacos

A terapia medicamentosa de redução da pré-carga (em geral, diuréticos e nitratos) ainda não faz parte do arsenal terapêutico regular dos pacientes com C/DAVD.³³

Já os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e os bloqueadores de receptor da angiotensina II têm seu uso preconizado nos pacientes com C/DAVD, especialmente naqueles pacientes com comprometimento estrutural evidente, embora não existam estudos que comprovem essa indicação nessa condição específica.⁶

O uso contínuo de anticoagulante oral encontra-se indicado para prevenção secundária em pacientes com trombo intracavitário documentado, arritmias atriais do tipo *flutter* ou fibrilação ou com antecedentes de evento tromboembólico.^{5,34}

Ablação por cateter

A ablação por cateter da TV é uma opção terapêutica para pacientes com TV incessante ou choques apropriados do CDI, apesar de terapia farmacológica otimizada, incluindo o uso de amiodarona (Figura 2).^{1,4,5,38-41}

As recidivas de TV a longo prazo têm sido atribuídas à natureza progressiva da ARVC, o que leva ao desenvolvimento de múltiplos focos arritmogênicos ao longo do tempo. A localização epicárdica de muitos circuitos de reentrada de TV, que reflete a propensão das lesões de ARVC a originar e a progredir a partir do epicárdio, também pode explicar a falha do mapeamento endocárdico convencional e a ablação apenas endocárdica por cateter.^{1,2}

O crescente entendimento do substrato arritmogênico e a possibilidade de abordagem epicárdica fizeram com que, nos últimos anos, se tenha observado um significativo aumento no índice de sucesso da ablação por cateter no tratamento da TV na C/DAVD.^{27,28}

O advento dos sistemas de navegação tridimensional (3D) possibilitou um avanço significativo na ablação da TV em portadores de C/DAVD. Essa técnica possibilita realizar um mapeamento do substrato endocárdico e epicárdico utilizando um mapa de voltagem tecidual colorido, particularmente nas áreas adjacentes à região da válvula tricúspide e da VSVD (Figura 2).^{27,28} Partindo dessa experiência mais recente, o ITF propôs que, nos casos de insucesso na abordagem endocárdica, se deva tentar a abordagem epicárdica. Recomenda ainda uma abordagem endo/epi, como estratégia inicial, nos serviços com experiência com esse tipo de técnica.²⁸

A técnica utilizada para ablação depende da resposta hemodinâmica do paciente durante a taquicardia. Nos casos de TV bem tolerada, as técnicas de mapeamento eletrofisiológico e de mapeamento de ativação com o sistema 3D são as mais comumente utilizadas. No caso de uma TV com instabilidade hemodinâmica, o tratamento consiste na modificação do substrato arritmogênico, sendo a ablação feita sobre os possíveis canais entre áreas com diferentes voltagens em combinação com a eliminação de sinais fracionados endocárdicos e epicárdicos (Figura 2).^{27,28}

Cardioversor-desfibrilador implantável

O implante de CDI é a estratégia terapêutica mais aceita para os pacientes com C/DAVD, pois a história natural dessa patologia se caracteriza, principalmente, pelo risco de MSC e, apenas secundariamente, por disfunção contrátil que leva à insuficiência cardíaca progressiva.¹ Embora não haja estudos prospectivos randomizados, estudos observacionais de grandes registros demonstraram que a implantação de um CDI aumenta a sobrevida dos pacientes. Esses estudos mostraram que entre 48% e 78% dos pacientes recebem terapia apropriada do CDI durante o seguimento de longo prazo.^{4,6,29}

Um estudo observacional avaliou o impacto clínico do CDI na história natural dos pacientes com C/DAVD. Em um seguimento médio de 3,3 anos, 24% dos pacientes tiveram como manifestação arritmica um episódio de FV/FLV que teria sido fatal na ausência do CDI.²⁶

Apesar desses resultados, é importante ressaltar que o benefício de sobrevida com o CDI é obtido a expensas de um alto custo da prótese e uma taxa significativa de complicações durante o seguimento, principalmente relacionadas à ocorrência de terapias inapropriadas em torno de 4%/ano e alterações nos eletrodos.³³ As intervenções inadequadas ocorrem entre 10% e 25% dos pacientes, principalmente em pacientes jovens e, geralmente, em decorrência de taquicardia sinusal ou taquiarritmia atrial (Figura 1C). A alta taxa de eventos adversos relacionados aos eletrodos pode ser explicada pela fisiopatologia peculiar da C/DAVD que leva à perda progressiva de miocárdio e à substituição fibrogordurosa que pode tanto gerar dificuldades para localização de um local adequado para implante dos eletrodos, quanto comprometer os limiares de comando e sensibilidade durante o seguimento clínico.^{4,5} Outro aspecto é que se tornou evidente que os CDIs podem ser inadequadamente implantados em pacientes com um diagnóstico falso de C/DAVD com base na má interpretação de estudos de RMC.^{4,5}

Os CDIs unicamerais são recomendados para minimizar o risco de complicações relacionadas ao uso prolongado desse dispositivo, especialmente em pacientes jovens. Embora o número de intervenções inadequadas possa ser diminuído por um sistema de detecção de dupla câmara, o eletrodo adicional predispõe a um risco maior de complicações de curto e longo prazos.²² A estimulação anti-taquicardia é altamente bem-sucedida na terminação da arritmia ventricular e deve ser programada em todos os dispositivos.⁴² O papel do CDI subcutâneo está sob investigação.

Tomando como base os resultados de estudos que definiram os preditores independentes de eventos arritmicos maiores (ou seja, MSC, parada cardíaca devido à FV, TV sustentada e intervenções apropriadas do CDI), o ITF propôs um fluxograma de indicação de CDI baseado em três categorias de risco de MSC (Figura 4).^{4,5,34} As recomendações para a implantação do CDI para cada categoria de risco se baseiam não apenas no risco estatístico, mas também nos fatores gerais de saúde, socioeconômicos, psicológicos e adversos do dispositivo.

Transplante cardíaco

É raro que um paciente com C/DAVD necessite de um transplante cardíaco. O transplante estaria indicado como terapia final nos casos de insuficiência cardíaca grave e não responsivos ao tratamento farmacológico e à terapia de resincronização (naqueles pacientes com acometimento significativo do VE) ou nos pacientes com arritmias intratáveis (por exemplo, tempestades incessantes de TV ou FV refratárias à ablação por cateter e terapia com CDI).^{4,5}

Prevenção da progressão

O último aspecto a ser considerado em relação aos pacientes portadores de C/DAVD é a prevenção da progressão da doença. É importante observar que nenhum estudo examinou aspectos que sinalizem as características evolutivas e a velocidade de progressão da C/DAVD. A progressão é lenta, porém constante. Sugere-se que a restrição da realização de

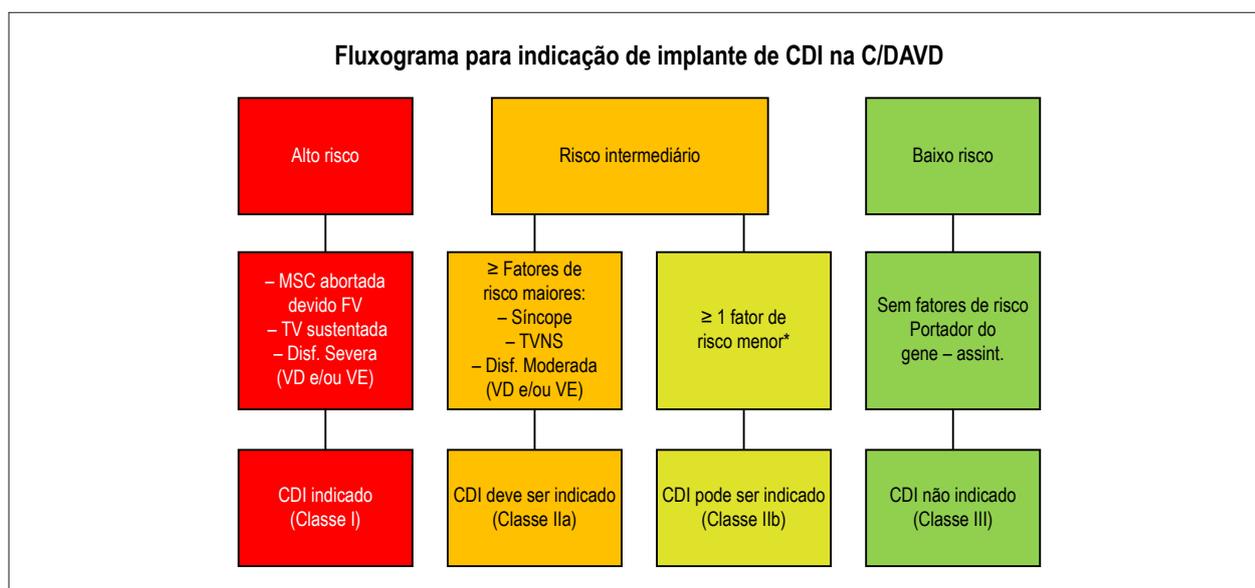


Figura 4 – Fluxograma de indicações para implante de CDI na C/DAVD. O fluxograma toma como base os dados disponíveis sobre as taxas de mortalidade anual associados a fatores de risco específicos. Alto risco de grandes eventos arritmicos: >10%/ano; risco intermediário: 1% a 10%/ano e baixo risco: < 1%/ano. As indicações para a implantação de CDI foram determinadas por consenso, tendo em conta não só o risco estatístico, mas também o estado geral de saúde, os fatores socioeconômicos, o impacto psicológico e os efeitos adversos do dispositivo. MSC: morte súbita cardíaca; FV: fibrilação ventricular; TV: taquicardia ventricular; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo. *Veja o texto para a distinção entre fatores de risco principais e menores. Adaptada de Corrado et al., 2017.²²

exercício físico possa interferir na velocidade de evolução da doença.¹⁵ Um tratamento curativo definitivo exigirá um conhecimento mais profundo dos mecanismos biológicos e fatores ambientais envolvidos na patogênese da C/DAVD.⁵

Perspectivas futuras

Avanços significativos foram obtidos considerando os poucos mais de 30 anos de diagnóstico desta patologia. Entretanto, dada a sua raridade, muitas lacunas persistem.

