

Figura 1 da Pág. 202.

Editor-chefe
Carlos Rochitte

Coeditor Internacional
João Lima

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

Estudo de perfusão miocárdica em obesos sem DCI conhecida

Conversão para cavo-pulmonar total

Resistência a agentes antiplaquetários em jovens com IM

Prevalência de dislipidemia em adolescentes

Alho e exercícios aumentam a angiogênese cardíaca

Ponto de corte para o questionário de restrição de sódio na dieta

Efeitos da Trimetazidina em corações diabéticos

Efeitos do exercício em ratas ovariectomizadas

O ano de 2018 em cardiologia: ABC cardiol e RPC em resumo



Sumário - Contents

Editorial

Sedentarismo no Brasil e na Suécia – Diferentes Países, Problema Semelhante

Physical Inactivity in Brazil and Sweden - Different Countries, Similar Problem

Ricardo Stein e Mats Börjesson

.....página 119

Artigo Original - Original Article

Estudo de Perfusão Miocárdica em Obesos sem Doença Cardíaca Isquêmica Conhecida

Study of Myocardial Perfusion in Obese Individuals without Known Ischemic Heart Disease

Tufi Dippe Jr., Cláudio Leinig Pereira da Cunha, Rodrigo Julio Cerci, Arnaldo Lafitte Stier Jr., João Vicente Vítola

.....página 121

Minieditorial - Short Editorial

A Cintilografia de Perfusão Miocárdica com Tomografia Computadorizada por Fóton Único. Ferramenta Diagnóstica Antecipando a Doença

Single Photon Computed Tomography-Myocardial Perfusion Scintigraphy. Diagnostic Tool Anticipating the Disease

Whady Hueb

.....página 129

Artigo Original - Original Article

Resultados da Conversão da Cirurgia de Fontan-Kreutzer para Cavo-Pulmonar Total Devido Falência da Circulação Univentricular

Outcomes of the Conversion of the Fontan-Kreutzer Operation to a Total Cavopulmonary Connection for the Failing Univentricular Circulation

Gabriel Carmona Fernandes, Guilherme Viotto Rodrigues da Silva, Luiz Fernando Caneo, Carla Tanamati, Aida Luiza Ribeiro Turquetto, Marcelo Biscegli Jatene

.....página 130

Minieditorial - Short Editorial

Conversão da Cirurgia de Fontan-Kreutzer para Cavo-Pulmonar Total devido a Falência da Circulação Univentricular. Opção Terapêutica Viável?

Fontan-Kreutzer Conversion to Total Cavopulmonary Surgery due to Failing Univentricular Circulation. A Feasible Therapeutic Option?

Isabel Cristina Britto Guimarães

.....página 136

Artigo Original - Original Article

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

Long Term Cardiovascular Outcome Based on Aspirin and Clopidogrel Responsiveness Status in Young ST-Elevated Myocardial Infarction Patients

Mustafa Umut Somuncu, Ali Riza Demir, Seda Tukenmez Karakurt, Huseyin Karakurt, Turgut Karabag
.....página 138

Artigo Original - Original Article

Dislipidemia em Adolescentes Atendidos em um Hospital Universitário no Rio de Janeiro/Brasil: Prevalência e Associação

Dyslipidemia in Adolescents Seen in a University Hospital in the city of Rio de Janeiro/Brazil: Prevalence and Association

Nathalia Pereira Vizentin, Paula Mendonça Santos Cardoso, Camila Aparecida Gomes Maia, Isabela Perez Alves, Gabriel Lunardi Aranha, Denise Tavares Giannini
.....página 147

Minieditorial - Short Editorial

A Importância da Identificação de Fatores de Risco na Infância e Adolescência

The Importance of Identifying Risk Factors in Childhood and Adolescence

Ana Paula Marte Chacra
.....página 152

Artigo Original - Original Article

O Efeito do Alho e de Exercícios Físicos Voluntários na Angiogênese Cardíaca no Diabetes: O Papel do miRNA-126 e do miRNA-210

The Effect of Garlic and Voluntary Exercise on Cardiac Angiogenesis in Diabetes: The Role of MiR-126 and MiR-210

Roya Naderi, Gisou Mohaddes, Mustafa Mohammadi, Alireza Alihemmati, Amirmahdi Khamaneh, Rafighe Ghyasi, Rana Ghaznavi

.....página 154

Minieditorial - Short Editorial

Exercício e Modulação de MicroRNA do Alho Envolvidos na Cardiopatia Diabética

Exercise and Garlic Modulate microRNAs Involved in Diabetic Cardiopathy

Aline Regina Ruiz Lima
.....página 163

Artigo Original - Original Article

Ponto de Corte para Adesão Satisfatória do Questionário de Restrição de Sódio na Dieta em Pacientes com Insuficiência Cardíaca

Cut-Point for Satisfactory Adherence of the Dietary Sodium Restriction Questionnaire for Patients with Heart Failure

Karina Sanches Machado d'Almeida, Sofia Louise Santin Barilli, Gabriela Corrêa Souza, Eneida Rejane Rabelo-Silva
.....página 165

Minieditorial - Short Editorial

Avaliando a Adesão à Restrição de Sódio na Insuficiência Cardíaca

Evaluating Sodium Restriction in Heart Failure

Pedro Pimenta de Mello Spinetti
.....página 171

Artigo Original - Original Article

Os Efeitos da Trimetazidina no Prolongamento do Intervalo QT e na Hipertrofia Cardíaca em Ratos Diabéticos

The Effects of Trimetazidine on QT-interval Prolongation and Cardiac Hypertrophy in Diabetic Rats

Fatemeh Ramezani-Aliakbari, Mohammad Badavi, Mahin Dianat, Seyed Ali Mard, Akram Ahangarpour
.....página 173

Minieditorial - Short Editorial

Efeitos Cardíacos da Trimetazidina em Ratos Diabéticos

Cardiac Effects of Trimetazidine in Diabetic Rats

Alfredo J. Mansur
.....página 179

Artigo Original - Original Article

Avaliação de Fibras de Colágeno, MMP2, MMP9, 8-OH-Dg e Apoptose na Aorta de Ratas LDL Nocaute Ovariectomizadas Submetidas a Exercício Aeróbico

Evaluation of Collagen Fibers, MMP2, MMP9, 8-OHdG and Apoptosis in the Aorta of Ovariectomized LDL Knockout Mice Submitted to Aerobic Exercise

Laura Beatriz M. Maifrino, Nathalia E. A. de Lima, Mara R. Marques, Clever G. Cardoso, Lidiane B. de Souza, Tabata de Carvalho Tomé, Hananiah Tardivo Quintana, Flavia de Oliveira, Beatriz da Costa Aguiar Alves Reis, Fernando Luiz Affonso Fonseca
.....página 180

Comunicação Breve - Brief Communication

Análise do Metabolismo do Ferro na Cardiomiopatia Chagásica Crônica

Analysis of Iron Metabolism in Chronic Chagasic Cardiomyopathy

Carla Paixão Miranda, Fernando Antônio Botoni, Maria do Carmo Pereira Nunes, Manoel Otávio da Costa Rocha
.....página 189

Artigo de Revisão - Review Article

O ano de 2018 em Cardiologia: Uma visão geral da ABC Cardiol e RPC

The Year in Cardiology 2018: ABC Cardiol and RPC at a glance

Ricardo Fontes-Carvalho, Glaucia Maria Moraes de Oliveira, Lino Gonçalves, Carlos Eduardo Rochitte
.....página 193

Ponto de Vista - Viewpoint

Diagnóstico Precoce da Endocardite Infecçiosa: Desafios para um Prognóstico Melhor

Early Diagnosis and Treatment in Infective Endocarditis: Challenges for a Better Prognosis

Daniely Iadocico Sobreiro, Roney Orismar Sampaio, Rinaldo Focaccia Siciliano, Calila Vieira Andrade Brazil, Carlos Eduardo de Barros Branco, Antônio Sergio de Santis Andrade Lopes, Flávio Tarasoutchi, Tânia Mara Varejão Strabelli
.....página 201

Correlação Anatomoclínica - Anatomopathological Correlation

Caso 1/2019 - Homem de 51 Anos com Hipertensão Arterial, Dissecção de Aorta e Insuficiência Valvar Aórtica, Além de Insuficiência Cardíaca de Curso não Alterado após Intervenção Cirúrgica

Case 1/2019 – A 51-year-old Man with Arterial Hypertension, Aortic Dissection and Aortic Valve Regurgitation, in addition to Heart Failure with Unchanged Clinical Course After Surgical Intervention

Desiderio Favarato e Vera Demarchi Aiello

.....página 204

Relato de Caso - Case Report

Grande Fístula Bilateral da Artéria Coronária: 10 anos de Seguimento em Tratamento Clínico

Large Bilateral Coronary Artery Fistula: 10-year follow-up in Clinical Treatment

Rodrigo Melo Kulchetscki, Luka David Lechinewski, Luciana Oliveira Cascaes Dourado, Whady Armindo Hueb, Luiz Antonio Machado César

.....página 211

Errata - Erratum

.....página 214



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
- Glaucia Maria M. de Oliveira – Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ – Brasil
- Hans Fernando R. Dohmann, AMIL – ASSIST. MEDICA INTERNACIONAL LTDA., Rio de Janeiro, RJ – Brasil
- Humberto Villacorta Junior – Universidade Federal Fluminense (UFF), Rio de Janeiro, RJ – Brasil
- Ines Lessa – Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA – Brasil
- Iran Castro – Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul (IC/FUC), Porto Alegre, RS – Brasil
- Jarbas Jakson Dinkhuysen – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia/Fundação Adib Jatene (IDPC/FAJ), São Paulo, SP – Brasil
- João Pimenta – Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (IAMSP), São Paulo, SP – Brasil
- Jorge Ilha Guimarães – Fundação Universitária de Cardiologia (IC FUC), Porto Alegre, RS – Brasil
- José Antonio Franchini Ramires – Instituto do Coração InCor Hc Fmusp (INCOR), São Paulo, SP – Brasil
- José Augusto Soares Barreto Filho – Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, SE – Brasil
- José Carlos Nicolau – Instituto do Coração (InCor), São Paulo, SP – Brasil
- José Lázaro de Andrade – Hospital Sírio Libanês, São Paulo, SP – Brasil
- José Pérciles Esteves – Hospital Português, Salvador, BA – Brasil
- Leonardo A. M. Zornoff – Faculdade de Medicina de Botucatu Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP), Botucatu, SP – Brasil
- Leopoldo Soares Piegas – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia/Fundação Adib Jatene (IDPC/FAJ) São Paulo, SP – Brasil
- Lucia Campos Pellanda – Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (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/GECETI – Luiz Bezerra Neto

DCC/GECON – Roberto Kalil Filho

DEIC/GEICPED – Estela Azeka

DCC/GEMCA – Roberto Esporcatte

DEIC/GEMIC – Fabio Fernandes

DCC/GERTC – Juliano de Lara Fernandes

DEIC/GETAC – Sílvia Moreira Ayub Ferreira

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Volume 112, Nº 2, Fevereiro 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: comercialsp@cardiol.br

Produção Editorial

SBC – Tecnologia da Informação e

Comunicação

Núcleo Interno de Publicações

Produção Gráfica e Diagramação

Graphic Design

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

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

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



Filiada à Associação
Médica Brasileira

APOIO



Ministério da
Educação

Ministério da
Ciência e Tecnologia



Sedentarismo no Brasil e na Suécia – Diferentes Países, Problema Semelhante

Physical Inactivity in Brazil and Sweden - Different Countries, Similar Problem

Ricardo Stein¹ e Mats Börjesson²

Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS),¹ Porto Alegre, RS – Brasil

Department of Neuroscience and Physiology, Center for Health and Performance, Göteborg University & Sahlgrenska University Hospital/Ostra,² Gotenburgo – Suécia

O sedentarismo é um dos principais fatores de risco para doenças não transmissíveis, tais como doenças cardiovasculares, depressão, câncer de mama e de cólon, e diabetes tipo 2. É a quarta principal causa de mortes no mundo.¹ Indivíduos pouco ativos apresentam um risco de 20% a 30% maior de morte em comparação a indivíduos fisicamente ativos. Foram desenvolvidas recomendações internacionais quanto à prática de atividade física (AF), incluindo um mínimo de 150 minutos de exercício aeróbico de intensidade moderada, preferencialmente dividida em 5 dias por semana por no mínimo 30 minutos.^{2,3} Apesar de a maioria dos pesquisadores concordarem que o sedentarismo esteja aumentando em todo o mundo, o cumprimento ou não das recomendações sobre a prática da AF é variável entre estudos e entre países.⁴ A principal razão para esse fato é que em estudos mais antigos, o nível de AF era relatado pelo próprio indivíduo, o que levava à sua superestimação. Contudo, quando a medida de AF é validada por métodos mais objetivos, tais como a acelerometria,⁵ o número de indivíduos sedentários aumenta. Vale ressaltar, no entanto, que as recomendações atuais são elaboradas com base no nível de AF relatado pelo indivíduo.

Por exemplo, em um estudo, um em cada quatro indivíduos adultos não era fisicamente ativo o suficiente, e mais de 80% dos adolescentes em todo o mundo foi considerado insuficientemente ativo. Um dado interessante foi que adolescentes do sexo feminino eram menos ativas que os do sexo masculino, sendo que 84% vs. 78% não atingiram as recomendações da Organização Mundial de Saúde (OMS).³

De acordo com o Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos (*US Department of Health and Human Services*), somente cerca de um terço dos adultos e um quinto dos adolescentes seguem as novas diretrizes de AF para a população americana, divulgada durante a conferência da *American Heart Association* de 2018.⁶

A Suécia e o Brasil apresentam o mesmo problema?

Níveis baixos ou decrescentes de AF normalmente correspondem a um produto interno bruto elevado ou em

crescimento. Nos países ricos, 26% dos homens e 35% das mulheres eram insuficientemente ativos, em comparação a 12% dos homens e 24% das mulheres em países de baixa renda.⁴ Essa diferença deve-se, em parte, à falta de AF nos horários de lazer e comportamentos sedentários em casa e no trabalho. O uso aumentado de carros, ônibus e trens contribui para o sedentarismo e, ainda, o medo da violência, a poluição, o tráfego intenso, e a falta de estacionamentos, calçadas e infraestrutura para esportes e recreação desmotivam as pessoas a serem mais ativas fisicamente.

Existe uma divisão socioeconômica em relação aos níveis de AF na Europa; o Eurobarômetro (https://ec.europa.eu/sport/news/2018/new-eurobarometer-sport-and-physicalactivity_en), uma série de pesquisas que se baseiam em níveis de AF e de prática de esportes relatados, mostra que 91% dos suecos de todas as idades, e apenas 22% dos búlgaros reportam fazer exercício físico. Populações de países industrializados do norte e oeste da Europa tendem a praticar mais exercícios e atividades esportivas em comparação a de países do sudeste europeu. Tal fato, de certa forma, ilustra a conhecida diferença socioeconômica, em que um maior nível educacional está associado com mais tempo sentado, mas também com maior assiduidade em academias e melhor condicionamento físico, típico do norte europeu, em contraste com outros países daquele continente.

No Brasil, desde 2002, a taxa de sedentarismo aumentou mais de 15%, e dados de 2016 indicam que mais de 47% dos brasileiros são sedentários.⁷ Um dado interessante é que, na Suécia, a relação entre o status socioeconômico e o nível de AF pode ser observada nas principais cidades. Populações vivendo em áreas mais pobres apresentam mais tempo sentadas, menor nível de AF e menor condicionamento físico.⁸ Assim, algumas populações mais vulneráveis, muitas vezes fora da força de trabalho, terão os piores padrões de AF e estarão em grande risco de não serem saudáveis no futuro. Populações de países industrializados já passam muito tempo sentadas e são propensas a serem sedentárias no futuro.³ No entanto, espera-se que o tempo de sedentarismo aumente consideravelmente em países em desenvolvimento, tais como a Índia, a qual permaneceu fisicamente ativa até hoje, mas que já mostrou uma tendência de apresentar aumento no tempo sentado.⁴

Palavras-chave

Estilo de Vida; Aptidão Física; Exercício.

Correspondência: Ricardo Stein •

João Caetano, 20/402. CEP 90470-260, Petrópolis, Porto Alegre, RS – Brasil
E-mail: rstein@cardiol.br, kuqui.r@gmail.com

DOI: 10.5935/abc.20190010

O que podemos fazer?

Apesar de o Brasil e a Suécia apresentarem estatísticas muito diferentes, esses países têm um problema similar.⁸ É necessário desenvolver e implementar métodos para

aumentar a AF na população geral e nos serviços de saúde, o que tem sido realizado nos últimos anos. O sistema de saúde precisa encarar o problema crescente das doenças relacionadas ao estilo de vida, tanto no Brasil quanto na Suécia. O tradicional e simples aconselhamento de médico para paciente, orientando-o a ser mais ativo fisicamente, tem mostrado efeito limitado. Um programa com delineamento mais complexo é o programa sueco de prescrição de AF, o *Physical Activity on Prescription (PAP)*. Uma recente revisão sistemática⁹ mostrou que o PAP aumentou o nível de AF em pacientes sedentários. O programa consiste na prescrição individualizada de exercício, usando o livro FYSS (www.fyss.se) como referência, o qual descreve as melhores prescrições de exercício, baseadas em evidência, para cerca de 40 doenças. No programa, a prescrição de exercício é seguida nos serviços de saúde, assim como qualquer outro tratamento médico oferecido ao paciente. O livro sueco FYSS foi recentemente traduzido para inglês e vietnamita, como parte de uma campanha nacional vietnamita para implementar o PAP. A comunidade europeia apoia um projeto para expandir o PAP sueco para nove países da União Europeia nos próximos três anos. Iniciativas similares são necessárias no Brasil e na Suécia,

para superar o desafio futuro do sedentarismo e aumento de doenças relacionadas ao estilo de vida.

Conclusão

As doenças não transmissíveis são muito prevalentes e sua frequência aumenta com o envelhecimento populacional. Nesse cenário, uma ação urgente é necessária. No Brasil, as barreiras ainda não foram quebradas e o preço do sedentarismo a se pagar será ainda maior nos próximos anos. Nesse contexto, os brasileiros deveriam aprender com os suecos, que já deram os primeiros passos, apesar de ainda estarem longe do ideal.

Pesquisa de alta qualidade é necessária para promover bom condicionamento cardiorrespiratório em longo prazo. Paralelamente, são necessários programas sustentáveis e viáveis para reduzir os índices de sedentarismo, objetivando assim diminuir a incidência das doenças não transmissíveis e melhorar a saúde global.

Finalmente, o governo, os representantes políticos e a comunidade científica precisam ajudar a construir sociedades em que a escolha de ser fisicamente ativo não seja apenas saudável, mas também agradável, acessível e segura.

Referências

1. Kohl WH, Craig LC, Lambert VE, Inoue S, Alkandari RJ, Leetongin G, et al. The pandemic of physical inactivity: global action for public health. *Lancet*. 2012;380(9838):294-305.
2. Andersen LB, Mota J, Di Pietro L. Update on the global pandemic of physical inactivity. *Lancet*. 2016;388(10051):1255-6.
3. World Health Organization (WHO). *Global Recommendations on Physical Activity for Health*. Geneva;2012.
4. Althoff T, Sosič R, Hicks JL, King AC, Delp SL, Leskovec J. Large-scale physical activity data reveal worldwide activity inequality. *Nature*. 2017;547(7683):336-9.
5. Ekblom Ö, Ekblom-Bak E, Bolam KA, Schmidt C, Söderberg S, Bergström G, et al. Concurrent and predictive validity of physical activity measurement items currently used in clinical settings- data from SCAPIS pilot study. *BMJ Public Health*. 2015; Sep 28;15:978.
6. Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM, Carlson SA, Fulton JE, Galuska DA, et al. The Physical Activity Guidelines for Americans. *JAMA*. 2018;320(19):2020-8.
7. Guthold R, Stevens GA, Riley LM, Bull FC. Worldwide trends in insufficient physical activity from 2001 to 2016: a pooled analysis of 358 population-based surveys with 1.9 million participants. *Lancet Global Health* 2018;6:e1077-86.
8. Lindgren M, Börjesson M, Ekblom Ö, Bergström G, Lappas G, Rosengren A. Physical activity pattern, cardiorespiratory fitness, and socioeconomic status in the SCAPIS pilot trial - A cross-sectional study. *Prev Med Rep*. 2016 Dec;4:44-9.
9. Onerup A, Arvidsson D, Blomqvist Å, Daxberg E-L, Jivegård L, Jonsdottir IH, et al. Physical activity on prescription in accordance with the Swedish model increases physical activity: a systematic review. *Br J Sports Med*. 2018;0:1-7.



Estudo de Perfusão Miocárdica em Obesos sem Doença Cardíaca Isquêmica Conhecida

Study of Myocardial Perfusion in Obese Individuals without Known Ischemic Heart Disease

Tufi Dippe Jr.,¹ Cláudio Leinig Pereira da Cunha,¹ Rodrigo Julio Cerci,² Arnaldo Lafitte Stier Jr.,² João Vicente Vítola²

Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná,¹ Curitiba, PR – Brasil

Clínica Quanta Diagnóstico e Terapia,² Curitiba, PR – Brasil

Resumo

Fundamento: A obesidade associa-se a um risco aumentado de diabetes *mellitus* do tipo 2 (DM), doença cardíaca isquêmica (DCI) e mortalidade cardiovascular. Vários estudos demonstraram o valor diagnóstico e prognóstico da cintilografia de perfusão miocárdica com tomografia computadorizada por fóton único (CPM-SPECT) na avaliação de pacientes com suspeita de DCI, inclusive na população de obesos. Dados sobre fatores de risco clínicos, e sua associação com perfusão miocárdica anormal em obesos, são escassos na população brasileira.

Objetivo: Determinar quais são os fatores associados à anormalidade de perfusão miocárdica em obesos sem DCI conhecida.

Métodos: Estudamos pacientes obesos sem DCI conhecida que foram encaminhados para avaliação por CPM-SPECT entre janeiro de 2011 até dezembro de 2016. Variáveis clínicas e resultados da CPM-SPECT foram obtidos de forma sistematizada. A distribuição das variáveis contínuas foi avaliada utilizando-se os testes de Shapiro-Wilk e Shapiro-Francia. Utilizou-se o teste t de Student não pareado para comparar as médias das variáveis contínuas com distribuição normal, e o teste do Chi quadrado para análise das variáveis binomiais. Considerou-se o valor de $p < 0,05$ como estatisticamente significativo. A associação das variáveis clínicas para a presença de anormalidade de perfusão miocárdica foi determinada por análise de regressão logística univariada e multivariada, calculando-se e apresentando-se os respectivos odds ratios (OR) e intervalos de confiança (IC) de 95%.

Resultados: A amostra do estudo foi de 5.526 pacientes obesos. O índice de massa corporal médio dos nossos pacientes foi de $33,9 \pm 3,7$ kg/m², 31% eram portadores de DM, e anormalidades de perfusão foram observadas em 23% do total da amostra. Os fatores associados à anormalidade de perfusão miocárdica, após análise multivariada, foram: idade (OR: 1,02, IC 95%: 1,01-1,03, $p < 0,001$), DM (OR: 1,57, IC 95%: 1,31-1,88, $p < 0,001$), presença de angina típica antes do exame (OR: 2,45, IC 95%: 1,82-3,31, $p < 0,001$), necessidade de utilização de protocolo com estresse farmacológico (OR: 1,61, IC 95%: 1,26-2,07, $p < 0,001$), menor esforço físico avaliado em equivalentes metabólicos durante o teste ergométrico (OR: 0,89, IC 95%: 0,85-0,94, $p < 0,001$) e menor fração de ejeção do ventrículo esquerdo após estresse (OR: 0,989, IC 95%: 0,984-0,994, $p < 0,001$).

Conclusão: Os fatores associados à anormalidade de perfusão miocárdica em pacientes obesos sem DCI conhecida foram idade, DM, presença de angina típica, disfunção ventricular e incapacidade para o estresse físico como variáveis clínicas, além da capacidade funcional durante o estresse físico. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(2):121-128)

Palavras-chave: Obesidade; Diabetes Mellitus; Cintilografia de Perfusão Miocárdica; Doença Arterial Coronariana.

Abstract

Background: Obesity is associated with an increased risk of type 2 diabetes mellitus (DM), ischemic heart disease (IHD) and cardiovascular mortality. Several studies have demonstrated the diagnostic and prognostic value of single photon computed tomography-myocardial perfusion scintigraphy (SPECT-MPI) in the evaluation of patients with suspected IHD, including in obese population. Data on clinical risk factors and their association with abnormal myocardial perfusion in obese patients are scarce in the Brazilian population.

Objective: To determine the factors associated with abnormal myocardial perfusion in obese individuals without known IHD.

Methods: We studied obese patients without known IHD who were referred for evaluation through SPECT-MPI between January 2011 and December 2016. Clinical variables and results of SPECT-MPI were obtained systematically. The distribution of continuous variables was assessed using the Shapiro-Wilk and Shapiro-Francia tests. We used the unpaired Student t test to compare the means of continuous variables with normal distribution and the Chi Square test for binomial variables analysis. A p value < 0.05 was considered statistically significant. The association of the clinical variables for the presence of factors associated with abnormal myocardial perfusion was determined by univariate and multivariate logistic regression analysis, and respective odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI).

Results: The study sample consisted of 5,526 obese patients. Mean body mass index (BMI) of our patients was 33.9 ± 3.7 kg/m², 31% had DM, and myocardial perfusion abnormalities was observed in 23% of the total sample. The factors associated with abnormal myocardial perfusion on multivariate analysis were: age (OR: 1.02, 95% CI 1.01-1.03, $p < 0.001$), DM (OR: 1.57, 95% CI 1.31-1.88, $p < 0.001$), typical angina before the test (OR: 2.45, 95% CI: 1.82-3.31, $p < 0.001$), need for pharmacologic stress test (OR: 1.61, 95% CI: 1.26-2.07, $p < 0.001$), less physical effort evaluated in metabolic equivalents (METs) during the exercise treadmill test (OR: 0.89, 95% CI: 0.85-0.94, $p < 0.001$) and a lower post-stress left ventricular ejection fraction after stress (LVEF; OR: 0.989, 95% CI: 0.984-0.994, $p < 0.001$).

Conclusion: The factors associated with abnormal myocardial perfusion in obese patients without known IHD were age, DM, presence of typical angina, ventricular dysfunction, and inability to undergo physical stress as clinical variables, in addition to functional capacity during physical stress. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(2):121-128)

Keywords: Obesity; Diabetes Mellitus; Myocardial Perfusion Scintigraphy; Coronary Artery Disease.

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

Correspondência: Tufi Dippe Jr. •

Rua Rocha Pombo, 920 apto. 501. CEP 80530-290, Juvevê, Curitiba, PR – Brasil

E-mail: tufidippejr@gmail.com, tufidippejr@bol.com.br

Artigo recebido em 25/04/2018, revisado em 16/07/2018, aceito em 23/07/2018

Introdução

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define obesidade como a presença de um índice de massa corporal (IMC) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$.¹ Em 2016, mais de 1,9 bilhões de pessoas apresentavam excesso de peso, sendo que mais de 650 milhões eram obesas.²

No Brasil, a pesquisa Vigitel (Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico) do Ministério da saúde, realizada em 2016, revelou que 53,8% dos brasileiros adultos estavam acima do peso ideal. A proporção de pessoas obesas com mais de 18 anos de idade era de 18,9%.³

A obesidade é um fator de risco independente de doença cardiovascular. Além disso, aumenta a incidência de fatores de risco tradicionais, como a hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes *mellitus* do tipo 2 (DM) e dislipidemias, implicando em uma maior incidência da doença cardíaca isquêmica (DCI), aumento da mortalidade cardiovascular, mortalidade total e risco de morte súbita.⁴⁻⁶ Estudos de coorte apontam que a obesidade também é um fator de risco independente para o desenvolvimento da doença arterial coronariana (DAC).⁷⁻⁹

Vários estudos demonstraram o valor diagnóstico e prognóstico da cintilografia de perfusão miocárdica com tomografia computadorizada por fóton único (CPM-SPECT) em pacientes com suspeita ou DCI estabelecida,¹⁰⁻¹² inclusive na população de pacientes obesos.¹³⁻¹⁵ No entanto, as informações sobre os fatores preditivos de CPM-SPECT anormal em obesos do nosso meio são escassas.

O objetivo desse estudo foi determinar quais são os fatores associados à CPM-SPECT anormal em uma grande população de obesos sem DCI conhecida.

Métodos

Pacientes

No período de janeiro de 2011 até dezembro de 2016, estudamos pacientes obesos sem DCI conhecida submetidos à CPM-SPECT.

As seguintes informações clínicas foram obtidas de forma prospectiva por meio de um questionário padrão: idade, sexo, peso, altura, IMC, sintomas antes do exame (dor típica, dor atípica, ausência de dor e cansaço), história cardiológica prévia (cineangiogramia, infarto agudo do miocárdio, cirurgia de revascularização miocárdica e angioplastia coronariana), HAS, DM, dislipidemia, tabagismo, uso de medicamentos e história familiar de DCI.

Em relação à CPM-SPECT, analisamos a modalidade de estresse utilizado durante o exame: teste ergométrico (TE) isolado, estresse farmacológico isolado ou protocolo combinado (TE e estresse farmacológico). Nos casos de estresse físico, o esforço realizado foi quantificado por meio de equivalentes metabólicos (METs). Os resultados dos padrões de perfusão miocárdica (normal, isquemia, fibrose ou fibrose e isquemia associada) e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) após estresse também foram analisados.

Todos os exames foram adquiridos em gama-câmara CardioMD (Philips, Milpitas, CA, EUA) ou Vertex (ADAC, Milpitas, CA, EUA). As imagens foram revisadas logo após a aquisição, e sempre foi realizada uma nova imagem na posição prona quando havia dúvida quanto à presença de artefato, principalmente diafragmático. Tanto o laudo final como a modalidade do defeito de perfusão miocárdica levaram em conta ambas aquisições das imagens.

Análise estatística

Todas as variáveis contínuas são apresentadas como médias e desvios padrões, e todas as variáveis categóricas como valor absoluto e porcentagem. Para a avaliação da distribuição de todas as variáveis contínuas, utilizamos os testes de Shapiro-Wilk e Shapiro-Francia para determinar a normalidade.

Utilizamos o teste *t* de Student não pareado para comparar as médias das variáveis contínuas com distribuição normal e o teste do Chi quadrado para análise das variáveis binomiais. Considerou-se o valor de $p < 0,05$ como estatisticamente significativo.

A associação das variáveis clínicas, tipo de estresse empregado e função ventricular esquerda com a presença de CPM-SPECT anormal, foi determinada por análise de regressão logística univariada, seguida de análise multivariada. Calculou-se então os respectivos odds ratios (OR) e intervalos de confiança de 95%.

Todas as análises foram realizadas com o auxílio de software específico Stata Statistical Software, Release 11 (College Station, TX: StataCorp LP).

Resultados

Características demográficas dos pacientes

No período de janeiro de 2011 a dezembro de 2016, um total de 5526 obesos foram encaminhados para avaliação por meio de CPM-SPECT. A Tabela 1 apresenta as características demográficas dos pacientes estudados.

Características demográficas dos pacientes de acordo com o gênero

A amostra total dos pacientes obesos era composta de 2921 mulheres e 2605 homens. A Tabela 2 apresenta as características demográficas dos pacientes de acordo com o gênero.

Distribuição dos pacientes de acordo com o IMC

A maioria dos pacientes (70,2%) apresentavam obesidade grau I. A tabela 3 apresenta a distribuição dos pacientes de acordo com o IMC.

Percentual de anormalidade de perfusão de acordo com o IMC

Entre os 5526 pacientes obesos, não observamos uma diferença estatisticamente significativa em relação ao percentual de CPM-SPECT anormal de acordo com os níveis de IMC. A figura 1 mostra o percentual de CPM-SPECT anormal de acordo com o IMC.

Tabela 1 – Características demográficas dos pacientes com índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m² e sem doença cardíaca isquêmica conhecida

Características	Média (desvio padrão) ou número (porcentagem)
Idade (anos)	59,4 (12,2)
IMC em kg/m	33,9 (3,7)
Sexo masculino	2605 (47,1%)
DM	1727 (31,5%)
HAS	4106 (74,3%)
História familiar de DCI	1081 (19,5%)
Tabagismo	466 (8,4%)
Dislipidemia	2996 (54,2%)
Sintomas antes do exame	
Assintomático	2996 (55,0%)
Angina atípica	1210 (22,3%)
Angina típica	362 (6,6%)
Cansaço	878 (16,1%)
Protocolo de estresse	
Físico	3576 (64,7%)
Farmacológico	1950 (35,3%)
Esforço físico em METs	8,52 (2,37)
FEVE em %	59,2 (17,6)
FEVE maior que 50%	4821 (92,9%)
FEVE de 30 até 49%	330 (6,4%)
FEVE menor que 30%	38 (0,7%)
CPM-SPECT anormal	1288 (23,3%)
Isquemia isolada	1228 (22,2%)
Isquemia maior que 10% do VE	74 (1,3%)
Fibrose isolada	22 (0,4%)
Fibrose e isquemia associada	38 (0,7%)

IMC: índice de massa corporal; DM: diabetes mellitus; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DCI: doença cardíaca isquêmica; METs: equivalentes metabólicos; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo pós-esforço; CPM-SPECT: cintilografia de perfusão miocárdica- single photon emission tomography; VE: ventrículo esquerdo.

Fatores associados à anormalidade de perfusão miocárdica

Após análise univariada, observamos que os fatores associados à anormalidade de perfusão miocárdica foram a idade (OR: 1,04, IC 95%: 1,04-1,05, $p < 0,001$), sexo feminino (OR: 1,18, IC 95%: 1,18-1,21, $p < 0,001$), DM (OR: 1,96, IC 95%: 1,72-2,23, $p < 0,001$), HAS (OR: 1,79, IC 95%: 1,53-2,10, $p < 0,001$), dislipidemia (OR: 1,19, IC 95%: 1,04-1,34, $p < 0,008$), presença de angina típica (OR: 1,96, IC 95%: 1,55-2,48, $p < 0,001$) ou cansaço (OR: 1,29, IC 95%: 1,08-1,54, $p = 0,004$) antes do exame, menor duração média do esforço físico em minutos durante o TE (OR: 0,81, IC 95%: 0,78-0,84, $p < 0,001$) e menor FEVE média (OR: 0,996, IC 95%: 0,993-0,999, $p < 0,041$).

Após análise multivariada (Tabela 4), idade, presença de angina típica antes do exame, necessidade de utilização de protocolo com estresse farmacológico, menor esforço físico avaliado em METs, e menor FEVE após estresse associaram-se à anormalidade de perfusão miocárdica.

Discussão

Nosso estudo revela uma forte associação entre obesidade e outros fatores de risco cardiovascular. Sabemos que obesidade leva à resistência insulínica, HAS, dislipidemia, aumento de marcadores inflamatórios, tromboembolismo e apneia do sono, conhecidos fatores de risco para DAC.⁴ A obesidade é um importante fator na patogênese e progressão da DAC, havendo uma relação quase linear entre IMC e risco de DAC a partir de um valor acima de 25 kg/m².⁷

Xingping et al.,¹² avaliaram a relação entre o IMC e o valor prognóstico da CPM-SPECT em 2096 obesos sem DAC conhecida (idade média de 62 \pm 12 anos). Os autores observaram uma elevada prevalência de DM, dislipidemias e HAS: 22%, 47% e 61%, respectivamente.¹² Mais recentemente, os investigadores do The Southern Community Cohort Study examinaram a relação entre o IMC e mortalidade tardia em adultos jovens. A população de obesos ao final do período de acompanhamento foi de 6276 indivíduos (idade média de 50 \pm 7,8 anos). Nesse grupo, os autores também observaram uma elevada prevalência de fatores de risco associados: DM em 35,9%, dislipidemias em 38,8%, e HAS em 66,4%.^{13,14}

A Organização Mundial de Saúde (OMS) acredita que o sobrepeso e a obesidade sejam responsáveis por 44% do risco de desenvolvimento de DM.¹ A *International Diabetes Federation* (IDF) estima uma prevalência de DM no Brasil entre 10 a 12% da população adulta, totalizando mais de 14,5 milhões de diabéticos em nosso país. Além disso, a IDF projeta um aumento de 60% nos novos casos de DM na América Latina nos próximos 15 anos.¹⁵

O estudo DIAD (*Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics*) avaliou se a detecção de isquemia miocárdica silenciosa poderia reduzir eventos cardiovasculares em pacientes com diabetes assintomáticos. Um total de 1123 pacientes foram randomizados para serem submetidos, ou não, à CPM-SPECT. Após seguimento médio de 4,8 anos, os autores não observaram diferenças significativas em relação à taxa de eventos entre os dois grupos.¹⁶ A presença de DM implica em significativo aumento do risco cardiovascular, bem como maior utilização de métodos diagnósticos, incluindo o uso racional da medicina nuclear.¹⁷⁻¹⁹

Um percentual significativo de nossos pacientes (55%) era assintomático antes do exame, sendo que esse percentual foi maior entre os homens. A elevada proporção de obesos assintomáticos em nossa amostra pode ser justificada por vários motivos: estratificação de eventos futuros em pacientes considerados de alto risco cardiovascular, exames cardiológicos prévios alterados ou inconclusivos, pacientes encaminhados para avaliação pré-operatória, ou ainda, a presença de certas anormalidades eletrocardiográficas que limitam a realização do TE (bloqueio do ramo esquerdo, ritmo de marcapasso artificial ou pré-excitação ventricular).^{20,21}

Tabela 2 – Características demográficas dos pacientes de acordo com o gênero

	Homens n = 2605	Mulheres n = 2921	Valor de p
Idade; média (DP)	56,7(11,8)	61,7(12)	< 0,0001
ÍMC em kg/m ² ; média (DP)	33,6(4,1)	34,2(3,3)	< 0,0001
DM; n (%)	773 (29,7)	954 (32,7)	0,02
HAS; n (%)	1843 (70,7)	2263 (77,5)	< 0,001
História familiar de DCI; n (%)	429 (16,5)	652 (22,3)	< 0,001
Tabagismo; n (%)	270 (10,4)	196 (6,7)	< 0,001
Dislipidemia; n (%)	1369 (52,5)	1627 (55,7)	0,02
Sintomas antes do exame; n (%)			< 0,001
Assintomático	1701 (65,8)	1295 (45,2)	
Angina atípica	433 (16,7)	777 (27,2)	
Angina típica	108 (4,2)	254 (8,9)	
Cansaço	343 (13,3)	535 (18,7)	
Protocolo do estresse; n (%)			< 0,001
Físico	1895 (72,7)	1681 (57,5)	
Farmacológico	710 (27,3)	1240 (42,5)	
Esforço físico em METs; média (DP)	8,7 (2,2)	6,8 (2,1)	< 0,0001
FEVE em %; média (DP)	54,1 (18,4)	63,9 (15,5)	0,04
FEVE; n (%)			< 0,0001
FEVE maior que 50%	2126 (89,4)	2695 (95,9)	
FEVE de 30 a 49%	227 (9,5)	103 (3,7)	
FEVE menor que 30%	25 (1,0)	13 (0,5)	
CPM-SPECT anormal; n (%)	475 (18,2)	813 (27,8)	< 0,001
Isquemia	436 (16,7)	792 (27,1)	
Isquemia maior que 10% do VE	45(1,7)	29 (0,9)	0,017
Fibrose	13 (0,5)	9 (0,3)	
Fibrose e isquemia associada	26 (1)	12 (0,4)	

Dados apresentados como médias (DP), números absolutos ou percentagem de pacientes. IMC: índice de massa corporal; DM: diabetes mellitus; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DCI: doença cardíaca isquêmica; METs: equivalentes metabólicos; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo após estresse; CPM-SPECT: cintilografia de perfusão miocárdica- single photon emission tomography; VE: ventrículo esquerdo.

Tabela 3 – Distribuição dos pacientes de acordo com o índice de massa corporal

IMC Classificação	30 a 34,9 kg/m ² Obesidade grau I*	35 a 39,9 kg/m ² Obesidade grau II*	≥ 40 kg/m ² Obesidade grau III*
Número (%) de pacientes	n = 3.880 (70,2%)	n = 1.207 (21,8%)	n = 439 (7,9%)

IMC: índice de massa corporal. * Organização Mundial de Saúde¹

No cenário da avaliação pré-operatória, a III Diretriz de Avaliação Perioperatória da Sociedade Brasileira de Cardiologia sugere que as indicações da CPM-SPECT seriam semelhantes às do TE, isto é, pacientes com estimativa de risco intermediário de complicações submetidos à cirurgia vascular, mas sem condições cardiovasculares graves no perioperatório. Ainda, a CPM-SPECT seria a melhor opção nos casos de limitação física, impossibilidade de interpretação do eletrocardiograma por alteração basal do

segmento ST e naquelas situações onde o resultado do TE foi possivelmente falso positivo.²²

A decisão de investigar a presença de DCI em pacientes obesos deve ser semelhante à população em geral, e se baseia principalmente na presença de sintomas clínicos, como dor torácica e cansaço, e/ou a presença de outros fatores de risco associados. A capacidade de se exercitar, e a presença ou não de um eletrocardiograma interpretável, nos orientam em relação à escolha do método de investigação.

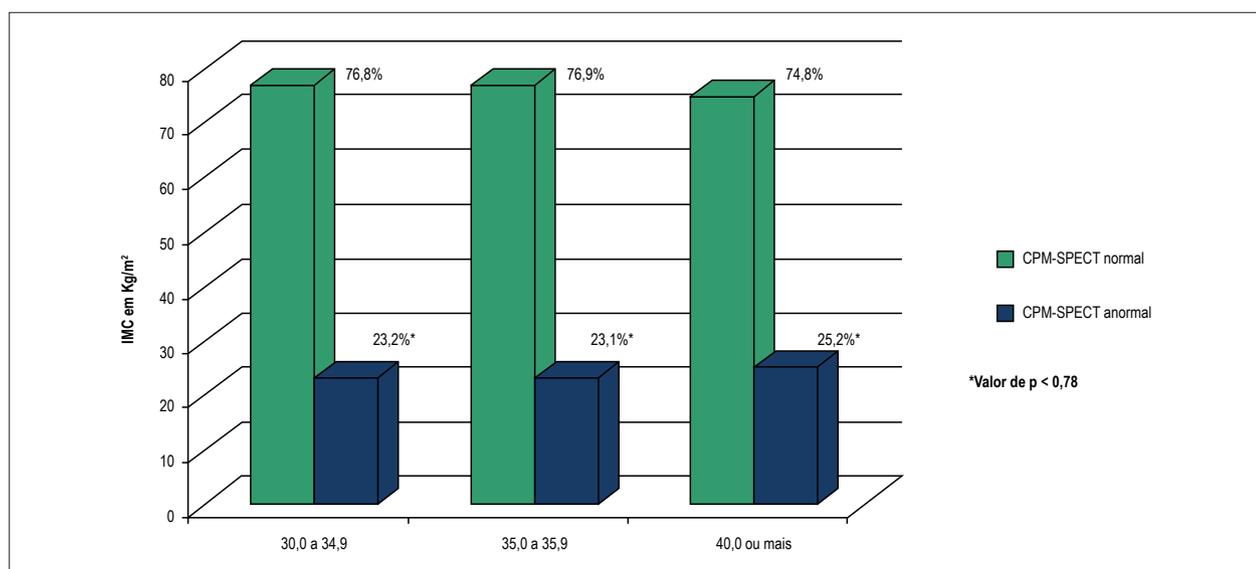


Figura 1 – Percentual de cintilografia de perfusão miocárdica - single photon emission tomography (CPM-SPECT) anormal de acordo com o índice de massa corporal dos pacientes avaliados (n = 5526); p < 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

Tabela 4 – Fatores associados à anormalidade de perfusão após análise multivariada em pacientes obesos (índice de massa corporal ≥ 30 kg/m² e sem doença cardíaca isquêmica conhecida (n = 5526)

	OR (IC95%)	Valor de p
n = 5526		
Idade; anos	1,02 (1,01 - 1,03)	< 0,001
IMC		
30 a 34,9 kg/m²	Referência	
35 a 39,9 kg/m²	0,91 (0,73 - 1,12)	0,38
≥ 40 kg/m²	0,99 (0,68 - 1,45)	0,97
Sexo masculino	0,82 (0,67 - 1,01)	0,052
Diabetes mellitus	1,57 (1,31 - 1,88)	< 0,001
Hipertensão arterial sistêmica	1,21 (0,98 - 1,50)	0,08
Dislipidemia	1,14 (0,96 - 1,36)	0,13
Sintomas antes do exame		
Assintomático	Referência	
Angina atípica	1,21 (0,97 - 1,49)	0,08
Angina típica	2,45 (1,82 - 3,31)	< 0,001
Cansaço	0,93 (0,72 - 1,20)	0,59
Protocolo do estresse; n (%)		
Físico	Referência	
Farmacológico	1,53 (1,18-1,98)	< 0,001
Esforço físico em METs	0,89 (0,85-0,93)	< 0,001
FEVE; n(%)		
FEVE maior que 50%	Referência	
FEVE de 30 a 49%	7,42 (5,3-10,4)	< 0,001
FEVE menor que 30%	10,2 (2,6-40,3)	< 0,001

IMC: índice de massa corporal; METs: equivalentes metabólicos; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo após estresse. Considerou-se o valor de p < 0,05 como estatisticamente significativo.

Obesos são mais propensos a serem testados para a presença de DCI, pois apresentam mais comumente fatores de risco associados, cansaço, baixa capacidade funcional e limitações musculoesqueléticas.^{23,24}

Um total de 35% de nossos pacientes utilizou protocolos de estresse farmacológico, sendo que esse percentual foi maior entre as mulheres do que entre os homens (42,5% versus 27,3%). Nosso achado foi semelhante aos 38% encontrados no estudo de Xingping et al.,¹² mencionado anteriormente.

Duvall et al.,²⁵ estudando o valor prognóstico e diagnóstico da CPM-SPECT em 433 obesos mórbidos, observaram que 77,4% dos pacientes utilizaram protocolos de estresse farmacológico, revelando diminuição da capacidade funcional de acordo com a progressão do IMC. A utilização de protocolos de estresse farmacológico associa-se à baixa capacidade funcional, limitações físicas não cardíacas, falta de motivação para exercitar-se, disfunção ventricular esquerda, doenças pulmonares, anormalidades no eletrocardiograma de repouso mencionadas acima, e a suspensão incorreta de certos medicamentos antes do exame (betabloqueadores, por exemplo).^{20,21}

Em relação às diferenças demográficas por gênero, as mulheres foram a maioria em nossa amostra, e apresentaram um perfil de risco cardiovascular mais grave: eram mais velhas, tinham um IMC médio mais elevado, e apresentavam maior prevalência de fatores de risco associados (DM, HAS e dislipidemias). As mulheres apresentaram percentualmente menores taxas de angina típica quando comparadas aos homens, utilizaram mais comumente protocolos de estresse farmacológico e desempenharam menor esforço físico durante o TE. O percentual de anormalidade perfusional na CPM-SPECT também foi maior nas mulheres do que nos homens (27,8% versus 18,2%).

Estudos demonstram que mulheres com diagnóstico de DAC é estabelecida em mulheres, elas tendem a ser mais velhas, apresentam doença mais difusa, e um pior prognóstico quando comparadas aos homens, incluindo uma maior mortalidade após infarto agudo do miocárdio e cirurgia de revascularização miocárdica. A utilização de métodos diagnósticos e prognósticos eficazes, incluindo a medicina nuclear, é fundamental para reduzir a morbimortalidade por DCI nesse grupo populacional específico.^{18,26} Em um trabalho realizado previamente em nosso grupo, Cerci et al.,²⁷ estudando 2250 mulheres, observaram uma forte e independente associação entre CPM-SPECT anormal e mortalidade em mulheres do Brasil.²⁷

Em nosso país, dispomos de poucas informações sobre fatores associados à anormalidade de perfusão miocárdica em pacientes obesos. Nossos dados revelaram que a idade, DM, angina típica antes do exame, utilização de protocolos com estresse farmacológico, menor intensidade do esforço físico realizado durante o TE e menor FEVE média após estresse foram os fatores associados à anormalidade perfusional. Esses achados corroboram os resultados de estudos prévios realizados com pacientes obesos e não obesos, com ou sem antecedentes de DCI. Citando novamente o estudo de Xingping et al.,¹² os fatores preditivos de mortalidade cardíaca e CPM-SPECT anormal em 2096 obesos sem DAC

conhecida foram a idade, DM, utilização de protocolos com estresse farmacológico e redução da FEVE. A maior capacidade de exercitar-se conferiu um menor risco de morte.¹⁴ Korbee et al.,¹⁵ demonstraram que a presença de CPM-SPECT anormal, idade, DM e antecedentes de insuficiência cardíaca associaram-se com eventos cardiovasculares maiores e mortalidade em obesos num período de até seis anos de acompanhamento após o exame. Essas informações já foram incorporadas por diretrizes médicas que abordam as indicações apropriadas para a utilização da cardiologia nuclear em pacientes com suspeita de DAC.²⁸

Os obesos são um grupo de maior risco para o desenvolvimento de DAC; por outro lado, tais pacientes, principalmente aqueles portadores de obesidade grave, representam um desafio para todas as formas de exames complementares que utilizam imagens do coração.^{29,30}

A obesidade pode afetar a qualidade das imagens da CPM-SPECT, reduzindo a especificidade do método pela presença de atenuação diafragmática ou aumento da atividade extracardíaca do radiotraçador. O emprego de doses maiores dos radiotraçadores, a utilização de técnicas de correção de atenuação, a aquisição de imagens pronas, entre outras estratégias, podem reduzir o número de exames falso-positivos relacionados à obesidade. O sexo masculino e a utilização de protocolo de estresse físico, por meio do emprego do TE, associam-se a melhor qualidade das imagens em pacientes obesos submetidos à CPM-SPECT.^{27,28}

A tomografia por emissão de pósitrons (PET) com rubídio-82 parece ser o método não invasivo de escolha para a avaliação diagnóstica e prognóstica de obesos com suspeita de DAC. Estima-se que a sensibilidade e especificidade da PET com rubídio-82 e da CPM-SPECT sejam de 91% e 89% e, 87% e 73%, respectivamente.³¹

Chow et al.,³² em um grande estudo multicêntrico, avaliaram o valor prognóstico (risco de mortalidade total e cardíaca) em 6037 pacientes, sendo 2016 obesos. Após um acompanhamento médio de 2,2 anos, os autores concluíram que a PET com rubídio-82 melhorou a estimativa prognóstica dos pacientes em todas as faixas de peso. A presença de uma PET normal associou-se a uma mortalidade anual muito baixa nos indivíduos com peso normal, sobrepeso ou obesidade: 0,38%, 0,43% e 0,15%, respectivamente.³²

Embora não tenhamos informações anatômicas provenientes de cineangiocoronariografia ou angiotomografia coronariana dos pacientes encaminhados para esses exames após a CPM-SPECT, acreditamos que os casos de CPM-SPECT anormal englobem um amplo espectro fisiopatológico, incluindo casos falso-positivos pela presença de artefatos, casos de DCI sem componente obstrutivo (associados à disfunção endotelial ou falência da microcirculação coronariana) e, em sua maioria, casos com a presença de DAC obstrutiva.

Limitações

Os dados de nosso estudo foram coletados de forma sistemática, utilizando um questionário padrão aplicado por técnicos de enfermagem, enfermeiras ou médicos. Logo, algumas informações sobre variáveis clínicas são provenientes de autorrelatos dos pacientes.

A maioria dos pacientes obesos não foram submetidos a técnicas de correção de atenuação, estratégia que ajuda a diminuir o percentual de casos de CPM-SPECT anormal associados à presença de artefatos (exames falso-positivos).

Nosso estudo baseou-se em variáveis fisiológicas e detecção de isquemia, logo, não temos informações anatômicas provenientes de cineangiocoronariografia ou angiotomografia das artérias coronárias dos pacientes que foram referendados para esses métodos diagnósticos após o resultado da CPM-SPECT. Desta forma, não temos como avaliar o percentual real de casos de falso-positivos ou de CPM-SPECT anormal associados à DAC obstrutiva ou de outras formas de DCI decorrente de disfunção endotelial ou falência da microcirculação coronariana.

Conclusões

Os fatores associados à perfusão miocárdica anormal em pacientes obesos sem DCI conhecida, após ajuste para as variáveis relevantes (análise multivariada), foram: idade (2% de aumento no risco para cada um ano a mais de idade), DM (57% de aumento no risco em pacientes portadores de DM), angina típica (245% de aumento no risco em pacientes com angina típica quando comparado aos assintomáticos), utilização de estresse farmacológico durante o exame (61% de aumento no risco quando comparado ao estresse físico por meio de TE), menor intensidade do esforço físico avaliado em METs (10% de redução no risco para cada MET adicional realizado durante o TE) e FEVE após estresse (1% de redução no risco para cada 1% a mais na FEVE).

Referências

1. World Health Organization (WHO). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. Geneva; 2000. (WHO Obesity Technical Report Series; 284).
2. World Health Organization. (WHO). 10 facts on obesity. 2017. [citado 2018 out 30]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
3. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. (SBEM). 2017. [citado 2018 out 30] Disponível em: <http://www.endocrino.org.br/media/uploads/PDFs/vigitel.pdf>.
4. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2006;113(6):898-918.
5. Poirier P, Eckel RH. Obesity and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2002;4(6):448-53.
6. Emerging Risk Factors Collaboration, Wormser D, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Wood AM, Pennells L, et al. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet*. 2011;377(9771):1085-95.
7. Rabkin SW, Mathewson FA, Hsu PH. Relation of body weight to development of ischemic heart disease in a cohort of young North

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Dippe Jr. T, Cunha CLP, Vítola JV; obtenção de dados: Cerci RJ, Stier Jr. AL.; análise e interpretação dos dados: Dippe Jr. T, Cunha CLP, Cerci RJ, Vítola JV; análise estatística: Cerci RJ; redação do manuscrito: Dippe Jr. T; revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Dippe Jr. T, Cunha CLP, Stier Jr. AL., Vítola JV.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não contou com nenhuma fonte de financiamento.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte da dissertação de Mestrado em Ciências da Saúde de Tufi Dippe Júnior pela Universidade Federal do Paraná.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas da UFPR sob o número de protocolo 3026. 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.

- American men after a 26 year observation period: the Manitoba Study. *Am J Cardiol*. 1977;39(3):452-8.
8. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Monson RR, et al. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med*. 1990;322(13):882-9.
9. Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med*. 2002;162(16):1867-72.
10. Schinkel AF, Bax JJ, Geleijnse ML, Boersma E, Elhendy A, Roelandt JR, et al. Noninvasive evaluation of ischemic heart disease: myocardial perfusion imaging or stress echocardiography? *Eur Heart J*. 2003;24(9):789-800.
11. Elhendy A, Schinkel AF, van Domburg RT, Bax JJ, Valkema R, Biagini E, et al. Prognostic stratification of obese patients by 99mTc-tetrofosmin myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med*. 2006;47(8):1302-6.
12. Xingping K, Shaw LJ, Hayes SW, Hachamovitch R, Abidov A, Cohen I, et al. Impact of body mass index on cardiac mortality in patients with known or suspected coronary artery disease undergoing myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(7):1418-26.
13. Korbeel, RS, Boiten HJ, Ottenhof M, Valkema R, van Domburg RT, Schinkel AF. What is the value of 99mTc-tetrofosmin myocardial perfusion imaging for the assessment of very long-term outcome in obese patients? *J Nucl Cardiol*. 2013;20(2):227-33.

14. Hirko KA, Kantor ED, Cohen SS, Blot WJ, Stampfer MJ, Signorello LB. Body mass index in young adulthood, obesity trajectory, and premature mortality. *Am J Epidemiol*. 2015;182(5):441-50.
15. International Diabetes Federation (IDF). IDF Diabetes Atlas. 8th ed. 2017. [citado 2018 out 30]. Disponível em: <http://www.diabetesatlas.org/>.
16. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, et al. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301(15):1547-55.
17. Herman WH, Zimmet P. Type 2 diabetes: an epidemic global requiring global attention and urgent action. *Diabetes Care*. 2012;35(5):943-4.
18. Shaw LJ, Butler J. Targeting priority populations to reduce disparities in cardiovascular care: health equity for all. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(4):346-8.
19. Daviglius ML, Talavera GA, Avilés-Santa ML, Allison M, Cai J, Criqui MH, et al. Prevalence of major cardiovascular risk factors and cardiovascular diseases among Hispanic/Latino individuals of diverse backgrounds in the United States. *JAMA*. 2012;308(17):1775-84.
20. Henzlova MJ, Duvall WL, Einstein AJ, Travin MI, Verberne HJ. ASNC imaging guidelines for SPECT nuclear cardiology procedures: stress, protocols, and tracers. *J Nucl Cardiol*. 2016;23(3):606-39.
21. Zaret B, Beller G. *Clinical nuclear cardiology: state of the art and future directions*. 4th ed. Philadelphia: Mosby; 2010.
22. Gualandro DM, Yu PC, Caramelli B, Marques AC, Calderaro D, Fornari LS, et al., Sociedade Brasileira de Cardiologia. 3ª Diretriz de avaliação cardiovascular perioperatória da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(3 Suppl 1):1-104.
23. Schinkel AF, Bax JJ, Geleijnse ML, Boersma E, Elhendy A, Roelandt JR, et al. Noninvasive evaluation of ischaemic heart disease: myocardial perfusion imaging or stress echocardiography? *Eur Heart J*. 2003;24(9):789-800.
24. Lim SP, Arasaratnam P, Chow BJ, Beanlands RS, Hessian RC. Obesity and the challenges of noninvasive imaging for the detection of coronary artery disease. *Can J Cardiol*. 2015;31(2):223-6.
25. Duvall WL, Croft LB, Corriel JS, Einstein AJ, Fisher JE, Haynes PS, et al. SPECT myocardial perfusion imaging in morbidly obese patients: image quality, hemodynamic response to pharmacologic stress, and diagnostic and prognostic value. *J Nucl Cardiol*. 2006;13(2):202-9.
26. Mieres JH, Shaw LJ, Arai A, Budoff MJ, Flamm SD, Hundley WG, et al. Role of noninvasive testing in the clinical evaluation of women with suspected coronary artery disease: consensus statement from the cardiac imaging committee, council on clinical cardiology, and the cardiovascular imaging and intervention committee, council on cardiovascular radiology and intervention, American Heart Association. *Circulation*. 2005;111(5):682-96.
27. Cerci MS, Cerci JJ, Cerci RJ, Pereira Neto CC, Trindade E, Delbeke D, et al. Myocardial perfusion imaging is a strong predictor of death in women. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(8):880-8.
28. Hendel RC, Berman DS, Di Carli MF, Heidenreich PA, Henkin RE, Pellikka PA, et al. ACCF/ASNC/ACR/AHA/ASE/SCCT/SCMR/SNM 2009 appropriate use criteria for cardiac radionuclide imaging: a report of the American College of Cardiology foundation appropriate use criteria task force, the American Society of Nuclear Cardiology, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and the Society of Nuclear Medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(23):2201-29.
29. Fiechter M, Gebhard C, Fuchs TA, Ghadri JR, Stehli J, Kazakauskaitė E, et al. Cadmium-zinc-telluride myocardial perfusion imaging in obese patients. *J Nucl Med*. 2012;53(9):1401-6.
30. Berman DS, Kang X, Nishina H, Slomka PJ, Shaw LJ, Hayes SW, et al. Diagnostic accuracy of gated Tc-99m sestamibi stress myocardial perfusion SPECT with combined supine and prone acquisitions to detect coronary artery disease in obese and nonobese patients. *J Nucl Cardiol*. 2006;13(2):191-201.
31. Aggarwal NR, Drozdova A, Askew JW 3rd, Kemp BJ, Chareonthaitawee P. Feasibility and diagnostic accuracy of exercise treadmill nitrogen-13 ammonia PET myocardial perfusion imaging of obese patients. *J Nucl Cardiol*. 2015;22(6):1273-80.
32. Chow BJ, Dorbala S, Di Carli MF, Merhige ME, Williams BA, Veledar E, et al. Prognostic value of PET myocardial perfusion imaging in obese patients. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(3):278-87.



A Cintilografia de Perfusão Miocárdica com Tomografia Computadorizada por Fóton Único. Ferramenta Diagnóstica Antecipando a Doença

Single Photon Computed Tomography-Myocardial Perfusion Scintigraphy. Diagnostic Tool Anticipating the Disease

Whady Hueb¹

Instituto do Coração (InCor) Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP – Brasil
Minieditorial referente ao artigo: Estudo de Perfusão Miocárdica em Obesos sem Doença Cardíaca Isquêmica Conhecida

Sem apreciar qualquer juízo de valor, observa-se na prática clínica contemporânea um percentual vultoso de médicos que solicitam exames para fazer diagnósticos. Observa-se também, por outro lado, um percentual considerável de médicos que fazem o diagnóstico e, eventualmente, pedem exames para confirmar o diagnóstico. Ambas atitudes são consideradas válidas quando o bem comum é alcançado: o benefício dos pacientes. Todavia, a solicitação de exames sem um critério apropriado é danosa não só para o paciente como também para o sistema.

Assiste-se, na medicina recente, um vultoso acervo de exames considerados normais em toda a área do conhecimento médico incluindo-se, nesse cenário, a cardiologia. Em publicação de Dippe Jr et al.,¹ nessa edição, os autores, em análise retrospectiva de um banco de dados, encontraram essa tendência. De 5.526 exames de cintilografia de perfusão miocárdica realizados em obesos (grau 1), 77 % deles foram considerados normais. Admitindo-se que os exames foram solicitados para investigação de isquemia miocárdica, os autores relacionaram a presença de déficit de perfusão com isquemia miocárdica em somente 23 %. Diante desses dados, encontraram, após aplicar uma “estatística criativa”, uma relação de 245 % de aumento de risco para angina típica.

Palavras-chave

Obesidade; Diabetes Mellitus; Reperusão Miocárdica/cintilografia; Doença Arterial Coronariana/fisiopatologia.

Correspondência: Whady Hueb •

Instituto do coração (InCor) Hospital das Clínicas Faculdade de Medicina Universidade de São Paulo (FMUSP) - Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 Sala 114. CEP 05403-000, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: whady.hueb@incor.usp.br

DOI: 10.5935/abc.20180265

Sabe-se, por princípio, que déficit de perfusão é uma expressão de anormalidade intrínseca do miocárdio. O sistema arterial coronariano pode contribuir ou não para essa anomalia. Nesse cenário, a desproporção entre a oferta e consumo de O₂ pelo miocárdio tem algumas variáveis que nem sempre dependem do sistema arterial coronariano. Assim, relacionar a presença de déficit de perfusão como previsão futura de variáveis clínicas pode ser um caminho metodologicamente perigoso. Ainda nesse estudo, os autores relacionaram a obesidade como fator preditor de diabetes mellitus em 57 % das pessoas estudadas. Nesse caso, os sujeitos da pesquisa apresentavam obesidade grau 1 no limite superior da classificação do índice de massa corporal (IMC) para sobrepeso.

Por outro lado, essa classificação impõe limitações para sua aplicação.

Existem alguns problemas para usar o IMC como determinante de obesidade. Pessoas musculosas tem o IMC alto e não são obesos. Idosos necessitam de classificação diferenciada para determinar a obesidade. Ainda, a Organização Mundial de Saúde concluiu que pessoas de origem asiática poderiam ser consideradas obesas mesmo com IMC de 25. Assim, salvo melhor juízo, os níveis de obesidade relatados nessa pesquisa não podem ser disseminados como preditores de prognóstico. Guardadas as devidas proporções, esse estudo assemelha-se ao modelo de estudo de Hachamovitch et al.,² onde os autores, em estudos metodologicamente enviesados e resultados passíveis de discussão, estabeleceram percentual de isquemia miocárdica próxima a 12 % como referência para indicação de revascularização miocárdica. Lamentavelmente esses resultados são referenciados nas principais diretrizes da especialidade. Abstendo-se de praticar a vaticinação, esses resultados deverão ser colocados nas coleções de verdades transitórias.

