

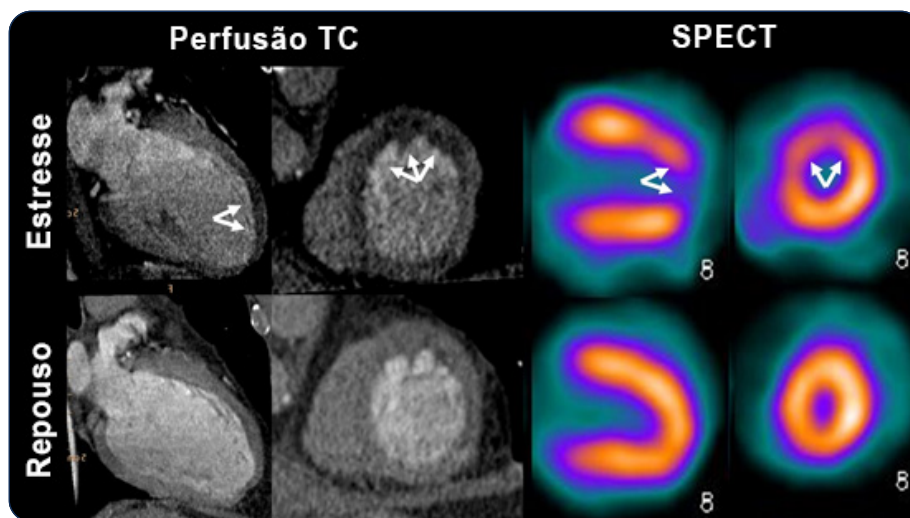


Figura 2 da Pág. 1096.

Editor-chefe
Carlos Rochitte

Coeditor Internacional
João Lima

Editores
Gláucia Moraes
Alexandre Colafranceschi
Ieda Jatene
João Cavalcante
Marcio Bittencourt
Marina Okoshi
Maurício Scanavacca
Paulo Jardim
Pedro Lemos
Ricardo Stein
Tiago Senra
Vitor Guerra

Terapias alternativas com base em evidências que “tocam o coração”

Gravidez e cardiopatias congênitas complexas

Comportamento das grandes artérias durante a ortostase

Apneia obstrutiva do sono e o ecocardiograma

Isquemia miocárdica por SPECT e Angio-TC

Reparo da válvula aórtica e função renal

Dilatação das coronárias na doença exantemática

Nrf2, NF- κ B e PPAR β / δ em pacientes com DAC

NT-pro BNP e aneurisma do ventrículo esquerdo

Captção da glicose mediada pelo exercício físico

Sumário - Contents

Editorial

Terapias Alternativas com Base em Evidências que “Tocam o Coração”

Evidence-Based Alternative Therapies that “Touch the Heart”

Anderson Donelli da Silveira e Ricardo Stein

.....página 1059

Artigo Original - Original Article

Gravidez em Portadoras de Cardiopatias Congênitas Complexas: Um Constante Desafio

Pregnancy in Women with Complex Congenital Heart Disease. A Constant Challenge

Walkiria Samuel Avila, Veronica Martins Ribeiro, Eduardo Giusti Rossi, Maria Angelica Binotto, Maria Rita Bortolotto, Carolina Testa, Rossana Francisco, Ludhmilla Abraão Hajjar, Nana Miura

.....página 1062

Minieditorial - Short Editorial

Cardiopatias Congênitas Complexas e Gravidez: Riscos Maternos e Fetais

Complex Congenital Heart Diseases and Pregnancy: Maternal and Fetal Risks

Valéria de Melo Moreira

.....página 1070

Artigo Original - Original Article

Gravidade Influencia o Comportamento Funcional das Grandes Artérias Durante a Ortostase

Influences on the Functional Behavior of Great Arteries during Orthostasis

Jorge Elias Neto, Albano Ferreira, Guilherme Futuro, Luiz Carlos dos Santos, Nevelton Heringer Filho, Fernando Gomes, Jose Geraldo Mill

.....página 1072

Minieditorial - Short Editorial

Mudanças Posturais e suas Influências no Comportamento Funcional de Grandes Artérias

Postural Changes and their Influence on Functional Behavior of the Great Arteries

Luiz Aparecido Bortolotto

.....página 1082

Artigo Original - Original Article

Correlação entre Risco de Apneia Obstrutiva do Sono e Parâmetros do Ecocardiograma

Risk of Obstructive Sleep Apnea and Echocardiographic Parameters

Adson Renato Leite, Diana Maria Martinez, Maria Luiza Garcia-Rosa, Erica de Abreu Macedo, Antonio José Lagoeiro, Wolney de Andrade Martins, Delvo Vasques-Netto, Cárita Cunha dos Santos

.....página 1084

Minieditorial - Short Editorial

Correlação entre a Apneia Obstrutiva do Sono e a Função Diastólica do Ventrículo Esquerdo avaliada pelo Ecocardiograma

Correlation between Obstructive Sleep Apnea and Left Ventricular Diastolic Function Assessed by Echocardiography

Cláudio L. Pereira da Cunha

.....página 1090

Artigo Original - Original Article

Perfusão Miocárdica por Angiotomografia de Coronárias na Avaliação da Isquemia Miocárdica: Protocolo de Estresse Simultâneo com SPECT

Myocardial Perfusion by Coronary Computed Tomography in the Evaluation of Myocardial Ischemia: Simultaneous Stress Protocol with SPECT

Wilter dos Santos Ker, Daniel Gama das Neves, Tiago Augusto Magalhães, Alair Augusto Sarmet M. D. dos Santos, Claudio Tinoco Mesquita, Marcelo Souto Nacif

.....página 1092

Minieditorial - Short Editorial

Perfusão Miocárdica por Tomografia Computadorizada: Mais Uma Peça no Tabuleiro

Myocardial Computed Tomography Perfusion: One More Piece on The Board

Gabriel Blacher Grossman

.....página 1102

Artigo Original - Original Article

Impacto do Implante Percutâneo de Válvula Aórtica na Função Renal

Impact of Transcatheter Aortic Valve Implantation on Kidney Function

Rita Calça, Rui C. Teles, Patrícia Branco, Augusta Gaspar, João Brito, Tiago Nolasco, Manuel D. Almeida, José P. Neves, Miguel Mendes, Domingos S. Machado, André Weigert

.....página 1104

Minieditorial - Short Editorial

Impacto do Implante da Válvula Aórtica Transcateter na Função Renal: A Interação “Renovalvular” na Estenose Aórtica

Impact of Transcatheter Aortic Valve Implantation on Kidney Function: the “Renovalvular” Interaction in Aortic Stenosis

Antonio de Santis

.....página 1112

Artigo Original - Original Article

Dilatação das Artérias Coronárias em Crianças com Doença Exantemática Febril sem Critérios para a Doença de Kawasaki

Coronary Artery Dilation in Children with Febrile Exanthematous Illness without Criteria for Kawasaki Disease

Jesus Reyna, Luz Marina Reyes, Lorenzo Reyes, Freya Helena Campos, Patricia Meza, Alfredo Lagunas, Carla Contreras, Ana Elena Limón

.....página 1114

Minieditorial - Short Editorial

Dilatação da Artéria Coronária em Crianças com Doença Exantemática Febril sem Critérios para a Doença de Kawasaki - Uma Doença Enigmática

Coronary Artery Dilation in Children with Febrile Exanthematous Illness without Criteria for Kawasaki Disease - An Enigmatic Disease

Vitor Coimbra Guerra

.....página 1119

Artigo Original - Original Article

Perfil da Expressão do mRNA do Nrf2, NF-κB e PPARβ/δ em Pacientes com Doença Arterial Coronariana

Nrf2, NF-κB and PPARβ/δ mRNA Expression Profile in Patients with Coronary Artery Disease

Jaqueline Ermida Barbosa, Milena Barcza Stockler-Pinto, Beatriz Oliveira da Cruz, Ana Carla Tavares da Silva, Juliana Saraiva Anjos, Claudio Tinoco Mesquita, Denise Mafra, Ludmila F. M. F. Cardozo

.....página 1121

Minieditorial - Short Editorial

PPARβ/δ: Benefícios na Doença Arterial Coronariana e Além

PPARβ/δ: Benefits in Coronary Artery Disease and Beyond

Viviane O. Leal

.....página 1128

Artigo Original - Original Article

Utilidade do Nível de NT-Pro-BNP no Plasma à Internação em Predizer a Formação de Aneurisma do Ventrículo Esquerdo após Infarto Agudo do Miocárdio com Elevação do Segmento ST

The Usefulness of Admission Plasma NT-pro BNP Level to Predict Left Ventricular Aneurysm Formation after Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction

Savas Celebi, Ozlem Ozcan Celebi, Serkan Cetin, Hande Ozcan Cetin, Mujgan Tek, Serkan Gokaslan, Basri Amasyali, Berkten Berkalp, Erdem Diker, Sinan Aydogdu

.....página 1129

Minieditorial - Short Editorial

NT-ProBNP na Hospitalização no Infarto do Miocárdio: Um Sinal de Alerta?

Admission NT-ProBNP in Myocardial Infarction: an Alert Sign?

Luís Beck da Silva

.....página 1138

Artigo de Revisão - Review Article

Mecanismos Bioquímicos e Moleculares da Captação da Glicose Estimulada pelo Exercício Físico no Estado de Resistência à Insulina: Papel da Inflamação

Biochemical and Molecular Mechanisms of Glucose Uptake Stimulated by Physical Exercise in Insulin Resistance State: Role of Inflammation

Filipe Ferrari, Patrícia Martins Bock, Marcelo Trotte Motta, Lucas Helal

.....página 1139

Correlação Anatomoclínica - *Anatomopathological Correlation*

Uma Outra Causa de Choque Cardiogênico

Another Cause of Acute Cardiogenic Shock

Gonçalo Morgado, Filipe Gonzalez, Ana Alves Oliveira, Antero Fernandes

.....página 1149

Relato de Caso - *Case Report*

Aterectomia Rotacional Percutânea Emergencial para Dar Suporte ao Implante Cirúrgico Transapical da Válvula Aórtica: Um Caso Bem Sucedido de Reviravolta da Equipe Cardíaca

Emergent Percutaneous Rotational Atherectomy to Bailout Surgical Transapical Aortic Valve Implantation: A Successful Case of Heart Team Turnaround

Tawfiq Choudhury, Shahrukh N. Bakar, Bob Kiaii, Patrick Teefy

.....página 1151

Carta ao Editor - *Letter to the Editor*

Dados Longitudinais e o Viés da Correlação de Medidas: A Alternativa dos Modelos Mistos

Longitudinal Data and Correlated Measures Bias: The Alternative of Mixed Models

Johnnatas Mikael Lopes, Marcello Barbosa O.G. Guedes, Rafael Limeira Cavalcanti,3 Clecio Gabriel de Souza

.....página 1155



ABC Cardiol

Journal of Brazilian Society of Cardiology

REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA - Publicada desde 1948

Diretor Científico

Dalton Bertolim Précoma

Editor-Chefe

Carlos Eduardo Rochitte

Coeditor Internacional

João Lima

Editores Associados

Cardiologia Clínica

Gláucia Maria Moraes
de Oliveira

Cardiologia Cirúrgica

Alexandre Siciliano
Colafranceschi

Cardiologia Intervencionista

Pedro A. Lemos

Cardiologia Pediátrica/ Congênitas

Ieda Biscegli Jatene
Vitor C. Guerra

Arritmias/Marca-passo

Mauricio Scanavacca

Métodos Diagnósticos Não-Invasivos

João Luiz Cavalcante

Pesquisa Básica ou Experimental

Marina Politi Okoshi

Epidemiologia/Estatística

Marcio Sommer Bittencourt

Hipertensão Arterial

Paulo Cesar B. V. Jardim

Ergometria, Exercício e Reabilitação Cardíaca

Ricardo Stein

Primeiro Editor (1948-1953)

† Jairo Ramos

Conselho Editorial

Brasil

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Exterior

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

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

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

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

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

Ana Teresa Timóteo – Hospital Santa Marta, Lisboa – Portugal

Cândida Fonseca – Universidade Nova de Lisboa, Lisboa – Portugal

Fausto Pinto – Universidade de Lisboa, Lisboa – Portugal

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

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

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

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

Jorge Ferreira – Hospital de Santa Cruz, Carnaxide – Portugal

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

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

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

Maria Pilar Tornos – Hospital Quirónsalud Barcelona, Barcelona – Espanha

Nuno Bettencourt – Universidade do Porto, Porto – Portugal

Pedro Brugada – Universiteit Brussel, Brussels – Bélgica

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

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

Piero Anversa – University of Parma, Parma – Itália

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

Sociedade Brasileira de Cardiologia

Presidente

Oscar Pereira Dutra

Vice-Presidente

José Wanderley Neto

Presidente-Eleito

Marcelo Queiroga

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 Mendonça da Silva

SBC/PA – Moacyr Magno Palmeira

SBC/PB – Fátima Elizabeth Fonseca de Oliveira Negri

SBC/PE – Audes Diógenes de Magalhães Feitosa

SBC/PI – Luiza Magna de Sá Cardoso Jung Batista

SBC/PR – João Vicente Vitola

SBC/RN – Sebastião Vieira de Freitas Filho

SBC/SC – Wálmora Pereira de Siqueira Junior

SBC/SE – Sheyla Cristina Tonheiro Ferro da Silva

SBC/TO – Wallace André Pedro da Silva

SOCERGS – Daniel Souto Silveira

SOCERJ – Andréa Araujo Brandão

SOCERON – Fernanda Dettmann

SOCESP – José Francisco Kerr Saraiva

Presidentes dos Departamentos Especializados e Grupos de Estudos

SBC/DA – Maria Cristina de Oliveira Izar

SBC/DCC – João Luiz Fernandes Petrizz

SBC/DCC/CP – Andressa Mussi Soares

SBC/DCM – Marildes Luiza de Castro

SBC/DECAGE – Elizabeth da Rosa Duarte

SBC/DEIC – Salvador Rassi

SBC/DERC – Tales de Carvalho

SBC/DFCVR – Antoinette Oliveira Blackman

SBC/DHA – Rui Manuel dos Santos Póvoa

SBC/DIC – Marcelo Luiz Campos Vieira

SBCCV – Rui Manuel de Sousa S. Antunes de Almeida

SOBRAC – José Carlos Moura Jorge

SBHCI – Viviana de Mello Guzzo Lemke

DCC/GAPO – Pedro Silvio Farsky

DERC/GECESP – Antonio Carlos Avanza Jr

DERC/GECON – Rafael Willain Lopes

DERC/GERCPM – Mauricio Milani

DCC/GECEI – Luiz Bezerra Neto

DCC/GECON – Roberto Kalil Filho

DEIC/GEICPED – Estela Azeka

DCC/GEMCA – Roberto Esporcatte

DEIC/GEMIC – Fábio Fernandes

DCC/GERTC – Juliano de Lara Fernandes

DEIC/GETAC – Sílvia Moreira Ayub Ferreira

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Volume 113, Nº 6, Dezembro 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



Terapias Alternativas com Base em Evidências que “Tocam o Coração”

Evidence-Based Alternative Therapies that “Touch the Heart”

Anderson Donelli da Silveira^{1,2,3} e Ricardo Stein^{1,2,3}

Hospital de Clínicas de Porto Alegre,¹ Porto Alegre, RS – Brasil

Programa de Pós Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Universidade Federal do Rio Grande do Sul,² Porto Alegre, RS – Brasil

Vitta Centro de Bem Estar Físico,³ Porto Alegre, RS – Brasil

Introdução

Desfibrilador implantável subcutâneo, *stents* com polímeros bioabsorvíveis e implante de valva aórtica transcater para certos pacientes com estenose aórtica grave, assim como o uso de novos anticoagulantes, são exemplos palpáveis do avanço terapêutico da cardiologia no final desta segunda década do século XXI. Em paralelo, embora recebendo um aporte financeiro infinitamente menor e sem tanta visibilidade nas revistas científicas e nos congressos cardiológicos, intervenções não farmacológicas consideradas “alternativas” também vêm sendo testadas com o objetivo de melhorar desfechos importantes nesses mesmos pacientes. Além disso, na cardiologia, estudos utilizam a meditação, o Tai Chi Chuan (TCC), o ioga e até a risoterapia como tratamento. Nesse cenário, tal atualização clínica tem como objetivos: 1) Fazer com que o leitor dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia tenha acesso a informações sobre as terapias alternativas citadas; 2) Viabilizar, se for do interesse dos envolvidos, a utilização delas no dia a dia profissional; 3) Mostrar que pesquisadores brasileiros estão publicando artigos envolvendo algumas dessas terapias alternativas em periódicos, como os Arquivos Brasileiros de Cardiologia, assim como em revistas internacionais de impacto.

Preâmbulo – Meditação, TCC e ioga

A meditação, o TCC e o ioga são práticas orientais milenares que, nas últimas décadas, se tornaram mais populares e se difundiram no Ocidente. Todas têm em comum o fato de serem encontradas em textos e escrituras antigas, com suas bases e seus fundamentos, por muitas vezes, representando uma área de intersecção entre o “sagrado” e a ciência.

Essas atividades têm em comum a integração entre o corpo e a mente, visando, além dos benefícios físicos e fisiológicos, a uma transformação na visão de mundo em busca de mais felicidade, qualidade de vida e paz interior. Houve um aumento marcado na quantidade de publicações sobre essa temática nas últimas décadas; contudo, são poucos os estudos observacionais e ensaios clínicos randomizados (ECR) bem delineados e sem potenciais vieses ou conflitos de interesse contemplando essas três práticas. Alguns deles serão detalhados a seguir.

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares; Meditação; Relaxamento; Ioga; Tai Chi Chuan; Senso de Humor; Terapia do Riso.

Correspondência: Ricardo Stein •

Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Rua Ramiro Barcelos 2350 - Serviço de Fisiatria / Térreo. CEP 90035-903, Porto Alegre, RS – Brasil
E-mail: kuqui.r@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190719>

Meditação

É uma prática cuja origem data de mais de 5.000 anos e, embora muito associada ao budismo e hinduísmo, está presente na maioria das doutrinas religiosas, incluindo as três grandes religiões monoteístas (cristianismo, judaísmo e islamismo).

O termo “meditação” engloba diversas práticas com preceitos semelhantes, que podem ser técnicas com base no budismo (*zazen*, *shamata* e *vipassana*), no ioga (meditação Raja Yoga), na meditação transcendental, na atenção plena (*mindfulness*) e até mesmo na meditação compassiva (budismo tibetano). Por isso, uma definição adequada da técnica e dos procedimentos é muito importante para replicação de resultados, e sua ausência é um problema metodológico relevante em muitos experimentos que utilizaram a meditação e já foram publicados.

Estudos relatam um efeito modesto da meditação na redução da pressão arterial (PA), na resposta ao estresse, na ansiedade e na cessação do tabagismo.¹ A ação sobre a PA é leve, com uma metanálise de 19 estudos mostrando redução de 4 a 5 mmHg na pressão sistólica e de 2 a 4 mmHg na pressão diastólica.² Numerosos estudos, em populações saudáveis e doentes, exploraram os efeitos da meditação nos resultados psicológicos e psicossociais. Cabe salientar que a maioria deles relata alguma melhora nos níveis de estresse percebido, bem como em humor, ansiedade, depressão, qualidade do sono ou no bem-estar geral.³

Uma análise da Agência de Pesquisa e Qualidade em Saúde restrita a ECR e com controle ativo concluiu, com pouco nível de evidência, que os programas de meditação e de atenção plena mostraram melhoras modestas no estresse, na ansiedade e no afeto negativo.⁴ Por sua vez, um grupo de pesquisadores do Hospital das Clínicas de São Paulo avaliou, por meio de um ECR, a prática de meditação comparada a um grupo-controle em pacientes com insuficiência cardíaca (IC).⁵ Foi observada uma redução da ativação simpática nesses indivíduos, bem como melhora na qualidade de vida e aumento da eficiência ventilatória medida pela relação da inclinação do VE/VCO₂.

Com base nos dados mencionados, pode-se observar algum benefício da meditação em pacientes com fatores de risco ou com doença cardiovascular já estabelecida. No entanto, muitas lacunas restam a serem preenchidas, como o potencial efeito da prática na função endotelial, na variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e na prevenção primária e secundária de diferentes doenças cardiovasculares.

Tai Chi Chuan

É uma arte marcial que tem suas bases na medicina tradicional chinesa e no taoísmo. Seus gestos lentos e ritmados visam interligar os movimentos das partes superior e inferior do corpo de maneira sincrônica, fluida, com continuidade e sem

quebras, buscando a quietude dentro do próprio movimento. Apesar de lentos e aparentemente de fácil execução, os movimentos do TCC funcionam, para muitos pacientes, como um tipo de exercício físico estruturado.

Estudos demonstram efeitos benéficos da sua prática tanto em aspectos físicos quanto mentais, destacando-se: redução de estresse, depressão e ansiedade; aumento da capacidade funcional; redução da PA e melhora no perfil lipídico.^{6,7} Além disso, estudos em idosos evidenciaram melhora importante no equilíbrio, redução do risco de quedas, diminuição de dores musculares e articulares, melhora na osteoporose e até mesmo aumento ou manutenção do desempenho cognitivo.⁶

Devido a uma lacuna científica avaliando o impacto da prática do TCC em pacientes com doença arterial coronariana (DAC),⁸ o grupo de pesquisa em cardiologia do exercício do Hospital de Clínicas de Porto Alegre estudou o seu efeito em 61 pacientes pós-infarto agudo do miocárdio (IAM).⁹ Eles foram randomizados para a prática de TCC durante 60 minutos, três vezes por semana, ou para alongamento (grupo-controle). Após 12 semanas de treinamento, o grupo que realizou TCC apresentou melhora significativa no consumo de oxigênio de pico ($14\% = 3,1 \text{ mL.kg}^{-1}\text{min}^{-1}$), enquanto o grupo alongamento não apresentou melhora. Efeitos semelhantes foram encontrados em alguns estudos em pacientes com IC, o que comprova que essa prática pode impactar positivamente no incremento da capacidade funcional.

Ioga

A última das três práticas orientais citadas é a que apresenta o maior corpo de evidências a favor de potenciais benefícios, seja por contar com maior volume de estudos ou por ser mais difundida no Ocidente. Sua prática data de 1.500 a.C. e está presente em todos os livros sagrados hindus (*Vedas*, *Bhagavad Gita* e *Upanishads*). A palavra ioga é derivada do sânscrito e significa “união”. Sua prática é dividida em três componentes, a saber: os *asanas*, que são as diferentes posturas praticadas; os *pranayamas*, que são exercícios respiratórios; e os *dhyanas*, que nada mais são do que práticas meditativas. Diferentes estudos demonstram benefícios fisiológicos da sua prática, dentre eles: efeitos metabólicos (redução da PA, melhora no perfil lipídico e na glicemia), anti-inflamatórios (redução da proteína C reativa e de citocinas), imunológicos (aumento da atividade dos linfócitos T CD4+ e da telomerase), neuroendócrinos (diminuição de cortisol, epinefrina e aldosterona) e autonômicos (aumento da VFC e melhora no barorreflexo).^{10,11}

As evidências também apontam para um aumento no consumo de oxigênio e na força em pacientes com IC, redução da angina e elevação da capacidade funcional em indivíduos com DAC, além da diminuição de sintomas em pacientes com fibrilação atrial.¹⁰ Uma revisão sistemática e metanálise avaliou os efeitos do ioga sobre alguns fatores de risco cardiovasculares, encontrando redução média de 5 mmHg nas pressões sistólica e diastólica, diminuição da massa corporal e do índice de massa corporal, redução da lipoproteína de baixa densidade (LDL) e dos triglicerídeos, além de aumento no colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDLc).¹¹ Mais recentemente, um grupo de pesquisadores de diferentes instituições do Rio Grande do Sul realizou um ECR arrolando pacientes com

IC e fração de ejeção preservada. Os autores compararam os efeitos do ioga associado a técnicas respiratórias com um grupo-controle, conforme protocolo recentemente publicado.¹² Efeitos positivos foram encontrados na força muscular inspiratória e na modulação autonômica avaliada por meio da análise da VFC no grupo exposto à intervenção (dados não publicados).

Risoterapia

O riso é mais do que um comportamento visual e vocal; ele é sempre acompanhado de uma série de mudanças fisiológicas, incluindo contrações espasmódicas da musculatura esquelética, elevação da frequência cardíaca por liberação de catecolaminas e hiperventilação com aumento da troca de ar residual e consequente aumento da saturação de oxigênio.¹³ O estudo dos efeitos do riso e do humor e seu impacto psicológico e fisiológico no corpo humano é chamado de gelotologia. Os primeiros experimentos nessa área são da década de 1930, avaliando o efeito do riso sobre o tônus muscular e o mecanismo respiratório da risada. O aumento da quantidade de estudos sobre o assunto baseia-se no pressuposto de que, se o mau humor é prejudicial ao sistema cardiovascular, o bom humor (risoterapia) e suas alterações fisiológicas devem ser benéficos.

Um dos poucos estudos que utilizou a risoterapia em indivíduos não saudáveis foi realizado por Tan et al.¹⁴ No experimento, 48 diabéticos com IAM recente foram divididos em dois grupos. Os 24 pacientes do grupo experimental deveriam assistir a um vídeo de humor diariamente durante 30 minutos, além de permanecer em tratamento convencional. Após um ano de acompanhamento, os autores observaram uma redução significativa na PA em relação aos indivíduos do grupo-controle. Além disso, os que foram expostos à comédia evidenciaram menos episódios de arritmias, uso menos frequente de nitroglicerina para a angina e menor recorrência de IAM (apenas dois versus dez do grupo-controle).

Por fim, um ECR está em andamento com o objetivo de avaliar as respostas hemodinâmicas e bioquímicas de pacientes com DAC estável submetidos a risoterapia.¹⁵ Nesse experimento, pessoas de ambos sexos, com 18 anos ou mais, em acompanhamento regular em um hospital universitário do sul do Brasil estão sendo alocados para um grupo de intervenção (que assistirá a um filme de comédia de 30 minutos) ou para um grupo-controle (que assistirá a um documentário neutro de 30 minutos). A previsão é de que alguns resultados já estejam disponíveis em 2020.

Conclusão

Este é um tempo em que a cardiologia acelera na direção de novas tecnologias, e recursos como a inteligência artificial, por exemplo, começam a apresentar-se como parceiros reais do médico. É nesse momento que tradições milenares como a meditação, o TCC e o ioga, assim como algo tão gostoso quanto a risada, têm sido testadas e podem ser utilizadas no manejo de pacientes com diferentes cardiopatias.

Mesmo sem apresentar um corpo de evidências tão robusto, sendo amparadas mais comumente em pequenos estudos de eficácia, essas terapias são uma alternativa terapêutica simples, segura e barata, que, além de melhorar a qualidade de vida,

podem influenciar positivamente parâmetros fisiológicos e bioquímicos dos indivíduos. Finalmente, existe a perspectiva de que, com o aumento da quantidade de adeptos dessas práticas,

estudos maiores e mais bem delineados sejam realizados, podendo estabelecer o real papel dessas práticas, seja na prevenção ou no tratamento das doenças cardiovasculares.

Referências

1. Levine GN, Lange RA, Bairey-Merz CN, Davidson RJ, Jamerson K, Mehta PK, et al. et al. American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Hypertension. J Am Heart Assoc. 2017; 28:6(10):pii e002218
2. Shia L, Zhang D, Wang L, Zhuang J, Cook R, Chen L. Meditation and blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. J Hypertens. 2017; 35(4):696-706.
3. Carlson LE, Doll R, Stephen J, Faris P, Tamagawa R, Drysdale E. et al. Randomized controlled trial of mindfulness-based cancer recovery versus supportive expressive group therapy for distressed survivors of breast cancer. J Clin Oncol. 2013; 31(25):3119-26.
4. Goyal M, Singh SS, Sibinga EM, Gould NF, Rowland-Seymour A, Sharma R, et al. Meditation programs for psychological stress and well-being. Comparative Effectiveness Review nº 124. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. JAMA Intern Med. 2014;174(3):357-68
5. Curiati JA, Bocchi E, Freire JO, Arantes AC, Garcia Y, Guimarães G, et al. Meditation reduces sympathetic activation and improves the quality of life in elderly patients with optimally treated heart failure: a prospective randomized study. J Altern Complement Med. 2005; 11(3):465-72.
6. Hartley L, Flowers N, Lee MS, Ernst E, Rees K. Tai chi for primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev. 2014 09 Apr; (4):CD010366.
7. Wang C, Bannuru R, Ramel J, Kupelnick B, Scott T, Schmid CH. Tai Chi on psychological well-being: systematic review and meta-analysis. BMC Complement Altern Med. 2010;21:10-23.
8. Nery RM, Zanini M, Ferrari JN, Silva CA, Farias LF, Comel JC, et al. Tai Chi Chuan como reabilitação cardíaca na doença arterial coronária: revisão sistemática. Arq Bras Cardiol. 2014; 102(6):588-92.
9. Nery RM, Zanini M, De Lima JB, Buhler RP, Silveira AD, Stein R. Tai Chi Chuan improves functional capacity after myocardial infarction: a randomized clinical Trial. Am Heart J. 2015;169(6):854-60.
10. Guddeti RR, Dang G, Williams MA. Role of yoga in cardiac disease and rehabilitation. J Cardiopulm Rehabil Prev. 2019;39(3):146-52.
11. Chu P, Gotink RA, Yeh GY, Goldie SJ, Hunik MG. The effectiveness of yoga in modifying risk factors for cardiovascular disease and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Prev Cardiol. 2016; 23(3):291-307.
12. Lopes CP, Danzmann LC, Moraes RS, Vieira PJ, Meurer FF, Soares DS. Yoga and breathing technique training in patients with heart failure and preserved ejection fraction: study protocol for a randomized clinical trial. Trials. 2018; 19(1):405.
13. Fry WF. The physiological effects of humor, mirth and laughter. JAMA. 1992; 267(13):1857-58.
14. Tan SA, Tan LG, Lukman ST, Berk LS. Humor, as an adjunct therapy in cardiac rehabilitation, attenuates catecholamines and myocardial infarction recurrence. Adv Mind Body Med. 2007; 22(3-4):8-12.
15. Nery RM, Buhler RP, Macedo DS, Delfino J, Ferrari F, Silveira AD, et al. Hemodynamic responses of patients with stable coronary artery disease to a comedy film: study protocol for a randomized controlled trial. Clinical Trials in Degenerative Diseases. 2019;4(2):43-8.



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

Gravidez em Portadoras de Cardiopatias Congênitas Complexas: Um Constante Desafio

Pregnancy in Women with Complex Congenital Heart Disease. A Constant Challenge

Walkiria Samuel Avila,¹ Veronica Martins Ribeiro,¹ Eduardo Giusti Rossi,¹ Maria Angelica Binotto,¹ Maria Rita Bortolotto,² Carolina Testa,² Rossana Francisco,² Ludhmilla Abraão Hajjar,¹ Nana Miura¹

Instituto de Coração do Departamento de Cardiopneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, SP – Brasil
Clínica Obstétrica do Departamento de Obstetria e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,² São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: A contínua habilidade na conduta das cardiopatias congênitas complexas (CCC) tem permitido o alcance da idade fértil. Contudo, a heterogeneidade das lesões cardíacas na idade adulta limita a estimativa do prognóstico da gravidez.

Objetivo: Estudar a evolução materno-fetal das gestantes portadoras de CCC e analisar as variáveis presumíveis de prognóstico.

Método: No período de 10 anos, 435 gestantes portadoras de cardiopatias congênitas foram consecutivamente incluídas no Registro do Instituto do Coração (Registro-InCor). Dentre elas, foram selecionadas 42 gestações em 40 mulheres com CCC ($24,5 \pm 3,4$ anos) que haviam sido desaconselhadas a engravidar. As cardiopatias de base distribuíram-se em: transposição das grandes artérias, atresia pulmonar, atresia tricúspide, ventrículo único, dupla via de saída de ventrículo direito, dupla via de entrada de ventrículo esquerdo e outras lesões estruturais. As cirurgias realizadas foram Rastelli, Fontan, Jatene, Senning, Mustard e outros procedimentos combinados, como tunelização, Blalock Taussing e Glenn. Oito pacientes (20%) não haviam sido operadas, e 19 (47,5%) apresentavam hipoxemia. O protocolo de atendimento incluiu: registro da saturação de oxigênio, hemoglobina sérica, hematócrito, ajuste das medicações, anticoagulação individualizada e hospitalização a partir de 28 semanas de gestação, em face da gravidade do quadro clínico e obstétrico. Na análise estatística, o nível de significância adotado foi de 0,05.

Resultado: Somente 17 gestações (40,5%) não tiveram complicações maternas nem fetais. Houve 13 problemas maternos (30,9%) e 2 mortes (4,7%) causadas por hemorragia pós-parto e pré-eclâmpsia grave, ambas em pacientes que apresentavam hipoxemia. Houve 7 perdas fetais (16,6%), 17 bebês prematuros (40,5%) e 2 recém-nascidos (4,7%) com cardiopatia congênita. As complicações materno-fetais foram significativamente maiores em pacientes que apresentavam hipoxemia ($p < 0,05$).

Conclusão: O alcance da idade reprodutiva em pacientes com CCC é crescente; contudo, a má evolução materno-fetal desaconselha a gravidez, particularmente nas pacientes que apresentam hipoxemia. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(6):1062-1069)

Palavras-chaves: Gravidez; Cardiopatias Congênitas/complicações; Mortalidade Materna; Mortalidade Fetal; Resultados Materno-fetais.

Abstract

Background: The improvement in surgical techniques has contributed to an increasing number of childbearing women with complex congenital heart disease (CCC). However, adequate counseling about pregnancy in this situation is uncertain, due to a wide variety of residual cardiac lesions.

Objectives: To evaluate fetal and maternal outcomes in pregnant women with CCC and to analyze the predictive variables of prognosis.

Methods: During 10 years we followed 435 consecutive pregnancies in patients (pts) with congenital heart disease. Among of them, we selected 42 pregnancies in 40 (mean age of 25.5 ± 4.5 years) pts with CCC, who had been advised against pregnancy. The distribution of underlying cardiac lesions were: D-Transposition of the great arteries, pulmonary atresia, tricuspid atresia, single ventricle, double-outlet ventricle and truncus arteriosus. The surgical procedures performed before gestation were: Fontan, Jatene, Rastelli, Senning, Mustard and other surgical techniques, including Blalock, Taussing, and Glenn. Eight (20,0%) pts did not have previous surgery. Nineteen 19 (47.5%) pts had hypoxemia. The clinical follow-up protocol included oxygen saturation recording, hemoglobin and hematocrit values; medication adjustment to pregnancy, anticoagulation use, when necessary, and hospitalization from 28 weeks, in severe cases. The statistical significance level considered was $p < 0.05$.

Results: Only seventeen (40.5%) pregnancies had maternal and fetal uneventful courses. There were 13 (30.9%) maternal complications, two (4.7%) maternal deaths due to hemorrhage pos-partum and severe pre-eclampsia, both of them in women with hypoxemia. There were 7 (16.6%) stillbirths and 17 (40.5%) premature babies. Congenital heart disease was identified in two (4.1%) infants. Maternal and fetal complications were higher ($p < 0.05$) in women with hypoxemia.

Conclusions: Pregnancy in women with CCC was associated to high maternal and offspring risks. Hypoxemia was a predictive variable of poor maternal and fetal outcomes. Women with CCC should be advised against pregnancy, even when treated in specialized care centers. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(6):1062-1069)

Keywords: Pregnancy, Heart Defects, Congenital/complications Maternal Mortality, Fetal Mortality, Maternal and Fetal Outcomes.

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

Correspondência: Walkiria Samuel Avila •

Instituto de Coração - Cardiopneumologia – Av. Dr. Eneas Carvalho Aguiar, 44. CEP 05403-000, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: walkiria@incor.usp.br

Artigo recebido em 18/07/2018, revisado em 15/01/2019, aceito em 10/03/2019

DOI: 10.5935/abc.20190197

Introdução

Nas últimas décadas, a contínua e progressiva habilidade no tratamento cirúrgico e a condução do pós-operatório imediato e tardio têm possibilitado que crianças portadoras de CCC alcancem a idade reprodutiva. O Registro de 1.000 casos de gestantes acompanhadas no InCor¹ entre 1989 e 1999 mostrou que naqueles 10 anos as cardiopatias congênitas corresponderam a 19,2% dos casos, ocupando o segundo lugar como lesão cardíaca estrutural, ressaltando-se que menos de 1% era de lesões complexas.

Contudo, atualmente, a experiência brasileira vivencia uma tendência expressiva ao aumento do percentual de CCC durante a gravidez, outrora relatada em países europeus, como mostra o Registro Europeu de Cardiopatias e Gravidez (ROPAC), em que 20% dos 66% de casos de cardiopatias congênitas eram complexas.² Esse cenário exigiu a elaboração de um escore de riscos para as mulheres com cardiopatias congênitas de modo geral, a fim de que houvesse orientação à concepção. A classificação idealizada pela Organização Mundial da Saúde (OMS)^{3,4} é o modelo de estratificação de risco mais bem aceito para a gravidez em portadoras de cardiopatias congênitas e considera as CCC como risco III, o que significa desaconselhamento à gestação.

Apesar dessa orientação, tanto a gravidez desejada como a não planejada vem gradativamente crescendo, o que aumenta, portanto, o número de gestantes portadoras de CCC. A escassez de publicações sobre a evolução da gestação nessas mulheres motivou tal estudo.

Objetivos

Avaliar a evolução de portadoras de CCC durante a gravidez e identificar variáveis relacionadas ao pior desfecho materno-fetal.