É possível definir algumas áreas de interesse que possibilitarão a melhor condução clínica dos pacientes e definição da população de risco de morte súbita:

- Embora ainda não disponível na rotina, a possibilidade futura de uma triagem genética dos pacientes e familiares com suspeita clínica de C/DAVD pode se tornar de extrema relevância com potenciais implicações na compreensão da patogênese e no manejo dos indivíduos afetados.
- Um maior refinamento na detecção de anormalidades morfológicas possibilitará um maior refinamento no algoritmo para identificação de portadores de C/DAVD e melhor entendimento de sua história natural. Um aprimoramento nas técnicas de imagem (ressonância magnética e ecocardiograma), além da possibilidade de seguimento com RM nos pacientes que receberam implante de CDI RM-compatível.
- Estudos que procurem analisar a correlação fenótipo-genótipo poderão esclarecer a história natural da doença e a maior propensão para desenvolvimento de

arritmias malignas e, por conseguinte, definir o melhor momento para iniciar uma intervenção médica.

A denominação desta cardiomiopatia tem sido discutida há anos. O debate entre denominá-la DAVD ou CAVD é a representação de duas visões diferentes de sua fisiopatologia, processo degenerativo ou anormalidade de desenvolvimento. Provavelmente, ambas visões estão envolvidas; embora a terminologia inicialmente proposta por Fontaine – “dysplasia” – seja provavelmente questionável, este termo tem sido usado e aceito por 40 anos e, persistirá incorporado a história e descrição desta cardiomiopatia.

Homenagem

Guy Fontaine faleceu em 7 de março de 2018 aos 82 anos.

Foi pioneiro da eletrofisiologia moderna e da terapia das arritmias cardíacas; investigador visionário e mentor para muitos eletrofisiologistas. Fontaine iniciou suas contribuições estudando os primeiros marca-passos cardíacos nos anos 1960, e foi precursor do estudo das arritmias por cateter, introduzindo, em 1972, o mapeamento cardíaco cirúrgico para ablação de arritmias graves, síndrome de WPW e taquicardias ventriculares, o que lhe permitiu reconhecer e estudar a DAVD, seu assunto principal de pesquisa. Ele introduziu a ablação por cateter com os procedimentos de fulguração e estudou minuciosamente os métodos de mapeamento em 3D.

Guy Fontaine é autor de mais de 700 manuscritos e capítulos de livros. Recebeu inúmeros prêmios internacionais por suas contribuições e persistiu ativo até seu último dia de vida, apesar de estar sofrendo com uma grave doença incapacitante.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e obtenção de dados: Elias Neto J, Tonet J, Fontaine G; análise e interpretação dos dados e revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Elias Neto J, Tonet J, Frank R; análise estatística, obtenção de financiamento e redação do manuscrito: Elias Neto J.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Referências

1. Fontaine G, Chen HS. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia back in force. *Am J Cardiol*. 2014;113(10):1735-9.
2. Elias J, Tonet J, Frank R, Fontaine G. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Arq Bras Cardiol*. 1998;70(6):449-56.
3. Marcus FI, Fontaine GH, Guiraudon G, Frank R, Laurenceau JL, Malergue C, et al. Right ventricular dysplasia: a report of 24 adult cases. *Circulation*. 1982;65(2):384-98.
4. Wang W, James CA, Calkins H. Diagnostic and therapeutic strategies for arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy patient. *Europace*. 2018 Apr 23; [Epub ahead of print]. Disponível em: <https://academic.oup.com/europace/advance-article>
5. Corrado D, Link MS, Calkins H. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2017;376(1):61-72.
6. Calkins H. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy - three decades of progress. *Circ J*. 2015;79(5):901-13.
7. Philips B, Cheng A. 2015 update on the diagnosis and management of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol*. 2016;31(1):46-56.
8. Asimaki A, Kleber AG, Saffitz JE. Pathogenesis of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Can J Cardiol*. 2015;31(11):1313-24.
9. Zhang L, Liu L, Kowey PR, Fontaine GH. The electrocardiographic manifestations of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Curr Cardiol Rev*. 2014;10(3):237-45.
10. Marcus F, Edson S, Towbin JA. Genetics of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a practical guide for physicians. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(19):1945-8.
11. Mizusawa Y. Recent advances in genetic testing and counseling for inherited arrhythmias. *J Arrhythm*. 2016;32(5):389-97.
12. van der Zwaag PA, Jongbloed JD, van den Berg MP, van der Smagt JJ, Jongbloed R, Bikker H, et al. A genetic variants database for arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Hum Mutat*. 2009;30(9):1278-83.
13. Corrado D, Zorzi A, Cerrone M, Mongillo RM, Bauce B, Delmar M. Relationship between arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and Brugada Syndrome: new insights from molecular biology and clinical implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016;9(4):e003631.
14. Bhonsale A, Riele ASJM, Sawant AC, Groeneweg JA, James CA, Murray B, et al. Cardiac phenotype and long-term prognosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia patients with late presentation. *Heart Rhythm*. 2017;14(6):883-91.
15. Ruwald AC, Marcus F, Estes NA 3rd, Link M, McNitt S, Polonsky B, et al. Association of competitive and recreational sport participation with cardiac events in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: results from the North American multidisciplinary study of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2015;36(27):1735-43.
16. Pinamonti B, Brun F, Mestroni L, Sinagra G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: from genetics to diagnostic and therapeutic challenges. *World J Cardiol*. 2014;6(12):1234-44.
17. Liu T, Pursnani A, Sharma UC, Vorasettakarnkij Y, Verdini D, Deeprasertkul P, et al. Effect of the 2010 task force criteria on reclassification of cardiovascular magnetic resonance criteria for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2014 Jul 4;16:47.
18. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Circulation*. 2010;121(13):1533-41.
19. Sen-Chowdhry S, Syrris P, Prasad SK, Hughes SE, Merrifield R, Ward D, et al. Left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy: an under-recognized clinical entity. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(25):2175-87.
20. Castanos Gutiérrez SL, Kamel IR, Zimmerman SL. Current concepts on diagnosis and prognosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *J Thorac Imaging*. 2016;31(6):324-35.
21. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Circulation*. 2010;121(13):1533-41.
22. Corrado D, Basso C, Judge DP. Arrhythmogenic cardiomyopathy. *Circ Res*. 2017;121(7):784-802.
23. Li GL, Saguner AM, Fontaine GH, Frank R. Epsilon waves: Milestones in the discovery and progress. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2018;23(6):e12571.
24. Tonet JL, Castro-Miranda R, Iwa T, Poulain F, Frank R, Fontaine GH. Frequency of supraventricular tachyarrhythmias in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Am J Cardiol*. 1991;67(13):1153.
25. Camm CF, James CA, Tichnell C, Murray B, Bhonsale A, te Riele AS, et al. Prevalence of atrial arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2013;10(11):1661-8.
26. Corrado D, Leoni L, Link MS, Della Bella P, Gaita F, Curnis A, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy for prevention of sudden death in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation*. 2003;108(25):3084-91.
27. Chung FP, Llin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, et al. Current and state of the art on the electrophysiologic characteristics and catheter ablation of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Cardiol*. 2015;65(6):441-50.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

28. Bai R, Di Biase L, Shivkumar K, Mohanty P, Tung R, Santangeli P, et al. Ablation of ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: arrhythmia-free survival after endo-epicardial substrate based mapping and ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4(4):478-85.
29. Birnie DH, Nery PB, Ha AC, Beanlands RSB. Cardiac sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68(4):411-21.
30. Corrado D, Zorzi A, Cerrone M, Rigato I, Mongillo M, Bauce B, et al. Relationship between arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and Brugada Syndrome: new insights from molecular biology and clinical implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016;9(4):e003631.
31. Scheinman MM. Is the Brugada Syndrome a distinct clinical entity? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1997;8(3):332-6.
32. Zumhagen S, Spieker T, Rolinck J, Baba HA, Breithardt G, Böcker W, et al. Absence of pathognomonic or inflammatory patterns in cardiac biopsies from patients with Brugada Syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2(1):16-23.
33. Frustaci A, Priori SG, Pieroni M, Chimenti C, Napolitano C, Rivolta I, et al. Cardiac histological substrate in patients with clinical phenotype of Brugada Syndrome. *Circulation*. 2005; 112(24):3680-7.
34. Corrado D, Wichter T, Link MS, Hauer RN, Marchlinski FE, Anastasakis A, et al. Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia - an International Task Force Consensus Statement. *Circulation*. 2015;132(5):441-53.
35. Maron BJ, Udelson JE, Bonow RO, Nishimura RA, Ackerman MJ, Estes NA 3rd, et al. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: Task Force 3: hypertrophic cardiomyopathy, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and other cardiomyopathies, and myocarditis: a scientific statement from the American Heart Association and American College of Cardiology. *Circulation*. 2015;132(22): e 273-80.
36. Tonet J, Frank R, Fontaine G, Grosgeat Y. Efficacy and safety of low doses of beta-blocker agents combined with amiodarone in refractory ventricular tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1988;11(11 Pt 2):1984-9.
37. Ermakov S, Gerstenfeld EP, Svetlichnaya Y, Scheinman MM. Use of flecainide in combination antiarrhythmic therapy in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2017;14(4):564-9.
38. Philips B, Madhavan S, James C, Tichnell C, Murray B, Dalal D, et al. Outcomes of catheter ablation of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5(3):499-505.
39. Verma A, Kilicaslan F, Schweikert RA, Tomassoni G, Rossillo A, Marrouche NF, et al. Short- and long-term success of substrate-based mapping and ablation of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Circulation*. 2005;111(24):3209-16.
40. Dalal D, Jain R, Tandri H, Dong J, Eid SM, Prakasa K, et al. Long-term efficacy of catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(5):432-40.
41. Miljoen H, State S, Chillou C, Magnin-Poull I, Dotto P, Andronache M, et al. Electroanatomic mapping characteristics of ventricular tachycardia in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Europace*. 2005;7(6):516-24.
42. Link MS, Laidlaw D, Polonsky B, Zareba W, McNitt S, Gear K, et al. Ventricular arrhythmias in the North American multidisciplinary study of ARVC: predictors, characteristics, and treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(2):119-25.