Referências

1. Dippe Jr T, Pereira da Cunha CL, Cerci RJ, Stier Júnior AL, Vítola JV. Estudo de Perfusão Miocárdica em Obesos sem Doença Cardíaca Isquêmica Conhecida. Arq Bras Cardiol. 2019; 112(2):121-128
2. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with

revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. Circulation. 2003;17;107(23):2900-7.



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

Resultados da Conversão da Cirurgia de Fontan-Kreutzer para Cavo-Pulmonar Total Devido Falência da Circulação Univentricular

Outcomes of the Conversion of the Fontan-Kreutzer Operation to a Total Cavopulmonary Connection for the Failing Univentricular Circulation

Gabriel Carmona Fernandes,^{1D} Guilherme Viotto Rodrigues da Silva, Luiz Fernando Caneo, Carla Tanamati, Aida Luiza Ribeiro Turquetto, Marcelo Biscegli Jatene

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

Resumo

Fundamento: O procedimento de Fontan-Kreutzer (FK) foi amplamente realizado no passado, mas a longo prazo gerou muitas complicações, resultando em falha na circulação univentricular. A conversão para conexão cavopulmonar total (CCPT) é uma das opções de tratamento.

Objetivo: Avaliar os resultados da conversão de FK para CCPT.

Métodos: Revisão retrospectiva de prontuários de pacientes submetidos à conversão de FK para CCPT no período de 1985 a 2016. Significância $p < 0,05$.

Resultados: Operações do tipo Fontan foram realizadas em 420 pacientes durante este período: CCPT foi realizada em 320, técnica de túnel lateral em 82 e FK em 18. Dez casos do grupo FK foram eleitos para conversão em CCPT. Todos os pacientes submetidos à conversão de Fontan foram incluídos neste estudo. Em nove pacientes, a indicação deveu-se a arritmia não controlada e em um devido à enteropatia perdedora de proteínas. A morte foi observada nos dois primeiros casos. O tempo médio de internação na unidade de terapia intensiva (UTI) foi de 13 dias e o tempo médio de internação hospitalar foi de 37 dias. Uma classe funcional pela melhora da New York Heart Association (NYHA) foi observada em 80% dos pacientes em NYHA I ou II. Cinquenta e sete por cento das conversões devido a arritmias tiveram melhora das arritmias; quatro casos foram curados.

Conclusões: A conversão é um procedimento complexo e requer que um hospital terciário experiente seja realizado. A conversão melhorou a classe funcional da NYHA, apesar de uma resolução insatisfatória da arritmia. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(2):130-135)

Palavras-chave: Cardiopatias Congênitas/cirurgia; Arritmias Cardíacas/cirurgia; Técnica de Fontan; Mortalidade; Procedimento de Fontan-Kreutzer.

Abstract

Background: The Fontan-Kreutzer procedure (FK) was widely performed in the past, but in the long-term generated many complications resulting in univentricular circulation failure. The conversion to total cavopulmonary connection (TCPC) is one of the options for treatment.

Objective: To evaluate the results of conversion from FK to TCPC.

Methods: A retrospective review of medical records for patients who underwent the conversion of FK to TCPC in the period of 1985 to 2016. Significance $p < 0,05$.

Results: Fontan-type operations were performed in 420 patients during this period: TCPC was performed in 320, lateral tunnel technique in 82, and FK in 18. Ten cases from the FK group were elected to conversion to TCPC. All patients submitted to Fontan Conversion were included in this study. In nine patients the indication was due to uncontrolled arrhythmia and in one, due to protein-losing enteropathy. Death was observed in the first two cases. The average intensive care unit (ICU) length of stay (LOS) was 13 days, and the average hospital LOS was 37 days. A functional class by New York Heart Association (NYHA) improvement was observed in 80% of the patients in NYHA I or II. Fifty-seven percent of conversions due to arrhythmias had improvement of arrhythmias; four cases are cured.

Conclusions: The conversion is a complex procedure and requires an experienced tertiary hospital to be performed. The conversion has improved the NYHA functional class despite an unsatisfactory resolution of the arrhythmia. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(2):130-135)

Keywords: Heart Defects Congenital/surgery; Arrhythmias, Cardiac/surgery; Fontan Procedure; Mortality; Fontan-Kreutzer Procedure.

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

Correspondência: Gabriel Carmona Fernandes •
Rua Pintassilgo, 516, apt. 98. CEP 04514-032, Vila Uberabinha, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: gfcarmona@gmail.com, gumasmam@hotmail.com
Artigo recebido em 20/03/2018, revisado em 23/07/2018, aceito em 23/07/2018

DOI: 10.5935/abc.20180256

Introdução

A cirurgia de Fontan (CF) é um marco importante na história das cardiopatias congênitas, pois aumentou a expectativa de vida de crianças com corações de ventrículo único.^{1,2} Após o desenvolvimento da conexão cavopulmonar superior (cirurgia de Glenn), a taxa de sobrevida nos corações univentriculares aumentou levando ao desenvolvimento da CF. A primeira descrição de Fontan e Baudet,³ foi descrita como uma derivação cardíaca direita em pacientes com atresia tricúspide para melhorar a saturação basal e, conseqüentemente, melhorar sua qualidade de vida e expectativa de vida, evitando as complicações da hipóxia crônica. Essas e outras técnicas que usam o canal atrial são chamadas de conexões átrio-pulmonares. Muitas outras técnicas e estratégias para a operação de Fontan foram desenvolvidas desde sua descrição.

Poucos anos após a primeira descrição, em 1973, essa técnica foi modificada por Kreutzer,⁴ onde o apêndice atrial direito foi conectado diretamente ao tronco da artéria pulmonar com menor tempo cirúrgico do que a descrição anterior de Fontan. A técnica de Fontan-Kreutzer (FK) foi amplamente realizada e difundida no início, mas foram observadas complicações em longo prazo, como aumento do átrio, arritmias atriais, trombose intracavitária por estase e compressão das veias pulmonares.⁵⁻⁹ Essas complicações são difíceis de tratar, levando a piora da classe funcional pela New York Heart Association (NYHA) e, muitas vezes, evoluindo para disfunção ventricular e insuficiência da circulação univentricular.

A técnica seguinte, descrita por de Leval em 1988,¹⁰ foi a conexão cavopulmonar utilizando túnel lateral intra-atrial. Em 1990, Marcelletti et al.,¹¹ descreveram a conexão cavopulmonar total (CCPT) utilizando tubo extra-cardíaco. Em estudos posteriores, observou-se que a CCPT apresentou melhores resultados que as técnicas anteriores.^{2,12-16}

Atualmente a CCPT é a mais utilizada, no entanto, foram realizadas técnicas antigas, como a FK, em muitos pacientes que sobreviveram e foi possível observar complicações em longo prazo. Uma opção de tratamento para esses pacientes foi realizar uma conversão do FK para CCPT. A retirada do átrio da circulação pulmonar diminuiria a sobrecarga volumétrica, reduzindo as dimensões atriais e, conseqüentemente, diminuindo os desfechos secundários.¹⁷⁻²⁶

Objetivo

O objetivo deste estudo é avaliar os resultados da conversão de FK em CCPT em pacientes com sinais de falha da circulação univentricular.

Métodos

Uma revisão retrospectiva de registros médicos, intra-hospitalares e ambulatoriais, foi realizada em pacientes submetidos à conversão de Fontan. O critério consistiu na conversão de FK para CCPT no período de 1985 a 2016, independentemente de sua patologia oculta. Este foi um estudo de um único centro realizado no Instituto do Coração (INCOR - HCFMUSP), São Paulo, Brasil. Foram revisados todos os prontuários cirúrgicos, incluindo ano do procedimento, morfologia do ventrículo, indicações de conversão, mortalidade, presença de arritmias, classe funcional e presença de comorbidades após a correção.

Excluímos os pacientes nos quais a conversão de Fontan estava indicada, mas a morte ocorreu antes do procedimento cirúrgico ou no intraoperatório, ou em quem o procedimento não foi aceito pelo paciente ou por seu substituto.

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética do Instituto do Coração pelo número CAAE 56617216.6.0000.0068. Como o estudo é retrospectivo por natureza, não houve necessidade de elaboração de termo de consentimento.

Análise estatística

Utilizamos o teste de Kolmogorov-Smirnov para comparar e escolher a amostra do estudo. Foi realizada análise descritiva, incluindo características clínicas e cirúrgicas. Variáveis numéricas contínuas foram apresentadas como mediana e intervalo interquartil (IQR; percentil 25-75). Variáveis categóricas foram apresentadas como frequências, número absoluto e porcentagens. Variáveis com distribuição normal foram apresentadas com média e desvio padrão. A sobrevida atuarial estimada foi determinada pelo método de Kaplan-Meier. A análise estatística foi realizada com o SPSS 23.0 para Windows (IBM Corp. Lançado em 2015, IBM SPSS Statistics para Windows, Versão 22.0, Armonk, NY: IBM Corp).

Resultados

O número total e o tipo de CF realizados são mostrados na Tabela 1. Dos 18 casos FK, 10 foram eleitos para a conversão para a CCPT devido a sinais de falha na circulação de Fontan. Todos os 10 pacientes com FK foram submetidos a um procedimento de conversão de Fontan e todos os 10 foram incluídos neste estudo.

O FK foi realizado no início de nossa experiência, todos foram realizados antes de 2004, a maioria deles antes de 1999. Apenas 29 cirurgias de túneis laterais foram realizadas após 2004 e após este ano a cirurgia mais realizada foi o CCPT com extra tubo cardíaco.

Uma mortalidade de 11% (7,9% de óbitos precoces e 3,1% de óbitos tardios) foi observada para o procedimento de CF realizada neste período. Quanto à morfologia do ventrículo, observamos que 318 casos (75,7%) foram classificados como ventrículo esquerdo, 57 (13,6%) como ventrículo direito, 40 (9,5%) tinham ambos os ventrículos e cinco (1,2%) tinham ventrículo indefinido.

Analisando a população, observamos que 40% dos pacientes eram do sexo masculino e 60% do feminino. O paciente mais jovem que realizou a conversão tinha 11 anos e o paciente mais idoso, 42 anos, com média de 23,2 anos.

Tabela 1 – Cirurgia de Fontan realizada entre os anos de 1995-2016

Tipos de Fontan	Número de pacientes
Fontan-Kreutzer	18 (4,3%)
Lateral Tunnel	82 (19,5%)
CCPT com tubo cardíaco extra	320 (76,2%)
Total	420 (100%)

CCPT: conexão cavopulmonar total.

Em nove casos (90%) a cirurgia foi indicada para arritmia não controlada e um caso foi indicado por enteropatia perdedora de proteína. Em três casos, a crioablação cirúrgica foi realizada ao mesmo tempo. Antes da conversão, três pacientes encontravam-se em classe funcional I, quatro em classe funcional II e três em classe funcional III.

Observamos dois óbitos no período, um óbito precoce (no segundo dia de pós-operatório) devido a sangramento e coagulopatia significativos, e um óbito tardio (38º dia de pós-operatório) devido à sepse múltipla e acidente vascular cerebral. Ambos ocorreram durante a internação em uma unidade de terapia intensiva (UTI) pós-operatória. A sobrevida atuarial de 5 e 10 anos foi de 80%, conforme mostra a Figura 1.

Após a conversão, 80% dos pacientes que estavam em classe funcional II ou superior evoluíram com melhora da classe funcional. Atualmente, seis pacientes estão em classe funcional I (75%), um paciente em classe funcional II (12,5%) e um paciente em classe funcional III (12,5%).

Em relação às arritmias cardíacas, 44% das conversões indicadas por arritmias tiveram melhora após a conversão. Quatro casos foram curados sem necessidade de acompanhamento especializado e três casos tiveram uma condição arritmica que precisou de especialistas.

Antes da conversão, a disfunção ventricular estava presente em cinco pacientes. Um evoluiu para óbito, e todos os demais tiveram melhora em sua função em relação ao período pré-operatório, três dos quais atualmente possuem função preservada e um que já apresentava disfunção moderada, apresenta agora uma leve disfunção. Essas variáveis podem ser visualizadas na Tabela 2.

Para três dos casos em que a crioablação cirúrgica foi realizada, um evoluiu para óbito apesar da arritmia.

Os outros dois casos tiveram episódios de arritmia após a conversão, um dos quais evoluiu para bradiarritmia que requer marcapasso, e atualmente esse paciente está sendo avaliado para transplante cardíaco.

O tempo médio de internação na UTI foi de 13 dias, o menor tempo foi de 2 dias e o maior 38. O tempo médio total de internação hospitalar foi de 37 dias, sendo o mais curto de 17 dias e o maior 59 dias.

Como complicações, dois pacientes apresentaram sangramento, uma pericardite, um acidente vascular cerebral isquêmico, um apresentou convulsão, um apresentou disfunção ventricular e um apresentou bradiarritmia. Atualmente, oito pacientes estão em um ambulatório e um paciente está sendo avaliado para transplante cardíaco

Discussão

A conversão do Fontan-Kreutzer para o CCPT não é um procedimento simples. Apesar do pequeno tamanho da amostra, observamos uma mortalidade de 20% em nossa experiência. O tempo de internação prolongado, em média de 37 dias, também demonstra os problemas na administração desses pacientes no pós-operatório. Em 25% dos pacientes avaliados, algumas complicações foram observadas no período pós-operatório, onde a maioria delas foi resolvida clinicamente, sem a necessidade de novos procedimentos cirúrgicos. Esses fatos indicam que, idealmente, esse tipo de cirurgia deve ser realizada em centros terciários especializados, com a disponibilidade de uma equipe multidisciplinar para o melhor atendimento dos pacientes.

Caneo et al.,² mostraram uma mortalidade total de 11% para todas as CF realizadas em nossa instituição, a maioria dos casos de óbito foram observados no primeiro período

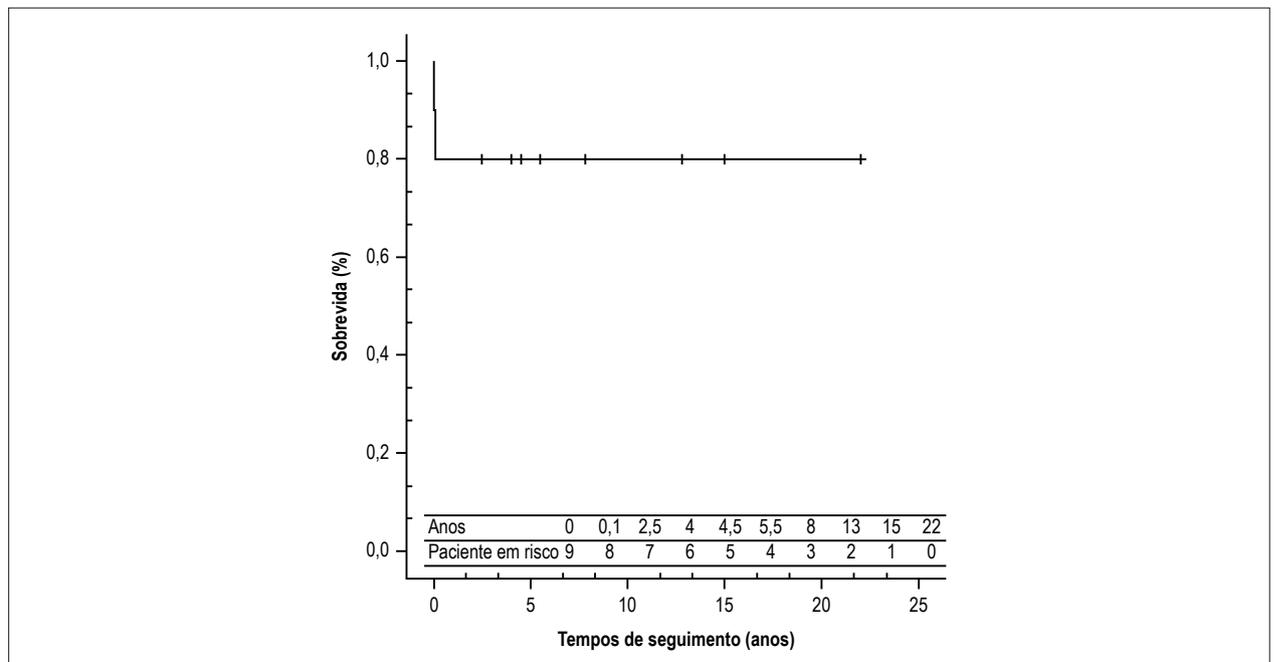


Figura 1 – Curva de sobrevida de pacientes submetidos à conversão de Fontan-Kreutzer para conexão cardiopulmonar total.

Tabela 2 – Melhorias clínicas após a conversão para CCPT

Variáveis	Antes da conversão (n = 10)	Depois da conversão (n = 8)
Disfunção média	2 (20%)	1 (12,5%)
Disfunção Moderada	3 (30%)	0 (0%)
Arritmias	9 (90%)	4 (44%)
NYHA Classe funcional I	3 (30%)	6 (75%)
NYHA Classe funcional II	4 (40%)	1 (12,5%)
NYHA Classe funcional III	3 (30%)	1 (12,5%)

CCPT: conexão cavopulmonar total; NYHA: New York Heart Association.

do estudo (entre os anos de 1984-1994). Todas as Fontanatripulmonares foram realizadas no primeiro e segundo períodos (entre os anos de 1984 a 2004), 23,9% delas foram eleitas para conversão anos depois, e todos esses procedimentos de Fontan foram realizados no primeiro período. Achado semelhante foi observado em nosso estudo, onde a mortalidade ocorreu no início da experiência nos anos de 1996 e 2000, nossos dois primeiros casos de conversão. É possível que esses dois casos tenham evoluído para um desfecho desfavorável devido à indisponibilidade de recursos tecnológicos apresentados na época.

Arritmias atriais foram as principais indicações de conversão, pois as modificações realizadas por Kreutzer resultaram em grandes dilatações atriais gerando muitos distúrbios do ritmo atrial, o que complicou a disfunção ventricular e piorou a sintomatologia. Obtivemos uma taxa insatisfatória de resolução dessas arritmias (apenas 57% dos casos indicados). Nos casos em que foi realizada criação cirúrgica (três casos), os desfechos não foram favoráveis: um caso evoluiu para óbito no pós-operatório (por sangramento e coagulopatia), uma arritmia não foi resolvida e um caso evoluiu com bloqueio atrioventricular total, necessitando de implante definitivo de marcapasso. Esse paciente evoluiu com disfunções e atualmente está em linha de transplante cardíaco devido à piora significativa da classe funcional e da função ventricular. Embora a maioria dos estudos sugira um benefício na criação cirúrgica,^{24,26-31} nossos achados sugerem que a criação cirúrgica não deve ser realizada rotineiramente em conversão à cirurgia de CCPT, apesar do pequeno tamanho da amostra.

Estudos da Coreia do Sul e do Japão^{32,33} relataram segurança e melhoria nos resultados clínicos implantando marcapasso permanente na conversão de Fontan. No entanto, nosso único caso com implante de marcapasso teve resultado desfavorável, e agora está na linha de transplante cardíaco. Takeuchi et al,³⁴ mostraram desfechos favoráveis combinando conversão de Fontan com ressincronização, mas nenhum de nossos pacientes foi eleito para ressincronização.

A presença de disfunção ventricular antes do procedimento de conversão de Fontan foi encontrada em cinco casos. Todos os casos foram eleitos para conversão por arritmia, um deles morreu e todos os sobreviventes

melhoraram as funções ventriculares. Portanto, concluímos que o procedimento apresentou um resultado satisfatório na melhora da função ventricular. No entanto, não observamos melhora da arritmia em dois casos de sobreviventes que apresentaram disfunção pré-operatória.

Houve melhora significativa da classe funcional e da qualidade de vida desses pacientes após a conversão e, portanto, nossos resultados demonstram a importância e a necessidade de conversão de casos selecionados. Esses achados nos motivaram a realizar essa cirurgia após nossos dois primeiros casos que evoluíram para óbito. Atualmente, temos apenas alguns casos de FK vivos sendo acompanhados em nosso ambulatório.

Uma revisão de Brida et al.,³⁵ analisou 1.182 pacientes de 37 estudos e concluiu que a conversão apresentava risco substancial de mortalidade. No entanto, os resultados variam entre os centros. A mortalidade precoce foi associada em pacientes mais jovens e com tratamento sendo realizado em centros de alta experiência.

Conclusão

A conversão da anastomose átrio-pulmonar (Fontan-Kreutezer) em CCPT é um procedimento complexo, com alta mortalidade e morbidade, justificando um tempo prolongado de internação, portanto, essa cirurgia precisa ser realizada em hospitais terciários experientes. A conversão da anastomose átrio-pulmonar em CCPT, em nossa experiência, melhorou a classe funcional e, conseqüentemente, a qualidade de vida dos pacientes, apesar de uma resolução insatisfatória da arritmia.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Fernandes GC, Silva GVR, Caneo LF; obtenção de dados: Fernandes GC, Silva GVR, Caneo LF, Tanamati C, Turquetto AL; análise e interpretação dos dados e revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Fernandes GC, Silva GVR, Caneo LF, Tanamati C, Turquetto AL, Jatene MB; análise estatística: Fernandes GC, Caneo LF, Turquetto AL; redação do manuscrito: Fernandes GC, Silva GVR, Caneo LF, Turquetto AL, Jatene MB.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

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

Referências

1. Caneo LF, Neirrotti RA, Turquetto ALR, Jatene MB: A operação de Fontan não é o destino final. *Arq Bras Cardiol.* 2016;106(2):162-5.
2. Caneo LF, Turquetto ALR, Neirrotti RA, Binotto MA, Miana LA, Tanamati C, et al. Lessons Learned From a Critical Analysis of the Fontan Operation Over Three Decades in a Single Institution. *World J Pediatr Cong Heart Surg.* 2017; 8(3):376-84.
3. Fontan F, Baudet E: Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax.* 1971;26(3):240-8.
4. Kreutzer J, Keane F, Lock JE, Walsh EP, Jonas RA, Castaneda AR, et al. Conversion of modified Fontan procedure to lateral atrial tunnel cavopulmonary anastomosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;111(6):1169-76.
5. Kreutzer C, Kreutzer J, Kreutzer GO: Five decades of the Fontan Kreutzer procedure. *Front Pediatr.* 2013 Dec 18;1:45.
6. Miura T, Hiramatsu T, Forbess JM, Marver JE Jr. Effects of elevated coronary sinus pressure on coronary blood flow and left ventricular function: Implications after the Fontan operation. *Circulation.* 1995;92(9 Suppl):II298-303.
7. Poh CL, Zannino D, Weintraub RG, Winlaw DS, Grigg LE, Cordina R, et al. Three decades later: The fate of the population of patients who underwent the Atriopulmonary Fontan procedure. *Int J Cardiol.* 2017; 231:99-104.
8. Izumi G, Senzaki H, Takeda A, Yamazawa H, Takei K, Furukawa T, et al. Significance of right atrial tension for the development of complications in patients after atriopulmonary connection Fontan procedure: potential indicator for Fontan conversion. *Heart Vessels.* 2017;32(7):850-5.
9. Park HK, Shin HJ, Park YH. Outcomes of Fontan conversion for failing Fontan circulation: mid-term results. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2016;23(1):14-7.
10. De Leval MR, Kilner P, Gewillig M, Bull C. Total cavopulmonary connection: a logical alternative to atriopulmonary connection for complex Fontan operations: experimental studies and early clinical experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988;96(5):682-95.
11. Marcelletti C, Corno A, Giannico S, Marino B. Inferior vena cava-pulmonary artery extracardiac conduit: a new form of right heart bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1990;100(2):228-32.
12. Mastalir ET, Kalil RA, Horowitz ES, Wender O, Sant'Anna JR, Prates PR, et al. Late clinical outcomes of the fontan operation in patients with tricuspid atresia. *Arq Bras Cardiol.* 2002;79(1):56-60.
13. Henaine R, Raisky O, Chavanis N, Aubert S, Di Filippo S, Ninet J. Evolution of the Fontan operation and results in patients with single ventricles or mixed congenital malformations. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2005;98(1):13-9.
14. Rodefeld MD, Frankel SH, Giridharan GA. Cavopulmonary assist: (em) powering the univentricular fontan circulation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2011;14(1):45-54.
15. Wilder TJ, Ziemer G, Hickey EJ, Gruber PJ, Karamlou T, Kirshbom PM, et al. Surgical management of competing pulmonary blood flow affects survival before Fontan/Kreutzer completion in patients with tricuspid atresia type I. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;150(15):1222-30.e7.
16. Backer CL, Costello JM, Deal BJ. Fontan conversion: guidelines from Down Under. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;49(2):536-7.
17. Mavroudis C, Deal BJ. Fontan Conversion: Literature Review and Lessons Learned Over 20 Years. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2016;7(2):192-8.
18. Backer CL. Rescuing the Late Failing Fontan: Focus on Surgical Treatment of Dysrhythmias. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2017 Jan;20:33-7.
19. van Melle JP, Wolff D, Hörer J, Belli E, Meyns B, Padalino M, et al. Surgical options after Fontan failure. *Heart.* 2016; 102(14):1127-33.
20. Sharma V, Burkhart HM, Cetta F, Hagler DJ, Phillips SD, Dearani JA. Fontan conversion to one and one half ventricle repair. *Ann Thorac Surg.* 2012;94(4):1269-74; discussion 1274.
21. Coats L, Crossland D, Hudson M, O'Sullivan J, Hasan A. Fontan conversion is a dated approach to the failing Fontan. *Heart.* 2016;102(20):1692.
22. Egbe AC, Connolly HM, Dearani JA, Bonnicksen CR, Niaz T, Allison TG, et al. When is the right time for Fontan conversion? The role of cardiopulmonary exercise test. *Int J Cardiol.* 2016 Oct 1; 220:564-8.
23. Higashida A, Hoashi T, Kagisaki K, Shimada M, Ohuchi H, Shiraishi I, et al. Can Fontan Conversion for Patients Without Late Fontan Complications be Justified? *Ann Thorac Surg.* 2017103(6):1963-8.
24. Ono M, Cleuziou J, Kasnar-Samprec J, Burri M, Hepp V, Vogt M, et al. Conversion to Total Cavopulmonary Connection Improves Functional Status Even in Older Patients with Failing Fontan Circulation. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2015; 63(5):380-7.
25. Said SM, Burkhart HM, Schaff HV, Cetta F, Driscoll DJ, Li Z, et al. Fontan conversion: identifying the high-risk patient. *Ann Thorac Surg.* 2014;97(6):2115-21; discussion 2121-2.
26. Poh CL, Cochrane A, Galati JC, Bullock A, Celermajer DS, Gentles T, et al. Ten-year outcomes of Fontan conversion in Australia and New Zealand demonstrate the superiority of a strategy of early conversion. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;49(2):530-5; discussion 535.
27. Balaji S, Gewilling M, Bull C, de Leval MR, Deanfield JF. Arrhythmias after the Fontan procedure. Comparison of total cavopulmonary connection and atriopulmonary connection. 1991 Nov;84(5 Suppl):III162-7.
28. Backer CL. 12th Annual C. Walton Lillehei Memorial Lecture in Cardiovascular Surgery: Fontan conversion--the Chicago experience. *Cardiol Young.* 2011; 21(Suppl 2):169-76.
29. Deal BJ, Costello JM, Webster G, Tsao S, Backer CL, Mavroudis C. Intermediate-Term Outcome of 140 Consecutive Fontan Conversions with Arrhythmia Operations. *Ann Thorac Surg.* 2016; 101(2):717-24.

30. Sridhar A, Giamberti A, Foresti S, Cappato R, García CR, Cabrera ND, et al. Fontan conversion with concomitant arrhythmia surgery for the failing atriopulmonary connections: mid-term results from a single centre. *Cardiol Young*. 2011;21(6):665-9.
31. Agnoletti G, Borghi A, Vignati G, Crupi GC. Fontan conversion to total cavopulmonary connection and arrhythmia ablation: clinical and functional results. *Heart*. 2003;89(2):193-8.
32. Jang WS, Kim WH, Choi K, Nam J, Choi ES, Lee JR, et al. The mid-term surgical results of Fontan conversion with antiarrhythmia surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;45(5):922-7.
33. Hiramatsu T, Iwata Y, Matsumura G, Konuma T, Yamazaki K. Impact of Fontan conversion with arrhythmia surgery and pacemaker therapy. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;40(4):1007-10.
34. Takeuchi D, Asagai S, Ishihara K, Nakanishi T. Successful Fontan conversion combined with cardiac resynchronization therapy for a case of failing Fontan circulation with ventricular dysfunction. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;46(5):913-5.
35. Brida M, Baumgartner H, Gatzoulis MA, Diller GP. Early mortality and concomitant procedures related to Fontan conversion: Quantitative analysis. *Int J Cardiol*. 2017 Jun 1;236:132-7.



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

Conversão da Cirurgia de Fontan-Kreutzer para Cavo-Pulmonar Total devido a Falência da Circulação Univentricular. Opção Terapêutica Viável?

Fontan-Kreutzer Conversion to Total Cavopulmonary Surgery due to Failing Univentricular Circulation. A Feasible Therapeutic Option?

Isabel Cristina Britto Guimarães^{1,2} 

Universidade Federal da Bahia - Faculdade de Medicina da Bahia, Salvador,¹ BA – Brasil

Hospital Ana Nery – Universidade Federal da Bahia,² Salvador, BA – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Resultados da Conversão da Cirurgia de Fontan-Kreutzer para Cavo-Pulmonar Total Devido Falência da Circulação Univentricular

A cirurgia de Fontan, operação paliativa para pacientes com corações de fisiologia de “ventrículo único”, sofreu várias modificações desde o primeiro procedimento realizado em 1971, para indivíduos com diagnóstico de atresia tricúspide.¹

A técnica da anastomose átrio-pulmonar, Fontan-Kreutzer (FK), foi amplamente utilizada na década de 80. Publicações referentes ao seguimento tardio dos pacientes submetidos à técnica antes de 1990, demonstraram maior frequência de complicações como: insuficiência cardíaca, arritmias, fenômenos tromboembólicos, enteropatia perdedora de proteínas, bronquite plástica, morte súbita e insuficiência hepática.^{2,3}

O estudo de Fernandes et al.,⁴ publicado nesse número da revista, teve como objetivo analisar os resultados da conversão do FK em Conexão Cavo-Pulmonar Total (CCPT) dos pacientes com sinais de falência da circulação univentricular, submetidos a cirurgia em uma única instituição.

Dos 420 pacientes submetidos à cirurgia de Fontan entre 1995 a 2016, 18 realizaram FK, correspondendo a 4,3% do total da amostra. Dos 18 casos de FK, em 10 houve a necessidade de conversão para CCPT por conta de sinais de falha na circulação do Fontan, sendo todos incluídos na análise do trabalho. Em 9 casos, a principal causa de conversão foi a presença de arritmia não controlada e em 1 foi a enteropatia perdedora de proteínas.

Aspecto relevante em relação aos dados apresentados, diz respeito a classe funcional pela *New York Heart Association*. Antes da conversão cirúrgica, 70% estavam em classe funcional II e III, e após a cirurgia de conversão, cerca de 80% dos pacientes apresentaram melhora da capacidade funcional.

Apesar da principal indicação da conversão ter sido a presença de arritmias de difícil controle, cerca de 44% dos pacientes continuaram apresentando arritmias como manifestação clínica, não demonstrando resultados satisfatórios na utilização da criação cirúrgica, diferente

de estudos que mostram resultados favoráveis na sua utilização.⁵ Observa-se também nos resultados apresentados, dados que demonstram a complexidade na condução destes pacientes, como: tempo de internação prolongado e taxa de óbito de 20%. Os autores associaram a taxa de mortalidade encontrada, com o período em que as cirurgias foram realizadas, entre 1996 e 2000, a curva de aprendizado do serviço relativo à técnica cirúrgica descrita. Contudo, a taxa de mortalidade precoce descrita por outros autores, também tem sido elevada, variando de 0 a 21%.^{6,7}

Kreutzer et al.,⁸ em artigo de revisão faz uma reflexão sobre as cinco décadas da técnica de FK, no qual defendem que as complicações tardias, estariam fortemente associadas as estratégias cirúrgicas e procedimentos não mais utilizados nos dias atuais, como: uso prolongado de bandagem da artéria pulmonar, Blalock-Taussig clássico, intervenções tardias, diagnóstico tardio das alterações hemodinâmicas significativas e o uso de técnicas cirúrgicas atualmente consideradas inadequadas como o Fontan clássico e a cirurgia de Kreutzer original. Kreutzer et al.,⁸ consideram que devemos ser cautelosos ao analisar dados da literatura em relação a técnica cirúrgica antes de 1990, como também ao utilizar esses resultados como preditores de desfecho a longo prazo nos pacientes submetidos à cirurgia de FK na atualidade.⁸

Em relação ao estudo de Fernandes et al.,⁴ não dispomos dessas informações, as quais poderiam nos auxiliar num melhor entendimento das complicações tardias que ocorreram nessa amostra.

Para os sobreviventes tardios da técnica do FK “modo antigo”, Kreutzer et al.,⁸ consideram que a conversão para CCPT estaria indicada nos casos com arritmia, sintomáticos e não responsivos ao tratamento com amiodarona e na presença de trombo no átrio direito.⁸ O transplante cardíaco após o Fontan, tem sido considerado uma opção terapêutica nos casos em que o principal determinante de falência é a disfunção ventricular e alguns centros já apresentam resultados favoráveis.^{9,10} No estudo de Fernandes et al.,⁴ um paciente encontra-se na fila de transplante cardíaco, após implante de marca-passo com evolução desfavorável.

A estratégia de conversão do Fontan vem sendo descrita desde 1991.⁹ Em todo o mundo, há experiência limitada com esse procedimento, em grande parte restrito a pequeno número de centros, e até em serviços com maior volume cirúrgico, geralmente acompanham apenas algumas dezenas de pacientes.⁶ A evolução a longo prazo e qual o melhor momento para realização da conversão ainda é motivo

Palavras-chave

Cardiopatas Congênitas; Atresia Tricúspide/cirurgia; Técnica de Fontan/métodos; Procedimento de Fontan-Kreutzer; Derivação Cardíaca Direita.

Correspondência: Isabel Cristina Britto Guimarães •

Praça Ramos de Queiros, s/n. CEP 40026-010, Largo do Terreiro de Jesus, Salvador, BA – Brasil

E-mail: isabelcbrg@gmail.com

DOI: 10.5935/abc.20190021

Minieditorial

de discussão.^{8,9} Analisando retrospectivamente dez anos de seguimento dos pacientes submetidos a conversão do Fontan, utilizando registros da Austrália e Nova Zelândia, Poh CL et al.,⁵ demonstraram que pacientes submetidos mais precocemente a conversão apresentaram desfechos a longo prazo mais favoráveis, com uma sobrevida em 10 anos livre de transplante cardíaco de 86%.⁵

Revisão sistemática realizada por Brida et al.⁷ analisando 1.182 pacientes, concluiu que a conversão do Fontan

apresenta elevado risco de mortalidade e que a combinação com cirurgia da arritmia parece estar associada a menor mortalidade precoce, principalmente quando os pacientes são encaminhados em idade precoce e tratados em centros experientes.⁷

Independentemente do tamanho da amostra analisada no artigo, os resultados são comparáveis aos dados da literatura, demonstrando a complexidade do procedimento e da importância da sua realização em centros mais experientes.¹¹

Referências

1. Gewillig M. The Fontan circulation. *Heart* 2005; 91:839–46.
2. Khairy P, Fernandes SM, Mayer JE Jr, Triedman JK, Walsh EP, Lock JE, et al., Long-term survival, modes of death, and predictors of mortality in patients with Fontan surgery. *Circulation*. 2008;117(1):85-92.
3. Firdouse M, Agarwal A, Chan, AK, Mondal T, Thrombosis and thromboembolic complications in fontan patients: a literature review. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2014;20(5):484-92.
4. Fernandes GC, Silva GVR, Caneo LF, Tanamati C, Turquetto AL, Jatene MB. Resultados da conversão da cirurgia de Fontan-Kreutzer para cavo-pulmonar total devido falência da circulação univentricular. *Arq Bras Cardiol*. 2019; 112(2):130-135.
5. Poh CL, Cochrane A, Galati JC, Bullock A, Celermajer DS, Gentles T et al. Ten-year outcomes of Fontan conversion in Australia and New Zealand demonstrate the superiority of a strategy of early conversion. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;49(2):530-5.
6. Mavroudis C, Deal BJ, Fontan conversion: literature review and lessons learned over 20 years. *World J. Pediatr. Congenit. Heart Surg*. 2016;7(2):192-8.
7. Brida M, Baumgartner H, Gatzoulis MA, Diller GP. Early mortality and concomitant procedures related to Fontan conversion: Quantitative analysis. *Int J Cardiol*. 2017 Jun 1;236:132-7.
8. Kreutzer C, Kreutzer J, Kreutzer GO: Five decades of the Fontan Kreutzer procedure. *Front Pediatr*. 2013 Dec 18;1:45.
9. Laschinger J, Ringel R, Brenner J, McLaughlin J. The extra cardiac total cavo-pulmonary connection for definitive conversion to the Fontan circulation: summary of early experience and results. *J Card Surg*. 1993;8(5):524–33.
10. Michielon G, van Melle J, Wolff D, Di Carlo D, Jacobs JP, Matilla IP, et al. Favourable mid-term outcomes after heart transplantation for late Fontan failure. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015;47(4):665-71.
11. Alexander P, Swager A, Lee K, Shipp A, Konstantinov IE, Wilkinson JL, et al. Paediatric heart transplantation in Australia comes of age: 21 years of experience in a national centre. *Intern Med J*. 2014;44(12a):1223–31.



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

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

Long Term Cardiovascular Outcome Based on Aspirin and Clopidogrel Responsiveness Status in Young ST-Elevated Myocardial Infarction Patients

Mustafa Umut Somuncu,¹ Ali Riza Demir,² Seda Tukenmez Karakurt,² Huseyin Karakurt,² Turgut Karabag³

Bulent Ecevit University – Faculty of Medicine -, Department of Cardiology, Zonguldak – Turkey

Istanbul Mehmet Akif Ersoy Thoracic and Cardiovascular Surgery Training and Research Hospital, Istanbul – Turkey

Istanbul University, Istanbul – Turkey

Resumo

Fundamento: Um subgrupo de pacientes que recebem terapia antiplaquetária continua a apresentar eventos cardiovasculares recorrentes, possivelmente por resistência aos medicamentos. O efeito da baixa resposta à aspirina ou ao clopidogrel sobre o prognóstico foi avaliado em diferentes populações.

Objetivo: Investigar a prevalência de baixa resposta à terapia antiplaquetária e sua relação com eventos adversos cardiovasculares em pacientes jovens com infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCST).

Métodos: Em nosso estudo, incluímos 123 pacientes com IAMCST e idade inferior a 45 anos, submetidos à intervenção percutânea primária. No quinto dia após admissão hospitalar, os pacientes foram rastreados quanto à capacidade de resposta à aspirina e ao clopidogrel. Seguimos um delineamento fatorial 2x2 e os pacientes foram alocados a um dos quatro grupos formados segundo presença de resistência à aspirina e/ou ao clopidogrel. Os pacientes foram acompanhados por um período de três anos. Um valor de P inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados: Nós identificamos 48% de resistência a um ou mais agentes antiplaquetários em pacientes jovens com IAMCST. Houve maior ocorrência de MACE em pacientes com baixa resposta à terapia antiplaquetária dupla ou ao clopidogrel em comparação àqueles com resposta adequada à terapia dupla (OR: 1,875; 1,144-3,073; $p < 0,001$; OR: 1,198; 0,957-1,499; $p = 0,036$, respectivamente). Após ajuste quanto a possíveis fatores de confusão, pacientes com baixa resposta à terapia dupla apresentaram risco 3,3 vezes maior para MACE em três anos em comparação àqueles com resposta adequada a essa terapia.

Conclusão: Atenção deve ser dada à resistência à terapia antiplaquetária dupla quanto ao risco aumentado de eventos adversos cardiovasculares, especialmente em pacientes jovens com IAMCST. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(2):138-146)

Palavras-chave: Síndrome Coronariana Aguda; Aspirina/efeitos adversos; Agregação Plaquetária; Adulto Jovem; Infarto do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST; Mortalidade.

Abstract

Background: A subset of patients who take antiplatelet therapy continues to have recurrent cardiovascular events which may be due to antiplatelet resistance. The effect of low response to aspirin or clopidogrel on prognosis was examined in different patient populations.

Objective: We aimed to investigate the prevalence of poor response to dual antiplatelet therapy and its relationship with major adverse cardiovascular events (MACE) in young patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI).

Methods: In our study, we included 123 patients under the age of 45 with STEMI who underwent primary percutaneous intervention. A screening procedure to determine both aspirin and clopidogrel responsiveness was performed on the fifth day of admission. We followed a 2x2 factorial design and patients were allocated to one of four groups, according to the presence of aspirin and/or clopidogrel resistance. Patients were followed for a three-year period. A p-value less than 0.05 was considered statistically significant.

Results: We identified 48% of resistance against one or more antiplatelet in young patients with STEMI. More MACE was observed in patients with poor response to dual platelet therapy or to clopidogrel compared those with adequate response to the dual therapy (OR: 1.875, 1.144-3.073, $p < 0.001$; OR: 1.198, 0.957-1.499, $p = 0.036$, respectively). After adjustment for potential confounders, we found that poor responders to dual therapy had 3.3 times increased odds for three-year MACE than those with adequate response to the dual therapy.

Conclusion: Attention should be paid to dual antiplatelet therapy in terms of increased risk for cardiovascular adverse events especially in young patients with STEMI. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(2):138-146)

Keywords: Acute Coronary Syndrome; Aspirin/adverse effects; Platelet Aggregation; Young Adult; ST Elevation Myocardial Infarction; Mortality.

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

Correspondência: Mustafa Umut Somuncu •

Bulent Ecevit University - Tip Fakültesi Dekanlığı İbn-i Sina Kampusu 67600, Esenkoy/Kozlu, Zonguldak - Turkey

E-mail: usomuncu@gmail.com, umutsomuncu@hotmail.com

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

DOI: 10.5935/abc.20180251

Introdução

Síndrome coronária aguda (SCA) é considerada a principal causa de morte no mundo, especialmente em países ocidentais, apesar do desenvolvimento tecnológico, novos medicamentos e maior nível de conhecimento.¹ Observou-se que a terapia com aspirina inibe doença cardiovascular e cerebrovascular em aproximadamente um de cada quatro pacientes.² Em pacientes com doença arterial coronariana, a terapia antiplaquetária foi incluída nas diretrizes europeias como recomendação classe 1.³ Eventos isquêmicos continuam a ocorrer em uma proporção significativa de pacientes em terapia antiplaquetária. Tal fato pode estar relacionado com atividade plaquetária aumentada pelo uso dessas drogas, e é conhecido como resistência aos antiplaquetários.

Evidências crescentes sugerem diferentes taxas de resistência a agentes antiplaquetários em pacientes em risco de complicações aterotrombóticas. Além disso, o efeito da resistência a agentes antiplaquetários, detectada bioquimicamente, sobre eventos adversos foi relatado em diferentes estudos.⁴⁻⁶ Em uma metanálise com mais de 50 estudos, a associação da resistência à aspirina e ao clopidogrel com eventos cardiovasculares foi claramente demonstrada.⁷

Apesar da utilização de agentes antiplaquetários mais potentes, tais como ticagrelor e prasugrel, o clopidogrel ainda é usado em um número significativo de pacientes, ora por questões financeiras, ora pelo risco de sangramento. A resistência à aspirina e ao clopidogrel podem levar a sérias consequências, especialmente em pacientes mais jovens que sofreram infarto do miocárdio, devido ao uso em longo prazo. A baixa resposta à aspirina e ao clopidogrel foi investigada separadamente em diferentes grupos de pacientes, e os fatores contribuintes foram investigados em muitos estudos. Contudo, existem dados insuficientes sobre a resposta combinada à aspirina e ao clopidogrel. Além disso, em nosso conhecimento, todos os estudos avaliaram a prevalência e o efeito prognóstico da resistência a agentes antiplaquetários em pacientes jovens com infarto do miocárdio. Assim, em nosso estudo, a prevalência da resistência à aspirina e ao clopidogrel e a relação da baixa resposta à terapia antiplaquetária dupla com eventos cardiovasculares adversos importantes (MACE, *major adverse cardiovascular events*) foi avaliada em pacientes jovens com infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST (IAMCST) submetidos à intervenção coronária percutânea (ICP) primária. Assim, nosso objetivo foi medir a prevalência da resistência à terapia antiplaquetária dupla em pacientes jovens com IAMCST, e avaliar o efeito dessa baixa resposta sobre suas condições clínicas.

Métodos

Neste estudo observacional prospectivo, 123 pacientes consecutivos (< 45 anos de idade), internados em um centro com alto volume de atendimento, com diagnóstico de IAMCST e submetidos à ICP primária, foram incluídos neste estudo. Os critérios de exclusão foram: tratamento prévio com inibidores da glicoproteína IIb/IIIa, uso de anticoagulantes ou drogas anti-inflamatórias não esteroides nos últimos dez dias, doença maligna em atividade, condições inflamatórias crônicas, diátese hemorrágica, tratamento trombolítico no

último mês, doença renal ou hepática grave e contagem de plaquetas < 100 000/mL, hematócrito < 30%, e ausência de indicação ou ICP malsucedida. Pacientes com IAMCST foram definidos como pacientes com dor torácica típica com duração de mais de 30 minutos, elevação do segmento ST $\geq 0,2$ mV em duas ou mais derivações precordiais contíguas, ou derivações de membros adjacentes ao eletrocardiograma (ECG) padrão de 12 derivações. Todos os procedimentos de ICP primária foram realizados por cirurgiões que realizam mais de 100 ICPs ao ano em um único centro (> 3000 ICPs/ano). O número mínimo de participantes a serem incluídos para um tamanho do efeito de 0,4 e poder de 80% foi 156 (para teste t para amostras independentes e teste de Mann Whitney). Durante o acompanhamento dos participantes, 33 foram excluídos por suspeita de uso de medicamentos, sendo então incluídos 123 pacientes. O poder calculado para a amostra final foi de 70%. O tamanho da amostra foi calculado utilizando-se o programa G-Power 3.9.1.2. Inicialmente, os pacientes seriam alocados em dois grupos – pacientes com resistência aos medicamentos (n = 59) e pacientes que responderam ao tratamento (n = 64). Contudo, a fim de tornar a randomização entre os grupos mais precisa, foram formados quatro grupos de acordo com a resposta aos medicamentos usados combinados ou separadamente.

O estudo foi realizado de acordo com a Declaração de Helsinki. Os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, e o estudo foi aprovado pelo comitê de ética da nossa universidade.

Análise dos dados dos pacientes

Foram coletados dados demográficos, história clínica, e terapias prévias dos pacientes. Os fatores de risco foram categorizados em apresentar ou não IAMCST. Eletrocardiograma de 12 derivações foi realizada logo após internação dos pacientes, e o tipo de infarto do miocárdio foi definido a partir do ECG. Dentro de 24-72 horas após a revascularização, uma ecocardiografia transtorácica (Vivid S5 probe 3 S-RS/GE Healthcare, Wauwatosa, Wisconsin, EUA) foi realizada para cálculo da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) usando o método de Simpson.⁸ A angioplastia primária foi realizada somente para obstrução (total ou parcial) da artéria relacionada ao infarto (ARI). O sucesso da intervenção foi definido como redução da oclusão ou estenose da ARI para 30%, com fluxo TIMI3 após a intervenção coronária.

Delineamento do estudo

Neste estudo observacional prospectivo, seguimos um delineamento fatorial 2x2 para formação de grupos segundo a presença ou ausência de resistência à aspirina e ao clopidogrel – baixa resposta à aspirina (n = 20; idade $39,7 \pm 3,7$ anos), baixa resposta ao clopidogrel (n = 23; idade $39,6 \pm 4,1$ anos), baixa resposta a ambas medicações (n = 16; idade $40,5 \pm 4,1$ anos), boa resposta para ambas (n = 64; idade $38,7 \pm 4,0$ anos). Todos os pacientes receberam terapia antiplaquetária dupla durante 1 ano após alta hospitalar. Após esse período, foi prescrita aspirina com terapia cardíaca. Os pacientes foram convocados para

controle um mês e seis meses após o procedimento depois, verificando-se a adesão ao tratamento. Pacientes que não fizeram uso de agentes antiplaquetários no período de acompanhamento foram excluídos do estudo. Ao final de três anos, os pacientes foram consultados quanto à ocorrência de eventos cardiovasculares e a relação desses eventos com a resposta a agentes antiplaquetários foi avaliada.

Avaliação da resistência aos antiplaquetários

Todos os participantes receberam aspirina mastigável de 300mg ou 100mg (de acordo com uso prévio) e clopidogrel antes da angiografia coronária. Após decidir-se pela intervenção coronariana, administrou-se heparina (100 UI/kg) aos pacientes. Após a angioplastia, todos os pacientes foram internados na unidade coronariana, em que a terapia antitrombótica foi administrada a uma dose diária de 100 mg de aspirina, 75 mg de clopidogrel e administração subcutânea de enoxaparina. O momento de se realizar testes de agregação plaquetária para identificar baixa resposta também é importante. Assim, realizou-se um rastreamento para determinar a capacidade de resposta à aspirina e ao clopidogrel no quinto dia da internação para facilitar o estado estacionário das medicações e se assegurar que o teste de agregação plaquetária fosse realizado quando se atingisse a máxima inibição. A agregação plaquetária no sangue total foi realizada por um agregômetro de plaquetas, um analisador Multiplate® da função plaquetária que opera sobre a superfície de plaquetas ativadas para ativar receptores que permitem sua ligação a superfícies artificiais (Multiplate®; Dynabarte GmbH, Munich, Germany). A agregação plaquetária foi quantificada como área sob a curva, grau de agregação, e velocidade de agregação. Resultados da agregação plaquetária foram expressos como unidade de agregação (UA) x minuto, e valores acima de 500 UA x minutos foram definidos como resistência a agentes antiplaquetários (usados combinados ou separadamente).⁹

Seguimento

Os dados dos pacientes durante o acompanhamento foram obtidos dos registros do hospital ou por entrevista (pessoalmente ou por contato telefônico) de pacientes, familiares ou médicos. Desfechos clínicos primários foram mortalidade cardiovascular, revascularização do vaso alvo (RVA), reinfarto do miocárdio não fatal, insuficiência cardíaca avançada e acidente vascular cerebral. Desfechos clínicos secundários foram mortalidade cardiovascular, RVA, reinfarto não fatal, acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca avançada, considerados um a um.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada utilizando o programa SPSS para Windows, versão 18.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EUA). Métodos visuais (histogramas, gráficos de probabilidade) e métodos analíticos (teste de Kolmogorov-Smirnov, teste de Shapiro-Wilk) foram usados para avaliar a distribuição normal das variáveis. Análises descritivas foram apresentadas como média e desvios padrões para variáveis com distribuição normal, e como mediana e intervalo interquartil para variáveis sem distribuição normal. As variáveis categóricas foram expressas

como números e porcentagens. Comparações entre os grupos foram realizadas pelo teste t de Student não pareado ou análise de variância simples (one-way ANOVA) para variáveis contínuas com distribuição normal, e teste de Kruskal-Wallis ou Mann-Whitney para variáveis contínuas sem distribuição normal. Teste de Tukey e teste T2 de Tamhane foram usados com base no pressuposto de igual variância nas comparações binárias entre grupos com distribuição normal e mais de duas variáveis independentes. O teste U de Mann-Whitney foi usado para comparação binária de múltiplos grupos sem distribuição normal. Correção de Bonferroni foi usada para ajustar às comparações múltiplas. Dados categóricos foram comparados pelo teste do qui-quadrado. Dada a diferença estatística no modelo total, o teste do qui-quadrado foi aplicado em grupos binários para comparação dos resultados relacionados aos MACEs no período de três anos. A curva de sobrevida acumulada para mortalidade cardíaca em 3 anos foi construída pelo método de Kaplan-Meier, com diferenças avaliadas pelos testes de log-rank. Análise de regressão multivariada de Cox foi realizada pelo método *backward stepwise*, incluindo as variáveis com $p < 0,01$ na análise univariada, para identificar preditores independentes de MACE em três anos. Um valor de p inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Entre os 123 pacientes incluídos no estudo, a prevalência de pacientes com baixa resposta à aspirina foi de 16,2%, ao clopidogrel 18,6%, a à terapia dupla 13,0%. Em outras palavras, foi detectada uma prevalência de 47,8% de resistência a um ou mais agentes antiplaquetários em pacientes jovens com infarto do miocárdio. Entre as características basais dos pacientes, houve diferença na porcentagem de pacientes com hiperlipidemia, presença de história familiar, contagem de plaquetas e agregação plaquetária entre os grupos. Nenhuma outra diferença foi detectada (Tabela 1).

Aos três anos de acompanhamento, a diferença no desfecho primário (composto por mortalidade cardiovascular, reinfarto não fatal, RVA, insuficiência cardíaca avançada e acidente vascular cerebral) foi estatisticamente significativa entre os grupos ($p < 0.001$). Quando analisamos desfechos secundários, a mortalidade cardíaca e o RVA foram estatisticamente mais altos no grupo de pacientes com baixa resposta à terapia dupla ($p = 0,002$; $p = 0,010$, respectivamente) (Tabela 2). Maior ocorrência de MACE foi observada no grupo de pacientes com baixa resposta à terapia dupla e ao clopidogrel em comparação aos pacientes com resposta adequada à terapia dupla (OR: 1,875; 1.144-3.073; $p < 0,001$; OR: 1,198; 0,957-1,499; $p = 0,036$, respectivamente) (Figura 1).

Na análise de regressão logística, história familiar, FEVE e tempo de agregação plaquetária com clopidogrel foram identificados como preditores independentes para MACE em três anos. Além disso, observamos que pacientes com baixa resposta à terapia dupla apresentaram uma chance 3,3 vezes maior para sofrer MACE em três anos em comparação ao grupo de pacientes com resposta adequada à terapia dupla, independente da história familiar e FEVE (Tabela 3). Ainda, o gráfico de sobrevida (método de Kaplan-Meier) para mortalidade cardiovascular em três anos dos grupos está apresentado na Figura 2.

Tabela 1 – Características basais da população do estudo, média ± desvio padrão /mediana e intervalo interquartil ou número (%)^π

	Resposta adequada à terapia dupla (n = 64)	Baixa resposta à aspirina (n = 20)	Baixa resposta ao clopidogrel (n = 23)	Baixa resposta à terapia antiplaquetária dupla (n = 16)	p
Idade, anos ^β	38,7 ± 4,0	39,7 ± 3,7	39,6 ± 4,1	40,5 ± 4,7	0,372
Homens, n (%)	59 (92,2)	18 (90,0)	20 (87)	16 (100,0)	0,520
IMC, kg/m ²	29,9 ± 4,6	28,6 ± 3,1	29,8 ± 4,2	29,3 ± 4,0	0,668
Hiperlipidemia, n (%)	19 (29,7)	9 (45)	14 (60,9)	10 (62,5)	0,017
Hipertensão, n (%)	23 (35,9)	6 (30)	6 (26,1)	6 (37,5)	0,810
Diabetes mellitus, n (%)	7 (10,9)	3 (15)	3 (13)	1 (6,3)	0,861
Tabagismo, n (%)	46 (71,9)	13 (65,0)	17 (73,9)	11 (68,8)	0,919
História familiar, n (%)	4 (6,3)	4 (20)	6 (26,1)	6 (37,5)	0,008
Colesterol total, mg/dL ^β	185,8 ± 48,7	188,4 ± 40,0	200,5 ± 48,7	208,7 ± 42,3	0,277
HDL, mg/dL ^β	37,0 ± 11,8	36,4 ± 9,4	38,6 ± 7,9	34,3 ± 7,9	0,652
LDL, mg/dL ^β	122,2 ± 34,1	126,0 ± 31,9	142,6 ± 42,1	137,3 ± 37,6	0,104
Triglicérides, mg/dL [‡]	121,5(69,7-202,2)	111,5(83,0-207,2)	101,0(62,0-194,0)	174,0(142,0-264,0)	0,060
Creatinina, mg/dL [‡]	0,80(0,80-0,90)	0,80(0,70-0,90)	0,80(0,80-1,00)	0,90(0,80-0,97)	0,417
Hematócrito, % ^β	43,0 ± 4,0	44,8 ± 4,8	42,3 ± 5,2	44,3 ± 2,6	0,202
Plaquetas, 10 ³ μL ^{* β}	256,5 ± 45,5	309,4 ± 71,2	300,2 ± 81,1	300,3 ± 77,5	0,001
FEVE, % [‡]	50,0(45,0-56,5)	50,0(42,7-55,0)	55,0(50,0-60,0)	51,5(41,2-58,7)	0,244
Artéria culpada, %					0,449
ADAE	33 (51,6)	11 (57,9)	11 (47,8)	9 (56,3)	
CX	9 (14,1)	6 (31,6)	5 (21,7)	3 (18,8)	
ACD	22 (34,4)	2 (10,5)	7 (30,4)	4 (25,0)	
Escore Syntax	17,6 ± 9,0	19,4 ± 10,7	17,6 ± 7,4	16,3 ± 7,3	0,766
Tempo de agregação para aspirina (UA x min) ^{‡ β}	277,0 ± 98,9	789,1 ± 203,0	300,7 ± 133,7	738,0 ± 191,2	< 0,001
Tempo de agregação para clopidogrel (UA x min) ^{‡*}	288,5 ± 234,0-376,0)	347,0(280,2-407,2)	608,0(523,0-728,0)	685,0(607,2-766,0)	< 0,001

IMC: índice de massa corporal; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; ADAE: artéria descendente anterior esquerda; CX: artéria circunflexa; ACD: artéria coronária direita; UA: unidade de agregação; min: minute. ^{*}p < 0,05 para resposta adequada à terapia antiplaquetária dupla vs. outros grupos; [‡]p < 0,05 para baixa resposta à aspirina vs. resposta adequada à aspirina; ^βp < 0,05 para baixa resposta ao clopidogrel vs. resposta adequada ao clopidogrel; [‡] teste de Kruskal-Wallis foi usado para múltiplas variáveis independentes sem distribuição normal, a o teste de Mann-Whitney usado para comparações binárias; ^π dados categóricos comparados pelo teste do qui-quadrado. B One-way ANOVA foi usado para variáveis independentes com distribuição normal, com análises post-hoc pelos testes de T2 de Tamhane ou teste de Tukey.

Tabela 2 – Desfechos da população do estudo em três anos, n (%)[‡]

Variável	Resposta adequada à terapia antiplaquetária dupla (n = 64)	Baixa resposta à aspirina (n = 20)	Baixa resposta ao clopidogrel (n = 23)	Baixa resposta à terapia antiplaquetária dupla (n = 16)	p
Desfechos primários*	4 (6,3)	3 (15,0)	5 (21,7)	8 (50,0)	< 0,001
Desfechos secundários[†]					
Mortalidade cardíaca	0 (0)	1 (5,0)	0 (0)	3 (18,8)	0,002
IM não fatal	1 (1,6)	1 (5,0)	2 (8,7)	2 (12,5)	0,283
RVA	0 (0)	1 (5,0)	3 (13,0)	3 (18,8)	0,010
AVC	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	---
Insuficiência cardíaca avançada	3 (4,7)	1 (5,0)	2 (8,7)	2 (12,5)	0,671

AVC: acidente vascular cerebral; RVA: revascularização de vaso alvo; IM: infarto do miocárdio; * Desfechos primários foram compostos de mortalidade cardiovascular, reinfarcto não fatal, revascularização de vaso alvo, insuficiência cardíaca avançada, acidente vascular cerebral; [†] Desfechos secundários foram mortalidade cardiovascular, reinfarcto não fatal, revascularização de vaso alvo, insuficiência cardíaca avançada, acidente vascular cerebral separadamente; [‡] todos os dados na tabela foram comparados pelo teste do qui-quadrado e expressos em porcentagens.

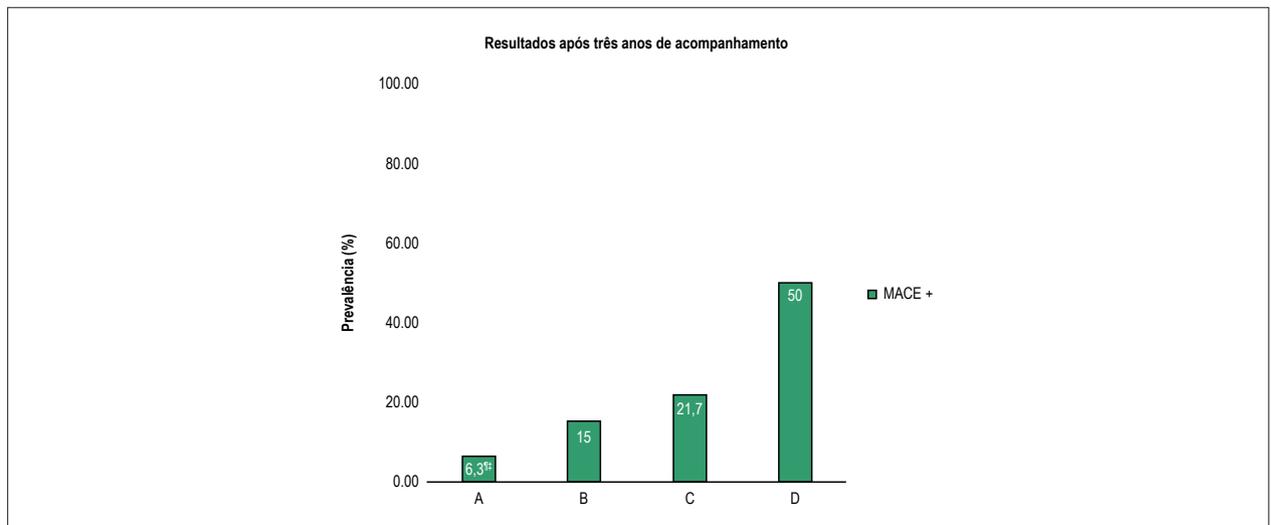


Figura 1 – Gráfico de barra mostrando a prevalência de eventos cardiovasculares adversos importantes (MACE) nos quatro grupos com base na resposta à aspirina e ao clopidogrel. (A) Pacientes com resposta adequada à terapia antiplaquetária dupla; (B) pacientes com baixa resposta à aspirina; (C) pacientes com baixa resposta ao clopidogrel; (D) pacientes com baixa resposta à terapia antiplaquetária dupla. MACE: eventos cardiovasculares adversos importantes. ¶ em comparação a pacientes com baixa resposta à terapia antiplaquetária dupla (OR: 1,875 1,144-3,073; $p < 0,001$); ‡ em comparação a pacientes com baixa resposta ao clopidogrel (OR: 1,198; 0,957-1,499; $p = 0,036$).

Tabela 3 – Regressão logística multivariada para potenciais preditores de MACE em três anos de acompanhamento

	Análise univariada		Análise multivariada	
	OR (IC 95%)	p valor	OR (IC 95%)	p valor
Primeiro modelo[†]				
Idade, anos	1,079 (0,951- 1,225)	0,239		
Sexo masculino	2,420 (0,569-10,292)	0,231		
História familiar	5,056 (1,720-14,861)	0,003	5,972 (1,449-24,615)	0,013
Hiperlipidemia	1,142 (0,435-2,994)	0,788		
Diabetes mellitus	3,481 (1,026-11,810)	0,045	5,194 (0,884-30,540)	0,068
Hipertensão	2,323 (0,878-6,142)	0,089	3,271 (0,823-12,998)	0,092
Artéria culpada*	4,583 (1,434-14,650)	0,010	2,959 (0,604–14,498)	0,181
FEVE, %	0,878 (0,823-0,938)	< 0,001	0,832 (0,761-0,909)	< 0,001
Creatinina, mg/dl	0,828 (0,051-13,450)	0,894		
Tempo agregação (aspirina) (UA x min)	1,002 (1,000-1,003)	0,078	1,000 (0,998-1,003)	0,838
Tempo agregação clopidogrel (UA x min)	1,002 (1,000-1,004)	0,041	1,003 (1,000-1,006)	0,022
Segundo modelo[†]				
Resposta adequada [‡]		Ref,	Ref,	Ref,
Baixa resposta à aspirina [‡]		0,230	2,075 (0,503-8,549)	0,312
Baixa resposta ao clopidogrel [‡]		0,048	4,056 (0,618 -25,612)	0,065
Baixa resposta à terapia dupla [‡]		< 0,001	3,334 (0,484-22,954)	0,002

IC: intervalo de confiança; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; min: minuto; MACE: eventos cardiovasculares adversos importantes; UA: unidade de agregação; OR: odds ratio; *Artéria culpada foi dividida em artéria descendente anterior esquerda (ADAE) e não-ADAE (artéria circunflexa e artéria coronária direita); [‡] Esses grupos foram incluídos no segundo modelo em vez do tempo de agregação com aspirina e clopidogrel; [¶] Nagelkerke R2 do primeiro modelo foi 49,2; [†] Nagelkerke R2 do segundo modelo foi 59,4%.