Método

Foram consecutivamente incluídas no Registro-InCor de Cardiopatias e Gravidez, no período de 10 anos (2007 a 2017), 435 gestantes com cardiopatias congênitas. Destas, foram selecionadas para este estudo 42 gestações em 40 portadoras de cardiopatias congênitas classificadas como complexas pela conferência de Bethesda^{5,6} (Tabela 1) e incluídas na categoria III de risco pela OMS^{3,4} (Tabela 2). Portanto, trata-se de um estudo observacional, retrospectivo, realizado em um único Centro de Cardiologia e Obstetrícia.

Na primeira consulta do pré-natal, todas as pacientes tiveram diagnóstico anatômico e funcional definido pela Unidade de Cardiopatias Congênitas do InCor e iniciaram o acompanhamento periódico quinzenal até o segundo trimestre da gestação. Depois, durante o terceiro trimestre, isso se tornou semanal, sempre com a mesma equipe de cardiologistas e obedecendo ao protocolo estabelecido pelo Setor de Cardiopatias e Gravidez do InCor, que incluiu:

- Orientação quanto às medidas higienodietéticas (repouso, restrição de atividades físicas, controle de anemia e infecção, ajuste de dose ou substituição da terapêutica prévia para o atual estado gravídico)

- Avaliação periódica de saturação de oxigênio, hematócrito e hemoglobina materna
- Atualização do ecodopplercardiograma bidimensional pela equipe de especialistas em cardiopatias congênitas do InCor
- Seguimento em conjunto com os obstetras
- Hospitalização eletiva após 28 semanas em pacientes de alto risco (hipoxemia, hipertensão pulmonar, lesões obstrutivas graves e disfunção ventricular importante)
- Parto de indicação obstétrica
- Profilaxia da endocardite infecciosa na ocasião do parto, com ampicilina 2,0 g por via intravenosa associada a gentamicina 1,5 g/kg/peso por via intramuscular, aplicadas 1 hora antes do parto
- Consulta no pós-parto para exame clínico e coleta de informações sobre o parto, fundamentadas no resumo clínico da alta da maternidade, e sobre intercorrências maternas e do recém-nascido.

Para este estudo, foram consideradas as seguintes variáveis maternas: idade, cardiopatia de base; cirurgia cardíaca prévia; hipoxemia (saturação < 92% em repouso, medida pelo oxímetro digital e/ou por sinais clínicos de cianose periférica); hematócrito e hemoglobina maternos; disfunção ventricular (fração de ejeção [FE] ventricular ≤ 50%); ocorrência de complicações cardíacas e obstétricas ou morte materna.

Quanto aos recém-nascidos, as variáveis consideradas foram: idade gestacional do parto; perdas fetais, como aborto (< 20 semanas), natimorto (entre 20 e 36 semanas) e neomorto (até 30 dias após o parto); e malformações relacionadas à cardiopatia materna.

As condições de hipoxemia, cirurgia cardíaca prévia e anatomia univentricular foram as variáveis estudadas como presumíveis de prognóstico materno e fetal.

Análise estatística

Foram consideradas as variáveis categóricas em tabelas contendo frequências absoluta (n) e relativa (%). A associação

Tabela 1 – Cardiopatias congênitas complexas no adulto segundo a Conferência de Bethesda

Conduíte valvulado ou não valvulado
Cardiopatia congênita cianótica
Dupla via de saída de ventrículo
Síndrome de Eisenmenger
Procedimento de Fontan
Atresia mitral; atresia tricúspide; atresia pulmonar
Ventrículo único (dupla entrada ou saída, comum ou primitiva)
Doença obstrutiva vascular pulmonar
Transposição das grandes artérias
Truncus arteriosus ou hemitruncus
Outras anormalidades de conexão atrioventricular ou ventrículo atrial (crisscross cardíaco, isomerismo, síndromes heterotáticas, inversão ventricular)

Bethesda Conference, JACC 37 2001:1161

Tabela 2 – Classificação da Organização Mundial de Saúde modificada (mOMS) de risco à gravidez para cardiopatias congênitas

OMS I	Risco não aumentado de morte e baixa morbidade: lesões estruturais não complicadas, leves ou discretas (estenose pulmonar, defeitos do septo atrial ou ventricular, canal arterial patente); lesões não complexas corrigidas com sucesso (defeito do septo atrial "ostio secundum", defeito do septo ventricular; canal arterial persistente, drenagem anômala das veias pulmonares);
OMS II	Risco pequeno de mortalidade e morbidade materna: defeito do septo atrial ou ventricular, Tetralogia de Fallot operada;
OMS III	Risco significativo de mortalidade e morbidade materna: ventrículo direito sistêmico (e.x transposição congenitamente corrigida das grandes artérias, transposição das arteriais após procedimentos de Mustard ou Senning); circulação de Fontan, cardiopatia congênita cianogênica; outras cardiopatias complexas;
OMS IV	Risco muito elevado de mortalidade e alta morbidade materna: hipertensão arterial pulmonar de qualquer causa; disfunção ventricular grave; insuficiência cardíaca com FEVE < 30%; lesões obstrutivas graves do coração esquerdo, coarctação de aorta grave

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo

Tabela 3 – Características das pacientes do estudo no início da gestação. n = 40 mulheres

Estado clínico	
Idade em anos, média ± dp	16 a 41 (média 24,5 ± 3,4)
Saturação periférica de O ₂ (%)	76 a 99 (média 88,5)
Hemoglobina (mg/dL)	10,5 a 22,0 (média 14,8)
Hematócrito (%)	32 a 69 (média 47)
	I e II: 35 pacientes (79%)
Classe funcional (NYHA) (%)	III: 9 pacientes (21%)
	IV: 0 paciente (0%)
Submetidas a cirurgia corretiva/paliativa	34 pacientes (77,3%)
Não operadas	8 pacientes (20%)
Hipoxemia (StO ₂ < 92%)	19 (47,5%)

Dp: desvio padrão; NYHA: New York Heart Association; StO₂: saturação de oxigênio (medida pela oxímetro digital)

dos dados categóricos foi avaliada pelo método do qui-quadrado, e, quando necessário, utilizou-se o teste exato de Fisher. A distribuição das variáveis quantitativas quanto à normalidade foi avaliada com o teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis com distribuição normal foram apresentadas com média e desvio padrão e comparadas com o teste t de Student para amostras independentes. As variáveis não paramétricas foram apresentadas com mediana e intervalo interquartil e comparadas com o teste de Mann-Whitney. Os valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos. O software SPSS versão 18.0 foi utilizado para o cálculo estatístico.

Esta pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - protocolo 4563/17/063.

Resultados

Análise da casuística

As características básicas das 40 pacientes no início da gestação estão expostas na Tabela 3. As lesões cardíacas estruturais de base, a cirurgia corretiva prévia ou não e os resultados obstétricos e fetais das 42 gestações estão apresentados na Tabela 4.

A análise da lesão cardíaca estrutural ou funcional registrada no início da gestação (Tabela 4) mostrou: ventrículo direito hipoplásico nos casos 2, 16, 20, 23 e 26; disfunção ventricular esquerda (FE < 50%) nos casos 11 e 20; estenose valvar, infundibular ou supra-auricular com gradiente acima de 50 mmHg nos casos 14, 20, 24, 25, 26, 30, 31, 35 e 37; insuficiência valvar importante nos casos 17, 19, 27, 28 e 32. Oito pacientes (20,0%) não haviam sido operadas, e a análise anatomofuncional mostrou que 16 (40%) foram consideradas com um coração com função univentricular.

Resultados materno-fetais

Considerou-se sucesso materno-fetal em 17 casos (40,5%), quando a mãe e o recém-nascido saudável obtiveram alta hospitalar após o parto sem complicações. A Figura 1 mostra a evolução e as complicações materno-fetais. Insuficiência cardíaca ocorreu nos casos 5, 6, 15, 24 e 41 (Tabela 4) e foi tratada com hospitalização, rigor nas medidas higienodietéticas, furosemida, carvedilol ou metoprolol associado ou não ao digital, quando indicados. Houve necessidade da cardioversão elétrica no tratamento do flutter atrial no caso 21 (Tabela 4). O tempo de internação hospitalar para o tratamento das complicações ou para o planejamento do parto variou entre 21 e 68 dias (média de 45 dias). Houve duas mortes maternas (4,7%) devido a causas obstétricas como hemorragia após o parto e pré-eclâmpsia, respectivamente casos 34 e 38 (Tabela 4).

As complicações obstétricas estão apresentadas na Figura 1. As perdas fetais corresponderam a: abortos (casos 12, 17 e 34), natimorto (caso 34) e neomortos (casos 14, 16, 35) dois dos quais prematuros (Tabela 4). A idade gestacional do parto foi, em média, 37 semanas; 24 (54,5%) foram cesáreas por indicação obstétrica ou em função da piora progressiva do quadro clínico materno. Dentre os recém-nascidos vivos, houve dois casos de cardiopatia congênita (4,7%): um deles com recorrência da cardiopatia materna (caso 25) e o outro de tetralogia de Fallot (caso 32). Nenhum deles foi prematuro.

Dentre as variáveis de presunção da evolução materno-fetal, a hipoxemia teve significativa correlação ao maior insucesso da gravidez, enquanto a cirurgia prévia (ser ou não operada) e a função univentricular não tiveram relação com a evolução materna nem com a fetal, como mostra a Tabela 5.

Discussão

Este estudo corresponde a uma das maiores séries de gestação em portadora de CCC acompanhada sob protocolo

Artigo Original

Tabela 4 – Descrição da casuística e dos resultados obstétrico e fetal em 42 gestações.

Caso	Idade	Diagnóstico de base	Cirurgia prévia	SatO ₂	Hb/Ht (%)	Tipo de parto/IG (sem)/peso (g)
1	18	TGA	Senning	99%	13,5/39	PV/37/2.150
2	20	AP + CIV	Fontan	80%	19,7/62	PC/29/1.950
3	21	AP + CIV + CSP	não operada	80%	15/44	PC/27/1.750
4	18	Truncus tipo II	Rastelli	99%	12,5/38	PC/40/3.360
5	20	AP + CIV + PCA	Rastelli	98%	11,6/35	PC/33/1.860
6	19	TGA	Jatene	96%	11,2/33	PV/37/2.230
7	33	DVSVD + EPIV	Conduto VE-Ao + VD-TP	98%	12,8/35	PC/38/2.850
8	27	DVEVE + Discordância AV	não operada	93%	15,9/47	PV/37/2.630
9	18	TGA + CIV + EP supraavulvar	Jatene	98%	12,1/36	PV/38/3.886
10	32	TGA + EPIV + CIV	BT + Rastelli	98%	10,5/32	PV/38/3.210
11	24	DVSVD + TGA + AP+ CIV	Conduto VE-AO + Rastelli	99%	11,5/36	PV/37/2.250
12	19	TGA+CIA+CIV+ EPV + DexCar	Não operada	80%	17,0/54	Aborto
13	32	AP	BT + Glenn	76%	17,5/50	PC/36/1.980
14	23	TGA +CIV	Jatene	87%	12,5/40	PC/34/2.130
15	21	Ventrículo único	Glenn+ Fontan	92%	13,5/42	PC/31/1.400
16	29	DVSVD	BT + Glenn	78%	13,8/49	PC/29/1.250
17	38	Ventrículo único	Fontan	82%	16,8/50	Aborto
18	27	Ventrículo único	Fontan	83%	16,9/50	PC/28/850
19	19	AT + CIV + EP	BT + Glenn +Fontan	87%	15,0/47	PV/37/2.030
20	29	AP + CIV	Rastelli + conduto VD-TP	90%	13,0/42	PC/37/2.350
21	32	AT+CIA+ CIV + EP	Fontan	94%	10,4/32	PC/35/1.800
22	34	Ventrículo único	Não operada	89%	22,0/69	Aborto
23	29	TGA	Senning	93%	11,9/40	PV/39/2.720
24	30	DVEVE + CIV	Bandagem do tronco pulmonar	89%	17/49	PC/35/1.750
25	16	TGA	Jatene	96%	12,5/40	PC/38/3.420
26	22	AT	Não operada	85%	13,7/40	PC/32/1.150
27	29	TGA	Jatene	93%	12,2/39	PC/38/2.460
28	32	DVSVD+TGA+EPIV	Mustard	93%	12,5/45	PC/36/2.240
29	40	TGA	Jatene	95%	12,3/42	PC/37/2.570
30	17	DVEV único, tipo E, CIA+CIV +EP	Não	93%	15,9/47	PV/39/2.720
31	22	DVEV único, tipo E	Não	94%	12,8/45	PV /37/2.630
32	24	Tronco arterioso comum	Conduto valvulado	93%	12,5/42	PC/38/3.270
33	32	TGA+ CIA + CIV+ EPIV	Fontan	91%	13,0/43	PV/33/1.510
34	26	AP + CIV	Não	87%	21,0/67	PV/30/1.120
35	18	TGA, CIA, CIV, EP.	Senning	90%	11,8/42	PV/38/2.770
36	19	TGA + CIV +CIA+ AP+ dextrocar	Conduto VE-TP + plastia AV	93%	11,8/42	PC/37/2.410
37	20	TGA	Jatene	95%	11,9/40	PC/38/3.220
38	41	AP +CIV+PCA	BT + ligadura de colaterais	87%	15,4/45	PC/28/500
39	31	DVSVD + CIV + átrio único	Rastelli + conduto VE-AO	96%	13,4/40,2	PV/36/2.480
40	1	TGA +CIV+EPVI	Rastelli+ conduto Ve-Ao	90%	11,5/40	PV/38/3.500
41	27	AT + CIV + EP	BT+ Glenn + Fontan	93%	13,8/40,0	PC/34/1.750
42	24	Truncus arteriosus	Plastia da aorta+ rafia CIV Homoenxerto pulmonar	94%	11,5/40	PC/37/2.168

AT: atresia tricúspide; CIA: comunicação interatrial; CIV: comunicação interventricular; EP: estenose pulmonar; TGA: transposição das grandes artérias; DVEVE: dupla via de entrada do ventrículo esquerdo; DVSVD: dupla via de saída do ventrículo direito; discord VA: discordância ventrículo-atrial; EPIV: estenose infundíbulo-valvar; AP: atresia pulmonar; CSP: colateral sistêmico pulmonar; PCA: persistência do canal arterial; dext: dextrocardia; Hb: hemoglobina g/dl; HT: % hematócrito; PV: parto vaginal; PC: parto cesárea.

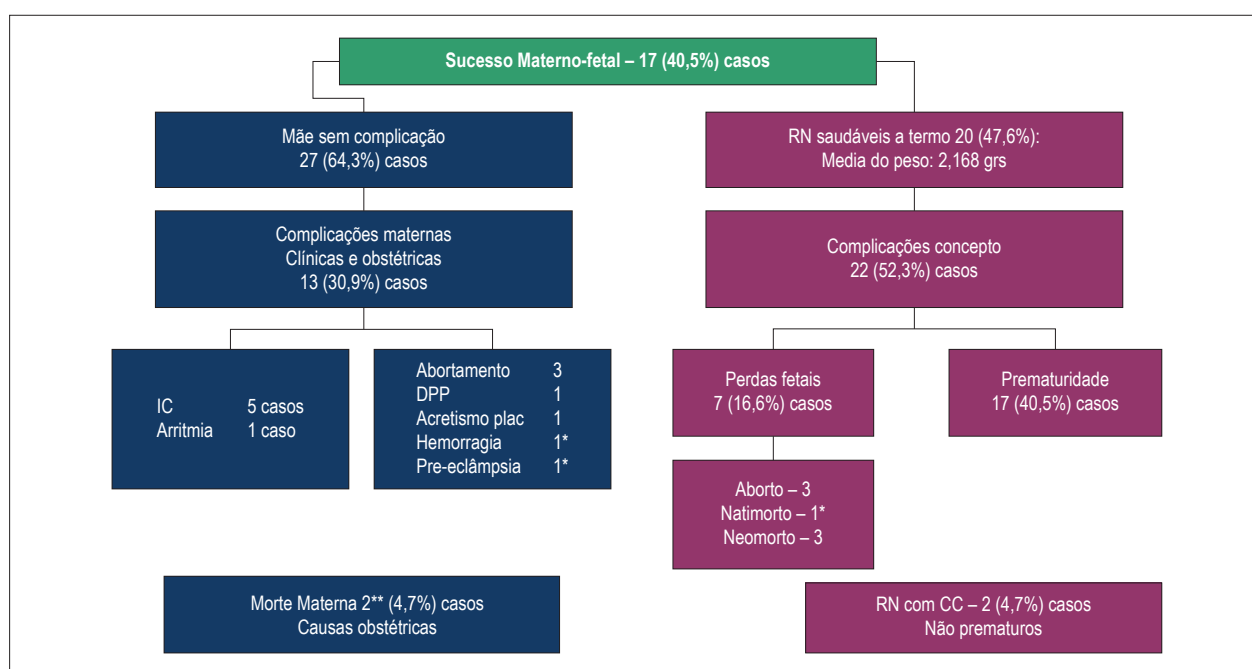


Figura 1 – Resultado materno-fetal das 42 gestações. RN: recém-nascidos saudáveis; IC: insuficiência cardíaca; DPP: descolamento prematuro de placenta; plac: placentário; CC: cardiopatia congênita

Tabela 5 – Análise Comparativa das Variáveis de Presunção da Evolução Materno-fetal

Variáveis estudadas Nº de casos	Hipoxêmicas n = 19	Não hipoxêmicas n = 23	Valor de p	Univentricular n = 16	Biventricular (n = 26)	Valor de p	Operadas n = 34	Não Operadas n = 8	Valor de p
Sucesso materno-fetal n = 17	3 (15,7%)	14 (60,8%)	< 0,05	4 (25%)	13 (50%)	0,20	14 (41,2%)	3 (37,5%)	1,0
Complicações maternas n = 13	9 (47,4%)	4 (17,4%)	< 0,05	7 (43,7%)	6 (23,1%)	0,18	10 (29,4%)	3 (37,5%)	0,68
Morte materna n = 2	2 (10,5%)	0	0,19	0	2 (7,7%)	0,51	1 (2,9%)	1 (12,5%)	0,34
Complicações fetais n = 23	18 (94,7%)	5 (21,7%)	< 0,05	12 (75%)	11 (42,3%)	0,06	18 (52,9%)	5 (62,5%)	0,70
Perdas fetais n = 7	7 (36,8%)	0	< 0,05	4 (25%)	3 (11,5%)	0,39	3 (8,8%)	4 (50%)	< 0,05
Prematuridade n = 17	12 (63,1%)	5 (21,7%)	< 0,05	10 (62,5%)	7 (26,9%)	< 0,05	14 (41,2%)	3 (37,5%)	1,0
Peso dos RN (g)	± 600	± 527	< 0,05	1841 ± 454	2531 ± 496	< 0,05	2246 ± 660	2296 ± 749	0,76

RN: recém-nascidos saudáveis.

multiprofissional em centro de referência em cardiopatia e gravidez – Instituto do Coração e Maternidade do Hospital das Clínicas da FMUSP. Representou 9,6% das 435 gestações em mulheres com cardiopatias congênitas do Registro-InCor da última década. Diante disso, é indiscutível que a maior sobrevida pós-operatória tardia dessas pacientes resultará em número crescente de gestações no futuro próximo.

As CCC consideradas na casuística estão classificadas pela OMS na categoria de risco III,^{3,4} o que significa desaconselhamento à gravidez, justificada pelos índices de 25,5% de complicações maternas e de 70% de insucesso para o conceito. Essas considerações estão de acordo com os resultados do estudo, que registrou somente 40% de gestações bem-sucedidas, ou seja, mães e recém-nascidos saudáveis

e sem complicações. As altas taxas de problemas maternos (36%) e fetais (43%) fundamentam a orientação da OMS que desaconselha a gravidez nesse grupo de pacientes.

Entretanto, a experiência mundial frente a essa situação clínica é crescente e se deve a mulheres que engravidam sem orientação prévia ou àquelas que desejam a gravidez a despeito dos esclarecimentos no planejamento familiar.⁷ A diversidade do quadro anatômico e funcional dos problemas cardíacos nas CCC restringem a elaboração de protocolos para o tratamento de eventuais complicações que possam ocorrer durante a gravidez, o parto e o puerpério. Além disso, a maioria dos casos não permite propostas eficazes ou de intervenções factíveis no tratamento das lesões cardíacas residuais.⁷

No entanto, o conhecimento das complicações mais frequentes que ocorrem no pós-operatório tardio das CCC auxilia nas estratégias para preveni-las durante a gravidez. Nesse sentido, um estudo sobre as causas de morte em pacientes com CCC mostrou que insuficiência cardíaca, morte súbita, doença cardíaca isquêmica e endocardite infecciosa foram as mais frequentes. Ademais, entre as lesões anatômicas, excluindo-se a síndrome de Eisenmenger, a transposição das grandes artérias e a circulação de Fontan foram as mais importantes.⁸

O artigo sobre 120 necropsias em portadoras de cardiopatias congênitas no InCor⁹ corroborou a insuficiência cardíaca como principal causa de morte, uma vez que o remodelamento ventricular em resposta à sobrecarga volumétrica e pressórica ao longo da vida favorece a fibrose e a hipertrofia e redução do número de capilares intersticiais do miocárdio. O tromboembolismo, segunda causa de morte, foi significativamente associado a sinais histológicos de hipertensão pulmonar e também detectado na hipoxemia crônica. A terceira causa de morte registrada no estudo foi a endocardite infecciosa, o que reforçou a recomendação, em nosso protocolo, da antibioticoprofilaxia por ocasião do parto.

A hospitalização eletiva como rotina a partir da 28ª semana de gestação para as pacientes em situação de presumível risco mais elevado, independentemente do quadro funcional, fundamentou-se no fato de que o terceiro trimestre é crítico, tanto para a mãe, devido à sobrecarga hemodinâmica e à atividade pró-trombótica (que alcançam os limites máximos), como para o feto, pela prematuridade e restrição de crescimento intrauterino, que são apanágio das CCC.

A hospitalização eletiva auxiliou no refinamento do monitoramento materno-fetal, na oxigenoterapia intermitente, na anticoagulação individualizada, na otimização da terapêutica para as possíveis complicações e no planejamento do parto.

O estudo também mostrou similaridade na incidência das complicações cardíacas (14,2%) e obstétricas (16,6%), sendo que, em ambas, as mortes maternas foram decorrentes de causas obstétricas (pré-eclâmpsia e hemorragia pós-parto). Isso permite considerar que a reserva cardíaca extremamente limitada dessas pacientes não suporta as intercorrências inerentes ao ciclo gravídico-puerperal.

A pré-eclâmpsia, uma das causas de óbito neste estudo, é responsável por 15% das mortes maternas no Brasil, com incidência próxima a 10% na população em geral.¹⁰ Por isso, um diagnóstico precoce e um pré-natal efetivo, embora não a evitem, podem mudar o quadro em mulheres saudáveis. Contudo, nas portadoras de cardiopatias complexas, o prognóstico é reservado devido à enigmática disfunção endotelial sistêmica, característica da doença, e à sobrecarga circulatória determinada pela hipertensão arterial.

A hemorragia pós-parto, razão do segundo óbito em nossa casuística, é considerada importante causa obstétrica de morte materna em mulheres cardiopatas, e particularmente expressiva nas pacientes hipoxêmicas. Esse fato foi documentado no relato de 366 parturientes nulíparas portadoras de cardiopatias congênitas, o qual registrou o percentual de 21% de hemorragia obstétrica e identificou a cesárea prematura, a anestesia geral e o uso de heparina profilática como variáveis de maior

correlação com sangramento no pós-parto. Além disso, entre as cardiopatias congênitas, a circulação de Fontan foi a situação clínica de maior risco.¹¹

Em nosso estudo, a associação de hipoxemia e hemorragia pós-parto cesáreo ocorreu em um caso, que resultou na segunda morte materna. Na verdade, a maior morbidade materno-fetal associada à cesárea prematura se deve aos casos de instabilidade clínica materna e de restrição ao crescimento intrauterino, situações habituais nestes casos graves.

Um breve destaque deve ser dado às cardiopatias mais frequentes em nosso estudo, como a transposição das grandes artérias e a circulação de Fontan. A evolução promissora do pós-operatório tardio da correção da transposição das grandes artérias, seja a nível atrial (técnicas de Senning ou Mustard) seja a nível arterial (técnica de Jatene), tem possibilitado o desenvolvimento de gravidez.^{12,13} Entretanto, existem eventos previstos no pós-operatório tardio que devem ser desfavoráveis durante a gestação. Assim, na correção de Mustard ou Senning, estima-se que 40% das pacientes apresentam arritmias supraventriculares e disfunção ventricular na idade adulta, enquanto, na técnica de Jatene, a insuficiência da valva neoaórtica está presente em 1 a 2% dos casos, e as complicações coronarianas ocorrem em 3 a 11% entre os eventos tardios. Com respeito à cirurgia de Rastelli, a evolução tardia depende do tipo de tecido utilizado na confecção do conduto, que pode determinar diferentes graus de calcificação e a oclusão progressiva desse enxerto.¹⁴

Com base nessas considerações, por ocasião da gravidez, é preciso estar preparado para o tratamento da insuficiência cardíaca e de arritmias quando há: disfunção ventricular direita e insuficiência tricúspide após as técnicas de Mustard e Senning; insuficiência cardíaca e baixo débito frente aos condutos calcificados após o procedimento de Rastelli; disfunções valvares quando tiver sido usada a técnica de Jatene.¹⁴

O estudo mostrou ainda que, à exceção de uma paciente não operada que evoluiu para aborto espontâneo (caso 12), as demais 14 gestantes com transposição dos grandes vasos da base apresentaram evolução favorável materno-fetal, independentemente do tipo de correção cirúrgica. Vale ressaltar que as complicações previstas foram muito bem controladas com hospitalização e monitoramento constante da mãe e do feto.

A técnica de Fontan tem proporcionado a sobrevida de 70% das pacientes com cardiopatia univentricular até a idade fértil.¹⁵ Entretanto, no pós-operatório tardio, são esperadas complicações como: taquicardia atrial, tromboembolismo (estase hepática e do sistema venoso), insuficiência cardíaca, falência hepática e enteropatia perdedora de proteína. A conexão anormal (veia cava e circulação pulmonar), apesar de corrigir a cianose, minimizar a sobrecarga ventricular e ajustar a circulação pulmonar, pode estar prejudicada pelas variações da pressão venosa central e pela pressão negativa intratorácica induzida por hiperventilação e oscilações do débito cardíaco durante a gravidez.

A incapacidade de adaptação das pacientes com circulação de Fontan à fisiologia do ciclo gravídico-puerperal foi documentada em nosso estudo, que mostrou piora da classe funcional em todas as pacientes. A insuficiência cardíaca ocorre porque o ventrículo anatômico e funcional anormal é incapaz

de se ajustar ao débito cardíaco aumentado. Contudo, não houve morte materna face às saudáveis, porque foram obtidas boas respostas ao tratamento clínico com uso de diurético e betabloqueador nas pacientes que desenvolveram insuficiência cardíaca (casos 15 e 41) e à cardioversão elétrica no caso do flutter atrial (caso 21).

A evolução desfavorável para o feto foi documentada em seis casos de Fontan, resultando em um aborto espontâneo e cinco partos prematuros. Uma revisão da literatura que incluiu seis estudos com 255 gestações em 133 mulheres mostrou 137 perdas fetais (69%), e dentre os 115 recém-nascidos vivos, 68 (59%) foram prematuros e 6 (5,2%) evoluíram para óbito neonatal. As causas da prematuridade não foram detalhadas, particularmente naquelas induzidas pela antecipação do parto devido a razões maternas. Todavia, a rotura prematura da bolsa amniótica e o descolamento prematuro de placenta foram as intercorrências associadas em 6,2% e 10,9%, respectivamente.¹⁶

O mau prognóstico fetal foi corroborado pelo estudo multicêntrico do Reino Unido, que incluiu 50 mulheres e 124 gestações. Ele mostrou incidência de 68 abortos espontâneos (54,8%); dentre os 56 recém-nascidos vivos (45,2%), quatro morreram devido a prematuridade extrema (parto com idade gestacional abaixo de 32 semanas). Por outro lado, as complicações maternas, como insuficiência cardíaca em 13,5%, arritmias em 11,3% e tromboembolismo pulmonar em 1,19% dos casos, não acarretaram morte da mãe.¹⁷

A conduta de anticoagulação plena em pacientes com circulação de Fontan considerou o risco alto de tromboembolismo peculiar a essa técnica e o estado de hipercoagulabilidade da gravidez e do puerpério. No entanto, não se pode desconsiderar o estudo com 59 gestações em 37 pacientes, o qual destacou que a anticoagulação plena foi associada a pior evolução neonatal. Contudo, houve três casos de tromboembolismo materno, dois deles em pacientes não anticoaguladas.

Diante dos dilemas da conduta durante a gravidez de pacientes submetidas à cirurgia de Fontan, a maioria dos especialistas considera que função ventricular deprimida, cianose, insuficiência valvar mitral importante ou enteropatia perdedora de proteína são fatores que desaconselham a gravidez.¹⁵⁻¹⁷

Ao analisar as variáveis presumíveis de prognóstico materno e fetal, o presente estudo destacou a pior evolução em pacientes hipoxêmicas. O fato de o inusitado resultado das variáveis, univentricular e cirurgia prévia, não terem demonstrado diferenças na evolução da gravidez, possivelmente se deve ao pequeno número da casuística e à anatomia da lesão cardíaca, que foi favorável à sobrevida durante a idade reprodutiva. Nesse sentido, o estudo que analisou 102 necrópsias de portadores de cardiopatias congênitas verificou que a média de idade dos casos não operados era maior quando comparada à dos operados, além de essas pacientes apresentarem problemas anômicos menos graves.⁹

Outro destaque do estudo desenvolvido é o registro de dois casos (5%) de cardiopatia congênita no neonato, o que corresponde a seis vezes mais que os 0,8% estimados para a população geral. Esse percentual é ainda superior ao do relato de Oliveira et al., que identificaram três casos (3,2%)

de malformações cardíacas em filhos de 100 gestantes portadoras de cardiopatia congênita acompanhadas no InCor.¹⁹ A recorrência de cardiopatia nos bebês de mães com cardiopatias congênitas deve ser considerada no planejamento familiar, em resposta aos questionamentos sobre a herança familiar, e na indicação de ecocardiograma fetal de rotina para o rastreamento intrauterino durante a gestação nessas pacientes.

Limitações do estudo

O número pequeno e a heterogeneidade dos defeitos anômicos limitam a análise estatística acurada. Contudo, há de se considerar que a amostra de pacientes foi exclusiva ao grupo de alto risco, no qual a gravidez é desaconselhada, e constitui o grande dilema de orientação no planejamento familiar. O caráter do estudo – retrospectivo e observacional, restrito a um único centro – pode também influenciar as conclusões adequadas.

Considerações finais

As cardiopatias congênitas afetam aproximadamente 0,8% de todos os recém-nascidos vivos, e as taxas de sobrevida de 86% são destaques nos registros internacionais. Estima-se que, atualmente, existam mais adultos com cardiopatias congênitas do que crianças, o que, naturalmente, proporciona um número considerável de mulheres em idade reprodutiva.

A capacitação da equipe multiprofissional é fundamental no planejamento familiar da jovem cardiopata, sobretudo no aconselhamento à gravidez, como as alternativas à anticoncepção segura e efetiva. Apesar da estratificação do risco da OMS, que permite desaconselhar a gravidez, deve-se considerar o que consta na legislação brasileira:

*“Ademais há de se considerar o artigo 226: Fundado nos princípios da **dignidade** da pessoa humana e da paternidade responsável, o planejamento familiar é **livre** decisão do casal, competindo ao Estado propiciar recursos educacionais e científicos para o exercício desse direito, **vedada qualquer forma coercitiva** por parte de instituições oficiais ou privadas”* (grifo dos autores).

Essa norma remete a outros institutos: o da dignidade da pessoa humana (artigo 1º, III) e o do direito à liberdade (artigo 5º, caput).²⁰

Conclusões

O rígido protocolo de atendimento durante a gravidez, o parto e o puerpério não evitou mortes maternas, prematuridade e perdas fetais em portadoras de CCC. A hipoxemia foi um fator de mau prognóstico, e se a evolução materna foi insatisfatória, pior foi a parte reservada ao conceito. Embora a autonomia da intenção à concepção precise ser respeitada, a gravidez ainda deve ser desaconselhada em mulheres com CCC.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Avila WS, Rossi EG, Miura N; Obtenção de dados: Avila WS, Ribeiro VM, Testa C; Análise e interpretação dos dados: Avila WS, Ribeiro VM, Rossi EG, Binotto MA; Análise estatística: Rossi EG; Redação

do manuscrito: Avila WS; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Avila WS, Rossi EG, Binotto MA, Bortolotto MR, Testa C, Hajjar LA, Miura N.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto do Coração (InCor) sob o número de protocolo 4563/17/063. 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. Avila WS, Rossi EG, Ramires JF, Grinberg M, Bortolotto MR, Zugaib M, et al. Pregnancy and heart disease: experience with 1000 cases. *Clin Cardiol*. 2003;26(3):135-42.
2. Roos-Hesselink JW, Ruys TP, Stein JI, Thilén U, Webb GD, Niwa K, et al. Outcome of pregnancy in patients with structural or ischaemic heart disease: results of a registry of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34(9):657-65.
3. Thorne S, Macgregor A, Nelson-Piercy C. Risks of contraception and pregnancy in heart disease. *Heart*. 2006;92(10):1520-5.
4. Balci A, Sollié-Szarynska KM, van der Bijl AG, Ruys TP, Mulder BJ, Roos-Hesselink JW, et al. Prospective validation and assessment of cardiovascular and offspring risk models for pregnant women with congenital heart disease. *Heart*. 2014;100(17):1373-81.
5. Warnes AC, Liberthson MD, Danielson KG, Dore A, Harris L, Hoffman JI et al. Task Force 1: the changing profile of congenital heart disease in adult life. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(5):1170-5.
6. Connelly MS, Webb GD, Somerville J, Dore A, Harris L, Hoffman JI, et al. Canadian Consensus Conference on Adult Congenital Heart Disease 1996. *Can J Cardiol*. 1998;14(3):395-452.
7. Caudwell M, Santos F, Steer PJ. Pregnancy in women with congenital heart disease. *BMJ*. 2018;360(9):360-478i.
8. Yu C, Moore BM, Kotchetkova I, Cordina RL, Celermajer DS. Causes of death in a contemporary adult congenital heart disease cohort. *Heart*. 2018;104(20):1678-82.
9. Aiello VD, Binotto MA, Demarchi LM, Lopes AA, Marcial MB. Causes of death and cardiovascular complications in adolescents and adults with congenitally malformed hearts: an autopsy study of 102 cases. *Cardiol Young*. 2009;19(5):511-6.
10. Federação Brasileira de Associações de Ginecologia e Obstetrícia. (Febrasgo). Internet. [Citado em 2018 Dez 12]. Disponível em <https://www.febrasgo.org.br/pt>
11. Cauldwell M, Klemperer KV, Uebing A, Swan L, Steer PJ, Gatzoulis M, et al. Why post-partum haemorrhage more common in women with congenital heart disease? *Int J Cardiol*. 2016 Sep;218:285-90.
12. Drenthen W, Pierper PG, Ploeg M, Voors AA, Roos-Hesselink JW, Mulder BJ, et al. Risk of complications during pregnancy after Senning or Mustard (atrial) repair of complete transposition of great arteries. *Eur Heart J*. 2005;26(23):2588-95.
13. Atik E. Transposição das grandes artérias. Avaliação dos resultados e a conduta atual. *Arq Bras Cardiol*. 2000;75(2):91-3.
14. Canobbio MM, Warnes CA, Aboulhosn J, Connolly HM, Khanna A, Koos BJ, et al. Management of pregnancy in patients with complex congenital heart disease. A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(8):e50-7.
15. Caudwell M, Klemperer KV, Uebing A, Swan L, Steer PJ, Babu-Narayan SV, et al. A cohort study of women with a Fontan circulation undergoing preconception counselling. *Heart*. 2016;102(7):534-40.
16. Roper AG, Baskar S, Roos Hesselink JW, Girnius A, Zentner D, Swan L. Pregnancy in women with a Fontan circulation: a systematic review of the literature. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2018;11(5):e004575.
17. Caudwell M, Steer P, Bonner S, Asghar O, Swan L, Hodson K, et al. Retrospective UK multicenter study of the pregnancy outcomes of women with a Fontan repair. *Heart*. 2018;104(5):401-6.
18. Presbitero P, Somerville J, Stone S, Aruta E, Spiegelhalter D, Rabajoli F. Pregnancy in cyanotic congenital heart disease: outcome of mother and fetus. *Circulation*. 1994;89(6):2673-6.
19. Oliveira TA, Avila WS, Grinberg M. Obstetric and perinatal aspects in patients with congenital heart diseases. *Sao Paulo Med J*. 1996;114(5):1248-54.
20. Brasil. Constituição. Constituição da República Federativa do Brasil de 1988. Art. 226. §7. A família, base da sociedade, tem especial proteção do Estado. Regulamento. Brasília;1988.