Angiotomografia Coronariana Torna-se o Centro das Atenções e Aqui está o Porquê

Coronary Computed Tomography Angiography Takes the Center Stage and Here is Why

Illan Gottlieb,¹ Marcio Sommer Bittencourt,² Carlos Eduardo Rochitte,³ João L. Cavalcante⁴

Casa de Saúde São José – Radiologia,¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Universidade de São Paulo - Hospital Universitário de São Paulo,² São Paulo, SP – Brasil

Universidade de São Paulo - Faculdade de Medicina Hospital das Clínicas Instituto do Coração,³ São Paulo, SP – Brasil

Minneapolis Heart Institute at Abbott Northwestern Hospital,⁴ Minneapolis, Minnesota – EUA

Max Planck disse certa vez que “Uma nova verdade científica não triunfa quando se convence seus oponentes e os faz verem a luz, mas sim porque seus oponentes finalmente morrem, e uma nova geração cresce e está familiarizada com ela”. Em seus primórdios, a angiotomografia coronariana (ATC) foi acusada de ter precisão muito baixa para o diagnóstico de doença arterial coronariana (DAC) obstrutiva para ser usada na prática clínica. Na última década, avanços técnicos importantes, como maior cobertura axial (de 2 cm a 16 cm) e melhor resolução temporal, possibilitaram que a ATC se tornasse de longe o método de imagem não invasivo mais preciso para o diagnóstico de DAC obstrutiva, com sensibilidade e especificidade de aproximadamente 95% e 90%, respectivamente.¹

Em seguida, a ATC foi responsabilizada por expor os pacientes a doses de radiação muito altas, o que justificou o surgimento de algumas diretrizes da sociedade para detalhar isso de maneira específica e limitar seu uso. Naquela época, a ATC expunha os pacientes a doses que variam de 20 a 25 mSv, enquanto a TC de abdome trifásica expunha os pacientes a 30 a 40 mSv e os exames de perfusão miocárdica cintilográfica com tálio utilizavam até 40 mSv. Em 2018, a exposição à radiação da ATC caiu para bem abaixo de 5 mSv (os centros clínicos mais avançados usam muito menos), uma fração da dose usada nos exames de perfusão miocárdica com a MIBI tetrofosmina.² Então a onda de custo-eficácia veio com as sociedades que justificadamente exigiam uma prova de que a ATC oferecia mais valor a um custo aceitável em comparação com outras modalidades de imagem, e a ATC mais uma vez provou ser mais custo-efetiva do que outras modalidades.³ Embora seja difícil encontrar estudos de custo-efetividade comparados a exames nucleares com testes ergométricos

de ECG, fornecer um melhor desempenho de diagnóstico não é mais suficiente. Mais recentemente, essa estratégia foi colocada em discussão em estudos clínicos randomizados de grande porte que comparavam a ATC com o padrão de atendimento na investigação de suspeita de DAC, tanto no cenário agudo quanto no ambulatorial.⁴⁻⁹

Mas a adoção da ATC teve de enfrentar outro obstáculo. As pessoas começaram a declarar que a ATC, um exame diagnóstico, deveria demonstrar que alteraria os resultados clínicos. Vamos parar aqui por um momento: um exame diagnóstico faz o diagnóstico. Não fornece a cura, mas pode levar a mudanças no tratamento que podem levar a melhores resultados. Como tal, embora a ATC não seja terapêutica, ela poderia orientar e informar as decisões terapêuticas. Nunca ficou provado que aferir a pressão arterial altera os desfechos clínicos, o tratamento sim. O mesmo acontece com as medições de colesterol, testes de isquemia e ECG em repouso. E, no entanto, todos sempre assumiram, com razão, que o diagnóstico é uma parte fundamental da prática médica correta e uma pedra angular do manejo clínico. A doença cardiovascular, predominantemente na forma de aterosclerose e hipertensão, começa aos 30 ou 40 anos, evolui silenciosamente ao longo dos anos para finalmente matar cerca de 30% da população adulta no mundo desenvolvido. A estratégia convencional de “sentar e esperar” até que os pacientes apresentem sintomas certamente perde o período áureo da doença inicial, quando o tratamento é muito mais eficiente e menos dispendioso. A detecção precoce e o diagnóstico de aterosclerose usando a ATC podem levar a mudanças significativas a jusante que poderiam consequentemente melhorar os desfechos.

Apesar dessas críticas iniciais e da visão cética do uso da ATC na investigação de suspeita de DAC, as evidências que sustentam seu uso clínico vêm aumentando ao longo dos anos. A partir dos estudos iniciais que definem a viabilidade técnica e a acurácia da ATC, seguidos pelo desenvolvimento de técnicas que visam reduzir a dose de radiação e melhorar a qualidade de imagem, a ATC evoluiu e hoje faz parte do arsenal de rotina para a investigação de suspeita de DAC. Evidências mais recentes levaram a uma ampla variedade de interpretações, já que a ATC levou a um aumento no diagnóstico de DAC, acompanhado por uma redução de 31% na taxa de infarto do miocárdio, além de estar associada a um modesto aumento do uso de angiografia coronária invasiva (ACI) e revascularização, de acordo com uma

Palavras-chave

Doença da Artéria Coronariana/diagnóstico por imagem; Doença da Artéria Coronariana/prevenção e controle; Doença da Artéria Coronariana/fisiopatologia; Angiografia por Tomografia Computadorizada; Tomografia Computadorizada por Raios-X.

Correspondência: João Cavalcante •

Minneapolis Heart Institute at Abbott Northwestern Hospital - 800 E 28 St,

Minneapolis, Minnesota, 55407 – EUA

E-mail: joao.cavalcante@allina.com

Artigo recebido em 10/10/2018, revisado em 14/11/2018, aceito em 14/11/2018

DOI: 10.5935/abc.20190003

Ponto de Vista

metanálise recente.⁶ O impacto potencial desses achados foi recentemente aprimorado pela publicação dos 5 anos de acompanhamento do estudo SCOT-HEART.⁵

O estudo SCOT-HEART randomizou mais de 4.000 indivíduos com sintomas sugestivos de DAC para o tratamento usual (TU), que inclui o uso de testes de esforço em esteira ou exames de perfusão nuclear, versus TU combinada com ATC. Em seu relatório inicial em 2015,⁹ os autores demonstraram que o uso de ATC levou a mudanças no diagnóstico clínico inicial em mais de um de cada quatro pacientes. É particularmente interessante notar que isso foi impulsionado por um aumento na prevalência e certeza do diagnóstico de DAC geral, mas também por um aumento na certeza com uma diminuição na prevalência de angina devido a DAC. Essas mudanças no diagnóstico também levaram a mudanças significativas no manejo dessa população.

Quando comparada com o braço da TU, a adição de ATC resultou em uma mudança no uso de exames adicionais em 15% da população (vs. 1% na TU), e o uso de medicamentos em 23% (vs. 5% na TU, $p < 0,001$) para ambos. É particularmente importante dissecar essas mudanças para entender adequadamente o impacto da ATC no manejo inicial dessa população. A informação adicional fornecida pela ATC melhorou a certeza do diagnóstico, tanto devido ao aumento como à diminuição da probabilidade de doença após um resultado positivo e negativo da ATC, respectivamente. Assim, para o uso a jusante de exames diagnósticos no grupo de TU, na consulta de retorno de 6 semanas houve 6 exames de imagem de esforço adicionais, 8 ACI realizados e apenas um ACI cancelado. Por outro lado, no grupo TU + ATC houve 121 exames de imagem ao esforço, 29 ACI cancelados, 5 exames de imagem ao esforço adicionais e 94 exames de ACI realizados. Coletivamente, isso sugere que essas diferenças nos testes adicionais a jusante foram o resultado de informações adicionais fornecidas pela ATC.

Um padrão semelhante de mudança também foi observado no uso de medicamentos em ambos os grupos. Na TU houve um cancelamento mínimo de medicação preventiva e antianginosa (0,4% e 0,3% dos pacientes, respectivamente), mas um aumento significativo no seu uso (4,1% e 0,5% dos pacientes, respectivamente). Por outro lado, uma mudança muito maior no uso de medicamentos foi observada no braço de TU + ATC, em ambas as direções e tanto para medicações preventivas quanto antianginosas. Esses medicamentos foram iniciados em 14,1% e 4,0% indivíduos, respectivamente, e suspensos em 3,7% e 5,4%, respectivamente. É importante notar também que esses resultados podem subestimar as verdadeiras mudanças no manejo, pois os autores não capturaram mudanças na dose/intensidade da medicação, nem havia qualquer documentação sobre mudanças na terapia não farmacológica disponível. É importante ressaltar que as mudanças na revascularização não alcançaram significância estatística, embora fossem numericamente mais frequentes no braço de TU + ATC coronariana (11,2 vs. 9,7%, $p = 0,06$).

É importante ressaltar que mesmo essa extensão de detalhes na mudança de medicação durante o curso do estudo SCOT-HEART ainda simplifica excessivamente seu impacto potencial na redução de eventos. A verdadeira mudança

na terapia não pode ser totalmente avaliada pela contagem do número de indivíduos que sofreram mudanças na prescrição sem informações qualitativas sobre essa população. Indivíduos nos quais a terapia foi reduzida eram, em geral, indivíduos com aterosclerose coronariana ausente ou leve, enquanto indivíduos nos quais a terapia foi aumentada eram indivíduos com DAC mais extensa e grave. Assim, a terapia foi direcionada e os indivíduos mais propensos a obter benefícios.

Apesar dessas mudanças no manejo, a publicação inicial do SCOT-HEART deixou algumas lacunas na compreensão do impacto desses achados, já que ambos os grupos tiveram melhora semelhante na frequência e estabilidade da angina após 6 semanas, e as mudanças nos desfechos difíceis não alcançaram significância estatística formal, apesar da redução de quase 40% nos eventos observados no estudo. Esses resultados foram questionados ainda mais à medida que o estudo baseado nos EUA concorrente PROMISE, publicado simultaneamente, não mostrou diferença nos desfechos em indivíduos com suspeita de DAC investigada com ATC coronária vs TU, que nos EUA foi baseada principalmente em exames de imagem de esforço. No entanto, várias diferenças entre os dois estudos justificam diferenças nos achados, desde diferenças na população de pacientes, idade, sexo, sintomas, bem como na probabilidade pré-teste da doença. Além disso, foram observadas diferenças nas mudanças de medicação durante o acompanhamento. Embora os cuidados após o teste tenham sido deixados a critério do médico assistente em ambos os ensaios, o SCOT-HEART teve um protocolo estruturado para recomendar tratamento clínico preventivo para indivíduos com DAC não obstrutiva na ATC coronariana, enquanto o PROMISE não fez nenhuma recomendação.¹⁰

A tendência na redução de desfechos documentada no SCOT-HEART foi posteriormente replicada em uma metanálise e em um registro dinamarquês de grande porte.^{5,11} Em ambos os estudos, um aumento na revascularização também foi observado, e o estudo dinamarquês também demonstrou que um aumento concomitante no uso de terapia preventiva (ácido acetilsalicílico e estatina) foi observado.