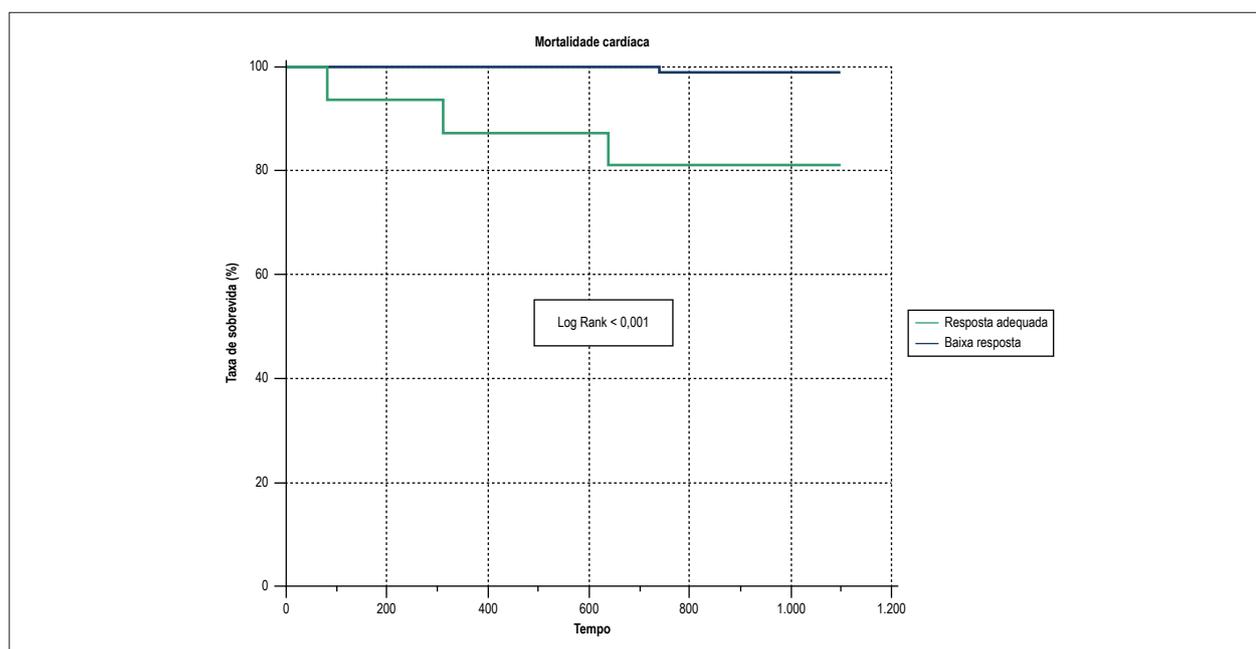


Figura 2 – Análise de Kaplan-Meier mostrando taxa de mortalidade de três anos de acordo com resposta a agentes antiplaquetários. Os pacientes com resposta adequada à aspirina e/ou clopidogrel foram considerados como “resposta adequada”. Pacientes com resistência tanto à aspirina como ao clopidogrel foram analisados como “baixa resposta”.

Discussão

Os achados do presente estudo podem ser assim resumidos: (a) entre pacientes com IAMCST e idade inferior a 45 anos, submetidos à ICP, 47,8% apresentam uma baixa resposta à aspirina e/ou clopidogrel; (b) pacientes com baixa resposta à terapia dupla apresentaram ocorrência significativamente maior de MACE aos três anos de acompanhamento em comparação aos pacientes que responderam à terapia dupla. A análise de desfecho secundário mostrou uma diferença significativa em mortalidade cardíaca e RVA entre os grupos; (c) após ajuste para potenciais fatores de confusão, observou-se que apresentar baixa resposta à terapia dupla foi um preditor independente de MACE. Ainda, o gráfico de Kaplan-Meier de sobrevivência em três anos mostrou prognóstico ruim em pacientes com baixa resposta à terapia dupla (log-rank < 0,001).

A resistência aos agentes antiplaquetários é um fenômeno multifatorial estudado em muitas populações, por diferentes métodos. Assim, a presença de resultados variados na literatura dificulta a comparação de nossos resultados com os apresentados em outros estudos. Contudo, a ausência de estudos em jovens com IAMCST e de resultados em longo prazo da resistência à terapia dupla torna este estudo único e valioso.

Não existe uma maneira isolada de se iniciar eventos trombóticos, de modo que a inibição de um único caminho não previne todas as complicações trombóticas. Além disso, em alguns pacientes, a sensibilidade da aspirina e do clopidogrel é baixa, resultando em complicações clínicas. Portanto, vários estudos foram conduzidos para determinar as implicações clínicas de se apresentar baixa resposta à aspirina e/ou ao clopidogrel. Em uma meta-análise com 1813 pacientes e 12 estudos avaliando o efeito da resistência à aspirina sobre o prognóstico, a média de resistência bioquímica à aspirina foi de

27% e o *odds ratio* para MACE foi 3,8 (intervalo de confiança, IC 95% 2,3-6,1) em pacientes com resistência à aspirina.⁴ Em outra meta-análise com 2930 pacientes, a resistência à aspirina foi detectada em 28% desses pacientes, eventos cardiovasculares em 41% (OR 3,85, IC 95% 3,08-4,80), mortalidade em 5,7% (OR 5,99; IC 95%: 2,28-15,72), e síndrome coronária aguda em 39,4% (OR 4,06, IC 95% 2,96-5,56).⁵ Em outro estudo com pacientes com doença arterial periférica e sintomáticos, a resistência à aspirina foi identificada como preditor independente de eventos cardiovasculares adversos, com razão de chance (*hazard ratio*) de 2,48.¹⁰ Em pacientes com infarto agudo do miocárdio sem supradesnívelamento do ST (IAMSSTE), pacientes resistentes à aspirina apresentaram risco significativamente maior para morte cardiovascular, com *hazard ratio* de 2,6 (IC 95% 1,6-4,3) que aqueles sensíveis à aspirina (23,1% vs. 9,6%).¹¹ Apesar de todos esses estudos terem demonstrado uma associação da resistência à aspirina com eventos cardiovasculares, em nosso estudo, o aumento em MACE em pacientes com baixa resposta à aspirina não foi estatisticamente significativo (15% vs. 6%, $O = 0,217$). Primeiramente, a falta de significância estatística pode ter sido causada pelo menor tamanho de nossa amostra. Segundo, esses estudos foram realizados em diferentes grupos de pacientes, usando diferentes métodos. Além disso, nesses estudos citados, não houve análise por subgrupos levando em consideração os pacientes mais jovens. Podemos especular que a resistência à aspirina nesse grupo de pacientes parece não afetar a ocorrência de eventos cardiovasculares devido a diferentes mecanismos fisiopatológicos. No entanto, observamos uma contribuição sinérgica da capacidade de resposta ao clopidogrel ao aumento de eventos cardiovasculares. Estudos maiores são necessários para esclarecer esse dado conflitante.

Quando estudos sobre a resposta ao clopidogrel são revisados, observa-se que a resistência ao clopidogrel é clinicamente expressa em diferentes grupos de pacientes. Em uma meta-análise investigando a capacidade de diferentes testes de função plaquetária em identificar, com confiança, pacientes em risco de desenvolver eventos cardiovasculares secundários, Wisman et al.⁷ avaliaram a reatividade plaquetária aumentada à aspirina e ao clopidogrel em 55 estudos com um total de 22.441 pacientes e em 59 estudos com 34776 pacientes, respectivamente. A taxa de reatividade plaquetária aumentada à aspirina foi de 22,2%, o que esteve associada com um risco aumentado para eventos cardiovasculares [risco relativo (RR) 2,09; IC 95% 1,77-2,47]. Os autores relataram reatividade plaquetária aumentada ao clopidogrel em 40,4% dos pacientes, o que esteve associado com risco aumentado para eventos cardiovasculares (RR 2,80; IC 95% 2,40-3,27). Ainda, dez estudos identificaram risco aumentado para eventos cardiovasculares em pacientes com elevada reatividade plaquetária à terapia dupla (RR 2,77; IC 95% 1,87-4,12). Em nosso estudo, apesar de os pacientes com resistência somente à aspirina ou ao clopidogrel apresentarem mais eventos cardiovasculares, esse dado não alcançou significância estatística.

Por outro lado, similar à meta-análise, baixa resposta à terapia antiplaquetária dupla foi um preditor independente de MACE (RR 3,33; IC 95% 0,484-22,954). Ainda, de acordo com essa meta-análise,⁷ o método Multplate®, o mesmo utilizado em nosso estudo, é um dos mais confiáveis para identificar eventos cardiovasculares.

O efeito da resistência aos agentes antiplaquetários sobre trombose de *stent* foi avaliado como desfecho clínico em alguns estudos. Slottow et al.¹² compararam 26 pacientes internados com trombose de *stent*, em terapia antiplaquetária dupla com terapia dupla com um grupo controle para determinar a relação entre trombose de *stent* e resistência a agentes antiplaquetários.¹² Nesse estudo, reação à aspirina e ao clopidogrel foi significativamente maior em paciente com trombose precoce de *stent* farmacológico. Dois outros estudos em que se avaliou a resistência ao clopidogrel apresentaram resultados similares, a trombose de *stent* foi mais frequente após seis meses de acompanhamento.^{13,14} Em outro estudo em que se comparou a resposta ao clopidogrel com fenotipagem e genotipagem, pacientes com baixa resposta ao clopidogrel, identificada por agregometria de múltiplos eletrodos (MEA), apresentaram maior risco de desenvolverem MACE ou trombose de *stent* que aqueles com resposta adequada ao medicamento (12,5% vs. 0,3%, $p < 0,001$, e 18,5% vs. 11,3%, $p = 0,022$, respectivamente).¹⁵ Apesar de não termos avaliado nenhum parâmetro de trombose, a frequência de mortalidade e RVA foi significativamente maior em pacientes com baixa resposta à terapia dupla que naqueles que responderam à terapia.

Na literatura, identificamos somente um estudo com delineamento similar ao nosso estudo quanto aos grupos dos pacientes, isto é, considerando a resposta (presença ou baixa resposta) à terapia antiplaquetária dupla. Campo et al.¹⁶ avaliaram o status de resposta à aspirina e ao clopidogrel em 1.277 pacientes após ICP.¹⁶ Nesse estudo, os autores observaram que, após um ano de acompanhamento, a baixa

resposta ao clopidogrel é um preditor independente de infarto do miocárdio e eventos cardiovasculares, ao passo que uma baixa resposta à aspirina não foi preditora de pior desfecho. Uma diferença nesse estudo foi o fato de que a resposta à aspirina e a resposta ao clopidogrel de 207 pacientes foram avaliadas em conjunto em subgrupos, e 25 pacientes foram identificados como pacientes com baixa resposta à terapia dupla. Nessa análise por subgrupos, o desfecho composto (mortalidade global, infarto do miocárdio, e acidente vascular cerebral) em um ano foi maior no grupo de pacientes que responderam em comparação aos com baixa resposta à terapia antiplaquetária dupla. Tal fato deveu-se, principalmente, à alta taxa de infarto do miocárdio (20% vs. 8,6%; $p = 0,007$). Poderiam ser esperadas menores taxas de mortalidade em nosso estudo, devido ao fato de os pacientes serem mais jovens; contudo, nosso período de acompanhamento foi mais longo que no estudo de Campo et al.¹⁶ o que pode ter compensado tal fato. Como resultado, similar a esse estudo, encontramos uma diferença significativa em mortalidade cardíaca entre pacientes com resposta adequada e com baixa resposta (18,8% vs. 5,0%, $p = 0,002$).

Ainda, há estudos demonstrando que testes de função plaquetária não têm importância prognóstica, diferente ao que nós apresentamos no presente estudo. Reny et al.¹⁷ detectaram que nem testes específicos da resposta aos medicamentos antiplaquetários, tampouco aqueles baseados na agregação plaquetária em resposta a esses compostos, agregam algum valor preditivo à recorrência de eventos isquêmicos em pacientes com doença cardiovascular estável.¹⁷ Contudo, nesse estudo, pacientes que tiveram eventos isquêmicos em menos de um mês antes do estudo foram excluídos. Conseqüentemente, uma baixa resposta à terapia antiplaquetária pode ser menos crítica em pacientes estáveis com doença cardiovascular, conforme relatado em estudos anteriores.¹⁸⁻²⁰ Pode-se presumir que testes de função plaquetária possam ter maior impacto sobre desfechos clínicos em nossos pacientes ao considerar que a ativação plaquetária está relacionada a processos inflamatórios, e que a inflamação é um dos fatores mais importantes em síndromes coronárias agudas, especialmente em pacientes com IAMCST.

Este estudo reforça a ideia de que doses padronizadas de manutenção de drogas antiplaquetárias não preveniriam MACE em alguns pacientes. Seria possível superar a resistência plaquetária aumentando a dose do medicamento em nosso grupo? Alguns ensaios mostraram que o aumento da dose de aspirina reduz taxas de resistência à aspirina, mas esse efeito é ausente em 5-10% dos pacientes. Além disso, hemorragia gastrointestinal e outros efeitos colaterais podem aumentar quando a dose de aspirina é aumentada nesses pacientes. Ainda, altas doses de aspirina podem reduzir a produção de prostaciclina, um importante vasodilatador endógeno e agente antiplaquetário, inibindo a enzima cicloxigenase 2. Ainda, em nosso estudo, pacientes com resistência somente à aspirina não apresentaram diferença estatisticamente diferente em termos de MACE em comparação a pacientes com resposta à terapia dupla, enquanto que pacientes com resistência somente ao clopidogrel mostraram diferença significativa. Geisler et al.²¹ mostraram que a resposta ao clopidogrel pode ser reduzida após síndrome coronariana

aguda. Isso sugere que elevada atividade plaquetária após a síndrome coronariana aguda pode estar presente, e que a dose padrão de clopidogrel pode não ser suficiente para inibir atividade plaquetária. Paralelamente, mostrou-se que a adição de uma dose de 600 mg de clopidogrel em pacientes já tratados cronicamente com a medicação leva à maior inibição da agregação plaquetária induzida por ADP.²² Tal informação pode ser refletida na prática clínica, principalmente em algumas situações de risco. Assim, em caso de resposta inadequada ao clopidogrel, o escalonamento de dose ou o uso de inibidores mais potentes (ticagrelor, prasugrel) pode ser considerado. Por essas razões, se altas doses de aspirina ou de clopidogrel beneficiam pacientes jovens com infarto do miocárdio ainda precisa ser investigado.

Nosso estudo tem algumas limitações. Primeiramente, este estudo foi conduzido em um único centro, o que pode ter ocasionado viés de seleção. Além disso, uma vez que nós estudamos uma população específica, o número de pacientes participantes em nosso estudo foi relativamente pequeno, o que pode ter contribuído para a ausência de diferença estatisticamente significativa entre alguns grupos. Ainda, a sensibilidade a agentes antiplaquetários foi medida somente uma vez, e alguns pesquisadores sugerem que essa medida seja realizada mais de uma vez. Ainda, ao considerar a heterogeneidade dos resultados de diferentes estudos, o uso de um único método laboratorial constitui uma importante limitação do estudo. No entanto, o teste múltiplo de função plaquetária (Multiplate®) reduz o risco de erros laboratoriais, por ser mais rápido, causar menos problemas, e não necessitar de preparo específico em comparação à agregometria ótica convencional. Terceiro, devido ao delineamento do estudo, resultados do teste de sensibilidade plaquetária não podem ser generalizados para grupos de diferentes faixas etárias e outras formas de doença arterial coronariana. Quarto, o clopidogrel foi usado como o segundo agente antiplaquetário para IAMCST, uma vez que o uso de outros inibidores de P2Y12 não tinha sido incluído nas diretrizes para o manejo de IAMCST durante o período do estudo. Finalmente, os níveis séricos de aspirina e de clopidogrel não foram medidos; contudo, a história clínica de cada paciente foi colhida por entrevista individual, e aqueles com uso irregular do medicamento foram excluídos do estudo.

Conclusão

Apesar de existirem muitos estudos na literatura sobre a resposta plaquetária a diferentes medicamentos antiplaquetários, muitas questões permanecem sem resposta.

Em resumo, encontramos que a baixa resposta à terapia antiplaquetária dupla é um preditor essencial de MACE, incluindo mortalidade cardiovascular e RVA em um período de acompanhamento de três anos em pacientes em pacientes jovens submetidos à ICP para IAMCST. Apesar de as diretrizes apontarem que o uso de inibidores de P2Y12 mais potentes são úteis após a síndrome coronariana aguda de acordo com diretrizes, não existe um estudo esclarecendo seu uso após um ano. Assim, aspirina e clopidogrel devem ser usados em longo prazo após síndrome coronariana aguda. Por isso, apesar de a avaliação rotineira de resistência a antiplaquetários não ser recomendada para a população geral, deveria ser considerada em pacientes jovens com infarto do miocárdio e, caso seja detectada resistência, uma terapia antiplaquetária mais potente poderia ser usada após um ano da síndrome coronariana aguda. Estudos mais abrangentes são necessários para esclarecer essa possibilidade.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Somuncu MU, Demir AR, Karabag T; obtenção de dados: Somuncu MU, Demir AR, Karakurt ST, Karakurt H; análise e interpretação dos dados: Somuncu MU, Karakurt ST, Karakurt H; análise estatística: Karabag T; redação do manuscrito: Somuncu MU, Demir AR, Karakurt ST; revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Somuncu MU, Karakurt H, Karabag 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 do Mehmet Akif Ersoy Thoracic and Cardiovascular Surgery Training and Research Hospital sob o número de protocolo 07.03.2014. 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. Gaziano JM. Global burden of cardiovascular disease. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2001. p. 1-17.
2. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324(7329):71-86. Erratum in: *BMJ*. 2002;324(7330):141.
3. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*; 2012;33(13):1635-701. Erratum in: *Eur Heart J*. 2012;33(17):2126.
4. Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC, van der Bom JG, Huisman MV. Association of laboratory-defined aspirin resistance with a higher risk of recurrent cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2007;167(15):1593-9.
5. Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, Buchanan MR. Aspirin 'resistance' and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008;336(7637):195-8.
6. Gori AM, Grifoni E, Valenti R, Giusti B, Paniccia R, Parodi G, et al. High on-aspirin platelet reactivity predicts cardiac death in acute coronary syndrome patients undergoing PCI. *Eur J Intern Med*. 2016 May;30:49-54.
7. Wisman PP, Roest M, Asselbergs FW, de Groot PG, Moll FL, van der Graaf Y, et al. Platelet-reactivity tests identify patients at risk of secondary cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2014;12(5):736-47.
8. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr*. 1989;2(5):358-67.
9. Weisser H, Von Pape K, Dzijan-Hom M, Calatzis A. Control of aspirin effect in chronic cardiovascular patients using two whole blood platelet function assays: PFA-100 and Multiple electrode aggregometry. *Clin Chem Lab Med*. 2006;44:A81-A198.
10. Pasala T, Hoo JS, Lockhart MK, Waheed R, Sengodan P, Alexander J, et al. Aspirin resistance predicts adverse cardiovascular events in patients with symptomatic peripheral artery disease. *Tex Heart Inst J*. 2016;43(6):482-7.
11. Foussas SG, Zairis MN, Tsimimpis VG, Makrygiannis SS, Patsourakos NG, Adamopoulou EM, et al. The impact of aspirin resistance on the long-term cardiovascular mortality in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *Clin Cardiol*. 2009;32(3):142-7.
12. Pinto Slottow TL, Bonello L, Gavini R, Beazile P, Sushinsky SJ, Scheinowitz M, et al. Prevalence of aspirin and clopidogrel resistance among patients with and without drug-eluting stent thrombosis. *Am J Cardiol*. 2009;104(4):525-30.
13. Buonamici P, Marcucci R, Migliorini A, Gensini GF, Santini A, Paniccia R, et al. Impact of platelet reactivity after clopidogrel administration on drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(24):2312-7.
14. Price MJ, Endemann S, Gollapudi RR, Valencia R, Stinis CT, Levisay JP, et al. Prognostic significance of post-clopidogrel platelet reactivity assessed by a point-of-care assay on thrombotic events after drug-eluting stent implantation. *Eur Heart J*. 2008;29(8):992-1000.
15. Siller-Matula JM, Delle-Karth G, Lang IM, Neunteufl T, Kozinski M, Kubica J, et al. Phenotyping vs. genotyping for prediction of clopidogrel efficacy and safety: the PEGASUS-PCI study. *J Thromb Haemost*. 2012;10(4):529-42.
16. Campo G, Fileti L, de Cesare N, Meliga E, Furgieri A, Russo F, et al; 3T/2R Investigators. Long-term clinical outcome based on aspirin and clopidogrel responsiveness status after elective percutaneous coronary intervention: a 3T/2R (tailoring treatment with tirofiban in patients showing resistance to aspirin and/or resistance to clopidogrel) trial substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(18):1447-55.
17. Reny JL, Berdague P, Poncet A, Barazer I, Nollis S, Fabbro-Peray P, et al; Antiplatelet Drug Resistances and Ischemic Events (ADRIE) Study Group. Antiplatelet drug response status does not predict recurrent ischemic events in stable cardiovascular patients. *Circulation*. 2012;125(25):3201-3210.
18. Ritchie ME. Nuclear factor-kappa B is selectively and markedly activated in humans with unstable angina pectoris. *Circulation*. 1998;98(17):1707-13.
19. Burnier L, Fontana P, Kwak BR, Angelillo-Scherrer A. Cell-derived microparticles in haemostasis and vascular medicine. *Thromb Haemost*. 2009;101(3):439-51.
20. Gresele P, Falcinelli E, Loffredo F, Cimmino G, Corazzi T, Forte L, et al. Platelets release matrix metalloproteinase-2 in the coronary circulation of patients with acute coronary syndromes: possible role in sustained platelet activation. *Eur Heart J*. 2011;32(3):316-25.
21. Geisler T, Langer H, Wydymus M, Göhring K, Zürn C, Bigalke B, et al. Low response to clopidogrel is associated with cardiovascular outcome after coronary stent implantation. *Eur Heart J*. 2006;27(20):2420-5.
22. Kastrati A, von Beckerath N, Jost A, Pogatsa-Murray G, Gorchakova O, Schomig A. Loading with 600 mg clopidogrel in patients with coronary artery disease with and without chronic clopidogrel therapy. *Circulation*. 2004;110(14):1916-9.



Dislipidemia em Adolescentes Atendidos em um Hospital Universitário no Rio de Janeiro/Brasil: Prevalência e Associação

Dyslipidemia in Adolescents Seen in a University Hospital in the city of Rio de Janeiro/Brazil: Prevalence and Association

Nathalia Pereira Vizentin,¹ Paula Mendonça Santos Cardoso,¹ Camila Aparecida Gomes Maia,¹ Isabela Perez Alves,¹ Gabriel Lunardi Aranha,² Denise Tavares Giannini¹

Núcleo de Estudos da Saúde do Adolescente do Hospital Universitário Pedro Ernesto,¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Hospital Maternidade Therezinha de Jesus da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora,² Juiz de Fora, MG – Brasil

Resumo

Fundamentos: Exposição precoce à obesidade favorece maiores riscos de fatores cardiovasculares como dislipidemias.

Objetivos: Estabelecer a prevalência de dislipidemia e avaliar sua associação com o estado nutricional de adolescentes atendidos no ambulatório de atenção secundária do Núcleo de Estudos da Saúde do Adolescente do Hospital Universitário Pedro Ernesto.

Métodos: Estudo transversal observacional, cuja amostra foi de conveniência e compreendeu adolescentes de 12 a 18 anos de ambos os sexos. Avaliado o perfil lipídico e sua associação com os indicadores antropométricos: índice de massa corporal e circunferência da cintura. Para as análises estatísticas foi utilizado nível de significância de 5%.

Resultados: Foram avaliados 239 adolescentes, 104 meninos (43,5%) e 135 meninas (56,5%) e destes, 52 (21,8%) apresentaram eutrofia, 60 (25,1%) sobrepeso e 127 (53,1%) obesidade. Os adolescentes com obesidade apresentaram valores médios de HDL-colesterol significativamente menores (44,7 mg/dl vs. 53,9 mg/dl; $p < 0,001$) e triglicerídeos maiores (109,6 mg/dl vs. 87,3 mg/dl; $p = 0,01$). As alterações com maior prevalência foram HDL-colesterol baixo (50,6%), hipercolesterolemia (35,1%) e hipertrigliceridemia (18,4%). Foi possível observar associação negativa do HDL-colesterol com o índice de massa corporal e associação positiva dos triglicerídeos com o índice de massa corporal, mesmo após ajuste para gênero e cor da pele.

Conclusão: Este estudo demonstrou alta prevalência de dislipidemia entre os adolescentes. Tendo em vista a associação significativa entre baixos níveis de HDL-colesterol e triglicerídeos aumentados com excesso de peso, o controle destes fatores deve receber atenção, sendo importante o diagnóstico precoce da dislipidemia principalmente se associada a outro risco cardiovascular, para desenvolvimento de estratégias de intervenção. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(2):147-151)

Palavras-chaves: Hiperlipidemias; Adolescente; Obesidade; Sedentarismo; Antropometria; Doenças Cardiovasculares; Fatores de Risco.

Abstract

Background: Early exposure to obesity favors greater risks of cardiovascular factors such as dyslipidemia.

Objectives: To establish the prevalence of dyslipidemia, and to evaluate its association with nutritional status of the adolescents attended at the ambulatory of the Adolescent Health Studies Center of the University Hospital Pedro Ernesto.

Methods: This is a cross-sectional, observational study, the sample of which was of convenience, consisting of adolescents from 12 to 18 years old of both genders. The lipid profile was evaluated, along with its association with the anthropometric indicators: body mass index and waist circumference. For statistical analysis, a significance level of 5% was used.

Results: A total of 239 adolescents, 104 boys (43.5%) and 135 girls (56.5%) were evaluated and, of these, 52 (21.8%) were eutrophic, 60 (25.1%) overweight, and 127 (53.1%) obese. Obese adolescents had significantly lower mean values of HDL-cholesterol (44.7 mg/dl vs 53.9 mg/dl; $p < 0.001$) and higher triglycerides (109.6 mg/dl vs 87.3 mg/dl; $p = 0.01$). The changes with higher prevalence were low HDL-cholesterol (50.6%), hypercholesterolemia (35.1%), and hypertriglyceridemia (18.4%). A negative association of HDL-cholesterol with body mass index and a positive association of triglycerides with body mass index could be observed, even after adjustment for gender and skin color.

Conclusion: This study demonstrated high prevalence of dyslipidemia among adolescents. In view of the significant association between lower levels of HDL-cholesterol and increased triglycerides with overweight, the control of these factors should receive attention, with the precocious diagnosis of the dyslipidemia being important, mainly if it is associated with another cardiovascular risk, to develop effective intervention strategies. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(2):147-151)

Keywords: Hyperlipidemias; Adolescent; Obesity; Sedentary Lifestyle; Anthropometry; Cardiovascular Diseases; Risk Factors.

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

Correspondência: Nathalia Pereira Vizentin •

Estrada do Cabuçu, 4601; casa 60. CEP 23017-250, Campo Grande, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

E-mail: nathalia.nut@hotmail.com, gabriell.aranha@gmail.com

Artigo recebido em 24/03/2018, revisado em 18/07/2018, aceito em 05/09/2018

DOI: 10.5935/abc.20180254

Introdução

A adolescência é um período de intensas modificações que ocorre entre a infância e a vida adulta, destacado por um expresso desenvolvimento, crescimento e mudanças corporais. Durante a adolescência há o aumento fisiológico dos tecidos, incluindo o tecido adiposo, especialmente em meninas, sendo um período crítico para dar início ou exacerbar a obesidade.¹⁻³

No cenário atual, observamos baixo consumo de frutas e hortaliças acompanhado por alto consumo de alimentos industrializados^{3,4} e associado ao uso excessivo de aparelhos eletrônicos e baixa frequência de prática regular de atividade física entre os adolescentes. Observa-se também que a omissão de refeições e o consumo de *fast-foods* também são hábitos comuns nessa faixa etária. Tais condições favorecem o ganho de peso e fatores de risco para doenças crônicas.²⁻⁶

Dados do IBGE mostram um evidente crescimento da prevalência de excesso de peso e obesidade em adolescentes nos últimos 34 anos no Brasil, decorridos de 1974-1975 a 2008-2009, de 3,7% para 21,7% em meninos e de 7,6% para 19,4% em meninas.⁷ Esta situação é preocupante, uma vez que a obesidade é um fator de risco considerável para doenças crônicas não transmissíveis, destacando dentre as dislipidemias, acentuando-se ainda mais quando associado ao sedentarismo.⁸ A exposição precoce à obesidade favorece maior risco cardiovascular não apenas na infância e adolescência, mas também de elevada incidência de mortalidade prematura em adultos que apresentaram obesidade nestas fases.^{9,10} Considera-se que excesso de peso na infância e adolescência seja um preditor mais poderoso desses riscos do que o excesso de peso na idade adulta.⁹⁻¹¹

A dislipidemia é entendida como alterações no perfil lipídico, que podem ocorrer por elevação de colesterol total (CT), LDL-colesterol (LDL-c), triglicerídeos (TG) ou diminuição do HDL-colesterol (HDL-c) sendo essas decorrentes de causas primárias (fatores genéticos) ou secundárias (fatores ambientais).^{8,12-14} Essas alterações por si só e principalmente acompanhadas de outros fatores de risco podem levar ao desenvolvimento da aterosclerose.¹³

O presente estudo teve como objetivo estabelecer a prevalência de dislipidemia e avaliar sua associação com o estado nutricional dos adolescentes atendidos no ambulatório de atenção secundária do Núcleo de Estudos da Saúde do Adolescente (NESA) do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE).

Métodos

Trata-se de um estudo transversal observacional cuja amostra foi de conveniência, compreendendo adolescentes com idade entre 12 e 18 anos, de ambos os sexos, encaminhados internamente ou via SISREG para o serviço de Nutrição com diagnóstico de excesso de peso, dislipidemia, alterações no metabolismo glicídico ou outra comorbidade, sendo atendidos no ambulatório do NESA. Foram excluídos os adolescentes com diagnóstico de magreza segundo índice de massa corporal (IMC)/idade, em uso de medicamentos que possam interferir nos exames laboratoriais (estatinas, corticoides, sequestrantes de ácido biliar), ou que fazem acompanhamento por

síndromes genéticas, síndrome nefrótica, hipercolesterolemia familiar, doenças reumatológicas, Diabetes Mellitus tipo 1, hipotireoidismo, transtorno alimentar, doenças disabsortivas.

Foram coletados dados demográficos como idade, sexo, cor da pele e antropométricos como peso, estatura e circunferência da cintura (CC). O peso (Kg) foi aferido através de uma balança digital eletrônica da marca Micheliti®, com precisão de 0,1 Kg e máximo de 200 Kg, com o adolescente descalço, com roupas leves e em posição ortostática.¹⁵ Para estatura (cm) foi utilizado um estadiômetro fixado à parede da marca Sanny®, com precisão de 0,1 cm, com adolescente descalço e com o corpo em posição anatômica e cabeça paralela ao solo de acordo com o plano de Frankfurt.¹⁵ Tais medidas foram utilizadas para a avaliação do estado nutricional do adolescente por meio do IMC para idade em escores-z, sendo adotada como referência a proposta da Organização Mundial da Saúde para crianças e adolescentes de 5 a 19 anos.¹⁶

As medidas de CC foram realizadas com o uso de fita inelástica antropométrica com escala de 0,1 centímetros, no ponto médio entre o último arco costal e a crista ilíaca ao final de uma expiração normal. Foram classificados conforme a proposta de Fernández et al.,¹⁷ sendo a CC elevada \geq ao percentil 75. A avaliação do perfil lipídico constou com os seguintes exames laboratoriais: CT, TG, HDL-c e LDL-c. Para obtenção dos dados de perfil glicídico e lipídico, o exame de sangue foi sempre realizado com jejum prévio de 12 horas. A dosagem de TG, CT e HDL-c foram realizadas pelo método colorimétrico enzimático e o LDL-c calculado pela fórmula de Friedewald.¹⁸ Os valores de referência utilizados foram os recomendados pela Diretriz de prevenção da aterosclerose na infância e na adolescência.⁸

Análise estatística

As análises foram realizadas utilizando-se o software STATA 14. As variáveis contínuas foram apresentadas como média e desvio padrão e as categóricas como frequência absoluta. A distribuição das variáveis foi avaliada através do teste *Kolmogorov-Sminorv*. As comparações entre as variáveis contínuas com distribuição normal foram realizadas com o teste *t* de Student não pareado e para mais de dois grupos independentes, utilizou-se a análise de variância (ANOVA) *One Way* e teste *Post Hoc*. Para as comparações de variáveis categóricas foi utilizado o teste qui-quadrado ou o exato de Fisher. Para o estudo da associação foram realizadas análises de correlação (*Pearson* ou *Spearman*) e regressão linear simples e múltipla. Em todas as análises foi considerado um nível de significância de 5%. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUPE/UERJ, registro CEP/HUPE: 3051/2011; CAAE: 0193.0.228.000-11.

Resultados

Foram avaliados 239 adolescentes com média de idade $14,4 \pm 1,8$ anos, sendo 104 meninos (43,5%) e 135 meninas (56,5%). A Tabela 1 descreve as características antropométricas e a média do perfil lipídico da população avaliada de acordo com o gênero. As meninas apresentaram valores médios estatisticamente maiores de IMC e HDL-c, já a média da altura foi maior nos meninos.

Tabela 1 – Média e desvio padrão das características antropométricas e do perfil lipídico da amostra total e estratificado por gênero

Variável	Sexo						Valor de p
	Total (n = 239)		Feminino (n = 135)		Masculino (n = 104)		
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	
Peso (kg)	76,2	± 22,4	74,8	± 22,2	77,9	± 22,7	0,14
Altura (cm)	162,8	± 0,1	159,0	± 0,1	167,6	± 0,1	< 0,01*
IMC (kg/m ²)	28,5	± 7,4	29,4	± 7,8	27,5	± 6,8	0,02*
CC (cm)	89,9	± 15,1	92,3	± 15,9	88,1	± 14,4	0,06
CT (mg/dl)	160,3	± 34,1	163,3	± 34,9	156,5	± 32,9	0,06
LDL-c (mg/dl)	93,9	± 29,2	95,5	± 29,3	92,0	± 29,0	0,18
HDL-c (mg/dl)	47,6	± 14,0	49,4	± 15,4	45,2	± 11,6	0,01*
TG (mg/dl)	99,4	± 53,7	99,1	± 53,8	99,9	± 53,8	0,46

Teste estatístico: t student não pareado; *Diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$); DP: desvio padrão; IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência da cintura; CT: colesterol total; LDL-c: low density lipoprotein (Lipoproteína de baixa densidade); HDL-c: high density lipoprotein (Lipoproteína de alta densidade); TG: triglicerídeos.

A Tabela 2 descreve as características antropométricas e o perfil lipídico da população de acordo com o estado nutricional. A classificação do estado nutricional revelou que 53,1% dos adolescentes apresentavam obesidade, 25,1% sobrepeso e 21,8% eutrofia. Os adolescentes eutróficos apresentaram valores médios de HDL-c significativamente maiores do que os obesos. Em relação ao triglicerídeo os adolescentes obesos apresentaram valores significativamente maiores do que os eutróficos.

As alterações com maior prevalência encontradas foram HDL-c baixo (50,6%), hipercolesterolemia (35,1%) e hipertrigliceridemia (18,4%). Em relação à prevalência de alterações no perfil lipídico, de acordo com o gênero foi observado que as meninas apresentaram maior prevalência de alteração, mas, sem diferença estatisticamente significativa. As prevalências de alteração no perfil lipídico de meninas e meninos foram respectivamente 64,3% e 35,7% ($p = 0,07$) para CT elevado, 73,1% e 26,9% ($p = 0,07$) no LDL-c, 50,4% e 49,6% ($p = 0,05$) no HDL e 59,1% e 40,6% ($p = 0,07$) no TG. A tabela 3 apresenta a prevalência de alterações no perfil lipídico de acordo com o estado nutricional pelo IMC. A prevalência de HDL-c baixo foi significativamente maior ($p = 0,01$) nos pacientes obesos.

Nesse estudo foi observada uma correlação negativa entre IMC e o HDL-c ($r = -0,23$; $p < 0,01$) e uma correlação positiva do IMC ($r = 0,25$; $p < 0,01$) e da CC ($r = 0,20$; $p = 0,03$) com o TG. Na análise de regressão linear bivariada e multivariada a associação negativa do IMC com o HDL-c foi mantida assim como a associação positiva do IMC e da CC com o TG mesmo após ajuste para sexo e cor da pele (Tabela 4).

Discussão

Esse estudo apresentou valores médios maiores do perfil lipídico que outros da literatura.¹⁹⁻²¹ O HDL-c, lipoproteína que atua como fator protetor contra doenças cardiovasculares, foi o componente com a maior prevalência de alteração encontrada entre os adolescentes, assim como no estudo de Ribas e da Silva, 2009.²² Outro estudo de base populacional,

com mais de 30 mil participantes, também encontrou resultados semelhantes.¹⁹

Este fato é extremamente preocupante, pois a dislipidemia sozinha e principalmente acompanhada de outros fatores, sejam eles ambientais ou genéticos, pode condicionar o desenvolvimento de aterosclerose e conseqüentemente, aumentar o risco de ocorrência de eventos cardiovasculares. É fundamental sempre considerar a prevenção e o tratamento de dislipidemias desde a infância e adolescência com o intuito de diminuir os riscos de doenças cardiovasculares.^{11,13}

O perfil lipídico pode sofrer variações durante a adolescência e o sexo feminino geralmente apresenta níveis mais elevados, fato este que pode ser justificado pela menarca.²³ Apesar de não ter sido observada nesse estudo diferença significativa entre as médias do perfil lipídico entre os sexos, foi possível notar que as meninas apresentaram valores mais elevados para todos os parâmetros e isso é comumente observado na literatura.^{19,22,24}

No estudo de Garcez MR et al.,²⁰ foi observado que os adolescentes com excesso de peso apresentaram valores médios maiores para CT, LDL-c e TG, além de HDL-c baixo assim como neste trabalho.²⁰ Da mesma forma, Oliveira et al.,²⁴ encontraram tais resultados quando avaliaram o perfil lipídico de acordo com o estado nutricional.²⁴ As principais alterações que costumam estar associadas à obesidade nessa faixa etária e que vêm sendo observadas como padrão são as alterações do HDL-c e TG.^{25,26} Este estudo demonstrou uma associação entre o HDL-c e o TG com CC e com o IMC, mostrando a relação com adiposidade. Esta mesma associação foi vista em outros estudos, como por Pavão et al.,²¹ quando avaliaram adolescentes em um município do Paraná e observaram uma predisposição a dislipidemia quando a obesidade abdominal, vista através da CC, estava presente. Outro estudo em Recife demonstrou que adolescentes com excesso de peso ou com obesidade abdominal apresentaram valores mais elevados de TG e mais baixos de HDL-c.²⁵ Este estudo teve como limitação uma amostra de conveniência o que não permite a generalização dos resultados.

Tabela 2 – Média e desvio padrão das características antropométricas e perfil lipídico de acordo com o estado nutricional

Variável	Estado nutricional de acordo com o IMC						Valor de p
	Eutrofia (n = 52)		Sobrepeso (n = 60)		Obesidade (n = 127)		
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	
Peso (kg)	52,3	± 10,5	66,9	11,7	± 90,3	19,0	< 0,01*
Altura (cm)	162,0	± 0,1	162,1	0,1	± 163,3	0,1	0,62
IMC (kg/m ²)	19,7	± 2,3	25,3	2,1	± 33,7	5,9	< 0,01*
CC (cm)	77,3	± 10,1	82,6	9,8	± 96,5	14,9	< 0,01*
CT (mg/dl)	158,6	± 34,8	159,1	35,6	± 161,6	33,4	0,82
LDL-c (mg/dl)	87,2	± 26,2	94,8	29,1	± 96,3	30,1	0,16
HDL-c (mg/dl)	53,9	± 16,2	48,2	12,6	± 44,7	12,9	< 0,01*
TG (mg/dl)	87,3	± 45,1	88,5	46,2	± 109,6	58,3	0,01*

Teste estatístico: ANOVA (One Way) e teste Post Hoc; *Diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$); IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência da cintura; CT: colesterol total; LDL-c: low density lipoprotein (Lipoproteína de baixa densidade); HDL-c: high density lipoprotein (Lipoproteína de alta densidade); TG: triglicerídeos.

Tabela 3 – Prevalência de dislipidemias de acordo com o estado nutricional pelo IMC

Lipídeos	Diagnóstico nutricional				Valor de p
	Total (n:239)	Eutrofia (n:52)	Sobrepeso (n:60)	Obesidade (n:127)	
CT (mg/dl)					
Normal	155(64,8%)	35 (22,6%)	39 (25,2%)	81 (52,3%)	0,90
Alterado	84(35,2%)	17 (20,2%)	21 (25%)	46 (54,8%)	
LDL-c (mg/dl)					
Normal	213 (89,1%)	43 (23%)	50 (23,5%)	114 (53,5%)	0,18
Alterado	26 (10,9%)	3 (11,5%)	10 (38,5%)	13 (50,0%)	
HDL-c (mg/dl)					
Normal	118 (49,4%)	35 (29,7%)	31 (26,3%)	52 (44,0%)	0,01*
Alterado	121 (50,6%)	17 (14,0%)	29 (24,0%)	75 (62,0%)	
TG (mg/dl)					
Normal	195 (81,6%)	47 (24,1%)	51 (26,2%)	97 (49,7%)	0,06
Alterado	44 (18,4%)	5 (11,4%)	9 (20,4%)	30 (68,2%)	

Teste estatístico: Qui quadrado; *Diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$); CT: colesterol total; LDL-c: low density lipoprotein (Lipoproteína de baixa densidade); HDL-c: high density lipoprotein (Lipoproteína de alta densidade); TG: triglicerídeos.

Tabela 4 – Análise de regressão linear bivariada e multivariada entre perfil lipídico e variáveis antropométricas**

Variáveis	IMC		CC		CC		Valor de p	
	Coef bruto (IC95%)	Valor de p	Coef ajustado (IC95%)	Valor de p	Coef bruto (IC95%)	Valor de p		
CT (mg/dl)	0,02 (-0,01 – 0,04)	0,19	0,01 (-0,01 - 0,04)	0,33	0,05 (-0,02 – 0,13)	0,17	0,06 (-0,02 – 0,13)	0,13
LDL-c (mg/dl)	0,03 (-0,00 – 0,06)	0,07	0,02 (-0,01 - 0,06)	0,14	0,07 (-0,01 – 0,16)	0,08	0,08 (-0,01 – 0,16)	0,08
HDL-c (mg/dl)	-0,12 (-0,18 – -0,05)	$p < 0,01^*$	-0,13 (-0,20 – -0,07)	$p < 0,01^*$	-0,22 (-0,47 – 0,02)	0,07	-0,23 (-0,47 – 0,02)	0,07
TG (mg/dl)	0,03 (0,02 – 0,06)	$p < 0,01^*$	0,04 (0,02 – 0,05)	$p < 0,01^*$	0,05 (0,00 – 0,10)	0,03*	0,06 (0,01 – 0,10)	0,02*

Teste Estatístico: Regressão linear bivariada e multivariada; *Diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$); **Ajustado pelo sexo e cor da pele; IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência da cintura; COEF: coeficiente; IC: intervalo de confiança; CT: colesterol total; LDL-c: low density lipoprotein (Lipoproteína de baixa densidade); HDL-c: high density lipoprotein (Lipoproteína de alta densidade); TG: triglicerídeos.

Conclusões

O presente estudo demonstrou alta prevalência de dislipidemia entre os adolescentes atendidos no ambulatório do NESA, principalmente HDL-c baixo nos adolescentes com obesidade. Tendo em vista a associação significativa entre baixos níveis de HDL-c e TG aumentado com adiposidade, o controle destes fatores deve receber atenção, sendo importante a investigação e diagnóstico precoce da alteração lipídica principalmente se esta estiver associada a outro risco cardiovascular como a obesidade, para que se desenvolvam estratégias de intervenção eficazes. Além disso, os dados apresentados mostram um alerta para a equipe multiprofissional sobre a necessidade de um maior incentivo a medidas de estilo de vida saudável na referida população.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, obtenção de dados, análise e interpretação dos dados, redação do manuscrito e revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Vizentin NP, Cardoso PMS, Maia CAG, Alves IP,

Aranha GL, Giannini DT; análise estatística: Vizentin NP, Giannini DT.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do CEP-HUPE sob o número de protocolo 0193.0.228.000-11. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

1. Tanner JM. Growth at adolescence. 2nd ed. Oxford: Blackwell; 1962.
2. Oliveira AM, Cerqueira EMM, Souza JS, Oliveira AC. Sobrepeso e obesidade infantil: influência de fatores biológicos e ambientais em Feira de Santana, BA. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2003;47(2):144-50.
3. Souza AM, Barufaldi LA, Abreu GA, Giannini DT, Oliveira CL, Santos MM, et al. ERICA: intake of macro and micronutrients of Brazilian adolescents. *Rev Saude Publica.* 2016; 50(Suppl 1):5s.
4. Silva FM, Smith-Menezes A, Duarte MF. Consumo de frutas e vegetais associado a outros comportamentos de risco em adolescentes no Nordeste do Brasil. *Rev Paul Pediatr.* 2016;34(3):309-15.
5. Castro IR, Cardoso LO, Engstrom EM, Levy RB, Monteiro CA. Vigilância de fatores de risco para doenças não transmissíveis entre adolescentes: a experiência da cidade do Rio de Janeiro, Brasil. *Cad Saude Publica.* 2008; 24(10):2279-88.
6. Enes CC, Slater B. Obesidade na adolescência e seus principais fatores determinantes. *Rev Bras Epidemiol.* 2010;13(1):163-71.
7. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. (IBGE). Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009: antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Rio de Janeiro; 2010.
8. Back Giuliano IC, Caramelli B, Pellanda L, Duncan B, Mattos S, Fonseca FH. I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência. *Arq Bras Cardiol.* 2005;85(Suppl 6):4-36.
9. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med.* 2004;350(23):2362-74.
10. Must A, Jacques PF, Dallal GE, Bajema CJ, Dietz WH. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents. A follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. *N Engl J Med.* 1992;327(19):1350-5.
11. Organização Panamericana da Saúde. Organização Mundial da Saúde. OPAS/OMS. 47 Conselho Diretor, Estratégia e plano de ação regional sobre nutrição em saúde e desenvolvimento. Washington (EUA); 2006-2015.
12. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101(4 Suppl 1):1-20.
13. Catapano AL, Graham I, Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2016;37(39):2999-3058.
14. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune A Neto, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose - 2017. *Arq Bras Cardiol.* 2017;109(2 Supl 1):1-76.
15. Lohman TG, Roche AF, Martorrel R. Anthropometric standartization reference manual. Champaign: Human Kinetics; 1988.
16. World Health Organization. (WHO). Growth reference data for 5-19 years, WHO reference 2007. [citado 2018 out 11]. Disponível em: <http://www.who.int/growthref/en/>.
17. Fernández JR, Redden DT, Pietrobelli A, Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr.* 2004;145(4):439-44.
18. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18(6):499-502.
19. Faria Neto JR, Bento VFR, Baena CP, Olandoski M, Gonçalves LGO, Abreu GA, et al. ERICA: prevalence of dyslipidemia in Brazilian adolescents. *Rev Saude Pública.* 2016;50(Suppl 1):10s.
20. Garcez MR, Pereira JL, Fontanelli MM, Marchioni DM, Fisberg RM. Prevalence of dyslipidemia according to the nutritional status in a representative sample of São Paulo. *Arq Bras Cardiol.* 2014;103(6):476-84.
21. Pavão FH, Schiavoni D, Pizzi J, Silva KES, Serassuelo Junior, H. Dislipidemia em adolescentes residentes em um município do Paraná e sua associação com a obesidade abdominal. *Rev Educ Fis.* 2015;26(3):473-81.
22. Ribas SA, Silva LCS. Dislipidemia em escolares na rede privada de Belém. *Arq Bras Cardiol.* 2009;92(6):446-51.
23. Brotons C, Ribera A, Perich RM, Abrodo D, Magaña P, Pablo S, et al. Worldwide distribution of blood lipids and lipoproteins in childhood and adolescence: a review study. *Atherosclerosis.* 1998;139(1):1-9.
24. Oliveira TMS, Faria FR, Faria ER, Pereira PF, Franceschini SCC, Priore SE. Estado nutricional, alterações metabólicas e células brancas na adolescência. *Rev Paul Pediatr.* 2014;32(4):351-9.
25. Pereira PB, Arruda IKG, Cavalcanti AMTS, Diniz AS. Perfil lipídico em escolares de Recife - PE. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(5):606-13.
26. Kavey RE. Combined dyslipidemia in childhood. *J Clin Lipidol.* 2015;9(5 Suppl):S41-56.



A Importância da Identificação de Fatores de Risco na Infância e Adolescência

The Importance of Identifying Risk Factors in Childhood and Adolescence

Ana Paula Marte Chacra ^B

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

Minieditorial referente ao artigo: Dislipidemia em Adolescentes Atendidos em um Hospital Universitário no Rio de Janeiro/Brasil: Prevalência e Associação

O estudo “Dislipidemia em Adolescentes Atendidos em um Hospital Universitário no Rio de Janeiro/Brasil: Prevalência e Associação” demonstrou alta prevalência de obesidade (53%) seguida de sobrepeso (25,2%) em adolescentes. O grupo obeso apresentou predominância de HDL-c baixo e associação positiva entre índice de massa corporal (IMC), circunferência abdominal e valores de triglicérides.¹ Esses dados são fundamentais e alertam para a importância da avaliação precoce dos fatores de risco.

A obesidade está associada a níveis de triglicérides elevados e HDL-C baixo, especialmente nos jovens,² onde a exposição precoce a esse perfil metabólico desfavorável, contribuirá para um maior risco cardiovascular.³

Evidências demonstram que a aterosclerose começa na infância e está correlacionada à presença precoce de fatores de risco para doença cardiovascular. A progressão do processo aterosclerótico depende do tempo de exposição, além da interação entre fatores de risco convencionais, genéticos e ambientais.^{4,5}

Apesar do início prematuro da aterogênese, crianças e adolescentes não desenvolvem manifestações clínicas da doença arterial coronária, uma vez que os desfechos cardiovasculares dependem da exposição prolongada aos fatores de risco. Mesmo assim, alguns estudos longitudinais associaram os fatores de risco na infância à doença cardiovascular em adultos.

Twig et al.,⁶ demonstraram associação entre IMC durante a adolescência, com aumento da mortalidade cardiovascular

na idade adulta, ao longo de 40 anos de seguimento.⁶ O aumento do IMC e dos níveis de triglicérides foram preditores de eventos cardiovasculares nos adultos jovens, não sendo observada associação com níveis de LDL-c.⁷

As medidas da espessura médio-intimal de carótidas (EMI) são consideradas marcadores substitutos de desfechos cardiovasculares e utilizadas para detecção de aterosclerose precoce.⁸ Estudos prévios demonstraram que o agrupamento de fatores de risco, na infância, são preditivos do aumento da EMI de carótidas, em adultos.⁹

No estudo “International Childhood Cardiovascular Cohort (i3C)”, Koskinen et al.,¹⁰ demonstraram que obesidade, hipertensão e dislipidemia foram preditores do aumento da EMI de carótida em adultos.¹⁰ Observaram que a obesidade em crianças foi o fator de risco mais prevalente associado ao maior EMI de carótida em adultos, aumentando o risco em 3,7 vezes.¹⁰ Utilizando modelos de predição de risco, ao adicionar-se o perfil lipídico à obesidade e à hipertensão, houve melhora modesta na discriminação de risco para aumento da EMI da carótida na idade adulta (a área sob a curva aumentou de 0,698–0,717). Esse resultado pode ser consequente a uma fraca relação entre os níveis de LDL-c e obesidade, uma vez que a obesidade interfere minimamente com os níveis de LDL-c,¹⁰ exceto quando alterações metabólicas relacionadas à obesidade mascaram uma dislipidemia genética subjacente.

No presente estudo transversal,¹ a obesidade parece ser a propulsora das alterações lipídicas, como a prevalência de HDL-c baixo e a associação da adiposidade abdominal com os níveis de triglicérides, sem alterações nos valores de LDL-c.¹ Apesar desses achados, o LDL-c elevado é um fator de risco bem estabelecido para a aterosclerose, como observado na hipercolesterolemia familiar, e a detecção precoce permite o início da terapia farmacológica mesmo nas crianças.¹¹

O presente estudo reforça que a obesidade atual é uma epidemia crescente.¹ A triagem universal permitiria o diagnóstico e a intervenção precoces em crianças com dislipidemia secundária a fatores genéticos ou de estilo de vida.¹²

Palavras-chave

Dislipidemias; Obesidade; Sobrepeso; Adolescente; Colesterol LDL-C; Triglicérides; Fatores de Risco; Aterosclerose.

Correspondência: Ana Paula Marte Chacra •
Rua Oscar de Almeida, 240, Morumbi, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: anapmchacra@cardiol.br, anapmchacra@uol.com.br

DOI: 10.5935/abc.20190016

Referências

1. Vizentin NP, Cardoso PMS, Maia CAG, Alves IP, Aranha GL, Giannini DT. Dyslipidemia in adolescents seen in a university hospital in the city of Rio de Janeiro/Brazil: prevalence and association. *Arq Bras Cardiol.* 2019; 112(2):147-151.
2. Elmaoğulları S, Tepe D, Uçaktürk SA, Karaca Kara F, Demirel F. Prevalence of dyslipidemia and associated factors in obese children and adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2015;7(3):228-34.
3. Skinner AC, Perrin EM, Moss LA, Skelton JA. Cardiometabolic risks and severity of obesity in children and young adult. *N Engl J Med.* 2015;373(4):1307-17.
4. Berenson GS, Wattigney WA, Tracy RE, Newman WP 3rd, et al. Atherosclerosis of the aorta and coronary arteries and cardiovascular risk factors in persons aged 6 to 30 years and studied at necropsy (The Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol.* 1992; 70(9):851-8.
5. Wissler RW. USA Multicenter Study of the pathobiology of atherosclerosis in youth. *Ann NY Acad Sci.* 1991;623:26-39.
6. Twig G, Yaniv G, Levine H, Leiba A, Goldberger N, Derazne E, et al. Body-mass index in 2.3 million adolescents and cardiovascular death in adulthood. *N Engl J Med.* 2016;374(25):2430-40.
7. Morrison JA, Glueck CJ, Horn PS, Yeramaneni S, Wang P. Pediatric triglycerides predict cardiovascular disease events in the fourth to fifth decade of life. *Metabolism.* 2009;58(9):1277-84.
8. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2007;115(4):459-67.
9. Li S, Chen W, Srinivesan SR, Bond MG, Tang R, Urbina EM, et al. Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *JAMA.* 2003;290(17):2271-6.
10. Koskinen J, Juonala M, Dwyer T, Venn A, Thomson R, Bazzano L, et al. Impact of lipid measurements in youth in addition to conventional clinic-based risk factors on predicting preclinical atherosclerosis in adulthood: International Childhood Cardiovascular Cohort Consortium. *Circulation.* 2018;137(12):1246-55.
11. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics.* 2011;128(Suppl 5):S213-S256.
12. Kwiterovich PO, Gidding SS. Universal screening of cholesterol in children. *Clin Cardiol.* 2012;35(11):662-4.



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

O Efeito do Alho e de Exercícios Físicos Voluntários na Angiogênese Cardíaca no Diabetes: O Papel do miRNA-126 e do miRNA-210

The Effect of Garlic and Voluntary Exercise on Cardiac Angiogenesis in Diabetes: The Role of MiR-126 and MiR-210

Roya Naderi,^{1,2} Gisou Mohaddes,³ Mustafa Mohammadi,⁴ Alireza Alihemmati,⁵ Amirmahdi Khamaneh,⁶ Rafighe Ghyasi,⁴ Rana Ghaznavi⁷

Nephrology and Kidney Transplant Research Center - Urmia University of Medical Sciences,¹ Urmia - Iran

Department of Physiology, faculty of Medicine - Urmia University of Medical Sciences,² Urmia - Iran

Neuroscience Research Centre of Tabriz University of Medical Sciences,³ Tabriz - Iran

Drug Applied Research Center of Tabriz University of Medical Sciences,⁴ Tabriz - Iran

Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences,⁵ Tabriz - Iran

School of advanced medical sciences - Tabriz University of Medical Sciences,⁶ Tabriz - Iran

Sports medicine research center, Neuroscience institute - Tehran University of Medical Sciences,⁷ Tehran - Iran

Resumo

Fundamento: O diabetes mellitus (DM) é um dos principais fatores de risco para doenças cardiovasculares, levando à disfunção endotelial e inibição da angiogênese. O miRNA-126 e o miRNA-210 promovem a resposta angiogênica em células endoteliais.

Objetivo: O presente estudo buscou explorar o efeito do alho e de exercícios físicos voluntários, isoladamente ou em conjunto, nas expressões do miRNA-126 e do miR-210 e na angiogênese cardíaca em ratos com diabetes tipo 1.

Métodos: Ratos Wistar machos foram divididos em cinco grupos (n = 7): Controle, Diabetes, Diabetes+Alho, Diabetes+Exercícios e Diabetes+Alho+Exercícios. Introduziu-se diabetes nos animais por estreptozotocina (ip, 50 mg/kg). Os ratos foram então alimentados com homogenato de alho fresco cru (250 mg/kg), ou foram submetidos a exercícios voluntários, ou a uma combinação de alho e exercícios voluntários, durante 6 semanas. As expressões do miRNA-126 e do miRNA-210 no miocárdio foram determinadas por PCR em tempo real, e o perfil lipídico sérico foi medido por kits enzimáticos. A angiogênese foi avaliada por imunocoloração por PECAM-1/CD31 no miocárdio

Resultados: O diabetes reduziu a expressão do miRNA-126 cardíaco e da angiogênese (p < 0,05). Por outro lado, houve um aumento da expressão do miRNA-210 no miocárdio dos animais diabéticos (p < 0,001). No entanto, tais efeitos foram revertidos com alho ou exercícios voluntários (p < 0,01). Além disso, o tratamento de ratos diabéticos conjuntamente com alho e exercícios voluntários teve um efeito adicional sobre as expressões do miRNA-126 e do miRNA-210 (p < 0,001). Além disso, tanto os exercícios voluntários quanto o alho melhoraram significativamente os perfis lipídicos séricos (p < 0,001).

Conclusões: A indução de diabetes diminuiu a angiogênese no miocárdio, enquanto nosso tratamento com exercícios voluntários de longa duração e alho melhorou a angiogênese miocárdica. Estas alterações devem-se, possivelmente, ao aumento das expressões do miRNA-126 e do miRNA no miocárdio. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(2):154-162)

Palavras-chave: Ratos; Alho; Allium Sativum; Exercício; Diabetes Mellitus; microRNAs; Indutores da Angiogênese; Neovascularização Fisiológica.

Abstract

Background: Diabetes mellitus (DM) is one of the major risk factors for cardiovascular disease, leading to endothelial dysfunction and angiogenesis impairment. MiR-126 and miR-210 support angiogenic response in endothelial cells.

Objective: The present study sought to explore the effect of garlic and voluntary exercise, alone or together, on miR-126 and miR-210 expressions and cardiac angiogenesis in rats with type 1 diabetes.

Methods: Male Wistar rats were divided into five groups (n = 7): Control, Diabetes, Diabetes+Garlic, Diabetes+Exercise, and Diabetes+Garlic+Exercise. Diabetes was induced in the animals by streptozotocin (ip, 50 mg/kg). The rats were then fed raw fresh garlic homogenate (250 mg/kg) or were subjected to voluntary exercise, or to combined garlic and voluntary exercise for 6 weeks. MiR-126 and miR-210 expressions in the myocardium were determined by real time PCR, and the serum lipid profile was measured by enzymatic kits. Angiogenesis was evaluated by immunostaining for PECAM-1/ CD31 in the myocardium.

Results: Diabetes reduced both cardiac miR-126 expression and angiogenesis (p < 0.05). On the other hand, there was a miR-210 expression increase in the myocardium of diabetic animals (p < 0.001). However, those effects reversed either with garlic or voluntary exercise (p < 0.01). Moreover, treating diabetic rats with garlic and voluntary exercise combined had an additional effect on the expressions of miR-126 and miR-210 (p < 0.001). Furthermore, both voluntary exercise and garlic significantly improved serum lipid profiles (p < 0.001).

Conclusion: The induction of diabetes decreased angiogenesis in the myocardium, whereas our treatment using long-term voluntary exercise and garlic improved myocardial angiogenesis. These changes were possibly owing to the enhancement of myocardial miR-126 and miR-210 expressions. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(2):154-162)

Keywords: Rats; Garlic; Allium Sativum; Exercise; Diabetes Mellitus; microRNAs; Angiogenesis Inducing Agents; Neovascularization; Physiologic. Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Mustafa Mohammadi •

Drug Applied Research Center of Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz - Iran

E-mail: m.mohammadin@yahoo.com

Artigo recebido em 05/02/2018, revisado em 02/08/2018, aceito em 02/08/2018

DOI: 10.5935/abc.20190002

Introdução

O diabetes mellitus (DM) é um dos principais fatores de risco para doenças cardiovasculares, levando à disfunção endotelial e à inibição da angiogênese.¹ A tendência atual em pesquisas e cuidados médicos concentra-se em fornecer terapias eficazes, com poucos efeitos colaterais e baixa toxicidade, capazes de ser usadas regularmente para o controle das complicações do diabetes.²

O exercício físico é uma poderosa estratégia terapêutica para melhorar a saúde cardiovascular em geral.³ No entanto, exercícios exaustivos podem ser problemáticos, uma vez que podem causar a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS).⁴ Portanto, exercícios voluntários, em que o animal tem livre acesso a uma roda de corrida, podem ser um modelo com efeitos mais positivos.⁵ Há evidências de que o treinamento aeróbico pode promover a angiogênese cardíaca,^{6,7} na qual o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) desempenha um papel crítico.⁵ Entretanto, os mecanismos subjacentes ao exercício físico ainda não foram completamente elucidados.

Uma das plantas mais tradicionais da fitoterapia é o *Allium sativum L.*, sobre o qual já se tem relatado que possui efeitos benéficos para a saúde. É utilizado como agente terapêutico em vários distúrbios, como câncer, doenças cardiovasculares e diabetes, por meio de diferentes mecanismos, incluindo a inibição ou a estimulação da angiogênese.^{2,8,9} Considerando os efeitos do alho na proteção contra as doenças cardiovasculares, bem como a seus efeitos sobre a angiogênese em diferentes tecidos, é interessante examinar os efeitos do alho sobre a angiogênese miocárdica e os mecanismos a ela relacionados.