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

Cardiopatias Congênitas Complexas e Gravidez: Riscos Maternos e Fetais

Complex Congenital Heart Diseases and Pregnancy: Maternal and Fetal Risks

Valéria de Melo Moreira¹⁰

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

Minieditorial referente ao artigo: Gravidez em Portadoras de Cardiopatias Congênitas Complexas: Um Constante Desafio

O diagnóstico e o tratamento da doença cardíaca congênita tiveram um notável avanço nas últimas décadas e o sucesso desta abordagem é refletido com o número cada vez maior de adultos com cardiopatias congênitas. Muitos destes pacientes possuem lesões residuais ou foram submetidos a cirurgias paliativas e enfrentam desafios adicionais na fase adulta, necessitando de cuidados integrados para um potencial de vida completo.¹

Consequentemente o número de mulheres em idade fértil com doença congênita submetida a correção cirúrgica, procedimento paliativo ou em evolução natural da doença é crescente, com um risco maior materno-fetal na dependência da cardiopatia. O aconselhamento reprodutivo é imprescindível, informando as consequências e possíveis complicações e desaconselhando a gestação em defeitos mais complexos.²

Existem vários modelos de classificação e de preditores de risco aplicados ao acometimento cardiovascular materno que auxiliam no aconselhamento e no manejo clínico destas pacientes.³ Pijuan-Domenech et al.,⁴ demonstraram que a versão modificada da classificação idealizada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) consiste no melhor preditor de complicações cardíacas na gestação em comparação aos outros modelos de previsão de risco e é o modelo mais bem aceito para a gravidez em portadoras de cardiopatias congênitas.⁴

A gestação promove profundas alterações hemodinâmicas e estas adaptações fisiológicas ocorrem para permitir uma adequação das necessidades metabólicas da mãe e do feto, proporcionando uma perfusão placentária adequada. A frequência cardíaca se eleva em 15 a 30% com pico no final do segundo ou início do terceiro trimestre. Ocorre um aumento da pré-carga devido um aumento no volume plasmático e o débito cardíaco aumenta em 30 a 50%. Além disso ocorre um aumento na produção endotelial de prostaciclina e óxido nítrico, promovendo uma redução na resistência vascular total.

Tais ajustes cardiovasculares são bem suportados em mulheres com reserva cardíaca normal. No entanto, estas modificações podem não ser bem toleradas em gestantes portadoras de cardiopatia congênita, principalmente as

portadoras de cardiopatias complexas com capacidade limitada de adaptação a alterações hemodinâmicas significativas, podendo ocorrer descompensação e risco aumentado de resultados materno-fetais adversos.⁵

Pacientes com alterações estruturais complexas são associadas a maiores chances de arritmias, insuficiência cardíaca descompensada e eventos tromboembólicos. A sobrecarga de volume que ocorre na gestação associado a uma excitabilidade aumentada dos receptores adrenérgicos pelo fator hormonal são fatores que podem facilitar o desenvolvimento de arritmias em pacientes que tem como substrato defeitos cardíacos estruturais ou residuais após o reparo. A formação de tecido cicatricial em topografia de manipulação cirúrgica pode estar envolvida com um dos fatores fisiopatológicos das arritmias.⁶ A heterogeneidade e complexidade destas malformações exigem estratégias de manejo específicos e uma abordagem multidisciplinar.⁷

Os resultados fetais e neonatais também estão intimamente relacionados com a complexidade e gravidade da cardiopatia congênita materna. Perdas gestacionais precoces e restrição de crescimento intrauterino têm sido relatados nestas gestações.⁸

Nesta edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Avila et al.,⁹ avaliaram a evolução da gestação em portadoras de cardiopatias congênitas complexas tentando identificar variáveis que poderiam levar a um maior risco de desfecho materno-fetal desfavorável. Através de um estudo retrospectivo e observacional dos últimos dez anos, realizado em um único centro de Cardiologia e Obstetrícia foram incluídas 42 gestações de 40 pacientes com cardiopatias congênitas complexas classificadas na categoria III de risco pela OMS que corresponde a desaconselhamento da gravidez.

Os resultados do estudo estão de acordo com a literatura mundial, havendo alta taxa de problemas maternos e fetais. As principais complicações foram a insuficiência cardíaca e arritmia, tendo ocorrido duas mortes maternas decorrentes de causas obstétricas. Dentre os defeitos estruturais mais frequentes foram a transposição das grandes artérias (com correção em nível atrial ou arterial) e coração univentricular (cirurgia Fontan).

No estudo, a maioria das portadoras de transposição das grandes artérias tiveram evolução favorável materno-fetal. É sabido que em pacientes com transposição das grandes artérias, os riscos associados à gravidez são principalmente relacionados às pacientes que foram submetidas a correção em nível atrial (cirurgia de Senning ou Mustard). Há maior risco de desenvolver arritmias e disfunção ventricular do ventrículo sistêmico. Em relação às pacientes submetidas a troca arterial (cirurgia de Jatene) embora o risco pareça ser mais baixo, deve-se ter vigilância maior nos casos em que há dilatação na NeoAorta ou outras complicações residuais.¹⁰

Palavras-chave

Gravidez/complicações, Cardiopatias Congênitas/complicações, Cardiopatias Congênitas/tendências, Mortalidade Materna, Mortalidade Fetal, Resultados Materno-Fetais.

Correspondência: Valéria de Melo Moreira •

Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 44 Andar AB. CEP 05403-000, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: valeriamelomoreira@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190764>

Já no grupo univentricular em pós-operatório tardio de cirurgia de Fontan, constatou-se uma incapacidade de adequação a condição gravídica com descompensação e piora funcional em todas as pacientes. Deve-se salientar que no cenário da hipoxemia o risco de uma má evolução materno-fetal se faz presente de maneira considerável.

Este assunto tem muita relevância visto que as cardiopatias congênicas complexas têm espectro muito heterogêneo e poucos estudos avaliaram se os resultados maternos e fetais diferem entre os subtipos deste subgrupo. Estudos mais direcionados podem fornecer informações mais precisas para aconselhamento e melhor manejo destes pacientes.

Referências

1. Brida M, Gatzoulis MA. Adult Congenital heart disease: Past, present and future. *Acta Paediatr*. 2019;10(10):1757-64.
2. Bhatt AB. Adverse delivery events in pregnant women with congenital heart defects: wish you easy delivery. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(17):2192-4.
3. Foeller ME, Foeller TM, Druzin M. Maternal congenital heart disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am*. 2018;45(2):267-80.
4. Pijuan-Domenech A, Galian L, Goya M, Casellas M, Ferreira-Gonzalez I, Marsal-Mora JR, et al. Cardiac complications during pregnancy are better predicted with the modified WHO risk score. *Int J Cardiol*. 2015;195:149-54.
5. Yucel E, DeFaria Yeh. Pregnancy in women with congenital heart disease. abnormalities. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2017 Aug 22;19(9):73.
6. Drenthen W, Pieper PG, Roos-Hesselink JW, van Lottum WA, Voors AA, Mulder BJ, et al. Outcome of pregnancy in women with congenital heart disease: a literature review. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(24):2303-11.
7. Harris RC, Fries MH, Boyle A, Adeniji-Adele H, Cherian Z, Klein N, John AS. Multidisciplinary management of pregnancy in complex congenital heart disease: a model for coordination of care. abnormalities. *Congenit Heart Dis*. 2014;9(6):E204-211.
8. Siu SC, Colman JM, Sorensen S, Smalhorn JF, Farine D, Amankwah KS, et al. Adverse neonatal and cardiac outcomes are more common in pregnant women with cardiac disease. *Circulation*. 2002;105(1):2179-84.
9. Avila WS, Ribeiro VM, Rossi EG, Binotto MA, Bortolotto MR, Testa C, et al. Pregnancy in women with complex congenital heart disease. A constant challenge. *Arq Bras Cardiol*. 2019; 113(6):1062-1069.
10. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Böhm M, Lundqvist C, Cifková R, De Bonis M, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease during the pregnancy. *Eur Heart J*. 2018;39(34):3165-241.



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

Gravidade Influencia o Comportamento Funcional das Grandes Artérias Durante a Ortostase

Influences on the Functional Behavior of Great Arteries during Orthostasis

Jorge Elias Neto,^{1,3} Albano Ferreira,² Guilherme Futuro,³ Luiz Carlos dos Santos,³ Nevelton Heringer Filho,³ Fernando Gomes,³ Jose Geraldo Mill³

Vitória Apart Hospital,¹ Serra, ES – Brasil

Universidade Katyavala Bwila Benguela,² Luanda – Angola

Universidade Federal do Espírito Santo,³ Vitória, ES – Brasil

Resumo

Fundamento: A redução da complacência arterial tem sido associada ao envelhecimento e à hipertensão na postura supina. Entretanto, os efeitos dinâmicos do ortostatismo na distensibilidade aórtica não foram definidos.

Objetivo: Determinar a influência ortostática e a interferência da idade, pressão arterial (PA) e frequência cardíaca (FC) sobre as grandes artérias durante o estresse gravitacional.

Métodos: Noventa e três voluntários saudáveis (idade de 42 ± 16 anos). A velocidade da onda de pulso carotídeo-femoral (VOP), assumida como rigidez aórtica, foi avaliada na posição supina (fase basal) durante o teste de inclinação (TT) (fase ortostática) e após o retorno à posição supina (fase de recuperação). Simultaneamente à aquisição da PWV, registrou-se as medidas de PA e FC.

Resultados: A VOP durante o TT aumentou significativamente em comparação com as fases basal e de recuperação ($11,7 \pm 2,5$ m/s vs. $10,1 \pm 2,3$ m/s e $9,5 \pm 2,0$ m/s). PA sistólica ($r = 0,55$, $r = 0,46$ e $r = 0,39$) e idade ($r = 0,59$, $r = 0,63$ e $r = 0,39$) correlacionaram-se com a VOP em todas as fases. O nível de significância para todos os testes foi estabelecido como $\alpha = 0,05$.

Conclusão: Observou-se um aumento permanente da VOP durante a postura ortostática, que retornou ao nível basal na fase de recuperação. Esse padrão dinâmico de resposta da VOP, durante as alterações posturais, pode ser explicado pelo aumento da pressão hidrostática no nível da aorta abdominal que, com raio menor e aumento do módulo de elasticidade, propaga o pulso de maneira mais rápida. Considerando-se que poderia aumentar a reflexão do pulso central durante a posição ortostática, podemos especular que esse mecanismo pode desempenhar um papel na adaptação global do humano ao estresse gravitacional. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(6):1072-1081)

Palavras-chave: Grandes Artérias; Hipertensão; Envelhecimento; Posição Ortostática; Análise de Onda de Pulso; Gravitação.

Abstract

Background: Arterial compliance reduction has been associated with aging and hypertension in supine position. However, the dynamic effects of orthostatism on aortic distensibility has not been defined.

Objective: We sought to determine the orthostatic influence and the interference of age, blood pressure (BP) and heart rate (HR) on the great arteries during gravitational stress.

Methods: Ninety-three healthy volunteers (age 42 ± 16 years). Carotid-femoral pulse wave velocity (PWV) assumed as aortic stiffness was assessed in supine position (basal phase), during tilt test (TT) (orthostatic phase) and after return to supine position (recovery phase). Simultaneously with PWV acquisition, measures of BP and HR rate were recorded.

Results: PWV during TT increased significantly compared to the basal and recovery phases (11.7 ± 2.5 m/s vs. 10.1 ± 2.3 m/s and 9.5 ± 2.0 m/s). Systolic BP ($r = 0.55$, $r = 0.46$ and $r = 0.39$) and age ($r = 0.59$, $r = 0.63$ and $r = 0.39$) correlated with PWV in all phases. The significance level for all tests was established as $\alpha = 0.05$.

Conclusion: We conclude that there is a permanent increase in PWV during orthostatic position that was returned to basal level at the recovery phase. This dynamic pattern of PWV response, during postural changes, can be explained by an increase in hydrostatic pressure at the level of abdominal aorta which with smaller radius and an increased elastic modulus, propagates the pulse in a faster way. Considering that it could increase central pulse reflection during the orthostatic position, we speculate that this mechanism may play a role in the overall adaptation of humans to gravitational stress. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(6):1072-1081)

Keywords: Arterial Compliance; Hypertension; Aging; Standing Position; Pulse Wave Analysis; Gravitation.

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

Correspondência: Jorge Elias Neto •

Vitória Apart Hospital - Serviço de Eletrofisiologia - Rodovia BR-101 Norte, Km 2,38, s/n. CEP 29161-900, Boa Vista II, Serra, ES – Brasil

E-mail: jeliasneto@gmail.com

Artigo recebido em 15/10/2018, revisado em 17/12/2018, aceito em 13/02/2019.

DOI: 10.5935/abc.20190182

Introdução

As grandes artérias não são vistas apenas como meros condutores passivos de sangue, funcionando apenas no seu transporte e distribuição, mas desempenhando um papel fundamental e complexo na manutenção da homeostase circulatória e na gênese das doenças cardiovasculares.¹⁻² As grandes artérias podem ser consideradas um órgão funcional com diversas funções, como atividade endócrina e parácrina, além da capacidade de abafar o fluxo sanguíneo pulsátil.

O comportamento funcional das grandes artérias em decúbito dorsal foi avaliado de forma não invasiva, medindo-se a velocidade da onda de pulso (VOP) em vários segmentos arteriais.³⁻⁵ Estudos epidemiológicos e longitudinais feitos com essa metodologia mostraram a relevância clínica dessa abordagem para a predição de eventos cardiovasculares morbidos.^{1,6-7}

No entanto, devido a limitações metodológicas, a resposta funcional das grandes artérias não foi investigada na posição ortostática.⁸

Há muito tempo, o teste de inclinação tem sido utilizado para avaliar a influência do estresse gravitacional no comportamento dos parâmetros hemodinâmicos.⁹⁻¹⁰ Embora essa técnica permita uma reprodutibilidade adequada da ação gravitacional sobre os indivíduos em posição ortostática ativa, somente a partir do final da década de 1980 é que foram realizados estudos com primatas, com o objetivo de avaliar a influência das alterações posturais sobre o comportamento da onda de pulso aórtica e da VOP.^{8,11-13} O estudo da função das grandes artérias na posição ortostática pela medida não invasiva da VOP carotídeo-femoral pode ser importante para a compreensão dos mecanismos vasculares de adaptação à gravidade e suas implicações na homeostase cardiocirculatória, no desenvolvimento ou progressão de doenças cardiovasculares e ocorrência de eventos posturais não adaptáveis.

O presente estudo é o primeiro a avaliar os efeitos da posição ortostática sobre a função das grandes artérias em humanos, medindo a VOP carotídeo-femoral em indivíduos saudáveis e em indivíduos com hipertensão arterial leve a moderada não tratada. Testamos a hipótese de que o ortostatismo poderia levar ao aumento da VOP em relação à posição de decúbito dorsal e considerando a influência da pressão arterial, idade e frequência cardíaca.

Métodos

Características dos pacientes

Para definir o tamanho da amostra, foram utilizados estudos que avaliaram a VOP em decúbito dorsal.⁴⁻⁷

Participaram do estudo 93 indivíduos, sendo 74 do sexo masculino e 19 do sexo feminino, com idade entre 18 e 75 anos (42 ± 16 anos). Vinte e nove (31,1%) indivíduos apresentavam níveis de pressão arterial sistólica ≥ 140 e/ou níveis de pressão arterial diastólica >90 mmHg. Esses indivíduos tinham hipertensão arterial não diagnosticada ou haviam interrompido voluntariamente o tratamento anti-hipertensivo por mais de 30 dias. Suas características antropométricas e hemodinâmicas são apresentadas na Tabela 1.

Os critérios de exclusão foram os seguintes: histórico clínica ou evidência de algum tipo de doença estrutural cardíaca; excesso de peso ou obesidade; diabetes mellitus; tabagismo; dislipidemia; doença vascular periférica; insuficiência renal crônica; dados clínicos sugestivos de disautonomia; e intolerância ortostática ou antecedentes de eventos vasovagais. Pacientes com hipertensão arterial em tratamento anti-hipertensivo e pacientes sob qualquer medicação que pudesse interferir nos resultados dos parâmetros avaliados ou que poderiam explicar a ocorrência de hipotensão ortostática durante o teste de inclinação também foram excluídos do estudo.

Medição automática da VOP carotídeo-femoral

O índice da VOP carotídeo-femoral, uma medida da rigidez aórtica, foi avaliado com um dispositivo automático (Complior, Colson, França) que mede o tempo de retardo entre o rápido movimento ascendente dos pés das ondas de pulso registradas simultaneamente nas artérias carótida e femoral utilizando-se 2 transdutores de pressão (tipo TY-306; Fukuda Deshi Co., Tóquio, Japão). A VOP foi calculada como a razão entre a distância e o retardo de tempo pelo método *foot-to-foot*, sendo expressa em metros por segundo. (6). Todas as medidas VOP em decúbito dorsal foram obtidas e avaliadas por um único observador. A obtenção da VOP durante o teste de inclinação exigiu 2 pesquisadores, que estavam familiarizados com a técnica em decúbito dorsal e foram treinados para a medição da VOP na posição ortostática.

Protocolo do teste de inclinação associado à medição da VOP

Todos os indivíduos foram avaliados no período da manhã, tendo sido previamente orientados a permanecerem em jejum por 12 horas. Antes do exame, foram obtidas as medidas antropométricas de peso, altura e perímetros de cintura e quadril. Em seguida, os indivíduos foram colocados em decúbito dorsal em uma mesa mecânica para o teste de inclinação.

Após um descanso de 20 minutos, durante o qual os indivíduos foram instruídos sobre a sequência dinâmica do protocolo, as seguintes medidas basais foram obtidas: VOP, frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), pressão arterial média (PAM) e pressão de pulso (PP). Em seguida, os pacientes foram inclinados em um ângulo de 70°. O teste de inclinação durou 20 minutos. As medidas dos parâmetros monitorados durante o teste de inclinação foram realizadas em intervalos de 2 minutos e 2 minutos após o retorno à posição de decúbito dorsal. A monitorização eletrocardiográfica foi realizada continuamente. A pressão arterial foi medida de maneira não invasiva em intervalos de 2 minutos usando o monitor Omega 1400 (Invivo Research Laboratories, EUA) durante a obtenção das medidas de VOP ou quando o paciente relatava algum sintoma ou havia apresentado sinais clínicos ou alterações eletrocardiográficas sugestivas desse diagnóstico.

Análise estatística

As características antropométricas, biológicas e hemodinâmicas foram expressas em média $\pm$ desvio-padrão (DP). A análise de variância unidirecional (ANOVA) foi utilizada para comparar os parâmetros hemodinâmicos obtidos na condição basal, durante

Tabela 1 – Características antropomórficas e hemodinâmicas dos participantes

Características	Participantes (n = 93)		
Sexo	Masculino (n = 74)	Feminino (n = 19)	
	Média ± desvio padrão		
Idade, anos	42	±	16
Peso, kg	71	±	12
Altura, cm	1,7	±	0,1
IMC, kg/m²	24,7	±	3,1
PAS, mmHg	130	±	18
PAD, mmHg	82	±	13
PAM, mmHg	99	±	15
FC, bpm	66	±	11
PP, mmHg	47	±	13

IMC: índice de massa corporal; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média; PP: pressão de pulso; FC: frequência cardíaca. Os valores contínuos estão expressos como média ± DP.

o teste de inclinação em 70° (0–2 min, 10 min e 20 min) e na fase de recuperação (0–2 min). A correlação entre a VOP obtida durante o protocolo e todos os parâmetros foi determinada pelo coeficiente de correlação de Pearson em toda a amostra. Em seguida, utilizou-se regressão linear múltipla para avaliar a influência dos diferentes parâmetros hemodinâmicos na VOP durante a fase árvore. Todas as premissas necessárias para a análise de regressão foram verificadas.

Os coeficientes de correlação linear parcial entre a VOP e a idade controlada para o efeito da pressão arterial foram calculados para cada fase do protocolo. Da mesma forma, determinou-se a influência da idade na correlação da VOP e pressão arterial. Em seguida, foram realizadas a análise de variância multivariada (MANOVA) e análise de covariância (ANCOVA) para avaliar os efeitos independentes da idade e da PAS na VOP nas diferentes fases do protocolo. Considerando que os 2 principais fatores moduladores do nível de VOP são a idade e a PAS, foram avaliados os resultados clínicos após o ajuste para essas 2 variáveis. Com o objetivo de avaliar as variáveis que interferem no comportamento da frequência cardíaca na posição ortostática, foi realizada a regressão linear múltipla. Realizou-se a avaliação de normalidade dos dados para todas as variáveis.

O nível de significância para todos os testes foi estabelecido como $\alpha = 0,05$. As análises estatísticas foram realizadas com o software SPSS for Windows (versão 18.0, SPSS Inc., 2010).

Resultados

Efeitos do teste de inclinação em 70° nas características hemodinâmicas dos participantes

A figura 1 mostra o comportamento dinâmico das variáveis hemodinâmicas durante o protocolo.

A Tabela 2 mostra os valores médios das variáveis estudadas no início do estudo, durante o teste de inclinação e na fase de recuperação.

Com base na análise desses dados, a resposta dos indivíduos às alterações posturais mostrou-se associada a um aumento de 6% na PAD, que foi mantido durante toda a fase da posição ortostática. O mesmo foi observado para o valor da PAM na posição ortostática. Por outro lado, a PP na posição ortostática diminuiu em 10,6%. Observou-se aumento de 11,5% na VOP na posição ortostática (VOPp) em comparação com o valor basal da VOP.

Associação entre a VOP em decúbito dorsal e as características antropométricas e hemodinâmicas dos participantes

Os resultados da análise de correlação linear entre a VOP carotídea-femoral na posição de decúbito dorsal e os parâmetros antropométricos e hemodinâmicos estão apresentados na Tabela 3.

A regressão linear múltipla mostrou que a idade ($p < 0,001$) e a PAS ($p < 0,001$) foram as únicas variáveis preditivas independentes da VOP basal. Esses 2 fatores representaram aproximadamente 50% da variabilidade observada na VOP basal ($r^2 = 0,505$, $p < 0,001$).

Associação entre a VOP média durante o teste de inclinação a 70° e as características antropométricas e hemodinâmicas dos participantes

A análise da correlação entre as medidas de VOP realizadas em decúbito dorsal (VOP basal) e a VOP durante o teste de inclinação (VOPp) mostrou influência significativa da VOP basal na resposta obtida em posição ortostática (Figura 2A).

Os resultados da análise de correlação linear entre a VOPp carotídea-femoral obtida durante o teste de inclinação e os parâmetros antropométricos e hemodinâmicos dos participantes do estudo estão apresentados na Tabela 4.

Mais uma vez, a regressão linear múltipla definiu a idade e a PAS como os principais fatores preditivos independentes da VOP obtidos durante o teste de inclinação, representando, juntos, 49% das variações na VOP durante esse teste ($r^2 = 0,490$).

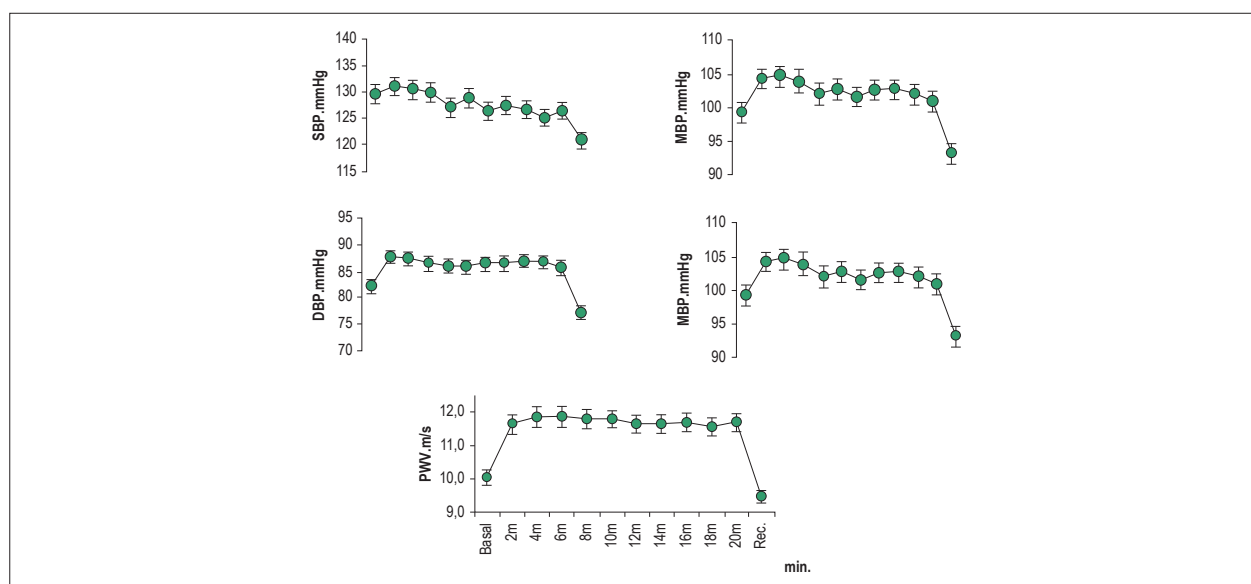


Figura 1 – Gráfico mostrando o comportamento dinâmico dos parâmetros hemodinâmicos monitorados durante o protocolo. 151x155 mm (96 x 96 DPI).

Tabela 2 – Efeitos do teste de inclinação a 70°/20 min. (média na posição ortostática) nos parâmetros hemodinâmicos dos participantes e na VOP

Variável	Basal	Teste de inclinação (média na posição ortostática)	Recuperação
	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP
PAS, mmHg	130 ± 18 ¹¹	128 ± 15	121 ± 16 ^{11††}
PAD, mmHg	082 ± 13 ^{***}	087 ± 11	077 ± 13 ^{11††}
PAM, mmHg	099 ± 15 ^{***}	103 ± 11	093 ± 14 ^{11††}
PP, mmHg	047 ± 13 ^{***}	042 ± 8	044 ± 11 ^{11††}
FC, bpm	066 ± 11 ^{***}	079 ± 14	068 ± 13 ^{11††}
VOP, m/s	010 ± 2,3 ^{***}	011 ± 2,5	009 ± 2,0 ^{11††}

***p < 0,001 vs. teste de inclinação; ^{11††} p < 0,001 vs. teste de inclinação. PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média; PP: pressão de pulso; FC: frequência cardíaca; VOP: velocidade da onda de pulso.

Associação entre a VOP durante a fase de recuperação e as características antropométricas e hemodinâmicas dos participantes

Avaliou-se a correlação das variáveis obtidas quando os indivíduos retornaram à posição de decúbito dorsal 20 minutos após o teste de inclinação (fase de recuperação). Essa fase final do estudo representa uma resposta imediata (0–2 min) dos parâmetros hemodinâmicos e sua correlação com a VOP durante a fase de recuperação (VOPrec). Observou-se correlação significativa entre a VOPrec e a maioria das variáveis avaliadas nessa fase do protocolo. Mais uma vez, a variável idade apresentou a maior correlação positiva ($r = 0,533$, $p < 0,001$) com a VOPrec. Observou-se também uma correlação positiva entre a VOPrec e os seguintes parâmetros: IMC ($r = 0,26$, $p < 0,05$); PAS ($r = 0,39$, $p < 0,001$); PAD ($r = 0,49$, $p < 0,001$); e PAM ($r = 0,457$, $p < 0,001$). Na fase de recuperação, não se observou mais nenhuma correlação negativa entre a FC ($r = 0,055$, NS) e a VOPrec. Como ocorreu nas 2 fases anteriores, a regressão linear múltipla na fase de recuperação

mostrou que a PAS ($p < 0,001$) e a idade ($p < 0,001$) foram preditoras independentes de variações na VOPrec. Juntas, essas variáveis representaram aproximadamente 40% das variações na VOPrec.

Análise dos efeitos da pressão de distensibilidade na rigidez aórtica na posição de decúbito dorsal basal, na posição ortostática e após o teste de inclinação

A variação da VOP carotídea-femoral, como índice de rigidez aórtica, foi avaliada em relação aos valores de PAS, visando comparar os efeitos da pressão de distensibilidade sobre as propriedades mecânicas das grandes artérias na população (Figura 2B).

A análise da PAS na posição ortostática passiva mostrou que a PAS representou aproximadamente 21% ($r^2 = 0,214$, $p < 0,001$) das variações observadas na VOP. Após o ajuste da PAS para idade, a PAS demonstrou desempenhar um papel ainda mais significativo no padrão de comportamento da VOP ($r^2 = 0,38$, $p < 0,001$).

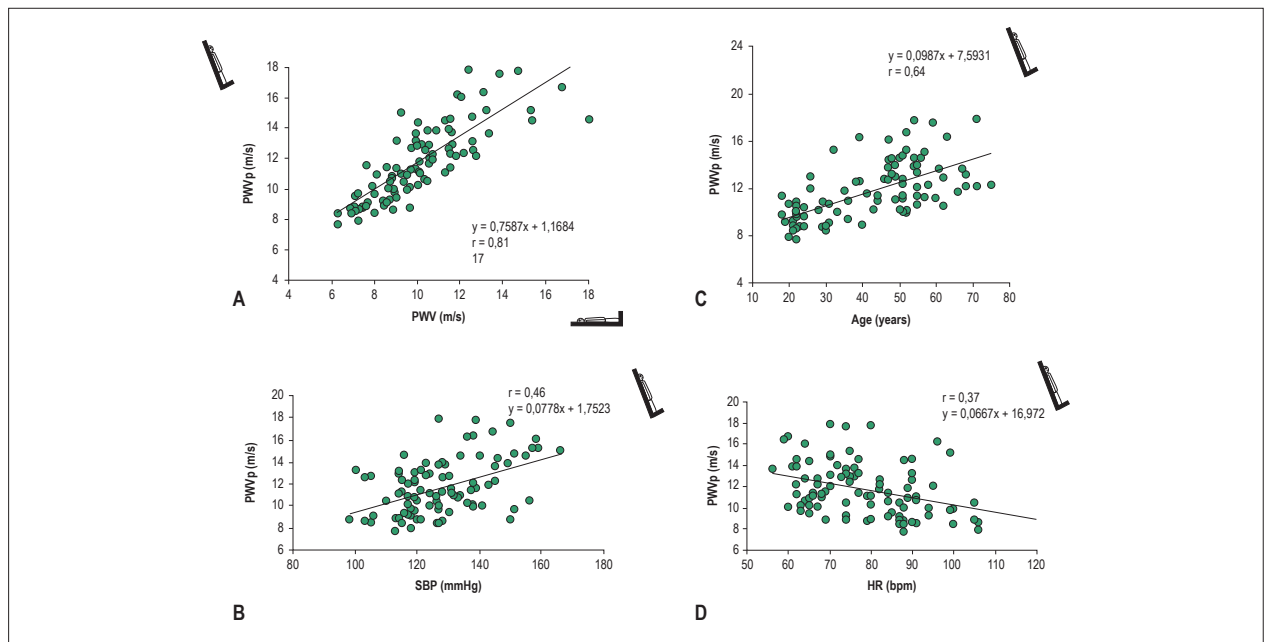


Figura 2 – Gráfico de dispersão entre a velocidade da onda de pulso carotídeo-femoral na posição ortostática (VOPp) e: A – velocidade da onda de pulso carotídeo-femoral basal (VOP basal), $p < 0,01$; B – pressão arterial sistólica (PAS), $p < 0,001$; C – idade, em 93 participantes, $p < 0,001$; D – frequência cardíaca (FC) em 93 participantes, $p < 0,001$.

Tabela 3 – Correlação entre a velocidade da onda de pulso carotídeo-femoral na posição de decúbito dorsal e parâmetros antropomórficos e hemodinâmicos

Parâmetros	Coefficiente de correlação	Valor de p
Idade, anos	0,593	< 0,001
Peso, kg	< 0,063	NS
Altura, cm	-0,125	NS
IMC, kg/m ²	0,194	NS
PAS, mmHg	0,547	< 0,001
PAD, mmHg	0,528	< 0,001
PAM, mmHg	0,560	< 0,001
FC, mmHg	0,063	NS
PP, mmHg	0,216	< 0,05

IMC: índice de massa corporal; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média; FC: frequência cardíaca; PP: pressão de pulso; NS: não significativa.

Finalmente, na análise estatística realizada na fase de recuperação, a PAS continuou desempenhando um papel significativo nas variações da VOPrec ($r^2 = 0,15$, $p < 0,001$). O mesmo foi observado para a PAS ajustada para idade ($r^2 = 0,23$, $p < 0,001$).

Análise do efeito do envelhecimento na rigidez aórtica na posição de decúbito dorsal basal, na posição ortostática e após o teste de inclinação

Para avaliar os efeitos do envelhecimento sobre a rigidez arterial, executou-se uma curva de correlação (Figura 2C) em relação à idade. Em todas as fases do protocolo, a VOP

Tabela 4 – Correlação entre a VOP média carotídeo-femoral durante o teste de inclinação a 70°/20 min com os parâmetros antropomórficos e hemodinâmicos

Parâmetros	Coefficiente de correlação	Valor de p
Idade, anos	0,638	< 0,001
Peso, kg	0,220	< 0,05
Altura, cm	-0,020	NS
IMC, kg/m ²	0,323	< 0,01
PASp, mmHg	0,464	< 0,001
PADp, mmHg	0,363	< 0,001
PAMp, mmHg	0,358	< 0,001
FCp, mmHg	-0,366	< 0,001
PPp, mmHg	0,307	< 0,01

IMC: índice de massa corporal; PASp: média da pressão arterial sistólica durante o teste de inclinação; PADp: média da pressão arterial diastólica durante o teste de inclinação; PAMp: média da pressão arterial média durante o teste de inclinação; FCp: média da frequência cardíaca durante o teste de inclinação; PPp: média da pressão de pulso durante o teste de inclinação; NS: não significativa.

aumentou significativamente com a idade ($r^2 = 0,351$, $p < 0,001$; $r^2 = 0,4066$, $p < 0,001$; $r^2 = 0,283$, $p < 0,001$).

Avaliação do efeito da frequência cardíaca na VOP medida nas diferentes fases do protocolo

Avaliou-se a influência do comportamento da frequência cardíaca na distensibilidade arterial. Como descrito anteriormente, nenhuma correlação foi observada entre a FC e a VOP avaliada nas fases inicial e de recuperação.

Artigo Original

Por outro lado, durante o teste de inclinação, observou-se correlação negativa entre a VOPp e a FC (Figura 2D).

A frequência cardíaca representou aproximadamente 13% da variação da VOP durante o teste de inclinação ($r^2 = 0,136$, $p < 0,001$), sendo que essa influência continuou sendo observada mesmo após a VOP ter sido ajustada para idade ($r^2 = 0,154$, $p < 0,001$). A diminuição da frequência cardíaca na posição ortostática se mostrou significativamente condicionada ao aumento da idade dos participantes ($r^2 = 0,27$, $p < 0,001$).

Por fim, avaliou-se a correlação entre o comportamento da FC na posição ortostática e os parâmetros hemodinâmicos no início do estudo. Observou-se correlação negativa com a medida da VOP basal ($r = -0,30$, $p < 0,01$).

Discussão

O principal novo achado deste estudo foi o aumento instantâneo e significativo da VOP na posição ortostática (Tabela 3). Esse padrão de comportamento funcional vascular esteve presente em todos os indivíduos estudados independentemente da idade, resultando em níveis de VOP em indivíduos jovens durante o teste de inclinação semelhantes aos dos idosos em decúbito dorsal.

Como observado neste estudo, embora a PAS seja uma das variáveis mais importantes responsáveis pelo aumento direto na VOP, tanto no início quanto na posição ortostática (Tabela 4), nenhum aumento adicional na PAS foi detectado durante o teste de inclinação em comparação com seus níveis basais (PAS basal: 130 ± 18 mmHg, PASp: 128 ± 15 mmHg, NS). De fato, observou-se uma tendência decrescente na posição ortostática. Esse achado está de acordo com dados encontrados na literatura, que também evidenciaram ausência de aumento estatisticamente significativo ou mesmo tendência decrescente na PAS na posição ortostática.¹⁴

Outro aspecto importante é que, embora este estudo não tenha avaliado diretamente a atividade vasomotora, o fato de ter encontrado um aumento na PAM (PAM basal: 99 ± 15 , PAMP: 103 ± 11 , $p < 0,05$) significa que houve provavelmente um aumento na resistência vascular periférica devido à ativação simpática reflexa induzida pela queda na pressão de pulso na posição ortostática. Assim, embora uma VOP variável possa ser fortemente influenciada pela PAM, a elevação na VOP pode ser atribuída tanto aos distúrbios circulatórios secundários devido ao estresse gravitacional quanto ao aumento da resistência vascular periférica, e não ao efeito da PAM elevada.

Sabe-se que a transmissão da onda de pulso depende principalmente da elasticidade arterial ou do coeficiente de rigidez. No entanto, outros fatores devem ser considerados. Alguns desses fatores estão relacionados à fisiologia cardiovascular, enquanto outros resultam de condições fisiopatológicas específicas.¹⁵ Analisando-se a correlação entre a VOP basal e a VOPp, observou-se influência direta do padrão basal de complacência arterial na resposta das grandes artérias à posição ortostática (Figura 2).

Como não foi observado aumento significativo da PAS na posição ortostática, o aumento da VOP pode ter resultado

de distúrbios da dinâmica circulatória decorrentes da força gravitacional, associados a características estruturais e geométricas da aorta. Essa hipótese se baseia na fórmula de Moens-Korteweg e no conhecimento de que a VOP depende do raio e da espessura vascular, bem como do módulo elástico vascular.

A medição da VOP durante o teste de inclinação expõe os segmentos arteriais ao estresse gravitacional de forma distinta, imitando, até certo ponto, o que ocorre durante a posição ortostática ativa.