No entanto, nenhum desses resultados levou a uma repercussão tão grande no tema quanto a publicação recente do seguimento de 5 anos do SCOT-HEART.¹² No acompanhamento de prazo mais longo da mesma coorte de pacientes, várias diferenças importantes precisam ser destacadas. Primeiro, com o maior número de eventos, há uma precisão maior nas estimativas de benefício, e uma redução de 40% na taxa de mortalidade por doença coronariana ou infarto do miocárdio ($p < 0,004$) foi atualmente documentada. Um segundo achado importante do estudo é o fato de que o aumento inicial da taxa de ACI e revascularizações não era mais observado aos 5 anos. Embora a taxa de ACI tenha sido de 23,6% no braço TU + ATC coronariana, ela foi de 24,2% no braço de TU (hazard ratio: 1,00, intervalo de confiança de 95% 0,88-1,13). Esse fato ocorreu quando o braço da TU apresentou maiores taxas de ACI e revascularizações após a avaliação inicial. Usando uma análise de referência com um ponto de partida em 12 meses, o braço TU + ATC teve uma redução de 30% na taxa de ACI ao longo de 5 anos e uma redução de 40% em revascularizações tardias quando comparado com TU.

Outro aspecto relevante do SCOT-HEART é que aproximadamente metade dos infartos do miocárdio ocorreu em indivíduos sem a doença coronariana obstrutiva. Embora saiba-se bem que placas não obstrutivas podem ser responsáveis por uma proporção significativa desses eventos, nenhum estudo forneceu dados sobre sua prevalência em indivíduos estáveis de menor risco até esses estudos recentes de ATC. Esse achado evidencia a necessidade de incorporar a investigação da DAC não obstrutiva, independentemente da presença de isquemia (e talvez de sintomas), pois esses achados podem ter impacto clínico significativo e devem levar a intervenções farmacológicas e não farmacológicas.

As diretrizes recentes do NICE do Reino Unido delinham a ATC como um exame de primeira linha para a investigação de suspeita de DAC, independentemente da probabilidade pré-teste da doença.¹³ Os resultados do SCOT-HEART, juntamente com os resultados do registro dinamarquês,¹¹ bem como as análises de custo-efetividade,¹⁴ fornecem suporte às diretrizes do NICE em sua recomendação. Juntos, eles fornecem um corpo consistente e sólido de evidências para desafiar as recomendações atuais da prática clínica. Como comunidade médica, precisamos aceitar essas mudanças e nos desafiar quanto à existência de alguma

razão para não considerar a ATC como uma estratégia de primeira linha para a investigação de indivíduos com suspeita de DAC obstrutiva.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, obtenção de dados, análise e interpretação dos dados, análise estatística, obtenção de financiamento, redação do manuscrito e revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Gottlieb I, Bittencourt MS, Rochitte CE, Cavalcante JL.

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. Li M, Du XM, Jin ZT, Peng ZH, Ding J, Li L. The diagnostic performance of coronary artery angiography with 64-MSCT and post 64-MSCT: systematic review and meta-analysis. *PLoS one* 2014;9:e84937.
2. Stocker TJ, Deseive S, Leipsic J, Hadamitzky M, Chen MY, Rubinshtein R, et al. Reduction in radiation exposure in cardiovascular computed tomography imaging: results from the Prospective Multicenter Registry on Radiation Dose Estimates of Cardiac CT Angiography IN Daily Practice in 2017 (PROTECTION VI). *Eur Heart J*. 2018;39(4):3715-23.
3. Agus AM, McKavanagh P, Lusk L, Verghis RM, Walls GM, Ball PA, et al. The cost-effectiveness of cardiac computed tomography for patients with stable chest pain. *Heart*. 2016;102(5):356-62.
4. Hoffmann U, Truong QA, Schoenfeld DA, Chou ET, Woodard PK, Nagurney JT, et al. Investigators R-1. Coronary CT angiography versus standard evaluation in acute chest pain. *N Engl J Med*. 2012;367(4):299-308.
5. Bittencourt MS, Hulthen EA, Murthy VL, Cheezum M, Rochitte CE, Di Carli MF, et al. Clinical Outcomes After Evaluation of Stable Chest Pain by Coronary Computed Tomographic Angiography Versus Usual Care: A Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(4):e004419.
6. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, Mark DB, Al-Khalidi HR, Cavanaugh B, et al. Outcomes of Anatomical versus Functional Testing for Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2015;372(19):1291-300.
7. Goldstein JA, Chinnaian KM, Abidov A, Achenbach S, Berman DS, Hayes SW, et al. Investigators C-5. The CT-STAT (Coronary Computed Tomographic Angiography for Systematic Triage of Acute Chest Pain Patients to Treatment) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(14):1414-22.
8. Hoffmann U, Truong QA, Schoenfeld DA, Chou ET, Woodard PK, Nagurney JT, et al. Coronary CT Angiography versus Standard Evaluation in Acute Chest Pain. *N Engl J Med*. 2012;367(4):299-308.
9. Investigators S-H. CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): an open-label, parallel-group, multicentre trial. *Lancet*. 2015;385(9985):2383-91.
10. Fordyce CB, Newby DE, Douglas PS. Diagnostic Strategies for the Evaluation of Chest Pain: Clinical Implications From SCOT-HEART and PROMISE. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(7):843-52.
11. Jørgensen ME, Andersson C, Nørgaard BL, Abdulla J, Shreibati JB, Torp-Pedersen C, et al. Functional Testing or Coronary Computed Tomography Angiography in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(14):1761-70.
12. Forbes J, Hunter A, Lewis S, MacLean S, Mills NL, Norrie J, et al. Coronary CT Angiography and 5-Year Risk of Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2018;379(10):924-33.
13. Moss AJ, Williams MC, Newby DE, Nicol ED. The Updated NICE Guidelines: Cardiac CT as the First-Line Test for Coronary Artery Disease. *Curr Cardiovasc Imaging Rep*. 2017;10(5):15.
14. Genders TS, Petersen SE, Pugliese F, et al. The optimal imaging strategy for patients with stable chest pain: A cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med*. 2015;162(7):474-84.



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

Caso 1 / 2019 – Dupla Via de Saída de Ventrículo Direito com Comunicação Interventricular não Relacionada e Estenose Pulmonar, em Evolução Natural em Mulher Assintomática de 28 Anos

Case 1 / 2019 – Natural Evolution of Double Outlet Right Ventricle with Noncommitted Ventricular Septal Defect and Pulmonary Stenosis in a 28-Year-Old Asymptomatic Woman

Edmar Atik,¹ Alessandra Costa Barreto, Maria Angélica Binotto

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

Dados clínicos

Paciente evoluiu sem sintomas desde o nascimento, ocasião do diagnóstico da cardiopatia, exteriorizada por sopro cardíaco. Há 2 anos, extrassístoles supraventriculares motivaram uso de atenolol, propafenona, e magnésio, sem melhora. Endocardite infecciosa foi tratada efetivamente há 10 anos. Em uso de levotiroxina 50 mcg por hipotireoidismo.

Exame físico: bom estado geral, eupneica, acianótica, pulsos normais nos 4 membros. Peso: 60 Kg, Altura 160 cm, PAMSD: 120 x 70 mmHg, FC: 60 bpm.

Precórdio: *ictus cordis* não palpado, sem impulsões sistólicas. Bulhas cardíacas hiperfonéticas, sopro sistólico intenso em borda esternal esquerda alta, com frêmito, 4/6+. Fígado não palpado e pulmões limpos.

Exames complementares

Eletrocardiograma: Ritmo sinusal, distúrbio de condução pelo ramo direito, com QRS largo de 129 ms (AQRS = +60°), sobrecarga ventricular direita com complexo Rs em V1, presença de potenciais esquerdos com complexo qRs em V6, onda T positiva em V1 (AT = +60°), onda P normal (AP = + 60°) (Figura 1).

Radiografia de tórax: Aumento discreto da área cardíaca a custa do arco ventricular esquerdo alongado e arredondado (ICT=0,50). Trama vascular pulmonar normal (Figura 1).

Ecocardiograma: Conexão atrioventricular normal e dupla via de saída de ventrículo direito (VD) com aorta anterior e à direita. A veia cava inferior era dilatada com 21 mm e com contraste espontâneo. A comunicação interventricular (CIV) de via de entrada com extensão para a via de saída era ampla e não relacionada, medindo 23 mm, com fluxo bidirecional, preferente da esquerda à direita e sem restrição, com gradiente de pressão interventricular de 12 mmHg. Havia outra CIV

Palavras-chave

Dupla Via de Saída de Ventrículo Direito; Comunicação Interventricular; Estenose da Valva Pulmonar; Evolução Clínica; Adulto.

Correspondência: Edmar Atik •

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

DOI: 10.5935/abc.20180260

apical discreta. Os átrios eram aumentados em grau moderado (AE = 51 mm). Ventrículo direito hipertrófico e dilatado com função sistólica preservada e na via de saída havia estenose infundibular e na valva pulmonar com gradiente sistólico de 90 mmHg. O ventrículo esquerdo (VE) era hipertrófico e dilatado (67 mm) com função normal. A aorta tinha 35 mm e as artérias pulmonares, a direita, com 31 mm e a esquerda com 29 mm (Figura 2).

Ressonância nuclear magnética: o diagnóstico foi confirmado, com medidas semelhantes, estando aumentados o átrio esquerdo e as duas cavidades ventriculares. Assim, VdFVD = 134 ml/m² e função de VD = 48%. VdFVE = 180 ml/m² com função de VE = 68%. Havia realce tardio na região juncional inferior. A artéria pulmonar era posterior e à direita e, a aorta à esquerda e anterior.

Holter: Extrassístoles supraventriculares (3% do total) e sem taquicardias supraventriculares ou ventriculares.

Ergoespirometria: Consumo máximo de oxigênio de 24,4 ml/kg/min.

Diagnóstico clínico: Dupla via de saída de VD com a aorta anterior e à direita, com grande CIV de via de entrada não relacionada e estenose pulmonar, em evolução natural na idade adulta.