Os miRNAs são pequenos RNAs não codificadores que funcionam no silenciamento do RNA e na regulação pós-transcricional da expressão gênica.¹⁰ Os miRNAs são mediadores intracelulares essenciais em muitos processos, como a inflamação, o metabolismo mitocondrial, a apoptose e a angiogênese, que podem ser ajustados por meio de exercícios.¹¹ Portanto, os miRNAs podem ser clinicamente úteis no tratamento de vários distúrbios. Além disso, os miRNAs são liberados na urina e na corrente sanguínea após a ocorrência de lesão tecidual, tornando-se biomarcadores úteis à detecção precoce, diagnóstico e prognóstico de distúrbios. Recentemente, descobriu-se que essas moléculas estão envolvidas em doenças cardiovasculares.¹² Isso inclui uma expressão elevada de miRNA-126 no endotélio cardíaco, bem como seu envolvimento na angiogênese.^{12,13} Os níveis circulantes de miRNA-126 encontram-se reduzidos no diabetes,^{14,15} sugerindo que sua deficiência pode prejudicar a vascularização.¹⁶ Além disso, segundo Fasanaro et al.,¹⁷ o miRNA-210 induzido por hipóxia contribui para a resposta angiogênica em células endoteliais, e que seu bloqueio por transfeção de anti-miRNAs inibe a formação de estruturas semelhantes a capilares.¹⁷

É bem sabido que muitas complicações do diabetes estão associadas a distúrbios lipídicos. De fato, a dislipidemia prejudica vários órgãos e é reconhecida como um importante fator de muitas complicações diabéticas, incluindo anormalidades vasculares.¹⁸

Portanto, o objetivo deste estudo foi investigar o efeito dos exercícios voluntários e do tratamento com alho, isolados

ou conjuntamente, sobre as expressões do miRNA-126 e miRNA-210, sobre o perfil lipídico sérico, e também sua relação com a angiogênese cardíaca no diabetes.

Métodos

Os animais e o desenho experimental

O Comitê de Ética em Experimentação Animal aprovou o plano de estudo, e todos os experimentos foram conduzidos de acordo com o National Institute of Health's Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. Ratos Wistar machos (200 - 250 g) foram fornecidos pela colônia da nossa universidade. Todos os animais foram alojados em uma instalação com temperatura controlada (21-23°C), mantida em ciclo claro-escuro de 12:12h, com alimento e água disponíveis *ad libitum*.

Neste estudo, trinta e cinco ratos machos foram divididos em cinco grupos (n = 7): Controle, Diabetes, Diabetes+Alho, Diabetes+Exercícios e Diabetes+Alho+Exercícios. Os animais de controle receberam 0,4 mL de tampão de citrato de sódio, pH 4,5. O diabetes foi induzido utilizando-se uma dose intraperitoneal única (50 mg/kg) de Estreptozotocina (Sigma, St. Louis, Mo, EUA). O nível de glicose no sangue foi medido 72 horas depois, utilizando um glicosímetro (Elegance, Modelo No. CT-X10 Alemanha), e o diabetes induzido era identificado se o nível de glicose no sangue fosse > 300 mg/dL (16,67 mmol/L).

Neste estudo, o tamanho da amostra foi determinado com base em nossos estudos prévios similares.^{8,19}

Exercícios voluntários

Os ratos dos grupos de exercício voluntário foram alojados individualmente em gaiolas contendo rodas de corrida de aço inoxidável (1,00m de circunferência, TajhizGostar) e tiveram livre acesso à roda 24h por dia, durante 6 semanas. A distância de corrida foi monitorada diariamente. Se a distância de corrida fosse inferior a 2.000 m/dia, o animal era excluído do estudo. Ratos sedentários foram alojados em gaiolas-padrão, sem rodas de corrida, durante o mesmo período.

O preparo do homogenato de alho

Cabeças de alho (*Allium sativum*) foram compradas em um mercado local. Os dentes foram descascados, fatiados, moídos e depois dissolvidos em água destilada. O homogenato de alho foi preparado todos os dias.

Amostragem

No final da 6a semana, os ratos foram profundamente anestesiados com pentobarbital sódico (35 mg/kg, i.p.), foram coletadas amostras de sangue da veia cava inferior para a medição do perfil lipídico.

Em seguida, o coração foi rapidamente removido através de toracotomia mediana, e o ventrículo esquerdo foi excisado, congelado em nitrogênio líquido e armazenado em congelamento (-70°C) para medições posteriores. O miocárdio foi utilizado para extração de miRNA, estudo de PCR em tempo real e determinação da angiogênese.

Extração do miRNA e PCR em tempo real

O miRNA foi extraído do miocárdio utilizando-se um kit de isolamento miRCURYTMRNA (Exiqon, Vedbaek, Dinamarca) conforme o protocolo do fabricante.^{20,21} O procedimento foi realizado com base em coluna de spin, utilizando-se uma resina proprietária como matriz para separar o RNA de outros componentes celulares. O conteúdo e a pureza do RNA foram medidos com o espectrofotômetro Nanodrop 1000 (Thermo scientific, Wilmington, DE 19810 EUA). O perfil de expressão do MiRNA-126 foi obtido para os extratos de RNA total utilizando-se um kit universal de síntese de cDNA. Resumidamente, o RNA total contendo microRNA foi poliadenilado, e o cDNA foi sintetizado utilizando-se um iniciador poli(T) com uma âncora 3' degenerada e um marcador universal 5' (Exiqon, Vedbaek, Dinamarca). Cada cDNA foi utilizado como matriz para PCR quantitativo em tempo real de microRNA, utilizando-se a mistura principal SYBR Green (Exiqon, Vedbaek, Dinamarca). Os conjuntos de iniciadores diretos e reversos de ácido nucléico bloqueado (LNA) (Exiqon, Vedbaek, Dinamarca) para microRNA estão listados na Tabela 1. As reações de PCR em tempo real foram realizadas com um sistema de detecção Bio-Rad iQ5 (Bio-Rad, Richmond, CA, EUA). A quantidade de produtos de PCR foi normalizada com rno-miRNA-191 para o miRNA-126 e o miRNA-210.³⁷ Utilizamos o método $2^{-(\Delta\Delta Ct)}$ para determinar os níveis quantitativos relativos de miRNA-126 e miRNA-210. Os resultados foram expressos como diferença (razão) em relação aos controles relevantes.

Imunocoloração para PECAM-1/CD31

Para investigar a angiogênese no miocárdio, secções transversais dos ventrículos, realizadas em sua porção intermediária, foram imediatamente isoladas e fixadas em solução de formalina tamponada a 10%, desidratadas em graus ascendentes de álcool e embebidas em parafina. Em seguida, cortes seriais de 3µm de espessura foram cortados e flutuados em lâminas de vidro carregadas conforme o processamento histológico padrão. Os pedaços de tecido foram desparafinados em xileno e desidratados em uma série graduada de etanol. As lâminas foram incubadas sequencialmente em proteinase K e 0,3% de peróxido de hidrogênio, para bloquear a atividade da peroxidase endógena. As secções foram cobertas pelo anticorpo primário CD31 (Santa Cruz, EUA) – um marcador de angiogênese – e incubadas a +4 °C durante a noite. Depois, as secções foram lavadas e incubadas com complexo avidina-biotina padrão (ABC; Santa Cruz) conforme o protocolo. Em seguida, as lâminas foram incubadas em DAB (Diamino-benzidina, Santa Cruz) como cromato, e contra-coradas com a hematoxilina de Mayer. Finalmente, as secções foram limpas em xileno, montadas com Entellan e analisadas com um microscópio de luz.

Avaliação de imunocoloração

Para avaliar a imunocoloração, 3 a 5 secções de 1 mm² foram selecionadas aleatoriamente em uma ampliação de 400×, dependendo do tamanho da secção da amostra. Tanto a intensidade da coloração quanto o número de células positivas foram avaliados semi-quantitativamente. A classificação da intensidade de coloração do CD31 foi obtida dentro de cada área, em uma ampliação de 400x. Cada aglomerado de células endoteliais com CD31 expressando imunorreatividade, bem como lúmen ou vasos em formação, foram contados como microvasos individuais. Estruturas vasculares positivas para CD31 foram contadas para 5 a 6 lâminas por animal e 10 campos por lâmina.

Para avaliar a imunocoloração, utilizou-se o tecido de granulação como controle positivo, e a intensidade da coloração foi classificada da seguinte forma: 0 (< 10%); 1 (10% a 25%); 2 (25% a 50%); 3 (50% a 75%) ou 4 (75% a 100%).²²

Medição do perfil lipídico

Amostras de sangue foram obtidas da veia cava inferior, centrifugadas a 3500 rpm, por 10 minutos, a 4°C, e o soro foi coletado. O nível sérico de triglicerídeos foi determinado por kits enzimáticos (ZiestChem Diagnostic kits, Irã), utilizando-se o glicerol como padrão. Adicionalmente, os níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL) e lipoproteína de baixa densidade (LDL) foram determinados com base em métodos enzimáticos através de kits de diagnóstico, (ZiestChem, Irã) utilizando-se o colesterol como padrão.

Análise estatística

Todos os resultados foram expressos como média ± EPM para sete animais, e as análises foram realizadas com o software estatístico SPSS, versão 16. Todos os parâmetros foram testados para normalidade usando o teste de Kolmogorov-Smirnov de uma amostra. Os dados foram analisados estatisticamente utilizando-se a análise de variância unidirecional (ANOVA) seguida do teste de Tukey. O nível de significância foi estabelecido em $p < 0,05$.

Resultados

Efeitos do alho e dos exercícios voluntário sobre o miRNA-126 no miocárdio

Como mostrado na Figura 1, o nível de expressão do miRNA-126 no miocárdio foi significativamente mais baixo ($p < 0,05$) em ratos com diabetes do que no grupo controle. O tratamento com alho ($p < 0,001$), exercício voluntário ($p < 0,01$), ou ambos em conjunto aumentaram

Tabela 1 – Lista de sequências-alvo para os miRNAs

Nome do gene	Número de acesso	Sequência-alvo*
rno-miRNA-191	MIMAT0000440	CAACGGAUCCCAAAGCAGCUG
hsa-miRNA-126	MIMAT0002957	UCGUACCGUGAGUAAUAAUGC
dme-miRNA- 210	MIMAT0001233	UUGUGCGUGUGACAGCGGCUA

*As sequências foram obtidas no miRNABase (www.mirbase.org).

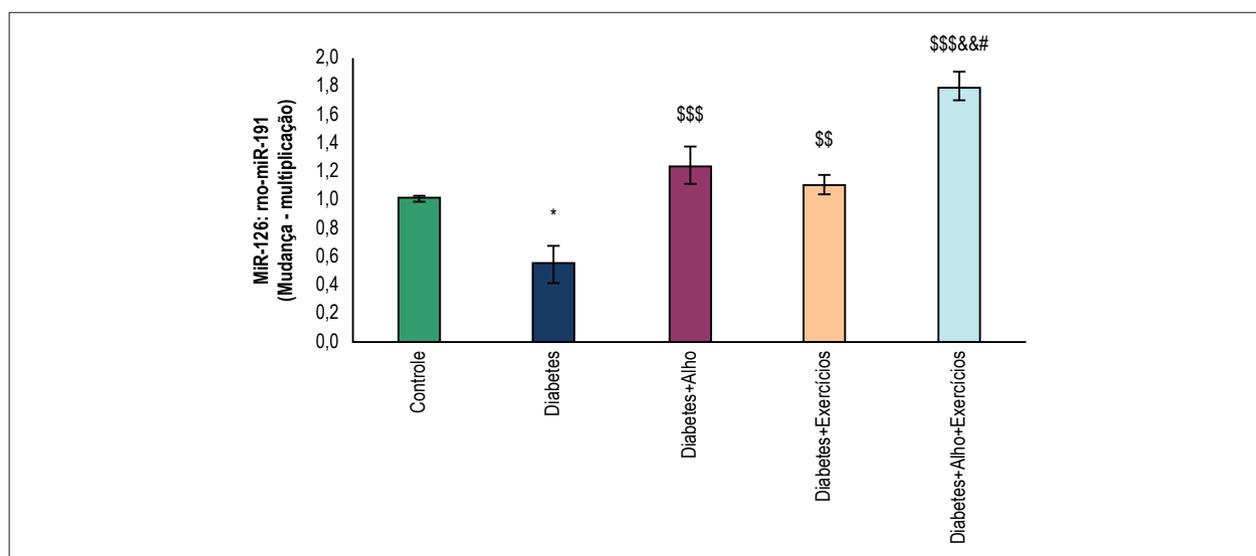


Figura 1 – Análise de PCR quantitativo em tempo real de miRNA-126 no tecido cardíaco dos grupos experimentais. Os valores representam médias \pm S.E.M para 7 animais. * $p < 0,05$ vs. grupo controle, $^{**}p < 0,01$ e $^{***}p < 0,001$ vs. grupo diabetes, $^{**}p < 0,01$ vs. grupo Diabetes+Exercícios, e $^{*}p < 0,05$ vs. grupo Diabetes+Alho.

significativamente ($p < 0,001$) a expressão do miRNA-126 no miocárdio em ratos diabéticos em comparação com o grupo diabético. Além disso, o grupo Diabetes+Alho+Exercícios apresentou um nível significativamente maior de expressão de miRNA-126 em comparação com o grupo apenas de tratamento de alho ($p < 0,05$) e o grupo apenas de exercícios voluntários ($p < 0,01$) em animais diabéticos.

Efeitos do alho e dos exercícios voluntário sobre o miRNA-210 no miocárdio

Como mostrado na Figura 2, a expressão do miRNA-210 aumentou significativamente ($p < 0,001$) em animais com diabetes, em comparação com o grupo controle. O tratamento com alho ($p < 0,01$), exercícios voluntários ($p < 0,01$) ou ambos combinados reduziram significativamente ($p < 0,001$) a expressão do miRNA-210 no miocárdio em ratos diabéticos, em comparação com o grupo diabético. O grupo combinado Alho+Exercícios reduziu significativamente a expressão do miRNA-210 em comparação com os grupos Diabetes+Exercícios ($p < 0,05$) e Diabetes+Alho ($p < 0,01$).

Efeitos do alho e dos exercícios voluntário sobre a angiogênese no miocárdio

Realizou-se a imunocoloração com o marcador CD31 para a avaliação da angiogênese na secção transversal da porção média dos ventrículos. Os tecidos corados em marrom mostram células endoteliais imunocoradas pelo CD-31. Na Figura 4, os graus de intensidade de coloração são classificados da seguinte forma: 0 (<10%); 1 (10% a 25%); 2 (25% a 50%); 3 (50% a 75%) ou 4 (75% a 100%). Conforme mostrado nas Figuras 3 e 4, a análise estatística de nosso estudo imuno-histoquímico revelou que a angiogênese diminuiu significativamente ($p < 0,01$) no grupo diabético em comparação com grupo controle. Seis semanas de tratamento com alho, com exercícios voluntários ou com

ambos em conjunto nos grupos com diabetes aumentaram significativamente ($p < 0,001$) a angiogênese no ventrículo esquerdo, em comparação com o grupo com diabetes (Figuras 3 e 4). A combinação de consumo de alho e exercício em animais diabéticos induziu mais angiogênese em comparação com apenas alho e apenas exercícios, embora a diferença não fosse significativa.

Efeitos do alho e dos exercícios voluntário sobre o perfil de lipídio sérico

As alterações no perfil lipídico dos diferentes grupos são mostradas na Tabela 2. A indução do diabetes nos animais aumentou significativamente ($p < 0,001$) os níveis séricos de TGs e LDL, enquanto houve redução nos níveis séricos de HDL e HDL/LDL em comparação com os animais controle. Exercícios voluntários reduziram significativamente ($p < 0,05$) os níveis séricos de triglicérides no grupo diabético, em comparação com o grupo controle. Seis semanas de tratamento com apenas alho ou apenas exercícios voluntários diminuíram significativamente ($p < 0,01$) os níveis de triglicérides nos animais com diabetes. Nestes, os níveis de LDL no soro diminuíram significativamente ($p < 0,001$) após somente alho e somente exercícios ou uma combinação dos ambos. No entanto, o nível sérico de HDL foi significativamente aumentado ($p < 0,001$) pelo tratamento com alho, exercícios voluntários ou a combinação de ambos em ratos diabéticos. Além disso, a razão HDL:LDL foi significativamente maior ($p < 0,001$) nos grupos Diabetes+Alho, Diabetes+Exercícios e Diabetes+Alho+Exercícios em comparação com o grupo diabético.

Discussão

O presente estudo mostrou que a indução de diabetes prejudicou o perfil lipídico sérico, diminuiu a angiogênese miocárdica e a expressão do miRNA-126 e aumentou a expressão miocárdica do miRNA-210. No entanto, o tratamento

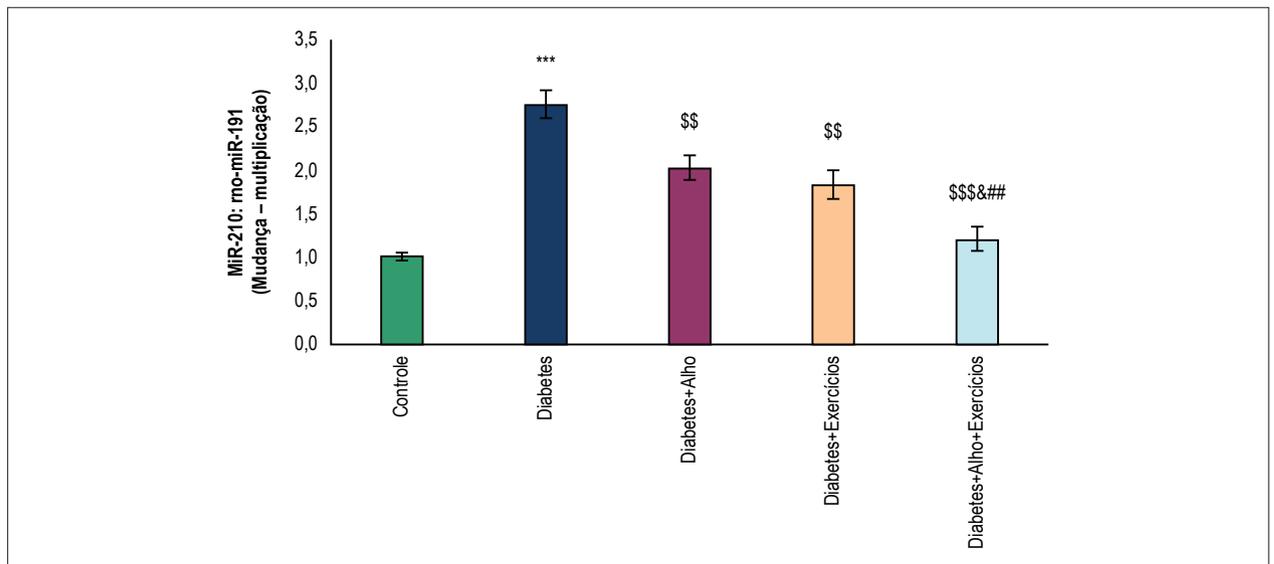


Figura 2 – Análise de PCR quantitativo em tempo real de miRNA-210 no tecido cardíaco dos grupos experimentais. Os valores representam médias \pm S.E.M para 7 animais. *** $p < 0,001$ vs. grupo controle, $^{ss}p < 0,01$ e $^{sss}p < 0,001$ vs. grupo diabetes, $^{\$}p < 0,05$ vs. grupo Diabetes+Exercícios, e $^{\#\#}p < 0,01$ vs. grupo Diabetes+Alho.

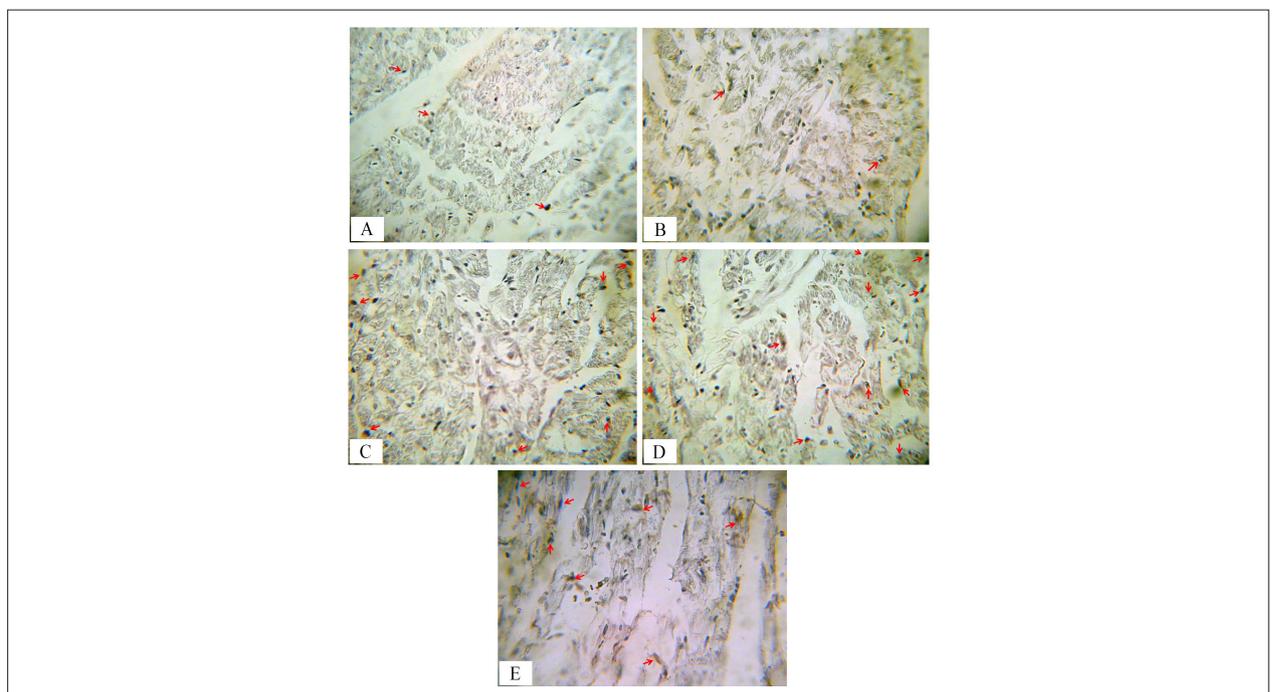


Figura 3 – Detecção imuno-histoquímica de CD31 nos vasos miocárdicos dos diferentes grupos. Tecidos corados em marrom mostram células endoteliais CD-31 imunocoradas em: (A) Controle; (B) Diabetes; (C) Diabetes+Alho; (D) Diabetes+Exercícios; e (E) Diabetes+Alho+Exercícios. A intensidade da imunocoloração para o CD31 (pontas das setas) diminuiu no grupo Diabetes em comparação com o grupo Controle. O tratamento com alho e exercícios, separadamente ou em conjunto, aumentaram a angiogênese no diabetes em comparação com o grupo diabético (a ampliação foi de 400x).

somente com alho, somente com exercícios voluntários ou com ambos em conjunto melhoraram esses efeitos no miocárdio de animais diabéticos. Curiosamente, tratar ratos diabéticos simultaneamente com alho e exercícios voluntários teve um efeito adicional sobre a expressão cardíaca do miRNA-126 e do miRNA-210. Em sintonia com o nosso estudo, pesquisas

têm demonstrado que o diabetes leva a um prejuízo da função das células progenitoras endoteliais precoces, resultando em uma capacidade reduzida de neovascularização e angiogênese no miocárdio de ratos diabéticos.²³ O VEGF, como indutor de angiogênese, é um mitógeno altamente específico para células endoteliais.²⁴ Sabe-se que a expressão do VEGF-A e

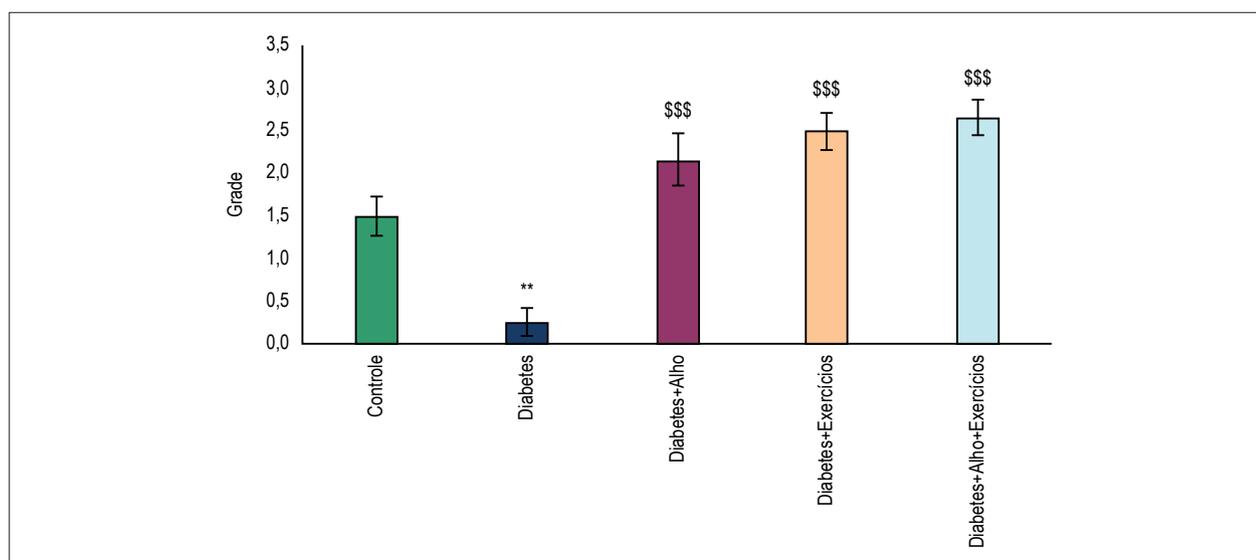


Figura 4 – Efeitos do tratamento com alho e exercícios voluntários na angiogênese em diferentes grupos experimentais. A intensidade da coloração foi classificada como: 0 (< 10%); 1 (10-25%); 2 (25-50%); 3 (50 a 75%); e 4 (75-100%). Os valores representam médias ± S.E.M para 7 animais. ***p* < 0,01 vs. grupo controle e \$\$\$*p* < 0,001 vs. grupo diabetes.

Tabela 2 – Perfis lipídicos séricos nos diferentes grupos após 6 semanas (Média ± SEM, n = 7)

Variante	Controle	Diabetes	Diabetes+ Alho	Diabetes+ Exercícios	Diabetes+Alho +Exercícios
TG (mg/dl)	21,3 ± 2,9	87,8 ± 14,3 ^{***}	42 ± 2,9 ^{\$\$\$}	50,1 ± 9,3 [§]	44,8 ± 3,7 ^{§§}
LDL (mg/dl)	41 ± 1,69	48,87 ± 1,21 ^{***}	38,66 ± 0,61 ^{§§§}	39 ± 0,81 ^{§§§}	38,33 ± 0,76 ^{§§§}
HDL (mg/dl)	28,8 ± 1,07	18,25 ± 0,83 ^{***}	28,16 ± 1,22 ^{§§§}	26,66 ± 1,47 ^{§§§}	27 ± 1,46 ^{§§§}
HDL/LDL	0,7 ± 0,03	0,36 ± 0,01 ^{***}	0,72 ± 0,03 ^{§§§}	0,67 ± 0,03 ^{§§§}	0,7 ± 0,04 ^{§§§}

****p* < 0,001 vs. grupo controle e \$\$\$*p* < 0,001 vs. grupo diabetes. TG: triglicerídeos; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade.

de seus receptores diminui no miocárdio de ratos e humanos diabéticos.²⁵ Entretanto, o processo propriamente dito do VEGF e redução de angiogênese no coração diabético ainda não foi totalmente elucidado.

Existe uma variedade de miRNAs no tecido cardíaco, e esses minúsculos reguladores são reconhecidos como novos alvos/medicamentos em vários campos, incluindo a cardiologia.¹² O miRNA-126 é conhecido como um miRNA específico do endotélio, modulador da angiogênese *in vivo*. Vários estudos demonstraram que o miRNA-126 contribui para a homeostase endotelial e a angiogênese,^{12,13,15} a qual é mediada por SPRED1 e PI3K2 na promoção da sinalização do VEGF.¹⁵ Além disso, o miRNA-126 ativa quinases de sobrevivência, tais como a ERK e a Akt, por meio da regulação negativa de seus alvos e pela promoção da ação do VEGF.²⁶ Osipova e colaboradores relataram em seu estudo que os níveis de miRNA-126 na urina encontravam-se reduzidos nos pacientes com diabetes; entretanto, os níveis circulantes de miRNA-126 no plasma não mostraram diferença significativa.¹

Há pouca informação disponível sobre a expressão do miRNA no miocárdio de ratos diabéticos em resposta a exercícios voluntários. Curiosamente, no presente estudo, observamos que o alho, os exercícios voluntários e a combinação

de ambos aumentaram os níveis de expressão do miRNA-126 e a angiogênese no miocárdio. Efeitos cardioprotetores do alho têm sido relatados em alguns estudos relacionados à melhora das atividades antioxidantes,⁸ ativação de AKT/GSK-3β/HIF-1α mediada por AMPK,²⁷ e vias de sinalização Akt-eNOS.²⁸ Além disso, em sintonia com nossos resultados, Silva et al.,⁶ mostraram que exercícios aeróbicos em ratos saudáveis aumentaram a expressão do miRNA-126 no miocárdio, possivelmente relacionada à angiogênese cardíaca induzida por exercícios.⁶ Ademais, estudos demonstraram que exercícios físicos aumentam a angiogênese no coração, tanto em condições saudáveis²⁹ como patológicas,^{5,7} o que destaca o efeito positivo da atividade física como ferramenta não farmacológica no tratamento de doenças cardiovasculares. Considerando-se o aumento da expressão do miRNA-126 após exercícios voluntários, a angiogênese cardíaca possivelmente está relacionada à expressão do miRNA-126 induzida por exercícios e à modulação do VEGF, que regula positivamente vias angiogênicas como o MAPK e PI3K/Akt/eNOS.⁶

Importante miRNA induzido por hipóxia, o miRNA-210 é estimulado após a hipóxia e a ativação do HIF.³⁰ A elevação da expressão do miRNA-210 é evidência de condições hipóxicas no músculo cardíaco, no qual a hipóxia estimula

uma série de respostas fisiológicas, como a angiogênese através da expressão aumentada do miRNA-210 induzida por HIF-1 α .³¹ A expressão positiva do miRNA-210 é um elemento importante da resposta das células endoteliais à hipóxia, o que leva à angiogênese por meio de seu gene-alvo, Efrina-A3.¹⁷ Já foi demonstrado que a regulação positiva do miRNA-210 e do VEGF aumenta a angiogênese do miocárdio no infarto agudo do miocárdio em resposta a Receita de Anoxina Huoxue (HAR).³² Greco et al.,³³ descreveram que, além da hipóxia, a hiperglicemia é outro estimulador que regula positivamente a expressão do miRNA-210, o que se observa no diabetes.³³ Osipova et al.,¹ mostraram que o nível de miRNA-210 encontrava-se elevado no plasma e na urina de crianças diabéticas do tipo 1, bem como nos cardiomiócitos e células endoteliais de pacientes diabéticos.³³ Em sintonia com esses estudos, mostramos que a indução de diabetes aumentou o nível de miRNA-210 no miocárdio, e que esse nível foi reduzido tanto por alho quanto por exercícios voluntários e pela combinação de ambos. Da mesma forma, um estudo recente demonstrou que os níveis plasmáticos de miRNA-210 diminuíram na doença renal crônica após exercícios agudos.³⁴ Em contraste, alguns estudos mostraram que o miRNA-210 não se mostrava responsivo no tecido cardíaco durante exercícios agudos e exaustivos e durante exercícios aeróbicos sustentados¹¹ e natação.³⁵ Além disso, tanto o alho quanto os exercícios demonstraram estar envolvidos na obtenção de um bom controle glicêmico e na prevenção de complicações diabéticas no longo prazo.^{3,8,19} Portanto, no presente estudo, a diminuição da expressão do miRNA-210 de volta aos níveis normais parece dever-se ao controle glicêmico. Além disso, a angiogênese mediada pelo extrato de alho ocorre provavelmente através da regulação positiva da expressão da proteína c-kit neovasculogênica e da ativação das vias de sinalização PI3-K / K/Akt/NF- κ B,³⁶ que regulam a ativação da e-NOS e produção de NO.¹¹

A hiperglicemia é atualmente considerada a principal responsável pela alteração do perfil lipídico. Em geral, a dislipidemia está bem confirmada no diabetes mellitus; ela é conhecida como critério para o diagnóstico de diabetes tipo 1 e potencial lipotóxica de células beta.³⁷ Vale ressaltar que a dislipidemia está relacionada à aterosclerose e ao risco de doenças cardíacas.³⁷ A dislipidemia é possivelmente mediada pela alteração da expressão da LXR α no fígado e intestino, ativação das vias da nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH) oxidase e pela consequente inibição da atividade da eNOS, causando comprometimento da angiogênese.^{15,38} Além disso, a dislipidemia está relacionada à diminuição dos níveis de miRNA-126 circulante.¹³ Riedel et al.,³⁹ demonstraram que os exercícios em pacientes com insuficiência cardíaca crônica melhoraram significativamente a expressão de miRNA-126 induzida por HDL.³⁹ Neste estudo, o tratamento

com alho e exercícios voluntários, separadamente ou em conjunto, melhoraram o perfil lipídico no soro de ratos diabéticos, o que está de acordo com estudos anteriores.^{6,9,40} Portanto, o alho e os exercícios possivelmente modularam a angiogênese no miocárdio dos animais diabéticos, modulando o perfil lipídico sérico e a expressão de miRNAs pró-angiogênicos. Com relação às limitações deste estudo, não mensuramos outros fatores envolvidos na angiogênese. Mais estudos são necessários para esclarecer os mecanismos fisiopatológicos do alho e dos exercícios voluntários no tratamento de complicações diabéticas.

Conclusão

Este estudo mostrou que o alho e os exercícios voluntários modularam o perfil lipídico sérico e a expressão do miRNA-126, miRNA-210, aumentando assim a angiogênese no miocárdio de ratos diabéticos. Esses achados sugerem que o alho e os exercícios voluntário, separadamente ou em conjunto, podem trazer benefícios no tratamento do diabetes.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, análise e interpretação dos dados e análise estatística: Naderi R, Mohaddes G, Mohammadi M; obtenção de dados: Naderi R, Ghaznavi R, Ghyasi R; obtenção de financiamento, redação do manuscrito e revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Naderi R; Achado histológico e interpretação dos dados: Alihemmati A; Contribuiu para o protocolo PCR em tempo real: Khamaneh A.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado por uma bolsa do Drug Applied Research Center, Tabriz University of Medical Sciences.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Roya Naderi pela Drug Applied Research Center, Tabriz University of Medical Sciences.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Experimentação Animal do Tabriz University of Medical Sciences sob o número de protocolo 91.4-2.4.

Referências

- Osipova J, Fischer D-C, Dangwal S, Volkmann I, Widera C, Schwarz K, et al. Diabetes-associated microRNAs in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus: a cross-sectional cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(9):E1661-5.
- Tag H, Kalita P, Dwivedi P, Das AK, Namsa ND. Herbal medicines used in the treatment of diabetes mellitus in Arunachal Himalaya, northeast, India. *J Ethnopharmacol*. 2012;141(3):786-95.
- Chipkin SR, Klugh SA, Chasan-Taber L. Exercise and diabetes. *Cardiol Clin*. 2001;19(3):489-505.
- Huang KC, Wu WT, Yang FL, Chiu YH, Peng TC, Hsu BG, et al. Effects of freshwater clam extract supplementation on time to exhaustion, muscle damage, pro/anti-inflammatory cytokines, and liver injury in rats after exhaustive exercise. *Molecules*. 2013;18(4):3825-38.
- Wu G, Rana JS, Wykrzykowska J, Du Z, Ke Q, Kang P, et al. Exercise-induced expression of VEGF and salvation of myocardium in the early stage of myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009;296(2):H389-H95.
- Da Silva ND Jr, Fernandes T, Soci UP, Monteiro AW, Phillips MI, DE Oliveira EM. Swimming training in rats increases cardiac MicroRNA-126 expression and angiogenesis. *Med Sci Sports Exerc*. 2012;44(8):1453-62.
- Leosco D, Rengo G, Iaccarino G, Golino L, Marchese M, Fortunato F, et al. Exercise promotes angiogenesis and improves beta-adrenergic receptor signalling in the post-ischaemic failing rat heart. *Cardiovasc Res*. 2008;78(2):385-94.
- Naderi R, Mohaddes G, Mohammadi M, Alihemmati A, Badalzadeh R, Ghaznavi R, et al. Preventive effects of garlic (*Allium sativum*) on oxidative stress and histopathology of cardiac tissue in streptozotocin-induced diabetic rats. *Acta Physiol Hung*. 2015;102(4):380-90.
- Bayan L, Koulivand PH, Gorji A. Garlic: a review of potential therapeutic effects. *Avicenna J Phytomed*. 2014;4(1):1-14.
- Yin K-J, Hamblin M, Chen YE. Angiogenesis-regulating microRNAs and ischemic stroke. *Curr Vasc Pharmacol*. 2015;13(3):352-65.
- Baggish AL, Hale A, Weiner RB, Lewis GD, Systrom D, Wang F, et al. Dynamic regulation of circulating microRNA during acute exhaustive exercise and sustained aerobic exercise training. *J Physiol*. 2011;589(Pt 16):3983-94.
- Wang S, Aurora AB, Johnson BA, Qi X, McAnally J, Hill JA, et al. The endothelial-specific microRNA miR-126 governs vascular integrity and angiogenesis. *Dev Cell*. 2008;15(2):261-71.
- Fish JE, Santoro MM, Morton SU, Yu S, Yeh RF, Wythe JD, et al. miR-126 regulates angiogenic signaling and vascular integrity. *Dev Cell*. 2008;15(2):272-84.
- de Boer HC, van Solingen C, Prins J, Duijjs JM, Huisman MV, Rabelink TJ, et al. Aspirin treatment hampers the use of plasma microRNA-126 as a biomarker for the progression of vascular disease. *Eur Heart J*. 2013;34(44):3451-7.
- Liu Y, Gao G, Yang C, Zhou K, Shen B, Liang H, et al. The role of circulating microRNA-126 (miR-126): a novel biomarker for screening prediabetes and newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Int J Mol Sci*. 2014;15(6):10567-77.
- Breen EC, Johnson EC, Wagner H, Tseng HM, Sung LA, Wagner PD. Angiogenic growth factor mRNA responses in muscle to a single bout of exercise. *J Appl Physiol*. 1996;81(1):355-61.
- Fasanaro P, D'Alessandra Y, Di Stefano V, Melchionna R, Romani S, Pompilio G, et al. MicroRNA-210 modulates endothelial cell response to hypoxia and inhibits the receptor tyrosine kinase ligand Ephrin-A3. *J Biol Chem*. 2008;283(23):15878-83.
- de Amorim Miranda PH, Monteiro OM, Rossoni JV Jr, Silva ME, de Lima WC, Costa DC. Vildagliptin induces β -cell neogenesis and improves the lipid profile in a later phase of type 1 diabetes. *Curr Pharm Biotechnol*. 2015;16(1):60-5.
- Naderi R, Mohaddes G, Mohammadi M, Ghaznavi R, Ghyasi R, Vatankhah AM. Voluntary exercise protects heart from oxidative stress in diabetic rats. *Adv Pharm Bull*. 2015;5(2):231-6.
- Biyashev D, Veliceasa D, Topczewski J, Topczewska JM, Mizgirev I, Vinokour E, et al. miR-27b controls venous specification and tip cell fate. *Blood*. 2012;119(11):2679-87.
- Lässer C, Eldh M, Lötvall J. Isolation and characterization of RNA-containing exosomes. *J Vis Exp*. 2012(59):e3037.
- Mirzaei Babil F, Alipour MR, Keyhanmanesh R, Alihemmati A, Ghyasi R, Mohaddes G. Ghrelin decreases angiogenesis, HIF-1 α and VEGF protein levels in chronic hypoxia in lung tissue of male rats. *Adv Pharm Bull*. 2015;5(3):315-20.
- Khazaei M, Fallahzadeh AR, Sharifi MR, Afsharmoghaddam N, Javanmard SH, Salehi E. Effects of diabetes on myocardial capillary density and serum angiogenesis biomarkers in male rats. *Clinics*. 2011;66(8):1419-24.
- Hoeben A, Landuyt B, Highley MS, Wildiers H, Van Oosterom AT, De Bruijn EA. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis. *Pharmacol Rev*. 2004;56(4):549-80.
- Chou E, Suzuma I, Way KJ, Opland D, Clermont AC, Naruse K, et al. Decreased cardiac expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in insulin-resistant and diabetic states: a possible explanation for impaired collateral formation in cardiac tissue. *Circulation*. 2002;105(3):373-9.
- Ueki K, Fruman DA, Yballe CM, Fasshauer M, Klein J, Asano T, et al. Positive and negative roles of p85 α and p85 β regulatory subunits of phosphoinositide 3-kinase in insulin signaling. *J Biol Chem*. 2003;278(48):48453-66.
- Yu L, Di W, Dong X, Li Z, Xue X, Zhang J, et al. Diallyl trisulfide exerts cardioprotection against myocardial ischemia-reperfusion injury in diabetic state, role of AMPK-mediated AKT/GSK-3 β /HIF-1 α activation. *Oncotarget*. 2017;8(43):74791-74805.
- Hayashida R, Kondo K, Morita S, Unno K, Shintani S, Shimizu Y, et al. Diallyl trisulfide augments ischemia-induced angiogenesis via an endothelial nitric oxide synthase-dependent mechanism. *Circ J*. 2017;81(6):870-8.
- Hakkila J. Studies on the myocardial capillary concentration in cardiac hypertrophy due to training; an experimental study with guinea pigs. *Ann Med Exp Biol Fenn*. 1955;33(Suppl 10):1-82.
- Chan YC, Banerjee J, Choi SY, Sen CK. miR-210: The master hypoxamir. *Microcirculation*. 2012;19(3):215-23.
- XU L, WANG F, Wei W, DAI W-q, HE S-s, WANG X-p, et al. Effects of hypoxia on the expressions of hypoxia-inducible factor-1 alpha and miR-210 in hepatocellular carcinoma HepG2 cells. *Tumor*. 2011;31(6):502-7.
- Wang J, Zhang Y, Liu YM, Guo LL, Wu P, Dong Y, et al. Huoxue Anxin Recipe () promotes myocardium angiogenesis of acute myocardial infarction rats by up-regulating miR-210 and vascular endothelial growth factor. *Chin J Integr Med*. 2016;22(9):685-90.
- Greco S, Fasanaro P, Castelvechio S, D'Alessandra Y, Arcelli D, Di Donato M, et al. MicroRNA dysregulation in diabetic ischemic heart failure patients. *Diabetes*. 2012;61(6):1633-41.
- Van Craenenbroeck AH, Ledeganck KJ, Van Ackeren K, Jürgens A, Hoymans VY, Franssen E, et al. Plasma levels of microRNA in chronic kidney disease: patterns in acute and chronic exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;309(12):H2008-16.
- Fernandes T, Baraúna VG, Negrão CE, Phillips MI, Oliveira EM. Aerobic exercise training promotes physiological cardiac remodeling involving a set of microRNAs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;309(4):H543-52.
- Chiang EP, Chiu SC, Pai MH, Wang YC, Wang FY, Kuo YH, et al. Organosulfur garlic compounds induce neovasculogenesis in human endothelial progenitor cells through a modulation of MicroRNA 221 and the PI3-K/Akt signaling pathways. *J Agric Food Chem*. 2013;61(20):4839-49.

37. Sorensen CM, Ding J, Zhang Q, Alquier T, Zhao R, Mueller PW, et al. Perturbations in the lipid profile of individuals with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus: lipidomics analysis of a Diabetes Antibody Standardization Program sample subset. *Clin Biochem*. 2010;43(12):948-56.
38. Mohammadi A, Oshaghi EA. Effect of garlic on lipid profile and expression of LXR alpha in intestine and liver of hypercholesterolemic mice. *J Diabetes Metab Disord*. 2014;13(1):20.
39. Riedel S, Radzanowski S, Bowen TS, Werner S, Erbs S, Schuler G, et al. Exercise training improves high-density lipoprotein-mediated transcription of proangiogenic microRNA in endothelial cells. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(7):899-903.
40. Kostrzewa-Nowak D, Nowak R, Jastrzębski Z, Zarębska A, Bichowska M, Drobnik-Kozakiewicz I, et al. Effect of 12-week-long aerobic training programme on body composition, aerobic capacity, complete blood count and blood lipid profile among young women. *Biochem Med (Zagreb)*. 2015;25(1):103-13.



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

Exercício e Modulação de MicroRNA do Alho Envolvidos na Cardiopatia Diabética

Exercise and Garlic Modulate microRNAs Involved in Diabetic Cardiopathy

Aline Regina Ruiz Lima

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

Minieditorial referente ao artigo: O Efeito do Alho e Exercício Voluntário na Angiogênese Cardíaca no Diabetes: O papel do MiR-126 e do MiR-210

O diabetes melito (DM) é um importante fator de risco para distúrbios cardiovasculares e desenvolvimento de AVC e está associado ao aumento da morbidade e mortalidade.¹ A prevalência de diabetes está aumentando em um ritmo alarmante em todo o mundo. Na verdade, de acordo com estimativas da International Diabetes Federation, espera-se que 552 milhões de pessoas sejam diabéticas em 2030.² Embora uma cura definitiva, com um manejo adequado, não esteja prevista, os pacientes diabéticos podem atenuar o desenvolvimento de complicações sérias que reduzem a qualidade e a expectativa de vida. Diante de uma taxa considerável de complicações de ocorrência e prognóstico, estudos com foco em tratamentos de alta eficiência e baixa toxicidade são de grande importância.³

Os microRNA são pequenos RNA não codificantes que controlam a expressão gênica e participam de muitos processos fisiopatológicos. Atualmente, essas pequenas moléculas estão recebendo muita atenção, pois são universalmente reconhecidas como reguladores importantes da expressão gênica e como principais controladores de vários processos biológicos e patológicos.⁴ São mediadores intracelulares essenciais em vários processos celulares, como inflamação, metabolismo mitocondrial, apoptose, entre outros. Portanto, os miRNA podem ser alvos potenciais para o tratamento de algumas doenças crônicas. Além disso, essas moléculas também podem ser utilizadas como biomarcadores precoces, uma vez que são liberadas na urina e no sangue quando em presença de lesão tecidual.⁵ Recentemente, verificou-se que os miRNA também estão envolvidos em distúrbios cardiovasculares, sendo que especialmente aqueles que prejudicaram a angiogênese foram observados.⁶

Considerando esse cenário, Mostafa et al.,⁷ avaliaram os efeitos do consumo de alho e do exercício voluntário, isoladamente e em conjunto, nos microRNA 126 e 210, envolvidos na angiogênese cardíaca, em ratos diabéticos.

O alho, *Allium sativum L.*, é comumente usado em fitoterapia tradicional e há muitos estudos mostrando

seus efeitos benéficos em vários distúrbios, como câncer, doenças cardiovasculares e diabetes. Além disso, alguns autores já mostraram seus efeitos na angiogênese.⁸ De fato, Mostafa et al.,⁷ constataram que o diabetes reduziu a angiogênese cardíaca e o consumo de alho aumentou essa angiogênese em ratos diabéticos.

O exercício aeróbico é um tratamento não farmacológico acessível para melhorar a saúde cardiovascular em geral. A prática regular de exercícios resulta em vários benefícios para a saúde, como melhora da composição corporal, capacidade física, resistência à insulina, função endotelial, hipertensão arterial e qualidade de vida.⁹ Além desses benefícios, a prática exaustiva de exercícios pode contribuir para o estresse oxidativo, produzindo espécies reativas de oxigênio (ROS). Em modelos animais, alguns autores acreditam que os exercícios voluntários poderiam apresentar efeitos mais positivos.¹⁰ Na verdade, Mostafa et al.,⁷ observaram que os exercícios voluntários reduziram os níveis séricos de triglicérides e colesterol LDL e aumentaram os níveis séricos de HDL e a razão HDL/LDL em comparação com o grupo controle diabético.

No estudo de Mostafa et al.,⁷ a expressão de miRNA 126 é reduzida em ratos diabéticos. Ambos os tratamentos, exercício físico ou ingestão de alho, foram capazes de aumentar sua expressão. Curiosamente, quando tomados em conjunto, exercício e alho, houve um aumento adicional na expressão de miRNA 126. O microRNA 126 é específico do endotélio, modulando a angiogênese e contribuindo para a homeostase do endotélio. Possivelmente, o miRNA 126 atua através da inibição dos reguladores negativos da via do VEGF.¹¹

Em resposta às condições de hipóxia, as células do endotélio aumentam a expressão do miRNA 210 para promover a angiogênese. Da mesma maneira, outros autores descreveram a alta expressão desse miRNA em contextos de hiperglicemia, como o diabetes.¹² Esses estudos corroboram os resultados de Mostafa et al., que apresentaram aumento de miRNA 210 em ratos diabéticos. Esta expressão foi reduzida com ambos os tratamentos, exercício voluntário ou consumo de alho, e houve uma redução maior quando tomadas em conjunto.

Sabe-se bem que o exercício físico tem efeitos positivos no controle dos níveis de glicemia. Além disso, recomenda-se a prática de exercícios físicos para uma boa manutenção da saúde e qualidade de vida.¹³

Uma revisão sistemática dos efeitos do alho sobre os parâmetros lipídicos e glicêmicos em pacientes diabéticos foi recentemente publicada. Os autores concluíram que o alho pode reduzir o perfil lipídico e os parâmetros glicêmicos e ser terapêuticamente efetivo em pacientes com doenças cardiovasculares e diabetes.^{14,15}

Palavras-chave

Diabetes Mellitus/complicações; Exercício/prevenção e controle; MicroRNAs; Cardiopatias; Indutores da Angiogênese.

Correspondência: Aline Regina Ruiz Lima •

Rodovia Antônio Butignoli, 10 km. CEP 18618-970, Rubião Junior, Botucatu, SP – Brasil

E-mail: alinerrlima@gmail.com

DOI: 10.5935/abc.20180259

Alguns desses efeitos positivos obtidos pelo exercício físico e ingestão de alho podem ser modulados por microRNA específicos, de acordo com Mostafa e colaboradores. É interessante observar que a resposta a esses tratamentos foi amplificada quando combinados, quase como um efeito adjuvante.

Apesar destes resultados promissores e interessantes, são necessários mais estudos sobre quais mecanismos e quais vias intracelulares modulam a expressão de microRNA envolvidos na angiogênese cardíaca e melhora do perfil lipídico proporcionado pelo exercício físico voluntário e consumo de alho no diabetes melito.

Referências

- Rosa CM, Xavier NP, Campos DH, Fernandes AA, Cezar MD, Martinez PF, et al. Diabetes mellitus activates fetal gene program and intensifies cardiac remodeling and oxidative stress in aged spontaneously hypertensive rats. *Cardiovasc Diabetol*. 2013 Oct 17;12:152.
- Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;94(3):311-21.
- Tag H, Kalita P, Dwivedi P, Das AK, Namsa ND. Herbal medicines used in the treatment of diabetes mellitus in Arunachal Himalaya, northeast, India. *J Ethnopharmacol*. 2012;141(3):786-95.
- Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*. 1993;75(5):843-54.
- Baggish AL, Hale A, Weiner RB, Lewis GD, Systrom D, Wang F, et al. Dynamic regulation of circulating microRNA during acute exhaustive exercise and sustained aerobic exercise training. *J Physiol*. 2011;589(Pt 16):3983-94.
- Guay C, Regazzi R. Circulating microRNAs as novel biomarkers for diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9(9): 513-21.
- Naderi R, Mohaddes G, Mohammadi M, Alihemmati A, Khamaneh A, Ghyasi R, Ghaznavi R. The Effect of Garlic and Voluntary Exercise on Cardiac Angiogenesis in Diabetes: the role of MiR-126 and MiR-210. *Arq Bras Cardiol*. 2019; 112(2):154-162
- Bayan L, Koulivand PH, Gorji A. Garlic: a review of potential therapeutic effects. *Avicenna J Phytomed*. 2014;4(1):1-14.
- Naderi R, Mohaddes G, Mohammadi M, Alihemmati A, Badalzadeh R, Ghaznavi R, et al. Preventive effects of garlic (*Allium sativum*) on oxidative stress and histopathology of cardiac tissue in streptozotocin-induced diabetic rats. *Acta Physiol Hung*. 2015;102(4):380-90.
- Huang KC, Wu WT, Yang FL, Chiu YH, Peng TC, Hsu BG, et al. Effects of freshwater clam extract supplementation on time to exhaustion, muscle damage, pro/anti-inflammatory cytokines, and liver injury in rats after exhaustive exercise. *Molecules*. 2013;18(4):3825-38.
- Gomes MJ, Martinez PF, Campos DHS, Pagan LU, Bonomo C, Lima AR, et al. Beneficial effects of physical exercise on functional capacity and skeletal muscle oxidative stress in rats with aortic stenosis-induced heart failure. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:8695716.
- Osipova J, Fischer DC, Dangwal S, Volkman I, Widera C, Schwarz K, et al. Diabetes-associated microRNAs in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus: a cross-sectional cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(9):E1661-5.
- Fasanaro P, D'Alessandra Y, Di Stefano V, Melchionna R, Romani S, Pompilio G, et al. MicroRNA-210 modulates endothelial cell response to hypoxia and inhibits the receptor tyrosine kinase ligand Ephrin-A3. *J Biol Chem*. 2008;283(23):15878-83.
- Huang CJ, Webb HE, Zourdos MC, Acevedo EO. Cardiovascular reactivity, stress, and physical activity. *Front Physiol*. 2013 Nov 7;4:314.
- Shabani E, Sayemiri K, Mohammadpour M. The effect of garlic on lipid profile and glucose parameters in diabetic patients: A systematic review and meta-analysis. *Prim Care Diabetes*. 2018;S1751-9918(18)30200-6.



Ponto de Corte para Adesão Satisfatória do Questionário de Restrição de Sódio na Dieta em Pacientes com Insuficiência Cardíaca

Cut-Point for Satisfactory Adherence of the Dietary Sodium Restriction Questionnaire for Patients with Heart Failure

Karina Sanches Machado d'Almeida,^{1,2,5} Sofia Louise Santin Barilli,^{2,3} Gabriela Corrêa Souza,^{2,4} Eneida Rejane Rabelo-Silva^{1,2,3} 

Programa de pós-graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul,¹ Porto Alegre, RS – Brasil

Clínica de Insuficiência Cardíaca do Hospital de Clínicas de Porto Alegre,² Porto Alegre, RS – Brasil

Programa de pós-graduação da Escola de Enfermagem da Universidade Federal do Rio Grande do Sul,³ Porto Alegre, RS – Brasil

Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul,⁴ Porto Alegre, RS – Brasil

Curso de Nutrição da Universidade Federal do Pampa,⁵ Itaqui, RS – Brasil

Resumo

Fundamento: A baixa ou a não adesão à redução de sódio na dieta foi identificada como um dos principais fatores causais da insuficiência cardíaca (IC). O Questionário de Restrição de Sódio na Dieta (QRSD) do inglês *Dietary Sodium Restriction Questionnaire* (DSRQ) identifica fatores que possam interferir na adesão a essa recomendação. No entanto, ainda não existe um ponto de corte que estabelece adesão segundo o QRSD.

Objetivos: Identificar o ponto de corte para adesão satisfatória ao QRSD, versão brasileira do DSRQ.

Métodos: Estudo multicêntrico. Foram incluídos pacientes com IC em tratamento ambulatorial (compensados) e aqueles tratados em serviços de emergência por IC aguda (descompensados). Para a definição do ponto de corte, os escores do QRSD foram comparados entre os grupos. A curva ROC foi construída para cada subescala para determinar o melhor ponto de sensibilidade e especificidade em relação à adesão. Adotou-se um nível de significância de 5%.

Resultados: Foram incluídos 206 pacientes compensados e 225 pacientes descompensados. Os pacientes compensados apresentaram escores que indicaram maior adesão em todas as subescalas ($p < 0,05$). Escores ≥ 40 pontos de um total de 45 para a subescala “atitude e norma subjetiva”; escores ≤ 8 de um total de 20 para a subescala “controle comportamental percebido”; e escores 3 de um total de 15 para “comportamento dependente” foram indicativos de adesão satisfatória.

Conclusões: A avaliação de pacientes com IC atendidos no ambulatório ou na emergência permitiu a determinação dos pontos de corte para adesão satisfatória à restrição dietética de sódio. Países de culturas similares poderiam usar esse mesmo ponto de corte, bem como outros pesquisadores poderiam utilizá-lo como referência para outros estudos. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(2):165-170)

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca/fisiopatologia; Sódio na Dieta; Inquéritos e Questionários; Controle Comportamental; Tomada de Decisões; Estudo Multicêntrico.

Abstract

Background: The low or non-adherence to reduction of sodium intake has been identified as one of the main precipitating factors of heart failure (HF). The Dietary Sodium Restriction Questionnaire (DSRQ) identifies factors that can interfere with adherence to this recommendation. However, there is still no cut-point to define adherence for this questionnaire.

Objectives: To identify the cut-point for satisfactory adherence to the Brazilian version of the DSRQ, (the Questionário de Restrição de Sódio na Dieta, QRSD).

Methods: Multicenter study. Patients with HF in outpatient treatment (compensated) and those treated in emergency departments due to acute HF (decompensated) were included. For the cut-point definition, the DSRQ scores were compared between groups. A ROC curve was constructed for each subscale to determine the best point of sensitivity and specificity regarding adherence. A 5% significance level was adopted.

Results: A total of 206 compensated patients and 225 decompensated were included. Compensated patients exhibited scores that showed higher adherence in all subscales (all $p < 0.05$). Scores ≥ 40 points of a total of 45 for the subscale of Attitude and Subjective Norm; scores \leq eight of a total of 20 for Perceived Behavioral Control; and \leq three of a total of 15 for Dependent Behavior Control were indicative of satisfactory adherence.

Conclusions: Based on the evaluation of patients in these two scenarios, it was possible to determine the cut-point for satisfactory adherence to the reduction of sodium in the diet of patients with HF. Countries with similar culture could use this cut-point, as other researchers could also use the results as a reference for further studies. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(2):165-170)

Keywords: Heart Failure/physiopathology; Sodium, Dietary; Surveys and Questionnaires; Behavior Control; Decision Making; Multicenter Study.

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

Correspondência: Eneida Rejane Rabelo da Silva

Escola de Enfermagem da Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Rua São Manoel, 963. CEP 90620-110, Rio Branco, Porto Alegre, RS – Brasil

E-mail: eneidarabelo@gmail.com, esilva@hcpa.edu.br

Artigo recebido em 06/04/2018, revisado em 21/07/2018, aceito em 02/08/2018

DOI: 10.5935/abc.20190011

Introdução

A redução da ingestão de sódio faz parte do tratamento não farmacológico para pacientes com insuficiência cardíaca (IC), uma vez que o consumo excessivo de sódio está associado à retenção de líquidos e condições congestivas.^{1,2} Uma baixa ou a falta de adesão a essa recomendação foi identificada como um dos principais fatores predisponentes à IC descompensada³⁻⁵ e que está associada à maior necessidade de internação e a piores desfechos.^{6,7}

Para compreender que fatores podem interferir na adesão à redução da ingestão de sódio, pesquisadores americanos desenvolveram o questionário de restrição dietética de sódio (DSQR, *Dietary Sodium Restriction Questionnaire*).⁸ Esse instrumento baseia-se na Teoria de Comportamento Planejado e leva em consideração três construtos – atitude, norma subjetiva e controle comportamental percebido. Recentemente, realizou-se a adaptação cultural e validação do DSQR para o português do Brasil, com o nome “Questionário de Restrição de Sódio na Dieta (QRSD).”^{9,10} Apesar de o instrumento já ter sido objeto de outros estudos,¹¹⁻¹³ não existe ainda um ponto de corte para se definir uma adesão satisfatória para os pacientes entrevistados. A fim de preencher essa lacuna, este estudo foi delineado para identificar um ponto de corte que defina uma adesão satisfatória à restrição de sódio utilizando o QRSD, tanto para pacientes estáveis em tratamento ambulatorial, como para pacientes descompensados.

Métodos

Delineamento e amostra

Este é um estudo caso-controle, conduzido em duas instituições no sul do Brasil entre março de 2010 e outubro de 2014.

Pacientes adultos, com diagnóstico de IC (fração de ejeção do ventrículo esquerdo, FEVE, reduzido ou preservado)⁹ foram incluídos. Pacientes em tratamento ambulatorial (IC compensada) e aqueles admitidos no departamento de emergência por IC aguda (descompensada) participaram deste estudo. Utilizou-se amostra de conveniência, com total de 431 pacientes com IC (206 compensados e 225 descompensados).

Pacientes com disfunção ou barreira cognitiva (p.ex. acuidade auditiva reduzida, sequelas neurológicas) foram excluídos do estudo, uma vez que essas condições poderiam dificultar o preenchimento do questionário.

Coleta de dados

Dados clínicos e sociodemográficos foram coletados dos prontuários dos pacientes. Os QRSDs foram administrados pelos pesquisadores em uma sala reservada, com duração média de 40 minutos.

A versão brasileira do DSRQ é composta por 27 itens, 11 questões descritivas e 16 questões divididas em três subescalas, pontuadas pela escala Likert de cinco pontos:¹⁰

- a) Atitude e norma subjetiva (nove itens, com escores variando entre nove e 45) – avalia a crença dos pacientes sobre os resultados de se seguir uma dieta restrita em sódio e a importância da aprovação ou não dessa conduta por outras pessoas;

- b) Controle comportamental percebido (quatro itens com pontuação variando de quatro a 20) – avalia a capacidade do paciente de identificar facilitadores e barreiras relacionados à redução de sódio da dieta;
- c) Comportamento dependente (três itens com pontuação variando de três a 15) – avalia a presença ou ausência de recursos e limitações para um paciente em seguir uma dieta com restrição de sódio.

Na primeira subescala – atitude e norma subjetiva – a pontuação mais baixa indica “forte discordância”, e a mais alta indica “forte concordância”. Na segunda e na terceira subescalas – controle comportamental percebido e comportamento dependente – a pontuação mínima indica “nenhum”, e a máxima indica “muito”.⁸

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética das instituições envolvidas, e todos os participantes assinaram o termo de consentimento antes de participarem do estudo.

Análise dos dados

Os dados foram analisados usando o programa *Statistical Package for Social Sciences*, versão 18.0. As variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas em média e desvio padrão, e as variáveis sem distribuição normal foram expressas em mediana e intervalo interquartil. Variáveis contínuas foram comparadas pelo teste *t* de Student não pareado ou o teste de Mann-Whitney, segundo distribuição dos dados. Associações entre variáveis categóricas foram analisadas pelo teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher. Adotou-se um nível de significância de 5%.

Para se definir um ponto de corte, os escores do QRSD foram comparados entre os pacientes compensados e os pacientes descompensados. Uma curva ROC para cada subescala foi construída e uma análise adicional foi realizada comparando-se os pacientes segundo classe funcional (I-II) e (III-IV) para determinar o melhor ponto de sensibilidade e de especificidade em relação à adesão à dieta.

Resultados

Um total de 431 pacientes com IC participou do estudo. Do total, 206 estavam em tratamento ambulatorial (compensados) e 225 buscaram atendimento no serviço de emergência (descompensados). Características sociodemográficas e clínicas da população estudada são descritas na Tabela 1. A idade média dos pacientes foi de 63 ± 13 anos, e 59,2% dos pacientes eram homens; a FEVE média foi $36,8 \pm 14,0\%$.

Em relação aos escores do QRSD, os pacientes compensados apresentaram melhores escores, apresentando maior adesão em todas as subescalas em comparação aos pacientes descompensados. As médias dos escores para grupos compensados e descompensados, e para categorias das classes funcionais são apresentadas na Tabela 2.

Segundo análise da curva ROC, a área sob a curva foi 0,725 (IC95% 0,677 – 0,772) para subescala de atitude e norma subjetiva; 0,670 (IC95% 0,620 – 0,721) para subescala controle comportamental percebida; e 0,544 (IC95% 0,489 – 0,598) para a subescala comportamento dependente (Figura 1).