De fato, a consequência imediata da ortostase é que a gravidade favorece um aumento progressivo da pressão arterial nos segmentos abaixo do nível cardíaco na posição ortostática.^{8,16-18}

A pressão hidrostática gerada pela força gravitacional altera o ponto hidrostático indiferente, definido como a referência axial na qual a pressão da coluna sanguínea venosa não é alterada pela reorientação postural. Tal ponto está localizado no nível atrial direito em decúbito dorsal e no território aórtico infradiafragmático em posição ortostática. Devido a isso, ocorre um aumento do fluxo sanguíneo para os segmentos arteriais com maior módulo elástico e menor raio, evidenciando o aumento da VOP carotídea-femoral medida.^{11,16} Esse aumento na VOP responde pelo retorno precoce das ondas refletidas das regiões periféricas à aorta ascendente. Essa onda, refletida anteriormente (durante o período de ejeção ventricular), se soma à onda incidente gerada pela ejeção ventricular esquerda e influencia o contorno das ondas de pressão e fluxo.¹⁰ Em outras palavras, o retorno anterior do componente refletido, ocorrendo durante o componente sistólico da onda de pulso, leva a um aumento na pressão de pulso.¹⁹⁻²⁰ Esse aumento, proporcionado pela onda refletida na porção inicial da onda de pulso arterial, pode resultar de um processo complexo evolutivo funcional de adaptação anatômico-humoral do sistema vascular, para manter um fluxo sanguíneo cerebral efetivo em resposta ao bipedismo (Figura 3).²¹

O aumento observado na VOPp também pode ser atribuído ao surgimento de novos locais de reflexão do pulso na circulação periférica devido a um possível aumento da resistência vascular periférica em resposta à posição ortostática.

Houve relatos de resposta fásica da hemodinâmica central ao estresse gravitacional em estudos experimentais com babuínos. Nesses animais, o pico sistólico posterior resultante do componente refletido da onda de pulso não ocorre imediatamente após a mudança para a posição ortostática. Portanto, a onda refletida aparece mais tarde na diástole, sugerindo uma diminuição na VOP. Então, a fase denominada compensatória ocorre durante a resposta ao barorreflexo.^{12,22}

O papel desempenhado pela reflexão das ondas na homeostase circulatória na posição ortostática é reforçado pela observação de que a nitroglicerina, utilizada sublingualmente para sensibilização ao teste de inclinação, causa vasodilatação periférica, levando a um retardo no componente refletido da onda de pulso e consequente redução da pressão sistólica proximal, culminando em sintomas de baixo fluxo sanguíneo cerebral em pacientes com síncope neuromediada.²³⁻²⁴

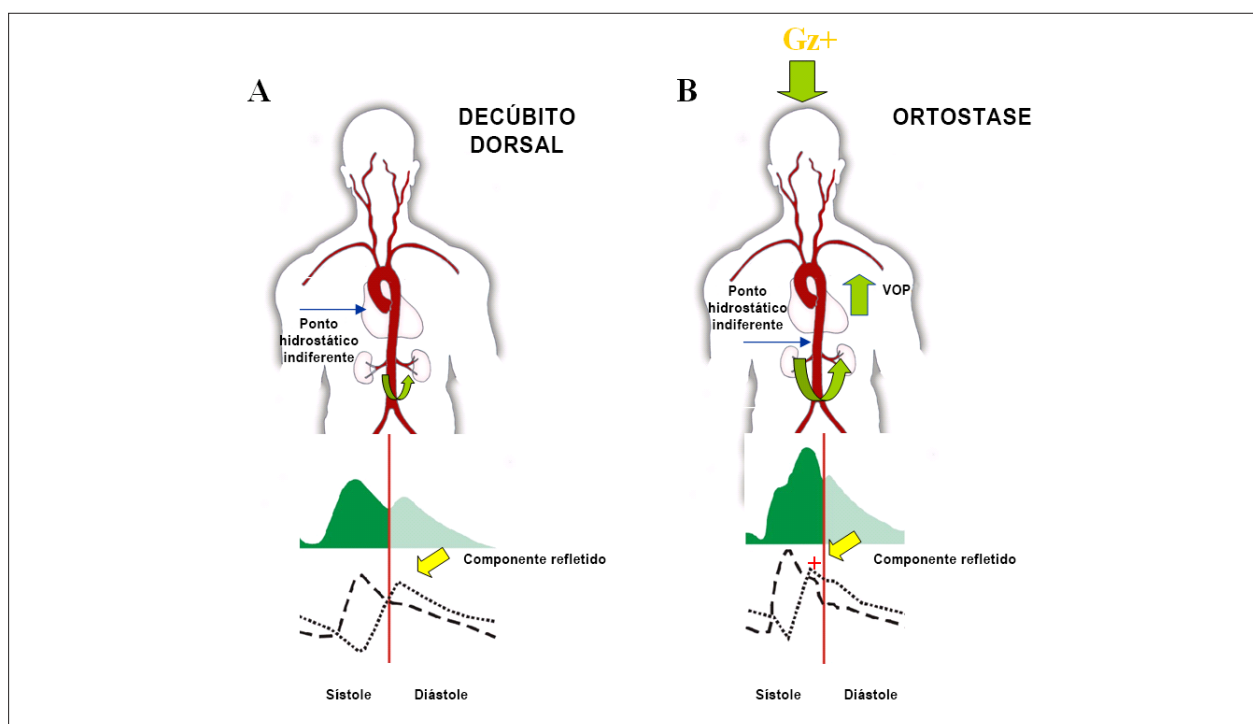


Figura 3 – Desenho do mecanismo proposto para o comportamento da velocidade da onda de pulso em um indivíduo jovem saudável. A – Em decúbito dorsal, o componente refletido ocorre durante a diástole devido a uma menor VOP. B – Na posição ortostática, devido à força gravitacional, o ponto hidroestático indiferente se move para a aorta subdiafragmática, que possui raio menor e maior módulo elástico; portanto, a VOP aumenta, levando a um retorno mais precoce do componente refletido da onda de pulso, que então ocorre com um aumento do pulso sistólico. Assim, a morfologia da onda de pulso é alterada. 321x263 mm (72 x 72 DPI)

Na realidade, embora se observe uma diminuição no coeficiente de reflexão com a utilização da nitroglicerina, observa-se, paradoxalmente, um aumento na rigidez aórtica. Essa rigidez aórtica secundária foi atribuída a uma possível ativação reflexa do sistema nervoso simpático.²⁵

A análise do comportamento da VOP nessa casuística também mostrou que o aumento da VOP correlacionou-se positivamente com a idade, demonstrando que, mesmo em idosos, que apresentam maiores valores iniciais de VOP, ocorreu um acréscimo adicional na posição ortostática ($r^2 = 0,357$, $p < 0,001$ em decúbito dorsal e $r^2 = 0,406$, $p < 0,001$ na posição ortostática). Na realidade, esse aumento adicional da VOP nos idosos resulta da adição de achados estruturais com o componente postural dinâmico.

Outro aspecto curioso do presente estudo foi a descoberta de uma correlação negativa entre a FC e a VOP na posição ortostática ($r = -0,36$, $p < 0,001$). A idade foi a principal variável responsável pelo comportamento da FC na posição ortostática ($r^2 = 0,27$, $p < 0,001$).

Com o objetivo de melhor compreender esse achado, também foi avaliada a correlação entre a FC medida durante o estresse ortostático e a VOP basal. Observou-se uma correlação negativa entre a FC e a VOP basal ($r = -0,29$, $p < 0,01$). Esse resultado mostra uma clara associação do padrão basal de complacência arterial com o nível de resposta da FC à posição ortostática.

Estudos experimentais iniciais e estudos em seres humanos em decúbito dorsal relataram correlação positiva entre

o aumento da FC e o aumento da rigidez aórtica^{1,7,26–27}. Entretanto, Wilkinson et al.,¹⁴ em um estudo que avaliou o comportamento da VOP e o índice de aumento invasivo em indivíduos saudáveis submetidos à estimulação atrial, não relataram alterações significativas na distensibilidade aórtica devido ao aumento da FC.¹⁴

Além da falta de consenso sobre os efeitos da frequência cardíaca na VOP, os possíveis mecanismos que contribuem para as alterações da VOP com a frequência cardíaca ainda não foram completamente elucidados, embora muitos pesquisadores tenham atribuído alterações na rigidez arterial, relacionadas à frequência cardíaca, à viscoelasticidade da parede arterial. Com a alta frequência cardíaca sendo um fator prognóstico independente da doença cardiovascular e sua associação com a hipertensão, a interação entre a frequência cardíaca e a VOP continua sendo relevante na avaliação do risco cardiovascular.²⁸

Embora uma primeira análise desses dados aponte para um potencial desacordo com os nossos achados, eles devem ser considerados como complementares entre si e analisados dentro de um contexto dinâmico, pois foram obtidos em condições fisiológicas muito distintas.

Estudos transversais relataram que a FC basal não difere entre jovens e idosos em decúbito dorsal.^{29–30} Entretanto, a avaliação da FC de indivíduos saudáveis na posição sentada mostrou que a FC diminui com a idade em ambos os sexos. Por outro lado, estudos que utilizaram o teste de inclinação para avaliar a adaptação cardiovascular ao estresse ortostático também relataram uma resposta significativamente menor da FC em idosos.¹⁶

Artigo Original

A diminuição da variabilidade da FC devido à mudança postural observada em pacientes idosos, comparada com a de indivíduos jovens, tem sido atribuída a uma diminuição no recrutamento da atividade de barorreceptores na posição ortostática.^{16,29-30}

Considerando o comportamento dinâmico da complacência aórtica devido à alteração postural, maior diminuição do VS em indivíduos jovens poderia levar a uma diminuição da tensão aórtica pulsátil, com subsequente diminuição na estimulação dos barorreceptores e aumento da FC.³¹

A manutenção do volume sistólico em idosos tem sido atribuída à menor complacência venosa nesse grupo, permitindo a preservação do volume de enchimento cardíaco e, conseqüentemente, do volume sistólico.¹¹ Entretanto, a menor FC associada à idade, como a observada neste estudo, também poderia significar um mecanismo adaptativo do homem para o bipedismo.

Sabe-se que a frequência cardíaca afeta a pré-carga através do seu efeito no tempo de enchimento diastólico e modula o status de contratilidade miocárdica, alterando a concentração miocárdica de Ca^{2+} e Na^+ . Como consequência do aumento da contratilidade miocárdica, a FC também modula o volume sistólico final, o volume sistólico e a fração de ejeção.¹¹ Assim, uma FC menor poderia inicialmente permitir melhor desempenho cardíaco na presença de um sistema arterial mais rígido.

Considerando tudo o que foi apresentado até o momento, formulou-se a seguinte hipótese: o retorno do componente refletido da onda de pulso é fundamental para a adaptação imediata à posição ortostática, bem como para a adaptação adequada dos barorreceptores. Com base nos dados deste estudo, não é possível determinar se esse aumento é decorrente não apenas das alterações dinâmicas circulatórias secundárias à gravidade, mas também à ativação simpática em resposta à diminuição do volume sistólico e da pressão de pulso. Se a hipótese acima estiver correta, pode-se

considerar o papel desempenhado pelos nossos achados em algumas condições clínicas muito comuns associadas à posição ortostática (Figura 4).^{9,32-34}

Limitações do estudo

O presente estudo apresenta algumas limitações. A avaliação da resposta simpática não foi realizada durante o teste de inclinação através da medição venosa de catecolaminas ou registro da atividade simpática neural pela eletroneuromiografia.³⁵ No entanto, embora o presente estudo não avalie diretamente a atividade vasomotora, o aumento da pressão arterial média (decúbito dorsal: 99 ± 15 mmHg vs. ortostase: 103 ± 11 mmHg, $p < 0,01$) permitiram inferir que houve aumento na resistência vascular periférica devido à ativação simpática reflexa induzida pela queda da pressão de pulso na ortostase.

Outro fator limitante foi a falta de estudo da resposta barorreflexa ao estresse ortostático causado pelo teste de inclinação, o que resultou na falta de dados referentes à sua disfunção e à localização específica das alterações em seu arco reflexo. A alteração da FC foi a única resposta observada, sem outras medidas do barorreflexo, particularmente as de volume sistólico, embora elas tenham demonstrado estar intimamente relacionadas.³⁶

Outra possível fonte de erro na medição da VOP está na determinação do segmento arterial. Sua medição superficial e não invasiva permite apenas uma estimativa da distância percorrida pela onda de pulso.

A obtenção da VOP carotídea-femoral compreende a análise de um segmento arterial relativamente longo, que pode ser extremamente tortuoso do ponto de vista tridimensional. Outro fator é que o vaso pode ser distorcido pela aplicação direta do transdutor de pressão. Esse aspecto é mais evidente em vasos mais profundos.³⁷ Essas observações tornam-se possivelmente mais significativas quando a medida da VOP carotídea-femoral é considerada durante o teste de inclinação.

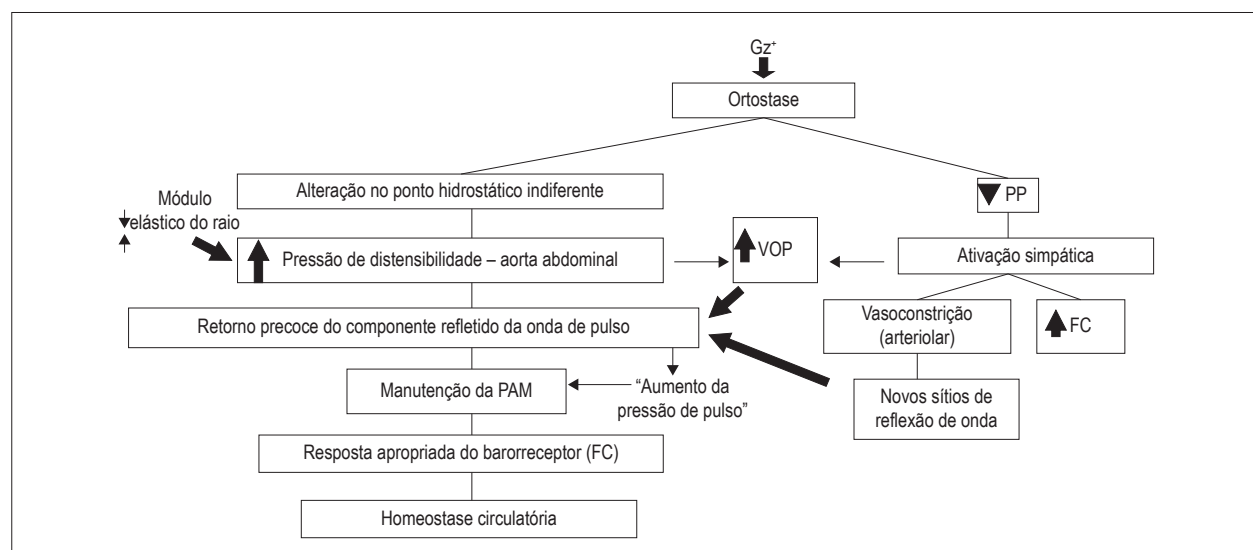


Figura 4 – Hipótese proposta para o papel do aumento da velocidade da onda de pulso carotídea-femoral na manutenção da homeostase circulatória em resposta ao estresse ortostático. 309x165 mm (72 x 72 DPI). PP: pressão de pulso; VOP: velocidade da onda de pulso; PAM: pressão arterial média; FC: frequência cardíaca.

A mudança do decúbito dorsal para a posição ortostática pode aumentar a dificuldade de registro do pulso femoral, principalmente em indivíduos obesos. Em alguns casos, a obtenção do pulso femoral torna-se impossível. No presente estudo, buscamos reduzir essas fontes de erro utilizando observadores muito bem treinados para medir a VOP em decúbito dorsal e na posição ortostática.

Embora este estudo não permita comparar a influência do sexo no comportamento arterial na posição ortostática, a inclusão de indivíduos do sexo feminino neste estudo pode não ter interferido na resposta do aumento da VOP ao estresse postural. Considerando a maior distensibilidade arterial em mulheres jovens,³⁸ poderia ocorrer um aumento relativamente menor na VOP devido ao estresse postural causado pelo teste de inclinação. No entanto, esta hipótese não pode ser estatisticamente confirmada com os dados do presente estudo.³⁹

Conclusão

Em conclusão, o presente estudo, composto por indivíduos saudáveis e indivíduos com hipertensão arterial leve a moderada não tratada, demonstra um rápido aumento da VOP durante o teste de inclinação e seu retorno ao nível basal ao retornar para a posição de decúbito dorsal. Encontramos fortes indícios de que esses resultados podem permitir uma melhor compreensão da resposta das grandes artérias ao estresse gravitacional. Esses resultados também podem elucidar esse comportamento no longo prazo, na presença de distúrbios degenerativos inerentes, como hipertensão arterial e envelhecimento, além de marcadores genéticos predeterminados.

Referências

1. Albaladejo P, Asmar R, Safar M, Benetos A. Association between 24-hours ambulatory heart rate and arterial stiffness. *J Hum Hypertens*. 2000;14(2):137-41.
2. Kanda T, Nakamura E, Moritani T, Yamori Y. Arterial pulse wave velocity and risk factors for peripheral vascular disease. *Eur J Appl Physiol*. 2000;82(1-2):1-7.
3. Asmar RG, Brunel PC, Pannier BM, Lacolley PJ, Safar ME. Arterial distensibility and ambulatory blood pressure monitoring in essential hypertension. *Am J Cardiol*. 1988;61(13):1066-70.
4. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension*. 1995;26(3):485-90.
5. Asmar RG, Topouchian A., Benetos A, Sayegh FA, Mourad JJ, Safar ME. Non-invasive evaluation of arterial abnormalities in hypertensive patients. *J Hypertens Suppl*. 1997;15(2):S99-107.
6. Amar J, Ruidavets JB, Chamontin B, Drouet L, Ferrières J. Arterial stiffness and cardiovascular risk factors in a population-based study. *J Hypertens*. 2001;19(3):381-7.
7. Asmar R, Topouchian J, Pannier B, Rudnichi A, Safar M. Reversion of arterial abnormalities by long-term antihypertensive therapy in a large population. The Complior® study. *J Hypertension*. 1999;17(Suppl3):S9.
8. László Z, Rössler A, Hinghofer-Szalkay HG. Cardiovascular and humoral readjustment after different levels of head-up tilt in humans. *Aviat Space Environ Med*. 2001;72(3):193-201.
9. Benditt DG, Ferguson DW, Grubb BP, Kapoor WN, Kugler J, Lerman BB, et al. Tilt table testing for assessing syncope. American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(1):263-75.
10. Kroeker EJ, Wood EH. Comparison of simultaneously recorded central and peripheral arterial pressure pulses during rest, exercise and tilted position in man. *Circ Res*. 1955;3(6):623-32.
11. Lakatta EG. Cardiovascular regulatory mechanisms in advanced age. *Physiol Rev*. 1993;73(2):413-67.
12. Lathan RD, Rubal BJ, Westerhof N, Sipkema P, Walsh RA. Nonhuman primate model for regional wave travel and reflections along aortas. *Am J Physiol*. 1987;253(2 Pt2):H299-306.
13. Lathan RD, Tran CC, Fanton JW, White CD, Owens RW, Self DA. Aortic wave reflection and input impedance as a function of posture in a chronic primate model. *Physiologist*. 1992;35(1 Suppl):S53-4.
14. Wilkinson IB, Mohammad NH, Tyrrell S, Hall IR, Webb DJ, Paul VE, et al. Heart rate dependency of pulse pressure amplification and arterial stiffness. *Am J Hypertens*. 2002;15(1 Pt 1):24-30.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Roberto Sá Cunha, pela assistência técnica.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Neto JE, Ferreira A; Obtenção de dados: Neto JE, Ferreira A, Futuro G, Santos LC, Gomes F, Heringer Filho N; Análise e interpretação dos dados: Neto JE, Ferreira A; Análise estatística e Obtenção de financiamento: Neto JE; Redação do manuscrito: Neto JE, Mill JG; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Neto JE, Ferreira A, Mill JG.

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 Jorge Elias Neto pela Universidade Federal do Espírito Santo.

Aprovação ética e consentimento informado

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

15. Nichols WW, O'Rourke MF. McDonalds blood flow in arteries: theoretical, experimental, and clinical principles. 4th ed. Boca Raton: CRC Press; 1998.
16. Hainsworth R, Al-Shamma YM. Cardiovascular response to upright tilting in healthy subjects. *Clin Sci*. 1988;74(1):17-22.
17. Hasegawa M & Rodbard S. Effect of posture on arterial pressures, timing of the arterial sounds and pulse wave velocities in the extremities. *Cardiology*. 1979;64(2):122-32.
18. Wieling W, Shepherd JT. Initial and delayed circulatory responses to orthostatic stress in normal humans and in subjects with orthostatic intolerance. *Int Angiol*. 1992;11(1):69-82.
19. Nichols WW, O'Rourke MF, Avolio AP, Yaginuma T, Murgu JP, Pepine CJ, et al. Effects of age on ventricular-vascular coupling. *Am J Cardiol*. 1985;55(9):1179-84.
20. Gatzka CD, Kingwell BA, Cameron JD, Berry KL, Liang YL, Dewar EM, et al. Gender differences in the timing of arterial wave reflection beyond differences in body height. *J Hypertens*. 2001;19(12):2197-203.
21. Elias Neto J. Great arteries contribution in orthostasis cardiovascular adaptation. *Arq Bras Cardiol*. 2006;87(2):209-22.
22. Tran CC, Lathan RD, Self DA, Fanton JW, White CD, Owens RW. Ventricular/vascular coupling under hypergravity in a chronically instrumented conscious primate model. *Physiologist*. 1992;35(1 Suppl):S55-6.
23. Aerts AJ, Dendale P. Diagnostic value of nitrate stimulated tilt testing without preceding passive tilt in patients with suspected vasovagal syncope and a healthy control group. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005;28(1):29-32.
24. Bartoletti A, Alboni P, Ammirati F, Brignole M, Del Rosso A, Foglia Manzillo G, et al. 'The Italian Protocol': a simplified head-up tilt testing potentiated with oral nitroglycerin to assess patients with unexplained syncope. *Europace*. 2000;2(4):339-42.
25. Soma J, Angelsen BA, Techn D, Aakhus S, Skjaerpe T. Sublingual nitroglycerin arterial wave reflections despite increased aortic "stiffness" in patients with hypertension: a Doppler echocardiography study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2000;13(12):1100-8.
26. Benetos A, Adamopoulos C, Bureau JM, Temmar M, Labat C, Bean K, et al. Stiffness in normotensive subjects and in treated hypertensive subjects over a 6-Year Period. *Circulation*. 2002;105(10):1202-7.
27. Sa Cunha R, Pannier B, Benetos A, Siché JP, London GM, Mallion JM, et al. Association between high heart rate and high arterial rigidity in normotensive and hypertensive subjects. *J Hypertens*. 1997;15(12 Pt1):1423-30.
28. Tan I, Butlin M, Spronck B, Xiao H, Avolio A. Effect of heart rate on arterial stiffness as assessed by pulse wave velocity. *Curr Hypertens Rev*. 2018;14(2):107-22.
29. Schwartz JB, Gibb WJ, Tran T. Aging effects on heart rate variation. *J Gerontol*. 1991;46(3):M99-106.
30. Simpson DM, Wicks R. Spectral analysis of heart rate indicated reduced baroreceptor-related heart rate variability in elderly persons. *J Gerontol*. 1988;43(1):M21-4.
31. Crandall CG, Engelke KA, Convertino VA, Raven PB. Aortic baroreflex control of heart rate after 15 days of simulated microgravity exposure. *J Appl Physiol*. 1994;77(5):2134-9.
32. Perkaski SE. A gravitational hypothesis of essential hypertension as a natural adaptation to increased gravitational stress caused by regular, prolonged sitting typical of modern life. *Med Sci Monit*. 2004;10(6):HY27-32.
33. Papaioannou TG, Karatizis EN, Karatzi KN, Giolafos EJ, Protogerou AD, Stamatelopoulos KS, et al. Hour-to-hour and week-to-week variability and reproducibility of wave reflection indices derived by aortic pulse wave analysis: implications for studies with repeated measurements. *J Hypertens*. 2007;25(8):1678-86.
34. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshida S, Hoshida Y, Morinari M, et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives. a prospective study. *Circulation*. 2003;107(10):1401-6.
35. James MA, Potter JF. Orthostatic blood pressure changes and arterial baroreflex sensitivity in elderly subjects. *Age Ageing*. 1999;28(6):522-30.
36. Casadei B, Meyer TE, Coats AJ, Conway J, Sleight P. Baroreflex control of stroke volume in man: an effect mediated by the vagus. *J Physiol*. 1992 Mar;448:539-50.
37. Lehmann ED, Hopkins KD, Gosling RG. Aortic compliance measurements using doppler ultrasound: in vivo biochemical correlates. *Ultrasound Med Biol*. 1993;19(9):683-710.
38. Smulyan H, Marchais SJ, Pannier B, Guerin AP, Safar ME, London GM. Influence of body height on pulsatile arterial hemodynamic data. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(5):1103-9.
39. Li JK. Arterial wall properties in men and women: hemodynamic analysis and clinical implications. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1065:291-306.



Mudanças Posturais e suas Influências no Comportamento Funcional de Grandes Artérias

Postural Changes and their Influence on Functional Behavior of the Great Arteries

Luiz Aparecido Bortolotto 

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

Minieditorial referente ao artigo: Gravidade Influencia o Comportamento Funcional das Grandes Artérias Durante a Ortostase

As grandes artérias, sobretudo a aorta, tem reconhecidamente um grande papel na condução do fluxo sanguíneo tanto durante a ejeção ventricular quanto durante a diástole, permitindo suprir a demanda exigida pelos órgãos. Além disso, a função de amortecimento exercida pela aorta tem papel fundamental na hemodinâmica central, proporcionando um acoplamento ventrículo-arterial adequado durante o ciclo cardíaco.¹ A perda desta função por aumento da rigidez arterial tem participação no desenvolvimento de hipertensão arterial e hipertrofia ventricular esquerda, e tem sido associada ao desenvolvimento de aterosclerose e isquemia miocárdica.² Métodos não invasivos de avaliação da função de grandes artérias, como a medida da velocidade de onda de pulso (VOP), tem permitido o melhor entendimento das correlações da rigidez arterial com as doenças cardiovasculares, e têm sido usados como marcadores prognósticos em diferentes populações.³ No entanto, por limitações metodológicas, todos os estudos têm sido realizados na posição supina, e não se avaliou o impacto das mudanças de postura, sobretudo da ortostase, sobre estas propriedades vasculares. Assim, o estudo de Elias Neto et al.,⁴ publicado nesta edição, por ser o primeiro a avaliar o efeito da ortostase sobre as propriedades funcionais da aorta em indivíduos normotensos e hipertensos não tratados pela medida da VOP aórtica em humanos, traz importantes informações para o entendimento do papel destas propriedades na adaptação fisiológica da hemodinâmica central frente às ações da gravidade. Os autores avaliaram quase 100 indivíduos sem doenças cardiovasculares evidentes pela medida da VOP carótido-femural realizada na posição supina e na posição ortostática após o teste de inclinação a 70°, e demonstraram um aumento significativo e sustentado da VOP durante todo o teste de inclinação, tanto em indivíduos jovens quanto em indivíduos mais idosos. Um dado interessante é que, embora houvesse uma relação direta e significativa entre os valores de VOP basais e após ortostase com a pressão arterial sistólica (PAS), a PAS manteve-se inalterada ou teve um ligeiro decréscimo durante a inclinação,

e portanto o aumento da VOP durante a inclinação ocorreu por outros mecanismos de adaptação circulatória, incluindo um aumento da resistência arterial periférica (sugerido indiretamente pelo aumento da PA média observada) e de alterações da dinâmica circulatória promovidas pela força gravitacional, que estão relacionadas às características estruturais e geométricas diferenciais da aorta durante todo seu trajeto. Em um estudo com número menor de indivíduos e outra metodologia para avaliação da VOP, os autores também evidenciaram aumento da VOP com inclinação, e atribuíram este aumento à uma elevação da pressão hidrostática e maior atividade simpática.⁵

Pela ação gravitacional o fluxo sanguíneo aumenta nos segmentos arteriais mais distais que possuem raios menores e menor elasticidade, ocasionando aumento da VOP e também da PA nos territórios infradiafragmáticos.⁶ A consequência deste aumento na VOP carótido-femural seria a precocidade do retorno da onda retrógrada ao coração, aumentando a pressão de pulso na raiz da aorta, o que poderia contribuir para manter um fluxo sanguíneo cerebral mais adequado com a posição bípede assumida pelos humanos. É interessante observar que este mesmo mecanismo de precocidade da onda refletida na raiz de aorta é um dos principais responsáveis pelo aumento da PAS do indivíduo idoso, em consequência do aumento da rigidez arterial observado com o envelhecimento.⁷ Avaliando os resultados do estudo de Elias Neto et al., a VOP dos indivíduos jovens após ortostase teve valores semelhantes aos encontrados nos idosos em posição dorsal, corroborando o papel da VOP aumentada com aumento da onda retrógrada na adaptação do indivíduo à posição ortostática.

Entretanto, ainda é preciso reconhecer qual o papel deste fenômeno adaptativo circulatório à posição ortostática no desenvolvimento de patologias cardiovasculares como a hipertensão arterial e aterosclerose. Poderíamos especular, por exemplo, se uma resposta exacerbada deste mecanismo adaptativo, com aumento exagerado da VOP pela ortostase, poderia participar do mecanismo de hipertensão arterial em algumas situações como a hipertensão sistólica espúria isolada do jovem, explicada parcialmente pelo aumento do fenômeno de amplificação da onda de pulso entre a aorta e a artéria braquial.⁸

Recentemente, alguns estudos têm avaliado a influência da gravidade na rigidez arterial e o papel destas alterações na adaptação ortostática à ausência da gravidade.^{9,10} Em um destes estudos, os autores demonstraram que astronautas que foram mais tolerantes ao ortostatismo após um período prolongado no espaço apresentaram aumento da rigidez

Palavras-chave

Aorta/fisiopatologia; Hipertensão; Hipertrofia Ventricular Esquerda; Fluxo Sanguíneo; Análise de Onda de Pulso; Posição Ortostática; Gravitação; Envelhecimento.

Correspondência: Luiz Aparecido Bortolotto •

Universidade de São Paulo Instituto do Coração - Unidade de Hipertensão
Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 44. CEP 05403-000, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: hipluiz@incor.usp.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190691>

arterial manifestado por aumento da velocidade de pulso, enquanto os intolerantes apresentaram aumento da distensibilidade arterial.⁹ Esse dado reforça a participação do aumento da VOP no processo de adaptação à gravidade.

Como os autores mencionam, o estudo tem algumas limitações, tornando algumas hipóteses apenas especulativas, como a participação da maior atividade simpática neste processo, visto ela não ter sido diretamente avaliada. Outra limitação não mencionada pelos autores, mas que pode mostrar diferenças na interpretação dos resultados, é a maior predominância do sexo masculino entre a população estudada. É bem reconhecido que as mulheres apresentam maiores medidas de rigidez arterial, sobretudo maior

precocidade das ondas de reflexão, provavelmente associadas a menor diâmetro da aorta.¹¹ Estas alterações poderiam interferir na resposta da VOP à ortostase nos diferentes sexos, como foi visto em um pequeno estudo com astronautas que permaneceram 6 meses sem gravidade, e as mulheres tiveram maiores alterações da rigidez de carótida do que os homens após retornarem ao efeito da gravidade.¹⁰

Apesar disso, os achados fornecem parâmetros importantes para discutir a participação das propriedades de amortecimento dos grandes vasos em adaptações fisiológicas às mudanças posturais, o que pode proporcionar novas estratégias terapêuticas para condições clínicas onde estas adaptações são inadequadas.

Referências

1. Bortolotto LA, Safar ME. [Blood pressure profile along the arterial tree and genetics of hypertension]. *Arq Bras Cardiol.* 2006;86(3):166-9.
2. Bortolotto LA, Sousa MG, Costa-Hong V. Comprometimento de Órgãos-Alvo: Vasos. *Hipertensão Arterial - Bases Fisiopatológicas e Prática Clínica.* São Paulo: Atheneu; 2013. p. 359-76.
3. Elias Neto J, Ferreira A, Futuro G, Santos LC, Heringer Filho N, Gomes F, et al. Influences on the functional behavior of great arteries during orthostasis. *Arq Bras Cardiol.* 2019; 113(6):1072-1081.
4. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(13):1318-27.
5. Schroeder EC, Rosenberg AJ, Hilgenkamp TIM, White DW, Baynard T, Fernhall B. Effect of upper body position on arterial stiffness: influence of hydrostatic pressure and autonomic function. *J Hypertens.* 2017;35(12):2454-61.
6. Lakatta EG. Cardiovascular regulatory mechanisms in advanced age. *Physiol Rev.* 1993;73(2):413-67.
7. Alghatrif M, Lakatta EG. The conundrum of arterial stiffness, elevated blood pressure, and aging. *Curr Hypertens Rep.* 2015;17(2):12.
8. Saladini F, Palatini P. Isolated Systolic Hypertension in Young Individuals: Pathophysiological Mechanisms, Prognostic Significance, and Clinical Implications. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2017;24(2):133-9.
9. Tuday EC, Meck JV, Nyhan D, Shoukas AA, Berkowitz DE. Microgravity-induced changes in aortic stiffness and their role in orthostatic intolerance. *J Appl Physiol.* 1985;102(1):853-8.
10. Hughson RL, Robertson AD, Arbeille P, Shoemaker JK, Rush JW, Fraser KS, Greaves DK. Increased postflight carotid artery stiffness and in-flight insulin resistance resulting from 6-mo spaceflight in male and female astronauts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2016;310(5):H628-38.
11. Costa-Hong VA, Muela HCS, Macedo TA, Sales ARK, Bortolotto LA. Gender differences of aortic wave reflection and influence of menopause on central blood pressure in patients with arterial hypertension. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018;18(1):123.



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

Correlação entre Risco de Apneia Obstrutiva do Sono e Parâmetros do Ecocardiograma

Risk of Obstructive Sleep Apnea and Echocardiographic Parameters

Adson Renato Leite, Diana Maria Martinez,^{1b} Maria Luiza Garcia-Rosa,^{1b} Erica de Abreu Macedo, Antonio José Lagoeiro,^{1b} Wolney de Andrade Martins,^{1b} Delvo Vasques-Netto, Cárita Cunha dos Santos

Universidade Federal Fluminense - Medicina Clínica, Niterói, RJ – Brasil

Resumo

Fundamento: A apneia obstrutiva do sono (AOS) é um transtorno crônico, progressivo, com alta morbimortalidade e associado às doenças cardiovasculares (DCV), entre elas a insuficiência cardíaca (IC). As alterações fisiopatológicas relacionadas com a AOS podem impactar diretamente a função diastólica do ventrículo esquerdo.

Objetivo: Estimar a associação entre risco de AOS, avaliada pelo Questionário de Berlim (QB), e parâmetros do ecocardiograma, relacionados com a função diastólica, em indivíduos sem IC na atenção primária.

Métodos: Estudo transversal que incluiu 354 indivíduos (51% mulheres) com idade igual ou superior a 45 anos. Todos os indivíduos selecionados foram submetidos a uma avaliação que constou dos seguintes procedimentos: consulta, preenchimento do QB e exame clínico, realização de exames laboratoriais e ecocardiograma Doppler transtorácico (EDT). Os dados contínuos são apresentados em medianas e intervalos interquartílicos e os categóricos em frequências absolutas e relativas. As variáveis que apresentaram associação ao risco de AOS em nível de 0,05 integraram os modelos de regressão gama com função de ligação log link. Análise bruta: Um valor de $p < 0,05$ foi considerado como indicador de significância estatística.

Resultados: Dos 354 indivíduos analisados, 63% foram classificados como tendo alto risco para AOS. Os pacientes com alto risco para AOS apresentam alterações significativas dos parâmetros que avaliam a função diastólica. Alto risco para AOS confirmou sua associação positiva e estatisticamente significativa, após ajuste, a indicadores de disfunção diastólica – VAE-i ($p = 0,02$); E'/A' ($p < 0,01$); A ($p = 0,02$); E/A ($p < 0,01$).

Conclusão: Nossos dados mostram que pacientes com alto risco de AOS apresentam piora dos parâmetros de função diastólica medidos pelo EDT. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(6):1084-1089)

Palavras-chave: Doenças Cardiovasculares; Apneia Obstrutiva do Sono; Indicadores de Morbimortalidade; Insuficiência Cardíaca; Ecocardiografia/métodos; Polissonografia/métodos; Fatores de Risco.

Abstract

Background: Obstructive sleep apnea (OSA) is a chronic progressive disorder with high mortality and morbidity rate, associated with cardiovascular diseases (CVD), especially heart failure (HF). The pathophysiological changes related to OSA can directly affect the diastolic function of the left ventricle.

Objectives: To assess the association of the risk of OSA, evaluated by the Berlin Questionnaire (BQ), and echocardiographic (ECHO) parameters related to diastolic dysfunction in individuals without HF assisted in primary care.

Methods: A cross-sectional study that included 354 individuals (51% women) aged 45 years or older. All individuals selected were submitted to an evaluation that included the following procedures: consultation, filling out the BQ, clinical examination, laboratory examination and transthoracic Doppler echocardiography (TDE). Continuous data are presented as medians and interquartile intervals, and categorical variables in absolute and relative frequencies. The variables associated with risk of OSA and at the 0.05 level integrated the gamma regression models with a log link function. A value of $p < 0.05$ was considered an indicator of statistical significance. Exclusion criteria were presence of HF, to fill out the BQ and patients with hypertension and obesity not classified as high risk for OSA by other criteria. All individuals were evaluated on a single day with the following procedures: medical appointment, BQ, laboratory tests and ECHO.

Results: Of the 354 individuals assessed, 63% were classified as having high risk for OSA. The patients with high risk for OSA present significantly abnormal diastolic function parameters. High risk for OSA confirmed positive and statistically significant association, after adjustments, with indicators of diastolic function, such as indexed left atrium volume LAV-i ($p = 0,02$); E'/A' ($p < 0,01$), A ($p = 0,02$), E/A ($p < 0,01$).