Raciocínio clínico: Havia elementos clínicos de orientação diagnóstica da cardiopatia congênita, com malposição arterial dada a hiperfonese de bulhas cardíacas e da estenose pulmonar em presença de sopro sistólico intenso na área pulmonar, com irradiação a toda a borda esternal esquerda. A sobrecarga de VD no eletrocardiograma com potenciais nítidos de VE expressam a presença de dois ventrículos bem formados e daí se invoca presença de CIV associada. Um defeito contrabalança o outro de tal maneira que a paciente permaneceu sem cianose, com fluxo preferencial da esquerda para a direita e sem sintomas. Este quadro geral poderia ser encontrado na transposição das grandes artérias e também na dupla via de saída do VD e na tetralogia de Fallot, dada a evolução a longo prazo observada. Esses diagnósticos clínicos elaborados foram a seguir bem estabelecidos pela ecocardiografia e ressonância nuclear magnética.

Diagnóstico diferencial: Outras cardiopatias que se acompanham de CIV e de estenose pulmonar apresentam outros elementos que os diferenciam nos exames complementares usuais, como na dupla via de entrada de VE ou VD, nas atresias das valvas atrioventriculares, na transposição corrigida das grandes artérias e em outras mais raras.

Correlação Clínico-radiográfica

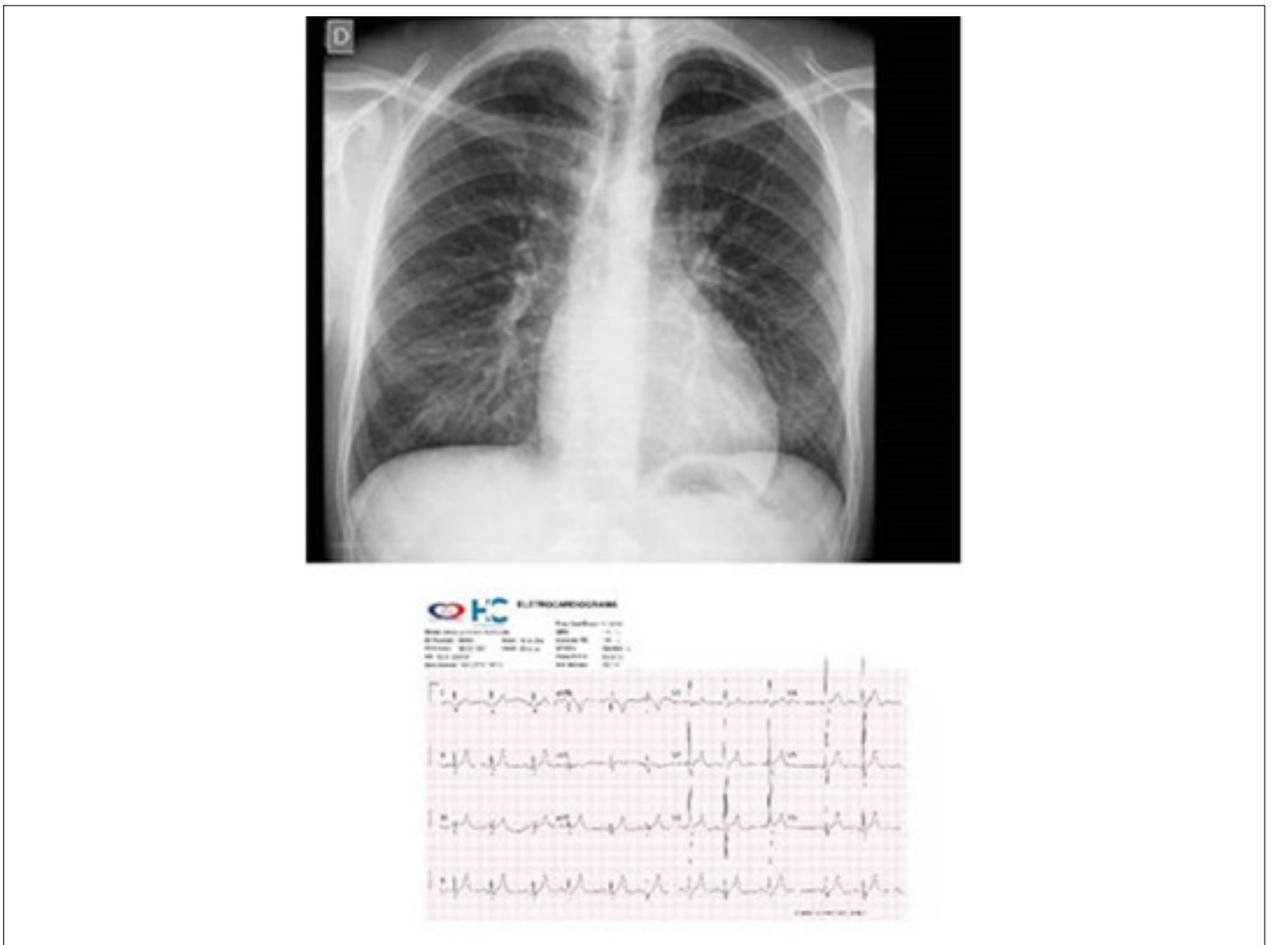


Figura 1 – Radiografia de tórax salienta a área cardíaca dentro de limites normais com arco ventricular alongado e arredondado, trama vascular pulmonar normal e eletrocardiograma com sinais de sobrecarga ventricular direita.

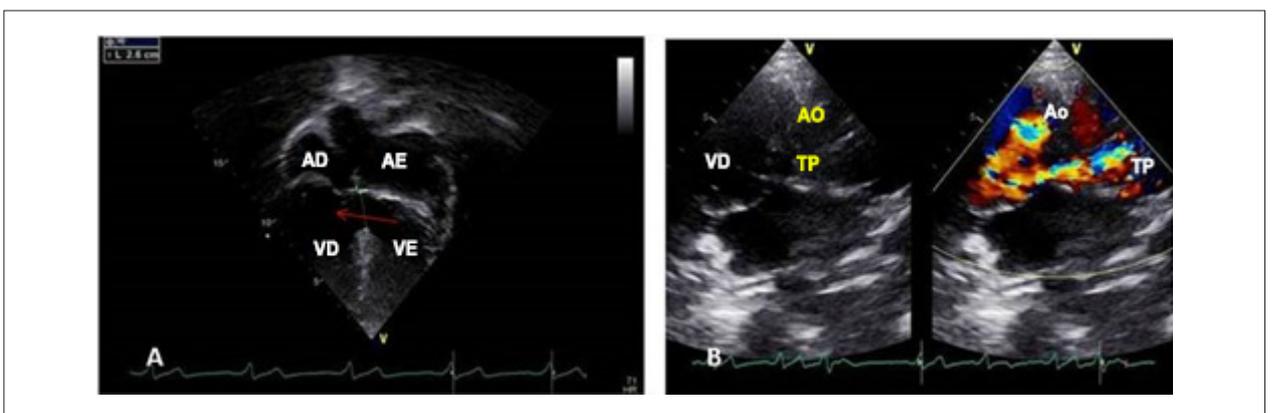


Figura 2 – Ecocardiograma mostra em corte de 4 câmaras a grande comunicação interventricular (seta) de via de entrada e em corte subcostal os dois grandes vasos emergindo do ventrículo direito estando a aorta a direita da pulmonar. AD: átrio direito; AE: átrio esquerdo; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo; Ao: aorta; TP: tronco pulmonar.

Conduta: Em face do balanceamento dos fluxos pulmonar e sistêmico ao longo do tempo, com ausência de sinais de hipoxemia e/ou de insuficiência cardíaca e na presença de boa tolerância física, foi considerada a conduta expectante clínica.

Comentários: A evolução natural desta paciente até a idade adulta nos salienta elementos desfavoráveis, embora tenha se mostrado em boas condições clínicas e hemodinâmicas. São eles os caracteres adquiridos que interferem na evolução a

Correlação Clínico-radiográfica

mais tempo decorrido. São eles representados neste caso pelo aumento das cavidades cardíacas, motivadas por hiperfluxo pulmonar em alguma época, e pela progressão da estenose pulmonar, com hipertrofia e até fibrose miocárdica constatada. Apesar da manutenção da boa função ventricular, esta paciente provavelmente terá aparecimento de mais arritmias, insuficiência cardíaca diastólica, hipoxemia progressiva, endocardite infecciosa, causas do descontrole clínico evolutivo.

Por outro lado, pouco se pode ofertar neste momento, do ponto de vista cirúrgico, pois a técnica presumível como

adequada seria a funcional de Fontan, contraindicada pela ausência de hipóxia. A técnica corretiva seria muito difícil pela presença de CIV não relacionada e com aorta anterior. Pergunta-se daí, em casos semelhantes na idade infantil, se não seria mais conveniente a tentativa da correção, nesta faixa etária, mesmo com risco cirúrgico maior. Esta técnica idealizada por Barbero-Marcial et al.,¹ direciona o VE para a aorta com o alívio da estenose pulmonar, e ela tem sido aplicada com relativo sucesso em face de sobrevida de 87,5% após 5 anos.²

Referências

1. Barbero-Marcial M, Tanamati C, Atik E, Ebaid M. Intraventricular repair of double-outlet right ventricle with noncommitted ventricular septal defect: advantages of multiple patches. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;118(6):1056-67.
2. Li S, Ma K, Hu S, Hua Z, Yan J, Pang K, et al. Biventricular repair for double outlet right ventricle with non-committed ventricular septal defect. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015;48(4):580-7.



Infarto Agudo do Miocárdio Devido a Origem Anômala da Artéria Coronária Esquerda, com Fatores Agravantes Únicos

Myocardial Infarction Due to an Anomalous Origin of the Left Coronary Artery with Unique Aggravating Features

Jorge Alberto Silva Estrada,¹ Alejandra Domínguez Camacho, Lorenzo Reyes de la Cruz, Jesus Reyna Figueroa

Departamento Pediátrico - Hospital Central Sur de Alta Especialidad, PEMEX, Cidade do México - México

Introdução

A artéria coronária esquerda anômala que surge no seio de Valsalva direito é uma anomalia cardíaca congênita relativamente rara que pode causar isquemia miocárdica.¹ Pode-se seguir um dos cinco cursos anômalos: interarterial, subpulmonar, pré-pulmão, retroaórtico ou retrocardíaco.²

Apresentamos o caso de um paciente jovem, com artéria coronária esquerda anômala, surgindo no seio de Valsalva direito com estenose grave e hipoplasia em todo o segmento interarterial que dificultou a cirurgia corretiva. A detecção oportuna e tratamento adequado desta anomalia específica ganha relevância devido à sua associação com risco aumentado de morte súbita cardíaca. Embora a verdadeira prevalência de artéria coronária esquerda anômala interarterial seja desconhecida, devido à falta de estudos de rastreamento populacional e, às vezes, curso assintomático, sua frequência tem sido relatada em 0,03%.³ As técnicas de imagem permitem a caracterização da origem anômala coronariana, clara, morfologia e estruturas circundantes. A ecocardiografia transtorácica, a angiografia por ressonância magnética e a angiotomografia são testes não invasivos de primeira linha, enquanto os testes invasivos, como a angiografia coronária e o ultrassom intravascular, são alternativas de diagnósticos de segunda linha. As abordagens terapêuticas ainda são controversas e a escolha do procedimento cirúrgico ideal, quando aplicável, deve ser uma decisão individualizada e centrada no paciente.