Os resultados da análise da classe funcional foram 0,631 (IC95% 0,578 – 0,685) para subescalas atitude e norma

Tabela 1 – Características dos participantes

Características	Compensados (n = 206)	Descompensados (n = 225)	p
Sociodemográficas			
Idade (anos)*	60 ± 12	66 ± 12	< 0,001
Homens (%)†	65,0	53,8	0,023
Etnia (%)†			< 0,001
Branca	85,4	57,8	
Negra	9,7	16,4	
Raça mista	4,9	25,8	
Anos de estudo (%)†			0,083
< 8 anos	75,7	83,0	
9 – 11 anos	19,9	12,1	
≥ 12 anos	4,4	4,9	
Estado civil (%)†			< 0,001
Vive com um(a) companheiro(a)	69,4	49,3	
Vive sozinho(a)	30,6	50,7	
Clínicas			
FEVE (%)*	31,3 ± 9,1	42,0 ± 15,7	< 0,001
Classe funcional NYHA (%)†			< 0,001
I	42,0	1,4	
II	34,2	20,7	
III	23,3	63,1	
IV	0,5	14,9	
Etiologia (%)†			0,002
Isquêmica	33,0	43,2	
Hipertensiva	18,0	10,9	
Outros	49,0	45,9	
Medicamentos antes da admissão (%)†			
Betabloqueadores	85,4	69,2	< 0,001
Anti-hipertensivos	96,6	87,5	0,001
Diuréticos	82,5	83,9	0,795

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; NYHA: New York Heart Association. *Variáveis contínuas foram descritas em média ± desvio padrão, teste t de Student não pareado; †variáveis categóricas expressas em %, teste do qui-quadrado.

subjetiva; 0,628 (IC95% 0,574 – 0,682) para subescala controle comportamental percebido; e 0,561 (IC95% 0,506 – 0,617) para subescala comportamento dependente.

A sensibilidade e a especificidade foram, respectivamente, 53,8 e 83,5 para subescalas atitude e norma subjetiva; 68,0 e 58,3 para subescala controle comportamental percebido; e 60,9 e 51,0 para subescala comportamento dependente. Os pontos de corte para adesão à dieta restrita em sódio foram escores ≥ 40 pontos para subescalas atitude e norma subjetiva; ≤ 8 pontos para subescala controle comportamental percebido; e ≤ 3 pontos para comportamento dependente (Tabela 3).

Discussão

Este foi o primeiro estudo conduzido no ambiente clínico que objetivou estabelecer pontos de corte para

o QRSD em relação à adesão. Esse instrumento leva em consideração o conhecimento, as barreiras e as atitudes dos pacientes com IC em relação à restrição de sódio na dieta. Adesão pode ser definida como o grau com que o paciente segue as recomendações (relacionadas ao tratamento farmacológico ou mudanças no estilo de vida) da equipe de saúde.¹⁴ No contexto da IC, a adesão ao tratamento é considerada um componente essencial para o sucesso do autocuidado e prevenção de complicações, incluindo hospitalizações.¹⁵

A amostra foi composta predominantemente por homens com idade maior que 60 anos, com baixo nível de escolaridade, e predominantemente com FEVE reduzida, similar a outros estudos que abordaram adesão em pacientes com IC.^{8,16,17}

Tabela 2 – Escores das subescalas do Questionário de Restrição de Sódio na Dieta para pacientes compensados e descompensados e para categorias de classe funcional

	Atitude e norma subjetiva	Controle comportamental percebido	Comportamento dependente
Situação			
Compensados	42,6 ± 4,0	8,4 ± 4,1	5,2 ± 3,0
Descompensados	38,5 ± 6,3	10,9 ± 4,2	5,5 ± 3,0
Valor-p	< 0,001	< 0,001	0,399
Classe funcional			
I x II	41,6 ± 5,1	8,8 ± 4,4	5,0 ± 2,8
III x III	39,3 ± 6,1	10,6 ± 4,2	5,6 ± 3,2
Valor p	< 0,001	< 0,001	0,038

*Variáveis contínuas descritas em média ± desvio padrão.

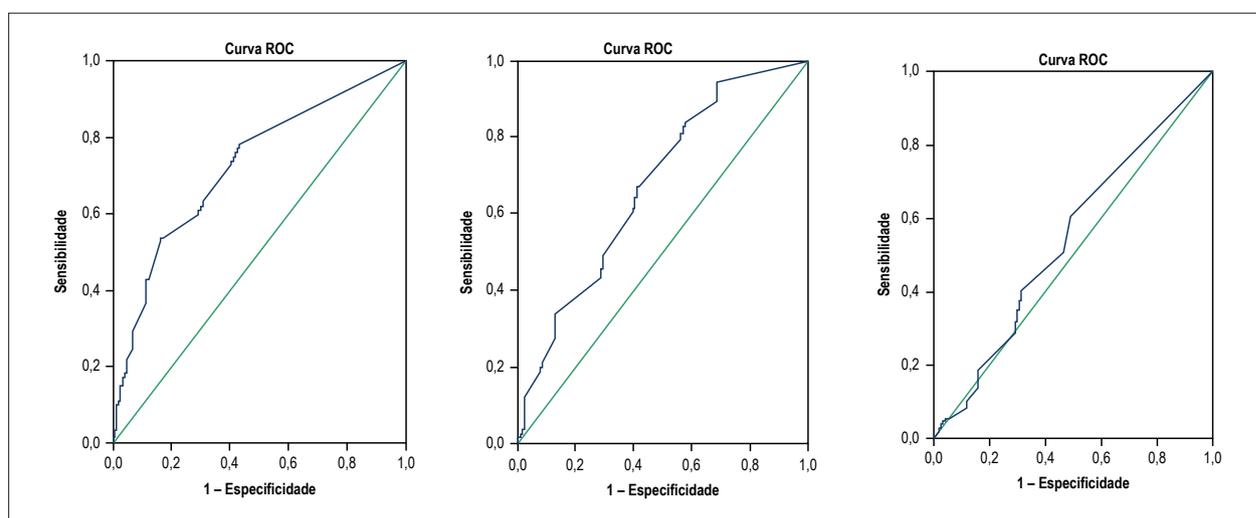


Figura 1 – Curvas ROC para as três subescalas do Questionário de Restrição de Sódio na Dieta.

Tabela 3 – Ponto de corte para adesão estabelecido para as subescalas do Questionário de Restrição de Sódio na Dieta

Subescalas	Escores (mín. – máx.)	Ponto de corte (adesão)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
Atitude e norma subjetiva	9 - 45	≥ 40	53,8	83,5
Controle comportamental percebido	4 - 20	≤ 8	68,0	58,3
Comportamento dependente	3 - 15	≤ 3	60,9	51,0

Em comparação a pacientes com IC compensada, no grupo de pacientes com IC descompensada, os pacientes eram mais velhos, havia uma menor proporção de homens, menos pacientes da raça branca e um maior número de pacientes vivendo sozinhos. Essas características já haviam sido relacionadas com adesão mais baixa em estudos anteriores. Lennie et al.,¹¹ investigaram a relação entre conhecimento, atitudes, e barreiras para a adesão a uma dieta hipossódica em pacientes com IC, e também encontraram características sociodemográficas semelhantes, com idade média de 65 anos e 32% dos participantes vivendo sozinhos. De fato, idade avançada está entre os principais fatores que contribuem para as altas taxas de hospitalização por IC descompensada.¹⁸

Além da idade avançada, muitos pacientes com IC apresentam déficits cognitivos, incluindo a perda de memória.¹⁹ Em relação à etnia, um estudo recente demonstrou uma associação entre raça não branca e não adesão em pacientes com IC após alta hospitalar.²⁰ O fato de viver sozinho pode interferir na adesão, uma vez que esse comportamento é muito influenciado pela opinião das pessoas que os pacientes consideram importantes, incluindo cônjuges e familiares.¹² A falta de apoio familiar pode fazer o paciente sentir-se isolado. A inclusão de familiares no tratamento da IC – principalmente em relação à adesão a medidas não farmacológicas – parece ser um ponto crucial e tem sido usada como uma estratégia de autocuidado.^{21,22}

Artigo Original

A causalidade multifatorial e a subjetividade relacionadas à adesão podem explicar a dificuldade encontrada por profissionais de saúde em medir o comprometimento dos pacientes a um comportamento particular. Nesse contexto, instrumentos que possam fornecer informações mais confiáveis sobre os desfechos dos pacientes em termos de conhecimento, barreiras, e atitudes, com pontos de corte para (adequada e baixa) adesão poderiam ajudar a identificar fatores que potencialmente influenciariam esse desfecho.²³

Segundo os pesquisadores responsáveis pelo desenvolvimento do QRSD, o questionário foi construído com o objetivo de ser uma ferramenta autoaplicável. Contudo, considerando diferenças culturais, é recomendável que, na população brasileira, o QRSD seja administrado por meio de entrevistas, por investigadores treinados. Além disso, uma vez que cada subescala se relaciona a um construto, procuramos identificar diferentes pontos de corte para cada uma delas.

Os escores elevados observados na subescala de atitudes e norma subjetiva contribuíram para aumentar o ponto de corte (≥ 40 , um total de 45 pontos), indicando que os pacientes sabem da importância de aderirem à restrição de sódio, e são capazes de identificar sinais e sintomas associados à ingestão excessiva, assim como os benefícios relacionados à redução da ingestão. Contudo, conforme descrito na literatura,^{7,24,25} somente conhecimento não é suficiente para assegurar adesão, para a qual exigem-se outras habilidades, tais como motivação e força de vontade.²¹ De fato, incorporar essa prática à rotina ainda é um desafio importante para os pacientes.

Na mesma subescala, as três últimas questões que denotam aderência são influenciadas pela opinião de pessoas consideradas importantes pelos pacientes (cônjuges, familiares, médicos e outros profissionais). A inclusão de familiares no tratamento dos pacientes com IC parece ser crucial e está ganhando mais espaço como uma estratégia de autocuidado, com resultados positivos na redução da ingestão de sódio por esses pacientes.^{21,22}

Em relação ao escore e os pontos de corte identificados para a escala controle comportamental percebido (≤ 8 , total de 20 pontos), as principais barreiras, tanto para os pacientes compensados como os pacientes descompensados, foram a palatabilidade dos alimentos com pouca adição de sal, preferências alimentares dos pacientes e, de maneira menos significativa, a força de vontade de mudar suas dietas, fatores já descritos anteriormente. A palatabilidade dos alimentos com baixo teor de sódio foi descrita como uma das principais barreiras para adesão.^{26,27} Ainda, quando comparados a indivíduos saudáveis, os pacientes com IC têm preferência por alimentos ricos em sódio.²⁸ Tal fato pode ser explicado pelas mudanças no sistema renina-angiotensina-aldosterona, que promove um maior desejo por sal.²⁹

Os baixos escores observados na subescala comportamento dependente influenciaram a definição de um baixo ponto de corte (≤ 3 , total de 15 pontos). Em um estudo conduzido com uma amostra de 225 pacientes com IC descompensada,¹² situações que envolvem tomadas de decisões fora de casa – restaurantes e supermercado – não influenciaram significativamente a adesão nessa população, possivelmente devido a limitações impostas pela gravidade

da doença. Ainda, a ida ao supermercado e a escolha de alimentos são frequentemente realizadas por um membro da família ou cuidador, o que pode explicar o baixo impacto causado por esse fator.⁶

Na análise comparativa dos pacientes por classe funcional para determinar o ponto de corte para adesão satisfatória, observou-se que a sensibilidade e a especificidade foram mais baixas que aquelas obtidas na comparação entre pacientes compensados e descompensados. Assim, nossos achados indicam que a adesão foi maior nos pacientes tratados ambulatorialmente em comparação aos pacientes hospitalizados por IC descompensada.

Limitações

Outros fatores além da restrição de sódio podem afetar a IC descompensada, o que podem levar a um pequeno viés na determinação do ponto de corte.

Apesar de ter sido um estudo caso-controle, o pareamento não foi suficiente para minimizar discrepâncias entre os dois grupos (compensados e descompensados). Outros estudos com o mesmo delineamento podem contribuir para elucidar os achados deste estudo.

Outra limitação refere-se à inexistência de estudos nacionais e internacionais sobre pontos de corte específicos para avaliação de adesão usando o QRSD, o que impossibilita a comparação entre estudos.

Conclusões

A avaliação do conhecimento, barreiras, e atitudes em relação à restrição de sódio na dieta em pacientes com IC em dois diferentes cenários – pacientes atendidos no ambulatório e na emergência – permitiu a determinação de pontos de corte para adesão satisfatória à restrição dietética de sódio. Países de culturas similares poderiam utilizar esse mesmo ponto de corte, bem como outros pesquisadores poderiam utilizá-lo como referência em outros estudos.

Sugerimos a adoção desse ponto de corte para identificar facilitadores e barreiras relacionados à redução de sódio na dieta em pacientes com IC no Brasil, e para orientar estratégias em busca de melhores resultados.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, análise e interpretação dos dados, obtenção de financiamento e revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: d'Almeida KSM, Barilli SLS, Souza GC, Silva ERR; obtenção de dados, análise estatística e redação do manuscrito: d'Almeida KSM, Barilli SLS.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo Fundo de incentivo à pesquisa e eventos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, sob o

número de protocolo 130343 e do Hospital Nossa Senhora da Conceição/Grupo Hospitalar Conceição, sob número 13-049. 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. Gupta D, Georgiopoulos W, Kalogeropoulos AP, Dunbar SB, Reilly CM, Sands JM, et al. Dietary sodium intake in heart failure. *Circulation*. 2012;126(4):479-85.
2. Aliti GB, Linhares JC, Linch GF, Ruschel KB, Rabelo ER. Signs and symptoms in patients with decompensated heart failure: inference of priority nursing diagnoses. *Rev Gaúcha Enferm*. 2011;32(3):590-5.
3. Arcand J, Ivanov J, Sasson A, Floras V, Al-Hesayen A, Azevedo ER, et al. A high-sodium diet is associated with acute decompensated heart failure in ambulatory heart failure patients: a prospective follow-up study. *Am J Clin Nutr*. 2011;93(2):332-7.
4. Rabelo ER, Aliti GB, Linch GFC, Sauer JM, Mello AMFS, Martins SM, et al. Non-pharmacological management of patients with decompensated heart failure: a multicenter study - EMBRACE. *Acta Paul Enferm*. 2012;25(5):660-5.
5. Diaz A, Ciochini C, Esperatti M, Becerra A, Mainardi S, Farah A. Precipitating factors leading to decompensation of chronic heart failure in the elderly patient in South-American community hospital. *J Geriatr Cardiol*. 2011;8(1):12-4.
6. Lennie TA, Chung ML, Moser DK. What should we tell patients with heart failure about sodium restriction and how should we counsel them? *Curr Heart Fail Rep*. 2013;10(3):219-26.
7. Nieuwenhuis MM, Jaarsma T, van Veldhuisen DJ, Postmus D, van der Wal MH. Long-term compliance with nonpharmacologic treatment of patients with heart failure. *Am J Cardiol*. 2012;110(3):392-7.
8. Bentley B, Lennie TA, Biddle M, Chung ML, Moser DK. Demonstration of psychometric soundness of the Dietary Sodium Restriction Questionnaire in patients with heart failure. *Heart Lung*. 2009;38(2):121-8.
9. d'Almeida KS, Souza GC, Rabelo ER. Cross-cultural adaptation into Brazilian portuguese of the Dietary Sodium Restriction Questionnaire (DSRQ). *Arq Bras Cardiol*. 2012;98(1):70-5.
10. d'Almeida KS, Souza GC, Rabelo-Silva ER. Validity and reliability of the Dietary Sodium Restriction Questionnaire (DSRQ). *Nutr Hosp*. 2013;28(5):1702-9.
11. Lennie TA, Worrall-Carter L, Hammash M, Odom-Forren J, Roser LP, Smith CS, et al. Relationship of heart failure patients' knowledge, perceived barriers, and attitudes regarding low-sodium diet recommendations to adherence. *Prog Cardiovasc Nurs*. 2008;23(1):6-11.
12. Barilli SLS, d'Almeida KSM, Trojahn MM, Souza GC, Aliti GB, Rabelo-Silva ER. Knowledge, barriers and attitudes toward dietary sodium in patients with decompensated heart failure. *J Nurs Educ Pract*. 2018;8(1):98-106.
13. Masson W, Calderón C, Zeballos C, Francesca S, Rostan M, Grasioli JC, et al. Evaluation of psychometric properties in the Argentine-Adapted Dietary Sodium Restriction Questionnaire in heart failure patients. *Arg J Cardiol*. 2015;83(1):19-24.
14. World Health Organization (WHO). Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva; 2003.
15. Riegel B, Moser DK, Anker SD, Appel LJ, Dunbar SB, Grady KL, et al. State of the science: promoting self-care in persons with heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2009;120(12):1141-63.
16. Mussi CM, Ruschel K, Souza EN, Lopes AN, Trojahn MM, Paraboni CC, et al. Home visit improves knowledge, self-care and adherence in heart failure: Randomized Clinical Trial HELEN-I. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2013 Jan-Feb;21(n. spec):20-8.
17. de Souza EN, Rohde LE, Ruschel KB, Mussi CM, Beck-da-Silva L, Biolo A, et al. A nurse-based strategy reduces heart failure morbidity in patients admitted for acute decompensated heart failure in Brazil: the HELEN-II clinical trial. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(9):1002-8.
18. van der Wal MH, Jaarsma T, Van Veldhuisen DJ. Noncompliance in patients with heart failure; how can we manage it? *Eur J Heart Fail*. 2005;7(1):5-17.
19. Pressler SJ, Therrien B, Riley PL, Chou CC, Ronis DL, Koelling TM, et al. Nurse Enhanced Memory Intervention in Heart Failure: The MEMOIR Study. *J Card Fail*. 2011;17(10):832-43.
20. Distelhorst K, Claussen R, Dion K, Bena JF, Morrison SL, Walker D, et al. Factors associated with adherence to 14-day office appointments after heart failure discharge. *J Card Fail*. 2018;24(6):407-11.
21. Dunbar SB, Clark PC, Reilly CM, Gary RA, Smith A, McCarty F, et al. A trial of family partnership and education interventions in heart failure. *J Card Fail*. 2013;19(12):829-41.
22. Chung ML, Lennie TA, Mudd-Martin C, Moser DK. Adherence to a low-sodium diet in patients with heart failure is best when family members also follow the diet: a multicenter observational study. *J Cardiovasc Nurs*. 2015;30(1):44-50.
23. Corotto PS, McCarey MM, Adams S, Khazanie P, Whellan DJ. Heart failure patient adherence: epidemiology, cause, and treatment. *Heart Fail Clin*. 2013;9(1):49-58.
24. Saccomann ICRS, Cintra FA, Gallani MC. Factors associated with beliefs about adherence to non-pharmacological treatment of patients with heart failure. *Rev Esc Enferm USP*. 2014;48(1):18-24.
25. Rabelo ER, Aliti GB, Goldraich L, Domingues FB, Clausell N, Rohde LE. Non-pharmacological management of patients hospitalized with heart failure at a teaching hospital. *Arq Bras Cardiol*. 2006;87(3):352-8.
26. Bentley B, De Jong MJ, Moser DK, Peden AR. Factors related to nonadherence to low sodium diet recommendations in heart failure patients. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2005;4(4):331-6.
27. Heo S, Lennie TA, Moser DK, Okoli C. Heart failure patients' perceptions on nutrition and dietary adherence. *End J Cardiovasc Nurs*. 2009;8(5):323-8.
28. de Souza JT, Matsubara LS, Menani JV, Matsubara BB, Johnson AK, De Gobbi JJ. Higher salt preference in heart failure patients. *Appetite*. 2012;58(1):418-23.
29. Sanders PW. Dietary salt intake, salt sensitivity, and cardiovascular health. *Hypertension*. 2009;53(3):442-5.



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

Avaliando a Adesão à Restrição de Sódio na Insuficiência Cardíaca

Evaluating Sodium Restriction in Heart Failure

Pedro Pimenta de Mello Spineti^{1,2}

Hospital Universitário Pedro Ernesto,¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Hospital Unimed-Rio,² Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Ponto de Corte para Adesão Satisfatória do Questionário de Restrição de Sódio na Dieta em Pacientes com Insuficiência Cardíaca

Embora a retenção de sal e água desempenhe papel fundamental na fisiopatologia da insuficiência cardíaca (IC) a restrição dietética de sódio ainda é um tema controverso no tratamento destes pacientes.¹ Estudos clínicos de pequeno porte têm sugerido que a restrição excessiva de sódio (< 5 g de sal por dia), em comparação com dieta com teor normal de sódio (~ 7 g de sal por dia), pode associar-se a efeitos deletérios nos pacientes com IC crônica, incluindo exacerbação da ativação neuro-hormonal, maior número de hospitalização e maior mortalidade.^{2,3}

Meta-análise⁴ recente de nove estudos envolvendo 479 pacientes com IC submetidos à restrição de sódio foi inconclusiva para recomendação dessa intervenção em pacientes internados. Nenhum trabalho incluiu desfechos duros como morte por todas as causas ou morte cardiovascular. Já para pacientes ambulatoriais, foi observada uma tendência modesta de melhora de classe funcional nos pacientes submetidos à restrição de sódio. O autor reforça a necessidade de estudos prospectivos randomizados com amplo número de pacientes, testando diferentes regimes de ingestão de sódio, avaliando desfechos relevantes para embasar recomendações detalhadas.

A restrição do consumo de sódio – < 3 g/dia ou < 7 g/dia de cloreto de sódio (sal de cozinha) – faz parte das medidas não farmacológicas para o tratamento da insuficiência cardíaca (IC) recomendadas pela Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca¹ e pela diretriz da American Heart Association⁵

(AHA). A AHA recomenda ainda que seja avaliado o grau de consciência e de restrição hidrossalina na anamnese dos pacientes com IC e que todos sejam educados a restringir seu consumo de sódio.

No entanto, a adesão a essa recomendação permanece um desafio. Em 2009, Bentley et al.,⁶ propuseram a adoção de um instrumento denominado Dietary Sodium Restriction Questionnaire (DSRQ) com o objetivo de medir as atitudes, crenças e barreiras dos pacientes com IC sintomática (NYHA II/III) em seguir uma dieta hipossódica. O questionário segue as premissas da Teoria do Comportamento Planejado e avalia a adesão por meio de três subescalas: atitude, norma subjetiva e controle comportamental percebido.

D’Almeida et al.,⁷ adaptaram o DSRQ para o Brasil em 2012 e demonstraram sua validade e confiabilidade em 2013.⁸ A versão brasileira do DSRQ é composta por 27 itens, 11 questões descritivas e 16 questões divididas em três subescalas: atitude e norma subjetiva, controle comportamental percebido e comportamento dependente.

Nesta edição da revista Arquivos Brasileiros de Cardiologia,⁹ os mesmos autores propuseram a criação de um ponto de corte para avaliar a adesão à dieta hipossódica em pacientes brasileiros com IC. Trata-se de um estudo de caso controle que comparou os escores em cada subescala de 206 pacientes ambulatoriais compensados e 255 pacientes descompensados. O tempo médio para aplicação do instrumento foi de 40 minutos. A escala atitude e norma subjetiva foi a que apresentou a melhor área sob a curva ROC (0,725). O ponto de corte para esta subescala foi definido em 40 pontos de um total de 45, com uma sensibilidade de 53,8% e especificidade de 83,5%.

Estudos prévios já haviam demonstrado que a subescala norma subjetiva está associada à maior excreção urinária de sódio¹⁰ e que a subescala atitude foi a única associada à adesão em longo prazo (6 meses),¹¹ o que reforça a validade dos resultados encontrados. O ponto de corte sugerido para aferir a adesão à restrição de sódio na dieta poderá ser útil em novos estudos longitudinais que procurem elucidar o real papel da restrição de sódio no tratamento dos pacientes com IC.

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca/complicações, Dieta Hipossódica/métodos, Dietoterapia, Cooperação e Adesão ao Tratamento, Cooperação do Paciente, Inqueritos e Questionários.

Correspondência: Pedro Pimenta de Mello Spineti •

Hospital Universitário Pedro Ernesto

Boulevard 28 de Setembro, 77. CEP 20551-030, Vila Isabel, Rio de Janeiro,

RJ – Brasil

E-mail: pedrospineti@yahoo.com.br, pedrospineti@cardiol.br

DOI: 10.5935/abc.20190017

Referências

1. Rhode LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC, Rassi S, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica e aguda. *Arq Bras Cardiol*. 2018; 111(3):436-539.
2. Parrinello G, Di Pasquale P, Licata G, Torres D, Giammanco M, Fasullo S, et al. Long-term effects of dietary sodium intake on cytokines and neurohormonal activation in patients with recently compensated congestive heart failure. *J Card Fail*. 2009;15(10):864-73.
3. Paterna S, Parrinello G, Cannizzaro S, Fasullo S, Torres D, Sarullo FM, et al. Medium term effects of different dosage of diuretic, sodium, and fluid administration on neurohormonal and clinical outcome in patients with recently compensated heart failure. *Am J Cardiol*. 2009;103(1):93-102.
4. Mahtani KR, Heneghan C, Onakpoya I, Tierney S, Aronson JK, Roberts N et al. Reduced Salt Intake for Heart Failure: A Systematic Review. *JAMA Intern Med*. 2018;178(12):1693-700.
5. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):e240–e327.
6. Bentley B, Lennie TA, Biddle M, Chung ML, Moser DK. Demonstration of psychometric soundness of the Dietary Sodium Restriction Questionnaire in patients with heart failure. *Heart Lung*. 2009;38(2):121-8.
7. d'Almeida KS, Souza GC, Rabelo ER. Adaptação Transcultural para o Brasil do Dietary Sodium Restriction Questionnaire (Questionário de Restrição de Sódio na Dieta) (DSRQ). *Arq Bras Cardiol* 2012;98(1):70-5.
8. d'Almeida KS, Souza GC, Rabelo ER. Validity and reliability of the Dietary Sodium Restriction Questionnaire (DSRQ). *Nutr Hosp*. 2013;28(5):1702-9.
9. D'Almeida KSM, Barilli SLS, Souza GC, Rabelo-Silva ER. Ponto de corte para adesão satisfatória do questionário de restrição de sódio na dieta em pacientes com insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol*. 2019; 112(2):165-170
10. Wu JR, Lennie TA, Dunbar SB, Pressler SJ, Moser DK. Does the theory of planned behavior predict dietary sodium intake in patients with heart failure? *West J Nurs Res*. 2017;39(4) 568–81.
11. Chung ML, Park L, Frazier SK, Lennie TA. Long-term adherence to low-sodium diet in patients with heart failure. *West J Nurs Res*. 2017;39(4) 553–67.



Os Efeitos da Trimetazidina no Prolongamento do Intervalo QT e na Hipertrofia Cardíaca em Ratos Diabéticos

The Effects of Trimetazidine on QT-interval Prolongation and Cardiac Hypertrophy in Diabetic Rats

Fatemeh Ramezani-Aliakbari, Mohammad Badavi, Mahin Dianat, Seyed Ali Mard, Akram Ahangarpour

Centro de Pesquisas em Fisiologia e Departamento de Fisiologia, Faculdade de Medicina, Universidade de Ciências Médicas Ahvaz Jundishapur, Ahvaz – Irã

Resumo

Fundamento: A trimetazidina (TMZ) é uma droga anti-ischêmica. Apesar de seus efeitos protetores sobre o sistema cardiovascular, não há estudos científicos sobre a utilidade do tratamento com TMZ para o intervalo QT prolongado e a hipertrofia cardíaca induzida pelo diabetes.

Objetivo: Avaliar os efeitos da TMZ no prolongamento do intervalo QT e na hipertrofia cardíaca em ratos diabéticos.

Métodos: Vinte e quatro ratos machos Sprague-Dawley (200-250 g) foram distribuídos aleatoriamente em três grupos (n = 8) pelo método de amostragem aleatória simples. Controle (C), diabético (D) e diabético administrado com TMZ a 10 mg/kg (T10). A TMZ foi administrada por 8 semanas. O ecocardiograma foi registrado antes de isolar os corações e transferir para um aparelho de Langendorff. Foram medidos os parâmetros hemodinâmicos, intervalo QT e intervalo QT corrigido (QTc), frequência cardíaca e enzimas antioxidantes. O índice de hipertrofia foi calculado. Os resultados foram avaliados pelo *one-way* ANOVA e pelo teste *t* pareado pelo SPSS (versão 16) e $p < 0,05$ foi considerado significativo.

Resultados: Os ratos diabéticos indicaram hipertrofia aumentada, intervalos QT e QTc e diminuição da pressão sistólica no ventrículo esquerdo (PSVE), pressão diastólica no ventrículo esquerdo (PDVE), duplo produto (DP), Max dp/dt e min dp/dt (\pm dp/dt max), frequência cardíaca, superóxido dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx) e catalase no coração. O tratamento com TMZ nos animais diabéticos melhorou significativamente esses parâmetros em comparação com o grupo diabético não tratado.

Conclusões: A TMZ melhora o prolongamento do intervalo QTc e a hipertrofia cardíaca no diabetes. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(2):173-178)

Palavras-chave: Diabetes Mellitus; Trimetazidina; Cardiomegalia; Eletrocardiografia; Estresse Oxidativo; Ratos.

Abstract

Background: Trimetazidine (TMZ) is an anti-ischemic drug. In spite of its protective effects on cardiovascular system, there is no scientific study on the usefulness of TMZ treatment for prolonged QT interval and cardiac hypertrophy induced by diabetes.

Objectives: To evaluate the effects of TMZ on QT interval prolongation and cardiac hypertrophy in the diabetic rats.

Methods: Twenty-four male Sprague-Dawley rats (200-250 g) were randomly assigned into three groups (n = 8) by simple random sampling method. Control (C), diabetic (D), and diabetic administrated with TMZ at 10 mg/kg (T10). TMZ was administrated for 8 weeks. The echocardiogram was recorded before isolating the hearts and transfer to a Langendorff apparatus. Hemodynamic parameters, QT and corrected QT interval (QTc) intervals, heart rate and antioxidant enzymes were measured. The hypertrophy index was calculated. The results were evaluated by one-way ANOVA and paired *t*-test using SPSS (version 16) and $p < 0.05$ was regarded as significant.

Results: The diabetic rats significantly indicated increased hypertrophy, QT and QTc intervals and decreased Left ventricular systolic pressure (LVSP), Left ventricular diastolic pressure (LVDp), rate pressure product (RPP), Max dp/dt, and min dp/dt (\pm dp/dt max), heart rate, superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx) and catalase in the heart. Treatment with TMZ in the diabetic animals was significantly improved these parameters in comparison to the untreated diabetic group.

Conclusions: TMZ improves QTc interval prolongation and cardiac hypertrophy in diabetes. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(2):173-178)

Keywords: Diabetes Mellitus; Trimetazidine; Cardiomegaly; Electrocardiology; Oxidative Stress; Rats.

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

Correspondência: Mohammad Badavi •

Centro de Pesquisa em Fisiologia do Golfo Pérsico, Departamento de Fisiologia, Faculdade de Medicina, Universidade de Ciências Médicas Ahvaz Jundishapur, Ahvaz – Irã.

E-mail: badavim@yahoo.com

Artigo recebido em 24/04/2018, revisado em 23/07/2018, aceito em 23/07/2018

DOI: 10.5935/abc.20180248

Introdução

O diabetes está associado a distúrbios cardiovasculares e aumento da mortalidade em pacientes diabéticos.¹ A estatística revela que 30 milhões de pessoas sofriam de diabetes em todo o mundo em 1985 e, recentemente, prevê-se, pela OMS, que haverá 300 milhões em 2025.²

A cardiomiopatia diabética é conhecida como alterações estruturais e funcionais do coração induzidas por diabetes, associadas à hipertrofia cardíaca, disfunção diastólica e/ou sistólica na ausência de hipertensão arterial, doenças cardíacas valvares e isquêmicas e outras alterações cardíacas.^{3,4}

Os intervalos QT e QT corrigido (QTc) são parâmetros eletrocardiográficos considerados como preditores críticos de mortalidade e acidente vascular cerebral em pacientes diabéticos.^{5,6} O prolongamento patológico do intervalo QT é conhecido como um fator de risco que aumenta as arritmias ventriculares e outras doenças cardíacas. Além disso, a hipertrofia ventricular desempenha um papel importante no desenvolvimento do diabetes relacionado ao intervalo do QT prolongado.⁷ Um estudo anterior confirmou os efeitos negativos da hipertrofia e do prolongamento do intervalo QT na função do coração no diabetes.⁸ A homeostase energética é eficaz na diminuição da hipertrofia no coração.⁹

A trimetazidina (TMZ) é um agente antianginoso que é conhecido por melhorar o metabolismo de energia no coração submetido à isquemia.^{10,11} Estudos anteriores indicaram oxidação reduzida de ácidos graxos por meio da redução da atividade 3-cetoacil-CoA tiolase mitocondrial (3-KAT) na beta-oxidação pelo tratamento com TMZ.¹² Outros também indicaram que a TMZ tem efeitos protetores na fibrose cardíaca resultante da sobrecarga de pressão.¹³ Além disso, há outras investigações mostrando que o tratamento com TMZ tem efeitos positivos sobre a função cardíaca em diabéticos com desordens cardiovasculares.¹⁴ Tomados em conjunto, estes resultados de estudos relacionados evidenciam que a TMZ tem efeitos benéficos no sistema cardiovascular. No entanto, o papel da TMZ no prolongamento do intervalo QT e na melhora da hipertrofia cardíaca no diabetes ainda é desconhecido. Portanto, o presente estudo foi realizado para avaliar os efeitos da TMZ no prolongamento do intervalo QT e hipertrofia cardíaca nos animais diabéticos.

Métodos

Químico

A TMZ, a heparina e a aloxana foram obtidas da Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO, E.U.A.) e a cetamina e xilazina adquiridas à Alfasan Co. (Woderen-Holland).

Animal

Vinte e quatro ratos Sprague-Dawley machos adultos (250 ± 20 g) foram alojados sob condições padrão (20 ± 5°C, ciclo claro/escuro de 12 horas e com água e comida disponíveis) durante o período do estudo. Todos os protocolos experimentais seguiram as Diretrizes do Autor de Consenso sobre Ética e Bem-Estar Animal e as diretrizes nacionais para a realização de estudos com animais (Autorização do Comitê de

Ética No. APRC-94-25 da Universidade de Ciências Médicas de Ahvaz Jundishapur, Ahvaz, Irã).¹⁵

O tamanho da amostra de cada grupo foi computado em oito pela fórmula:¹⁶

$$n = \frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 \times (S_1^2 + S_2^2)}{d^2} = \frac{(1,96 \times 1,29)^2 \times (13,52^2 + 9,07^2)}{(89-70)^2} = 7,75 \sim 8$$

onde S_1^2 e S_2^2 são os meios.

Os animais foram divididos aleatoriamente em três grupos (n = 8) pelo método de amostragem aleatória simples. Controle (C), diabético (D) e diabético administrado com TMZ a 10 mg/kg (T10).¹⁷ A TMZ foi tratada oralmente por gavagem uma vez ao dia por 8 semanas.

Modelo diabético

O diabetes foi induzido por administração intraperitoneal de aloxana a 120 mg/kg. Após 6 h, os animais foram tratados oralmente com solução de glicose a 10% (10 ml). Eles foram mantidos por 24 h em solução de glicose a 5% para reduzir os resultados hipoglicêmicos fatais de aloxana. Os ratos, indicando glicemia de jejum ≥ 250 mg/dl, redução do peso corporal, dislipidemia, aumento de enzimas hepáticas e sinais claros de poliúria, polifagia e polidipsia após 4 dias, foram considerados animais diabéticos e utilizados para o experimento.¹⁸

Eletrocardiografia

Os animais foram anestesiados por heparina, cetamina e xilazina (1000 U/kg, 50 e 5 mg/kg, respectivamente), o chumbo II foi registrado por Bio Amp e controlado utilizando um sistema Power Lab (AD Instruments, Austrália). O intervalo QT e a frequência cardíaca foram medidos. Os intervalos QT e QTc foram calculados pela fórmula de Bazett normalizada como $QTc = QT / (RR/f)^{1/2}$, onde RR é o intervalo R – R e $f = 150 \text{ ms}$.^{19,20}

Isolamento dos corações

Após o registro do ecocardiograma (ECG), a canulação e a ventilação da traqueia foram realizadas com um ventilador de animais (UGO BASILE, modelo: 7025). A canulação da aorta foi realizada por uma incisão central na aorta. Os corações foram transportados para o sistema Langendorff. A perfusão do coração foi realizada por solução de Krebs-Henseleit (5% de dióxido de carbono e 95% de oxigênio, 37°C, pH = 7,4, 8 ml/min). Um balão de látex foi inserido no ventrículo esquerdo para a medição da pressão ventricular esquerda (PVE) pelo sistema Power Lab (AD Instruments, Austrália). A pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (PDFVE) foi aproximadamente regulada em 5-10 mmHg pela alteração do volume do balão. A pressão sistólica do ventrículo esquerdo (PSVE), Max dp/dt e min dp/dt (± dp/dt máx) foram medidas.²¹ A pressão diastólica no ventrículo esquerdo (PDVE) e o duplo produto (DP) foram calculados pela seguinte fórmula:

$$PDVE = PSVE - PDFVE$$

$$DP = PDVE \times \text{frequência cardíaca}$$

Medição de hipertrofia

Após avaliação dos parâmetros hemodinâmicos pelo sistema de Langendorff, os corações foram removidos e colocados em soro fisiológico, em seguida, em papel para avaliação do peso do coração. O índice de hipertrofia cardíaca (mg/g) foi calculado a partir do peso total do coração (mg) em relação ao peso corporal total (g) do rato.²²

Medição de enzimas antioxidantes

Após a medição da hipertrofia, 100 mg de tecido cardíaco foram congelados em nitrogênio líquido e armazenados a -70°C . As amostras de tecido foram homogeneizadas em solução salina tamponada com fosfato (PBS; 50 mM a pH de 7,4) utilizando um Homogeneizador (Heidolph Silenterosher M, Alemanha) e centrifugadas a 14000 g durante 15 minutos. A avaliação dos níveis de enzimas incluindo glutathione peroxidase (GPx), catalase (CAT) e superóxido dismutase (SOD) foi realizada no sobrenadante. A GPx e a SOD foram medidas usando kits Randox (Randox Lab, UK) e a atividade da CAT foi avaliada usando o kit Zellbio (Zellbio Lab, Ulm, Alemanha).

Análise estatística

Os resultados foram indicados como média e desvio padrão (DP). No presente estudo, a distribuição normal dos resultados foi realizada pela análise de Kolmogorov-Smirnov. O teste *one-way* ANOVA e o teste *Least Significant Difference* (LSD) foram usados para comparação entre os vários grupos. A comparação de pré e pós-metabólicas em cada grupo foi realizada pelo teste *t* pareado usando o SPSS (versão 16). $P < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Parâmetros eletrocardiográficos

Os intervalos QT e QTc aumentaram significativamente nos animais diabéticos em comparação com o grupo controle ($100 \pm 13,80$ vs. $70 \pm 8,34$, $82,52 \pm 13,03$ vs. $58,4 \pm 7,33$, $p = 0,007$ e $p = 0,009$, respectivamente). O tratamento com TMZ foi associado com uma redução significativa nos

intervalos QT e QTc em comparação com os ratos diabéticos não tratados ($80 \pm 10,69$ vs. $100 \pm 13,80$, $63,11 \pm 7,05$ vs. $82,52 \pm 13,03$, $p = 0,043$ e $p = 0,040$, respectivamente, Figura 1). Como mostrado na Tabela 1, os ratos diabéticos indicaram uma diminuição na frequência cardíaca em comparação com os ratos de controle ($198 \pm 41,21$ vs. $268 \pm 27,99$, $p = 0,002$). Obviamente, a administração do grupo diabético com TMZ aumentou significativamente a frequência cardíaca em comparação com os ratos diabéticos não tratados ($263 \pm 35,02$ vs. $198 \pm 41,21$, $p = 0,006$).

Marcadores da função cardíaca

No final do experimento, PSVE, PDVE, $\pm dp/dt$ max e DP foram observados significativamente menores no grupo diabético que no grupo controle. No entanto, a administração da TMZ durante 8 semanas foi associada a um aumento significativo destes parâmetros em comparação com os ratos diabéticos não tratados (Tabela 1).

Efeito da TMZ na hipertrofia miocárdica

Como indicado, o índice de hipertrofia aumentou significativamente nos ratos diabéticos em 8 semanas em comparação com o grupo controle ($56,62 \pm 6,50$ vs. $48,62 \pm 7,90$, $p = 0,039$). De acordo com nossos achados, nos ratos diabéticos, a administração com TMZ diminuiu notavelmente o índice de hipertrofia quando comparado aos ratos diabéticos ($41,87 \pm 7,50$ vs. $56,62 \pm 6,50$, $p < 0,001$, Figura 2).

Efeito da TMZ nas enzimas antioxidantes

Como indicado na Tabela 2, enzimas antioxidantes, GPx, CAT e SOD diminuíram significativamente no coração de animais diabéticos em comparação com o grupo controle ($p < 0,001$, $p = 0,002$, respectivamente). No entanto, a administração oral com TMZ foi significativamente melhorada GPx, CAT e SOD ($p < 0,001$, $p < 0,049$, respectivamente).

Discussão

Nossos resultados indicaram que a injeção de aloxana aumentou significativamente os intervalos QT e QTc e diminuiu a

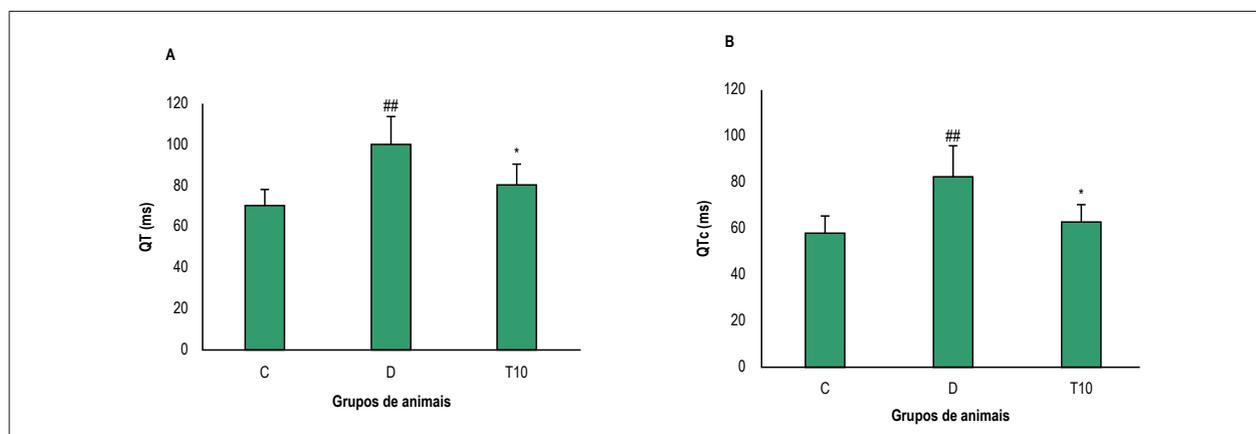


Figura 1 – Valores do Intervalo QT (a) e do intervalo QTc (b) nos grupos controle (C), diabético (D) e diabético tratado com TMZ (10 mg/kg, (T10)) oito semanas após o tratamento nos ratos. Os resultados foram apresentados como média \pm DP. ## $p < 0,01$ comparado ao grupo controle, * $p < 0,05$ comparado ao grupo diabético.

Tabela 1 – Parâmetros hemodinâmicos no coração

Grupos	C	D	T10	Valor de p D vs. C	Valor de p T10 vs. D
Frequência cardíaca (batimentos/min)	268 ± 27,99	198 ± 41,21	263 ± 35,02	0,002 ^{###}	0,006 [†]
PSVE (mmHg)	75 ± 20,91	60,78 ± 16,76	79,75 ± 10,16	0,041 [#]	0,028 [†]
PDVE (mmHg)	74,37 ± 18,76	56 ± 18,37	74,25 ± 9,93	0,030 [#]	0,031 [†]
DP (mmHg)	14.965 ± 5.582	10.184 ± 4.589	14.099 ± 3.859	0,041 [#]	0,049 [†]
Max +dp/dt(mmHg)	2.294 ± 255,27	1.035 ± 370,33	1.727 ± 410,60	< 0,001 ^{###}	0,001 [†]
Min -dp/dt (mmHg)	-1.220 ± 229,09	-594,77 ± 210	-962 ± 194	< 0,001 ^{###}	0,002 [†]

(média ± DP, n = 8) no controle (C), diabético (D) e diabético tratado com TMZ (T10), (one-way ANOVA seguido de teste post hoc de LSD). PSVE: pressão sistólica do ventrículo esquerdo; PDVE: pressão diastólica do ventrículo esquerdo; DP: duplo produto pressórico.

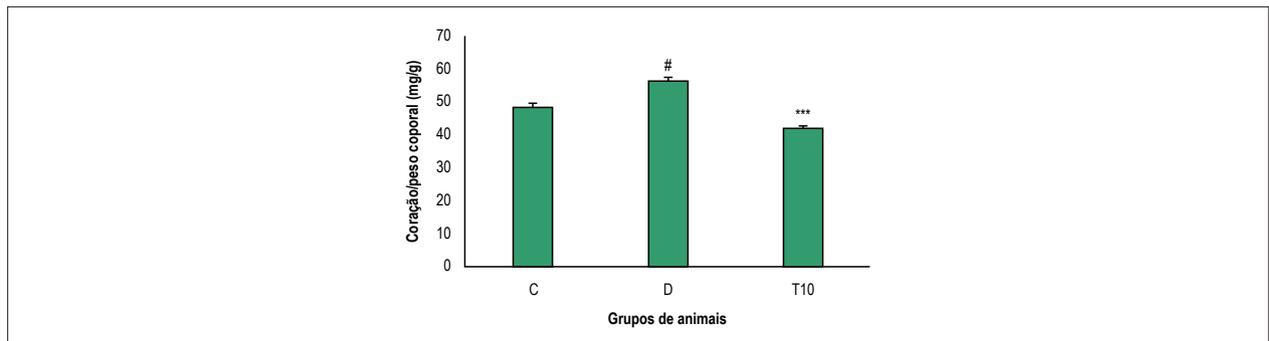


Figura 2 – Valor da hipertrofia nos grupos controle (C), diabético (D) e diabético tratado com TMZ (T10) oito semanas após o tratamento nos ratos. Os resultados foram apresentados como média ± DP. # p < 0,05 comparado ao grupo controle, *** p < 0,001 comparado ao grupo diabético não tratado.

Tabela 2 – Atividades das enzimas antioxidantes

Grupos	C	D	T10	Valor de p D vs. C	Valor de p T10 vs. D
SOD (U/dl)	8,46 ± 1,51	5,86 ± 0,69	7 ± 1,54	0,002 ^{###}	0,049 [†]
CAT (U/ dl)	10,52 ± 0,60	1,90 ± 4,08	10,71 ± 0,50	0,002 ^{###}	< 0,001 ^{###}
GPx (U/ dl)	28,50 ± 2,67	13,22 ± 0,95	24,03 ± 1,73	< 0,001 ^{###}	< 0,001 ^{###}

(Média ± DP, n = 8) no controle (C), diabético (D) e diabético tratado com TMZ (T10), (one-way ANOVA seguido de teste post hoc de LSD). SOD: superóxido dismutase; CAT: catalase; GPx: glutatona peroxidase.

frequência cardíaca, PSVE, PDVE, DP, ± dp/dt max e hipertrofia cardíaca, SOD, GPx e CAT no coração dos ratos diabéticos quando comparado com o grupo controle. No entanto, o tratamento com TMZ foi capaz de melhorar significativamente os intervalos QT e QTc, frequência cardíaca, parâmetros hemodinâmicos, SOD, CAT e hipertrofia. Estudos prévios demonstraram que o diabetes está associado às alterações do intervalo QTc eletromecânico e prolongado no coração.²³

As disfunções diastólica e sistólica são as manifestações mais precoces no desenvolvimento da cardiomiopatia diabética.²⁴ Os índices ± dp/dt máx, PSVE, PDVE, DP, diastólica e sistólica cardíaca são amplamente utilizados para avaliar a função cardíaca. Os ratos diabéticos induzidos por aloxana progrediram disfunção cardíaca como demonstrado por uma diminuição significativa em ± dp/dt, PSVE, PDVE e DP. O tratamento com TMZ, por sua vez, melhorou cada um desses parâmetros.

Em nosso modelo de diabetes tipo 1, o ECG indicou QTc prolongado, um achado que é consistente com estudos

anteriores. O tratamento com TMZ diminuiu significativamente essas dispersões de QT e QTc. Esse resultado está de acordo com relatos anteriores que indicam que o tratamento com TMZ melhora o prolongamento do intervalo QT em indivíduos com distúrbios renais.^{25,26}

No presente estudo, também observamos que o diabetes levou à bradicardia nos animais diabéticos. É revelado que nos ratos diabéticos a frequência cardíaca tende a diminuir após oito semanas.²⁷ Por outro lado, o diabetes aumenta o tônus vagal e diminui o tônus simpático em ratos diabéticos.²⁸ Além disso, o tratamento com TMZ melhora o tônus autonômico em indivíduos com a SCA.²⁹ A melhora nos tônus simpático e parassimpático pode explicar parcialmente o aumento da frequência cardíaca em ratos diabéticos tratados com TMZ.

A cardiomiopatia diabética está associada à hipertrofia e disfunção cardíaca. A glicemia elevada e o estresse oxidativo podem ser considerados fatores críticos que envolvem a hipertrofia e a disfunção do coração.³⁰ No presente estudo,

os ratos diabéticos apresentaram hipertrofia cardíaca demonstrada pelo aumento da relação coração-peso/peso corporal. Resultados semelhantes têm sido indicados em estudos anteriores.³¹ Está bem estabelecido que, o aumento do VLDL-c e a diminuição dos níveis de HDL-c podem resultar em redução do sistema de defesa antioxidante.²⁷ Em um estudo anterior, foi indicado que o comprometimento dos níveis do perfil lipídico em animais diabéticos podem ser atribuídos ao aumento da degradação lipídica e a liberação de grande quantidade de ácidos graxos livres.¹⁷ Os ácidos graxos livres liberados são suscetíveis à oxidação, resultando em diminuição do nível de antioxidantes e do sistema de defesa antioxidante.³² O aumento do nível de oxidação de ácidos graxos no coração diabético leva ao acúmulo de lipídios e hipertrofia cardíaca.³³ A redução na oxidação de ácidos graxos e no estresse oxidativo pelo tratamento com TMZ pode parcialmente atribuir à melhora da hipertrofia cardíaca.

Estudos anteriores mostraram que o nível de SOD reduziu no diabetes tipo 1 e foi demonstrado que o aumento das espécies reativas de oxigênio (ERO) está negativamente associado com os valores das enzimas antioxidantes, como o SOD e GPx.³⁴ O SOD altera rapidamente O_2 para H_2O_2 , o que é ainda mais destruído através da GPx e CAT. Os níveis de enzimas antioxidantes são sensíveis ao stress oxidativo, e os valores melhorados ou reduzidos foram indicados em várias patologias, em que um aumento das ERO é uma causa ou resultado do distúrbio, tais como diabetes.^{35,36} Além disso, os ânions superóxidos e as ERO também foram indicados para contribuir para hipertrofia cardíaca resultante de vários estímulos; portanto o SOD é uma defesa primária contra o estresse oxidativo que envolve a hipertrofia do coração.³⁷ Os nossos resultados indicaram que os níveis de SOD e CAT em corações de ratos diabéticos tratados com TMZ foi significativamente maior do que nos animais diabéticos não tratados. Os valores de GPx foram ligeiramente, mas não significativamente mais, nos corações de animais diabéticos tratados com TMZ em comparação com os ratos diabéticos.

Em conjunto, esses achados indicaram que os ratos diabéticos mostraram hipertrofia e disfunção no coração, bem como aumento do dano oxidativo cardíaco em comparação com os animais controle, mostrando que esses fatores indesejáveis estão conectados. A TMZ provavelmente melhorou esses fatores pelos efeitos antioxidantes. Com base nos resultados

do presente estudo, mais estudos precisam ser realizados para avaliar os mecanismos envolvidos na melhora da hipertrofia e distúrbios cardiovasculares decorrentes da diabetes usando o tratamento com TMZ.

Conclusões

Todas estas observações mostram que o tratamento com TMZ contribui para a melhora da função prejudicada e da atividade elétrica, bem como hipertrofia do coração na cardiomiopatia diabética em ratos. Melhorias observadas no tratamento com TMZ estão associadas à diminuição do estresse oxidativo.

Contribuições do autores

Concepção e concepção do estudo: Ramezani-Aliakbari F, Badavi M; Aquisição de dados: Dianat M, Mard SA, Ahangarpour A; Análise e interpretação dos dados: Dianat M, Mard SA, Ahangarpour A; Análise estatística: Ramezani-Aliakbari F, Badavi M; Obtenção de financiamento: Badavi M; Redação do manuscrito: Ramezani-Aliakbari F, Badavi M; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual: Badavi M.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo Centro de Pesquisas em Fisiologia da Universidade de Ciências Médicas de Ahvaz Jundishapur (No. APRC-94-25).

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Fatemeh Ramezani-Aliakbari pela Physiology Research Center of Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Experimentação Animal da Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences sob o número de protocolo APRC-94-25.

Referências

1. Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation*. 2007;115(25):3213-23.
2. Cohari A, Noorafshan A, Akmal M, Zamani-Garmsiri, Seghatoleslam A. Urtica Dioica Distillate (Aragh Gazaneh) regenerates pancreatic beta cells in streptozotocin-induced diabetic rat. *Iran J Med Sci*. 2018;43(2):174-83.
3. Aneja A, Tang WH, Bansilal S, Garcia MJ, Farkouh ME. Diabetic cardiomyopathy: insights into pathogenesis, diagnostic challenges, and therapeutic options. *Am J Med*. 2008;121(9):748-57.
4. Tarquini R, Lazzeri C, Pala L, Rotella CM, Gensini GF. The diabetic cardiomyopathy. *Acta Diabetol*. 2011;48(3):173-81.
5. Cardoso CR, Salles GF, Deccache W. QTc interval prolongation is a predictor of future strokes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Stroke*. 2003;34(9):2187-94.
6. Christensen PK, Gall MA, Major-Pedersen A, Sato A, Rossing P, Breum L, et al. QTc interval length and QT dispersion as predictors of mortality in patients with non-insulin-dependent diabetes. *Scand J Clin Lab Invest*. 2000;60(4):323-32.
7. Oikarinen L, Nieminen MS, Viitasalo M, Toivonen L, Wachtell K, Papademetriou V, et al. Relation of QT interval and QT dispersion to echocardiographic left ventricular hypertrophy and geometric pattern in hypertensive patients. The LIFE study. The Losartan Intervention For Endpoint Reduction. *J Hypertens*. 2001;19(10):1883-91.

8. Tuomainen T, Tavi P. The role of cardiac energy metabolism in cardiac hypertrophy and failure. *Exp Cell Res.* 2017;360(1):12-8.
9. Rimbaud S, Sanchez H, Garnier A, Fortin D, Bigard X, Veksler V, et al. Stimulus specific changes of energy metabolism in hypertrophied heart. *J Mol Cell Cardiol.* 2009;46(6):952-9.
10. Zhang L, Lu Y, Jiang H, Zhang L, Sun A, Zou Y, et al. Additional use of trimetazidine in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(10):913-22.
11. Tsioufis K, Andrikopoulos G, Manolis A. Trimetazidine and cardioprotection: facts and perspectives. *Angiology.* 2015;66(3):204-10.
12. Lopatin YM, Rosano GM, Fragasso G, Lopaschuk GD, Seferovic PM, Gowdak LH, et al. Rationale and benefits of trimetazidine by acting on cardiac metabolism in heart failure. *Int J Cardiol.* 2016 Jan 15;203:909-15.
13. Liu X, Gai Y, Liu F, Gao W, Zhang Y, Xu M, et al. Trimetazidine inhibits pressure overload-induced cardiac fibrosis through NADPH oxidase-ROS-CTGF pathway. *Cardiovasc Res.* 2010;88(1):150-8.
14. Rosano GM, Vitale C, Sposato B, Mercurio G, Fini M. Trimetazidine improves left ventricular function in diabetic patients with coronary artery disease: a double-blind placebo-controlled study. *Cardiovasc Diabetol.* 2003 Nov 28;2:16.
15. Olfert CB, McWilliam AA. . Guide to the care and use of experimental animals. 2nd ed. Canada: McWilliam; 1998.
16. Rosner B. Fundamentals of biostatistics. 6th ed. Boston : Brooks/Cole; 2005.
17. Xiang YL, He L, Xiao J, Xia S, Deng SB, Xiu Y, et al. Effect of trimetazidine treatment on the transient outward potassium current of the left ventricular myocytes of rats with streptozotocin-induced type 1 diabetes mellitus. *Braz J Med Biol Res.* 2012;45(3):205-11.
18. Gargouri M, Magne C, El Feki A. Hyperglycemia, oxidative stress, liver damage and dysfunction in alloxan-induced diabetic rat are prevented by Spirulina supplementation. *Nutr Res.* 2016;36(11):1255-68.
19. Joukar S, Ghasemipour-Afshar E, Sheibani M, Naghsh N, Bashiri A. Protective effects of saffron (*Crocus sativus*) against lethal ventricular arrhythmias induced by heart reperfusion in rat: a potential anti-arrhythmic agent. *Pharm Biol.* 2013;51(7):836-43.
20. Joukar S, Zarisfi Z, Sepehri G, Bashiri A. Efficacy of *Melissa officinalis* in suppressing ventricular arrhythmias following ischemia-reperfusion of the heart: a comparison with amiodarone. *Med Princ Pract.* 2014;23(4):340-5.
21. Radmanesh E, Dianat M, Badavi M, Goudarzi G, Mard SA. The cardioprotective effect of vanillic acid on hemodynamic parameters, malondialdehyde, and infarct size in ischemia-reperfusion isolated rat heart exposed to PM10. *Iran J Basic Med Sci.* 2017;20(7):760-8.
22. Dorri Mashhadi F, Zavvar Reza J, Jamhiri M, Hafizi Z, Zare Mehrjardi F, Safari F. The effect of resveratrol on angiotensin II levels and the rate of transcription of its receptors in the rat cardiac hypertrophy model. *J Physiol Sci.* 2017;67(2):303-9.
23. Casis O, Echevarria E. Diabetic cardiomyopathy: electromechanical cellular alterations. *Curr Vasc Pharmacol.* 2004;2(3):237-48.
24. Schannwell CM, Schneppenheim M, Perings S, Plehn G, Strauer BE. Left ventricular diastolic dysfunction as an early manifestation of diabetic cardiomyopathy. *Cardiology.* 2002;98(1-2):33-9.
25. Suner A, Cetin M. The effect of trimetazidine on ventricular repolarization indexes and left ventricular diastolic function in patients with coronary slow flow. *Coron Artery Dis.* 2016;27(5):398-404.
26. Balenovic D, Prkacin I, Cavric G, Horvat I, Pocanic D, Baotic I. [The effects of trimetazidine on QT-interval prolongation in patients with chronic kidney disease stage III-IV (predialysis CRD)]. *Acta Med Croatica.* 2012;66(3):153-6.
27. Badavi M, Abedi HA, Dianat M, Sarkaki AR. Exercise Training and Grape Seed Extract Co-Administration Improves Lipid Profile, Weight Loss, Bradycardia, and Hypotension of STZ-Induced Diabetic Rats. *Int Cardiovasc Res J.* 2013;7(4):111-7.
28. Vinik AI, Erbas T. Diabetic autonomic neuropathy. *Handb Clin Neurol.* 2013;117:279-94.
29. Zhang J, He S, Wang X, Wang D. Effect of trimetazidine on heart rate variability in elderly patients with acute coronary syndrome. *Pak J Med Sci.* 2016;32(1):75-8.
30. Adebisi AO, Adebisi OO, Owira PM. Naringin Mitigates Cardiac Hypertrophy by Reducing Oxidative Stress and Inactivating c-Jun Nuclear Kinase-1 Protein in Type I Diabetes. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2016;67(2):136-44.
31. Al-Rasheed NM, Al-Rasheed NM, Hasan IH, Al-Amin MA, Al-Ajmi HN, Mahmoud AM. Sitagliptin attenuates cardiomyopathy by modulating the JAK/STAT signaling pathway in experimental diabetic rats. *Drug Des Devel Ther.* 2016 Jun 28;10:2095-107.
32. Prisararu AE. Effect of antioxidants on polyunsaturated fatty acids - review. *Acta Sci Pol Technol Aliment.* 2016;15(2):121-9.
33. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi S, Matsumura T, Kaneda Y, et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature.* 2000;404(6779):787-90.
34. Carillon J, Rugale C, Rouanet JM, Cristol JP, Lacan D, Jover B. Endogenous antioxidant defense induction by melon superoxide dismutase reduces cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *Int J Food Sci Nutr.* 2014;65(5):602-9.
35. Navarro-Arevalo A, Canavate C, Sanchez-del-Pino MJ. Myocardial and skeletal muscle aging and changes in oxidative stress in relationship to rigorous exercise training. *Mech Ageing Dev.* 1999;108(3):207-17.
36. Ulker S, McMaster D, McKeown PP, Bayraktutan U. Impaired activities of antioxidant enzymes elicit endothelial dysfunction in spontaneous hypertensive rats despite enhanced vascular nitric oxide generation. *Cardiovasc Res.* 2003;59(2):488-500.
37. Peixoto EB, Pessoa BS, Biswas SK, Lopes de Faria JB. Antioxidant SOD mimetic prevents NADPH oxidase-induced oxidative stress and renal damage in the early stage of experimental diabetes and hypertension. *Am J Nephrol.* 2009;29(4):309-18.



Efeitos Cardíacos da Trimetazidina em Ratos Diabéticos

Cardiac Effects of Trimetazidine in Diabetic Rats

Alfredo J. Mansur¹

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

Minieditorial referente ao artigo: Os Efeitos da Trimetazidina no Prolongamento do Intervalo QT e na Hipertrofia Cardíaca em Ratos Diabéticos

O diabetes mellitus pode estar associado a uma forma específica de cardiomiopatia independente de outras comorbidades. A hipertrofia ventricular esquerda é a principal alteração patológica descrita na cardiomiopatia de pacientes com diabetes mellitus. Diferentes mecanismos podem agir na patogênese da hipertrofia: desarranjos metabólicos, inflamação e, entre outros fatores, estresse oxidativo.¹ O estresse oxidativo pode levar a danos celulares pela oxidação de DNA, proteínas e lipídios induzida por radicais livres.²

Espécies reativas de oxigênio podem levar a consequências nos cardiomiócitos, incluindo hipertrofia, apoptose e fibrose; a esse respeito, pode estar faltando um mecanismo de desintoxicação celular para atenuar a gravidade do dano induzido por algumas espécies reativas de oxigênio.³

Palavras-chave

Diabetes Mellitus; Cardiomiopatias Diabéticas; Hipertrofia Ventricular Esquerda/metabolismo; Estresse Oxidativo; Angina Pectoris/metabolismo; Trimetazidina/uso terapêutico.

Correspondência: Alfredo J. Mansur •

Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 44. CEP 05403-00, São Paulo, SP - Brasil
E-mail: ajmansur@incor.usp.br

DOI: 10.5935/abc.20190012

Portanto, valeria a pena investigar intervenções que poderiam ser protetoras, incluindo terapia medicamentosa.

A trimetazidina (dicloridrato de 1- [2,3,4-trimetoxibenzil] piperazina)⁴ é um dos fármacos que pode ser utilizado em combinação com outros para o tratamento de pacientes com angina.⁵ É um derivado da piperazina,⁶ caracterizado como um modulador metabólico⁵ que reduz a oxidação de ácidos graxos de cadeia longa (3-Cetoacil CoA Tiolese).⁴

Nesta edição,⁷ um estudo experimental de diabetes induzido por aloxana em ratos Sprague-Dawley testou a hipótese de que a administração de trimetazidina pode prevenir as alterações patológicas induzidas no coração dos animais estudados, incluindo o intervalo QT, peso cardíaco em relação ao peso corporal, índices de contratilidade miocárdica e atividades de enzimas antioxidantes (superóxido dismutase, catalase e glutatona peroxidase).

Os autores constataram que a administração de trimetazidina reduziu as modificações nas variáveis estudadas induzidas por diabetes nos ratos. Assim, achados experimentais suplementares foram adicionados ao conhecimento atual sobre a interação entre diabetes, cardiomiopatia e terapia medicamentosa em animais experimentais, ratos neste estudo específico. Em caso de progresso no acúmulo de conhecimento em conjunto com outros estudos, as evidências podem evoluir para fazer jus a estudos clínicos.