Conclusion: Our data show that patients at high risk for OSA present worsened diastolic function parameters measured by TDE. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(6):1084-1089)

Keywords: Cardiovascular Diseases; Sleep Apnea, Obstruction; Indicators, Morbimortality; Heart Failure; Ecocardiography/methods; Polysonography/methods.

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

Correspondência: Diana Maria Martinez Ceron •

Universidade Federal Fluminense - Rua Marques do Paraná, 303. CEP 24033-900, Centro, Niterói, RJ – Brasil

E-mail: mcdianamaria@gmail.com

Artigo recebido em 19/06/2018, revisado em 27/01/2019, aceito em 13/02/2019

DOI: 10.5935/abc.20190181

Introdução

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é um transtorno crônico, progressivo, com alta mortalidade e morbidade e está associado às doenças cardiovasculares (DCV), entre elas a insuficiência cardíaca (IC).¹ A interação fisiopatológica de AOS com doença cardiovascular é complexa e compreende ativação simpática, inflamação, estresse oxidativo, disfunção endotelial e disfunção do gene do relógio circadiano.²⁻⁴

Além da polissonografia, considerada como padrão-ouro para diagnóstico de AOS, existem diferentes escalas que não diagnosticam o transtorno, mas indicam pessoas em risco, entre as quais encontra-se o Questionário de Berlim (QB).⁵ Metanálise publicada em 2017 estimou que a sensibilidade do questionário para detectar AOS foi de 76%, 77% e 84% e a especificidade foi de 59%, 44% e 38% para pacientes com AOS leve, moderada e grave, respectivamente. Ressalta-se a adequada sensibilidade que habilita o QB como ferramenta de rastreio, possibilitando o diagnóstico precoce da AOS.⁶

A prevalência de disfunção diastólica em pacientes com AOS varia de 23% a 56%, havendo uma relação dose-resposta entre a gravidade da disfunção diastólica e a gravidade da AOS, tendo sido demonstrada uma base fisiopatológica forte para um contínuo de disfunção diastólica e insuficiência cardíaca em seus dois fenótipos, que significa maior risco de esses pacientes evoluírem para IC. A associação entre AOS e disfunção diastólica foi observada mesmo em estágios iniciais.⁷

Não encontramos estudos da associação dos parâmetros ecocardiográficos característicos de disfunção diastólica e a presença de risco de AOS em pacientes sem sinais ou sintomas de insuficiência cardíaca.

Este trabalho teve como objetivo estimar a associação de risco de AOS e parâmetros do ecocardiograma, relacionados com disfunção diastólica, em indivíduos sem IC assistidos pelo Programa Médico de Família de Niterói (PMF).

Método

Estudo transversal integrante do Estudo Digitalis, que incluiu 633 indivíduos (51% mulheres) com idades de 45 a 99 anos, cadastrados no PMF na cidade de Niterói (RJ). Os dados foram colhidos no período de julho de 2011 a dezembro de 2012. A metodologia aplicada foi descrita previamente.⁸

Todos os indivíduos selecionados para o estudo foram submetidos a uma avaliação realizada em um único dia e que constou dos seguintes procedimentos: aplicação de questionário, consulta e exame clínico, realização de exames laboratoriais e ecocardiograma Doppler transtorácico (EDT).

Dos 633 participantes examinados pelo Estudo Digitalis, 64 foram excluídos por terem sido diagnosticados como portadores de IC, um por não ter respondido ao QB na íntegra e 214 por serem hipertensos ou obesos e não terem sido classificados como de risco para AOS por outro critério. Para a presente análise foram, então, incluídos 354 indivíduos (Figura 1).

Os exames de EDT foram realizados por dois ecocardiografistas sem o conhecimento prévio dos resultados dos demais exames, utilizando dois equipamentos (Acuson Cypress™ 20, Siemens, EUA e AU3 Partner, Esaote, Itália). Os exames foram realizados segundo as recomendações

para quantificação de câmaras da American Society of Echocardiography (ASE) e da European Association of Echocardiography (EAE). A função sistólica foi avaliada pela medida da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), segundo o método de Simpson.⁹

Os participantes foram categorizados em positivo ou negativo para risco de AOS com base em suas respostas aos itens individuais do QB e suas pontuações totais nas categorias de sintomas.⁵

Análise estatística

A análise estatística foi realizada utilizando-se o SPSS® Statistics v. 21.0 (IBM, EUA). Os dados contínuos são apresentados em medianas e intervalos interquartílicos e os categóricos, em frequências absolutas e relativas. As diferenças entre os grupos com e sem risco para AOS foram avaliadas com o teste não paramétrico de Mann-Whitney e os categóricos, com o teste do qui quadrado com correção de continuidade e teste exato de Fisher, quando necessário. As variáveis que apresentaram associação ao risco de AOS em nível de 0,05 integraram os modelos de regressão gama com função de ligação log link. Como os parâmetros ecocardiográficos são muito correlacionados entre si, optou-se por ajustar um modelo para cada parâmetro (desfecho) associado à presença ou não de risco de AOS na análise bruta, em nível de 0,05. São apresentados os exponenciais dos coeficientes interpretados como a razão das médias aritméticas do desfecho, entre expostos e não expostos. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado como indicador de significância estatística.

Considerações éticas

Este estudo foi conduzido de acordo com os princípios estabelecidos na Declaração de Helsinki e revistos em 2000 (Escócia, 2000). O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição sob o número CAAE:0077.0.258.000-10.

Resultados

Dos 354 indivíduos analisados, 63% foram classificados como tendo risco para AOS. A Tabela 1 apresenta as características clínicas segundo a presença de risco para AOS. Os indivíduos com risco eram na maioria mulheres, mais idosos, com maiores níveis de índice de massa corporal (IMC), glicose, ácido úrico, triglicerídeos, relação albumina/creatinina urinária e pressão arterial.

Os pacientes com risco para AOS, em relação aos sem risco, apresentavam maiores alterações dos parâmetros que avaliam a função diastólica: volume do átrio esquerdo indexado (VAE-i) (+); tempo de desaceleração da onda E (TD) (+); velocidade do fluxo mitral no início da diástole (E) (-); relação E'/A' (+); relação E/E' (-); velocidade máxima do fluxo mitral na contração atrial (A) (+); relação E/A (+); espessura da parede anterior indexada (IEPP) (+); e septo interventricular (SIV) (+), o que pode indicar função diastólica menos adequada. Tais diferenças foram estatisticamente significativas (Tabela 2).

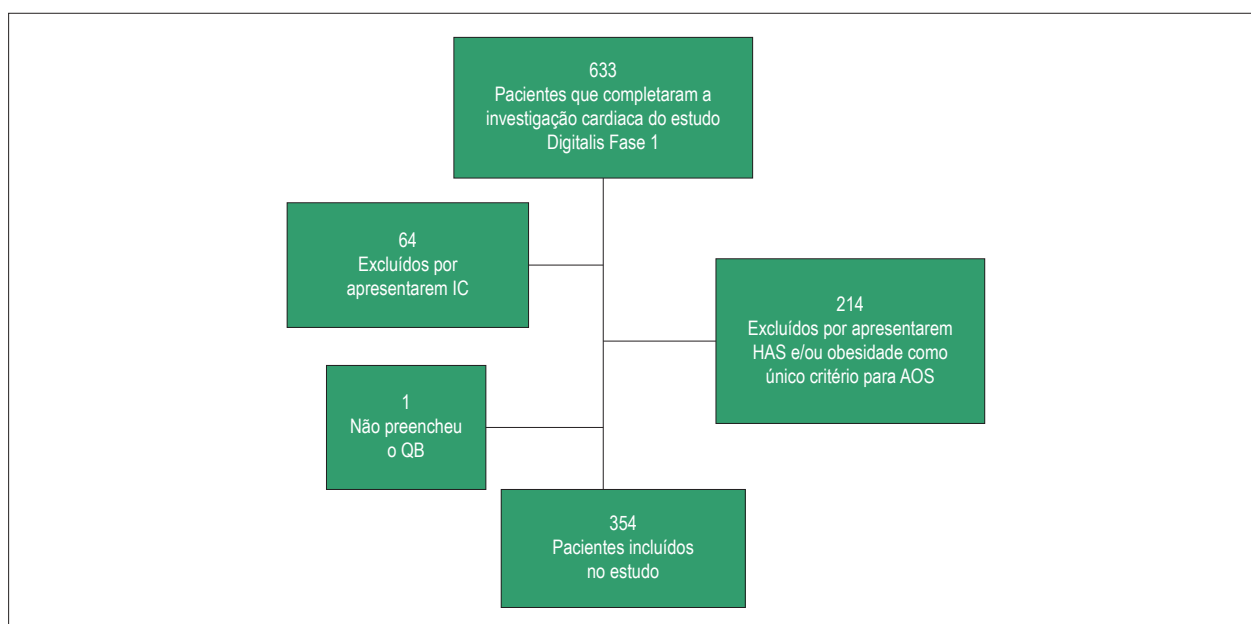


Figura 1 – Fluxograma da seleção da amostra. QB: Questionário de Berlim; IC: insuficiência cardíaca; HAS: hipertensão arterial; AOS: apneia obstrutiva do sono.

Os exponenciais dos coeficientes para cada modelo de regressão gama são apresentados na Tabela 3. Em todos os casos os exponenciais dos coeficientes foram ajustados para sexo, idade, IMC, glicose de jejum, triglicerídeos, ácido úrico, relação albumina/creatinina urinária, pressão arterial sistólica e diastólica em suas formas contínuas. A associação do alto risco para AOS a função diastólica menos adequada foi confirmada pelos seguintes parâmetros: VAE-i (+); relação E/A (+); relação E'/A'(+); A (+); TD (+); e E' (+) alcançaram uma significância de 0,10 (Tabela 3).

Discussão

O presente estudo avaliou a presença de alterações do EDT, associadas à disfunção diastólica, em indivíduos sem sinais ou sintomas de IC, segundo a presença de risco para AOS. Utilizou-se como ferramenta o QB e excluíram-se os indivíduos com obesidade e hipertensão arterial que não apresentavam outros critérios para AOS. Na atenção básica, métodos de triagem para AOS são mais facilmente aplicáveis do que a polissonografia padrão, sendo úteis na estratificação de risco, pois têm baixo custo e são de fácil acesso.⁷ A aplicação do QB na população atendida em programas na atenção básica como o Médico de Família ajudaria a selecionar pacientes em risco para AOS. Estes poderiam, então, ser encaminhados para realização do EDT e investigação pela polissonografia.

A AOS está relacionada a diferentes mecanismos fisiopatológicos que são deflagrados por hipoxia e fragmentação do sono. Ela envolve hiperatividade simpática, inflamação, disfunção endotelial e estresse oxidativo, entre outros fatores que estão no comando de desfechos como hipertensão, fibrilação atrial, acidente vascular encefálico e IC.¹⁰

Vários estudos têm mostrado alterações de diferentes marcadores da função diastólica do ventrículo esquerdo (VE)

em pacientes com AOS como aumento do volume do átrio esquerdo indexado (VAE-i),^{11,12,13} relação E/A alterada,^{14,15} velocidade do anel mitral no início da diástole (E')^{16,17} e aumento da relação E'/E'.^{14,18} Nossos dados mostram alterações de alguns desses marcadores: VAE-i, relação E'/A', onda A, E' e relação E/A em pacientes com risco de AOS.

Observamos que o VAE-i, marcador de disfunção diastólica, apresenta forte associação com a presença de alto risco para AOS, identificado pelo QB, independentemente da presença de hipertensão ou obesidade, quando não associada a outro indicador de risco de AOS. Wachter et al.³ investigaram se a AOS afeta a função diastólica em uma coorte na atenção primária e observaram que disfunção diastólica é associada de modo independente à AOS em pacientes com fatores de risco cardiovascular.³ Gottlieb et al. observaram que, em pacientes sem IC e doença arterial coronariana, a presença de AOS foi um preditor independente de IC em homens e não em mulheres.¹⁹ Em outro estudo, Usui et al.,²⁰ demonstraram que a gravidade da AOS pode contribuir diretamente para a disfunção diastólica do VE independentemente de geometria do VE, rigidez arterial e obesidade, e está associada a fatores de risco cardiovascular.²⁰

Em pacientes com hipertensão arterial controlada, Lisi et al.,²¹ observaram que a AOS leve a moderada, diagnosticada pela polissonografia, está associada a disfunção diastólica, independentemente de idade, sexo e valores médios da pressão arterial e na ausência de hipertrofia do VE concêntrica ou aumento do átrio esquerdo. Os autores sugerem que a hipoxemia noturna possa ser o fator-chave para o desenvolvimento da disfunção diastólica.²¹

A hipertensão é a principal causa de disfunção diastólica, sendo também uma das maiores consequências de AOS.²² Dois estudos excluíram indivíduos obesos da análise^{20,23} e pelo menos um excluiu obesos e hipertensos.²³ Os dois artigos

Artigo Original

Tabela 1 – Mediana com intervalo interquartilico* ou frequência absoluta e relativa de características clínicas segundo o a presença de alto risco para AOS modificado*****

	Alto risco para AOS modificado*		Valor de p
	Sim n = 223	Não n = 131	
Sexo			0,01
Masculino	79 (35,4)	66 (50,4)	
Feminino	114 (64,6)	65 (49,6)	
Idade (anos)	57,0 (51,0-63)	54,0 (49,0-61,0)	0,01
IMC kg/m ²	29,4 (26,1-33,0)	24,6 (22,4-27,3)	< 0,01
Glicose (mg/dL)	102,5 (92,0-117,2)	97,0 (88,0-108,0)	< 0,02
Ureia (mg/dL)	31,0 (26,0-37,0)	31,0 (25,2-36,0)	0,69
Creatinina (mg/dL)	0,82 (0,71-0,99)	0,85 (0,74-0,96)	0,56
Ácido úrico (mg/dL)	5,6 (4,4-6,6)	4,7 (3,9-5,6)	< 0,01
Colesterol (mg/dL)	219,0 (193,0-250,0)	213,0 (187,0-239,0)	0,17
LDL-colesterol (mg/dL)	135,8 (117,7-163,5)	134,1 (107,3-159,1)	0,19
HDL-colesterol (mg/dL)	41,0 (51,5 (63,0)	55,0 (44,0-63,0)	0,23
Triglicerídeos (mg/dL)	126,5 (96,0 (183,7)	106,0 (73,0-153,0)	< 0,01
Relação albumina/creatinina urinária	9,9 (5,7-22,3)	7,7 (4,7-13,6)	< 0,01
Frequência cardíaca média (bpm)	71,0 (63,0-80,0)	69,0 (62,5-76,5)	0,19
Pressão arterial sistólica (mmHg)	137,33 (122,5-152,0)	122,0 (113,3-129,5)	< 0,01
Pressão arterial diastólica (mmHg)	84,0 (76,3-92,67)	75,5 (70,3-80,7)	< 0,01
Infarto do miocárdio			
Sim	9 (4,0)	4 (3,1)	0,86
Não	214 (96,4)	127 (96,9)	
AVE			
Sim	11 (4,9)	1 (0,8)	0,07
Não	212 (95,1)	130 (99,2)	

AOS: apneia obstrutiva do sono; IMC: índice de massa corporal; bpm: batimento por minuto; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; AVE: acidente vascular encefálico. *Diferenças avaliadas pelo teste de Mann-Whitney. **Diferenças avaliadas pelo teste do qui quadrado de Pearson com correção de continuidade ou teste exato de Fisher quando necessário. ***Excluídos os indivíduos que foram classificados como de risco somente na categoria 3. Adaptada de Netzer et al., 1999.⁵

estudaram somente indivíduos com AOS e compararam o grupo de AOS moderada com o grupo de AOS grave. Nos dois estudos, a associação à relação E/A foi estatisticamente significativa. No estudo de Imai et al.,²³ Os dados desses dois estudos mostram que a associação de AOS e alteração da função diastólica pode ocorrer em não obesos e não hipertensos. Dada a alta prevalência das duas condições, no presente estudo, não foi possível excluí-las da análise para confirmar a associação independente do risco de AOS aos indicadores de disfunção diastólica.

O presente estudo avaliou a contribuição de diversos parâmetros ecocardiográficos, os quais representam com maior chance as anormalidades estruturais ou da função cardíaca que podem ser associadas ao diagnóstico de AOS. As alterações de VAE-i, TD, relação E/A, relação E'/A' e onda A em indivíduos com AOS indicaram função diastólica menos adequada em pacientes com distúrbio do sono, compatíveis com achados que definiram AOS pela polissonografia.

Limitações

O QB não confirma a AOS, apontando somente os pacientes em risco para a síndrome. O questionário

apresenta sensibilidade e especificidade reduzidas, com reprodutibilidade questionável, pois a percepção e a documentação do que é informado podem não ser estimadas precisamente, já que envolvem limitações decorrentes do nível de alfabetização e doenças cerebrovasculares preexistentes, que dificultam a compreensão do QB, principalmente em idosos. Devido à limitação de recursos e por se tratar de estudo sobre rastreamento, cada paciente foi examinado somente por um ecocardiografista, impedindo o exame da concordância inter ou intraexaminador. Apesar dessas limitações, os resultados quanto às diferenças nos parâmetros do EDT entre os grupos de risco foram concordantes com os da literatura.

Por ser um estudo transversal, não foi possível estabelecer nexos causais. Embora tendo excluído da análise indivíduos hipertensos e obesos que não satisfizeram outro critério para risco de AOS de acordo com o QB, entre aqueles com risco houve maiores medianas de IMC, pressão arterial sistólica e diastólica, que apesar do controle (inclusão nos modelos múltiplos) ainda podem ter exercido um confundimento residual.

Tabela 2 – Mediana com intervalo interquartilico* ou frequência absoluta e relativa de parâmetros do ecocardiograma, segundo a presença de alto risco para AOS modificado**

	Alto risco para AOS modificado*		Valor P
	Sim	Não	
DAEi (cm/m ²)	1,9 (1,7-2,1)	1,9 (1,7-2,0)	0,37
VAE-i (mL/m ²)	21,1 (17,7-24,9)	19,9 (16,8-22,7)	0,01
TD (ms)	228,0 (186,0-261,0)	200,0 (174,0-228,0)	< 0,01
E' (cm/s)	10,0 (8,0-12,0)	11,5 (9,0-13,0)	< 0,01
E'/A'	0,83 (0,64-1,20)	1,14 (0,80-1,37)	< 0,01
E/E'	6,4 (5,4-7,8)	6,0 (5,0-7,0)	0,02
E (cm/s)	63,0 (53,0-76,0)	66,1 (54,0-75,0)	0,31
A (cm/s)	68,0 (56,0-81,9)	58,0 (48,0-68,0)	< 0,01
E/A	0,93 (0,7-1,2)	1,18 (0,9-1,4)	< 0,01
MVEi (g/m ²)	89,4 (77,3-103,6)	88,7 (74,4-102,0)	0,49
VDFi (mL/m ²)	62,08 (53,5-68,7)	63,8 (54,0-72,3)	0,15
ERP (mm)	0,3 (0,3-0,4)	0,3 (0,3-0,4)	0,28
IEPP (mm)	8,0 (7,0-9,0)	8,0 (7,0-8,0)	0,03
IVEDD (mm)	49,0 (46,0-51,0)	48,0 (45,0-51,0)	0,53
SIV (mm)	8,0 (7,0-9,0)	8,0 (7,0-9,0)	0,02

<TEXMEN>AOS: apneia obstrutiva do sono; DAEi: diâmetro de átrio esquerdo indexado; VAE-i: volume de átrio esquerdo indexado; TD: tempo de desaceleração da onda E; E': velocidade de deslocamento do anel mitral no início da diástole; E: velocidade do fluxo mitral no início da diástole; A: velocidade máxima do fluxo mitral na contração atrial; A': velocidade máxima do deslocamento miocárdico no final da diástole; MVEi: massa do ventrículo esquerdo indexada; VDFi: volume diastólico final indexado; ERP: espessura relativa da parede; IEPP: espessura da parede posterior indexada; IVEDD: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo indexado; SIV: septo interventricular. *Diferenças avaliadas pelo teste de Mann-Whitney. **Diferenças avaliadas pelo teste do qui quadrado de Pearson com correção de continuidade ou teste exato de Fisher quando necessário. ***Excluídos os indivíduos que foram classificados como de risco somente na categoria 3. Adaptada de Netzer et al., 1999.⁵

Tabela 3 – Exponenciais dos coeficientes ajustados* da regressão gama para presença de alto risco de AOS (sim/não)*****

	Exponencial do coeficiente ajustado (IC 95%)	Valor P
VAE-i (mL/m ²)	1,10 (1,02-1,18)	0,02
TD (ms)	1,05 (0,99-1,11)	0,10
E'	1,05 (0,99-1,11)	0,10
E'/A'	0,87 (0,72-0,96)	< 0,01
E/E'	1,01 (0,94-1,09)	0,81
A	1,10 (1,02-1,18)	0,02
E/A	0,86 (0,79-0,94)	< 0,01
IEPP (mm)	1,02 (0,98-1,06)	0,24
SIV (mm)	1,02 (0,98-1,06)	0,42

<TEXMEN>AOS: apneia obstrutiva do sono; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; VAE-i: volume de átrio esquerdo indexado; TD: tempo de desaceleração da onda E; E': velocidade de deslocamento do anel mitral no início da diástole; E: velocidade do fluxo mitral no início da diástole; A: velocidade máxima do fluxo mitral na contração atrial; A': velocidade máxima do deslocamento miocárdico no final da diástole; IEPP: espessura da parede posterior indexada; SIV: septo interventricular. *Para cada modelo de regressão, cujo desfecho foi um parâmetro do ecocardiograma, exponenciais dos coeficientes foram ajustados para sexo, idade, IMC, glicose de jejum, triglicerídeos, ácido úrico sérico, relação albumina/creatinina urinária, pressão arterial sistólica e diastólica em suas formas contínuas. **Regressão gama com função de ligação log link. ***Questionário de Berlim.

Conclusões

A avaliação da associação de AOS à presença de anormalidades estruturais e funcionais cardíacas obtidas pelo EDT poderá contribuir para a discussão da adoção do QB na comunidade para selecionar indivíduos com risco cardiovascular e que deveriam realizar o EDT, apesar de suas limitações.

Essa estratégia de rápida execução pode ser facilmente incorporada na rotina da abordagem dos pacientes com fatores de risco para desenvolvimento de IC, mas ainda

necessita de acompanhamento detalhado e seguimento em longo prazo para sua definitiva recomendação.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Leite AR, Garcia-Rosa ML, Lagoeiro AJ; Obtenção de dados: Leite AR, Macedo EA, Vasques Netto D, Santos CC, Martinez DM; Análise e interpretação dos dados: Garcia-Rosa ML, Lagoeiro AJ; Análise estatística: Garcia-Rosa ML; Redação do manuscrito: Leite AR,

Artigo Original

Garcia-Rosa ML, Macedo EA, Lagoeiro AJ, Martins WA, Vasques Netto D, Santos CC, Martinez DM; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Garcia-Rosa ML, Lagoeiro AJ, Martins WA.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de mestrado de Adson Renato Leite pela Universidade Federal Fluminense.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário Antônio Pedro sob o número de protocolo 0077.0258.000-10. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

1. Loke YK, Brown JW, Kwok CS, Niruban A, Myint PK. Association of obstructive sleep apnea with risk of serious cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5(5):720-8.
2. Drager LF, McEvoy RD, Barbe F, Lorenzi-Filho G, Redline S; INCO-SACT Initiative (International Collaboration of Sleep Apnea Cardiovascular Trialists). Sleep apnea and cardiovascular disease: lessons from recent trials and need for team science. *Circulation*. 2017;136(19):1840-50.
3. Wachter R, Lüthje L, Klemmstein D, Lüers C, Stahrenberg R, Edelmann F, et al. Impact of obstructive sleep apnoea on diastolic function. *Eur Respir J*. 2013;41(2):376-83.
4. Baguet JP, Barone-Rochette G, Tamié R, Levy P, Pépin JL. Mechanisms of cardiac dysfunction in obstructive sleep apnea. *Nat Rev Cardiol*. 2012;9(12):679-88.
5. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med*. 1999;131(7):485-91.
6. Chiu HY, Chen PY, Chuang LP, Chen NH, Tu YK, Hsieh YJ, et al. Diagnostic accuracy of the Berlin questionnaire, STOP-BANG, STOP, and Epworth sleepiness scale in detecting obstructive sleep apnea: a bivariate meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2017 Dec;36:57-70.
7. Bodez D, Damy T, Soulat-Dufour L, Meuleman C, Cohen A. Consequences of obstructive sleep apnoea syndrome on left ventricular geometry and diastolic function. *Arch Cardiovasc Dis*. 2016;109(8-9):494-503.
8. Jorge AJL, Rosa MLG, Fernandes LCM, Freire MDC, Rodrigues RC, Correia DMS, et al. Heart Failure Prevalence Study among Patients Enrolled in the Family Health Program, Niterói. The DIGITALIS Study: design and method. *Rev Bras Cardiol*. 2011;24(5):320-5.
9. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr*. 2006;7(2):79-108.
10. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Nieto FJ, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(1):19-25.
11. Dursunoglu D, Dursunoglu N, Evrengül H, Ozkurt S, Kuru O, Kiliç M, et al. Impact of obstructive sleep apnoea on left ventricular mass and global function. *Eur Respir J*. 2005;26(2):283-8.
12. Kepez A, Niksarlioglu EY, Hazirolan T, Ranci O, Kabul HK, Demir AU, et al. Early myocardial functional alterations in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Echocardiography*. 2009;26(4):388-96.
13. Shivalkar B, Van de Heyning C, Kerremans M, Rinkevich D, Verbraecken J, De Backer W, et al. Obstructive sleep apnea syndrome: more insights on structural and functional cardiac alterations, and the effects of treatment with continuous positive airway pressure. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(7):1433-9.
14. Butt M, Dwivedi C, Shantsila A, Khair OA, Lip GY. Left ventricular systolic and diastolic function in obstructive sleep apnea: impact of continuous positive airway pressure therapy. *Circ Heart Fail*. 2012;5(2):226-33.
15. Akar Bayram N, Ciftci B, Durmaz T, Keles T, Yeter E, Akcay M, et al. Effects of continuous positive airway pressure therapy on left ventricular function assessed by tissue Doppler imaging in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10(3):376-82.
16. Kawanishi Y, Ito T, Okuda N, Emura N, Hayashi T, Futai R, et al. Alteration of myocardial characteristics and function in patients with obstructive sleep apnea. *Int J Cardiol*. 2009;133(1):129-31.
17. Kim SH, Cho GY, Shin C, Lim HE, Kim YH, Song WH, et al. Impact of obstructive sleep apnea on left ventricular diastolic function. *Am J Cardiol*. 2008;101(11):1663-8.
18. Alchanatis M, Paradellis G, Pini H, Tourkhoriti G, Jordanoglou J. Left ventricular function in patients with obstructive sleep apnoea syndrome before and after treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Respiration*. 2000;67(4):367-71.
19. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation*. 2010;122(4):352-60.
20. Usui Y, Takata Y, Inoue Y, Tomiyama H, Kurohane S, Hashimura Y, et al. Severe obstructive sleep apnea impairs left ventricular diastolic function in non-obese men. *Sleep Med*. 2013;14(2):155-9.
21. Lisi E, Faini A, Bilo G, Lonati LM, Revera M, Salerno S, et al. Diastolic dysfunction in controlled hypertensive patients with mild-moderate obstructive sleep apnea. *Int J Cardiol*. 2015;187:686-92.
22. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(3):317-27.
23. Imai Y, Tanaka N, Usui Y, Takahashi N, Kurohane S, Takei Y, et al. Severe obstructive sleep apnea increases left atrial volume independently of left ventricular diastolic impairment. *Sleep Breath*. 2015;19(4):1249-55.



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

Correlação entre a Apneia Obstrutiva do Sono e a Função Diastólica do Ventrículo Esquerdo avaliada pelo Ecocardiograma

Correlation between Obstructive Sleep Apnea and Left Ventricular Diastolic Function Assessed by Echocardiography

Cláudio L. Pereira da Cunha^{ID}

Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Correlação entre Risco de Apneia Obstrutiva do Sono e Parâmetros do Ecocardiograma

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é uma doença caracterizada por obstrução recorrente das vias aéreas superiores durante o sono, decorrente do colapso repetitivo destas vias, resultando em hipóxia e fragmentação do sono.¹ É um transtorno bastante frequente, sendo mais comum em homens, mas também pode afetar mulheres e crianças.¹ Sua prevalência tem sido estimada em aproximadamente 14% entre os homens e 5% entre as mulheres, definindo-se AOS nestes levantamentos como a presença de um índice de apneia-hipopneia maior que cinco eventos por hora de sono, associadas a 4% de desaturação de oxigênio.²

AOS é associada com um aumento significativo da atividade simpática durante o sono, influenciando a frequência cardíaca e a pressão arterial. O aumento da atividade simpática é induzido por uma série de mecanismos, incluindo estimulação quimiorreflexa pela hipóxia e hipercapnia, barorreflexos, disfunção endotelial, alterações do retorno venoso e do débito cardíaco.³

O padrão anormal da respiração durante o sono, associado a repetidos despertares, resulta em efeitos hemodinâmicos, autonômicos, inflamatórios e metabólicos que podem contribuir na patogênese de uma série de doenças cardiovasculares: hipertensão arterial sistêmica, doença coronariana, arritmias cardíacas (fibrilação atrial ou morte súbita por arritmia), insuficiência cardíaca, hipertrofia do ventrículo esquerdo (VE), acidente vascular cerebral e hipertensão pulmonar.⁴

AOS deveria ser suspeitada sempre que um paciente se apresente com sonolência diária excessiva, ronco e asfixia durante o sono, particularmente na presença de fatores de risco como a obesidade, sexo masculino e idade avançada. Todavia, a AOS não é um diagnóstico clínico e testes objetivos devem ser feitos para o diagnóstico.⁵

Nesta edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Leite et al.,⁶ apresentam a correlação entre o risco de AOS e parâmetros ecocardiográficos relacionados com disfunção

diastólica do VE. Foram incluídos 354 indivíduos que responderam ao Questionário de Berlim (QB), ferramenta empregada para estimar o risco de AOS, sendo 63% classificados como tendo alto risco para este transtorno.

A maioria dos estudiosos das doenças do sono não recomenda o uso rotineiro de ferramentas de avaliação como questionários ou algoritmos para selecionar os pacientes sob maior risco de AOS, desde que estes instrumentos não têm demonstrado serem superiores à história e ao exame físico na avaliação clínica destes pacientes.⁷

A diretriz clínica da *American Academy of Sleep Medicine* publicada em 2017, tem recomendação forte para que questionários e algoritmos de predição clínica não sejam usados para diagnóstico de AOS na ausência de polissonografia.⁷ Estas ferramentas são consideradas de baixa acurácia diagnóstica. Em relação ao QB, empregado no trabalho em análise,⁶ a literatura revela um grande número de resultados falso-negativos, assim limitando sua utilidade como um instrumento para diagnosticar AOS. Revisão de 19 trabalhos que analisaram o desempenho do QB em comparação com os dados da polissonografia, demonstraram uma sensibilidade global de 0,76 (95% IC: 0,72 a 0,80) enquanto a especificidade global foi 0,45 (95% IC: 0,34 a 0,56). Este resultado revela um número muito alto de falso-negativos (209 entre 1.000 pacientes), com acurácia diagnóstica comprometida.

Assim, esta é uma limitação da investigação em análise, visto que não se estuda uma população de pacientes com AOS, mas indivíduos com risco elevado de virem a apresentar AOS, utilizando-se uma ferramenta diagnóstica considerada de baixa acurácia diagnóstica.

Entende-se que em ambiente sem especialistas dos distúrbios do sono, os instrumentos de avaliação, como questionários e algoritmos de predição clínica, possam ser úteis por promoverem a uniformização da avaliação do sono, e, quando necessário, ampliar o seu uso contando com outros profissionais da equipe de saúde na sua aplicação. Deve-se ter na mente, todavia, que a aplicação destes testes não substitui uma boa avaliação clínica, com anamnese e exame físico, e, muito menos, a polissonografia, que continua sendo o padrão ouro para o diagnóstico da AOS.⁷

No estudo de Leite et al.,⁶ buscou-se avaliar o comportamento de parâmetros ecocardiográficos na AOS. Restrições são feitas à caracterização da população estudada (pacientes com risco de AOS através do QB), mas os resultados obtidos foram compatíveis com os achados da literatura. Aumento do volume atrial esquerdo e o comportamento de índices do fluxo mitral caracterizam a disfunção diastólica do VE.⁶

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares; Apneia Obstrutiva do Sono; Hipertrofia Ventricular Esquerda; Indicadores de Morbimortalidade; Insuficiência Cardíaca; Ecocardiografia/métodos; Polissonografia/métodos; Fatores de Risco.

Correspondência: Cláudio L. Pereira da Cunha •
Rua Olavo Bilac, 181. CEP 80440-040, Curitiba, PR – Brasil
E-mail: cpcunha@cardiol.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190695>

O aumento atrial esquerdo na AOS ficou caracterizado em estudo recente de Cetin et al.,⁸ que analisou 55 pacientes com diagnóstico de AOS pela polissonografia. Foram estudados o volume atrial esquerdo e parâmetros da deformação atrial esquerda através da ecocardiografia com *speckle tracking* (*strain* e *strain rate*). Foi estudada também a capacidade de exercício por teste ergométrico. Concluiu-se que a disfunção diastólica do VE é mais prevalente nos pacientes com AOS grave e associa-se com desempenho reduzido no esforço. O remodelamento atrial esquerdo contribuiu na previsão da capacidade de exercício neste subgrupo de pacientes.⁸

Metanálise de 17 estudos sobre o remodelamento e disfunção do VE na AOS,⁹ concluiu que esta síndrome leva à dilatação atrial esquerda, hipertrofia, dilatação, aumento da massa e redução da função sistólica no VE.⁹ O tratamento da AOS pode ser benéfico na preservação da estrutura e função do VE.⁹

Interessante revisão desenvolvida na Romênia por Sascau et al.,¹⁰ demonstra que formas moderadas e severas

da AOS são associadas com aumento dos volumes atriais, alteração da função diastólica do VE e depois a função sistólica do VE. A avaliação da fração de ejeção do ventrículo direito pode também estar comprometida, sendo melhor avaliada pelo ecocardiograma tridimensional. Também a contribuição da ecocardiografia bidimensional com *speckle tracking* tem sido bastante efetiva, distinguindo entre movimentos ativos e passivos das paredes. Os valores anormais de *strain*, um marcador subclínico de disfunção miocárdica, podem ser detectados mesmo em pacientes com fração de ejeção e volumes normais. O *strain* longitudinal do VE é mais afetado pela presença da AOS.¹⁰

Em conclusão, o trabalho de Leite et al.,⁶ destaca a contribuição do ecocardiograma na avaliação da AOS, transtorno frequente e com diferentes facetas de interação fisiopatológica com as doenças cardiovasculares. O desenvolvimento tecnológico da ecocardiografia, particularmente com as técnicas tridimensional e do *speckle tracking*, indicam continuada contribuição ao estudo da AOS.

Referências

1. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993; 328(17):1230-5.
2. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013; 177(9):1006-14.
3. Friedman O, Logan AG. The price of obstructive sleep apnea-hypopnea: hypertension and other ill effects. *Am J Hypertens*. 2009;22(5):479-83.
4. Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet*. 2009;373(9657):83-9.
5. Myers KA, Mrkobrada M, Simel DL. Does this patient have obstructive sleep apnea? The Rational Clinical Examination systematic review. *JAMA*. 2013;310(7):731-41.
6. Leite AR, Martinez DM, Garcia-Rosa ML, Macedo EA, Lagoeiro AJ, Martins WA et al. Correlação entre Risco de Apneia Obstrutiva do Sono e Parâmetros do Ecocardiograma. *Arq Bras Cardiol*. 2019; 113(6):1084-1089.
7. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K et al. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(3):479-504.
8. Cetin S, Vural M, Akdemir R, Firat H. Left atrial remodelling may predict exercise capacity in obstructive sleep apnea patients. *Acta Cardiol*. 2018;73(5): 471-8.
9. Yu L, Li H, Liu X, Fan J, Zhu Q, Li J, et al. Left ventricular remodeling and dysfunction in obstructive sleep apnea: systematic review and meta-analysis. *Herz*. 2019. 2019 Sep 25 [Epub ahead of print].
10. Sascau R, Zota IM, Statescu C, Boisteanu D, Roca M, Mastaleru A et al. Review of Echocardiographic Findings in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Can Respir J*. 2018 Nov 18; 1206217



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

Perfusão Miocárdica por Angiotomografia de Coronárias na Avaliação da Isquemia Miocárdica: Protocolo de Estresse Simultâneo com SPECT

Myocardial Perfusion by Coronary Computed Tomography in the Evaluation of Myocardial Ischemia: Simultaneous Stress Protocol with SPECT

Wilter dos Santos Ker,^{1,2,10} Daniel Gama das Neves,² Tiago Augusto Magalhães,^{3,10} Alair Augusto Sarmet M. D. dos Santos,¹ Claudio Tinoco Mesquita,^{1,10} Marcelo Souto Nacif^{1,2,3,10}

Hospital Universitário Antonio Pedro,¹ Niterói, RJ – Brasil

Universidade Federal Fluminense,² Niterói, RJ – Brasil

Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CHC-UFPR),³ Curitiba, PR – Brasil

Resumo

Fundamento: A avaliação funcional para descartar a isquemia miocárdica utilizando a angiotomografia computadorizada (angio-TC) de coronárias é de extrema importância e dados na população brasileira ainda são escassos.