Caso clínico

Menino de 14 anos de idade, saudável e sem histórico familiar de doença, apresentou dor torácica intensa enquanto corria por 5 minutos. A dor durou duas horas e foi seguida por fraqueza generalizada, dispneia e estado confusional. Ele foi inicialmente tratado em uma clínica local de atenção secundária na qual um eletrocardiograma basal relatou infradesnivelamento do segmento ST em todas as derivações precordiais e a troponina I sérica tirada dentro de 24 horas após o início dos

Palavras-chave

Cardiopatias Congênicas; Infarto do Miocárdio; Ecocardiografia/métodos; Espectroscopia de Ressonância Magnética/métodos; Revascularização do Miocárdio.

Correspondência: Jorge Alberto Silva Estrada •

Blvd. Adolfo Ruiz Cortines, 4091. 14140, Tlalpan, Fuentes del Pedregal - México
E-mail: jorgesilva@comunidad.unam.mx, puntocompunto@hotmail.com
Artigo recebido em 09/04/2018, revisado em 27/05/2018, aceito em 02/07/2018

DOI: 10.5935/abc.20180217

sintomas foi > 30 ng/ml (nível de referência de imunoensaio de fluorescência 0-0,4 ng / mL). O paciente desenvolveu edema pulmonar e passou 7 dias na unidade de terapia intensiva. Após a estabilização, ele foi encaminhado ao nosso hospital terciário. Na admissão hospitalar, ele estava hemodinamicamente estável, o exame cardíaco e pulmonar estavam normais. A radiografia simples de tórax era normal e o eletrocardiograma mostrava ritmo sinusal com infradesnivelamento do segmento ST e anormalidades de repolarização nas derivações precordiais V1 a V3. O hemograma completo apresentou leucocitose com neutrofilia. O perfil lipídico e a triagem toxicológica, incluindo a cocaína, voltaram normais. Um ecocardiograma transtorácico foi realizado revelando uma parede ântero-septal hipocinética com função sistólica e diastólica normais. Nenhum relato de anomalia coronariana foi documentado. Testes de reação em cadeia da polimerase para vários vírus (Coxsackie tipo A e B, Parvovírus, Ebstein Barr, Citomegalovírus, Poliovírus, Echovirus e Herpes Simplex 1,2,6,7 e 8) em amostras de sangue periférico deram negativos. Ele foi medicado com aspirina, atenolol e ivabradina. A ressonância magnética de perfusão miocárdica em repouso detectou um infarto do miocárdio anterior, anteroseptal e não transmural lateral com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (fração de ejeção de 45%) ao lado de uma origem anômala da artéria coronária esquerda no seio de Valsalva direito com um trato estenótico interarterial. A angiotomografia demonstrou uma artéria coronária esquerda surgindo no seio de Valsalva direito de um óstio separado com um ângulo agudo de origem e um estreitamento oval semelhante proximal com uma extensão de 11 mm, percorrendo todo o segmento interarterial (Figuras 1 e 2). A translocação coronária foi descartada porque o segmento interarterial proximal era muito estenótico e hipoplásico. A translocação foi tecnicamente difícil e não teria restaurado o fluxo coronário normal. Em vez disso, através da esternotomia mediana, os cirurgiões realizaram a revascularização da artéria coronária descendente anterior com enxerto de artéria mamária interna. Sete dias após a cirurgia, ele recebeu alta. O paciente foi submetido ao teste de esforço em esteira, de acordo com o protocolo de Bruce, e realizou nove sessões atingindo um nível de trabalho de 10,2 METS com tolerância adequada. Ele foi acompanhado no ambulatório de cardiologia. Dezoito meses após a cirurgia ele é relatado como assintomático com eletrocardiograma normal e evidência ecocardiográfica de função sisto-diastólica normal. A equipe de cardiologia decidiu restringir qualquer atividade física exaustiva.

Discussão

Consideramos importante a apresentação e discussão deste caso considerando suas características únicas de alto risco, evolução particular e abordagem cirúrgica fora do padrão com bom resultado clínico.

Relato de Caso



Figura 1 – A angiotomografia mostra origem anômala da artéria coronária esquerda surgindo no seio de Valsalva direito de um óstio separado.

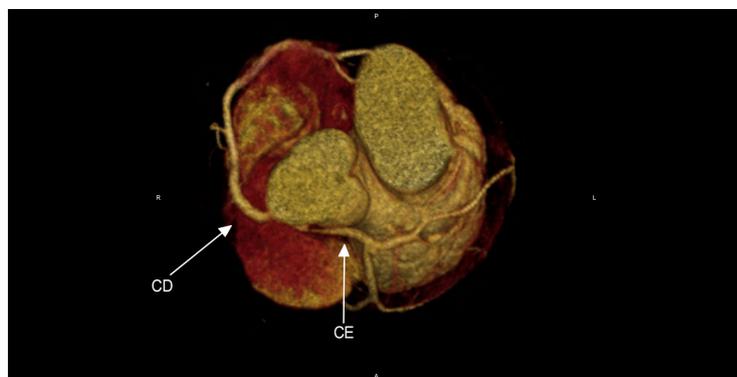


Figura 2 – Reconstrução tridimensional mostra anatomia coronariana de alto risco: ângulo agudo, sem segmento intra-arterial intramural, segmento longo estenótico-hipoplásico (11 mm). CD: artéria coronária direita; CE: artéria coronária esquerda.

As cardiopatias estruturais estão entre as causas de morte súbita cardíaca em pacientes jovens.^{4,5} Os clínicos devem ter em mente que a origem anômala da artéria coronária esquerda é um diagnóstico diferencial em cada paciente jovem previamente saudável com dor torácica de início agudo e evidência de isquemia miocárdica aguda. A ecocardiografia transtorácica pode ser o teste ideal para um diagnóstico em ambientes de baixa renda; no entanto, deve-se notar que sua precisão é limitada⁶ e uma avaliação específica pode obter melhores resultados no diagnóstico. A descrição detalhada da anomalia deve sempre considerar que existem três características anatômicas que têm sido associadas a um pior prognóstico. São elas: curso intramural, óstio coronariano tipo fenda e ângulo agudo da coronária anômala.⁷ Neste caso, além de um ângulo agudo, um curso estenótico e hipoplásico adicionado à carga da doença.

Dadas as características coronárias agravantes encontradas neste paciente, o resultado poderia ter sido uma parada cardíaca ou mesmo morte súbita cardíaca. Além disso, a abordagem cirúrgica não conseguiu resolver a anomalia coronariana. Independente desses fatores aparentemente adversos, o paciente se recuperou totalmente e relata assintomático, sem evidência de lesão cardíaca com mais de um ano de acompanhamento,

o que esclarece o fato de que deve haver outros fatores, como capacidade vasorreativa e circulação colateral precoce, que podem influenciar o curso desta doença.

A cirurgia corretiva, como a translocação coronariana, deve ser oferecida a pacientes sintomáticos com essa anomalia coronariana e características de alto risco.⁷ Embora a segurança da cirurgia corretiva tenha sido demonstrada,^{8,9} sua eficácia na prevenção de morte súbita cardíaca a longo prazo ainda precisa ser comprovada com mais estudos prospectivos. Além disso, sempre que encontramos características agravantes que tornam a cirurgia corretiva uma abordagem difícil, a cirurgia de revascularização do miocárdio apresenta uma alternativa sem prejudicar o prognóstico do paciente a curto e longo prazo. A comparação dessas abordagens cirúrgicas em estudos de coorte deve ser defendida.

A fisiopatologia pouco conhecida e a história natural dessa anomalia coronariana dificultam o desenvolvimento de estratégias de estratificação de risco e geram controvérsias nos algoritmos de manejo. A presença de lacunas de conhecimento sobre a verdadeira prevalência mundial, mecanismos específicos de isquemia miocárdica e opções

cirúrgicas ideais exigem pesquisas contínuas para melhorar a tomada de decisões baseadas em evidências.

Contribuição dos autores

Obtenção de dados: Silva-Estrada JA, Domínguez-Camacho A; redação do manuscrito: Silva-Estrada JA, Reyes-de-la-Cruz L, Reyna-Figueroa J; revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Silva-Estrada JA, Domínguez-Camacho A, Reyes-de-la-Cruz L, Reyna-Figueroa J.

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. Brothers JA, Gaynor WJ, Jacobs JP, Poynter JA, Jacobs ML. The Congenital Heart Surgeons' Society Registry of anomalous aortic origin of a coronary artery: an update. *Cardiol Young*. 2015;25(8):1567-71.
2. Agrawal H, Mery CM, Krishnamurthym R, Molossi S. Anatomic types of anomalous aortic origin of a coronary artery: A pictorial summary. *Congenit Heart Dis*. 2017;12(5):603-6.
3. Cheezum MK, Liberthson RR, Shah NR, Villines TC, O'Gara PT, Landzberg MJ, et al. Anomalous aortic origin of a coronary artery from the inappropriate sinus of valsalva. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(12):1592-608.
4. Bagnall RD, Weintraub RG, Ingles J, Duflou J, Yeates L, Lam L, et al. A Prospective Study of Sudden Cardiac Death among Children and Young Adults. *N Engl J Med*. 2016;374(25):2441-52.
5. El-Assaad I, Al-Kindi SG, Aziz PF. Trends of out-of-hospital sudden cardiac death among children and young adults. *pediatrics*. 2017;140(6):e20171438.
6. Lorber R, Srivastava S, Wilder TJ, McIntyre S, DeCampi WM, Williams WG, et al. Anomalous aortic origin of coronary arteries in the Young: Echocardiographic Evaluation With Surgical Correlation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(11):1239-49.
7. Vohué PR. Anomalous aortic origin of a coronary artery is always a surgical disease. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Ann*. 2016;19(1):25-9.
8. Vida VL, Torregrossa G, De Franceschi M, Padalino MA, Belli E, Berggren H, Çiçek S, et al. Pediatric coronary artery revascularization: a European multicenter study. *Ann Thorac Surg*. 2013;96(3):898-903.
9. Mery CM, De León LE, Molossi S, Sexson-Tejtel SK, Agrawal H, Krishnamurthy R, et al. Outcomes of surgical intervention for anomalous aortic origin of a coronary artery: A large contemporary prospective cohort study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;155(1):305-19.