Referências

1. Borghetti G, von Lewinski D, Eaton DM, Sourij H, Houser SR, Wallner M. Diabetic Cardiomyopathy: Current and Future Therapies. Beyond Glycemic Control. *Front Physiol.* 2018 Oct 30;9:1514.
2. Madamanchi NR, Runge MS. Redox signaling in cardiovascular health and disease. *Free Radic Biol Med.* 2013 Aug;61:473-501.
3. Dadson K, Hauck L, Billia F. Molecular mechanisms in cardiomyopathy. *Clin Sci (Lond).* 2017;131(13):1375-92.
4. Lewandowski ED. Metabolic mechanisms associated with antianginal therapy. *Circ Res.* 2000;86(5):487-9.
5. Balla C, Pavasini R, Ferrari R. Treatment of Angina: Where Are We? *Cardiology.* 2018;140(1):52-67.
6. Shaquizzaman M, Verma G, Marella A, Akhter M, Akhtar W, Khan MF, et al. Piperazine scaffold: A remarkable tool in generation of diverse pharmacological agents. *Eur J Med Chem.* 2015 Sep 18;102:487-529.
7. Ramezani-Aliakbari F, Badavi M, Dianat M, Mard SA, Ahangarpour A. The effects of Trimetazidine on QT-interval prolongation and cardiac hypertrophy in diabetic rats. *Arq Bras Cardiol.* 2019; 112(2):173-178.



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

Avaliação de Fibras de Colágeno, MMP2, MMP9, 8-OH-Dg e Apoptose na Aorta de Ratas LDL Nocaute Ovariectomizadas Submetidas a Exercício Aeróbico

Evaluation of Collagen Fibers, MMP2, MMP9, 8-OHdG and Apoptosis in the Aorta of Ovariectomized LDL Knockout Mice Submitted to Aerobic Exercise

Laura Beatriz M. Maifirino,¹ Nathalia E. A. de Lima,¹ Mara R. Marques,² Clever G. Cardoso,² Lidiane B. de Souza,³ Tabata de Carvalho Tomé,³ Hananiah Tardivo Quintana,³ Flavia de Oliveira,³ Beatriz da Costa Aguiar Alves Reis,⁴ Fernando Luiz Affonso Fonseca⁴

Universidade São Judas Tadeu,¹ São Paulo, SP – Brasil

Universidade Federal de Goiás,² Goiânia, GO – Brasil

Departamento de Biociências da Universidade Federal de São Paulo,³ São Paulo, SP – Brasil

Faculdade de Medicina do ABC,⁴ Santo André, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: Na menopausa, há maior exposição celular ao estresse oxidativo, relacionada à diminuição dos efeitos antioxidantes do estrogênio. Essas alterações metabólicas favorecem a progressão das doenças cardiovasculares, como a aterosclerose. A função anormal da aorta - a artéria mais importante - está associada a muitas doenças cardiovasculares. O colágeno, especialmente os tipos I e III, é um dos mais importantes componentes da parede da aorta e pode ser afetado por muitos fatores, incluindo a menopausa. Por sua vez, 8-OHdG é um dos principais marcadores de danos oxidativos do DNA induzidos por espécies reativas de oxigênio (EROS).

Objetivo: Investigar os efeitos do treinamento aeróbico moderado na aorta ascendente de camundongos fêmeas, nocaute para LDL (LDL-KO) e ovariectomizadas.

Métodos: Um total de 15 animais C57BL/6 e 15 animais LDL-KO foram divididos em grupos experimentais. A espessura e a densidade de volume das fibras de colágeno tipos I e III foram realizadas por análise morfoquantitativa; MMP-2 e MMP-9 e 8-OHdG foram detectadas por imunohistoquímica; e a apoptose foi detectada pelo ensaio TUNEL. O nível de significância adotado para todos os testes realizados foi $p < 0,05$.

Resultados: O exercício causa aumento da espessura da aorta em grupos LDL-KO, particularmente acentuada em grupos ovariectomizados. As fibras de colágeno de tipo I mostraram aumento da densidade de volume influenciado pelo treinamento em animais controle e LDL-KO. A densidade do colágeno tipo III diminuiu em ambos os grupos. A MMP-2 mostrou imunomarcagem moderada na túnica média em animais LDL-KO; em grupos controle, a MMP-9 marcou irregularmente em todos os tecidos. O marcador 8-OHdG foi mais forte nos grupos de treinamento de exercícios. Além disso, a ovariectomia, o treinamento físico e os tratamentos de LDL-KO aumentaram a apoptose.

Conclusão: Esses resultados sugerem que exercícios aeróbicos de intensidade moderada em camundongos ovariectomizados associados ao aumento da taxa de LDL, possivelmente, aumentam o estresse oxidativo e a indução da apoptose. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(2):180-188)

Palavras-chave: Ratos; Doenças Cardiovasculares; Menopausa; Colágenos Fibrilares/análise; Ovariectomia; Exercício; LDL-Colesterol.

Abstract

Background: In menopause, there is greater cellular exposure to oxidative stress, related to the decreased antioxidative effects of estrogen. These metabolic changes favor the progression of cardiovascular diseases, such as atherosclerosis. Abnormal function of the aorta - the most important artery - is associated with many cardiovascular diseases. Collagen, especially types I and III, is one of the most important aortic wall components and it can be affected by many factors, including menopause. The 8-OHdG is one of the main markers of DNA oxidative damage induced by reactive oxygen species (ROS).

Objective: We aimed to investigate effects of moderate aerobic training on the ascending aorta of LDL-knockout (LDL-KO) and ovariectomized female mice.

Methods: A total of 15 C57BL/6 mice and 15 LDL-KO mice were divided into experimental groups. The thickness and volume density of types I and III collagen fibers were performed by morphoquantitative analysis, whereas the MMP-2 and MMP-9 and 8-OHdG were detected by immunohistochemistry and apoptosis was detected by the TUNEL assay. The significance level for all tests was $p < 0.05$.

Results: Exercise causes an increase in the thickness of the aorta in LDL-KO groups, particularly accentuated in the ovariectomized groups. The type I collagen fibers showed an increase in volume density influenced by training in both Control groups and in the LDL-KO group. Type III collagen density decreased in both groups. The MMP-2 showed moderate immunostaining in the tunica media in LDL-KO groups, which did not occur in the control groups and the MMP-9 stained irregularly in all tissues. The marker 8-OHdG was stronger in the exercise training groups. Additionally, the ovariectomy, the exercise training and the LDL-KO treatments increased apoptosis.

Conclusion: These results suggest that moderate-intensity aerobic exercise in ovariectomized mice associated to an increase in LDL rate possibly increases oxidative stress and apoptosis induction. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(2):180-188)

Keywords: Rats; Cardiovascular Diseases; Menopause; Fibrillar Collagens/analysis; Ovariectomy; Exercise; Cholesterol, LDL.

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

Correspondência: Beatriz da Costa Aguiar Alves Reis •

Av. Príncipe de Gales, 821. CEP 09060-650, Santo André, SP – Brasil

E-mail: bcaalves@uol.com.br

Artigo recebido em 09/12/2017, revisado em 04/05/2018, aceito em 23/07/2018

Introdução

A menopausa é um período durante o qual as mulheres sofrem alterações no perfil metabólico devido à diminuição da produção de hormônios como o estrogênio.¹⁻³ Essas alterações metabólicas favorecem a progressão de doenças cardiovasculares, como a aterosclerose.⁴ A função anormal da aorta - a artéria mais importante - está associada a muitas doenças cardiovasculares. O colágeno, especialmente os tipos I e III, é um dos mais importantes componentes da parede da aorta e pode ser afetado por vários fatores, incluindo a menopausa.⁵

Exercícios físicos são recomendados para prevenção de doenças cardiovasculares durante a menopausa.^{6,7} No entanto, a atividade física de intensidade moderada a alta provoca aumento do estresse oxidativo em células e tecidos, elevando o risco de doença cardiovascular.⁸⁻¹⁰ A adaptação do corpo ao estresse oxidativo pode estar prejudicada em indivíduos com baixos níveis de estrogênio, que se liga a receptores celulares específicos e acelera a produção de vários antioxidantes pelas células.

Pouco se sabe sobre os efeitos da atividade física no desenvolvimento da aterosclerose e alterações metabólicas características da menopausa. Dados relevantes para a elucidação destes efeitos foram obtidos com o uso de marcadores como a 8-hidroxidesoxiguanosina (8-OHdG), metaloproteinases (MMPs), detecção de apoptose e quantificação de colágeno tipos III e I. A 8-OHdG é um dos principais marcadores de dano oxidativo do DNA induzido por espécies reativas de oxigênio (EROs).^{11,12} As MMPs desempenham papéis-chave na função de vários tecidos durante o crescimento, desenvolvimento e envelhecimento do organismo.¹³⁻¹⁷ A atividade excessiva ou desequilibrada das MMPs está associada à patogênese de muitas doenças,^{18,19} dentre elas, doenças cardiovasculares, como a aterosclerose.²⁰

A detecção de apoptose em tecidos é um marcador relacionado à lesão mitocondrial, à produção de EROs e ao estresse oxidativo. Na apoptose, a quebra do DNA resulta em vários fragmentos com terminais 3'-OH livres. A identificação das células submetidas ao processo de apoptose consiste em detectar enzimaticamente os terminais 3'-OH livres com a adição de nucleotídeos modificados pela enzima TdT (terminal desoxinucleotidil transferase).

Assim, nosso objetivo foi verificar os efeitos do treinamento aeróbico moderado na aorta ascendente de camundongos fêmeas nocaute para receptor de lipoproteína de baixa densidade - LDL e ovariectomizadas.

Métodos

Animais e formação dos grupos

Os experimentos foram realizados em 15 camundongos fêmeas C57BL/6 e 15 camundongos fêmeas nocaute para receptor de lipoproteína de baixa densidade (LDL-KO), pesando 20-25 g, doo Biotério da Universidade São Judas Tadeu, São Paulo, Brasil. Os camundongos receberam a ração padrão de laboratório e água *ad libitum*. Os animais foram colocados em gaiolas em uma sala com temperatura controlada (22°C) e ciclo claro-escuro de 12 horas. Todos os

procedimentos e protocolos cirúrgicos foram aprovados pelo Comitê do Uso Experimental de Animais da Universidade São Judas Tadeu (058/2007). Após uma randomização simples, os camundongos foram divididos em seis grupos (n = 5): controle sedentário (CS), controle sedentário ovariectomizado (CSO), controle treinado ovariectomizado (CTO), LDL KO sedentário (S-LDL KO), LDL KO sedentário ovariectomizado (SO-LDL KO) e LDL KO treinado ovariectomizado (TO-LDL KO). Os animais foram separados fisicamente e aleatoriamente entre os grupos/caixas.

A definição do tamanho da amostra foi realizada segundo dados anteriores de outros autores,²¹⁻²³ baseada nas recomendações da Instrução Normativa nº 27 do CONCEA (Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal) e determinada pela fórmula $n = (2\alpha / 2\delta)^2 / E$,²⁴ onde n representa o tamanho da amostra; $(2\alpha)^2$ representa um valor crítico que corresponde ao grau de confiança desejado, δ representa o desvio padrão da população e E representa a margem de erro (diferença entre a média da amostra e a média da população verdadeira).

Ovariectomia

Aos nove meses de idade, os animais foram anestesiados (cetamina 120 mg/kg + xilazina 20 mg/kg), e uma pequena incisão abdominal foi realizada, onde os ovários e ovidutos foram encontrados, seccionados e removidos. Em seguida, a pele e a parede muscular foram suturadas.^{25,26} A eficácia da ovariectomia foi determinada pela observação das secreções vaginais durante quatro dias consecutivos.

Protocolo de treinamento

Sete dias após a ovariectomia, todos os animais foram adaptados na esteira por dez minutos durante três dias antes de iniciar o treinamento. O teste de esforço máximo foi realizado em todos os grupos no início e no final do programa de treinamento, fornecendo a base para a prescrição do treinamento físico e com o objetivo de avaliar a capacidade física dos animais treinados.

Os grupos treinados foram submetidos a um protocolo de treinamento físico moderado em esteira ergométrica, com velocidade e carga progressivas (1 hora ao dia / 5 dias por semana a 50-60% da velocidade máxima de esforço) durante 4 semanas, conforme descrito anteriormente.²⁷

Procedimentos histológicos

Ao final do experimento, os animais foram pesados e subsequentemente submetidos a eutanásia por decapitação. A toracotomia foi realizada cortando-se a aorta ascendente na base do coração. As amostras da aorta foram lavadas (PBS - solução salina tamponada com fosfato 0,1M, pH 7,4) e fixadas em formaldeído a 10% por 24 horas. Eles então foram desidratadas, limpas e embebidas em parafina. A aorta foi seccionada transversalmente (5µm de espessura), e as amostras foram coradas com H&E para análise histomorfométrica.⁷ Para analisar os efeitos do treinamento aeróbico na aorta inteira, a túnica íntima não foi separada da túnica média. A coloração de Picosirius foi utilizada para classificação das fibras de colágeno I e III. As imagens foram capturadas em 4 pontos, a 0º, 90º,

180^o e 270^o, com ampliação de 10x para medir a espessura da aorta e 40x para outras avaliações, e transferidas para um programa de análise de imagens (Axion Visio Software, Zeiss®). Para analisar a densidade volumétrica das fibras colágenas tipos I e III, as imagens foram obtidas em microscópio ótico com luz polarizada, analisadas em sistema teste de 252 pontos, e os valores expressos em porcentagens.

Análise imunohistoquímica: 8-OHdG, MMP-2 e MMP-9

Cinco seções transversais de 4 μ m, montadas em lâminas previamente silanizadas, foram utilizadas para demonstrar a expressão de 8-OHdG, MMP-2 e MMP-9. As lâminas foram então desparafinizadas, limpas, hidratadas e lavadas em água corrente. Em seguida, a atividade da peroxidase endógena foi bloqueada com peróxido de hidrogênio a 0,3%, o bloqueio de proteínas foi realizado com leite desnatado a 0,3% diluído em PBS e as lâminas foram incubadas durante a noite com anticorpo primário anti-8-OHdG (SC66036 Santa Cruz® Biotechnology, CA, EUA), titulado a 1:100 e MMP2/72KDa e MMP9/KDa (SC-10436 Santa Cruz® Biotechnology, CA, EUA; SC-6840 Santa Cruz® Biotechnology, CA, EUA), titulado a 1:150 em PBS-BSA 0,1%. Todas as lâminas foram então colocadas numa câmara úmida a 4°C durante a noite.

O material foi lavado com tampão PBS e incubado com anticorpo secundário biotinilado. Para revelação, o substrato cromogênico 3-3' diaminobenzidina foi utilizado na proporção de 0,06 g por 100 mL de PBS, e 1 mL de H₂O₂ a 20 volumes por cinco minutos a 37 °C e contra-corado com hematoxilina de Mayer por 3 minutos. Finalmente, as lâminas foram montadas com lamínula e Entellan® para análise sob microscopia ótica.

Investigação da morte celular por apoptose pelo método imunocitoquímico de TUNEL

A coloração TUNEL (*Terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling*) foi realizada utilizando-se o kit ApopTag Peroxidase In Situ Apoptosis Detection (Millipore®, Alemanha) de acordo com as instruções do fabricante.

Quantificação de células apoptóticas

Para a quantificação das células imunomarcadas para apoptose, foram capturadas 30 imagens da camada íntima-média (10 imagens/animal; n = 3 animais/grupo), com aumento de 10x para medir a espessura da aorta e 40x para outras avaliações, e transferidas para um programa de análise de imagens (Axion Visio Software, Zeiss®) para cada grupo experimental.

Para cada imagem, o número total de células imunomarcadas foi obtido como uma frequência relativa (%) em relação ao número total de células. O microscópio ótico acoplado a uma câmera digital (Zeiss, Alemanha) foi utilizado para obter as imagens, e as fotomicrografias foram digitalizadas com o software AxioVision (Zeiss®, Alemanha).

Análise estatística

Os resultados foram apresentados como média e desvio padrão. A análise de variância (ANOVA) e os testes post-hoc de Tukey foram aplicados adequadamente na análise dos dados.

O nível de significância para todos os testes foi de $p < 0,05$. Os dados foram avaliados utilizando-se o software Stata 7.0. Todas as variáveis contínuas estavam distribuídas normalmente (teste de Shapiro-Wilk). Para avaliar a normalidade dos dados, foi utilizado o cálculo de Shapiro-Wilk, que mostrou que os dados estavam alocados dentro da curva de Gauss. Considerando-se um nível de significância de 5%, o teste assumiu a hipótese de normalidade para a variável com distribuição normal.

Resultados

Análise histopatológica e histomorfométrica

A análise histopatológica mostrou que os animais dos grupos controle (CS, CSO e CTO) não apresentaram alterações no arranjo das fibras elásticas e no padrão de espessura. No entanto, os grupos dislipidêmicos (S-LDL KO, SO-LDL KO e TO-LDL KO) apresentaram maior espaçamento entre as fibras elásticas (Figura 1).

Espessura da túnica íntima-média (μ m)

Observamos um aumento significativo na espessura da túnica íntima-média em animais dislipidêmicos, quando comparados aos animais dos grupos controle. A ovariectomia e o exercício nos grupos LDL KO foram determinantes para o aumento dessa variável. Tanto no grupo controle quanto no grupo LDL KO o exercício de treinamento não reverteu esse processo (Figuras 1 e 2).

Densidade de volume das fibras de colágeno tipos I e III na túnica íntima-média e adventícia

Comportamento semelhante da fibra de colágeno tipo III foi observado entre a túnica íntima-média e a adventícia. Observamos uma diminuição significativa na densidade de volume da fibra de colágeno tipo III nos grupos LDL KO, quando comparados com o CS (Figura 3).

As fibras de colágeno tipo I da túnica adventícia e da íntima-média apresentaram aumento na densidade de volume, influenciado pelo treinamento nos grupos Controle. A dislipidemia induz a um aumento das fibras de colágeno tipo I nos grupos LDL KO quando comparado aos grupos Controle e não sofreram nenhuma alteração causada pela ovariectomia ou pelo treinamento (Figura 3).

Análise imunohistoquímica

A Figura 4 mostra a coloração do tecido causada pelo marcador de estresse oxidativo 8-OHdG. Observe que a imunexpressão do marcador ocorreu em todos os grupos. A coloração foi moderada para os grupos LDL KO e Controle, tanto Sedentário quanto Ovariectomizado. No entanto, para os grupos Ovariectomizados e treinados, a coloração observada foi intensa.

Em todos os grupos controle (CS, CSO e CTO), a imunexpressão de MMP-2 ocorreu tanto na túnica íntima (seta) quanto na adventícia (cabeça de seta) da aorta ascendente. Os grupos LDL, em geral, mostraram imunexpressão da MMP-2 além das tunicas íntima e

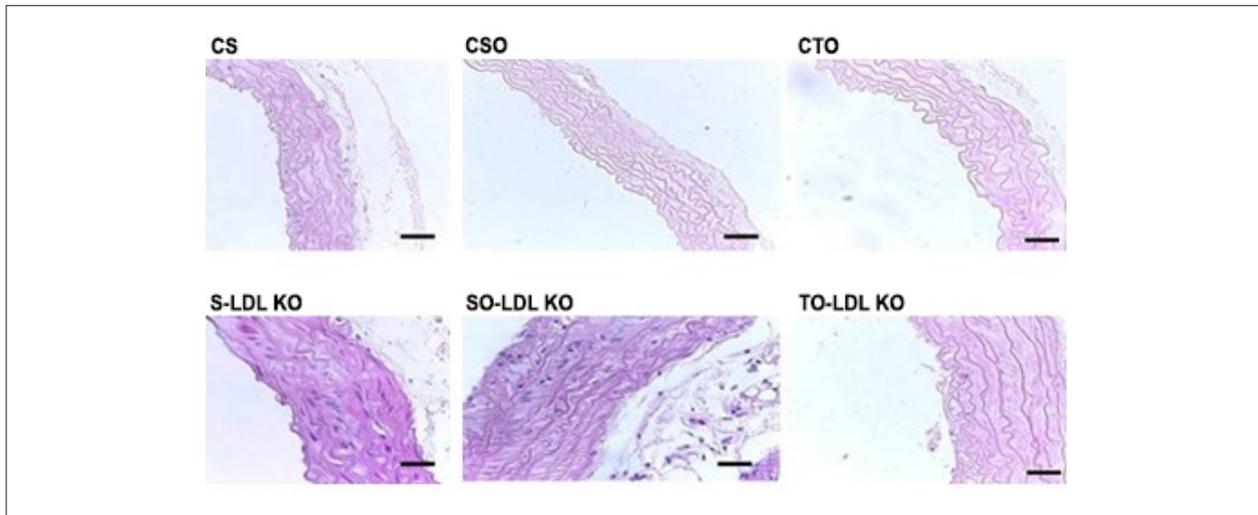


Figura 1 – Cortes transversais de aorta do camundongo mostrando o arranjo das fibras elásticas. Os grupos controle mostraram um padrão similar de arranjo e espessura das fibras elásticas. Os grupos LDL KO mostraram fibras mais espaçadas e paredes dos vasos mais espessas em comparação com os controles. Fotomicrografias, H&E. Barra de Calibração = 100 μ m. Controle sedentário (CS), controle sedentário ovariectomizado (CSO), controle treinado ovariectomizado (CTO), grupo sedentário LDL KO (S-LDL KO), grupo sedentário ovariectomizado LDL KO (SO-LDL KO) e grupo treinado ovariectomizado LDL KO (TO-LDL KO).

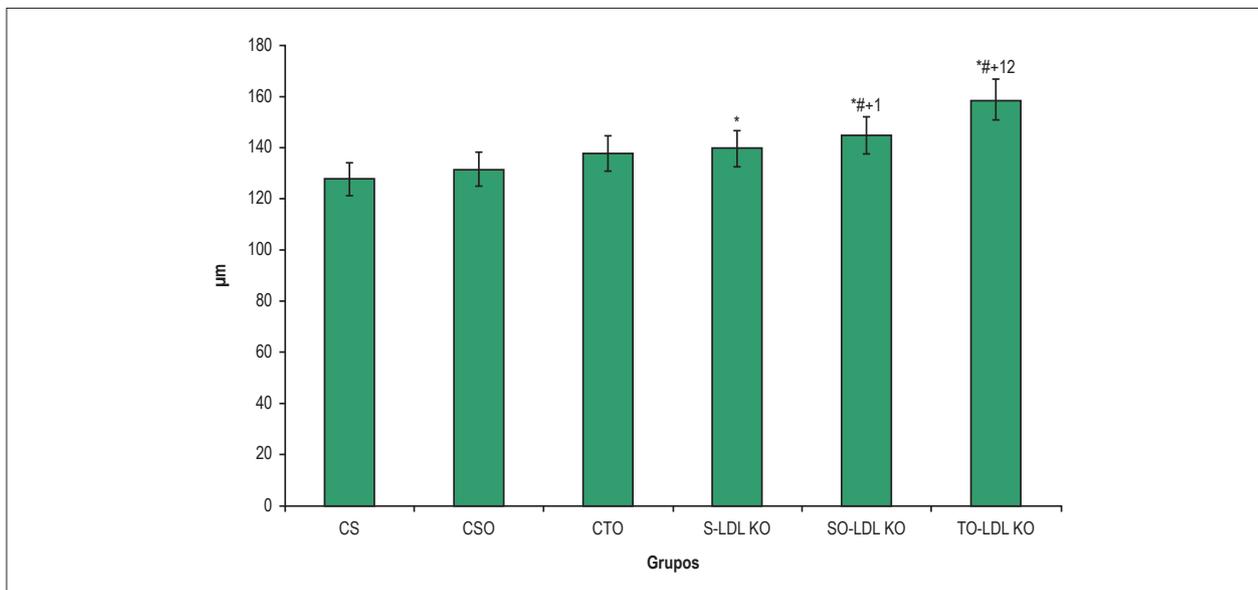


Figura 2 – Espessura da túnica íntima-média (μ m) nos grupos estudados. Os valores são expressos como $M \pm DP$ * $p < 0,05$ vs. S-C; # $p < 0,05$ vs. OS-C; + $p < 0,05$ vs. OT-C; < $p < 0,05$ vs S-LDL KO; † $p < 0,05$ vs OS-LDL KO.

adventícia, mas também na túnica média da aorta (embora muito levemente), o que não foi observado em nenhum grupo de animais controle (Figura 5). A MMP-9 foi expressa em todas as camadas da aorta ascendente de todos os grupos; no entanto, a distribuição foi heterogênea (Figura 6).

Células apoptóticas estavam distribuídas na camada íntima-média da aorta ascendente em todos os grupos estudados. A comparação da frequência relativa mostrou que a ovariectomia aumentou estatisticamente a apoptose em + 12,6% no grupo sedentário (CSO) e + 19% no grupo treinamento físico (CTO) quando comparado à apoptose do grupo CS (Figura 7). Entre os grupos nocaute,

as taxas de apoptose foram maiores que os respectivos controles, independentemente se os camundongos fossem ovariectomizados ou não. Assim, o CSO nocaute apresentou aumento da frequência de apoptose em + 28,8% quando comparado ao grupo controle. A ovariectomia e nocaute aumentaram estatisticamente a apoptose em + 24,5% nos grupos sedentário (SO-LDL KO) e + 32,3% no treinamento físico (TO-LDL KO), quando comparados ao grupo CS. Nenhuma mudança significativa foi observada quando se comparou o grupo sedentário nocaute (S-LDL-KO) com os grupos nocaute sedentário ovariectomizados (SO-LDL KO) ou com treinamento físico (TO-LDL KO), com diminuição

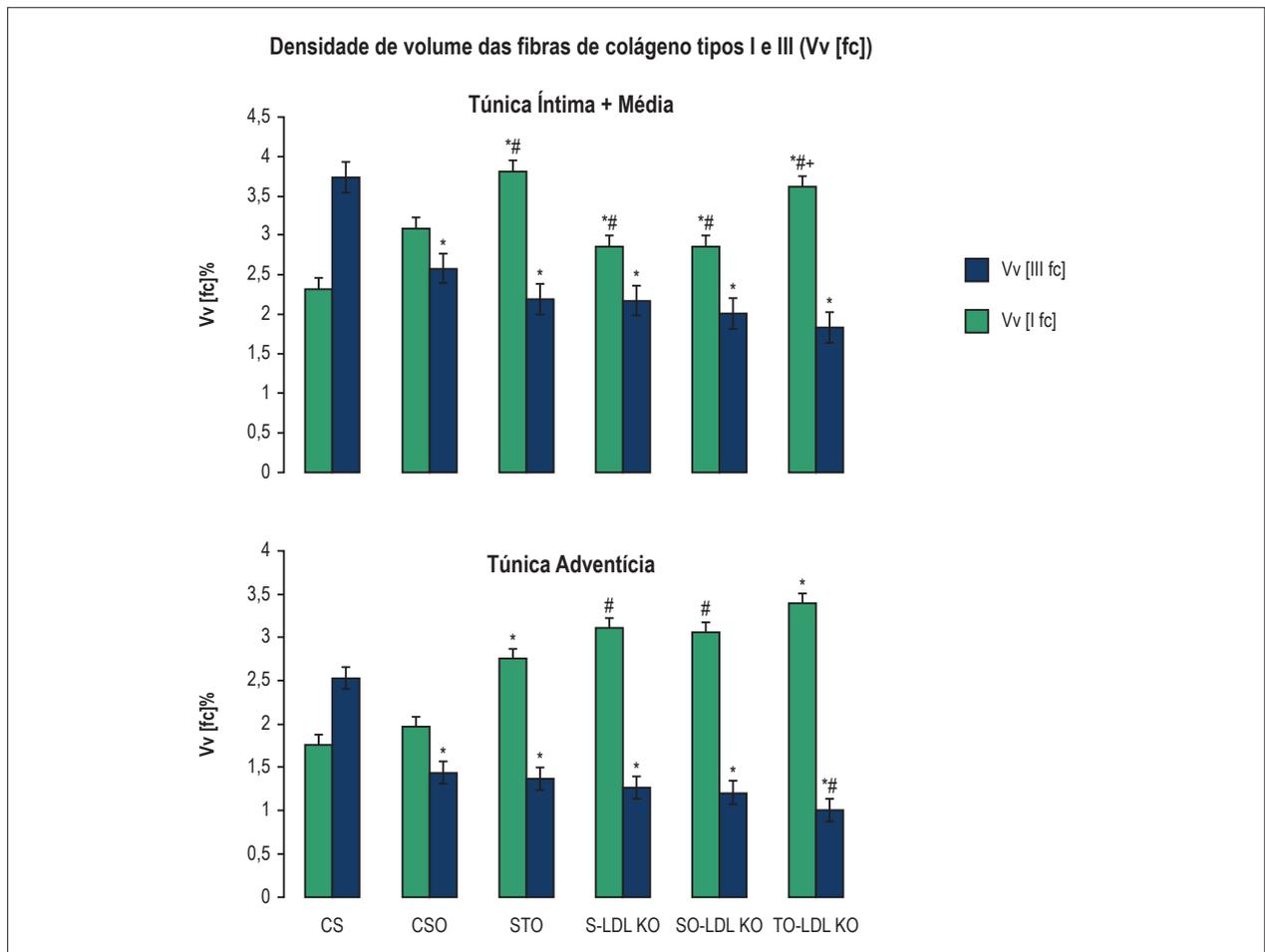


Figura 3 – Densidade de volume das fibras de colágeno tipos I e III (Vv [fc]) na Túnica íntima-média e na adventícia da aorta ascendente. Os valores são expressos como $M \pm DP$. * $p < 0,05$ vs. CS; # $p < 0,05$ vs. CSO; + $p < 0,05$ vs. STO.

da apoptose em -4,3% e melhora apoptose em + 3,5%, respectivamente. No entanto, a frequência relativa de grupos nocaute com ovariectomia, sedentarismo e treinamento físico mostrou-se estatisticamente aumentada em +7,8% (Figura 7).

Discussão

O principal objetivo desse estudo foi verificar os efeitos do treinamento aeróbico moderado na aorta ascendente de camundongos ovariectomizados, nocaute para o receptor de lipoproteína de baixa densidade – LDL, através da análise de fibras de colágeno tipos I e III, a expressão de 8-OHdG e marcadores de estresse oxidativo das MMP-2 e MMP-9.

O colágeno e a elastina são importantes componentes estruturais e funcionais da parede arterial. Esses componentes participam ativamente do remodelamento da parede arterial em resposta a alterações hemodinâmicas e durante a aterogênese.

A análise histopatológica não mostrou alterações morfológicas no grupo controle. No entanto, o grupo LDL KO apresentou maior espessura e maior espaçamento entre as fibras elásticas. Alguns estudos demonstraram uma associação entre o

aumento da espessura íntima-média e a ocorrência de eventos cardíacos,²⁸ o que confirmou a existência da associação entre o aumento da espessura íntima-média da carótida e a presença de fatores de risco cardiovascular, incluindo marcadores de infecção e inflamação. O colágeno I é principalmente um colágeno estrutural; o colágeno III, por sua vez, é mais frequente em processos patológicos. Nossos resultados mostraram que o número de células em apoptose foi significativamente menor no grupo controle e se manteve constante nos grupos Controle (CSO e CTO) e nos grupos nocaute LDL (S-LDL KO, SO-LDL KO e TO-LDL KO), sem diferenças significativas na porcentagem de células apoptóticas entre os grupos controle ou nocaute LDL para cada parâmetro utilizado. No entanto, o processo de apoptose foi maior nos animais dos grupos nocaute LDL, quando comparados aos animais dos grupos controle, independentemente de terem sido ovariectomizados ou não. Isso sugere que a ovariectomia não foi um fator importante nos processos de indução de apoptose na aorta.

Os altos níveis de LDL na corrente sanguínea podem ter sido o fator indutor de apoptose no endotélio e na túnica média da aorta ascendente nos grupos nocaute LDL. A disfunção endotelial induzida pela oxidação da LDL (ox-LDL) tem sido associada à patogênese da aterosclerose

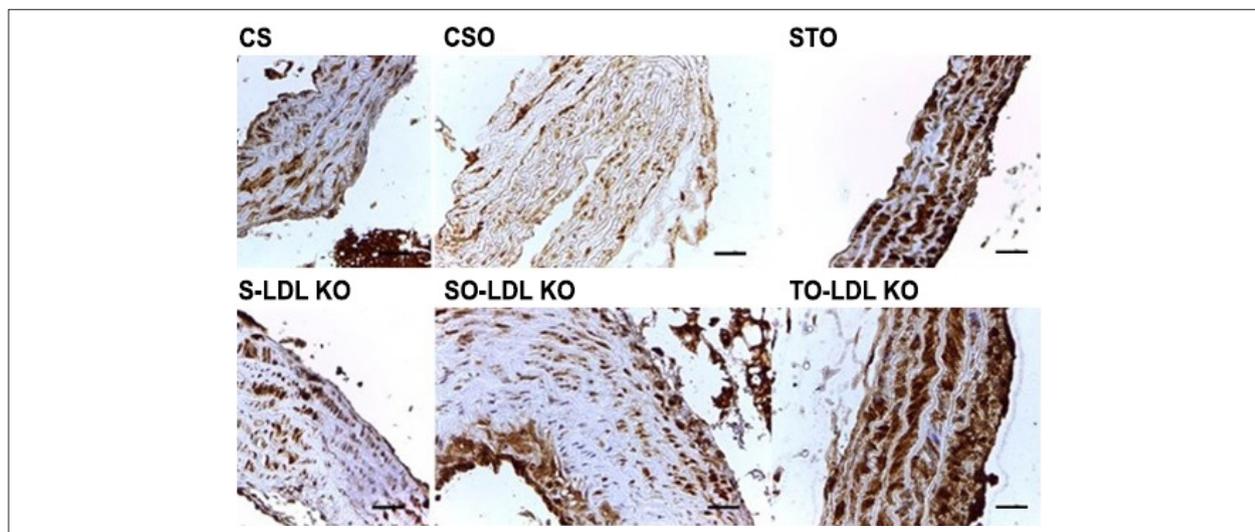


Figura 4 – Fotomicrografias de cortes transversais da aorta de camundongos submetidos à reação imuno-histoquímica para 8-OHdG. A imunoreação de 8-OHdG foi observada em todos os grupos investigados. A coloração foi moderada para os grupos LDL KO e Controle, tanto o S como o SO. No entanto, para os grupos O e T, a coloração observada foi intensa. Barra de calibração = 100µm.

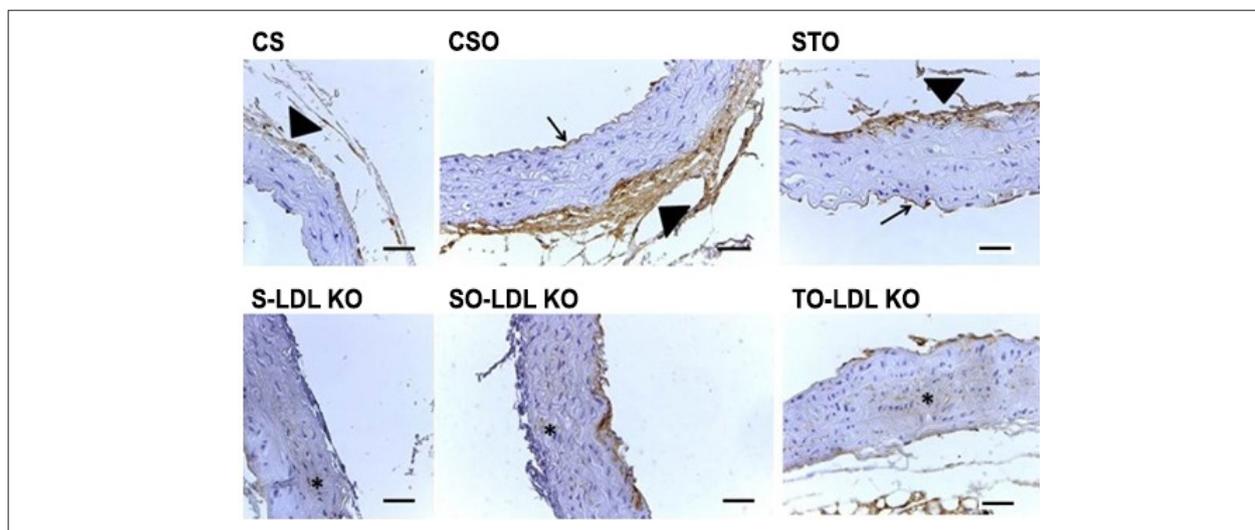


Figura 5 – Fotomicrografias de cortes transversais da aorta ascendente de camundongos submetidos a reação imuno-histoquímica para MMP-2. Observe a presença de imunoreação para MMP-2 nas camadas íntima (seta) e adventícia (cabeça de seta) em todos os grupos de controle (CS, CSO e CTO). Em geral, a imunoreação de MMP-2 nos grupos LDL KO foi observada nas camadas íntima e adventícia, bem como na camada média da aorta (*), o que não ocorreu em nenhum animal dos grupos controle. Barra de calibração: 100 µm

e outros distúrbios vasculares. Sabe-se que a LDL-ox ativa a liberação de EROs e tem sido associada a apoptose e dano ao endotélio.²⁹ A apoptose de células musculares lisas vasculares (CMLV) está associada à ocorrência de doenças vasculares. Na aterosclerose, a indução da apoptose celular tem sido associada à ruptura da placa aterosclerótica, coagulação, remodelação vascular, atrofia da túnica média, à formação de aneurismas e calcificação.³⁰ Além disso, em várias doenças humanas, como a síndrome de Marfan e a necrose cística da túnica média (NCM), os processos apoptóticos resultam em maior quebra das fibras elásticas, deposição anormal da matriz extracelular e expansão da túnica média.³¹ Nesse ambiente, a liberação de interleucina IL-1 α e IL-8,

assim como a expressão da proteína quimioatrativa de monócitos (MCP-1) ocorre durante a apoptose de CMLV, que causa infiltração de macrófagos *in vivo*, aumentando o dano tecidual observado.³²

Os animais do grupo CTO apresentaram maior número de células apoptóticas em relação aos grupos CSO e CS ($p < 0,05$). A atividade física tem sido associada ao aumento dos níveis de apoptose em timócitos de ratos, músculo esquelético e linfócitos de camundongos.^{33,34} O estresse oxidativo resultante do metabolismo em atividades físicas tem sido amplamente associado com a apoptose. Em pacientes com doenças cardiovasculares, a deficiência na produção do óxido nítrico (NO), associada ao estresse

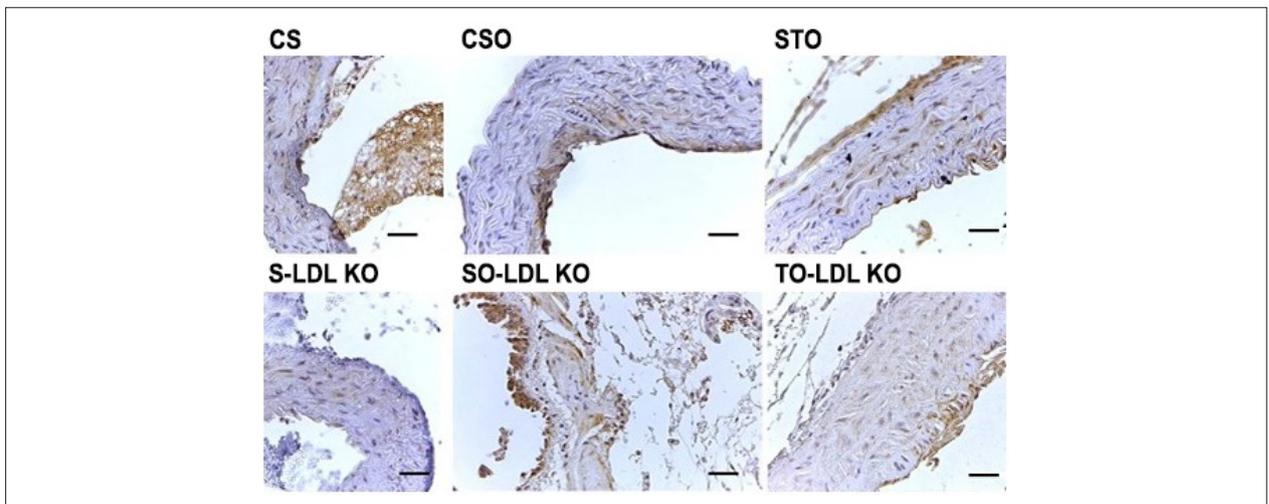


Figura 6 – Fotomicrografias de cortes transversais da aorta ascendente de camundongos submetidos a reação imuno-histoquímica para MMP-9. Observe a presença de imunoposição em todas as camadas, de forma heterogênea, em todos os grupos. Barra de calibração: 100 μ m.

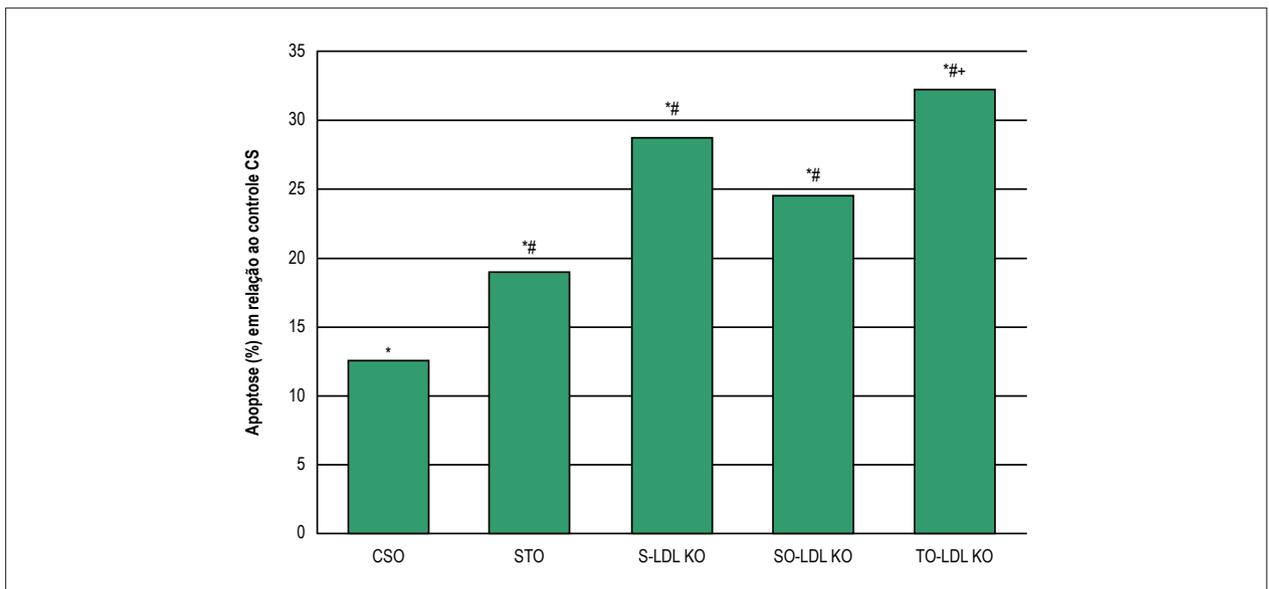


Figura 7 – Frequência relativa (%) de células apoptóticas na aorta ascendente do grupo controle sedentário (CS) versus os diferentes grupos avaliados, conforme evidenciado pelo ensaio TUNEL. * $p < 0,05$ vs. CS, # $p < 0,05$ vs. CSO, + $p < 0,05$ vs. SO-LDL-KO. Os valores são expressos como média \pm DP ($p < 0,05$).

oxidativo, resulta em um declínio da biodisponibilidade do NO, induzindo a apoptose das células endoteliais e, conseqüentemente, resultando em disfunção endotelial.³⁵ Os animais ovariectomizados apresentaram maior porcentagem de células apoptóticas do que os grupos controle treinados e sedentários (CTO e CSO). Isso sugere que a diminuição da produção de hormônios pode estar relacionada à redução dos efeitos antioxidantes no organismo.

O 8-OHdG é um dos principais produtos oxidativos do DNA, que é considerado um marcador confiável de danos oxidativos ao DNA. Assim, o 8-OHdG tem sido amplamente utilizado como um biomarcador sensível de estresse oxidativo.³⁶ A análise imunohistoquímica do 8-OHdG mostrou coloração em todos os grupos; no entanto, os grupos treinados apresentaram maior intensidade de coloração. Goto et al.,⁹

em 2003, descobriram que o exercício de alta intensidade aumenta os níveis de 8-OHdG no plasma, o que explica o maior grau de coloração nos grupos treinados.

Houve diferenças na expressão de MMP-2, e o grupo controle mostrou coloração nas camadas íntima e adventícia, enquanto o grupo LDL KO mostrou coloração na camada média. De acordo com Sakalihan et al.,³⁷ em 1996, isso ocorre porque a lesão aterosclerótica causa a migração da MMP-2 nas extremidades e em menor quantidade no tecido normal, para a camada média, ou seja, a formação de placas ateroscleróticas ativa um conjunto de reações em cadeia, o que pode aumentar a quantidade de MMP-2 presente no tecido. Com relação à expressão da MMP-9, todos os grupos apresentaram coloração tecidual, mas sem um padrão. Nenhuma evidência foi encontrada que explicasse essa coloração heterogênea.

Conclusão

O modelo experimental analisado mostra alterações histomorfométricas com aumento da expressão de 8-OHdG nos grupos treinados. Um aumento na taxa de apoptose foi observado nos grupos treinados e no grupo ovariectomizado LDL KO. Os grupos corados com MMP-2 mostraram migração e aumento de expressão na túnica média dos grupos LDL KO. No entanto, a coloração de MMP-9 apareceu em todos os grupos, mas não seguiu um padrão homogêneo. Por fim, estudos sobre a expressão de MMPs em tecidos musculares cardíacos com aterosclerose são muito escassos, sugerindo a necessidade de mais estudos para investigar o assunto. Assim, os resultados aqui descritos sugerem que o exercício aeróbico de intensidade moderada em camundongos ovariectomizados, associado a um aumento nas taxas de LDL, possivelmente aumenta o estresse oxidativo e a indução de apoptose.

A avaliação dos parâmetros em estudo (MMPs, apoptose e 8-OHdG) foi realizada por imunohistoquímica. No entanto, outras tecnologias mais sensíveis (como as de biologia molecular) poderiam ser utilizadas nessas avaliações, levando a resultados e interpretações mais precisos.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Maifrino LBM, Souza LB, Quintana HT, Fonseca FLA; obtenção de dados:

Maifrino LBM, Lima NEA, Cardoso CG, Souza LB, Oliveira F, Fonseca FLA; análise e interpretação dos dados: Lima NEA, Cardoso CG, Souza LB, Tomé TC, Oliveira F, Reis BCAA; análise estatística: Marques MR, Quintana HT, Oliveira F; obtenção de financiamento: Maifrino LBM; redação do manuscrito: Maifrino LBM, Lima NEA, Marques MR, Souza LB, Oliveira F, Reis BCAA; revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Maifrino LBM, Marques MR, Cardoso CG, Tomé TC, Reis BCAA, Fonseca FLA.

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 da Universidade de São Judas Tadeu sob o número de protocolo 058/2007.

Referências

1. Raskin P, Bode BW, Marks JB, Hirsch IB, Weinstein RL, McGill JB, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection therapy are equally effective in type 2 diabetes: a randomized, parallel-group, 24-week study. *Diabetes Care*. 2003;26(9):2598-603.
2. De Lorenzi DRS, Basso E, Fagundes PO, Saciloto B. Prevalence of overweight and obesity among climacteric women. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2005;27(8):479-84.
3. Oliveira F, Maifrino LB, Jesus GP, Carvalho JC, Marchon C, Ribeiro DA. The role of cyclooxygenase-2 on endurance exercise training in female LDL-receptor knockout ovariectomized mice. *An Acad Bras de Cienc*. 2013;85(3):1157-64.
4. Doshi SB, Agarwal A. The role of oxidative stress in menopause. *J Midlife Health*. 2013;4(3):140-6.
5. Berillis P. The role of collagen in the aorta's structure. *Open Circ Vasc J*. 2013;6(1):1-8.
6. Saltiki K, Doukas C, Kanakakis J, Anastasiou E, Mantzou E, Alevizaki M. Severity of cardiovascular disease in women: relation with exposure to endogenous estrogen. *Maturitas*. 2006;55(1):51-7.
7. Marchon C, de Marco OE, Silva VKA, Lacchini S, de Souza RR, Fonseca FL, et al. Effects of moderate exercise on the biochemical, physiological, morphological and functional parameters of the aorta in the presence of estrogen deprivation and dyslipidemia: an experimental model. *Cell Physiol Biochem*. 2015;35(1):397-405.
8. Thompson P, Buchner D, Piña IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH, et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation*. 2003;107(24):3109-16.
9. Goto C, Higashi Y, Kimura M, Noma K, Hara K, Nakagawa K, et al. Effect of different intensities of exercise on endothelium-dependent vasodilation in humans: role of endothelium-dependent nitric oxide and oxidative stress. *Circulation*. 2003;108(5):530-5.
10. Silva JL, Maranhão RC, Vinagre M, Guilherme CG. Effects of resistance training on low density lipoprotein. *Rev Bras de Med Esporte*. 2010;16(1):71-6.
11. Nishida N, Arizumi T, Takita M, Kitai S, Yada N, Hagiwara S, et al. Reactive oxygen species induce epigenetic instability through the formation of 8-Hydroxyguanosine in human hepatocarcinogenesis. *Digestive Diseases* 2013;31(5-6):459-66.
12. Plachetka A, Adamek B, Strzelczyk JK, Krakowczyk Ł, Migula P, Nowak P, et al. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in colorectal adenocarcinoma--is it a result of oxidative stress? *Med Sci Monit*. 2013 Aug 21;19:690-5.
13. Carmeli E, Moas M, Reznick AZ, Coleman R. Matrix metalloproteinases and skeletal muscle: a brief review. *Muscle Nerve*. 2004;29(2):191-7.
14. Pasterkamp G, Schoneveld AH, Hijnen DJ, de Kleijn DP, Teepen H, van der Wal AC, et al. Atherosclerotic arterial remodeling and the localization of macrophages and matrix metalloproteinases 1, 2 and 9 in the human coronary artery. *Atherosclerosis*. 2000;150(2):245-53.
15. Valentin F, Bueb JL, Kieffer P, Tschirhart E, Atkinson J. Oxidative stress activates MMP-2 in cultured human coronary smooth muscle cells. *Fundam Clin Pharmacol*. 2005;19(6):661-7.

16. Chow AK, Cena J, Schulz R. Acute actions and novel targets of matrix metalloproteinases in the heart and vasculature. *Br J Pharmacol*. 2007;152(2):189-205.
17. Fanjul-Fernández M, Folgueras AR, Cabrera S, Lopez-Otin C. Matrix metalloproteinases: evolution, gene regulation and functional analysis in mouse models. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1803(1):3-19.
18. Galis ZS, Khatri JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly. *Circ Res*. 2002;90(3):251-62.
19. Nagase H, Woessner JF. Matrix metalloproteinases. *J Biol Chem*. 1999;274:21491-4.
20. Tayebjee MH, Nadar S, Blann AD, Gareth BD, MacFadyen RJ, Lip GY. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in hypertension and their relationship to cardiovascular risk and treatment: a substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT). *Am J Hypertens*. 2004;17(9):764-9.
21. Rodrigues FM, Adélio JJ, Santana VO, De Marco OE, Souza RR, Cardoso CG, et al. Physical exercise alters hepatic morphology of low-density lipoprotein receptor knockout ovariectomized mice. *Med Mol Morphol*. 2018 Jun 22; [Epub ahead of print].
22. Veloso AGB, Lima NEA, De Marco OE, Cardoso CG, Marques MR, Reis BCAA, et al. Effects of moderate exercise on biochemical, morphological, and physiological parameters of the pancreas of female mice with estrogen deprivation and dyslipidemia. *Med Mol Morphol*. 2018;51(2):118-27.
23. Maifrino LBM, Araújo RC, Faccini CC, Liberti EA, Gama EF, Ribeiro AACM, et al. Effect of exercise training on aging-induced changes in rat papillary muscle. *Arq Bras Cardiol*. 2009;92(5):387-92.
24. Triola MF. *Introdução à estatística*. 7. ed. Rio de Janeiro: LTC; 1999.
25. Marsh MM, Walker VR, Curtiss LK, Banka CL. Protection against atherosclerosis by estrogen is independent of plasma cholesterol levels in LDL receptor-deficient mice. *J Lipid Res*. 1999;40(5):893-900.
26. Irigoyen MC, Paulini J, Flores LJ, Flues K, Bertagnolli M, Moreira ED, et al. Exercise training improves baroreflex sensitivity associated with oxidative stress reduction in ovariectomized rats. *Hypertension*. 2005;46(4):998-1003.
27. Desai KH, Sato R, Schauble E, Barsh GS, Kobilka BK, Bernstein D. Cardiovascular indexes in the mouse at rest and with exercise: new tools to study models of cardiac disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 1997;272(2 Pt 2):H1053-61.
28. Corrado E, Rizzo M, Tantillo R, Muratori I, Bonura F, Vitale G, et al. Markers of inflammation and infection influence the outcome of patients with baseline symptomatic carotid lesions: a 5-year follow-up study. *Stroke*. 2006;37(2):482-6.
29. Qin B, Cao Y, Yang H, Xiao B, Lu Z. MicroRNA-221/222 regulate ox-LDL-induced endothelial apoptosis via Ets-1/p21 inhibition. *Mol Cell Biochem*. 2015;405(1-2):115-24.
30. Littlewood TD, Bennett MR. Apoptotic cell death in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*. 2003;14(5):469-75.
31. Clarke MC, Littlewood TD, Figg N, Maguire JJ, Davenport AP, Goddard MR, et al. Chronic apoptosis of vascular smooth muscle cells accelerates atherosclerosis and promotes calcification and medial degeneration. *Circ Res*. 2008;102(12):1529-38.
32. Schaub FJ, Han DK, Liles WC, Adams LD, Coats SA, Ramachandran RK, et al. Fas/FADD-mediated activation of a specific program of inflammatory gene expression in vascular smooth muscle cells. *Nat Med*. 2000;6(7):790-6.
33. Sandri M, Carraro U, Podhorska-Okolov M, Rizzi C, Arslan P, Monti D, et al. Apoptosis, DNA damage and ubiquitin expression in normal and mdx muscle fibers after exercise. *FEBS Lett*. 1995;373(3):291-5.
34. Goon JA, Noor Aini AH, Musalmah M, Yasmin Anum MY, Wan Ngah WZ. Long term Tai Chi exercise reduced DNA damage and increased lymphocyte apoptosis and proliferation in older adults. *Med J Malaysia*. 2008;63(4):319-24.
35. Mangge H, Becker K, Fuchs D, Gostner JM. Antioxidants, inflammation and cardiovascular disease. *World J Cardiol*. 2014;6(6):462-77.
36. Xiang F, Shuanglun X, Jingfeng W, Ruqiong N, Yuan Z, Yongqing L, et al. Association of serum 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels with the presence and severity of coronary artery disease. *Coron Artery Dis*. 2011;22(4):223-7.
37. Sakalihan N, Delvenne P, Nusgens BV, Limet R, Lapière CM. Activated forms of MMP2 and MMP9 in abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg*. 1996;24(1):127-33.



Análise do Metabolismo do Ferro na Cardiomiopatia Chagásica Crônica

Analysis of Iron Metabolism in Chronic Chagasic Cardiomyopathy

Carla Paixão Miranda,¹ Fernando Antônio Botoni,¹ Maria do Carmo Pereira Nunes,² Manoel Otávio da Costa Rocha¹

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

Hospital das Clínicas - Universidade Federal de Minas Gerais,² Belo Horizonte, MG – Brasil

Resumo

A alteração do metabolismo do ferro na insuficiência cardíaca (IC) tem sido descrita como um importante marcador prognóstico.

Verificar se os marcadores da cinética do ferro guardam relação com a morbidade e a etiologia da cardiomiopatia chagásica.

Pacientes com cardiomiopatia chagásica crônica (CCC, n = 40), com a forma indeterminada (IND, n = 40), além de cardiomiopatia não chagásica (NCh, n = 40).

A idade média foi de $50,98 \pm 5,88$ no CCC, 50% eram do sexo masculino, $49,68 \pm 5,28$ no IND, 52,2% eram do sexo masculino e $49,20 \pm 10,09$ no NCh, 12,5% eram do sexo masculino. Observaram-se níveis de ferro (FeSe) menores no grupo CCC ($93,15 \pm 36,53$), quando comparados ao IND ($125,30 \pm 22,79$) e NCh ($114,77 \pm 18,90$) ($p = 0,0004$), índice de saturação de transferrina (IST) menor no CCC ($29,48 \pm 6,59$), quando comparado ao IND ($30,95 \pm 7,06$) e no grupo NCh ($39,70 \pm 7,54$) ($p = 0,0001$), capacidade total de ligação do ferro CTLF menor no grupo CCC ($297,30 \pm 36,46$), quando comparado ao grupo IND ($196,52 \pm 56,95$) e ao grupo NCh ($275,18 \pm 33,48$) ($p = 0,0001$), ferritina menor no grupo CCC ($134,55, 1,56-42,36$), quando comparada ao grupo IND ($156,25, 1,72 - 42,20$) e ao grupo NCh ($112,95, 2,88-42,66$) ($p = 0,0004$). Verificou-se também que o FeSe (IC 95% 1,00-1,04; $p = 0,0014$), o IST (IC 95% 1,02-1,22) ($p = 0,0012$) e o sexo (IC 95% 1,07-14,43 $p = 0,0038$) associaram-se independentemente ao grau de disfunção ventricular na cardiomiopatia chagásica.

Os pacientes com CCC demonstraram maior alteração no metabolismo do ferro em relação a forma indeterminada e outras formas de miocardiopatias.

Introdução

A deficiência funcional do ferro (Fe) pode ser definida como o desbalanço entre a quantidade necessária de Fe para a síntese de hemoglobina e o seu suprimento.¹ Ela ocorre na ausência

Palavras-chave

Distúrbio do Metabolismo do Ferro; Insuficiência Cardíaca; Doença de Chagas; Cardiomiopatia Chagásica; Inflamação, Anemia.

Correspondência: Carla Paixão Miranda •

Avenida Alfredo Balena, 190, 4º Andar Sala 4070. CEP 30130-100, Santa Efigênia, Belo Horizonte, MG – Brasil

E-mail: carlanutribio@gmail.com

Artigo recebido em 20/03/2018, revisado em 13/08/2018, aceito em 05/09/2018

DOI: 10.5935/abc.20190006

de estoque de Fe, característica da anemia ferropênica (AF), e na presença de bloqueio da homeostasia do Fe, como na anemia da inflamação. Na AI, citocinas e células do sistema retículo-endotelial induzem alterações que interferem em diferentes vias da eritropoese levando à anemia.²

Acredita-se que citocinas pró- e anti-inflamatórias, derivadas de macrófagos ou de células T, além de proteínas de fase aguda, estão envolvidas nos distúrbios da homeostase do Fe da AI. A demonstração da importância da IL-1 e do TNF- α na homeostase do Fe ocorreu a partir de experimentos com ratos, onde a administração destas citocinas era associada a hipoferrêmia e indução da síntese de ferritina pelo SRW. Hoje se sabe que a IL-1 e a IL-6 são capazes de modular a tradução de ferritina atuando na porção 5' não traduzida do RNA mensageiro da ferritina.^{3,4}

A IL-6 parece ter papel fundamental no estímulo da transcrição do *HAMP*, embora a IL-1 α e IL-1 β também tenham ação na transcrição deste gene. A IL-6 tem a capacidade de se ligar à membrana celular através de receptores específicos e ativar o transdutor de sinal e ativador da transcrição 3 (*Stat3*), da via de sinalização JAK/STAT, que atua na região promotora do gene estimulando a transcrição de hepcidina. Produção excessiva de hepcidina ocorre em indivíduos com doenças inflamatórias e infecciosas, em particular a doença de chagas, e é esse excesso que explica o sequestro de Fe nos macrófagos e a inibição da absorção intestinal de Fe, duas marcas características da AI.⁵

A expressão de ferroportina está diminuída nas células do SRE devido a inflamação; não se deve somente à internalização e degradação da ferroportina pela ação da hepcidina, mas também por uma regulação negativa da sua expressão. Alterações na diferenciação e proliferação dos precursores eritroides (BFU-E e CFU-E): observa-se um bloqueio devido ao efeito inibitório de diversas citocinas, em especial: interferon- α , β e γ , fator de necrose tumoral- α TNF- α e interleucina 1 (IL-1). O mecanismo relacionado parece ser a indução de apoptose; entretanto, as citocinas também exercem um efeito tóxico direto nas células progenitoras por induzirem a formação de radicais livres.⁶

A cardiomiopatia chagásica crônica (CCC) é a manifestação mais grave da doença de chagas (dCh), na qual se observa intensa e extensa ação inflamatória e fibrótica sobre o miocárdio,¹ provocando alterações estruturais e autonômicas que afetam cerca de 20% a 30% dos infectados.^{7,8,9} Além disso, a CCC apresenta, como substrato morfológico fundamental, uma miocardite crônica progressiva e fibrosante e, conseqüentemente, clínica, variando desde formas silenciosas até formas mais graves, como a insuficiência cardíaca (IC) refratária, arritmias complexas, aneurismas ventriculares e morte súbita.¹⁰

O comprometimento da função cardíaca, bem como a progressão dos mecanismos de compensação neuro-hormonal e inflamatórios, podem tanto alterar o metabolismo do ferro por simplesmente reduzir sua absorção intestinal, como modificar dinamicamente sua distribuição no sistema reticuloendotelial e hematopoiético.^{7,8,9,6,11,12}

Sabidamente, a anemia é o último estágio compensatório quando ocorre comprometimento da biodisponibilidade do ferro para os processos eritropoiéticos em decorrência dos complexos mecanismos fisiopatológicos. Objetivou-se nesse estudo verificar se os marcadores da cinética do ferro guardam relação com o grau de disfunção ventricular da cardiomiopatia chagásica em relação à cardiomiopatia não chagásica (NCh).

Métodos

População do estudo

Foram selecionados consecutivamente, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, 40 pacientes com CCC, 40 pacientes chagásicos com a forma indeterminada (IND) e 40 pacientes com NCh. Os pacientes com CCC e com a forma indeterminada da doença de Chagas apresentaram sorologia confirmatória para *T. cruzi*. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG-COEP com número de identificação ETIC 359/04.

Desenho do estudo e procedimento

No momento da inclusão, todos os pacientes foram submetidos a exame clínico, exame laboratorial, ECG de 12 derivações, A capacidade funcional foi avaliada pelas escalas da *New York Heart Association* (NYHA). A gravidade do envolvimento cardíaco foi determinada pelos índices ecocardiográficos (fração de ejeção [FE], e volume diastólico final do ventrículo esquerdo, VE).

Avaliação hematológica

Os soros para dosagens do ferro sérico (FeSe), índice de saturação de transferrina (IST), capacidade total de fixação do ferro (CTLF) e ferritina foram encaminhados ao Laboratório Central do Hospital das Clínicas. As quantificações dos mesmos foram feitas pelos seguintes métodos:

- ferro sérico (cinético de dois pontos)
- índice de saturação da transferrina, ferritina (imunoturbidimetria), foram quantificados pelo cálculo (ferro sérico – capacidade total de ligação do ferro).
- capacidade total de fixação de ferro (cinético enzimático).
- dosagem de transferrina (imunoturbidimetria).

Cálculo do tamanho amostral

Tomou-se como base para o cálculo amostral o trabalho de Jankowska et al., (2012), no qual se estudaram pacientes com IC, classe funcional III e IV, verificando-se alteração no metabolismo do ferro e associação com o grau de disfunção ventricular sistólica e a morbidade. Calculou-se o tamanho amostral pelo *Software* BioStat 5.3, para o qual foi usada a

média e o desvio [\pm] padrão de cada variável da cinética do ferro com poder de teste mínimo de 0,80, presumindo-se significância de 0,05% (>5%) e erro beta menor 20% (poder do teste); decidiu-se pela seleção de 40 pacientes em cada grupo IND, CCC e NCh.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada utilizando-se o *Software* SPSS versão 22.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, Estados Unidos). Foi realizada análise descritiva de variáveis contínuas e categóricas. Para presença ou ausência de distribuição normal das variáveis realizou-se o teste de Shapiro-Wilk. Para análise multivariada apresentada na Tabela 2, utilizou-se o modelo de regressão de Cox, sendo avaliada a associação de variáveis que se relacionaram em óbito, hazard ratio (HR) e IC 95%, presumindo-se significância estatística de 0,05%.