Objetivo: Avaliar o desempenho diagnóstico da perfusão miocárdica pela angio-TC de coronárias na detecção de doença arterial coronariana (DAC) obstrutiva significativa em comparação com a tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT; do inglês, *single photon emission computerized tomography*). Analisar a importância do conhecimento anatómico para entender a presença de defeito de perfusão miocárdica pela SPECT que não é identificado pela tomografia computadorizada (TC).

Método: Trinta e cinco pacientes foram avaliados por um protocolo de estresse farmacológico simultâneo. O teste exato de Fisher foi utilizado para comparação entre as proporções. Os pacientes foram agrupados de acordo com a presença ou não de DAC significativa. A área sob a curva foi utilizada para identificar o desempenho diagnóstico da avaliação da perfusão pela angio-TC de coronárias e pela SPECT. Os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados: Para detecção de DAC obstrutiva a avaliação da perfusão miocárdica pela TC teve uma área sob a curva de 0,84 [intervalo de confiança de 95% (IC95%): 0,67 a 0,94, $p < 0,001$]. Já o estudo da perfusão miocárdica pela SPECT foi de 0,58 (IC95%: 0,40 a 0,74, $p < 0,001$). Neste estudo, foram descritos falso-positivos pela SPECT.

Conclusão: A avaliação da perfusão miocárdica pela angio-TC apresenta resultados satisfatórios em comparação com os da SPECT na detecção de DAC obstrutiva. A angio-TC de coronárias tem capacidade de afastar falso-positivos da SPECT. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(6):1092-1101)

Palavras-Chave: Doença da Artéria Coronariana/fisiopatologia; Isquemia Miocárdica; Tomografia Computadorizada de Emissão de Fóton Único/métodos; Imagem de Perfusão do Miocárdio; Cineangiografia/métodos.

Abstract

Background: Functional assessment to rule out myocardial ischemia using coronary computed tomography angiography (CCTA) is extremely important and data on the Brazilian population are still limited.

Objective: To assess the diagnostic performance of myocardial perfusion by CCTA in the detection of severe obstructive coronary artery disease (CAD) compared with single-photon emission computerized tomography (SPECT). To analyze the importance of anatomical knowledge to understand the presence of myocardial perfusion defects on SPECT imaging that is not identified on computed tomography (CT) scan.

Method: A total of 35 patients were evaluated by a simultaneous pharmacologic stress protocol. Fisher's exact test was used to compare proportions. The patients were grouped according to the presence or absence of significant CAD. The area under the ROC curve was used to identify the diagnostic performance of CCTA and SPECT in perfusion assessment. $P < 0.05$ values were considered statistically significant.

Results: For detection of obstructive CAD, CT myocardial perfusion analysis yielded an area under the ROC curve of 0.84 [a 95% confidence interval (CI95%): 0.67-0.94, $p < 0.001$]. SPECT myocardial perfusion imaging, on the other hand, showed an AUC of 0.58 (95% CI 0.40 – 0.74, $p < 0.001$). In this study, false-positive results with SPECT are described.

Conclusion: Myocardial perfusion analysis by CTA displays satisfactory results compared to SPECT in the detection of obstructive CAD. CCTA can rule out false-positive results of SPECT. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(6):1092-1101)

Keywords: Coronary Artery Disease/physiopathology; Myocardial Ischemia; Tomography, Emission-Computed, Single-Photon/methods; Myocardial Perfusion Imaging; Cineangiography/methods.

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

Correspondência: Wilter dos Santos Ker •

Rua Aroazes, 180, apto. 903. CEP 22775-060, Jacarepaguá, RJ – Brasil

E-mail: wiltersker@gmail.com

Artigo recebido em 24/12/2018, revisado em 13/02/2019, aceito em 13/02/2019

DOI: 10.5935/abc.20190201

Introdução

Para a adequada avaliação da doença arterial coronariana (DAC), tanto a análise anatômica quanto a funcional pelas técnicas de perfusão miocárdica devem ser consideradas, pois ambas apresentam valor diagnóstico e prognóstico. A avaliação multimodal e a combinação destas técnicas fornece informações seguras quanto ao diagnóstico anatômico e funcional de DAC obstrutiva, auxiliando o planejamento clínico e terapêutico de forma mais eficiente.^{1,2}

Nos últimos anos observamos inúmeros exames de angiotomografia computadorizada (angio-TC) coronariana de pacientes com estenose moderada. Os pacientes foram encaminhados para a realização de testes funcionais complementares, como a ressonância magnética cardíaca sob estresse farmacológico e a tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) para verificar a presença de defeitos perfusionais. Essa abordagem possibilita, com elevadas sensibilidade e especificidade, a caracterização de isquemia em pacientes com DAC obstrutiva.¹⁻³

A avaliação da perfusão miocárdica pela angio-TC de coronárias ainda é pouco explorada. A análise da perfusão miocárdica pela TC sob estresse farmacológico é uma técnica que vem apresentando resultados consistentes no diagnóstico da DAC obstrutiva. Já o uso da cintilografia de perfusão do miocárdio é consagrado na avaliação da DAC. A possibilidade de junção das informações anatômicas e funcionais em um único exame pode melhorar o papel de estratificação da DAC obstrutiva e garantir um melhor manejo do paciente.³⁻⁷

O benefício clínico que a angio-TC de coronárias promove está mudando os horizontes da cardiologia contemporânea,⁷ não só por caracterizar o grau de estenose, mas também por caracterizar a carga aterosclerótica e os tipos de placas. Dados recentes da literatura, na avaliação de DAC obstrutiva significativa (> 50%) pela angio-TC de coronárias, revelam boa acurácia, com altas sensibilidade (82 a 99%) e especificidade (94 a 98%), quando comparada à cinecoronariografia invasiva.^{1-6,8}

Estudos multicêntricos, publicados nos últimos anos, demonstram o alto valor preditivo negativo da angio-TC de coronárias (95 a 100%), enfatizando seu excelente desempenho na exclusão de DAC. Tal fato deve ser explorado cada vez mais como aplicabilidade clínica, evitando exames invasivos.^{3-6,8-10}

A avaliação da perfusão miocárdica pela SPECT pode permitir uma estratificação mais adequada dos pacientes com estenose intermediária e definir a estratégia terapêutica, visando ao melhor prognóstico.¹¹⁻¹⁸ Já a utilização de um método híbrido, que combina a informação anatômica da angio-TC de coronárias com a análise da perfusão miocárdica da tomografia por emissão de pósitron (PET), com o uso do rubídio-82, apresenta elevada acurácia na detecção da DAC;¹⁹⁻³¹ porém, esta abordagem ainda é de elevado custo e difícil implementação clínica.

Desta forma, observamos que a angio-TC de coronárias pode agregar o estudo perfusional e, com isto, ocupar cada vez mais o espaço como método inicial na avaliação da DAC, que continua sendo uma das principais causas de morte no Brasil e no mundo. No entanto, apesar de vários estudos demonstrarem o valor diagnóstico e prognóstico da avaliação da perfusão miocárdica pela angio-TC de

coronárias na avaliação de pacientes com suspeita de DAC, esses dados ainda são escassos na população brasileira. Além disso, é incerto se o uso da avaliação da perfusão pela angio-TC de coronárias pode substituir o estudo da perfusão miocárdica por outros métodos como, por exemplo, pela SPECT, principalmente em locais onde tal método possa não estar disponível. A implementação da avaliação da perfusão miocárdica pela angio-TC de coronárias é simples e de menor custo quando comparada aos outros métodos.

Os nossos objetivos foram: avaliar o desempenho diagnóstico da avaliação da perfusão miocárdica pela angio-TC de coronárias na detecção de DAC obstrutiva significativa em comparação com a SPECT; analisar a importância do conhecimento anatômico para entender a presença de defeito de perfusão miocárdica pela SPECT que não são identificados pela angio-TC de coronárias; e descrever os falso-positivos da SPECT.

Método

Estudo observacional que avaliou pacientes com indicação clínica para realização de cintilografia miocárdica para estratificação de DAC. Todos os pacientes aceitaram assinar o termo de consentimento para participar desta pesquisa de perfusão miocárdica pela angio-TC de coronárias. O estudo e o termo de consentimento livre e esclarecido foram aprovados pela Comissão de Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPessq), do Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP) / Universidade Federal Fluminense (UFF) em 06 de setembro de 2013, sob o número 392.966.

A seleção de pacientes para este estudo observacional incluiu 38 pacientes da nossa instituição [Hospital Universitário Antônio Pedro – Universidade Federal Fluminense (HUAP-UFF)], recrutados no Serviço de Medicina Nuclear (Figura 1).

Os resultados da angio-TC de coronárias (anatomia e perfusão) foram considerados dados de pesquisa e não foram divulgados ao clínico do paciente, exceto em caso de identificação de lesão crítica de tronco de coronária esquerda ou descendente anterior pela angio-TC de coronárias. Os critérios de inclusão foram pacientes com pedido médico solicitando cintilografia de perfusão do miocárdio de estresse e repouso para avaliação de DAC.

Foram excluídos do estudo pacientes com creatinina acima de 1,5 mg/dl, doença pulmonar obstrutiva crônica, asmáticos, pacientes sabidamente alérgicos a contraste iodado ou com contraindicação ao uso do dipiridamol ou metoprolol e qualquer outro aspecto que o pesquisador tenha julgado limitante ao método.

Os exames foram realizados com o seguinte fluxo: primeiro o paciente era selecionado no Serviço de Medicina Nuclear e, depois de assinado o termo de consentimento livre e esclarecido, era encaminhado para o serviço de radiologia para a realização da angio-TC de coronárias (perfusão em repouso) seguida pela avaliação da perfusão miocárdica sob estresse farmacológico com o dipiridamol. Antes da infusão do contraste iodado, na fase de hiperemia pelo agente estressor, era infundido o 2-metoxil-isobutil-isonitrila-^{99m}Tc (sestamibi-^{99m}Tc) na sala da tomografia computadorizada.

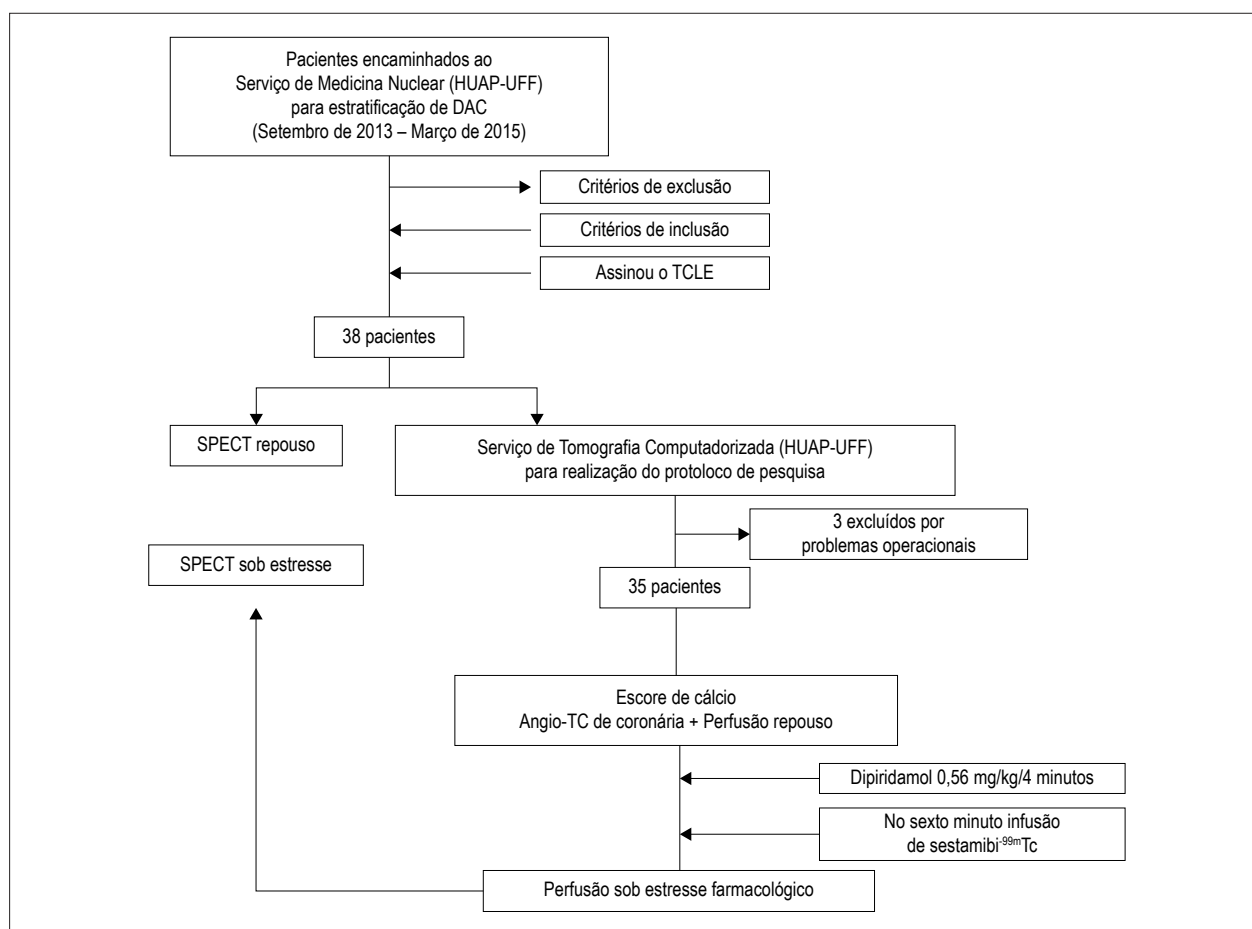


Figura 1 – A seleção de pacientes para este estudo observacional incluiu 38 pacientes da nossa instituição [Hospital Universitário Antonio Pedro – Universidade Federal Fluminense (HUAP-UFF)], recrutados no Serviço de Medicina Nuclear. Angio-TC: angiotomografia computadorizada; DAC: doença arterial coronariana; SPECT: tomografia computadorizada por emissão de fóton único; TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido.

O protocolo da angio-TC de coronárias incluiu duas aquisições de imagem: uma para avaliação da anatomia coronária pela angio-TC que também é usada para a avaliação da perfusão miocárdica de repouso; e uma segunda perfusão miocárdica sob estresse farmacológico realizada logo após a primeira aquisição. O tempo de aquisição do estudo demorou em média 30 ± 5 minutos.

A primeira aquisição era volumétrica e estática, tendo sido realizada de maneira retrospectiva com os seguintes parâmetros: 120 KV, 240 a 400 mA e matriz de 512×512 , 70 ml de contraste iodado na concentração de 350 mg/ml, infundidos a 5 ml/s. A segunda aquisição foi realizada com os mesmos parâmetros e logo após 5 a 6 minutos do início da infusão do dipiridamol (Persantin®, Boehringer Ingelheim Espanha S.A., Espanha) (0,56 mg/kg/4 minutos). Optamos pelo disparo manual, após borramento da aorta ascendente pelo meio de contraste iodado, pois facilita a seleção correta do início da aquisição, principalmente na fase de estresse, que deve ser um pouco mais precoce que o habitual para os estudos de coronária. Durante a infusão do dipiridamol eram monitorados, a cada minuto, a frequência cardíaca, a pressão arterial e os sintomas dos pacientes. Imediatamente após o

término da avaliação da perfusão sob estresse farmacológico, foram administrados 240 mg de aminofilina (Minoton®, Teuto Brasileiro S.A., Brasil) para reverter o efeito de vasodilatação do agente estressor. Este protocolo de tomografia computadorizada (TC) foi idealizado em um tomógrafo de 64 detectores (Brilliance CT 64-slice, Philips, Holanda) e a dose média de radiação foi de $12,1 \pm 5,2$ mSv.

A cintilografia de perfusão miocárdica (SPECT) foi realizada com a infusão intravenosa de sestamibi- ^{99m}Tc , utilizando-se protocolo de um dia (repouso-estresse). O paciente era encaminhado para o Setor de Radiologia, e a infusão do radiotraçador era feita na sala de tomografia, no Setor de Radiologia. Logo após o término da TC o paciente era conduzido para adquirir as imagens cintilográficas sob estresse farmacológico (perfusão de primeira passagem) com intervalo de no máximo 30 minutos. Após esta etapa e um intervalo de no mínimo 60 e no máximo 120 minutos, era realizada a etapa de repouso com nova injeção do sestamibi- ^{99m}Tc . A média da dose administrada em cada etapa foi de 925 MBq. As imagens foram adquiridas 30 a 90 minutos após a administração intravenosa do radiofármaco. Foram adquiridas 64 imagens das projeções do tórax ao longo de um arco de

180°, desde a projeção oblíqua anterior direita de 45° até a projeção oblíqua posterior esquerda de 45°. Na etapa de repouso, o tempo de aquisição foi de 30 segundos por projeção; na etapa de estresse, o tempo de aquisição também foi de 30 segundos por projeção. Tanto na etapa de estresse quanto na etapa de repouso a aquisição foi feita com sincronização eletrocardiográfica. Para analisar a correlação entre as técnicas de perfusão miocárdica utilizamos o seguinte critério para caracterizar isquemia miocárdica: deveriam existir defeitos perfusionais na técnica de estresse sem correspondente na técnica em repouso na angio-TC de coronárias e na SPECT.

Dois observadores cegos e independentes, sem o conhecimento dos dados clínicos ou demais exames, realizaram a avaliação visual e semiquantitativa da perfusão miocárdica e da angio-TC de coronárias. Qualquer discordância foi resolvida por meio de consenso. O grau de estenose coronariana foi graduado, mediante análise visual e semiquantitativa da angio-TC de coronárias, em não significativa (< 50% de redução luminal) e significativa (> 50% de redução luminal).

Análise estatística

Todas as variáveis contínuas foram expressas como média $\pm$ desvio padrão e as categóricas como número e percentual. Foi utilizado o teste exato de Fisher para comparação entre as proporções. Com base nos achados da angio-TC de coronárias, os pacientes foram agrupados de acordo com a presença ou não de DAC significativa. O critério utilizado para definir DAC significativa foi a existência de obstrução > 50% do lúmen das artérias coronárias. A sensibilidade e a especificidade foram calculadas e demonstradas em número e percentual. Análise da área sob a curva (AUC; do inglês, *area under the curve*) característica de operação do receptor (ROC; do inglês, *receiver operating characteristic*) foi utilizada para identificar o desempenho diagnóstico da perfusão pela angio-TC de coronárias (perfusão-TC) e pela cintilografia (SPECT) neste estudo. Isto foi realizado com uso de dois grupos: um com estenose > 50% na avaliação anatômica pela angio-TC de coronárias como marcadores substitutos de “verdadeiro-positivo” nesta população, em comparação com o grupo com estenose < 50% no mesmo método como o “verdadeiro-negativo” (AUC $\geq$ 0,5 a < 0,7: ajuste pobre; AUC $\geq$ 0,7 a < 0,9: bom ajuste; AUC $\geq$ 0,9 a 1,0: excelente ajuste). A concordância intra e interobservador foi obtida usando-se a análise da confiabilidade das médias do coeficiente de correlação intraclassa (CCI < 0,40: fraca concordância; CCI = 0,40 a 0,59: moderada concordância; CCI = 0,60 a 0,74: boa concordância; CCI = 0,75 a 1,00: excelente concordância). Aproximadamente 43% das perfusões realizadas pela técnica de angio-TC de coronárias (15/35) foram reavaliados pelo mesmo observador; as análises foram realizadas por um segundo observador independente para caracterizar a variabilidade entre as análises. Um total de 1.440 segmentos foram analisados pelo modelo de 16 segmentos do American College of Cardiology (ACC) e da American Heart Association (AHA), sendo que 240 segmentos do ventrículo esquerdo foram avaliados pelo observador 1 em repouso e, posteriormente, sob estresse farmacológico, totalizando 480 segmentos. O observador 1 repetiu esta análise após o período de 3 meses de forma totalmente cega com relação à primeira análise.

O observador 2 realizou análise independente, totalmente cega e sem consenso prévio com o primeiro observador. Ambos os observadores possuem mais de 10 anos de experiência com o uso da angio-TC de coronárias.

Foi utilizado o MedCalc®, version 18.5 – 64-bit (MedCalc Software bvba, Ostend, Bélgica) para análise estatística. Os valores de $p < 0,05$, bicaudais, foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados

Características clínicas e demográficas da amostra

Foram selecionados 38 pacientes; destes, 35 foram incluídos no estudo. A exclusão de três pacientes deveu-se a: um por espera prolongada para realização da fase de estresse em decorrência de dificuldades de agendamento e outros dois por problemas técnicos no Setor de Radiologia.

Do total de 35 pacientes, com média etária de $52,5 \pm 9$ anos, 18 eram mulheres (51%). A Tabela 1 demonstra as principais características clínicas e demográficas da população analisada.

Avaliação de DAC obstrutiva pela angio-TC de coronárias

Neste estudo, DAC obstrutiva (estenose > 50%) estava presente em 43% ($n = 15$) dos pacientes; já as lesões não obstrutivas foram identificadas em 57% ($n = 20$) dos pacientes.

Defeitos perfusionais pela cintilografia e pela TC

A Tabela 2 demonstra a distribuição de defeitos perfusionais por ambos os métodos.

De acordo com os dados da Tabela 2, conseguimos demonstrar uma diferença entre a distribuição dos defeitos perfusionais na cintilografia e na TC. Os pacientes que

Tabela 1 – Características clínicas dos participantes

Variáveis	Grupo
Idade (anos)	52,5 $\pm$ 9
Sexo masculino, n (%)	17 (49)
HAS, n (%)	31 (88)
Diabetes, n (%)	14 (40)
Tabagismo, n (%)	5 (14)
Dislipidemia, n (%)	16 (45)
IAM prévio, n (%)	9 (26)
Dor torácica típica, n (%)	10 (28)
Dor torácica atípica, n (%)	8 (22)
Dispneia, n (%)	11 (31)
Teste ergométrico alterado, n (%)	1 (2)
Revascularização, n (%)	7 (20)
História familiar de DAC, n (%)	10 (28)

HAS: hipertensão arterial sistêmica, IAM: infarto agudo do miocárdio;
DAC: doença arterial coronariana.

Tabela 2 – Defeitos perfusionais na cintilografia (SPECT) e na TC de perfusão miocárdica (n = 35)

Defeitos perfusionais	Positivos na cintilografia de perfusão miocárdica	Negativos na cintilografia de perfusão miocárdica
Positivos na TC de perfusão miocárdica	10	6
Negativos na TC de perfusão miocárdica	10	9

$p = 0,73$ (teste exato de Fisher, bicaudal). SPECT: tomografia computadorizada por emissão de fóton único; TC: tomografia computadorizada.

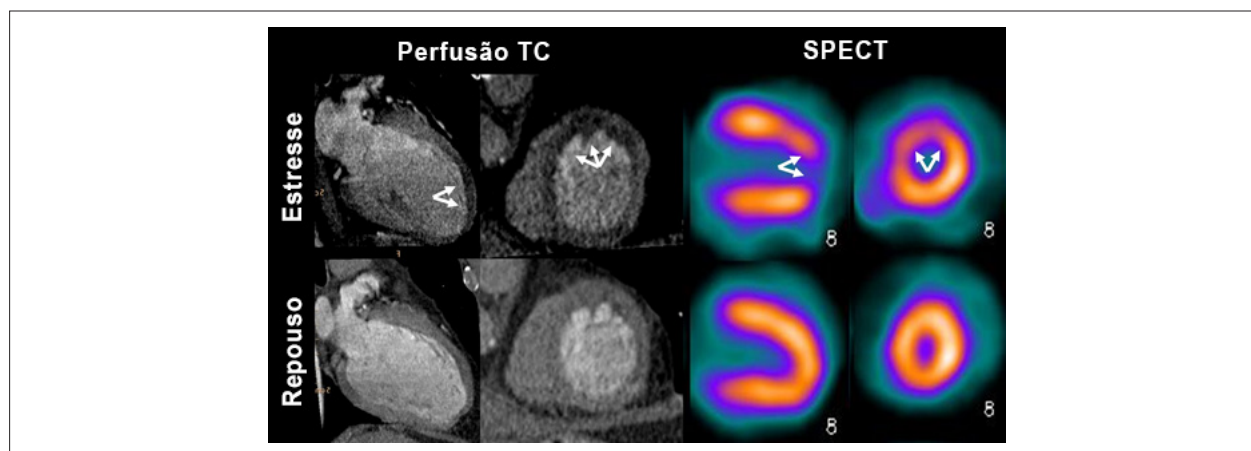


Figura 2 – Comparação entre as perfusões miocárdicas com defeitos perfusionais sob estresse farmacológico na tomografia computadorizada (TC) e na tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT). Exemplo de um mesmo paciente concordante e com doença arterial coronariana obstrutiva significativa na artéria coronária descendente anterior.

apresentaram defeitos de perfusão à cintilografia miocárdica totalizaram 57,1% (n = 20), sendo que apenas metade destes (28,5%; n = 10) também apresentaram defeitos à TC. Em contrapartida, quando a cintilografia era negativa (n = 15) para defeitos de perfusão, a maioria (60,0%; n = 9) dos casos demonstrou tomografia sem defeitos de perfusão. Estes dados demonstram sensibilidade da perfusão por TC de 70,0%, com especificidade de 66,6% para a detecção de defeitos perfusionais observados à SPECT (Figura 2).

Defeitos perfusionais pela cintilografia em relação com DAC obstrutiva

De acordo com os dados da Tabela 3, conseguimos demonstrar uma associação significativa entre cintilografia normal e ausência de lesões coronarianas obstrutivas.

Vinte pacientes apresentaram cintilografia miocárdica anormal, sendo que a metade destes (n = 10) também apresentou DAC obstrutiva à angio-TC de coronárias. A Tabela 4 demonstra os falso-positivos pela cintilografia. Em contrapartida, quando a cintilografia era normal (n = 15) a maioria (66% dos casos) também demonstrou tomografia sem lesões obstrutivas; esta associação não atingiu significância estatística ($p = 0,49$). Estes dados demonstram sensibilidade da cintilografia para avaliação da anatomia coronariana com a angio-TC de 66%, com especificidade de 50% (Figura 3).

Defeitos perfusionais pela TC de perfusão miocárdica em relação com DAC obstrutiva

De acordo com os dados da Tabela 3, conseguimos demonstrar uma associação significativa entre TC anormal

e presença de lesões coronarianas obstrutivas. De todos os pacientes, 54,2% (n = 19) apresentaram TC anormal, sendo que a maioria destes (73,6%; n = 14) também apresentou lesões obstrutivas coronarianas à TC. Em contrapartida, quando a tomografia de perfusão era normal, o que ocorreu em 45,7% (n = 16) dos pacientes, a quase totalidade (93,7%, n = 15) dos casos também demonstrou tomografia sem lesões obstrutivas ($p = 0,0001$). Estes dados demonstraram sensibilidade da TC de perfusão para detecção de DAC obstrutiva de 93%, com especificidade de 75% para a detecção de ausência de DAC obstrutiva pela angio-TC de coronárias (Figura 3).

Análise da área sob a curva para detecção de DAC obstrutiva

Para detecção de DAC obstrutiva, a perfusão miocárdica pela TC teve AUC de 0,84, com intervalo de confiança (IC) de 0,67 a 0,94 ($p < 0,001$). Já a AUC da perfusão miocárdica pela SPECT foi de 0,58, com IC de 0,40 a 0,74 ($p < 0,001$) (Figura 4).

Avaliação da correlação entre observadores para perfusão por tomografia computadorizada

Excelente correlação intra e interobservadores foi demonstrada na avaliação da perfusão sob estresse farmacológico com CCI de 0,90 (0,87 a 0,92) e 0,94 (0,93 a 0,96), respectivamente. A avaliação da correlação intraobservador da perfusão em repouso também foi excelente, com CCI de 0,96 (0,95 a 0,97). Na correlação interobservadores da perfusão em repouso o resultado foi bom, com CCI de 0,71 (0,63 a 0,78).

Tabela 3 – Defeitos perfusionais na cintilografia (SPECT) e na TC de perfusão miocárdica em relação com a DAC obstrutiva (n = 35)

Defeitos perfusionais	SPECT positiva*	SPECT negativa*	TC positiva**	TC negativa**
DAC obstrutiva	10	5	14	1
DAC não obstrutiva	10	10	5	15

Teste exato de Fisher, bicaudal para SPECT (* $p = 0,49$) e para TC (** $p = 0,0001$). DAC: doença arterial coronariana; SPECT: tomografia computadorizada por emissão de fóton único; TC: tomografia computadorizada.

Tabela 4 – Falso-positivos pela cintilografia do miocárdio

Causa do falso-positivo	SPECT positiva	TC negativa
Ponte miocárdica profunda	2	2
Varição anatômica (artéria descendente anterior curta)	1	1
Baixa contagem (extravasamento do radiotraçador)	1	1
Paciente com 40% de estenose na artéria descendente anterior	1	1
Paciente com microfistulas coronário-cavitárias	1	1
Outros (doença na microcirculação?)	4	4

SPECT: tomografia computadorizada por emissão de fóton único; TC: tomografia computadorizada.

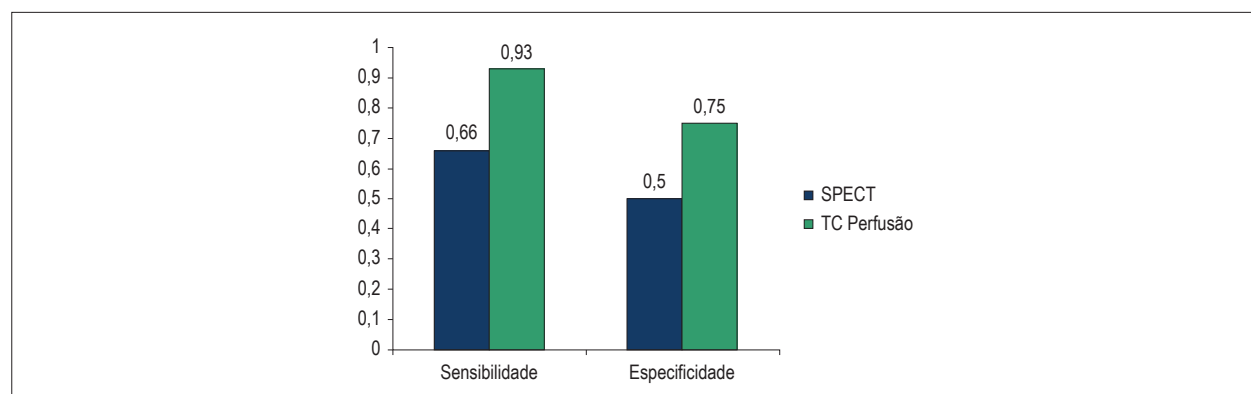


Figura 3 – Comparação da sensibilidade e da especificidade dos métodos de perfusão miocárdica para detecção de doença arterial coronariana obstrutiva. SPECT: tomografia computadorizada por emissão de fóton único; TC: tomografia computadorizada.

Discussão

Realizamos um estudo em que foi possível avaliar o desempenho diagnóstico da perfusão miocárdica pela angio-TC de coronárias na detecção de DAC obstrutiva significativa em comparação com a SPECT. Foram comparados os achados perfusionais da cintilografia com sestamibi-^{99m}Tc com achados da perfusão miocárdica pela TC de 64 detectores. Como ponto forte deste estudo, destacamos a utilização simultânea do mesmo estresse farmacológico para aquisição das imagens da perfusão pela TC, bem como a administração do radiotraçador, que, por não ter redistribuição significativa, permite a realização da TC e a posterior aquisição das imagens cintilográficas. Outro dado importante foi a possibilidade de avaliar e correlacionar a anatomia com a presença de defeito de perfusão miocárdica pela SPECT, além de entender o porquê de este não ter sido identificado pela angio-TC de coronárias e descrever os falso-positivos da SPECT, neste estudo.

Se formos analisar apenas os dados de perfusão miocárdica, encontramos uma correlação intermediária entre os achados da

TC e da cintilografia, especialmente por termos demonstrado uma sensibilidade da perfusão por TC de 70%, com especificidade de 66% para a detecção de defeitos perfusionais observados à SPECT, levando-se em consideração a cintilografia como método padrão para a perfusão. Tanami et al.³² afirmam claramente que a angio-TC de coronárias é superior à SPECT na detecção de DAC obstrutiva significativa. Neste sentido, é necessário fazermos uma exploração deste achado e entender que, em uma avaliação sem a consideração da anatomia, muitos pacientes com falso-positivos pela SPECT são submetidos ao cateterismo cardíaco desnecessário.³²⁻³⁵

Um dado interessante e consonante com estudos prévios é a comparação entre a sensibilidade e a especificidade das duas técnicas de perfusão para detecção de lesões coronarianas obstrutivas, tomando a TC de coronárias como o padrão-ouro anatômico.³⁵⁻³⁷ No nosso estudo observamos melhor caracterização de isquemia pela perfusão miocárdica da TC em comparação com a SPECT. Devemos destacar que não utilizamos o cateterismo como padrão-ouro e sabemos que

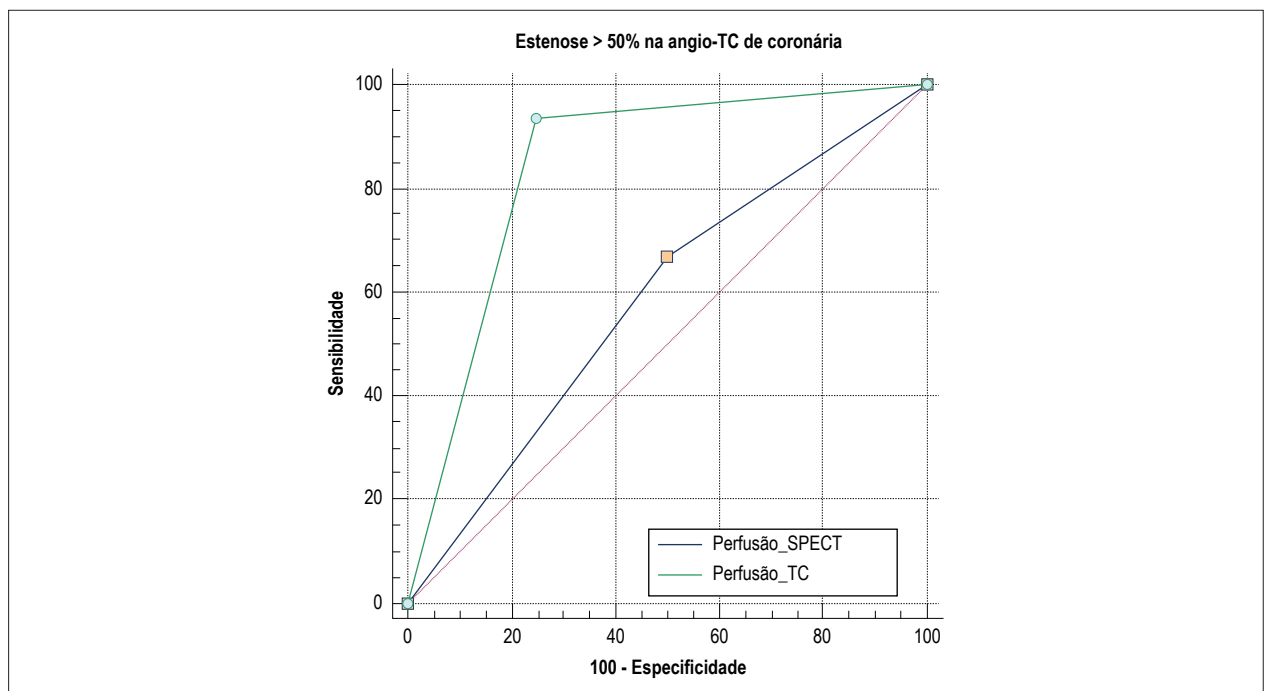


Figura 4 – Análise da área sob a curva ROC demonstrando o desempenho diagnóstico da perfusão pela TC [0,84 (IC 95%: 0,67 a 0,94, $p < 0,001$)] e pela cintilografia (SPECT) [0,58 (IC 95%: 0,40 a 0,74, $p < 0,001$)], neste estudo.

estes resultados podem ser diferentes quando empregamos outros métodos de referência, como a reserva fracionada de fluxo (FFR), por exemplo.³⁷⁻³⁹ Rochitte et al.,³⁵ demonstraram que a combinação da angio-TC de coronárias com a perfusão miocárdica sob estresse farmacológico identifica de forma correta os pacientes com lesão $> 50\%$ no cateterismo e que apresentavam defeito perfusional na SPECT. Além disso, o uso racional destas técnicas e a avaliação da multimodalidade é importante na cardiologia moderna, visto sempre estarem associadas a acréscimo na exposição à radiação.³⁶

No estudo de Arbab-Zadeh et al.,³⁶ foi observada superioridade da TC de perfusão em relação à SPECT (92% vs. 62%, $p < 0,001$), porém os autores utilizaram outra metodologia e um aparelho para realização da angio-TC de coronárias com maior número de cortes (320 detectores), bem como um protocolo discretamente diferente, o que não é problema, segundo recomendações.³⁷ Em contrapartida, alguns estudos compararam a angio-TC de coronárias com a SPECT e a PET de perfusão com o cateterismo invasivo complementado com a avaliação da FFR como padrão-ouro. Interessantemente, o exame que melhor se correlacionou com o padrão-ouro foi a PET de perfusão, enquanto a angio-TC de coronárias e a SPECT tiveram desempenhos semelhantes, demonstrando que a avaliação anatômica não supera a funcional, e que o melhor método de avaliar a anatomia nunca dispensa a avaliação funcional das lesões coronarianas encontradas.^{36,38-40}

Outro achado do estudo que precisa ser discutido é a presença de 10 pacientes (28%) com SPECT anormal que não demonstraram DAC obstrutiva significativa na angio-TC de coronárias. Considerando a angio-TC de coronárias como o método anatômico de referência neste estudo, observamos

um grande número de falso-positivos pela cintilografia de perfusão miocárdica. Acreditamos que grande parte destes achados possa estar relacionada a doença de microcirculação (40%), pois não foi possível caracterizar outra causa que os explicasse. Os demais (60%) foram explicados pela avaliação da anatomia por angio-TC de coronárias. O melhor exemplo é o caso do paciente com ponte miocárdica em que a TC forneceu o substrato anatômico para o diagnóstico da isquemia miocárdica subjacente detectada na SPECT e na própria TC, já publicado previamente pelo nosso grupo.⁴¹ Já em relação à cintilografia observamos que um dos estudos apresentava baixa contagem do radiotraçador, por extravasamento, que não foi detectado durante o estudo e, por isso, não foi excluído da análise. Acreditamos que mais estudos precisam ser conduzidos para melhor esclarecimento destes achados, pois irão impactar nas decisões clínicas.