Grande Metástase Cardíaca de um Tumor Paratireoide com Taquicardia Ventricular

A Large Cardiac Metastasis of a Parathyroid Tumour Presenting with Ventricular Tachycardia

Rita Ilhão Moreira,¹ Sílvia Aguiar Rosa,¹ Ana Galrinho,¹ Nuno Jalles Tavares,² Rui Cruz Ferreira¹

Hospital Santa Marta - Centro Hospitalar Lisboa Central – Cardiologia,¹ Lisboa – Portugal

Hospital CUF Infante Santo – Imagem,² Lisboa – Portugal

Mulher de 81 anos foi admitida após um episódio de taquicardia ventricular com instabilidade hemodinâmica convertida após cardioversão elétrica (Figura 1). A história pregressa foi significativa para o carcinoma espinocelular pouco diferenciado da paratireoide esquerda, diabetes e hipertensão.

O ecocardiograma revelou uma grande massa no prolapso do ventrículo direito para o átrio direito e um derrame pericárdico moderado (Figura 2, Vídeo 1).

A ressonância magnética cardíaca mostrou grande massa infiltrativa ocupando quase toda a cavidade do ventrículo direito, levemente hipointensa em imagens ponderadas em T1 (imagem não disponível), hiperdensa em imagens ponderadas em T2, com realce precoce e tardio de gadolínio heterogêneo (Figura 3). Esses achados sugerem sarcoma ou metástase cardíaca.

Na investigação histopatológica realizada com biópsia de cateter, havia células malignas positivas para CK5/6 e p63 e negativas para estrogênios consistentes com uma metástase cardíaca de um carcinoma espinocelular.

Palavras-chave

Carcinoma de Células Escamosas; Metástase Tumoral; Neoplasias das Paratireoides; Arritmia Cardíaca; Diagnóstico por Imagem; Ecocardiografia/métodos; Metástases Neoplásicas/terapia.

Correspondência: Rita Ilhão Moreira •

Hospital Santa Marta - Cardiologia - Rua de Santa Marta, 1169-024 Lisboa – Portugal

E-mail: ritailhaomoreira@gmail.com

Artigo recebido em 18/07/2018, revisado em 10/09/2018, aceito em 01/10/2018

DOI: 10.5935/abc.20180255

As neoplasias primárias mais comuns e que metastizam o coração são: o câncer de mama, câncer de pulmão, leucemia e melanoma.¹ Metástases à distância de tumores de cabeça e pescoço são altamente incomuns, principalmente de paratireoide.² Geralmente, pacientes com metástases à distância são considerados inoperáveis, e apenas tratamentos paliativos, como quimioterapia ou irradiação são indicados.³ Embora com pouca frequência, a arritmia ventricular pode ser a apresentação inicial de uma metástase cardíaca.^{4,5} Relatamos um caso raro de metástase cardíaca de um carcinoma espinocelular pouco diferenciado da paratireoide que apresenta arritmia ventricular.

Contribuição dos autores

Obtenção de dados e análise e interpretação dos dados: Moreira RI, Rosa SA, Galrinho A, Tavares NJ; redação do manuscrito: Moreira RI, Rosa AS; revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Ferreira RC.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

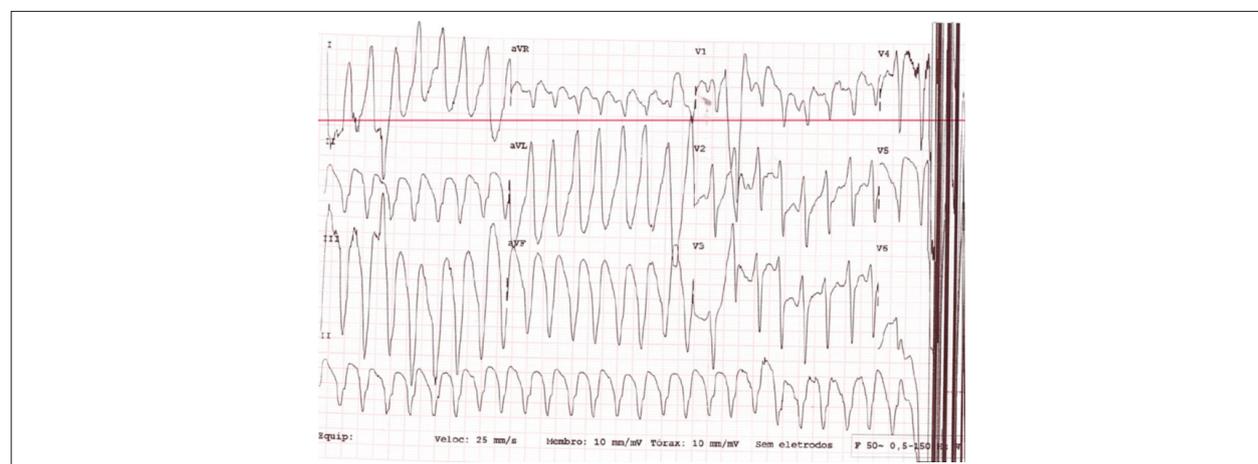


Figura 1 – Eletrocardiograma de 12 derivações: Taquicardia ventricular com morfologia de bloqueio de ramo esquerdo; eixo superior e esquerdo compatíveis com a origem ventricular direita do tumor.

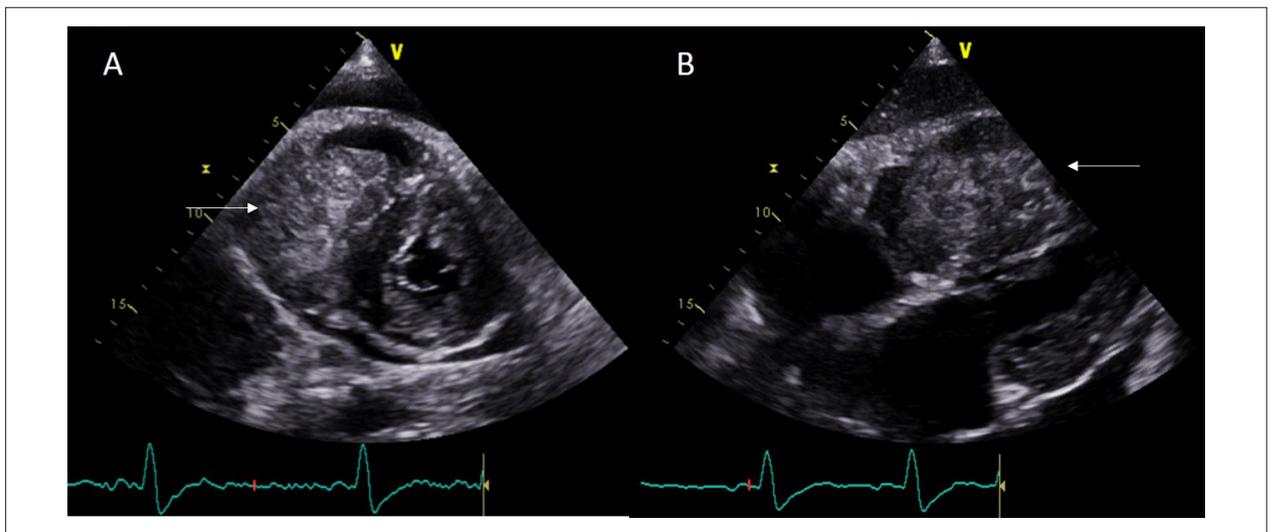
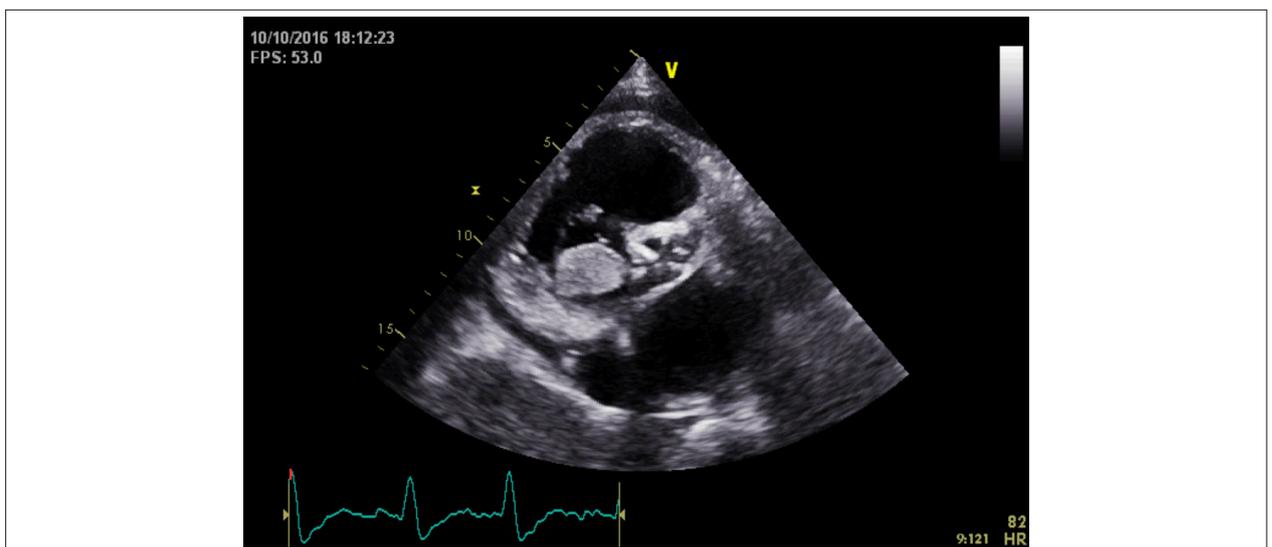


Figura 2 – Ecocardiograma transtorácico: Grande massa no prolapso do ventrículo direito para o átrio direito em projeção do eixo curto paraesternal (painel A) e subcostal (painel B). 230 x 99 mm (150 x 150 DPI).