Critério de seleção aplicado ao modelo multivariado

Presença de disfunção ventricular sistólica esquerda (FEVE \leq 35%). Diâmetro ventricular esquerdo (VED) < 55 mm. Ferro sérico FeSe < 31 μ g/dL. Quando o IST for menor que 20%. CTLF < 250 μ g/dL. Ferritina < 200 mg/dL.

Resultados

Nas características demográficas, clínicas, laboratoriais e ecocardiográficas apresentados na Tabela 1 observa-se: predomínio do sexo masculino, e a maioria dos pacientes apresentou-se em classe funcional NYHA I, com FE média do ventrículo esquerdo (VE) abaixo de 45%.

Na análise univariada, encontrou-se que as variáveis que se associaram com a disfunção ventricular sistólica esquerda abaixo de 35% foram IST, (OR = 0,89, p = 0,05), ferro, (OR = 0,97, p = 0,02), ferritina (OR = 1,27, p = 0,017), sexo (OR = 0,26, p = 0,05), etiologia da IC (OR = 2,40, p = 0,011) e anemia (OR = 8,97, p = 0,04). Na análise multivariada, verificou-se associação independente entre a disfunção ventricular esquerda baixa de 35% e o IST (OR = 1,12, p = 0,012), FeSe (OR = 1,02, p = 0,014), sexo (OR = 3,94, p = 0,038) e a etiologia da IC (OR = 2,6, p = 0,036); foram identificados 35 indivíduos com disfunção ventricular esquerda (87,5%), que apresentaram o desfecho na amostra.

Discussão

Verificou-se que os marcadores da cinética do ferro guardam relação com o grau de disfunção ventricular da cardiomiopatia chagásica em relação a NCh; alcançou-se como principais resultados as seguintes observações: (a) pacientes CCC, quando comparados com pacientes IND e NCh, apresentam menores níveis séricos de ferro, ferritina, IST e CTLF; (b) pacientes com CCC apresentam menores níveis séricos de ferro, IST, CTLF e ferritina em relação aos pacientes com cardiomiopatia chagásica e não Chagásica; (c) menores níveis séricos de ferro, IST, CTLF e ferritina associam-se com o grau de disfunção ventricular sistólica; (d) baixos níveis séricos de ferro, IST, CTLF e ferritina associam-se com o grau de morbidade cardíaca.

Tabela 1 – Características demográficas, clínicas, laboratoriais e ecocardiográficas dos grupos IND, CCC e NCh

Características	IND (n = 40)	CCC (n = 40)	NCh (n = 40)	p
Idade*	49,68 ± 5,28	50,98 ± 5,88	49,20 ± 10,09	0,929
Altura (cm)	1,69 ± 0,065	1,97 ± 0,158	1,94 ± 0,123	0,889
Peso (kg)*	79,100 ± 8,58	73,75 ± 10,15	71,88 ± 11,47	0,621
Masculino [n(%)]	21/40 (52,2%)	20/40 (50%)	5/40 (12,5%)	0,979
NYHA Classe funcional	-	-	-	-
I	40/40 (100%)	12/40 (30%)	32/40 (80%)	0,410
II	-	15/40 (37,5%)	6/40 (15%)	0,510
III	-	8/40 (2,5%)	0,312	
IV	-	5/40 (12,5%)	1/40(2,5%)	0,112
FeSe (µg/dL)*	125,30 ± 22,79	93,15 ± 36,53	114,77 ± 18,90	0,004
Hb (g/dL)*	14,84 ± 1,56	13,62 ± 1,23	14,02 ± 1,25	0,010
IST (%)*	30,95 ± 7,06	29,48 ± 6,59	39,70 ± 8,54	0,001
CTLF (µg/dL)*	196,52 ± 56,95	297,30 ± 36,46	275,18 ± 33,48	0,001
Ferritina (ng/mL)**	156,25 (1,7-42,20)	134,5 (1,56-42,36)	112,95 (2,8-42,66)	0,004
VED (mm)*	46,38 ± 7,34	65,43 ± 7,70	46,38 ± 7,34	0,002
E/e' ratio*	6,6 ± 2,82	14,9 ± 4,58	12,15 ± 12,06	0,001
FEVE**	65,85 ± 5,9	35,92 ± 8,59	34,95 ± 8,12	0,001

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; NYHA: Classe funcional New York Heart Association; FeSe: ferro sérico; Hb: hemoglobina; IST: índice de saturação de transferrina; CTLF: capacidade total de ligação do ferro; VED: diâmetro do ventrículo esquerdo em diástole; E/e': Velocidade diastólica.

Tabela 2 – Variáveis dos marcadores da cinética do ferro associados independentemente com disfunção ventricular sistólica esquerda abaixo de 35% (modelo de risco proporcional Cox Hazard multivariado)

Variáveis	Modelo Univariado				Modelo Multivariado			
	OR	IC 95%	X ²	p	OR	IC 95%	X ²	p
IST%	0,89	0,816-0,979	5,86	0,015	1,12	1,02-1,22	6,3	0,012
FeSe	0,97	0,95-0,99	5,34	0,021	1,23	1,00-1,04	5,9	0,014
Ferritina	1,27	1,044-1,56	5,65	0,017	-	-	-	-
Creatinina	1,01	7,54 ± 13,7	1,36	0,243	-	-	-	-
TFG, mL/min/1.73m	1,00	0,95-1,05	1,41	0,786	-	-	-	-
Hb	0,99	0,56-1,74	0,001	0,99	-	-	-	-
Anemia	8,97	1,01-7,90	3,90	0,04	1,22	0,126-11,83	0,030	0,862

Análise de regressão logística univariada e multivariada dos parâmetros laboratoriais. FeSe: ferro sérico; Hb: hemoglobina; IST: índice de saturação de transferrina; TFG: taxa de filtração glomerular.

Como demonstrado pelos resultados apresentados, observamos que pacientes com CCC, quando comparados com pacientes chagásicos na forma indeterminada (IND) e com aqueles com NCh, apresentam menores níveis séricos de ferro, CTLF, IST e ferritina. Nos estudos especificamente relacionados a CCC e o metabolismo do ferro são até então inexistentes; assim, basearemos nossas hipóteses fisiopatológicas em estudos realizados com outras causas de cardiomiopatia. Apesar das peculiaridades da CCC, parece-nos haver similaridade na gênese das alterações do metabolismo do ferro observada em outras patologias e a CCC. Como possíveis mecanismos fisiopatológicos às alterações do metabolismo do ferro na IC, algumas teorias vêm sendo descritas, como inflamação crônica, edema de

alças intestinais, hipoperfusão do trato gastrointestinal (TGI).^{5,6,7} Estudo caso controle prospectivo acompanhando 499 pacientes com cardiomiopatia chagásica relatou a persistência do elemento parasitário (DNA) por meio de análise por PCR.⁷ Houve associação entre a carga parasitária e a gravidade da doença medidas a partir dos parâmetros clínicos.⁷

Em relação às análises feitas dos marcadores da cinética do ferro e às variáveis ecocardiográficas verificamos que, quanto maior o grau de disfunção ventricular sistólica, menores os níveis séricos de FeSe, IST, CTLF e ferritina. Este achado é interessante, pois reforça nossa hipótese de que os baixos níveis dos marcadores da cinética do ferro guardam relação com o grau de disfunção ventricular.

Na análise multivariada, encontraram-se baixos níveis de FeSe ($p = 0,14$) e de IST ($p = 0,12$), além de resultados estatisticamente significativos para sexo ($p = 0,038$) como marcadores independentes para disfunção ventricular sistólica esquerda. A queda de dez unidades de ferro associa-se com 23% maior chance de ocorrência de disfunção ventricular sistólica. Queda de 10 unidades no IST associa-se com 12% mais chance de ocorrência de disfunção ventricular sistólica.

Conclusão

Na população estudada, as análises do metabolismo do ferro nos pacientes com CCC evidenciaram que há associação com o grau de comprometimento miocárdico, sendo que quanto menores os níveis séricos de ferro, capacidade total de ligação do ferro, IST e ferritina, maior o grau de disfunção ventricular. Conclui-se que na cardiopatia chagásica há alteração no metabolismo do ferro e esta encontra-se mais pronunciada do que nas cardiopatias não chagásicas evidenciando, portanto, a sua natureza infecciosa.

Referências

1. Thomas C, Kirschbaum, A, Boehm, D, Thomas L. The diagnostic plot :a concept for identifying different states of iron deficiency and monitoring the response to epoetin therapy. *Med Oncol.* 2006;23(1):23-36.
2. Kluststein MW, Tzivoni D. Anaemia and heart failure: aetiology and treatment. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(Suppl):7-10.
3. Ludwig H, Osteerborg A. Pathogenesis and treatment of anemia. In: Berenson J (ed.). *Biology and management of multiple myeloma.* New York: Human Press; 2004. P:303-18.
4. Koike K, Matsuda K. Recent advances in the pathogenesis and management of juvenile myelomonocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2008;141(5):567-75.
5. Andrews N C. Forging a field: the golden age of iron biology." *Blood.* 2008;112(2):219-30.
6. Deicher R., Hörl WH. New insights into the regulation of iron homeostasis." *Eur J Clin Invest.* 2006;36(5):301-9.
7. Nunes MC, Dones W, Morillo CA, Encina JJ, Ribeiro AL; Council on Chagas Disease of the Interamerican Society of Cardiology. Chagas disease: an overview of clinical and epidemiological aspects. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(9):767-76.
8. Rocha MO, Ribeiro AL, Teixeira MM. Clinical management of chronic Chagas cardiomyopathy. *Front Biosci.* 2003 Jan 1;8:e44-54.
9. Horta AL, Leite AL, Costa P G, Figueiredo VP, Talvani A. Potential role of carvedilol in the cardiac immune response induced by experimental infection with *Trypanosoma cruzi*. *Biomed Res Int.* 2017;2017:ID 9205062.
10. Botoni FA, Ribeiro AL, Marinho CC, Lima MM, Nunes M C, Rocha MO. Treatment of Chagas Cardiomyopathy. *Biomed Res Int.* 2013;2013:ID849504.
11. Anand IS. Anemia and chronic heart failure implications and treatment options. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(7):501-11.
12. Higuchi ML. Endomyocardial biopsy in Chagas´ heart disease: pathogenetic contributions. *Sao Paulo Med J.* 1995;113(2):821-5.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, análise e interpretação dos dados, análise estatística, redação do manuscrito e revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Miranda CP, Botoni FA, Nunes MCP, Rocha MOC; obtenção de dados: Miranda CP, Botoni FA, Rocha MOC; obtenção de financiamento: Miranda CP.

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 Carla Paixão Miranda pela Universidade Federal de Minas Gerais.



O Ano de 2018 em Cardiologia: Uma Visão Geral da ABC Cardiol e RPC

The Year in Cardiology 2018: ABC Cardiol and RPC at a Glance

Ricardo Fontes-Carvalho,^{1,2} Gláucia Maria Moraes de Oliveira,^{3,4} Lino Gonçalves,^{5,6} Carlos Eduardo Rochitte^{7,8}

Departamento de Cardiologia – Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia,¹ Vila Nova de Gaia – Portugal

Departamento de Cirurgia e Fisiologia – Faculdade de Medicina – Universidade do Porto,² Porto – Portugal

Faculdade de Medicina – Universidade Federal do Rio de Janeiro,³ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Instituto do Coração Edson Saad – Universidade Federal do Rio de Janeiro,⁴ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Departamento de Cardiologia – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra,⁵ Coimbra – Portugal

Faculdade de Medicina – Universidade de Coimbra,⁶ Coimbra – Portugal

Instituto do Coração (InCor) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,⁷ São Paulo, SP – Brasil

Hospital do Coração (HCOR),⁸ São Paulo, SP – Brasil

A língua portuguesa é a sexta língua mais falada em todo o mundo. Estima-se que seja falada por mais de 244 milhões de pessoas, sendo a quinta língua mais utilizada na Internet, por quase 83 milhões de cibernautas, e a terceira língua mais utilizada nas redes sociais Facebook e Twitter. O português é a língua oficial de oito países (Portugal, Brasil, Angola, Moçambique, Guiné-Bissau, Cabo Verde, São Tomé e Príncipe e Timor-Leste). Apesar da incorporação de palavras nativas e das mudanças gramaticais e de pronúncia típicas de cada país, seus idiomas permanecem unidos, e esses países compartilham muitos problemas importantes de saúde, como as doenças cardiovasculares (DCV).¹

Atualmente, dois periódicos são publicados em português no mundo, a Revista Portuguesa de Cardiologia (Rev Port Cardiol) e os Arquivos Brasileiros de Cardiologia (atualmente apelidado de ABC Cardiol), e ambos publicam os melhores trabalhos em língua portuguesa.

A Rev Port Cardiol, também conhecida como Revista Portuguesa de Cardiologia, é o periódico científico oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Com mais de 35 anos de atividade científica ininterrupta, é hoje uma prestigiada revista internacional com visibilidade global.²

As histórias da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e do ABC Cardiol estão completamente entrelaçadas desde o início, e em 2018 o ABC Cardiol completou 70 anos de existência. O ABC Cardiol é uma publicação de acesso aberto, editada pela SBC, lida por 14.000 cardiologistas e membros da Sociedade Brasileira de Cardiologia, com autoria estrangeira em cerca de um terço de seus artigos. O ABC Cardiol é indexado nas principais bases de dados e possui o melhor Fator de Impacto para periódicos da área de Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da América Latina.³

Palavras-chave

Publicações Periódicas/tendências; Atividades Científicas e Tecnológicas/tendências; Doenças Cardiovasculares/prevenção e controle; Doenças Cardiovasculares/epidemiologia; Cardiomiopatias; Doenças das Valvas Cardíacas.

Correspondência: Gláucia Maria Moraes de Oliveira •

Universidade Federal do Rio de Janeiro – R. Prof. Rodolpho P. Rocco, 255 – 8°.

Andar – Sala 6, UFRJ. CEP 21941-913, Cidade Universitária, RJ – Brasil

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

Artigo recebido em 11/12/2018, revisado em 14/12/2018, aceito em 18/12/2018

DOI: 10.5935/abc.20190015

Todos os anos, os dois periódicos publicam dezenas de artigos científicos de alta qualidade. No ano de 2018, a Revista Portuguesa de Cardiologia publicou um total de 194 artigos, sendo 62 originais, e o ABC Cardiol publicou um total de 240 artigos, sendo 96 originais. A seleção dos 10 melhores trabalhos de pesquisa (Tabelas 1 e 2) de ambos os periódicos é sempre um esforço difícil, devido a alta qualidade científica geral. Além disso, na ausência de métricas específicas, essa seleção é sempre imperfeita e influenciada por algum grau de subjetividade. Não obstante, um comitê composto por cientistas posicionados entre os melhores do seu campo de atuação nos traz os resultados mais próximos do ideal na escolha dos melhores 10 artigos desses periódicos em 2018. As revistas também publicaram vários artigos de revisão importantes, que ficaram fora do escopo desta seleção.

Doença arterial coronariana

Em 2018, a Rev Port Cardiol publicou os resultados de 15 anos do Registro Português de Síndromes Coronarianas Agudas (PorACS).⁴ Este é um registro multicêntrico e contínuo que já envolveu mais de 45.000 eventos, de 45 centros. É um dos maiores registros nacionais nesta área, excedido apenas pelos registros SWEDEHEART⁵ e MINAP.⁶ Este artigo fornece informações muito importantes sobre a epidemiologia e a evolução dos padrões de tratamento da SCA. Primeiro, demonstra-se que o perfil clínico dos pacientes com SCA mudou pouco ao longo dos anos e a proporção de infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCST) permaneceu estável (45%). Mais importante, ao longo dos anos ocorreu grande melhora da qualidade geral dos cuidados da SCA. Por exemplo, mais de 85% dos pacientes com IAMCST em Portugal recebem atualmente terapia de reperfusão, que é principalmente realizada por ICP primária (apenas 5,2% foram submetidos a trombólise). Essa melhora nos cuidados de SCA traduziu-se em uma notável redução da mortalidade intra-hospitalar, que passou de 6,7% em 2002 para 2,5% em 2016. Portanto, a comunidade cardiovascular deve ser reconhecida por essa conquista notável. No entanto, o trabalho não está concluído, e este estudo também mostrou lacunas importantes nos cuidados da SCA que devem ser abordadas. Infelizmente, o tempo para reperfusão não melhorou suficientemente e há uma necessidade urgente de melhorar tanto o tempo de “retardo do paciente” como o de “retardo do sistema”.

Tabela 1 – Lista dos 10 melhores artigos originais publicados em 2018 na Revista Portuguesa de Cardiologia

Autor	Título_link
Timóteo A et al.	Registo Nacional de Síndromes Coronárias Agudas: 15 anos de um registo prospetivo contínuo https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0870255117302950?via%3Dihub
Monteiro P et al.	Estudo Safira: reflexões sobre a prevalência e os padrões de tratamento de fibrilhação auricular e risco cardiovascular em 7.500 indivíduos com 65 ou mais anos https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0870255116304218
Pereira H et al.	Fatores que influenciam o atraso do doente até à angioplastia primária no enfarte agudo do miocárdio com supradesnivelamento de ST (STEMI): a iniciativa Stent for Life em Portugal https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0870255117300811
Menezes MN et al.	Análise comparativa do fractional flow reserve (FFR) e do instantaneous wave-free ratio (iFR): resultados de um registo de 5 anos https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0870255117303943
Cardim N et al.	Registo Português de Miocardiopatia Hipertrófica: resultados globais https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0870255117305425
Andrade N et al.	Conhecimento sobre a doença cardiovascular em Portugal https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2174204918302848
Timóteo A et al.	Qual o papel dos bloqueadores-beta numa coorte de tratamento contemporânea de doentes com síndrome coronária aguda? Análise de emparelhamento de score de propensão https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S217420491830388X
Fontes-Carvalho R et al.	Análise de deformação da aurícula esquerda por speckle tracking como preditor da capacidade funcional após enfarte do miocárdio https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2174204918303520
Rodrigues PM et al.	Adiposidade corporal está associada com o risco de pressão arterial elevada em escolares portuguesas https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2174204918301259
Pereira-da-Silva T et al.	Aprimoramento da estratificação de risco na insuficiência cardíaca e da seleção de candidatos a transplantação cardíaca https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0870255117300641

Tabela 2 – Lista dos 10 melhores artigos originais publicados em 2018 no ABC Cardiol

Autor	Título_link
Nascimento BR et al.	Epidemiologia das Doenças Cardiovasculares em Países de Língua Portuguesa: Dados do "Global Burden of Disease", 1990 a 2016 http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066-782X2018000600500&script=sci_arttext&tlng=pt
Farsky PS et al.	Atividade Inflamatória Persistente em Células Sanguíneas e Tecidos Arteriais de Pacientes com Stent Prévio Convencional http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2018001400134&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
Borges JMDM et al.	Fatores Associados ao Manejo Inadequado de Agentes Antiplaquetários no Perioperatório de Cirurgias Não Cardíacas http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2018001600596&lng=en&nrm=i&tlng=pt
de Souza e Silva CG et al.	Sobrevida de homens e mulheres de até 15 anos após intervenção coronária percutânea realizada pelo Sistema Único de Saúde no Estado do Rio de Janeiro, 1999-2010 http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2018001600553&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
Stephan LS et al.	Anticoagulação Oral na Fibrilação Atrial Desenvolvimento e Avaliação de um Aplicativo de Saúde Móvel para Apoiar a Tomada de Decisão Compartilhada http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066-782X2018000100007&script=sci_arttext&tlng=pt
Gripp EA et al.	Acurácia do Strain Longitudinal Global na Predição de Cardiotoxicidade em uma Coorte de Pacientes com Câncer de Mama em Tratamento com Antracíclicos e/ou Trastuzumab http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066-782X2018000200140&script=sci_arttext&tlng=pt
Miyazaki Y et al.	Papel da Avaliação Aortográfica Quantitativa da Regurgitação Aórtica por Videodensitometria na Orientação do Implante da Valva Aórtica Transcaterter http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2018001400193&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
Martins CN et al.	Regurgitação da Valva Neo-Aórtica a Médio e Longo Prazo após Cirurgia de Jatene: Prevalência e Fatores de Risco http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2018001300021&lng=en&nrm=iso&tlng=pt
Silva DV et al.	Comparação de Parâmetros Cardíacos e Vasculares em Powerlifters e Corredores de Longa Distância: Um Estudo Transversal Comparativo http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2018001800772&lng=en&nrm=iso&tlng=pt
Rodrigues JA et al.	Exercício Físico e Regulação de Cálcio Intracelular em Cardiomiócitos de Ratos Hipertensos http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2018001400172&lng=en&nrm=iso&tlng=pt

Artigo de Revisão

Em outro artigo interessante publicado em 2018, Pereira H. et al.⁷ avaliaram, em 994 pacientes com suspeita de IAMCST, os determinantes do tempo de retardo do paciente no sistema de saúde português. Embora a maioria dos sistemas de saúde concentre suas medidas de desempenho na avaliação do “tempo porta-balão”,⁸ é importante entender e abordar as razões desse “tempo de retardo do paciente”, que significa o tempo entre o início dos sintomas e o primeiro contato com o médico.⁹ Os pesquisadores observaram que o tempo de retardo do paciente era muito longo (cerca de 120 minutos) e identificaram cinco preditores de aumento no tempo de retardo do paciente: 1) idade > 75 anos; 2) início dos sintomas entre 0:00 e 8:00 da manhã; 3) atendimento em uma unidade de atenção primária antes do primeiro contato médico; 4) não ligar para o número de emergência médica nacional; e 5) autotransporte para o setor de emergência. Portanto, este artigo fornece informações importantes para planejar campanhas mais eficazes direcionadas ao paciente que possam diminuir o tempo de retardo do paciente, e melhorar o tratamento e o prognóstico do IAMCST.¹⁰

As últimas diretrizes de revascularização do miocárdio de 2018 reforçam a importância da avaliação hemodinâmica de lesões coronarianas com estenoses de gravidade intermédia, que pode ser realizada por meio de FFR ou iFR.¹¹ A iFR é uma nova técnica para avaliar a gravidade da estenose coronariana, que tem a vantagem de não necessitar da administração de um vasodilatador, como a adenosina. Dois estudos randomizados publicados recentemente mostraram resultados clínicos comparáveis entre essas duas técnicas em pacientes com estenose de grau intermediário.^{12,13} No entanto, alguns estudos mostraram que pode haver algumas inconsistências entre as duas avaliações.¹⁴ Em um artigo provocativo publicado na Rev Port Cardiol, Menezes et al.,¹⁵ relataram sua experiência comparando diretamente a informação sobre FFR e iFR em 150 pacientes. Eles demonstraram que, em geral, o FFR e o iFR são concordantes, mas em uma proporção significativa de casos (13%) os resultados diferiram entre as duas técnicas. Portanto, este artigo agrega importante contribuição para a discussão em andamento sobre os mecanismos subjacentes responsáveis por essa discordância e suas implicações clínicas.¹⁶⁻¹⁸

Uma questão que permanece em aberto no tratamento de doença arterial coronariana é a maior mortalidade após cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) em pacientes com *stent*. Farsky et al.¹⁹ avaliaram marcadores inflamatórios (LIGHT, IL-6, ICAM, VCAM, CD40, NFκB, TNFα, IFNγ) em células do sangue periférico e no tecido da artéria coronária obtidos durante a revascularização do miocárdio em pacientes com *stent* (n = 41) em comparação com os controles (n = 26). Eles observaram que pacientes com *stent* apresentaram maior TNFα (p = 0,03) e menor expressão do gene CD40 (p = 0,01) em células do sangue periférico do que controles sem *stent*. Em amostras de artérias coronárias, a coloração da proteína TNFα foi maior em pacientes com *stent*, não apenas na camada íntima-média (5,16 ± 5,05 vs 1,90 ± 2,27; p = 0,02), mas também no tecido adiposo (6,69 ± 3,87 vs 2,27 ± 4,00; p < 0,001), que apresentou maior valor de proteína interleucina-6 (p = 0,04). Eles concluíram que os níveis sistêmicos mais elevados de marcadores inflamatórios em pacientes com

stents podem contribuir para um pior desfecho clínico, contribuindo para o nosso melhor entendimento das alterações fisiopatológicas que ocorrem em pacientes com *stents* coronarianos submetidos à revascularização do miocárdio.

Outro desafio no tratamento da doença coronariana é a ocorrência de complicações cardíacas e óbitos no pós-operatório de cirurgias não cardíacas, principalmente devido ao infarto agudo do miocárdio (IAM). Agentes antiplaquetários são a base da prevenção primária e secundária de eventos cardiovasculares. Borges et al.²⁰ realizaram um estudo transversal para avaliar os fatores associados ao manejo inadequado de antiagregantes plaquetários no período perioperatório de cirurgias não cardíacas. A amostra foi composta por pacientes adultos submetidos a cirurgias não cardíacas e que utilizariam ácido acetilsalicílico (aspirina) ou clopidogrel (n = 161). O tratamento não cumpriu as recomendações das diretrizes em 80,75% da amostra. Após análise multivariada, observou-se que os pacientes com maior nível de escolaridade (OR = 0,24; IC95% 0,07-0,78) e aqueles com um episódio anterior de IAM (OR = 0,18; IC 95% 0,04-0,95) apresentaram maior probabilidade de uso de terapia em conformidade com as diretrizes. Esses achados enfatizaram a importância do *Heart Team* no desenvolvimento de instrumentos educativos para reforçar aos pacientes a importância da adesão ao tratamento da doença arterial coronariana.

Na ciência médica, é importante continuar questionando dogmas estabelecidos. Durante décadas, o uso de betabloqueadores foi considerado uma pedra angular da terapia medicamentosa após IAM, com indicação de classe I ou classe IIa para os pacientes após IAMCST e IAMSSST, respectivamente.^{21,22} Entretanto, na era da terapia de reperfusão, vários estudos têm questionado essa indicação, principalmente em pacientes sem disfunção ventricular esquerda.^{23,24} Na edição de novembro da Rev Port Cardiol, Timoteo et al.²⁵ publicaram um novo artigo sobre esse tópico que “adiciona mais combustível ao fogo” e à discussão em andamento. Usando os registros de um único centro, eles realizaram uma análise utilizando escore de propensão para avaliar o desfecho em um ano de uma amostra de 1520 pacientes pós-SCA tratados com betabloqueadores. Observaram que o uso de betabloqueador foi um preditor independente de mortalidade total, incluindo os pacientes com fração de ejeção normal ou levemente reduzida. Contudo, a análise efetuada apresenta algumas limitações. Apesar de terem usado o escore de propensão, devemos ter cautela na interpretação destes dados devido ao fenômeno de confusão residual. Além disso, a adesão ao tratamento e, mais importante, as razões para não prescrever um betabloqueador não foram avaliadas neste estudo. Portanto, este estudo é importante porque reforça a necessidade urgente de realizar um ensaio clínico pragmático para reavaliar a eficácia e a segurança dos betabloqueadores na era moderna da terapia de reperfusão.

Além disso, na ciência médica, é importante continuar questionando a eficácia da abordagem terapêutica dos nossos pacientes. De Souza e Silva et al.²⁶ estudaram a sobrevivência de pacientes adultos com cardiopatia isquêmica tratados com intervenção coronária percutânea (ICP), no estado do Rio de Janeiro (RJ), de 1999 a 2014, pagos pelo sistema público de saúde (SUS). Eles mostraram dados de 19.263 pacientes

(61 ± 11 anos, 63,6% homens), e as taxas de sobrevivência de homens versus mulheres em 30 dias, um ano e 15 anos foram: 97,3% (97,0-97,6%) vs. 97,1% (96,6-97,4%), 93,6% (93,2-94,1%) vs. 93,4% (92,8-94,0%) e 55,7% (54,0-57,4%) vs. 58,1% (55,8-60,3%), respectivamente. Eles também observaram que a faixa etária mais avançada estava associada com menores taxas de sobrevivência em todos os períodos, ICP com colocação de *stent* tinham taxas de sobrevivência maiores do que aquelas sem colocação de *stent* durante um acompanhamento de dois anos, e mulheres apresentaram taxa de sobrevivência maior que os homens em um período de 15 anos após a ICP. Esses achados realizados em uma população do mundo real podem ajudar os médicos a tomar decisões sobre a indicação da ICP, considerando os benefícios e riscos observados com este procedimento.

Arritmias

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia sustentada mais comum e um fator de risco significativo para acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca e mortalidade.^{27,28} O estudo SAFIRA,²⁹ recentemente publicado na RPC, teve como objetivo determinar a prevalência e a epidemiologia da FA numa grande amostra de 7500 idosos portugueses. O estudo incluiu um subconjunto significativo de 400 indivíduos que foram submetidos a monitorização por Holter de 24 horas e outro subconjunto de 200 indivíduos que tiveram um gravador de eventos de 2 semanas para identificar FA paroxística. Vários dados interessantes vieram deste estudo. Primeiro, observaram uma prevalência muito alta (9%) de FA nessa população idosa, que foi maior do que a relatada anteriormente.^{30,31} Segundo, mais de um terço (35,9%) dos pacientes com FA não tinham conhecimento da doença e 18,6% tinham FA paroxística, o que reforça a necessidade de uma triagem de FA mais sistemática.³² Mais importante, neste estudo do “mundo real”, as taxas de anticoagulação foram muito decepcionantes. Embora a média do escore CHADSVASC tenha sido alta (3,5 ± 1,2), a maioria dos pacientes com FA (56,3%) não recebeu anticoagulação e apenas 25,8% foram considerados adequadamente anticoagulados. Portanto, este estudo destaca os enormes desafios no diagnóstico e tratamento da FA em pacientes idosos e a necessidade urgente de implementar políticas específicas de saúde (envolvendo pacientes, cuidadores, médicos e autoridades de saúde) que possam enfrentar esses importantes problemas.

Como mencionado anteriormente, o tratamento da fibrilação atrial é um desafio na prática clínica, especialmente no que diz respeito ao uso de anticoagulantes orais, que são fundamentais para a prevenção do AVC. Considerando os desafios impostos por esse tipo de tratamento, Stephan et al.³³ hipotetizaram que o apoio a tomada de decisão compartilhada, através do uso de aplicativos em telefone celular, poderia melhorar o conhecimento dos pacientes e otimizar o processo de decisão. Os autores desenvolveram um aplicativo (App aFib) para ser usado durante a visita clínica, incluindo um vídeo sobre fibrilação atrial, calculadoras de risco, gráficos explicativos e informações sobre os medicamentos disponíveis para tratamento. Na fase piloto, 30 pacientes interagiram com o aplicativo, que foi avaliado qualitativamente e por um questionário de conhecimento da doença e uma escala

de conflito decisório. O número de respostas corretas no questionário sobre a doença foi significativamente maior após a interação com o aplicativo (de 4,7 ± 1,8 para 7,2 ± 1,0, p < 0,001), e a escala de conflito decisório, aferida após a seleção da terapia com suporte do aplicativo, resultou em uma média de 11 ± 16/100 pontos, indicando um baixo conflito decisório. Embora estes tenham sido os achados iniciais, o App aFib melhorou o conhecimento do paciente sobre a doença e, no futuro, estudos mais recentes podem confirmar se esse achado poderia ser traduzido em benefício clínico.

Prevenção de doenças cardiovasculares e epidemiologia

A presença de fatores de risco cardiovascular na infância aumenta o risco de doença cardiovascular na vida adulta.^{34,35} Portanto, vários estudos mostraram a importância de avaliar os fatores de risco e promover estilos de vida saudáveis durante toda a vida, começando em crianças em idade pré-escolar.^{36,37} Em um estudo interessante publicado em 2018, Melo Rodrigues et al.³⁸ analisaram a prevalência e a interrelação de fatores de risco cardiovascular em uma amostra de 1555 crianças portuguesas (6-9 anos). Primeiro, eles encontraram uma enorme prevalência (29,1%) de sobrepeso e obesidade nessa população, mostrando a magnitude da epidemia de obesidade infantil.³⁹ A prevalência de pressão arterial normal-alta (4,5%) e hipertensão (3,7%) também foi muito maior que a esperada. Houve forte associação entre os indicadores antropométricos de gordura corporal e a pressão arterial, o que reforça a necessidade de medição da pressão arterial, especialmente em crianças obesas. No entanto, a mensagem mais importante deste estudo é lembrar que nossos comportamentos de estilo de vida como adultos estão ligados às exposições anteriores durante a infância³¹ e, portanto, a promoção da saúde cardiovascular deve envolver todas as idades a partir das crianças em idade pré-escolar, devendo incluir a família inteira.⁴⁰

Sabe-se também que os comportamentos de estilo de vida associados a um risco aumentado de doença cardiovascular são influenciados pelo conhecimento relacionado com a saúde do indivíduo (*alfabetização em saúde*) e por sua percepção do risco de doença.⁴¹ Portanto, a melhoria do conhecimento em saúde deve ser vista como uma ferramenta essencial para reduzir a carga global de doenças cardiovasculares e melhorar o controle dos fatores de risco. Em um artigo inovador publicado em 2018 na Rev Port Cardiol, Andrade et al.⁴² avaliaram em uma grande amostra de 1624 indivíduos o conhecimento específico sobre doença cardiovascular e sua relação com fatores sociodemográficos, conhecimento em saúde e história clínica. Foi impressionante observar um grande déficit no conhecimento relacionado com a saúde cardiovascular. Apenas um terço da população foi capaz de estimar o risco de infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral. Curiosamente, os participantes identificaram o não-tabagismo e uma dieta saudável como os principais comportamentos para a prevenção de doenças cardiovasculares e atribuíram menor importância ao controle da pressão arterial. Observou-se também que apenas um percentual muito baixo de indivíduos ligaria para o número de emergência nacional diante de sintomas sugestivos de um possível acidente vascular cerebral ou infarto do miocárdio,

algo que também foi demonstrado em outros estudos.⁴³ Portanto, este estudo mostrou claramente que existem lacunas importantes no conhecimento relacionado à saúde cardiovascular na população em geral. Todos nós, como médicos, comunidade científica e sociedade, precisamos criar uma conscientização crescente sobre a importância de melhorar o conhecimento em saúde na comunidade. Esta é uma estratégia nova e importante para ajudar a prevenir doenças cardiovasculares.

É fundamental conhecer as lacunas na atenção cardiovascular, e o conhecimento sobre problemas e soluções comuns compartilhados pelos países de língua portuguesa (PLP) pode fornecer dados úteis sobre as semelhanças e diferenças entre eles, enfatizando ações bem-sucedidas no combate às DCV. Nascimento et al.¹ descreveram as tendências na morbidade e mortalidade por doenças cardiovasculares no PLP entre 1990 e 2016, estratificadas por sexo, e sua associação com os respectivos índices sociodemográficos (ISD), utilizando os dados e a metodologia do Global Burden of Disease (GBD) 2016. Eles observaram grandes diferenças, principalmente relacionadas às condições socioeconômicas, no impacto relativo da carga de DCV no PLP. Entre as DCV, a cardiopatia isquêmica foi a principal causa de morte em todos os PLP em 2016, com exceção de Moçambique e São Tomé e Príncipe, onde as doenças cerebrovasculares a suplantaram. Os fatores de risco atribuíveis mais relevantes para DCV entre todos os PLP são hipertensão e fatores dietéticos. Fatores genéticos, implícitos na identidade cultural, fatores inerentes ao hospedeiro, bem como a enorme desigualdade social, poderiam ter contribuído para explicar as taxas de mortalidade observadas. A colaboração entre os PLP pode possibilitar o compartilhamento de experiências bem-sucedidas para enfrentar as DCV nesses países.

Cardiomiopatias e valvopatia cardíaca

Na edição de janeiro de 2018 da Rev Port Cardiol, Cardim et al.⁴⁴ relataram os resultados gerais do Registro Nacional de Cardiomiopatia Hipertrofica (P_{Ro}-HCM), que incluiu 1042 pacientes de 29 centros. Este é um dos maiores e mais significativos registros mundiais de CMH e fornece uma avaliação contemporânea detalhada do perfil clínico, estratégias de manejo e desfechos de CMH em Portugal. As principais conclusões foram que a CMH é caracterizada pela idade relativamente avançada ao diagnóstico, uma vez que em mais de um quarto dos doentes o diagnóstico foi feito apenas após os 65 anos. Houve uso limitado de Ressonância Magnética Cardíaca para avaliação de CMH, mas, por outro lado, mais de 50% realizaram testes genéticos. A mortalidade de longo prazo (0,65%/ano) e o risco de morte súbita cardíaca (0,22%/ano) foram baixos, mas a morbidade permaneceu considerável. Esse registro mostra que existem diferenças importantes na abordagem da CMH entre as diretrizes e a prática clínica, o que também foi demonstrado em outros registros.^{45,46} Este pode ser o resultado de diferentes cursos clínicos de CMH que representam o espectro heterogêneo da CMH. Finalmente, esses dados reforçam a importância do uso de registros clínicos como uma importante fonte de informação que deve ser usada para auxiliar a prática clínica, mas também para influenciar a redação das diretrizes.⁴⁷

Os avanços na imagiologia cardíaca não invasiva proporcionaram importantes conhecimentos novos na fisiopatologia da cardiopatia valvular e das cardiomiopatias, e no diagnóstico de complicações relacionadas com dispositivos implantados ou biopróteses.⁴⁸ Gripp et al.⁴⁹ usaram o *strain* longitudinal global para avaliar a incidência de cardiotoxicidade em 49 pacientes tratados de câncer de mama e os fatores independentes associados a esse evento. A cardiotoxicidade foi identificada em 5 (10%) no terceiro (n = 2) e sexto (n = 3) meses de seguimento. A alteração no *strain* longitudinal esteve independentemente associada ao evento (p = 0,004; HR = 2,77; IC95%: 1,39-5,54), com um ponto de corte para o valor absoluto de -16,6 (AUC = 0,95; IC95%: 0,87-1,0) ou um ponto de corte para redução percentual de 14% (AUC = 0,97; IC 95%: 0,9-1,0). Eles concluíram que a redução de 14% do *strain* longitudinal (valor absoluto de -16,6) possibilitou a identificação precoce de pacientes que poderiam desenvolver cardiotoxicidade induzida por antraciclina e/ou trastuzumabe.

O papel do valor incremental da combinação de técnicas de imagem ou das imagens de fusão no diagnóstico e no prognóstico está crescendo exponencialmente.⁴⁸ No documento do consenso *Valve Academic Research Consortium-2 (VARC-2)*, a avaliação hemodinâmica quantitativa e semi-quantitativa é recomendada para quantificar a gravidade da regurgitação aórtica (RA) pelo ecocardiograma, e uma RA moderada a grave é definida como uma lesão na válvula⁵⁰ associada com desfecho precário e mortalidade. Miyazaki et al.⁵¹ investigaram a avaliação angiográfica quantitativa da RA por videodensitometria antes e depois da dilatação pós balão (DPB), uma vez que essa técnica fornece uma avaliação precisa da gravidade do vazamento perivalvar (VPV) e correlaciona-se com aumento da mortalidade e comprometimento do remodelamento cardíaco reverso pela ecocardiografia após implante de válvula aórtica transcaterter (TAVI). Os autores mostraram que a videodensitometria AR (VD-AR) diminuiu significativamente de 24,0 [18,0-30,5]% para 12,0 [5,5-19,0]%, e o delta relativo da VD-AR após a DPB variou de -100% (melhora) a +40% (deterioração). RA significativa (VD-AR > 17%) foi observada em 47 pacientes (77%) antes e em 19 pacientes (31%) após a DPB. Eles concluíram que o VD-AR após a implantação da válvula aórtica transcaterter fornece uma avaliação quantitativa da regurgitação pós-TAVI e pode ajudar no processo de tomada de decisão sobre a realização de DPB e na determinação da sua eficácia.

O aumento do número de crianças com cardiopatias congênitas que tiveram menor mortalidade, especialmente nos últimos anos, exige maior preparo dos profissionais e instituições que lidam com eles. A cirurgia de Jatene tornou-se o procedimento cirúrgico de escolha para reparar a transposição das grandes artérias (TGA) em neonatos e lactentes, e atualmente o comportamento da válvula neo-aórtica é preocupante devido ao seu potencial para evoluir para reoperação tardia. Martins et al.⁵² avaliaram a prevalência e os fatores de risco da regurgitação valvar neo-aórtica em 127 pacientes no pós-operatório tardio e observaram 29% de regurgitação valvar aórtica leve e 18% de moderada em um longo período de seguimento. Esses pacientes apresentavam maior escore Z do anel aórtico, embora a taxa de reoperação

devido à regurgitação neo-aórtica associada à dilatação da aorta fosse de apenas 1,5%, todos em pacientes do grupo de TGA de maior complexidade. Assim, este estudo mostrou que, apesar da baixa incidência de reoperação após a cirurgia de Jatene, esses pacientes necessitam de vigilância rigorosa devido ao fenômeno tempo-dependente, e um dos principais fatores de risco para regurgitação valvar neo-aórtica foi o diâmetro da artéria pulmonar pré-operatória.

Função cardíaca, capacidade de exercício e insuficiência cardíaca

Vários estudos demonstraram que o tamanho e a função do átrio esquerdo (AE) são importantes preditores de eventos cardiovasculares em diversos contextos clínicos e podem estar envolvidos na progressão para insuficiência cardíaca.⁵³⁻⁵⁵ Em outro artigo interessante publicado na Rev Port Cardiol, Fontes-Carvalho et al.⁵⁶ avaliaram, em 94 pacientes após IAM, o papel de diferentes índices de função do AE, avaliados pelo speckle tracking, como determinantes da capacidade de exercício pelo teste de exercício cardiopulmonar. Eles encontraram uma correlação significativa entre a capacidade de exercício e a função de condução do AE, mas não com a função contrátil deste. O *strain* longitudinal do AE também esteve associado com piores parâmetros de capacidade de exercício, sugerindo que este parâmetro ecocardiográfico pode ser usado para prever uma capacidade de exercício diminuída. Por fim, foi demonstrado que os parâmetros funcionais do AE eram interdependentes com a função diastólica do VE, mostrando a importância fisiopatológica do correto acoplamento atrioventricular. Portanto, este estudo destaca que, embora o AE tenha sido frequentemente visto como um “espectador” na regulação da função cardíaca, a disponibilidade de novos parâmetros ecocardiográficos para a avaliação do AE (como a avaliação de speckle tracking) mostrou sua utilidade clínica como importante marcador funcional e prognóstico em vários contextos clínicos, especialmente na insuficiência cardíaca (IC).⁵⁷

Pacientes com insuficiência cardíaca têm um risco significativo de eventos cardiovasculares. Portanto, vários estudos tentaram melhorar as ferramentas de estratificação de risco para prever hospitalizações por IC ou a necessidade de transplante cardíaco. O escore mais comumente utilizado é o Seattle Heart Failure Model (SHFM), baseado em 24 variáveis clínicas.⁵⁸ Outras pontuações também estão disponíveis,⁵⁹ mas há uma necessidade contínua de melhorar a estratificação de risco na IC. Na edição de fevereiro da Rev Port Cardiol, Pereira-da-Silva demonstrou que a inclinação VE/VCO₂, obtida do teste de exercício cardiopulmonar (TECP), pode ser um bom preditor de eventos em pacientes com IC com FE reduzida (<40%). Embora a maioria dos estudos anteriores tenha avaliado o papel do pico de VO₂ como marcador prognóstico, sabe-se que a inclinação VE/VCO₂ é um parâmetro particularmente interessante, pois reflete a eficiência ventilatória e é independente do nível de esforço do paciente.⁶⁰ Os autores identificaram um limiar de inclinação de VE/VCO₂ > 39 como um excelente marcador de pior desfecho, com um valor na estatística-c de 0,79. No entanto, é comum dizer que “na Medicina não há números mágicos”. Isto é especialmente verdadeiro na seleção de pacientes com IC para transplante cardíaco, onde a decisão clínica individual

requer uma abordagem baseada em equipe, com extensa experiência clínica e uma abordagem multiparamétrica. No entanto, este interessante estudo destaca a importância de integrar as informações fornecidas pelo TECP, especialmente do VE/VCO₂, como outro importante parâmetro clínico para estratificar melhor esses pacientes.

O treinamento físico induz adaptações cardiovasculares secundárias a alterações na pressão arterial, bem como outras alterações hemodinâmicas e metabólicas em resposta ao esforço físico, que são na maioria das vezes desejadas pelo cardiologista. Rodrigues et al.⁶¹ verificaram os efeitos do treinamento físico aeróbico na contratilidade e nos transientes intracelulares de cálcio (Ca²⁺) de cardiomiócitos e na expressão do microRNA 214 (miR-214) no ventrículo esquerdo de ratos espontaneamente hipertensos (REH). Eles demonstraram que o treinamento físico reduziu a pressão arterial sistólica em ratos hipertensos e aumentou a disponibilidade de Ca²⁺ intracelular ao acelerar o sequestro desses íons nos miócitos do ventrículo esquerdo de ratos hipertensos, apesar do aumento da expressão de miR-214 e manutenção da contratilidade celular. Este estudo confirmou os efeitos anti-hipertensivos do exercício aeróbico, como já relatado anteriormente.

Mas qualquer nível de exercício será benéfico para todos? Silva et al.⁶² hipotetizaram que atletas praticantes de treinamento de força de alta intensidade por longos períodos apresentam alterações na estrutura cardíaca associadas à função cardíaca reduzida quando comparados com corredores de longa distância, e a exposição prolongada ao treinamento de força de alta intensidade poderia levar a uma redução da função endotelial causada pela sobrecarga de pressão. Eles avaliaram 40 atletas de alto rendimento (levantadores de peso [LP], n = 16; corredores [GP], n = 24) e analisaram a estrutura e função do coração realizando ecocardiograma e verificando a pressão arterial sistólica e diastólica (PAS/PAD), dilatação mediada pelo fluxo (DMF), resistência vascular periférica (RVP), força máxima (agachamento, supino e terra) e consumo máximo de oxigênio (espirometria). Os autores concluíram que as adaptações cardiovasculares são dependentes da modalidade de treinamento e que as alterações cardíacas estruturais limítrofes não são acompanhadas de prejuízo da função ventricular em levantadores de peso. No entanto, um leve aumento na pressão arterial parece estar relacionado à RVP, e não à função endotelial.

Conclusões

Esperamos que esta revisão do melhor em Cardiologia e Ciência Cardiovascular publicado em Português por 2 periódicos importantes possa ajudar nossos leitores a atualizarem seus conhecimentos em um formato fácil e agradável e, ainda mais, entusiasmarem-se e interessarem-se em aprofundar a leitura dos artigos publicados no ano passado em sua área de especialização. As áreas específicas cobertas por esta revisão incluíram doença arterial coronariana, arritmias, prevenção e epidemiologia de doenças cardiovasculares, cardiomiopatia e cardiopatia valvar e, finalmente, função cardíaca, exercício e insuficiência cardíaca. Artigos publicados em todos esses campos demonstraram importante inovação, informação nova e original, com efeito direto no manejo clínico do paciente, e também novos *insights* para melhor compreensão do processo

Artigo de Revisão

o tratamento da doença. Foram também apresentados dados populacionais e epidemiológicos de particular importância para os países de língua portuguesa.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, redação do manuscrito e revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Fontes-Carvalho R, Oliveira GMM, Oliveira GMM, Rochitte CE.

Referências

1. Nascimento BR, Brant LCC, Oliveira GMM, Malachias MVB, Reis GMA, Teixeira RA, et al. Epidemiologia das doenças cardiovasculares em países de Língua Portuguesa: dados do "Global Burden of Disease", 1990 a 2016. *Arq Bras Cardiol.* 2018;110(6):500-11.
2. Fontes-Carvalho R, Gonçalves L. The Portuguese Journal of Cardiology. *Eur Heart J.* 2018;39(10):829-30.
3. Rochitte CE. The New Impact Factor of the Arquivos Brasileiros de Cardiologia (ABC Cardiol), 1.318: An Achievement of the SBC for Our Scientific Community. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(1):1-3.
4. Timóteo AT, Mimoso J; em nome dos investigadores do Registro Nacional de Síndromes Coronárias Agudas. Portuguese Registry of Acute Coronary Syndromes (ProACS): 15 years of a continuous and prospective registry. *Rev Port Cardiol.* 2018;37(7):563-73.
5. Lawesson SS, Alfredsson J, Fredrikson M, Swahn E. Time trends in STEMI – improved treatment and outcome but still a gender gap: a prospective observational cohort study from the SWEDEHEART registry. *BMJ Open.* 2012;2(2):e000726.
6. Herrett E, Smeeth L, Walker L, Weston C. MINAP Academic Group. The Myocardial Ischaemia National Audit Project (MINAP). *Heart.* 2010;96(16):1264-7.
7. Pereira H, Calé R, Pinto FJ, Pereira E, Caldeira D, Mello S, et al. Centers participating in the Stent for Life Initiative Portugal. Factors influencing the patient delay to primary angioplasty in myocardial infarction with ST-segment elevation (STEMI): The Stent for life initiative in Portugal. *Rev Port Cardiol.* 2018;37(5):409-21.
8. Nallamothu BK, Normand SL, Wang Y, Hofer TP, Brush JE Jr, Messenger JC, et al. Relation between door-to-balloon times and mortality after primary percutaneous coronary intervention over time: a retrospective study. *Lancet.* 2015;385(9973):1114-22.
9. De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, Antman EM. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts. *Circulation.* 2004;109(10):1223-5.
10. De Luca G, Suryapranata H, Zijlstra F, van 't Hof AW, Hoorntje JC, Gosselink AT, et al. Symptom-onset-to-balloon time and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(6):991-7.
11. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2018 Aug 25 [ahead of print]
12. Davies JE, Sen S, Dehbi HM, Al-Lamee R, Petraco R, Nijjer SS, et al. Use of the instantaneous wave-free ratio or fractional flow reserve in PCI. *N Engl J Med.* 2017;376(19):1824-34.
13. Gotberg M, Christiansen EH, Gudmundsdottir IJ, Sandhall L, Danielewicz M, Jakobsen L, et al. iFRSWEDEHEART Investigators. Instantaneous

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.

14. Cook CM, Jeremias A, Petraco R, Sen S, Nijjer S, Shun-Shin MJ, et al. Fractional flow reserve/instantaneous wave-free ratio discordance in angiographically intermediate coronary stenoses: an analysis using Doppler-derived coronary flow measurements. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(24):2514-24.
15. Menezes MN, Francisco AR, Ferreira PC, Jorge C, Torres D, Cardoso P, et al. Comparative analysis of fractional flow reserve and instantaneous wave-free ratio: Results of a five-year registry. *Rev Port Cardiol.* 2018;37(6):511-20.
16. Lee JM, Shin ES, Nam CW, Doh JH, Hwang D, Park J, et al. Clinical outcomes according to fractional flow reserve or instantaneous wave-free ratio in deferred lesions. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(24):2502-10.
17. Kern MJ, Seto AH. Is instantaneous wave-free ratio a new standard of care for physiologic assessment of coronary lesions? More questions than answers. *Circulation.* 2017;136(24):2295-7.
18. Bravo Baptista S, Raposo L. Coronary pressure (sometimes) lies. *Rev Port Cardiol.* 2018;37(6):521-3.
19. Farsky PS, Hirata MH, Arnoni RT, Almeida AFS, Issa M, Lima PH. Persistent inflammatory activity in blood cells and artery tissue from patients with previous bare metal stent. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(2):134-41.
20. Borges JM, Almeida PA, Nascimento MM, Barreto Filho JA, Rosa MB, Sousa AC. Factors associated with inadequate management of antiplatelet agents in perioperative period of non-cardiac surgeries. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(4):596-604.
21. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucchiarelli-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.
22. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2016;37(3):267-315.
23. Dondo TB, Hall M, West RM, Jernberg T, Lindahl B, Bueno H, et al. β -Blockers and mortality after acute myocardial infarction in patients without heart failure or ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(22):2710-20.
24. Bangalore S, Steg G, Deedwania P, Crowley K, Eagle KA, Goto S, et al. β -Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA.* 2012;308(13):1340-9.
25. Timóteo AT, Rosa SA, Cruz M, Moreira RI, Carvalho R, Ferreira ML, et al. What is the role of beta-blockers in a contemporary treatment cohort of patients with acute coronary syndromes? A propensity-score matching analysis. *Rev Port Cardiol.* 2018;37(11):901-8.

26. Silva CG, Klein CH, Godoy PH, Salis LH, Silva NA. Up to 15-year survival of men and women after percutaneous coronary intervention paid by the brazilian public healthcare system in the state of Rio de Janeiro, 1999-2010. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(4):553-61.
27. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37(38):2893-962.
28. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, Frobert O, Henriksson KM, Edvardsson N, et al. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term case control study. *Eur Heart J.* 2013;34(14):1061-7.
29. Monteiro P. Em nome dos Investigadores do Estudo Safira. The SAFIRA study: A reflection on the prevalence and treatment patterns of atrial fibrillation and cardiovascular risk factors in 7500 elderly subjects. *Rev Port Cardiol.* 2018;37(4):307-13.
30. Bonhorst D, Mendes M, Adragão P, De Sousa J, Primo J, Leiria E, et al. Prevalence of atrial fibrillation in the Portuguese population aged 40 and over: the FAMA study. *Rev Port Cardiol.* 2010;29(3):331-50.
31. Primo J, Gonçalves H, Macedo A, Russo P, Monteiro T, Guimarães J, et al. Prevalence of paroxysmal atrial fibrillation in a population assessed by continuous 24-hour monitoring. *Rev Port Cardiol.* 2017;36(7-8):535-46.
32. Freedman B, Camm J, Calkins H; AF-Screen Collaborators. Screening for atrial fibrillation: A report of the AF-SCREEN international collaboration. *Circulation.* 2017;135(19):1851-67.
33. Stephan LS, Almeida ED, Guimarães RB, Ley AG, Mathias RC, Assis MV, et al. Oral anticoagulation in atrial fibrillation: development and evaluation of a mobile health application to support shared decision-making. *Arq Bras Cardiol.* 2018;110(1):7-15.
34. Biro FM, Wien M. Childhood obesity and adult morbidities. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(5):1499S-1505S.
35. Williams CL, Hayman LL, Daniels SR, Robinson TN, Steinberger J, Paridon S, et al. Cardiovascular health in childhood: a statement for health professionals from the committee on atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young (AHOY) of the council on cardiovascular disease in the young, American Heart Association. *Circulation.* 2002;106(1):143-60.
36. Peñalvo JL, Santos-Beneit G, Sotos-Prieto M, Bodega P, Oliva B, Orrit X, et al. The SI! Program for cardiovascular health promotion in early childhood: a cluster-randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(14):1525-34.
37. Vedanthan R, Bansilal S, Soto AV, Kovacic JC, Latina J, Jaslow R, et al. Family-based approaches to cardiovascular health promotion. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(14):1725-37.
38. Rodrigues PR, Pereira RA, Gama A, Carvalhal IM, Nogueira H, Rosado-Marques V, et al. Body adiposity is associated with risk of high blood pressure in Portuguese schoolchildren. *Rev Port Cardiol.* 2018;37(4):285-92.
39. Boelsen-Robinson T, Gearon E, Peeters A. Incidence of childhood obesity in the United States. *N Engl J Med.* 2014; 370(17):403-11.
40. Fuster V. Stratified approach to health: integration of science and education at the right time for each individual. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(14):1627-9.
41. Safeer RS, Cooke CE, Keenan J. The impact of health literacy on cardiovascular disease. *Vasc Health Risk Manag.* 2006;2(4):457-64.
42. Andrade N, Alves E, Costa AR, Moura-Ferreira P, Azevedo A, Lunet N. Knowledge about cardiovascular disease in Portugal. *Rev Port Cardiol.* 2018;37(8):669-78.
43. Pereira H, Pinto FJ, Calé R, Pereira E, Marques J, Almeida M, et al. Stent for life in Portugal: this initiative is here to stay. *Rev Port Cardiol.* 2014;33(6):363-70.
44. Cardim N, Brito D, Rocha LL, Freitas A, Araújo C, Belo A, et al. The portuguese registry of hypertrophic cardiomyopathy: Overall results. *Rev Port Cardiol.* 2018;37(1):1-10.
45. Cecchi F, Olivetto I, Betocchi S, Rapezzi C, Conte MR, Sinagra G, et al. The Italian registry for hypertrophic cardiomyopathy: a nationwide survey. *Am Heart J.* 2005;150(5):947-54.
46. Lipshultz SE, Orav EJ, Wilkinson JD, Towbin JA, Messere JE, Lowe AM. Pediatric Cardiomyopathy Registry Study Group. Risk stratification at the time of diagnosis for children with hypertrophic cardiomyopathy: a report from the Pediatric Cardiomyopathy Registry Study Group. *Lancet* 2013;382(9908):1889-97.
47. Faxon DP, Burgess A. cardiovascular registries: Too much of good thing? *Circ Cardiovasc Interv.* 2016;9(4):e003866.
48. DelgadoV, Knuuti J, Plein S, Achenbach S, Bax JJ. The year in cardiology 2017: imaging. *Eur Heart J.* 2018;39(4):275-85.
49. Gripp EA, Oliveira GE, Feijó LA, Garcia MI, Xavier SS, Sousa AS. Global longitudinal strain accuracy for cardiotoxicity prediction in a cohort of breast cancer patients during anthracycline and/or trastuzumab treatment. *Arq Bras Cardiol.* 2018;110(2):140-50.
50. Kappetein AP, Head SJ, Genereux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the valve academic research consortium-2 consensus document. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;145(1):6-23.
51. Miyazaki Y, Modolo R, Abdelghani M, Tateishi H, Cavalcante R, Collet C, et al. Papel da avaliação aortográfica quantitativa da regurgitação aórtica por videodensitometria na orientação do implante da valva aórtica transcatereter. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(2):193-202.
52. Martins CN, Gontijo Filho B, Lopes RM, Silva FD. Mid- and longterm neo-aortic valve regurgitation after jatene surgery: Prevalence and risk factors. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(1):21-8.
53. Moller JE, Hillis GS, Oh JK, Seward JB, Reeder CS, Wright RS, et al. Left atrial volume: A powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *Circulation.* 2003;107(17):2207-12.
54. Meris A, Amigoni M, Uno H, Thune JJ, Verma A, Køber L, et al. Left atrial remodelling in patients with myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both: the VALIANT echo study. *Eur Heart J.* 2009;30(1):56-65.
55. Wong RC, Yeo TC. Left atrial volume is an independent predictor of exercise capacity in patients with isolated left ventricular diastolic dysfunction. *Int J Cardiol.* 2010;144(3):425-7.
56. Fontes-Carvalho R, Sampaio F, Teixeira M, Ruivo C, Ribeiro J, Azevedo A, et al. Left atrial deformation analysis by speckle tracking echocardiography to predict exercise capacity after myocardial infarction. *Rev Port Cardiol.* 2018;37(10):821-30.
57. Blume GG, Mcleod CJ, Barnes ME, Seward JB, Pellikka PA, Bastiansen PM, et al. Left atrial function: physiology, assessment, and clinical implications. *Eur J Echocardiogr.* 2011;12(6):421-30.
58. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB, et al. The seattle heart failure model: prediction of survival in heart failure. *Circulation.* 2006;113(11):1424-33.
59. O'Connor CM, Whellan DJ, Wojdyla D, Leifer E, Clare RM, Ellis SJ, et al. Factors related to morbidity and mortality in patients with chronic heart failure with systolic dysfunction: the HF-ACTION predictive risk score model. *Circ Heart Fail.* 2012;5(1):63-71.
60. Guazzi M, Bandera F, Ozemek C, Systrom D, Arena R. Cardiopulmonary exercise testing: what is its value? *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(13):1618-36.
61. Rodrigues JA, Prímola-Gomes TN, Soares LP, Leal TF, Nóbrega C, Pedrosa DL, et al. Exercício físico e regulação de cálcio intracelular em cardiomiócitos de ratos hipertensos. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(2):172-9.
62. Silva DV, Waclawovsky G, Kramer AB, Stein C, Eibel B, Grezzana GB, et al. Comparison of cardiac and vascular parameters in powerlifters and long-distance runners: comparative cross-sectional study. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(6):772-81.



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

Diagnóstico Precoce da Endocardite Infecciosa: Desafios para um Prognóstico Melhor

Early Diagnosis and Treatment in Infective Endocarditis: Challenges for a Better Prognosis

Daniely Iadocico Sobreiro,¹ Roney Orismar Sampaio,¹ Rinaldo Focaccia Siciliano,² Calila Vieira Andrade Brazil,¹ Carlos Eduardo de Barros Branco,¹ Antônio Sergio de Santis Andrade Lopes,¹ Flávio Tarasoutchi,¹ Tânia Mara Varejão Strabelli²

Unidade Clínica de Cardiopatias Valvares do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, SP – Brasil

Unidade de Controle de Infecção Hospitalar do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,² São Paulo, SP – Brasil

A endocardite infecciosa (EI), infecção microbiana do endotélio cardíaco ou vascular adjacente, continua sendo uma temida doença, apesar de sistematizações para o diagnóstico moderno datarem de 1885, por Osler.¹ Ainda que relativamente infrequente² com cerca de 3-10 casos por 100.000 pacientes/ano,³ a mortalidade persiste alta: mais de um terço dos pacientes falecem no primeiro ano após o diagnóstico.^{1,4} Somente o diagnóstico e terapêutica precoces, seja exclusivamente clínico ou associado à cirurgia cardíaca, podem interferir para reduzir essa elevada mortalidade.

A EI era mais frequente em jovens e adultos de meia idade com doença cardíaca reumática ou cardiopatias congênitas.³ Todavia, estudos recentes, demonstram significativa redução na incidência da EI nestes grupos, sobretudo em nações mais desenvolvidas.²

A EI está cada vez mais relacionada a portadores de prótese valvares, cateteres vasculares, dispositivos eletrônicos implantáveis, como marcapasso e cardiodesfibriladores^{5,6} e novos dispositivos cirúrgicos, como endopróteses valvares implantadas por cateter.² Além disso, devido ao envelhecimento populacional, mesmo no Brasil, observamos aumento da incidência nos idosos, sobretudo quando associado à comorbidades como diabetes (20%), insuficiência renal crônica (14%) e anemia (10%),⁵ havendo risco 4,6 vezes maior de EI, do que na população geral.^{5,6} Ao mesmo tempo, refletindo a mudança na epidemiologia, a incidência de infecção endocárdica por estafilococos vem aumentando progressivamente, inclusive, predominando em relação aos estreptococos em muitos centros.^{3,7}

O diagnóstico da EI baseia-se fundamentalmente nos critérios modificados da Universidade de Duke: a associação de sinais clínicos (como febre e sopro em portador de cardiopatia de

risco), positividade de hemoculturas por agentes etiológicos frequentes e alterações ecocardiográficas típicas (vegetação, abscesso perianular)⁴ apresentam alta sensibilidade (> 80%), principalmente em infecções em valvas nativas.^{4,6} No entanto, os critérios mostram uma menor precisão diagnóstica para o diagnóstico precoce na prática clínica, particularmente no grupo de pacientes, anteriormente relacionado, nos quais a incidência vem aumentando. O diagnóstico é desafiador, sobretudo, se a ecocardiografia é normal ou inconclusiva, como ocorre em até 30% dos casos,⁸ ou quando as hemoculturas são negativas.^{4,6}

Aliás, hemoculturas negativas ocorrem em cerca de 2% a 20% dos casos de endocardite. Causas habituais são: uso concomitante ou prévio de antibióticos e presença de microorganismo com crescimento lento ou de difícil detecção nas culturas de rotina. Destacam-se: *Coxiella burnetii*, espécies de *Bartonella* e fungos.⁴

A incidência de hemoculturas negativas tem sido reduzida³ com técnicas automatizadas de hemocultivo, sorologias específicas (*Coxiella sp*) e reação em cadeia de polimerase (PCR). Esses métodos² permitem a identificação direta de espécies bacterianas, especialmente em casos de difícil reconhecimento, auxiliando na precocidade do diagnóstico em relação aos métodos de cultura rotineiros.³ (Figura 1)

A imagem, particularmente a ecocardiografia, desempenha um papel fundamental no diagnóstico e no gerenciamento da EI.⁶ Técnica de escolha para investigação inicial, deve ser realizada rapidamente e persistindo a suspeita clínica na modalidade transtorácica, procede-se o estudo esofágico, com evidente aumento na acurácia do método.