Diversos são os fatores que potencialmente podem ser responsáveis pelas discordâncias entre os exames. Alguns deles são óbvios como as diferenças na resolução espacial entre as técnicas (a TC tem resolução submilimétrica, enquanto a resolução da SPECT é de 6 mm) e as distintas propriedades dos contrastes utilizados: o sestamibi-^{99m}Tc sofre o fenômeno de *roll off*, em que há limitação na sua distribuição regional quando o fluxo é aumentado acima de um determinado limiar, enquanto o mesmo não ocorre com contraste iodado.^{9,42-52}

No cenário brasileiro e na ausência de serviços de medicina nuclear, porém com disponibilidade de realização de angio-TC de coronárias com perfusão miocárdica, consideramos este método uma estratégia simples e exequível. Alguns pontos devem ser considerados, como o uso do betabloqueador para reduzir a frequência cardíaca para aquisição da

angio-TC de coronárias, que pode ter influência relativa na área de isquemia detectável pela SPECT, principalmente em casos de doença de microcirculação. Outro ponto é a questão da obesidade, pois nesses pacientes a qualidade das imagens é pior e pode contribuir para discordância entre as técnicas. Outra questão é que, para se realizar o estudo de perfusão com a TC, é necessário que o paciente esteja dentro do equipamento no momento do estresse, o que torna mandatório o uso do estresse farmacológico. Se pudéssemos utilizar o estresse físico talvez os resultados fossem diferentes dos encontrados.^{35,42,44}

Para a angio-TC de coronárias, sem sombra de dúvidas a maior limitação é a exposição à radiação e ao contraste iodado, que são agentes com potenciais efeitos adversos. A otimização deste protocolo com novos equipamentos pode ser capaz de reduzir os níveis de exposição para valores menores; porém, mesmo assim o protocolo só poderá ser adotado em pacientes selecionados, em que as informações possam se complementar. Estudos com equipamentos de 320 detectores demonstram que o protocolo combinado de perfusão com TC associado à angio-TC de coronárias pode ter uma exposição inferior à de um protocolo miocárdico convencional ($9 \text{ mSv} \times 13 \text{ mSv}$, respectivamente).^{35,36}

A padronização da interpretação da TC ainda é uma limitação, sendo o uso de *softwares* para análise automática uma das prioridades para desenvolvimento tecnológico, pois ainda não existe mapa polar como na medicina nuclear, que dispõe do resultado de pacientes normais e isquêmicos para quantificação do grau da isquemia, com *softwares* validados e amplamente disponíveis.

Dentre outras limitações existentes em nosso estudo, como já detalhamos ao longo da discussão, devemos chamar atenção para o baixo número de indivíduos recrutados. Acreditamos que esta seja uma limitação parcial e deve estimular mais estudos em diferentes populações. Também levamos em consideração os falso-positivos da cintilografia que podem ter influenciado seu desempenho, pois acreditamos que a maioria dos casos seja explicada pela anatomia. Por último, porém não menos importante, alguns poderiam achar que utilizar a angio-TC como método anatômico seria um limitante. Neste caso, são inúmeros

trabalhos que comparam a angio-TC com o cateterismo e os resultados descritos são excelentes, validando esta abordagem.

Conclusão

A avaliação da perfusão miocárdica pela angio-TC de coronárias, após estresse com dipiridamol, é factível e simples, com resultados satisfatórios quando comparada à SPECT na detecção de DAC obstrutiva. A avaliação combinada de anatomia e perfusão sob estresse pela angio-TC de coronárias fornece boa capacidade de detecção de DAC obstrutiva significativa, além de possibilitar descartar os falso-positivos da SPECT.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise e interpretação dos dados, Análise estatística e Redação do manuscrito: Ker WS, Mesquita CT, Nacif MS; Obtenção de dados: Ker WS, Neves DG, Mesquita CT, Nacif MS; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Ker WS, Magalhães TA, Santos AASMD, Mesquita CT, Nacif MS.

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 Wilter dos Santos Ker pela Universidade Federal Fluminense.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Programa de Pós-graduação Ciências Cardiovasculares sob o número de protocolo 392.966. 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. Oliveira GB, Avezum A, Roever L. Cardiovascular disease burden: evolving knowledge of risk factors in myocardial infarction and stroke through population-based research and perspectives in global prevention. *Front Cardiovasc Med*. 2015 Aug 12;2:32.
2. Moran AE, Roth GA, Narula J, Mensah GA. 1990-2010 global cardiovascular disease atlas. *Glob Heart*. 2014;9(1):3-16.
3. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Arbab-Zadeh A, Niinuma H, Gottlieb I, et al. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med*. 2008;359(22):2324-36.
4. Pugliese F, Mollet NR, Runza G, van Mieghem C, Meijboom WB, Malagutti P, et al. Diagnostic accuracy of non-invasive 64-slice CT coronary angiography in patients with stable angina pectoris. *Eur Radiol*. 2006;16(3):575-82.
5. Mollet NR, Cademartiri F, van Mieghem CA, Runza G, McFadden EP, Baks T, et al. High-resolution spiral computed tomography coronary angiography in patients referred for diagnostic conventional coronary angiography. *Circulation*. 2005;112(15):2318-23.
6. Leschka S, Alkadhi H, Plass, Desbiolles L, Grünenfelder J, Marincek B, A et al. Accuracy of MSCT coronary angiography with 64-slice technology: first experience. *Eur Heart J*. 2005;26(15):1482-7.
7. Gottlieb I, Bittencourt MS, Rochitte CE, Cavalcante JL. Coronary computed tomography angiography takes the center stage and here is why. *Arq Bras Cardiol*. 2019;112(1):104-6.
8. Raff GL, Gallagher MJ, O'Neill WW, Goldstein JA. Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography using 64-slice spiral computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(3):552-7.

9. Miller JM, Dewey M, Vavere AL, Rochitte CE, Niinuma H, Arbab-Zadeh A, et al. Coronary CT angiography using 64 detector rows: methods and design of the multi-centre trial CORE-64. *Eur Radiol.* 2009;19(4):816-28.
10. Ropers D, Rixe J, Anders K, Küttner A, Baum U, Bautz W, et al. Usefulness of multidetector row spiral computed tomography with 64- x 0.6-mm collimation and 330-ms rotation for the noninvasive detection of significant coronary artery stenoses. *Am J Cardiol.* 2006;97(3):343-8.
11. Coyne EP, Belvedere DA, Vande Streek PR, Weiland FL, Evans RB, Spaccavento LJ. Thallium-201 scintigraphy after intravenous infusion of adenosine compared with exercise thallium testing in the diagnosis of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 1991;17(6):1289-94.
12. Cury RC, Magalhães TA, Borges AC, Shiozaki AA, Lemos PA, Júnior JS, et al. Dipyridamole stress and rest myocardial perfusion by 64-detector row computed tomography in patients with suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2010;106(3):310-5.
13. Cury RC, Nieman K, Shapiro MD, Butler J, Nomura CH, Ferencik M, et al. Comprehensive assessment of myocardial perfusion defects, regional wall motion, and left ventricular function by using 64-section multidetector CT. *Radiology.* 2008;248(2):466-75.
14. Cury RC, Nieman K, Shapiro MD, Nasir K, Cury RC, Brady TJ. Comprehensive cardiac CT study: evaluation of coronary arteries, left ventricular function, and myocardial perfusion – is it possible? *J Nucl Cardiol.* 2007;14(2):229-43.
15. Gupta NC, Esterbrooks DJ, Hilleman DE, Mohiuddin SM. Comparison of adenosine and exercise thallium-201 single-photon emission computed tomography (SPECT) myocardial perfusion imaging. The GE SPECT Multicenter Adenosine Study Group. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19(2):248-57.
16. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation.* 1998;97(6):535-43.
17. Nishimura S, Mahmarian JJ, Boyce TM, Verani MS. Equivalence between adenosine and exercise thallium-201 myocardial tomography: a multicenter, prospective, crossover trial. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20(2):265-75.
18. Parodi O, Marcassa C, Casucci R, Sambucetti G, Verna E, Galli M, et al. Accuracy and safety of technetium-99m hexakis 2-methoxy-2-isobutyl isonitrile (Sestamibi) myocardial scintigraphy with high dose dipyridamole test in patients with effort angina pectoris: a multicenter study. Italian Group of Nuclear Cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 1991;18(6):1439-44.
19. Di Carli MF, Dorbala S, Curillova Z, Kwong RJ, Goldhaber SZ, Rybicki FJ, et al. Relationship between CT coronary angiography and stress perfusion imaging in patients with suspected ischemic heart disease assessed by integrated PET-CT imaging. *J Nucl Cardiol.* 2007;14(6):799-809.
20. Di Carli MF, Hachamovitch R. Hybrid PET/CT is greater than the sum of its parts. *J Nucl Cardiol.* 2008;15(1):118-22.
21. George RT, Arbab-Zadeh A, Miller JM, Kitagawa K, Chang HJ, Bluemke DA, et al. Adenosine stress 64- and 256-row detector computed tomography angiography and perfusion imaging: a pilot study evaluating the transmural extent of perfusion abnormalities to predict atherosclerosis causing myocardial ischemia. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2009;2(3):174-82.
22. George RT, Silva C, Cordeiro MA, DiPaula A, Thompson DR, McCarthy WF, et al. Multidetector computed tomography myocardial perfusion imaging during adenosine stress. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(1):153-60.
23. Gerber BL, Belge B, Legros GJ, Lim P, Poncelet A, Pasquet A, et al. Characterization of acute and chronic myocardial infarcts by multidetector computed tomography: comparison with contrast-enhanced magnetic resonance. *Circulation.* 2006;113(6):823-33.
24. 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;107(23):2900-7.
25. Hoffmann U, Millea R, Enzweiler C, Ferencik M, Gulick S, Titus J, et al. Acute myocardial infarction: contrast-enhanced multi-detector row CT in a porcine model. *Radiology.* 2004;231(3):697-701.
26. Mahnken AH, Bruners P, Katoh M, Wildberger JE, Günther RW, Buecker A. Dynamic multi-section CT imaging in acute myocardial infarction: preliminary animal experience. *Eur Radiol.* 2006;16(3):746-52.
27. Nieman K, Shapiro MD, Ferencik M, Nomura CH, Abbara S, Hoffmann U, et al. Reperused myocardial infarction: contrast-enhanced 64-Section CT in comparison to MR imaging. *Radiology.* 2008;247(1):49-56.
28. Ruzsics B, Lee H, Zwerner PL, Gebregziabher M, Costello P, Schoepf UJ. Dual-energy CT of the heart for diagnosing coronary artery stenosis and myocardial ischemia-initial experience. *Eur Radiol.* 2008;18(11):2414-24.
29. Sharir T, Germano G, Kavanagh PB, Lai S, Cohen I, Lewin HC, et al. Incremental prognostic value of post-stress left ventricular ejection fraction and volume by gated myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation.* 1999;100(10):1035-42.
30. Strauss HW, Pitt B. Noninvasive detection of subcritical coronary arterial narrowings with a coronary vasodilator and myocardial perfusion imaging. *Am J Cardiol.* 1977;39(3):403-6.
31. Vanzetto G, Ormezzano O, Fagret D, Comet M, Denis B, Machecourt J. Long-term additive prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging over clinical and exercise stress test in low to intermediate risk patients: study in 1137 patients with 6-year follow-up. *Circulation.* 1999;100(14):1521-7.
32. Tanami Y, Miller JM, Vavere AL, Rochitte CE, Dewey M, Niinuma H, et al. Nuclear stress perfusion imaging versus computed tomography coronary angiography for identifying patients with obstructive coronary artery disease as defined by conventional angiography: insights from the CorE-64 multicenter study. *Heart Int.* 2014;9(1):1-6.
33. Hamirani YS, Isma'eel H, Larijani V, Drury P, Lim W, Bevilacqua M, et al. The diagnostic accuracy of 64-detector cardiac computed tomography compared with stress nuclear imaging in patients undergoing invasive cardiac catheterization. *J Comput Assist Tomogr.* 2010;34(5):645-51.
34. Moscardiello A, Vliegenthart R, Schoepf UJ, Nance JW Jr, Zwerner PL, Meyer M, et al. Coronary CT angiography versus conventional cardiac angiography for therapeutic decision making in patients with high likelihood of coronary artery disease. *Radiology.* 2012;265(2):385-92.
35. Rochitte CE, George RT, Chen MY, Arbab-Zadeh A, Dewey M, Miller JM, et al. Computed tomography angiography and perfusion to assess coronary artery stenosis causing perfusion defects by single photon emission computed tomography: the CORE320 study. *Eur Heart J.* 2014;35(17):1120-30.
36. Arbab-Zadeh A, Di Carli MF, Cerci R, George RT, Chen MY, Dewey M, et al. Accuracy of computed tomographic angiography and single-photon emission computed tomography-acquired myocardial perfusion imaging for the diagnosis of coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2015;8(10):e003533.
37. Rahsepar AA, Arbab-Zadeh A. Cardiac CT vs. stress testing in patients with suspected coronary artery disease: review and expert recommendations. *Curr Cardiovasc Imaging Rep.* 2015;8(8):pii:29.
38. Danad I, Rajmakers PG, Driessen RS, Leipsic J, Raju R, Naoum C, et al. Comparison of coronary CT angiography, SPECT, PET, and hybrid imaging for diagnosis of ischemic heart disease determined by fractional flow reserve. *JAMA Cardiol.* 2017;2(10):1100-7.
39. Lu M, Wang S, Sirajuddin A, Arai AE, Zhao S. Dynamic stress computed tomography myocardial perfusion for detecting myocardial ischemia: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2018 May 1;258:325-31.
40. Dantas RN Jr, Assuncao AN Jr, Marques IA, Fahel MG, Nomura CH, Avila LFR, et al. Myocardial perfusion in patients with suspected coronary artery disease: comparison between 320-MDCT and rubidium-82 PET. *Eur Radiol.* 2018;28(6):2665-74.
41. Ker WDS, Neves DG, Damas ASAA, Mesquita CT, Nacif MS. Myocardial bridge and angiotomography of the coronary arteries: perfusion under pharmacological stress. *Arq Bras Cardiol.* 2017;108(6):572-5.

42. Daou D, Delahaye N, Vilain D, Lebtahi R, Faraggi M, Le Guludec D. Identification of extensive coronary artery disease: incremental value of exercise TI-201 SPECT to clinical and stress test variables. *J Nucl Cardiol*. 2002;9(2):161-8.
43. George RT, Jerosch-Herold M, Silva C, Kitagawa K, Bluemke DA, Lima JA, et al. Quantification of myocardial perfusion using dynamic 64-detector computed tomography. *Invest Radiol*. 2007;42(12):815-22.
44. George RT, Mehra VC, Chen MY, Kitagawa K, Arbab-Zadeh A, Miller JM, et al. Myocardial CT perfusion imaging and SPECT for the diagnosis of coronary artery disease: a head-to-head comparison from the CORE320 Multicenter Diagnostic Performance Study. *Radiology*. 2015;274(2):626.
45. Ho KT, Chua KC, Klotz E, Panknin C. Stress and rest dynamic myocardial perfusion imaging by evaluation of complete time-attenuation curves with dual-source CT. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3(8):811-20.
46. Leppo JA. Dipyridamole-thallium imaging: the lazy man's stress test. *J Nucl Med*. 1989;30(3):281-7.
47. Mazzanti M, Germano G, Kiat H, Kavanagh PB, Alexanderson E, Friedman JD, et al. Identification of severe and extensive coronary artery disease by automatic measurement of transient ischemic dilation of the left ventricle in dual-isotope myocardial perfusion SPECT. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27(7):1612-20.
48. Mieres JH, Shaw LJ, Hendel RC, Miller DD, Bonow RO, Berman DS, et al.; American Society of Nuclear Cardiology consensus statement: Task Force on Women and Coronary Artery Disease – the role of myocardial perfusion imaging in the clinical evaluation of coronary artery disease in women [correction]. *J Nucl Cardiol*. 2003;10(1):95-101.
49. Nasir A, Ko BS, Leung MC, Antonis PR, Nandurkar D, Wong DT, et al. Diagnostic accuracy of combined coronary angiography and adenosine stress myocardial perfusion imaging using 320-detector computed tomography: pilot study. *Eur Radiol*. 2013;23(7):1812-21.
50. Ohnesorge B, Flohr T, Becker C, Kopp AF, Schoepf UJ, Baum U, et al. Cardiac imaging by means of electrocardiographically gated multisection spiral CT: initial experience. *Radiology*. 2000;217(2):564-71.
51. San Roman JA, Vilacosta I, Castillo JA, Rollán MJ, Hernández M, Peral V, et al. Selection of the optimal stress test for the diagnosis of coronary artery disease. *Heart*. 1998;80(4):370-6.
52. Venkataraman R, Hage FG, Dorfman T, Heo J, Aqel RA, de Mattos AM, et al. Role of myocardial perfusion imaging in patients with end-stage renal disease undergoing coronary angiography. *Am J Cardiol*. 2008;102(11):1451-6.



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

Perfusão Miocárdica por Tomografia Computadorizada: Mais Uma Peça no Tabuleiro

Myocardial Computed Tomography Perfusion: One More Piece on The Board

Gabriel Blacher Grossman^{1,2} 

Serviço de Medicina Nuclear do Hospital Moinhos de Vento,¹ Porto Alegre, RS – Brasil

Clínica Cardionuclear - Instituto de Cardiologia,² Porto Alegre, RS – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Perfusão Miocárdica por Angiotomografia de Coronárias na Avaliação da Isquemia Miocárdica: Protocolo de Estresse Simultâneo com SPECT

A maneira mais apropriada de avaliar pacientes com doença arterial coronariana (DAC) estável e a subsequente definição da abordagem terapêutica têm sido objeto de debate nos últimos anos. Por vários anos, a avaliação anatômica foi considerada suficiente para indicar a revascularização do miocárdio. O surgimento de vários métodos de avaliação funcional não-invasiva na prática clínica, bem como dados de estudos observacionais demonstrando que existe um nível de isquemia acima do qual a estratégia de revascularização pode resultar em benefício em relação a eventos cardiovasculares levantou dúvidas sobre se uma estratégia baseada em achados anatômicos coronarianos era a melhor opção.^{1,2} Esse questionamento mudou o paradigma da avaliação da DAC. Embora os ensaios clínicos randomizados tenham falhado em demonstrar que a extensão da isquemia pode determinar quais pacientes se beneficiariam de uma estratégia de revascularização,³⁻⁵ o fato de que a presença de isquemia moderada a grave é inequivocamente um marcador de risco cardiovascular levou a avaliação funcional a tornar-se parte fundamental no manejo de pacientes com DAC estável.

Nesse contexto, Ker et al.,⁶ nesta edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, avaliaram 35 pacientes submetidos a um protocolo simultâneo de estresse farmacológico para avaliação da perfusão miocárdica por angiotomografia (angio-TC) e tomografia por emissão de fóton único (SPECT) e compararam a sensibilidade dos métodos utilizando a presença de lesão obstrutiva evidenciada por angio-TC > 50% como padrão-ouro para a presença de DAC significativa.⁶

Para a detecção de DAC obstrutiva, a avaliação da perfusão miocárdica por angio-TC apresentou área sob a curva de 0,84 [intervalo de confiança de 95% (IC95%): 0,67 a 0,94, $p < 0,001$]. O SPECT apresentou uma área sob a curva de 0,58 (IC95%: 0,40 a 0,74, $p < 0,001$). A sensibilidade do SPECT para detectar estenose superior a 50% determinada pela angio-TC

foi de 66%, com especificidade de 50%. A sensibilidade da perfusão por angio-TC para detecção de DAC obstrutiva foi de 93%, com especificidade de 75% para a detecção de ausência de DAC obstrutiva pela angiografia coronariana. Neste estudo, foram considerados resultados falsos positivos quando a isquemia estava presente em um estudo por SPECT com ausência de DAC obstrutiva demonstrada pela angio-TC. Os autores concluíram que a avaliação da perfusão miocárdica pela angio-TC apresenta resultados satisfatórios em comparação com o SPECT, e que a angio-TC pode excluir resultados falsos-positivos dos estudos com SPECT.

Embora caiba ressaltar a importância do desenvolvimento de novas técnicas para melhorar a avaliação de pacientes com DAC, é fundamental analisar qual padrão-ouro é utilizado para testar a acurácia de novas modalidades diagnósticas. Reconhece-se que uma das limitações da angiotomografia é uma especificidade e valores preditivos positivos abaixo do ideal e uma tendência a superestimar lesões nas coronárias, sendo sua sensibilidade e valor preditivo negativo excelentes, tendo na capacidade de excluir DAC a sua principal característica.⁷ Essa limitação dificulta uma análise mais adequada da acurácia diagnóstica dos métodos deste estudo, pois o método utilizado como referência tem sua principal limitação em prever a presença de isquemia. Além disso, a anatomia avaliada pela TC serviu como padrão-ouro para avaliar a sensibilidade e a especificidade da perfusão por TC, ou seja, o método testado serviu como seu próprio padrão-ouro. No estudo CORE 320, o cateterismo cardíaco foi utilizado como referência para o diagnóstico de DAC.⁸ No estudo CORE 320, a sensibilidade da angio-TC foi de 88% e a especificidade de 55%, e o SPECT apresentou sensibilidade e especificidade de 62% e 67%, respectivamente. Recentemente, o cateterismo associado à medida da reserva fracionada de fluxo (RFF) tem sido considerado o método de escolha para testar a acurácia diagnóstica de outros métodos funcionais.

Por outro lado, a presença de anormalidades de perfusão em um teste funcional na ausência de DAC obstrutiva nem sempre pode ser categorizada como resultado “falso-positivo”. É cada vez mais reconhecido o papel da disfunção da microcirculação coronária como causa de isquemia e sintomas, gerando o termo angina microvascular.⁹ Nesse sentido, métodos que quantificam o fluxo coronariano absoluto, como a tomografia por emissão de pósitrons (PET), permitem a quantificação do fluxo miocárdico e a reserva de fluxo coronário e podem detectar disfunções microvasculares. Infelizmente, o PET cardíaco não é uma realidade no Brasil.

Palavras-chave

Doença Arterial Coronariana/fisiopatologia; Isquemia Miocárdica; Tomografia Computadorizada de Emissão de Fóton Único/métodos; Cineangiografia/métodos; Perfusão Miocárdica; Cateterismo Cardíaco; Exercício.

Correspondência: Gabriel Blacher Grossman •

Rua Gal. Oscar Miranda, 160 Apt. 1001. CEP 90440-160, Bela Vista, Porto Alegre, RS – Brasil

E-mail: ggrossman@cardiol.br, ggrossman@terra.com.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190671>

Diversas publicações na literatura não demonstram sensibilidade e especificidade da cintilografia miocárdica nos valores determinados por Ker et al.⁶ Em uma meta-análise comparando SPECT, ressonância magnética e PET, utilizando cateterismo coronário sem RFF como padrão-ouro, Jaarsma et al.¹⁰ relataram sensibilidade de 84% e especificidade de 61% para SPECT.¹⁰ Em uma meta-análise recente que utilizou cateterismo com RFF como padrão-ouro, a sensibilidade e a especificidade do SPECT foram de 74% e 79%, respectivamente.¹¹

O SPECT é um excelente método não invasivo para avaliar a DAC estável, principalmente em pacientes com risco intermediário, ou até mesmo em pacientes de alto risco, para auxiliar no planejamento da abordagem terapêutica. Além disso, é possível utilizar o exercício como protocolo de estresse em pacientes com capacidade funcional adequada e boas condições clínicas. Sabe-se que um protocolo de esforço

físico é o método de escolha para avaliar pacientes com DAC suspeita ou estabelecida.

Em conclusão, para avaliar a acurácia de um método diagnóstico, é fundamental escolher o padrão-ouro adequado. O uso de critérios anatômicos baseados nos achados da angio-TC não invalida o estudo de Ker et al.,⁶ que abre a perspectiva para uma nova técnica não-invasiva que pode auxiliar no manejo adequado de pacientes com DAC estável, bem como cria a perspectiva de novas pesquisas nessa área. No futuro, a perfusão miocárdica por angio-TC pode ser agregada ao arsenal diagnóstico existente para avaliação de pacientes com DAC estável, sempre levando em consideração as características do paciente, principalmente a capacidade funcional e a possibilidade de realizar exercício. Nesse contexto, métodos diagnósticos não-invasivos que permitam realizar protocolos de estresse com esforço físico devem ser a primeira escolha.

Referências

1. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: Results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation*. 2008;117(10):1283-91.
2. Shaw LJ, Cerqueira MD, Brooks MM, Althouse AD, Sansing VV, Beller GA, et al. Impact of left ventricular function and the extent of ischemia and scar by stress myocardial perfusion imaging on prognosis and therapeutic risk reduction in diabetic patients with coronary artery disease: Results from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial. *J Nucl Cardiol*. 2012;19(4):658-69.
3. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007;356(15):1503-16.
4. BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360(24):2503-15.
5. Zellweger MJ, Maraun M, Osterhues HH, Keller U, Müller-Brand J, Jeger R, et al. Progression to overt or silent CAD in asymptomatic patients with diabetes mellitus at high coronary risk: main findings of the prospective multicenter BARDOT trial with a pilot randomized treatment substudy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(10):1001-10.
6. Ker WS, Neves DGD, Magalhães TA, Santos AAS, Mesquita CT, Nacif MS. Myocardial perfusion by coronary computed tomography in the evaluation of myocardial ischemia: simultaneous stress protocol with SPECT. *Arq Bras Cardiol*. 2019; 113(6):1092-1101.
7. Adamson PD, Newby DE, Hill CL, Coles A, Douglas PS, Fordyce CB. Comparison of International Guidelines for Assessment of Suspected Stable Angina: insights from the PROMISE and SCOT-HEART. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(9):1301-10.
8. George RT, Mehra VC, Chen MY, Kitagawa K, Arbab-Zadeh A, Miller JM, et al. Myocardial CT perfusion imaging and SPECT for the diagnosis of coronary artery disease: a head to head comparison from the CORE 320 multicenter diagnostic performance study. *Radiology*. 2014;272(2):407-16.
9. Crea F, Camici PG, Bairey Merz CN. Coronary microvascular dysfunction: an update. *Eur Heart J*. 2014;35(17):1101-11.
10. Jaarsma C, Leiner T, Bekkers SC, Crijns HJ, Wildberger JE, Nagel E, et al. Diagnostic performance of noninvasive myocardial perfusion imaging using single-photon emission computed tomography, cardiac magnetic resonance, and positron emission tomography imaging for the detection of obstructive coronary artery disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(19):1719-28.
11. Takx RA, Blomberg BA, El Aidi H, Habets J, de Jong PA, Nagel E, et al. Diagnostic accuracy of stress myocardial perfusion imaging compared to invasive coronary angiography with fractional flow reserve meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015 Jan;8(1):pii:e002666.



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

Impacto do Implante Percutâneo de Válvula Aórtica na Função Renal

Impact of Transcatheter Aortic Valve Implantation on Kidney Function

Rita Calça,¹ Rui C. Teles,² Patrícia Branco,¹ Augusta Gaspar,¹ João Brito,² Tiago Nolasco,³ Manuel D. Almeida,² José P. Neves,³ Miguel Mendes,² Domingos S. Machado,¹ André Weigert¹

Nephrology department, Hospital de Santa Cruz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental,¹ Lisboa – Portugal

Cardiology department, Hospital de Santa Cruz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental,² Lisboa – Portugal

Cardioracic Surgery department Hospital de Santa Cruz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental,³ Lisboa – Portugal

Resumo

Fundamento: Pacientes com doença valvar aórtica frequentemente apresentam doença renal crônica (DRC). Diminuição da perfusão renal como consequência da redução do débito cardíaco pode contribuir para a disfunção renal neste cenário.

Objetivo: Dado o potencial de reversibilidade da hipoperfusão renal após o reparo valvar, este estudo teve o objetivo de analisar o impacto do implante percutâneo de válvula aórtica (TAVI – *transcatheter aortic valve implantation*) na função renal.

Métodos: Foi realizada uma análise retrospectiva de 233 pacientes consecutivos submetidos ao TAVI em um único centro, entre novembro de 2008 e maio de 2016. Três grupos foram avaliados de acordo com a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) basal (mL/min/1,73 m²): Grupo 1 com TFGe ≥ 60 ; Grupo 2 com $30 \leq \text{TFGe} < 60$; e Grupo 3 com TFGe < 30 . O TFGe foi analisado nestes três grupos um mês e um ano após o TAVI e calculado usando a fórmula do *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI).

Resultados: Os pacientes do Grupo 1 tiveram um declínio progressivo da TFGe um ano após o procedimento TAVI ($p < 0,001$ vs. pré-TAVI). Nos pacientes do Grupo 2, a média da TFGe aumentou um mês depois do TAVI e continuou crescendo depois de um ano ($p = 0,001$ vs. pré-TAVI). O mesmo ocorreu no Grupo 3, com a média da TFGe subindo de $24,4 \pm 5,1$ mL/min/1,73 m² antes do TAVI para $38,4 \pm 18,8$ mL/min/1,73 m² um ano após o TAVI ($p = 0,012$).

Conclusões: Em pacientes com DRC moderada a grave, a função renal melhorou um ano após o procedimento TAVI. Este resultado é provavelmente devido à melhora da perfusão renal pós-procedimento. Acredita-se que, ao avaliar pacientes que possam precisar de TAVI, este ‘efeito de reversibilidade da DRC’ deva ser considerado. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(6):1104-1111)

Palavras-chave: Estenose da Valva Aórtica/complicações; Insuficiência Renal Crônica; Substituição da Valva Aórtica Transcateter; Calcínose; Diálise Renal; Diabetes Mellitus; Cardiomiopatias; Hipertensão.

Abstract

Background: Chronic kidney disease (CKD) is frequently present in patients with aortic valve disease. Decreased kidney perfusion as a consequence of reduced cardiac output may contribute to renal dysfunction in this setting.

Objective: Given the potential reversibility of kidney hypoperfusion after valve repair, this study aimed to analyze the impact of percutaneous transcatheter aortic valve implantation (TAVI) on kidney function.

Methods: We performed a retrospective analysis of 233 consecutive patients who underwent TAVI in a single center between November 2008 and May 2016. We assessed three groups according to their baseline estimated glomerular filtration rate (eGFR) (mL/min/1.73 m²): Group 1 with eGFR ≥ 60 ; Group 2 with $30 \leq \text{eGFR} < 60$; and Group 3 with eGFR < 30 . We analyzed the eGFR one month and one year after TAVI in these three groups, using the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formula to calculate it.

Results: Patients from Group 1 had a progressive decline in eGFR one year after the TAVI procedure ($p < 0.001$ vs. pre-TAVI). In Group 2 patients, the mean eGFR increased one month after TAVI and continued to grow after one year ($p = 0.001$ vs. pre-TAVI). The same occurred in Group 3, with the mean eGFR increasing from 24.4 ± 5.1 mL/min/1.73 m² before TAVI to 38.4 ± 18.8 mL/min/1.73 m² one year after TAVI ($p = 0.012$).

Conclusions: For patients with moderate-to-severe CKD, kidney function improved one year after the TAVI procedure. This outcome is probably due to better kidney perfusion post-procedure. We believe that when evaluating patients that might need TAVI, this ‘reversibility of CKD effect’ should be considered. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(6):1104-1111)

Keywords: Aortic Valve Stenosis/complications; renal Insufficiency/Chronic; Calcinosi; Renal Dialysis; Diabetes Mellitus; Cardiomyopathies; Hypertension.

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

Correspondência: Rita Calça •

Hospital de Santa Cruz - Av. Prof. Dr. Reinaldo dos Santos, 27-29. CEP 2790-134 Carnaxide – Portugal

E-mail: arrcalca@gmail.com

Artigo recebido em 23/11/2018, revisado em 06/02/2019, aceito em 10/03/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20180356>

Introdução

Desde que Bright¹ descreveu a associação entre doença renal crônica (DRC) e cardiopatia pela primeira vez em 1836, muitos estudos epidemiológicos têm confirmado e estendido este achado.

Com o aumento da expectativa de vida, a prevalência de valvopatias, tais como a doença valvar aórtica, vem crescendo e os pacientes que necessitam de intervenção são mais velhos e apresentam várias comorbidades.² Apesar de a intervenção cirúrgica ser a opção terapêutica mais eficaz, o implante percutâneo de válvula aórtica (TAVI – *transcatheter aortic valve implantation*) tem se tornado uma escolha de tratamento importante para pacientes inoperáveis ou de alto risco.²⁻⁴

Muitos estudos indicam resultados ruins de curto e longo prazo em pacientes com DRC submetidos ao TAVI.^{5,6} Outros estudos nesta área concentram-se na insuficiência renal aguda (IRA) depois do TAVI, mostrando que a IRA não é meramente uma preditora independente de resultado adverso, mas também predispõe ao desenvolvimento de DRC. Os casos de IRA que necessitam de diálise têm um prognóstico ruim (50% de mortalidade intra-hospitalar) e uma proporção significativa dos pacientes evolui para o estágio final da doença renal.⁷⁻⁹

A doença valvar aórtica é frequentemente observada em pacientes com DRC,¹⁰ devido à calcificação progressiva e acelerada do folheto, uma complicação bastante conhecida da insuficiência renal. Os principais moduladores nesta área não foram completamente identificados, mas podem incluir inibidores de calcificação (como a fetuína-A e a proteína Gla da matriz), promotores de calcificação (por exemplo, hiperfosfatemia, produto de fosfato de cálcio, paratormônio) e leptina. Por outro lado, a estenose aórtica de longa duração pode contribuir para a DRC por interromper o fluxo de sangue direto a partir do coração, causando hipoperfusão crônica e resultando em danos ao órgão, e por aumentar a pressão venosa renal associada à insuficiência cardíaca direita.^{11,12} Hipoteticamente, esses mecanismos patológicos da DRC podem ser revertidos após a correção da estenose aórtica.

Pouco se sabe sobre a reversibilidade da DRC após a substituição da valva aórtica. As mudanças dinâmicas na função renal após o TAVI não foram descritas e não são completamente compreendidas.

Dado o potencial de reversibilidade do mecanismo patológico da DRC após a correção da doença valvar aórtica, o presente estudo teve como objetivo analisar as variações da função renal após o TAVI.

Métodos

Foi realizada uma análise retrospectiva de pacientes submetidos ao TAVI no Hospital de Santa Cruz – Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal, entre novembro de 2008 e maio de 2016. Os pacientes em diálise antes do procedimento e aqueles com menos de um mês de seguimento no centro deste estudo foram excluídos (Figura 1).

Os dados demográficos e clínicos foram coletados a partir da revisão de prontuários dos pacientes. Todos os pacientes atendiam às indicações padrão para a substituição da valva aórtica.

O TAVI foi realizado principalmente por meio de uma abordagem transfemoral. Os acessos transapical, subclávia e transaórtico foram usados quando a primeira abordagem não foi adequada devido à calcificação, tortuosidade ou paquímetro. Cateteres de entrega com tamanhos entre 14 e 20 F foram utilizados para entrega da válvula após a estenose aórtica ser previamente ultrapassada com um fio guia. A preparação por valvoplastia aórtica com um pequeno balão foi deixada ao critério dos operadores, assim como a valvoplastia pós-dilatação. Diversos tipos de válvulas foram selecionadas de acordo com características anatômicas, valvares e clínicas baseadas na angiografia por tomografia computadorizada e/ou ecocardiograma transesofágico (ETE): dispositivos auto-expansíveis, balões e mecanicamente expansíveis foram implantados (Corevalve®/Corevalve Evolut®/Portico®, Edwards® e Lotus®, respectivamente) no laboratório de cateterismo por uma equipe que incluía um cardiologista intervencionista experiente e cirurgiões cardíacos, sob orientação fluoroscópica e ETE intraprocedimento discricionário. O tipo (Iomeron® ou Visipaque®) e o volume (mL) do contraste iodado selecionado foram determinados pelo protocolo do centro.