Vídeo 1 –

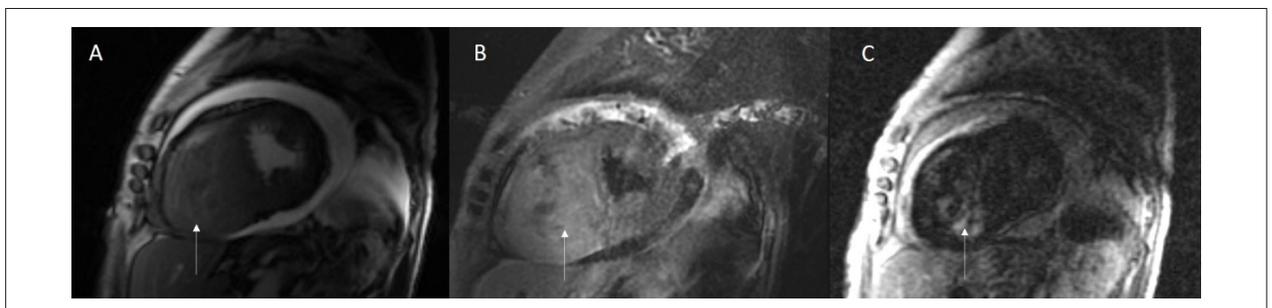


Figura 3 – Ressonância Magnética Cardiovascular: Imagem de precessão livre no estado estacionário, em eixo curto, documentando massa ventricular direita (painel A); Imagens ponderadas em T2 mostrando massa com maior intensidade de sinal em relação ao miocárdio, em eixo curto (painel B); Realce tardio do gadolínio, adquirido 10 minutos após a administração intravenosa de gadolínio, demonstrando captação heterogênea da massa, em eixo curto (painel C). 328 x 78 mm (150 x 150 DPI).

Referências

1. Bussani R, De-Giorgio F, Abbate A, Silvestri F. Cardiac metastases. *J Clin Pathol.* 2007;60(1):27-34.
2. Kavanagh MM, Janjanin S, Prgomet D. Cardiac metastases and a sudden death as a complication of advanced stage of head and neck squamous cell carcinoma. *Coll Antropol.* 2012;36(Suppl 2):19-21.
3. Haigentz M, Hartl DM, Silver CE, Langendijk JA, Strojan P, Paleri V, et al. Distant metastases from head and neck squamous cell carcinoma. Part III. Treatment. *Oral Oncol.* 2012;48(9):787-93.
4. Ibars S, Anguera I, Gusi G, Guillaumet E, López L, Guma JR, et al. Myocardial metastases presenting as ventricular tachycardia. *J Electrocardiol.* 2007;40(4):365-7.
5. Dias RR, Fernandes F, Ramires FJA, Mady C, Albuquerque CP, Jatene FB. Mortality and embolic potential of cardiac tumors. *Arq Bras Cardiol.* 2014;103(1):13-8.



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

Edição de Agosto de 2018, vol. 111(2), pág. 230-289

Considerar correta a seguinte numeração de página do sumário para os itens: onde se lê pág. 4, considerar 231; respectivamente: 5, 234; 6, 235; 7, 236; 10, 239; 11, 240; 13, 242; 15, 244; 16, 245; 18, 247; 19, 248; 20, 249; 21, 250; 22, 251; 23, 252; 30, 259; 33, 262; 34, 263; 35, 264; 37, 266; 39, 268; 41, 272; 44, 273; 46, 275; 47, 276; 48, 277; 49, 278; 50, 50; 51, 280. Para os itens indicados com as páginas 24-28 e 31-32, considerar: 4.1.2, 4.1.2.1, 4.1.2.2, A) Ciclosporina – pág. 253; B) Tacrolimus, 4.1.2.3, A) Azatioprina, B) Micofenolato, 4.1.2.4, A) Sirolimus – pág. 255; B) Evrolimus, 4.1.3, 4.2, 4.2.1, 4.2.2, 4.2.2.1 – pág. 256; 4.2.2.2 – pág. 257; 4.2.3 – pág. 258; 4.2.3.1 – pág. 258; 4.2.3.2 – pág. 258; 4.3.2, 4.3.3, 4.3.3.1 – pág. 260; 4.3.3.2 – pág. 261. Na página 251, a numeração correta dos itens “Gravidade” e “Biomarcadores”, respectivamente, é 3.4.4 e 3.4.5. Na página 252, a numeração correta do item “Estratégias de Prevenção e Tratamento” é 3.4.6.

Edição de Agosto de 2018, vol. 111(2), pág. 290-341

Considerar correta a seguinte numeração de página do sumário para os itens: onde lê-se pág. 3, considerar 292; respectivamente: 4, 293; 5, 294; 6, 295; 7, 296; 8, 297; 10, 299; 12, 301; 13, 302; 14, 303; 15, 304; 16, 305; 17, 306; 18, 307; 19, 308; 20, 309; 21, 310; 22, 311; 23, 312; 24, 313; 25, 314; 28, 317; 29, 318; 30, 319; 31, 320; 32, 321; 33, 322; 24, 323.

Edição de Setembro de 2018, vol. 111(3), pág. 436-539

No sumário, os itens “5.3.4.4. Reposição volêmica” e “5.3.4.5. Diurético” devem ser desconsiderados, por estarem repetidos. O item “5.3.4.6. Betabloqueadores” é “5.3.4.4.”. O item “5.3.4.5. Vasoconstritores e inotrópicos” não foi mencionado.

Considerar correta a seguinte numeração de página do sumário para os itens: onde lê-se pág. 4, considerar 441; respectivamente: 5, 442; 6, 443; 7, 444; 8, 445; 9, 446; 10, 447; 11, 448; 12, 449; 13, 450; 14, 451; 15, 452; 16, 453; 17, 454; 18, 455; 19, 456; 20, 457; 21, 458; 22, 459; 23, 460; 24, 461; 25, 462; 26, 463; 27, 464; 28, 465; 29, 466; 30, 467; 31, 468; 32, 469; 33, 470; 34, 471; 35, 472; 36, 473; 37, 474; 38, 475; 40, 477; 41, 478; 44, 481; 45, 482; 47, 484; 51, 488; 52, 489; 53, 490; 54, 491; 56, 493; 57, 494; 58, 495; 59, 496; 60, 497; 61, 498; 62, 499; 63, 500; 64, 501; 67, 504; 70, 507; 71, 508; 73, 510; 74, 511, 75, 512; 76, 513; 77, 514.

Na página 514, a numeração correta dos itens “Reposição volêmica”, “Diuréticos”, “Betabloqueadores” e “Vasoconstritores inotrópicos”, respectivamente, é 5.3.4.2, 5.3.4.3, 5.3.4.4 e 5.3.4.5.

Edição de Junho de 2018, vol. 110(6), pág. 558-567

No Artigo Original “Disfunção Endotelial e Inflamação Precedem a Elevação da Pressão Arterial Induzida por Dieta Hiperlipídica”, páginas 558-567, dos autores Jorge Camargo Oishi, Cynthia Aparecida Castro, Karina Ana Silva, Victor Fabricio, Evelin Capelari Cárnio, Shane A. Phillips, Ana Claudia Garcia de Oliveira Duarte, Gerson Jhonatan Rodrigues, a afiliação correta do Dr. Shane A. Phillips é University of Illinois at Chicago, Illinois - USA.

Calendário

46º Congresso da SBCCV

05 a 06 de abril de 2019
Campus Aloysio Faria - MG

9º Congresso do DIC

11 a 13 de abril de 2019
Centro de Convenções Frei Caneca – SP

XX CONGRESSO NORTERIOGRANDE DE CARDIOLOGIA

05 e 06 de abril de 2019
Hotel Holiday Inn Natal

31º Congresso de Cardiologia do Estado da Bahia

01 a 04 de maio de 2019
A definir

36º Congresso da SOCERJ

08 a 10 de maio de 2019
Centro de Eventos SulAmérica

IX Congresso Piauiense de Cardiologia

09 a 11 de maio de 2019
Blue Tree Towers Rio Poty

Congresso SOCERGS 2019

23 a 25 de maio de 2019
Hotel Serrano em Gramado

Congresso SOLACI & SBHCI 2019

01 a 03 de agosto de 2019
São Paulo

XVI Congresso Catarinense de Cardiologia

02 a 03 de agosto de 2019
Centro de Eventos da Associação Catarinense de Medicina

XVIII Congresso Brasileiro de Insuficiência Cardíaca

08 a 10 de agosto de 2019
Centro de Eventos do Ceará

Internacional Cardiology Meeting & 46º Congresso Paranaense de Cardiologia

08 a 10 de agosto de 2019
Expo Unimed Curitiba

25º Congresso Cearense de Cardiologia

22 e 23 de agosto de 2019
Faculdade Unichristus

XXXIX Congresso Norte Nordeste de Cardiologia

28 a 30 de agosto de 2019
HANGAR - Centro de Conveções da Amazônia

XXVIII Congresso Paraense de Cardiologia

28 a 30 de agosto de 2019
HANGAR - Centro de Conveções da Amazônia

Congresso Alagoano de Cardiologia 2019

17 a 19 de outubro de 2019
Hotel Ritz Lagoa da Anta

XI Congresso Amazonense de Cardiologia

31 de outubro e 01 de novembro de 2019
A definir

Vol. 112, Nº 2, Fevereiro 2019

Cardiologia Nuclear e PET

Estudo de Perfusão Miocárdica em Obesos sem Doença Cardíaca Isquêmica Conhecida

Tufi Dippe Jr., Cláudio Leinig Pereira da Cunha, Rodrigo Julio Cerci, Arnaldo Lafitte Stier Júnior, João Vicente Vítola

Cirurgia Cardíaca - Adultos

Resultados da Conversão da Cirurgia de Fontan-Kreutzer para Cavo-Pulmonar Total Devido Falência da Circulação Univentricul

Gabriel Carmona Fernandes, Guilherme Viotto Rodrigues da Silva, Luiz Fernando Caneo, Carla Tanamati, Aida Luisa Turquetto, Marcelo Biscegli Jatene

Coronariopatia Aguda

Desfecho Cardiovascular em Longo Prazo com Base na Capacidade de Resposta à Aspirina e ao Clopidogrel em Pacientes Jovens com Infarto do Miocárdio com Elevação do Segmento ST

Mustafa Umut Somuncu, Ali Riza Demir, Seda Tukenmez Karakurt, Huseyin Karakurt, Turgut Karabag

Dislipidemias

Dislipidemia em Adolescentes Atendidos em um Hospital Universitário no Rio de Janeiro/Brasil: Prevalência e Associação

Nathalia Pereira Vizentin, Paula Mendonça Santos Cardoso, Camila Aparecida Gomes Maia, Isabela Perez Alves, Gabriel Lunardi Aranha, Denise Tavares Giannini