Portadores de próteses e cateteres ou dispositivos necessitam frequentemente de avaliação pelo ecocardiograma transesofágico (ETE) haja vista as taxas de sensibilidade e especificidade serem entre 40-70% para o ecocardiograma transtorácico (ETT) e 85% para o ETE em valvas protéticas.⁸ A negatividade do ETE não exclui EI em pacientes com forte suspeita clínica. Assim, o exame deverá ser repetido em sete dias para esclarecimento diagnóstico, sempre que houver a possibilidade de EI.

O diagnóstico ecocardiográfico pode ser limitado por sombra acústica, imagens confundidoras, sobretudo em pós-operatórios, vegetação muito pequena ou ausência de vegetação.¹ Essas limitações levaram a um crescente interesse no uso de outras modalidades de imagem que venham a complementar a ecocardiografia.^{9,10}

Palavras-chave

Endocardite Bacteriana/mortalidade; Implante de Próteses; Cateteres; Marca-Passo Artificial; Diagnóstico por Imagem; Ecocardiografia.

Correspondência: Roney Orismar Sampaio •

Rua Comandante Garcia d'Avila, 412. CEP 05654-040, Morumbi, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: orismar@cardiol.br, sampaioroney@yahoo.com.br

Artigo recebido em 15/05/2018, revisado em 08/08/2018, aceito em 05/09/2018

DOI: 10.5935/abc.20180270

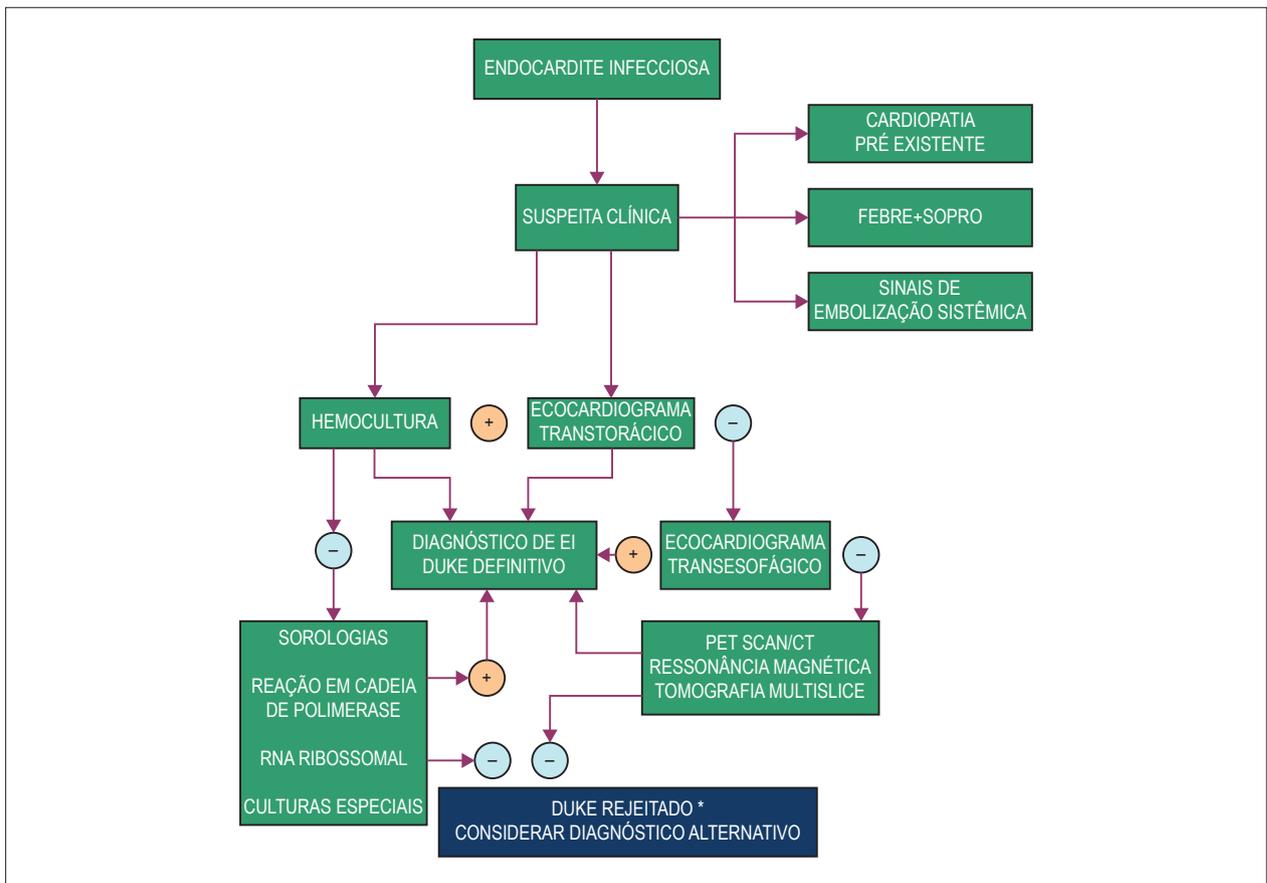


Figura 1 – Organograma para diagnóstico de endocardite infecciosa (EI). *casos possíveis de acordo com os critérios de Duke são todos aqueles que não se encaixam como definitivos ou rejeitados.

O ecocardiograma tridimensional transesofágico melhorou a avaliação de volumes e estruturas cardíacas, particularmente para melhor identificação de refluxos paraprotéticos. Está técnica tem se aprimorado e certamente será ainda mais útil em um futuro próximo.⁸

Outros métodos de imagem tem, igualmente, se mostrado promissores no auxílio de diagnóstico precoce em pacientes suspeitos de EI de difícil conclusão como: a tomografia computadorizada multislice (TCMS), a ressonância magnética e a tomografia com emissão de pósitrons (PET/CT).¹ A PET/CT, particularmente tem se mostrado importante, em casos de portadores de próteses valvares ou dispositivos cardíacos com mais de três meses de implante (Figura 1). Além do relevante potencial em detectar focos extracardíacos de infecção, malignidade, e outros tipos de inflamação.^{7,9}

Na avaliação da disfunção valvular protética, um estudo recente⁶ sugeriu que o TCMS pode ser equivalente ou superior à ecocardiografia para a demonstração de vegetações, abscessos, pseudoaneurismas e deiscência relacionados à prótese. Entretanto, há poucos estudos comparativos entre as duas técnicas e, portanto, o ecocardiograma persiste eleito como exame inicial na investigação.⁶ Assim, vale ressaltar, que mesmo as técnicas de imagens mais modernas, nem sempre são conclusivas ou esclarecem em definitivo a presença da

endocardite, particularmente nestes subgrupos de difícil diagnóstico, como os idosos e portadores de dispositivos/cateteres implantáveis.

Concluindo, o trinômio alta suspeição clínica, métodos microbiológicos e de imagens mantém-se essenciais na precocidade diagnóstica na EI. A inclusão de novos métodos de identificação microbiológica e de imagem, associadas a time multidisciplinar, envolvendo cardiologistas, infectologistas, especialistas em imagem, microbiologistas e outras especialidades, para casos específicos, como neurologistas são fundamentais neste cenário.⁶

Reforçamos que a mudança no curso do prognóstico da EI depende da rápida instituição de terapêutica dirigida, que por sua vez só é possível com a precocidade no diagnóstico.³ Merecem especial atenção, subgrupos de alto risco como idosos e portadores de material protético implantado, cujo atraso diagnóstico tem suscitado maior mortalidade. Assim, futuras diretrizes devem considerar a inclusão destas novas técnicas no diagnóstico da EI.²

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Sampaio RO; obtenção de dados: Sobreiro DI, Brazil CVA; análise e interpretação dos dados: Sobreiro DI, Siciliano RF, Brazil CVA; redação do

manuscrito: Sobreiro DI, Sampaio RO, Siciliano RF, Lopes ASSA, Branco CEB; revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Sampaio RO, Tarasoutchi F, Strabelli TMV.

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. Thuny F, Grisoli D, Habib G, Raoult D. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives. *Lancet*. 2012;379(9619):965-752.
2. Ambrosioni J, Hernandez-Meneses MH, Tellez H, Pericas J, Falces Vidal B, Talosana JM. The changing epidemiology of infective endocarditis in the twenty-first century. *Curr Infect Dis Rep*. 2017;19(5):21.
3. Cahill TJ, Baddour LM, Habib G, Hoen B, Salaun E, Peterson GB. Challenges in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(3):325-44.
4. Liesman RM, Pritt B, Maleszewski JJ, Patel R. Laboratory diagnosis of infective endocarditis. *J Clin Microbiol*. 2017;55(9):2599-608.
5. Durante-Mangoni E, Bradley S, Selton Suty C, Trepodi MK, Barsic B, Bouza E, et al. Current features of infective endocarditis in elderly patients. *Arch Intern Med*. 2008;168(19):2095-103.
6. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015;36(44):3075-128.
7. Siciliano RF, Randi BA, Gualandro DM, Sampaio RO, Bittencourt MS, da Silva Pelaez CE, et al. Early-onset prosthetic valve endocarditis definition revisited: Prospective study and literature review. *Int J Infect Dis*. 2018;67:3-6.
8. Afonso L, Kottam A, Reddy V, Penumetcha A. Echocardiography in infective endocarditis: state of the art. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19(12):127.
9. Mahmood M, Kendi AT, Ajmal S, et al. A meta-analysis of 18 FDG PET/CT in the diagnosis of infective endocarditis. *J Nucl Med*. 2017 Mar 1;230:324-6.
10. Juneau D, Golfam M, Hazra S, Zukur LS, Gras S, Redpath L. Positron emission tomography and single photon emission computed tomography imaging in the diagnosis of cardiac implantable device infection. *Molecular Imaging for the diagnosis of infective endocarditis: A systematic literature review and meta-analysis*. *Int J Cardiol*. 2017;10(4):e005772.



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

Caso 1/2019 - Homem de 51 Anos com Hipertensão Arterial, Dissecção de Aorta e Insuficiência Valvar Aórtica, Além de Insuficiência Cardíaca de Curso não Alterado após Intervenção Cirúrgica

Case 1/2019 – A 51-year-old Man with Arterial Hypertension, Aortic Dissection and Aortic Valve Regurgitation, in addition to Heart Failure with Unchanged Clinical Course After Surgical Intervention

Desiderio Favarato e Vera Demarchi Aiello^{ID}

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

Paciente masculino de 51 anos, hipertenso, ex-fumante, foi transferido para tratamento de dissecção da aorta torácica e insuficiência cardíaca.

Após período de três semanas de dor torácica com intensidade progressivamente mais intensa e acompanhada de dispneia, sudorese e vômitos, foi internado em Hospital da sua cidade.

Na internação estava com pressão arterial elevada e foi feito o diagnóstico de dissecção de aorta torácica. Recebeu medicação anti-hipertensiva e betabloqueadora. No quinto dia foi transferido para o InCor para tratamento. Nesse momento estava assintomático.

O exame físico (14 junho de 2012) estava em bom estado geral, descorado ++/4+, aumento de pressão venosa jugular, frequência cardíaca de 80 bpm, pressão arterial 80 x 60 mmHg; pulmões livres; a ausculta cardíaca revelou bulhas rítmicas e sopro diastólico ++++ em borda esternal esquerda, abdome sem alterações, membros inferiores sem edema e pulsos palpáveis e simétricos.

Os exames laboratoriais (14 junho de 2012) revelaram – hemoglobina 15,9 g/dL, hematócrito 49%, leucócitos 10.080/mm³ (neutrófilos 64%, eosinófilos 7%, linfócitos 21% e monócitos 8%), plaquetas 232.000/mm³; CKMB 1,33 ng/mL, troponina I 0,106 ng/mL, ureia 38 mg/dL, creatinina 0,94 mg/dL, sódio 137 mEq/L, potássio 4,2 mEq/L, TAP (INR) 1,1, relação de tempos TTPA 0,78; AST 30 U/L; ALT 61 U/L; gama-GT 116 U/L; fosfatase alcalina 81 U/l, sorologia para hepatites B e C e para HIV negativas.

Eletrocardiograma (ECG) (16 junho de 2012): ritmo sinusal, sobrecarga de átrio esquerdo e do ventrículo esquerdo com “strain”. (Figura 1)

Palavras-chave

Hipertensão; Insuficiência da Valva Aórtica; Aneurisma Aórtico/cirurgia; Aneurisma Dissecante/cirurgia; Insuficiência Cardíaca.

Editor da Seção: Alfredo José Mansur (ajmansur@incor.usp.br)

Editores Associados: Desiderio Favarato (dlcfavarato@incor.usp.br)

Vera Demarchi Aiello (anpvera@incor.usp.br)

Correspondência: Vera Demarchi Aiello •

Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, subsolo, bloco I, Cerqueira César.
CEP 05403-000, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: demarchi@cardiol.br, anpvera@incor.usp.br

DOI: 10.5935/abc.20190013

O ecocardiograma (17 junho de 2012) revelou – aorta 37 mm; átrio esquerdo 48 mm; espessura de septo e parede posterior 9 mm; ventrículo esquerdo 87/78 mm; fração de ejeção 22%; havia hipertrofia excêntrica com hipocinesia difusa; insuficiência mitral moderada; insuficiência aórtica acentuada; foi observada dissecção de aorta ascendente com início de falsa luz a 25 mm do plano valvar. As medidas da aorta nos diferentes níveis foram: seio aórtico 37mm, junção sinotubular 46 mm, aorta ascendente 67 mm e arco aórtico 34 mm.

A radiografia de tórax posteroanterior (PA) (18 junho de 2012) mostrou: campos pulmonares normais, aorta com imagem sugestiva de aneurisma, área cardíaca aumentada (Figura 2).

A cinecoronariografia não revelou lesões coronárias. As pressões foram: aorta (sist/diast/média) 100/50/67 mmHg e do ventrículo esquerdo (Sist/diast inicial/diast final) 100/10/20 mmHg. O ventrículo esquerdo apresentava hipocinesia difusa. Havia insuficiência aórtica acentuada e aneurisma de aorta ascendente com imagem sugestiva de dissecção (Figura 3).

O paciente foi submetido à cirurgia para correção de dissecção de aorta ascendente com interposição de tubo de Dacron e à plástica de valva aórtica (19 junho de 2012). O pós-operatório foi sem complicações e o paciente recebeu alta no nono dia após a cirurgia.

Quase um mês após a alta (11 julho de 2012) procurou atendimento médico de urgência por piora da dispneia, atribuída à não aderência à medicação prescrita.

O exame físico (11 julho de 2012) revelou frequência cardíaca 60 bpm, pressão arterial 80 x 60 mmHg; pulmões livres; ausculta cardíaca normal, abdome sem alterações; membros inferiores sem edema e sem sinais de trombose venosa profunda, pulsos normais.

Os exames laboratoriais (18 julho de 2012) revelaram hemoglobina 10,7 g/dL, hematócrito 32%, leucócitos 9.750/mm³ (bastões 1%, segmentados 69%, eosinófilos 8%, basófilos 3%, linfócitos 14%, monócitos 5%), plaquetas 443.000/mm³, proteína C reativa 65,05 mg/L, ureia 29 mg/dL, creatinina 0,90 mg/dL, sódio 130 mEq/L, potássio 4,8 mEq/L, magnésio 1,70 mEq/L, BNP 1280 pag./mL, lactato venoso 21 mg/dL, gasimetria venosa: pH 7,38, pCO₂ 48 mmHg, pO₂ 34,9 mmHg, saturação de O₂ 53,8%, bicarbonato 26,5 mEq/L, excesso de bases 2 mEq/L.

Culturas de sangue, urina e pontas de cateter foram negativas.

Um mês após esse episódio novamente foi trazido à emergência (11 agosto de 2012) com dispneia aos mínimos esforços, ortopneia e oligúria por dois dias, negou tosse, febre,

Correlação Anatomoclínica

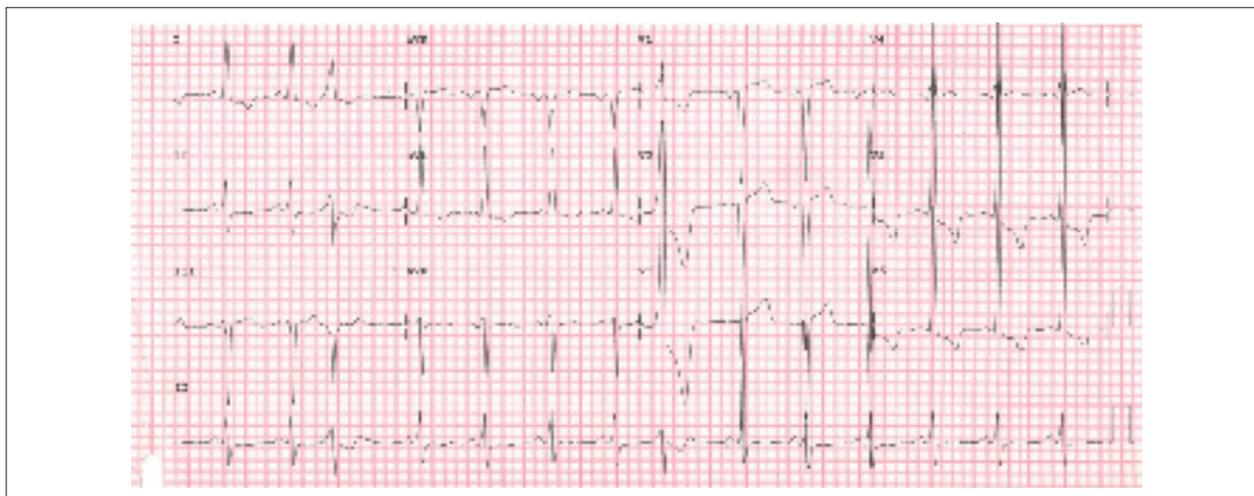


Figura 1 – ECG: sobrecarga atrial e de ventrículo esquerdo, esta com "strain".



Figura 2 – Radiografia de tórax: alargamento de mediastino, sugestivo de aneurisma de aorta e cardiomegalia.

coriza ou diarreia; dor torácica ou palpitação. Referiu uso correto das medicações e restrição hidrossalina.

O exame físico de entrada revelou pressão arterial 80x60 mmHg, frequência cardíaca 102 bpm, pulsos finos e diminuição da perfusão periférica; pulso venoso jugular presente; bulhas rítmicas, presença de terceira bulha, sopro sistólico mitral +++/6+, sopro sistólico tricúspide +++/6+ e sopro sistólico aórtico +++/6+; abdome – fígado palpado a 5 cm do rebordo costal direito; pulsos de membros inferiores palpáveis e simétricos.

Foram iniciados dobutamina, vasodilatador e diurético intravenosos, além dos antibióticos vancomicina e meropenem.

Os exames laboratoriais (11 agosto de 2012) revelaram: hemoglobina 9,2 g/dL, hematócrito 31%, leucócitos 12.980/mm³ (neutrófilos 74%, eosinófilos 1%, basófilos 1%, linfócitos 19%, monócitos 5%), plaquetas 395.000/mm³, proteína C reativa 79,58 mg/dL, ureia 55 mg/dL, creatinina 1,26 mg/dL, sódio

135 mEq/L, potássio 5,1 mEq/L, TAP (INR) = 1,2, TTPA (rel) = 0,97, lactato venoso 55 mg/dL

A radiografia de tórax revelou congestão pulmonar e cardiomegalia.

O ecocardiograma (13 agosto de 2012) revelou as seguintes medidas: aorta 41 mm; átrio esquerdo 50 mm; ventrículo direito 35 mm; septo 9 mm; parede posterior 10 mm; ventrículo esquerdo 86 mm; fração de ejeção 20%; ventrículo esquerdo hipertrófico e com hipocinesia difusa; ventrículo direito com hipocinesia moderada; insuficiência mitral acentuada; valva aórtica normal; valva pulmonar com sinais indiretos de hipertensão pulmonar; pressão estimada de 43 mmHg e presença de tubo de Dacron em aorta.

O ecocardiograma transesofágico (16 agosto de 2012) acrescentou a presença de insuficiência tricúspide acentuada e não foram observadas imagens sugestivas de trombos ou vegetações.

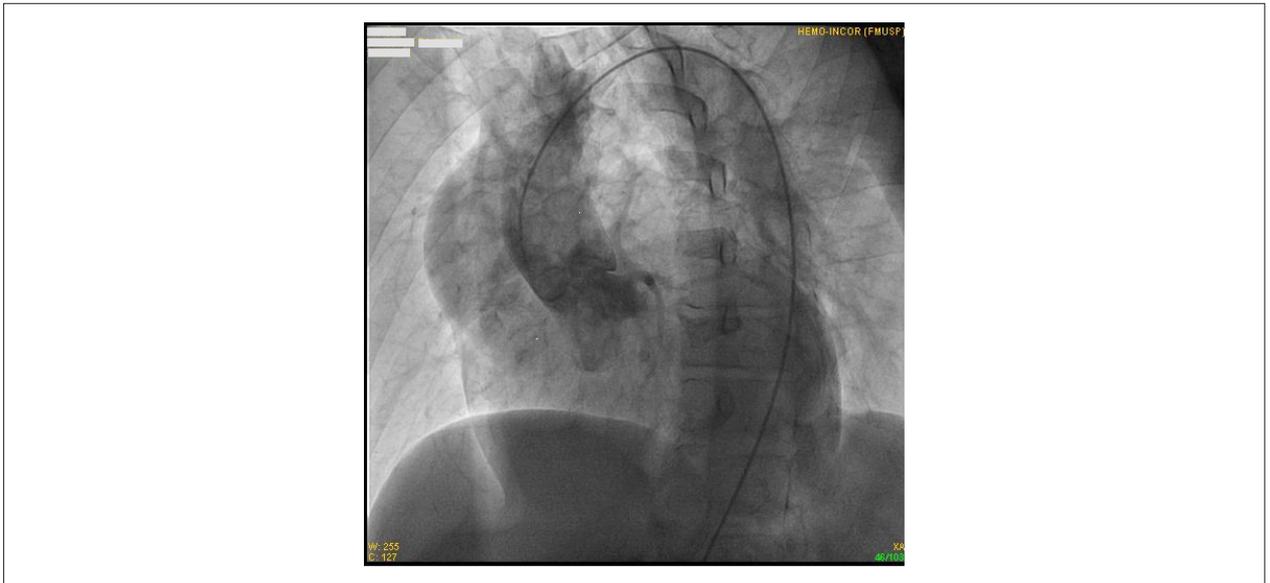


Figura 3 – Aortografia. Aneurisma de aorta ascendente com dissecção e cateter na luz verdadeira.

O exame laboratorial do dia 12 de agosto revelou queda da hemoglobina para 7,7 g/dL e sem sangramento evidente, e foi solicitada endoscopia digestiva alta, a qual não revelou alterações.

A ultrassonografia com Doppler de membros inferiores por suspeita de tromboembolismo pulmonar (disfunção recente de VD), não revelou sinais de trombose.

Realizou tomografia de tórax que identificou consolidação pequena em base direita, com derrame pleural à direita.

Evoluiu com choque refratário, apesar do uso de antibióticos. O derrame pleural à direita foi puncionado sendo caracterizado transudato.

Todas as hemoculturas e uroculturas foram negativas. Necessitou de intubação orotraqueal para suporte ventilatório no dia 29 agosto de 2012, evoluindo com necessidade crescente de noradrenalina, e os antibióticos foram substituídos por daptomicina, micafungina, rifampicina.

A reavaliação laboratorial (04 setembro de 2012) revelou: hemoglobina 10g/dL, hematócrito 33%, leucócitos 5.450/mm³ (neutrófilos 85%, linfócitos 10% e monócitos 5%), plaquetas 313.000/mm³, Proteína C reativa 221,38 mg/L, ureia 44 mg/dL, creatinina 2,21 mg/dL, fósforo 2,2 mg/dL, magnésio 1,6 mEq/L,

O paciente continuou em choque e faleceu (04 setembro de 2012).

Aspectos clínicos

Trata-se de paciente masculino, que apresentou quadro de dissecção de aorta ascendente, e que mesmo após cirurgia de correção da dissecção evoluiu com quadro de insuficiência cardíaca grave e faleceu.

O Registro Internacional da Dissecção Aguda de Aorta encontrou em pacientes de dissecção de aorta ascendente idade superior ao do paciente, 61 anos; a maioria do sexo masculino (63%). Quanto às doenças relacionadas à dissecção foram:

síndrome de Marfan (6,7%), hipertensão (69,3%), aterosclerose (24,4%), aneurisma de aorta previamente conhecido (12,4%), dissecção aórtica prévia (3,9%) e *diabetes mellitus* (4,3%). Ainda, 15,9% tinham história de cirurgia cardíaca prévia e causa iatrogênica em 4,8% (1,7% cinecoronariografias e 3,1% após cirurgia cardíaca).¹ A atualização de 2015 do mesmo registro com número dez vezes maior de pacientes, mostrou aumento da hipertensão arterial (75,5%) e queda da presença de Marfan (4,5%), aterosclerose (19,6%) e cirurgia cardíaca prévia (10,6%).²

Testes genéticos podem ser feitos na presença de aneurisma de aorta em pacientes mais jovens. As síndromes relacionadas ao aneurisma de aorta são as síndromes de Marfan, de Loeys-Dietz, Ehler-Danlos, da cútis laxa e aquela relacionada a defeito do fator de crescimento transformador beta (TGFB).

Classicamente as alterações genéticas encontradas na síndrome de Marfan estão relacionadas ao gene da fibrilina-1.³ As alterações ao exame físico envolvem alterações oculares (miopia, ectopia lentis, e risco de descolamento de retina), esqueléticas (crescimento exagerado e frouxidão de articulações, crescimento exagerado das extremidades) e alterações cardiovasculares (dilatação de aorta ao nível dos seios de Valsalva, predispondo à dissecção). No caso atual não temos descrição dessas alterações fenotípicas que possam sugerir tal diagnóstico.

A síndrome de Loeys-Dietz inclui várias manifestações semelhantes àsquelas da Síndrome de Marfan, contudo incluem-se hipertelorismo, úvula larga ou bifida, fenda palatina e tortuosidade arterial generalizada, aneurismas e dissecção arterial. Geralmente não tem aumento de extremidades e alterações oculares.⁴ Como para a síndrome de Marfan, não temos no presente caso evidências que sugiram tal diagnóstico.

A síndrome de Ehler-Danlos caracteriza-se por fragilidade do tecido conectivo e as manifestações ocorrem na pele

Correlação Anatomoclínica

(hiperelasticidade, cicatrizes atróficas e equimoses fáceis), articulações (hipermotilidade, luxações frequentes e artralguas) e vasos (aneurismas e roturas espontâneas de vasos). A forma vascular, na qual a dissecção ocorre mais frequentemente, se dá por mutação no gene da cada alfa-1 do colágeno tipo III, com substituição silenciadora que leva à substituição da glicina na cadeia do colágeno.⁵

Também não temos evidências clínicas de tais alterações no presente caso.

Estudo mais recente revelou alteração de painel de genes em 25% dos pacientes com aneurismas de aorta.⁶

O que se deve levar em conta é que ainda hoje o critério para indicação de tratamento cirúrgico preventivo da rotura continua sendo o diâmetro do aneurisma, 50 mm.

No caso atual a hipertensão arterial estava presente e deve ter tido importante papel no desenvolvimento de aneurisma torácico e na sua rotura. Estudos de biomecânica revelam que para a hipertensão levar ao desenvolvimento de aneurisma deve haver concomitante falha na composição e manutenção da matriz extracelular e de receptores de membrana. Com isso há prejuízo da transdução das tensões mecânicas em resposta de sinalização celular.^{7,8}

Quanto à evolução desfavorável do paciente após a cirurgia deve-se à provável longa evolução de aneurisma de aorta com insuficiência valvar aórtica que levou à dilatação e disfunção acentuada do ventrículo esquerdo, as quais em estados muito tardios não sofrem regressão ou alívio a despeito da cirurgia de troca valvar e caminham para insuficiência

cardíaca progressiva. O ECG revelou sobrecarga ventricular esquerda com “strain” e o ecocardiograma demonstrou grande dilatação e acentuada disfunção de ventrículo esquerdo.

A diretriz Europeia de Cardiologia e Cirurgia Torácica recomenda cirurgia de troca valvar em pacientes com dilatação de aorta ou insuficiência aórtica acentuada com sintomas. Nos pacientes assintomáticos, tal recomendação aparece, se houver redução da fração de ejeção (<50%) ou dilatação ventricular (diâmetro diastólico >70 mm ou diastólico > 50 mm).⁹ O paciente apresentava graus de dilatação (diâmetro diastólico 87 mm e sistólico 78 mm) e disfunção ventricular (fração de ejeção de 22%) muito além dos preconizados para indicação de cirurgia de troca valvar.

Essa é a explicação mais plausível da má evolução. (Dr. Desiderio Favaratto)

Hipóteses diagnósticas: Aneurisma de aorta torácica, insuficiência valvar aórtica crônica, dissecção de aorta. Etiologia: hipertensão arterial e doença da matriz extracelular da aorta. Quadro final: choque cardiogênico por cardiopatia valvar. (Dr. Desiderio Favaratto)

Necrópsia

O coração pesou 890g, com aumento acentuado do volume e dilatação de todas as câmaras, predominantemente dos ventrículos (Figura 4). As valvas atrioventriculares não mostravam anormalidades. A valva aórtica exibia espessamento da borda livre das semilunares, com aspecto de não coaptação central, compatível com insuficiência valvar (Figura 5).

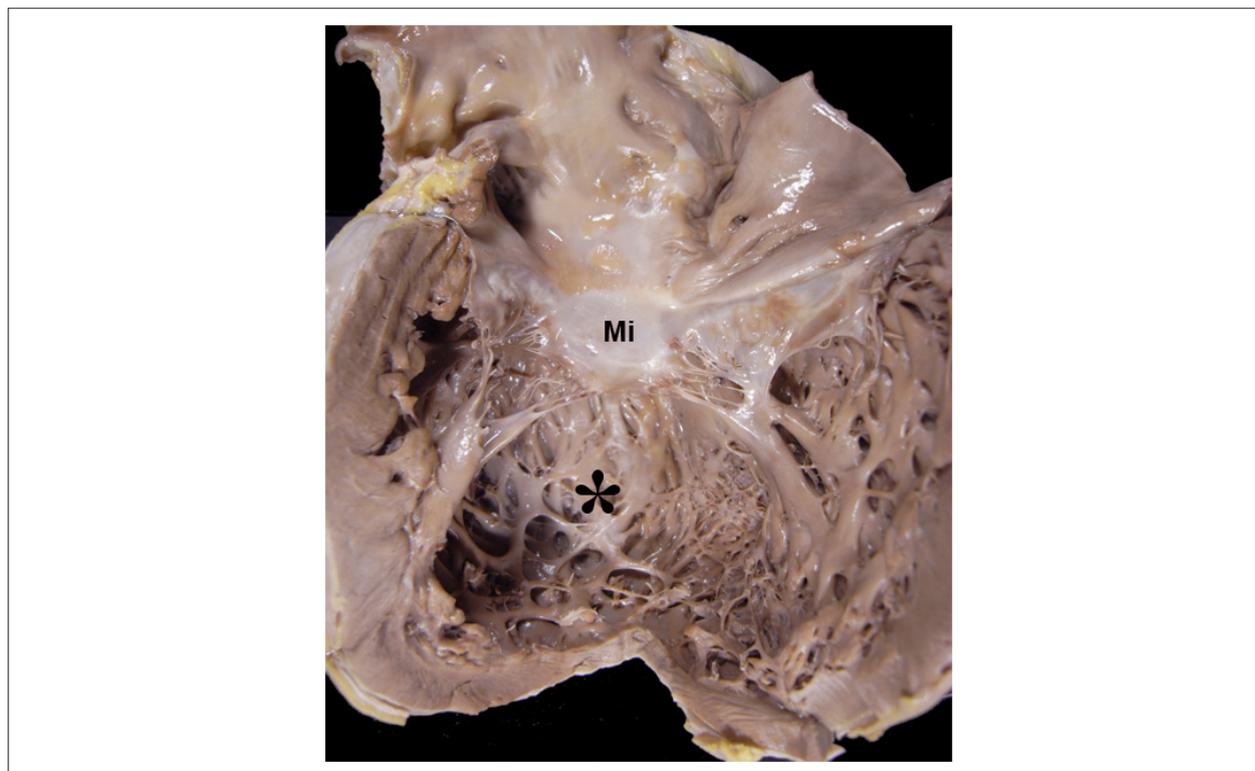


Figura 4 – Aspecto macroscópico das câmaras cardíacas esquerdas abertas, com dilatação acentuada do ventrículo esquerdo (asterisco); Mi: valva mitral.

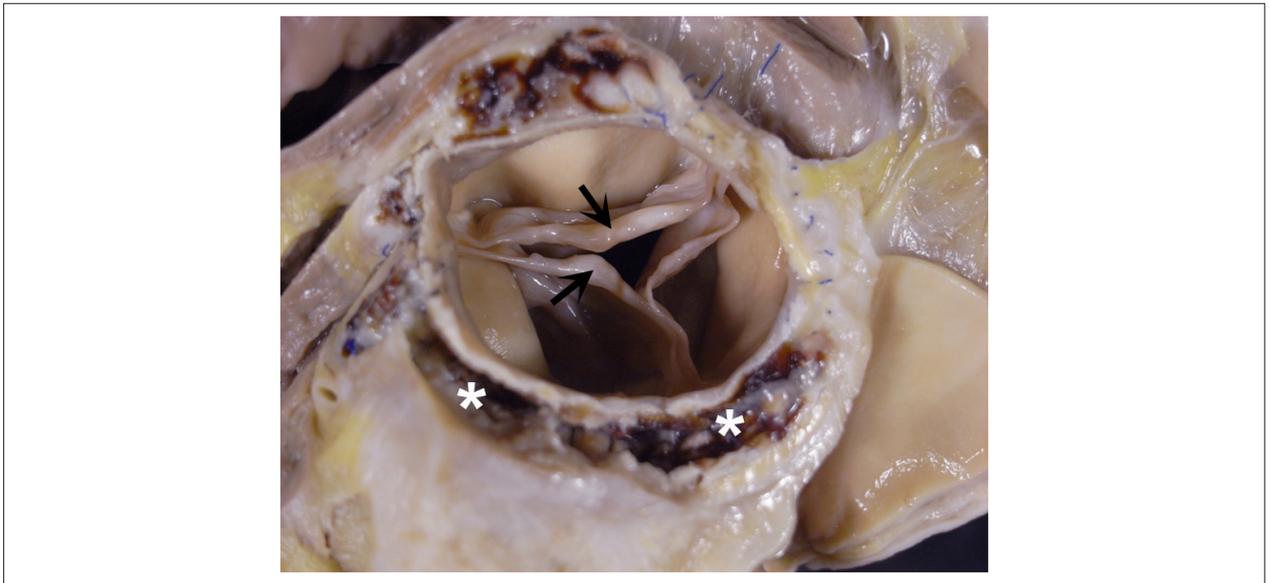


Figura 5 – Valva aórtica vista por sua face arterial. Nota-se espessamento da borda livre dos folhetos semilunares (setas) e falta de coaptação central. Ao redor da aorta há lesão cavitada multiloculada (asteriscos), de onde saiu material pastoso.

Um tubo corrugado substituía a parte da aorta ascendente e estava suturado logo acima da junção sinotubular aórtica (Figura 6). Ao redor da área de junção entre aorta ascendente e a massa ventricular, notamos cavitação de limites irregulares preenchida parcialmente por material liquefeito, de coloração castanho-amarelada (Figura 5). Havia ainda lesão deprimida circular da íntima aórtica, com 1,5cm de diâmetro, logo abaixo da emergência das artérias renais. Os pulmões mostravam áreas vinhasas de condensação do parênquima, de formato triangular aos cortes. Havia sinais de congestão visceral generalizada, além de ascite (700 ml) e derrame pleural bilateral (200 ml em cada hemitórax).

O exame histológico demonstrou acúmulo de material mucóide na túnica média em toda a aorta, além de ruptura focal de fibras elásticas na lesão deprimida descrita na aorta abdominal (Figura 7). O estudo anatomopatológico da lesão cavitada peri-aórtica revelou inflamação mista, com restos celulares necróticos e polimorfonucleares neutrófilos, em meio a fios de sutura e outros materiais sintéticos (Figura 8). A pesquisa de bactérias e de fungos foi negativa neste local. A valva aórtica mostrava espessamento fibroso de sua borda. Havia congestão passiva crônica visceral, com necrose centrolobular hepática; as lesões vinhasas pulmonares correspondiam a infartos recentes. (Dra. Vera Demarchi Aiello)

Diagnósticos anatomopatológicos

- Estado pós-correção cirúrgica de dissecção aguda da aorta ascendente
- Lesão cavitada peri-aórtica com reação inflamatória mista, sem identificação de agentes infecciosos
- Dissecção intramural localizada em aorta abdominal
- Insuficiência valvar aórtica
- Infartos pulmonares recentes

Causa mortis: Insuficiência cardíaca congestiva com choque terminal (Dra. Vera Demarchi Aiello)

Comentários

A dissecção aórtica é uma doença grave, que costuma estar associada à hipertensão arterial sistêmica e tem como achado morfológico a delaminação da parede do vaso, com orifício intimal dito “de entrada” localizado em geral na aorta ascendente, e criação de uma falsa luz. Esta pode estender-se até a túnica adventícia e chegar à ruptura, com sangramento maciço para uma cavidade (pericárdica, pleural ou abdominal). Quando a dissecção não se rompe, em geral existe um orifício chamado de “re-entrada”, localizado mais distalmente na luz aórtica, em geral na aorta descendente.

Histologicamente nota-se a presença de acúmulos de glicosaminoglicanos na túnica média, por vezes sob forma dos chamados “lagos mucóides”,¹⁰ além da rarefação e fragmentação de fibras elásticas e diminuição de colágeno no terço externo da parede aórtica, levando à fraqueza desta parte da parede.

Além da ruptura, são complicações a isquemia de múltiplos órgãos pelo roubo de fluxo na falsa luz e a insuficiência da valva aórtica, por desabamento de sua inserção quando o orifício de dissecção está nas proximidades.

No caso em questão, a dissecção se limitava à aorta ascendente, que foi substituída por tubo sintético. Apesar de existir referência a valvoplastia aórtica na cirurgia, o paciente evoluiu com insuficiência cardíaca congestiva, provavelmente em consequência da insuficiência valvar remanescente, esta não detectada ao ecocardiograma possivelmente por alterações hemodinâmicas (paciente em choque). Este quadro foi o responsável pela má evolução pós-operatória tardia.

Correlação Anatomoclínica

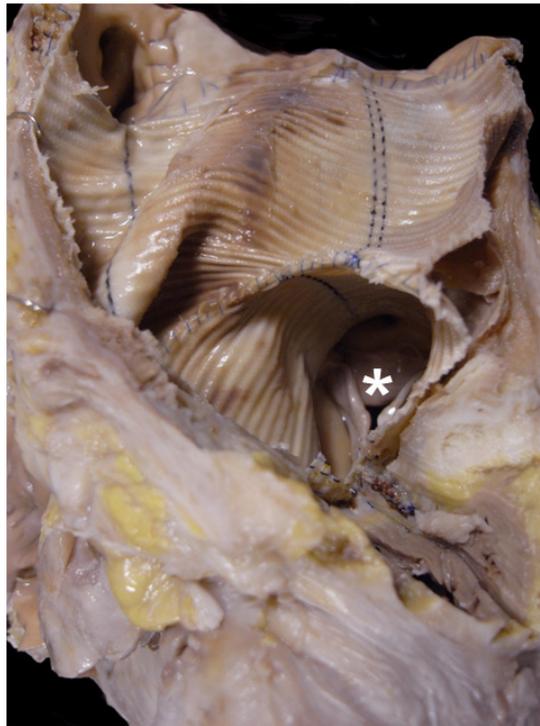


Figura 6 – Aspecto macroscópico do tubo sintético corrugado que substituiu a aorta ascendente. Ao fundo, a valva aórtica (asterisco).

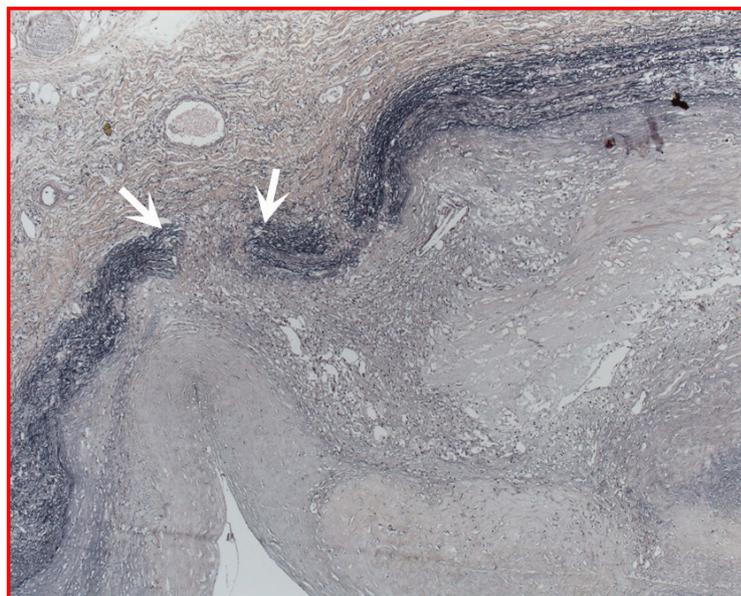


Figura 7 – Fotomicrografia da parede aórtica ao nível da lesão deprimida descrita na aorta abdominal. Nota-se ruptura (entre setas) das fibras elásticas (feixes de cor preta) da túnica média, caracterizando dissecação intramural localizada. Coloração de Verhoeff para fibras elásticas, aumento da objetiva 5X.

O achado de lesão cavitada na raiz da aorta, relacionada às suturas e com conteúdo líquido de aspecto purulento, poderia

significar infecção local, porém não detectamos microorganismos histologicamente. **(Dra. Vera Demarchi Aiello)**

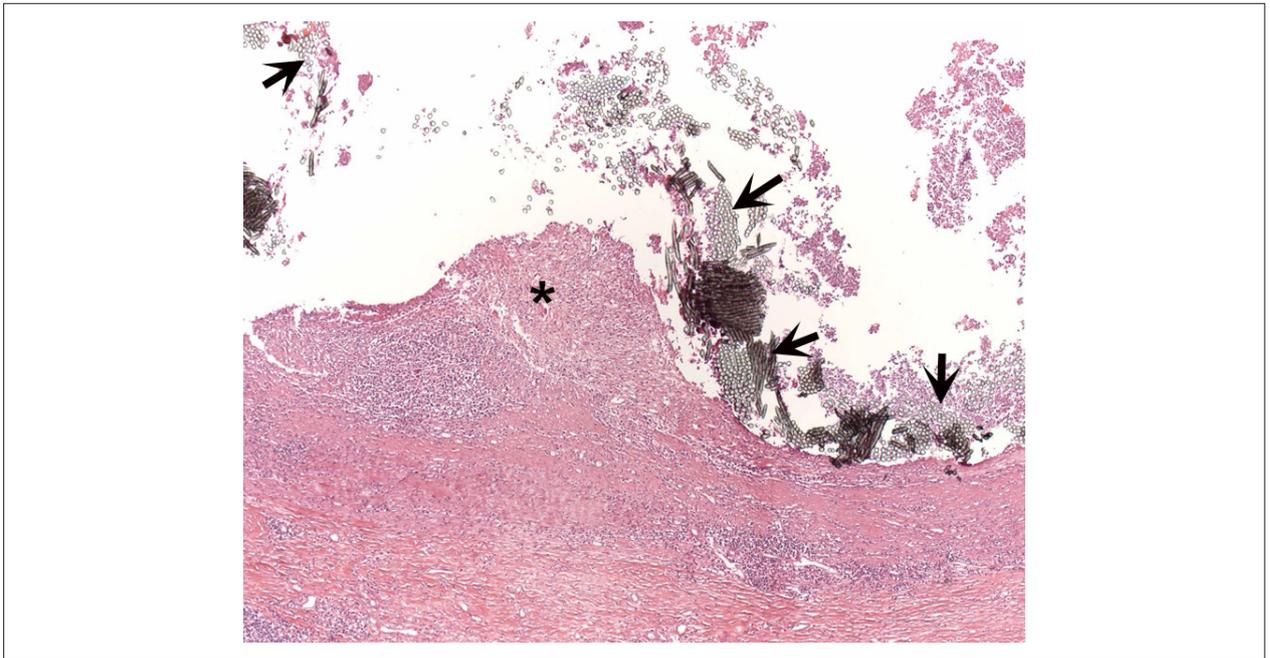


Figura 8 – Fotomicrografia da parede da lesão cavitada descrita na raiz da aorta. Há acúmulos de polimorfonucleares neutrófilos (asterisco), em meio a tecido sintético e fios de sutura (setas). Coloração pela hematoxilina-eosina, aumento da objetiva 10X.

Referências

- Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, Bruckman D, Karavite DJ, et al. The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *JAMA*. 2000;283(7):897-903.
- Pape LA, Awais M, Woznicki EM, Suzuki T, Trimarchi S, Evangelista A, et al. Presentation, Diagnosis, and Outcomes of Acute Aortic Dissection. 17-year Trends from the International Registry of Acute Aortic Dissection. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(4):350-8.
- Sakai LY, Kenee DR, Renard M, De Backer J. FBN1: The disease-causing gene for Marfan Syndrome and other genetic disorders. *Gene* 2016;591;1(1):279-91.
- Loeys BL, Dietz HC. Loeys-Dietz syndrome 2008 Feb 28 [updated 2018 Mar 1]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018 [Cited in 2018 Oct 23]. Available from: <https://ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1133/>
- Frank M, Albuisson J, Ranque B, Golmard L, Mazzella JM, Bal-Theoleyre L, et al. The type of variants at the COL3A1 gene associates with the phenotype and severity of vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2015;23(12):1657-64.
- Ziganshin BA, Bailey AE, Coons C, Dykas D, Charilaou P, Tanriverdi LH, et al. Routine genetic testing for thoracic aortic aneurysm and dissection in a clinical setting. *Ann Thorac Surg*. 2015;100(5):1604-12.
- Milewicz DM, Guo DC, Tran-Fadulu V, Lafont AL, Papke CL, Inamoto S, et al. Genetic basis of thoracic aortic aneurysms and dissections: focus on smooth muscle cell contractile dysfunction. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2008;9(1):283-302.
- Humphrey JD, Milewicz DM, Tellides G, Schwartz MA. Cell biology. dysfunctional mechanosensing in aneurysms. *Science*. 2014;344(6183):477-9
- Falk V, Baumgarten H, Bax JJ, De Bonis MM, Hamm C, Holm PJ, et al. for the Task Force for the Management of Valvular Heart Disease. 2017 ESC/EACTS Guidelines for Management of Valvular Heart Disease. *Eur J Cardio-Thoracic Surg*. 2017;52(4):616-64
- Halushka MK, Angelini A, Bartoloni G, Basso C, Batoroeva L, Bruneval P, et al. Consensus statement on surgical pathology of the aorta from the Society for Cardiovascular Pathology and the Association For European Cardiovascular Pathology: II. Noninflammatory degenerative diseases - nomenclature and diagnostic criteria. *Cardiovasc Pathol*. 2016; 25(3):247-57.



Grande Fístula Bilateral da Artéria Coronária: 10 anos de Seguimento em Tratamento Clínico

Large Bilateral Coronary Artery Fistula: 10-year follow-up in Clinical Treatment

Rodrigo Melo Kulchetski,¹ Luka David Lechinewski,² Luciana Oliveira Cascaes Dourado,¹ Whady Armino Hueb,¹ Luiz Antonio Machado César¹

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP),¹ São Paulo, SP – Brasil
Hospital da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Curitiba,² Curitiba, PR – Brasil

Relatamos a evolução de 10 anos de uma paciente assintomática, com grande fístula bilateral da artéria coronária-artéria pulmonar em que foi optado por tratamento clínico. Publicado anteriormente,¹ o relato reforça a necessidade de individualização do tratamento em pacientes portadores de fístulas coronárias moderadas.

Relato de Caso

Paciente do sexo feminino, 59 anos, com diagnóstico de grande fístula bilateral coronário-pulmonar em 2007, assintomática, sendo investigada após achado de sopro cardíaco em exame de rotina. Na ocasião, foi optado por tratamento conservador. À ausculta cardíaca apresentava sopro sistodiastólico mais audível em borda esternal esquerda alta, com componente mais audível na sístole. Não havia outros achados no exame físico cardiológico ou mesmo no exame segmentar geral.

A paciente não apresentava comorbidades na ocasião, exceto história de tabagismo prévio (10 anos-maço). Na evolução, em acompanhamento ambulatorial anual, apresentou diagnósticos de dislipidemia, intolerância à glicose e depressão. Na última consulta, em 2017, a paciente se mostrava assintomática. Fazia uso de atenolol 25 mg/dia, metformina 850 mg/dia, atorvastatina 20 mg/dia e sertralina 50 mg/dia.

Os exames realizados após 10 anos de seguimento foram comparados com os do momento do diagnóstico. O ecocardiograma atual revelou coronária direita (CD) com 4 mm de diâmetro na origem e 7 mm no terço médio; o tronco da coronária esquerda (TCE) com 8 mm. Notou-se trajeto fistuloso com fluxo tortuoso comunicando ambas as coronárias com o tronco pulmonar, e sem a presença de hiperfluxo pulmonar. Além disso, observou-se a evolução da insuficiência mitral, agora, de grau importante. A Tabela 1 demonstra os parâmetros ecocardiográficos durante o acompanhamento.

Palavras-chave

Fístula Arterio-Arterial/diagnóstico; Angiografia Coronária; Diagnóstico por Imagem; Cintilografia; Anomalias dos Vasos Coronários; Insuficiência da Valva Mitral; Isquemia Miocárdica.

Correspondência: Rodrigo M. Kulchetski •

Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 44 andar AB, Unidade Clínica de Coronariopatia Crônica. CEP 05403-000, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: r.kulchetski@hc.fm.usp.br, r.kulchetski@gmail.com

Artigo recebido em 19/03/2018, revisado em 02/07/2018, aceito em 02/07/2018

DOI: 10.5935/abc.20180267

A cintilografia miocárdica com dipiridamol e 99mTecnécio sestamibi não mostrou alterações de perfusão, assim como exames prévios realizados em 2007 e 2011. O teste ergoespiométrico em esteira rolante (Balke modificado 3,4 mph), com duração de 7 minutos e 38 segundos, foi máximo (109% da FC máxima), com VO₂ pico atingido de 22,4 mL/kg/min (87% VO₂ predito).

A angiotomografia das artérias coronárias foi realizada em 2017 e a comparação com o exame de 2007 pode ser visualizada na Figura 1. Persiste o achado de fístula sistemicopulmonar, da CD+ DA com o tronco da artéria pulmonar, descrito como presença de ramo calibroso emergindo da origem da coronária direita, de trajeto tortuoso, contornando anteriormente o tronco pulmonar e comunicando com o terço proximal da descendente anterior. Apresenta ponto de comunicação com o tronco pulmonar, associado a dois aneurismas no seu trajeto, medindo 19 x 16 mm e 14 x 13 mm. Não há dilatação pulmonar ou outros sinais sugerindo repercussão hemodinâmica. Escore total de cálcio coronariano de 246 (Agatston), percentil 99 para a faixa etária e sexo, e ausência de redução luminal coronariana significativa.

Discussão

As fístulas coronárias (FC), comunicações anormais entre uma ou mais artérias coronárias com alguma estrutura cardíaca ou torácica, geralmente congênitas,² apresentam prevalência de 0,05% a 0,88%, dependendo do método de diagnóstico utilizado.³ Originam-se de um ou mais ramos das artérias coronárias, e o tronco pulmonar é a terminação mais frequente das FC bilaterais.^{2,4}

Podem se associar a regurgitação mitral/doença da valva mitral – achado presente neste caso – defeitos de septo atrial e/ou septo ventricular, estenose e atresia pulmonares.⁵ Na população adulta, 75% são sintomáticos, sendo dor torácica e dispnéia as queixas mais frequentes. Sopro cardíaco é observado em 37% dos pacientes ao exame clínico.⁵

A evolução parece ser bastante variável, e depende do tamanho e repercussão hemodinâmica da FC, além de malformações associadas. Seguidos de longo prazo^{2,4} demonstram que os pacientes podem evoluir desde assintomáticos até a apresentação de sintomas de insuficiência cardíaca por queda da fração de ejeção, aumento do átrio esquerdo e hipertensão pulmonar, e poucos, com aneurisma coronário, que está associado principalmente às fístulas unilaterais. Os aneurismas coronários podem favorecer a rotura coronária, além de poderem gerar isquemia pelo mecanismo de roubo de fluxo.^{5,6}

Tabela 1 – Evolução dos parâmetros ecocardiográficos ao longo dos anos

	2007	2013	2016	2017
Átrio Esquerdo (mm)	30	37	40	38
Septo Interventricular (mm)	7	9	9	8
Parede Posterior do VE (mm)	7	8	8	8
Diâmetro Diastólico do VE (mm)	54	56	58	57
Diâmetro Sistólico do VE (mm)	37	38	39	41
FEVE (%)	59	60	60	59
Seio Aórtico (mm)	31	32	33	32
Função Sistólica do VD	Normal	Normal	Normal	Normal
Achados Adicionais	IM de grau discreto	IM de grau discreto. ITr de grau discreto. IAo de grau mínimo.	Deslocamento sistólico mínimo da cúspide posterior em direção ao átrio esquerdo. IM de grau moderado ITr de grau discreto. IP de grau discreto.	Prolapso da cúspide posterior em direção ao átrio esquerdo. IM de grau importante (jato excêntrico direcionado ao septo interatrial). Relação Qp/Qs de 0,8.

VE: ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito; IM: insuficiência mitral; ITr: insuficiência tricúspide; IAo: insuficiência aórtica; IP: insuficiência pulmonar; Qp/Qs: relação de fluxos da artéria pulmonar e aorta.

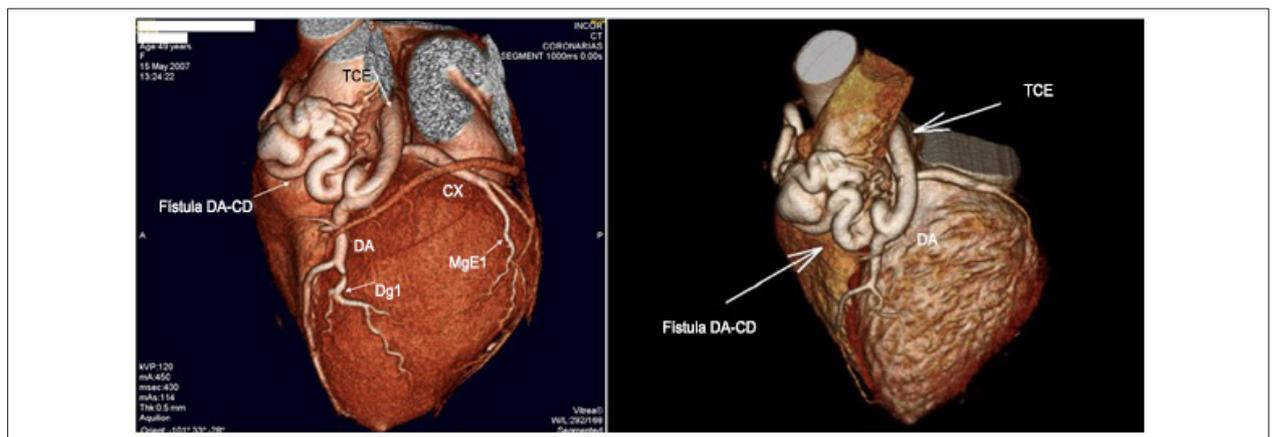


Figura 1 – Imagem comparativa da fístula coronária (à esquerda 2007 e à direita 2017) – DA: artéria descendente anterior; TCE: troco de coronária esquerda; Cx: artéria circunflexa; Dg1: artéria primeira diagonal; MgE1: artéria primeira marginal esquerda.

O tratamento ideal das FC ainda permanece incerto, especialmente quanto às moderadas e assintomáticas. O tratamento conservador deve ser considerado em fístulas pequenas e assintomáticas. O fechamento espontâneo da fístula é raro e ocorre em apenas 1-2% dos casos.

O tratamento intervencionista para fechamento da FC, seja cirúrgico ou percutâneo, deve ser considerado em grandes FC e de localização mais proximal, presença de sintomas, presença de outra doença cardiovascular/má formação cardíaca associada e repercussão hemodinâmica (fístulas com alto fluxo).^{5,8} Entretanto, são procedimentos não isentos de complicações.

O tratamento cirúrgico pode apresentar alta taxa de infarto do miocárdico periprocedimento e ocorrência de refluxo tricúspide residual.⁹ O tratamento percutâneo, com utilização de dispositivos (coils, utilizados em fístulas pequenas, e amplatzers, utilizados em FC maiores)^{8,10} também pode ser

complicado por dilatação aneurismática e trombose levando a embolização e isquemia miocárdica, bem como migração do dispositivo (principalmente coils em fístulas largas e com alto fluxo). Situações em que a oclusão é incompleta favorecem endocardite infecciosa e hemólise.^{5,8}

No caso em questão, descrito inicialmente há 10 anos, de FC moderada assintomática e sem repercussões clínicas ou hemodinâmicas, em que foi optado por seguimento clínico, observamos uma evolução bastante favorável, permanecendo a paciente sem sintomas e com boa capacidade aeróbica cardiovascular no período, na ausência de isquemia miocárdica e hiperfluxo pulmonar, mantendo função ventricular preservada, e apresentando discreto aumento no diâmetro da CD (6 para 7 mm) e do TCE (7 para 8 mm), além de pequena dilatação de câmaras esquerdas, esta justificada pelo prolapso de valva mitral que evoluiu com insuficiência importante, associação encontrada em alguns casos.

Relato de Caso

Conforme previamente discutido,¹ reforçamos que o tratamento conservador é seguro e deve ser realizado para pacientes assintomáticos e/ou aqueles sem complicações, como neste relato de caso. Em pacientes sintomáticos ou com complicações, entretanto, as intervenções percutâneas ou cirúrgicas estão indicadas.

Este relato demonstra, mais uma vez, a necessidade de individualização de condutas frente ao diagnóstico de fístula de artéria coronária assintomática.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e análise e interpretação dos dados: Kulchetscki RM, Lechinewski LD, Dourado L; obtenção de dados: Kulchetscki RM, Lechinewski LD, Hueb WA, César LAM; : Kulchetscki RM, Lechinewski LD,

Dourado L; redação do manuscrito: Kulchetscki RM, Lechinewski LD, Dourado L, César LAM; revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Dourado L, César LAM.

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. Dourado LO, Góis AF, Hueb W, Cesar LA. Large bilateral coronary artery fistula: the choice of clinical treatment. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(3):e48-9.
2. Said SA, van der Werf T. Dutch survey of congenital coronary artery fistulas in adults: coronary artery-left ventricular multiple micro-fistulas multi-center observational survey in the Netherlands. *Int J Cardiol.* 2006;110(1):33-9.
3. Verdini D, Vargas D, Kuo A, Ghoshhajra B, Kim P, Murillo H, et al. Coronary-pulmonary artery fistulas: a systematic review. *J Thorac Imaging.* 2016;31(6):380-90.
4. Said SA, Nijhuis RL, Akker JW, Takechi M, Slart RH, Bos JS, et al. Unilateral and multilateral congenital coronary-pulmonary fistulas in adults: clinical presentation, diagnostic modalities, and management with a brief review of the literature. *Clin Cardiol.* 2014;37(9):536-45.
5. Agarwal PP, Dennie C, Pena E, Nguyen E, LaBounty T, Yang B, et al. Anomalous coronary arteries that need intervention: review of pre- and postoperative imaging appearances. *Radiographics.* 2017;37(3):740-57.
6. Said SA. Congenital coronary artery fistulas complicated with pulmonary hypertension: analysis of 211 cases. *World J Cardiol.* 2016;8(10):596-605.
7. Chen BH, Lin CC, Weng KP, Wu HW, Chien JH, Huang SM, et al. Echocardiographic diagnosis of incidentally found left coronary artery to pulmonary artery fistula in an 11-year-old girl. *Acta Cardiol Sin.* 2016;32(3):359-62.
8. Lee SN, Lee J, Ji EY, Jang BH, Lee HH, Moon KW. Percutaneous management of coronary artery-to-pulmonary artery fistula using an amplatzer vascular plug with the trans-radial approach. *Intern Med.* 2016;55(8):929-33.
9. Said SM, Burkhardt HM, Schaff HV, Connolly HM, Phillips SD, Suri RM, et al. Late outcome of repair of congenital coronary artery fistulas--a word of caution. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;145(2):455-60.
10. Raju MG, Goyal SK, Punnam SR, Shah DO, Smith GF, Abela GS. Coronary artery fistula: a case series with review of the literature. *J Cardiol.* 2009;53(3):467-72.



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

Edição de Janeiro de 2019, vol. 112(1), pág. 67-75

No artigo "Efeitos Sexo-Específicos de Estresse Pré-Natal na Expressão Região Específica de Monoamina Oxidase A e Receptores Adrenérgicos B no Coração de Ratos", considerar como correta a grafia Tanja Jevdjovic para o nome da autora Tanja Jevdjovic.

Edição de Janeiro de 2019, vol. 112(1), pág. 91-103

No artigo "Cardiomiopatia/Displasia Arritmogênica do Ventrículo Direito (C/DAVD) – O Que Aprendemos após 40 Anos do Diagnóstico desta Entidade Clínica", tabela 1 da versão português, item "5. Arritmias", considerar correto para a frase "TV não sustentada ou sustentada com morfologia tipo BRD e eixo superior" BRE em substituição a BRD.

DOI: 10.5935/abc.20190019



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

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 3, Março 2019

Aterosclerose/Endotélio/Vascular

Indicadores de Adiposidade Abdominal e Espessura Médio-Intimal de Carótidas: Resultados do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto - ELSA-Brasil

Michaela Eickemberg, Leila Denise Alves Ferreira Amorim, Maria da Conceição Chagas de Almeida, Estela Maria Leão de Aquino, Maria de Jesus Mendes da Fonseca, Itamar de Souza Santos, Dora Chor, Maria de Fátima Sander Diniz, Sandhi Maria Barreto, Sheila Maria Alvim de Matos

Coronariopatia Crônica

A Troponina I de Alta Sensibilidade Elevada na Fase Estabilizada após Síndrome Coronariana Aguda Prevê Mortalidade por Todas as Causas e Mortalidade Cardiovascular em uma População Altamente Miscigenada: Uma Coorte de 7 Anos

Leandro Teixeira de Castro, Itamar de Souza Santos, Alessandra C. Goulart, Alexandre da Costa Pereira, Henrique Lane Staniak, Marcio Sommer Bittencourt, Paulo Andrade Lotufo, Isabela Martins Bensenor

Doença de Chagas

Avaliação Cardíaca na Fase Aguda da Doença de Chagas com Evolução Pós-Tratamento em Pacientes Atendidos no Estado do Amazonas, Brasil

Jessica Vanina Ortiz, Bruna Valessa Moutinho Pereira, Katia do Nascimento Couceiro, Monica Regina Hosannah da Silva e Silva, Susan Smith Doria, Paula Rita Leite da Silva, Edson da Fonseca de Lira, Maria das Graças Vale Barbosa Guerra, Jorge Augusto de Oliveira Guerra, João Marcos Bemfica Barbosa Ferreira

Epidemiologia

Saúde Cardiovascular Ideal e Estresse no Trabalho: Um Estudo Transversal da Amazônia Brasileira

Davi Dantas Muniz, Kamile Santos Siqueira, Cristina Toledo Cornell, Miguel Morita Fernandes da Silva, Pascoal Torres Muniz, Odilson Marcos Silvestre