As características basais dos pacientes incluíram dados demográficos e comorbidades, como diabetes, doença coronariana, doença vascular periférica, hipertensão, insuficiência cardíaca crônica e obesidade (índice de massa corporal ≥ 30 kg/m²). As comorbidades encontradas nos

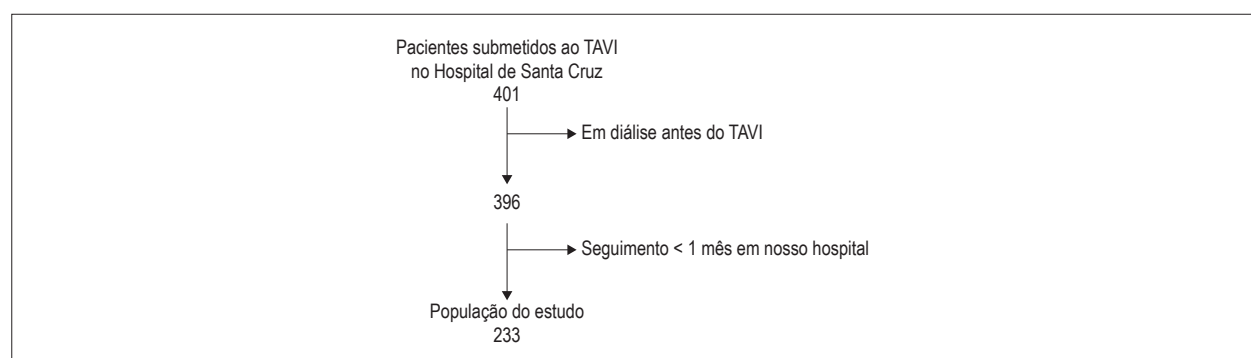


Figura 1 – Fluxograma da população de pacientes. TAVI: implante percutâneo de válvula aórtica (transcatheter aortic valve implantation).

prontuários dos pacientes foram classificadas de acordo com a Nona Revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-9). A função renal foi avaliada pela taxa de filtração glomerular estimada (TFGe), que foi calculada por meio da fórmula¹³ da *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI), usando a creatinina sérica (CrS) mais próxima da data do procedimento (até 5 dias antes do TAVI) e após 1 e 12 meses (1 ano). Com base na TFGe pré-TAVI, três grupos foram analisados segundo as categorias sugeridas pelas diretrizes *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) de 2012:¹³ Grupo 1 com TFGe ≥ 60 mL/min/1,73 m² (pacientes sem DRC ou com DRC G1-2); Grupo 2 com $30 \leq \text{TFGe} < 60$ mL/min/1,73 m² (DRC G3a-b); e Grupo 3 com TFGe < 30 (DRC G4-5). O início da terapia renal substitutiva (TRS) e a mortalidade durante o seguimento também foram considerados.

As variáveis categóricas foram expressas como distribuições de frequências e percentuais e as variáveis contínuas como média $\pm$ desvio padrão. As variáveis contínuas, como medianas, foram testadas com o teste *t* de Student pareado e as variáveis categóricas foram comparadas pelo teste qui-quadrado. As diferenças da TFGe entre os três grupos ao longo do tempo foram analisadas usando a ANOVA de medidas repetidas. A esfericidade foi identificada pelo teste de Mauchly, quando o valor $p > 0,05$. Nos casos em que o teste de Mauchly não identificou esfericidade, utilizou-se a ANOVA de medidas repetidas com correção de Greenhouse-Geisser. A regressão logística multivariada foi gerada para análises preditoras de melhora na TFGe.

Todos os testes estatísticos utilizaram o software SPSS, versão 22,0 (IBM Corp., Armonk, NY, EUA). $P < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Foram analisados dados de 233 pacientes consecutivos submetidos ao TAVI em um único centro em Lisboa, Portugal, entre novembro de 2008 e maio de 2016.

As características basais dos pacientes estão resumidas na Tabela 1. A média de idade dos pacientes foi $81,8 \pm 7,5$ anos (47 a 94 anos) e 56,7% eram mulheres. Entre todos os pacientes, 30,5% tinham diabetes; 40,3%, doença coronariana; 22,3%, doença vascular periférica; 69,5%, hipertensão; 35,2%, insuficiência cardíaca crônica; e 17,2% eram obesos. A média de CrS foi $1,2 \pm 0,49$ mg/dL e a média da TFGe foi $55,2 \pm 19,9$ mL/min/1,73 m². Durante o período de seguimento, 26,6% dos pacientes morreram.

Antes do procedimento TAVI, 100 pacientes estavam no Grupo 1, 101 no Grupo 2 e 32 no Grupo 3. Os três grupos não apresentaram diferenças quanto ao gênero, incidência de comorbidades e mortalidade (Tabela 1).

A média da TFGe no Grupo 1, Grupo 2 e Grupo 3 antes do TAVI foi $74,6 \pm 9,5$ mL/min/1,73 m², $45,3 \pm 8,4$ mL/min/1,73 m² e $25,0 \pm 4,5$ mL/min/1,73 m², respectivamente ($p < 0,001$).

A média de volume de contraste iodado foi $144,8 \pm 82,8$ mL, sem diferenças entre os três grupos (valor $p = 0,434$). De todos os pacientes, 54,5% receberam Iomeron® e 45,5% receberam Visipaque®. No Grupo 1, 65,0% dos pacientes receberam Iomeron® e 35,0% receberam Visipaque® ($p = 0,004$). Nos pacientes do Grupo 2 e Grupo 3, não houve diferença entre o contraste iodado utilizado ($p = 0,092$ e $p = 0,151$, respectivamente) (Tabela 2).

O procedimento TAVI teve um efeito significativo na função renal nos três grupos. A esfericidade foi identificada pelo teste de Mauchly no Grupo 1 e Grupo 3 [$\chi^2(2) = 4,34$, $p = 0,144$, $\chi^2(2) = 0,54$, $p = 0,763$]. A correção de Greenhouse-Geisser foi usada no Grupo 3 [$\chi^2(2) = 6,93$, $p = 0,031$].

Os pacientes do Grupo 1 apresentaram uma diminuição progressiva da TFGe após o TAVI [F (2-118) = 12,77; $p < 0,001$], atingindo um valor de $63,4 \pm 19,2$ mL/min/1,73 m² um ano após o procedimento (Tabela 3 e Tabela 4). O declínio da função renal foi mais significativo no primeiro mês após o procedimento TAVI (Tabela 4 e Figura 2-A).

Os pacientes do Grupo 2 apresentaram aumento na TFGe [F (2-94) = 6,25, $p = 0,003$] um mês e um ano após

Tabela 1 – Características basais

	Todos os pacientes (n = 233)	Grupo 1 (n = 100)	Grupo 2 (n = 101)	Grupo 3 (n = 32)	Valor de p
Mulheres, n (%)	132 (56,7)	49 (49)	66 (64,7)	17 (54,8)	0,078
Idade (anos, média $\pm$ DP)	81,8 $\pm$ 7,5	80,0 $\pm$ 9,2	83,5 $\pm$ 5,6	81,7 $\pm$ 4,9	0,003
Diabetes, n (%)	71 (30,5)	27 (27)	31 (30,4)	13 (41,9)	0,30
Doença coronariana, n (%)	94 (40,3)	36 (36)	45 (44,1)	13 (41,9)	0,46
Doença vascular periférica, n (%)	52 (22,3)	18 (18)	28 (27,5)	6 (19,4)	0,23
Hipertensão, n (%)	162 (69,5)	73 (73)	70 (68,6)	19 (61,3)	0,46
Cardiopatia crônica, n (%)	82 (35,2)	30 (30)	37 (36,7)	15 (48,4)	0,16
Obesidade, n (%)	29 (12,2)	14 (14)	14 (13,7)	1 (5,9)	0,43
CrS	1,2 $\pm$ 0,49	0,85 $\pm$ 0,16	1,26 $\pm$ 0,26	2,13 $\pm$ 0,45	< 0,001
TFGe	55,2 $\pm$ 19,9	74,6 $\pm$ 9,5	45,3 $\pm$ 8,4	25,0 $\pm$ 4,5	< 0,001
Volume de contraste iodado (mL)	144,8 $\pm$ 82,8	152,7 $\pm$ 101,2	139,9 $\pm$ 65,1	134,5 $\pm$ 64,7	0,434
Óbitos n (%)	62 (26,6)	29 (29)	21 (20,6)	12 (38,7)	0,11

CrS: creatinina sérica; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada.

Tabela 2 – Contraste iodado administrado para os três grupos

	Iomeron® (n; %)	Visipaque® (n; %)	Valor de p
Grupo 1	65; 65,0%	35; 35,0%	0,004
Grupo 2	42; 41,2%	62; 58,8%	0,092
Grupo 3	20; 64,5%	11; 35,5%	0,151

Tabela 3 – Evolução da função renal após o TAVI

	N pacientes	TFGe pré-TAVI (mL/min/1,73 m ²)	TFGe 1 mês após o TAVI (mL/min/1,73 m ²)	TFGe 1 ano após o TAVI (mL/min/1,73 m ²)	Valor de p
Grupo 1	60	74,9 ± 9,0	65,6 ± 20,0	63,4 ± 19,2	< 0,001
Grupo 2	48	45,4 ± 8,5	50,1 ± 15,1	52,6 ± 16,4	0,001
Grupo 3	17	24,4 ± 5,1	34,9 ± 18,1	38,4 ± 18,8	0,012
Todos os pacientes	125	56,7 ± 20,5	55,5 ± 20,9	55,8 ± 19,9	0,51

TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; TAVI: implante percutâneo de válvula aórtica (transcatheter aortic valve implantation). *valor p entre a TFGe pré-TAVI e a TFGe 1 ano após o TAVI.

Tabela 4 – ANOVA de medidas repetidas: comparações pareadas (Grupo 1)

(I) TFGe	(J) TFGe	Diferença Média (I-J)	Erro Padrão	Sig. [†]	Intervalo de Confiança de 95% para a Diferença [†]	
					Limite inferior	Limite superior
TFGe pré-TAVI	TFGe 1 mês após o TAVI	9,276*	2,533	0,002	3,034	15,518
	TFGe 1 ano após o TAVI	11,521*	2,612	< 0,001	5,084	17,958
TFGe 1 mês após o TAVI	TFGe pré-TAVI	-9,276*	2,533	0,002	-15,518	-3,034
	TFGe 1 ano após o TAVI	2,245	2,072	0,849	-2,861	7,351
TFGe 1 ano após o TAVI	TFGe pré-TAVI	-11,521*	2,612	< 0,001	-17,95	-5,084
	TFGe 1 mês após o TAVI	-2,245	2,072	0,849	-7,351	2,861

*A diferença média é significativa ao nível 0,05. [†] Ajustado para comparações múltiplas: Bonferroni. TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; TAVI: implante percutâneo de válvula aórtica (transcatheter aortic valve implantation).

o TAVI (Tabela 5). A diferença entre as médias da TFGe foi maior um mês após o procedimento (Figura 2-B). O Grupo 3 apresentou os mesmos resultados, isto é, a média da TFGe aumentou ao longo do tempo após o procedimento [F (2-32) = 5,91, p = 0,014] e a melhora na função renal foi maior no primeiro mês (Tabela 6 e Figura 2-C).

Uma análise multivariada ajustada por gênero, idade e comorbidades não alterou as variações da TFGe nos três grupos.

Em um modelo de regressão logística para pacientes cuja função renal se agravou após um mês e um ano, o contraste administrado foi um preditor de piora. Administração de Iomeron® foi um preditor de piora da função renal após um ano (HR 4,397; IC95% 1,584–7,286; p = 0,002). Por outro lado, o volume administrado não foi preditor de piora da TFGe após um mês (HR 0,997; IC95% 0,994–1,001; p = 0,125) e um ano (HR 0,999; IC95% 0,995–1,002; p = 0,476).

A incidência de pacientes que precisaram iniciar diálise doze meses após o procedimento TAVI foi 2,4% (cinco pacientes). Antes do TAVI, um desses pacientes pertencia ao Grupo 1; dois ao Grupo 2; e dois ao Grupo 3. Não foi observada diferença estatisticamente significativa na mortalidade entre os três grupos (p = 0,11). Todos esses pacientes tinham insuficiência cardíaca crônica e quatro morreram.

Discussão

Esta análise contém dados de pacientes submetidos ao TAVI em um único centro, entre novembro de 2008 e maio de 2016. Os resultados do presente estudo sugerem que a função renal de pacientes com DRC G3-5 pode melhorar após a correção da estenose aórtica. No entanto, em pacientes sem DRC ou com DRC G1-2 (TFGe ≥ 60 mL/min/1,73 m²), a TFGe diminuiu durante o seguimento. Este estudo também mostra uma baixa incidência de pacientes que iniciaram diálise – 2,4% (cinco pacientes).

Vários estudos abordam o prognóstico e os fatores que influenciam a mortalidade e outros desfechos negativos em pacientes com DRC submetidos à substituição da válvula aórtica, mas pouco se sabe sobre o efeito do tratamento da doença valvar aórtica na função renal.

O presente estudo revela que os pacientes com DRC G3-5 (TFGe < 60 mL/min/1,73 m²) tiveram melhora na função renal um mês após a substituição da válvula aórtica, mantendo a melhora após um ano de seguimento. Outros estudos também indicam essa reversibilidade potencial da DRC, tanto precocemente quanto após um ano de seguimento.^{2,14–16}

Um estudo com 69 pacientes de um único centro no Brasil¹⁴ mostrou uma recuperação renal acentuada após o procedimento TAVI. Após um ano de seguimento, todos os pacientes que

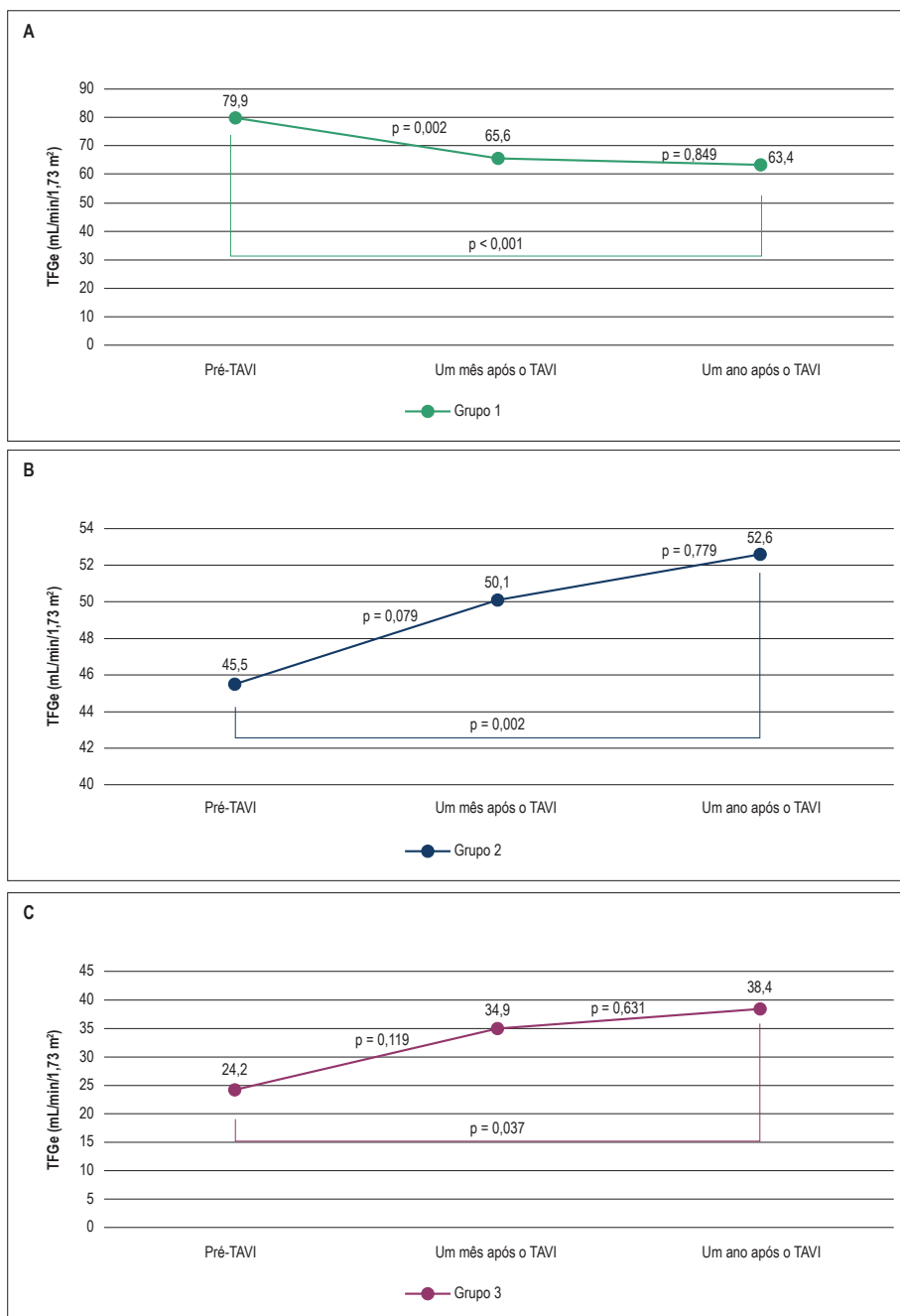


Figura 2 – Comparação da TFGe entre os grupos após o procedimento TAVI. A: Grupo 1; B: Grupo 2; C: Grupo 3. TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; TAVI: implante percutâneo de válvula aórtica (transcatheter aortic valve implantation).

tiveram uma recuperação significativa mantiveram a melhora nos níveis de CrS. Este trabalho também sugere que a recuperação renal é mais frequente em pacientes com disfunção renal mais grave antes da substituição da valva aórtica. Azarbal et al.¹⁵ encontraram resultados semelhantes. Em seu trabalho, a recuperação renal acentuada (definida como uma mudança positiva na TFGe de $\geq 25\%$ 48 horas após o TAVI) foi fortemente associada com níveis basais de DRC: 8,9% em pacientes com TFGe > 60 mL/min/1,73 m² em comparação com 26,6% em

pacientes com TFGe < 60 mL/min/1,73 m². Além disso, em um modelo de regressão logística multivariada, a linha basal inferior da TFGe foi altamente preditiva de recuperação renal acentuada (OR 3,27; IC95% 1,84–5,82; $p < 0,001$).¹⁵

Najjar et al.,¹⁶ demonstraram que pacientes com DRC moderada e grave ($30 \geq \text{TFGe} > 60$ e $\text{TFGe} < 30$, respectivamente) apresentaram melhora inicial na TFGe, atingindo um pico uma semana após a substituição da valva aórtica. A melhora foi mantida após um ano em pacientes

Artigo Original

Tabela 5 – ANOVA de medidas repetidas: comparações pareadas (Grupo 2)

(I) TFGe	(J) TFGe	Diferença Média (I-J)	Erro Padrão	Sig. [†]	Intervalo de Confiança de 95% para a Diferença [†]	
					Limite inferior	Limite superior
TFGe pré-TAVI	TFGe 1 mês após o TAVI	-4,716	2,019	0,079	-9,728	0,295
	TFGe 1 ano após o TAVI	-7,201*	2,007	0,002	-12,184	-2,219
TFGe 1 mês após o TAVI	TFGe pré-TAVI	4,716	2,019	0,071	-0,295	9,728
	TFGe 1 ano após o TAVI	-2,485	2,178	0,779	-7,893	2,923
TFGe 1 ano após o TAVI	TFGe pré-TAVI	7,201*	2,007	0,002	2,219	12,184
	TFGe 1 mês após o TAVI	2,485	2,178	0,779	-2,923	7,893

*A diferença média é significativa ao nível 0,05. [†] Ajustado para comparações múltiplas: Bonferroni. TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; TAVI: implante percutâneo de válvula aórtica (transcatheter aortic valve implantation).

Tabela 6 – ANOVA de medidas repetidas: comparações pareadas (Grupo 3)

(I) TFGe	(J) TFGe	Diferença Média (I-J)	Erro Padrão	Sig. [†]	Intervalo de Confiança de 95% para a Diferença [†]	
					Limite inferior	Limite superior
TFGe pré-TAVI	TFGe 1 mês após o TAVI	-10,453	4,670	0,119	-22,938	2,031
	TFGe 1 ano após o TAVI	-13,923*	4,944	0,037	-27,138	-0,708
TFGe 1 mês após o TAVI	TFGe pré-TAVI	10,453	4,670	0,119	-2,031	22,938
	TFGe 1 ano após o TAVI	-3,470	2,658	0,631	-10,576	3,636
TFGe 1 ano após o TAVI	TFGe pré-TAVI	13,923*	4,944	0,037	0,708	27,138
	TFGe 1 mês após o TAVI	3,470	2,658	0,631	-3,636	10,576

*A diferença média é significativa ao nível 0,05. [†] Ajustado para comparações múltiplas: Bonferroni. TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; TAVI: implante percutâneo de válvula aórtica (transcatheter aortic valve implantation).

com DRC moderada e depois de seis meses em pacientes com DRC grave em comparação com o valor da TFGe pré-TAVI. O grupo com DRC grave também apresentou melhora na sobrevida a curto e a longo prazo neste estudo.

Acredita-se que esses resultados foram causados por uma recuperação do débito cardíaco e uma redução da congestão venosa após a substituição da valva aórtica, levando a uma melhor perfusão e, consequentemente, função renal. Estes dados sugerem que uma melhora na função renal de pacientes com DRC G3-5 é esperada, o que pode ter implicações importantes na seleção de indivíduos para o tratamento de doenças da valva aórtica.

O prognóstico da substituição da valva aórtica a curto e a longo prazo em pacientes com DRC antes do procedimento, muitas vezes, põe em dúvida o benefício do reparo valvar nestes pacientes. Recentemente, alguns estudos têm mostrado que o mau prognóstico associado com a DRC é influenciado pelo estágio da doença.^{5,6,15-18} Gibson e seu grupo de trabalho¹⁹ revelaram que a TFGe < 60 mL/min/1,73 m² é uma importante preditora de mortalidade pós-TAVI (HR 5,0; IC95% 1,87–13,4; p = 0,001), bem como no seguimento de curto prazo (HR 2,98; IC95% 1,85–4,80; p < 0,001). Outro estudo recente²⁰ mostra que, para pacientes com TFGe < 60 mL/min/1,73 m², uma variação de apenas 5 mL/min/1,73 m² na TFGe já faria uma diferença mensurável no risco de morte, de TRS, ou ambos em 30 dias e em 1 ano de seguimento. Nguyen et al.,²¹ mostraram que a piora na função renal foi associada ao aumento da mortalidade intra-hospitalar, tempo de internação e tempo de

permanência na unidade de terapia intensiva em pacientes submetidos à cirurgia de substituição da valva aórtica, mas não nos que passaram pelo TAVI. O presente estudo contradiz esses dados. Não houve diferença na mortalidade entre os pacientes com DRC G3-5 quando comparados com os sem DRC ou com DRC G1-2 antes do TAVI.

Sobre a administração de contraste, os três grupos não apresentaram diferenças quanto ao volume recebido; assim, o volume não foi um preditor de piora da TFGe após um mês e um ano. O valor preditivo do volume de contraste para a disfunção renal após o TAVI é controverso:^{15,22,23} em uma meta-análise com mais de 3.800 pacientes pós-TAVI, o uso maior de contraste não foi claramente associado a um aumento no risco de IRA.²⁴

Contudo, foi encontrada uma diferença no tipo de contraste administrado no Grupo 1: a maioria dos pacientes com DRC G1-2 basal recebeu Iomeron® e este meio de contraste iodado foi preditor de piora da TFGe. O contraste iodado é dividido em três grupos de acordo com sua osmolaridade. Iomeron® é um meio de contraste de baixa osmolaridade caracterizado por valores entre 300-900 mOsm/kg H₂O.²⁵ O Visipaque® é isosmolar, tendo um nível de osmolaridade semelhante ao do sangue (290 mOsm/kg H₂O) e estrutura dimérica, diferente dos meios de contraste monoméricos de baixa osmolaridade.²⁵ Apesar dos muitos anos de experiência na utilização de contraste iodado, a exata patogênese da nefropatia induzida por contraste (NIC) permanece desconhecida. As causas podem incluir o efeito osmótico dos meios de contraste sobre os rins, os níveis

mais altos de fatores vasoconstritores, tais como a adenosina ou a endotelina, os níveis reduzidos de vasodilatadores, como o óxido nítrico e prostaciclina, e o efeito tóxico das moléculas de contraste nos túbulos renais.²⁵ De acordo com as diretrizes do *American College of Radiology*, o iodixanol isomolar não apresenta evidência de superioridade ao contraste de baixa osmolaridade com relação à incidência de NIC.²⁶ De qualquer forma, a diferença no contraste administrado pode ser um dos fatores que contribuíram para os piores resultados dos pacientes do Grupo 1, embora não haja dados suficientes para comprovar essa suposição, especificamente, se esses pacientes tiveram IRA depois do procedimento. Outra hipótese que poderia explicar a variação da função renal em pacientes com DRC G1-2 é que, antes do reparo da válvula aórtica, eles não toleravam o uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) ou de antagonistas do receptor da angiotensina II (ARA-II) e, dessa forma, o tratamento pôde ser otimizado após o procedimento, explicando, assim, a variação da TFG.

Foi encontrada uma incidência de novas diálises de 2,4% (cinco pacientes) após um ano de seguimento em todas as categorias da DRC, sem diferença estatística entre elas. Um estudo recente nesta área mostrou uma diferença entre os pacientes que iniciaram diálise de acordo com o estágio de DRC, com uma incidência de 1,2%, 3,74%, 14,6% e 60,1% de DRC 1-2, DRC 3, DRC4 e DRC 5, respectivamente.¹⁸ Dada a baixa incidência de pacientes que iniciaram diálise no período de seguimento após o TAVI, não há como tirar conclusões estatisticamente relevantes; no entanto, acredita-se que alguns desses resultados merecem destaque: (i) a média de idade destes pacientes foi $80 \pm 5,96$ anos, semelhante à média de idade de toda a população analisada ($81,8 \pm 7,5$ anos); (ii) quase todos os pacientes morreram (4 de 5); (iii) todos os pacientes tinham insuficiência cardíaca crônica, o que provavelmente contribuiu para este desfecho.

As principais limitações deste estudo dizem respeito à sua natureza observacional e retrospectiva. A utilização de prontuários de pacientes para a coleta de dados também é uma limitação, pois possibilita que alguns dados estejam ausentes ou mal codificados. Além disso, um número significativo de pacientes foi excluído, o que pode introduzir um viés sistemático relacionado aos pacientes incluídos no estudo. Adicionalmente, a CrS varia dia-a-dia com frequência por sofrer influência de inúmeros fatores, tais como o estado de hidratação, medicação ou comorbidades. Estas variações na CrS afetam significativamente a função renal estimada. O presente estudo também apresenta algumas limitações quanto ao seguimento dos pacientes: curto período de seguimento (um ano); o declínio da função renal com a idade pode ser um fator de confusão no verdadeiro benefício da substituição da válvula aórtica nestes pacientes; e outras covariáveis importantes não incluídas neste estudo (tais como

a gravidade da estenose aórtica, eventos intraprocedimento, incluindo a hipotensão, e IRA após o procedimento).

Em suma, a associação entre resultados piores em pacientes com DRC submetidos ao TAVI está bem estabelecida, enquanto o potencial de reversibilidade da função renal após a substituição da válvula aórtica ainda não foi bem investigado. Apesar das limitações, este estudo fornece algumas evidências significativas de reversibilidade da DRC após a substituição da válvula aórtica, provavelmente devido à melhora na perfusão renal pós-procedimento. São necessários novos estudos randomizados e controlados envolvendo mais pacientes e com maior tempo de seguimento para avaliar a reversibilidade da DRC após a substituição da válvula aórtica.

Conclusões

O presente estudo sugere que a correção da estenose aórtica está associada à melhora da função renal em pacientes com DRC moderada a grave, revelando algumas evidências significativas de reversibilidade da DRC após a substituição da válvula aórtica. A confirmação deste efeito de 'reversibilidade da DRC' é clinicamente importante, na medida em que pode contribuir para aprimorar o processo de tomada de decisão, refinando a estratificação de risco nestes grupos mais delicados de pacientes e, talvez, tornar-se uma das indicações para o TAVI.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Redação do manuscrito: Calça R; Obtenção de dados: Calça R, Teles RC, Brito J, Nolasco T, Almeida MD; Análise e interpretação dos dados e Análise estatística: Calça R, Teles RC, Branco P, Weigert A; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Teles RC, Branco P, Gaspar A, Neves JP, Mendes M, Weigert A, Machado DS.

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. Bright R. Cases and observations illustrative of renal disease accompanied with the secretion of albuminous urina. *Guy's Hosp Trans.* 1986;1:338–79.
2. Keleş T, Ayhan H, Durmaz T, Sarş C, Aslan AN, Erdoğan KE, et al. Improvement in renal functions with transcatheter aortic valve implantation. *J Geriatr Cardiol.* 2013;10(4):317–22.
3. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients. *Craig. N Engl J Med.* 2011;364(23):2187–98.
4. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. *N Engl J Med.* 2010;363(17):1597–607.
5. Florath I, Albert A, Hassanein W, Arnrich B, Rosendahl U, Ennker IC, et al. Current determinants of 30-day and 3-month mortality in over 2000 aortic valve replacements: impact of routine laboratory parameters. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2006;30(5):716–21.
6. Anderson RJ, O'Brien M, MaWhinney S, VillaNueva CB, Moritz TE, Sethi GK, et al. Mild renal failure is associated with adverse outcome after cardiac valve surgery. *Am J Kidney Dis.* 2000;35(6):1127–34.
7. Brown JR, Hisey WM, Marshall EJ, Likosky DS, Nichols EL, Everett AD, et al. Acute Kidney Injury Severity and Long-term Readmission and Mortality Following Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg.* 2016;102(5):1482–9.
8. Elhmidy Y, Bleiziffer S, Deutsch MA, Krane M, Mazzitelli D, Lange R, et al. Acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation: Incidence, predictors and impact on mortality. *Arch Cardiovasc Dis.* 2014;107(2):133–9.
9. Sinning JM, Ghanem A, Steinhuser H, Adenauer V, Hammerstingl C, Nickenig G, et al. Renal function as predictor of mortality in patients after percutaneous transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv.* 2010;3(11):1141–9.
10. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culeton B, Hamm LL, et al. Kidney Disease as a Risk Factor for Development of Cardiovascular Disease: A Statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension.* 2003;42(5):1050–65.
11. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJL, Mann JF, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: Epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet.* 2013;382(9889):339–52.
12. Ketteler M, Schlieper G, Floege J. Calcification and cardiovascular health: New insights into an old phenomenon. *Hypertension.* 2006;47(6):1027–34.
13. National Kidney Foundation. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2012;60(5):850–86.
14. Faillace BLR, Ribeiro HB, Campos CM, Truffa AAM, Bernardi FL, Oliveira MDP, et al. Potential of transcatheter aortic valve replacement to improve post-procedure renal function. *Cardiovasc Revascularization Med.* 2017;18(7):507–11.
15. Azarbal A, Malenka DJ, Huang Y-L, Ross CS, Solomon RJ, DeVries JT, et al. Recovery of Kidney Dysfunction After Transcatheter Aortic Valve Implantation (from the Northern New England Cardiovascular Disease Study Group). *Am J Cardiol.* 2018;123(1):426–33.
16. Najjar M, Yerebakan H, Sorabella RA, Guglielmetti L, Vandenberghe J, Kurlansky P, et al. Reversibility of chronic kidney disease and outcomes following aortic valve replacement. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015;21(4):499–505.
17. Levi A, Codner P, Masalha A, Gargiulo G, Praz F, Hayashida K, et al. Predictors of 1-Year Mortality After Transcatheter Aortic Valve Implantation in Patients With and Without Advanced Chronic Kidney Disease. *Am J Cardiol.* 2017;120(11):2025–30.
18. Thourani VH, Keeling WB, Sarin EL, Guyton RA, Kilgo PD, Dara AB, et al. Impact of preoperative renal dysfunction on long-term survival for patients undergoing aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg [Internet].* 2011;91(6):1798–806.
19. Gibson PH, Croal BL, Cuthbertson BH, Chiwara M, Scott AE, Buchan KC, et al. The relationship between renal function and outcome from heart valve surgery. *Am Heart J.* 2008;156(5):893–9.
20. Hansen JW, Foy A, Yadav P, Gilchrist IC, Kozak M, Stebbins A, et al. Death and Dialysis After Transcatheter Aortic Valve Replacement: An Analysis of the STS/ACC TVT Registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(20):2064–75.
21. Nguyen TC, Babaliaros VC, Razavi SA, Kilgo PD, Guyton RA, Devireddy CM, et al. Impact of varying degrees of renal dysfunction on transcatheter and surgical aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;146(6):1399–406.
22. Van Linden A, Kempfert J, Rastan AJ, Holzhey D, Blumenstein J, Schuler G, et al. Risk of acute kidney injury after minimally invasive transapical aortic valve implantation in 270 patients. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2011;39(6):835–43.
23. Bagur R, Webb JG, Nietlispach F, Dumont É, De Larochellire R, Doyle D, et al. Acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation: Predictive factors, prognostic value, and comparison with surgical aortic valve replacement. *Eur Heart J.* 2010;31(7):865–74.
24. Gargiulo G, Sannino A, Capodanno D, Trimarco C, Tamburino C, Esposito G. Impact of Postoperative Acute Kidney Injury on Clinical Outcomes after TAVI: a Meta-analysis of 5,971 patients. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2015;86(3):518–27.
25. Mruk B. Renal Safety of Iodinated Contrast Media Depending on Their Osmolarity – Current Outlooks. *Polish J Radiol [Internet].* 2016;81:157–65.
26. American College Radiology.(ACR).Committee on Drugs and Contrast Media. ACR Manual on Contrast Media. Version 10.3. Philadelphia;2018.



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

Impacto do Implante da Válvula Aórtica Transcateter na Função Renal: A Interação “Renovalvular” na Estenose Aórtica

Impact of Transcatheter Aortic Valve Implantation on Kidney Function: the “Renovalvular” Interaction in Aortic Stenosis

Antonio de Santis^{ID}

Universidade de São Paulo Instituto do Coração - Unidade Clínica de Valvopatias, São Paulo, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Impacto do Implante Percutâneo de Válvula Aórtica na Função Renal

O advento da congestão renal na insuficiência cardíaca foi descrito pela primeira vez por Frédéric Justin Collet (1870-1966), um patologista francês que descobriu a noção de congestão renal passiva relacionada à disfunção cardíaca, criando o termo revelador “*rein cardiaque*” no início de 1900.¹ O termo ‘síndrome cardiorenal’ surgiu em uma conferência do *National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group* de 2004, avaliando as complexas interações entre coração e rim.² Os principais mecanismos fisiopatológicos relacionados a essa condição são o aumento das pressões venosas centrais e intra-abdominais; débito cardíaco e índice cardíaco reduzidos; desregulação neuro-hormonal; estresse oxidativo e mediadores inflamatórios.³ A estenose aórtica (EA) degenerativa representa uma das doenças cardíacas valvares mais prevalentes e uma causa importante de insuficiência cardíaca, tendo forte correlação com o processo do envelhecimento. A combinação de aterosclerose, biomineralização e estresse oxidativo leva à deposição de cálcio nos folhetos valvares.⁴ A interação “renovalvular” na EA pode representar um caminho de mão dupla, de uma perspectiva fisiopatológica. Por um lado, a EA pode prejudicar a função renal pela hipoperfusão arterial e congestão venosa sistêmica. Por outro lado, a doença renal crônica (DRC) também é um importante fator de risco para EA, devido à calcificação maciça e agressiva dos folhetos, imposta principalmente por desequilíbrios na homeostase do cálcio e fósforo.⁵

Para pacientes com EA submetidos à substituição da válvula aórtica (SVA) cirúrgica convencional, há um aumento nas taxas de complicações, como sangramento maior e reoperação, em comparação com pacientes com função renal moderadamente reduzida (taxa de filtração glomerular estimada [TFGe] entre 30-60 mL/min/1,73 m²) versus aqueles sem doença renal.⁶ A mortalidade após a SVA cirúrgica também aumenta com o agravamento da TFG.⁷

O desenvolvimento da substituição da válvula aórtica transcateter (TAVR, sigla do inglês *transcatheter aortic valve replacement*) para o tratamento da EA trouxe esperança para um grupo de pacientes sem perspectiva terapêutica efetiva

devido ao seu perfil clínico, caracterizado pela presença de fragilidade clínica e múltiplas comorbidades, impossibilitando a SVA cirúrgica.⁸ Nesse cenário, a TAVR representa uma alternativa terapêutica potencialmente menos invasiva para pacientes com EA e DRC. Alguns estudos anteriores avaliaram o impacto clínico da TAVR em pacientes com DRC. No clássico estudo PARTNER, houve uma mortalidade de 34,4% em 1 ano para pacientes com DRC grave.⁹ Para pacientes em tratamento dialítico e TAVR, também houve uma maior taxa de mortalidade e sangramento maior.¹⁰ Além disso, a ocorrência de lesão renal aguda no período peri-procedimento da TAVR também está associada a prognósticos ruins.¹¹ Por outro lado, alguns estudos anteriores demonstram um impacto positivo da TAVR na função renal, principalmente em pacientes com DRC moderada a grave, com recuperação significativa da TFGe, possivelmente relacionada à melhora do débito cardíaco e redução da congestão venosa sistêmica.¹²⁻¹⁴

De maneira promissora, o presente estudo realizado por Calça et al.,¹⁵ fornece dados adicionais sobre o impacto positivo da TAVR na função renal. Através de um estudo retrospectivo e unicêntrico, 233 pacientes com EA submetidos a TAVR foram estratificados em 3 grupos de acordo com a TFGe basal (mL/min/1,73 m²): grupo 1 (TFGe > 60), grupo 2 (30 ≤ TFGe < 60) e grupo 3 (TFGe < 30). A função renal foi reavaliada novamente um mês e um ano após a TAVR. Os autores observaram uma melhora significativa na TFGe em pacientes com DRC moderada (grupo 2) a grave (grupo 3) (cerca de 15,6% em um ano; cerca de 58,6% em um ano, respectivamente). Por outro lado, os pacientes do grupo 1 apresentaram um declínio progressivo na TFGe um ano após o procedimento de TAVR (p < 0,001 vs. pré-TAVR). No entanto, houve uma baixa incidência de terapia dialítica em um ano (2,4%). As possíveis razões consideradas pelos autores para esse agravamento da TFGe no grupo 1 foram o maior uso de contraste iodado nesse grupo (65% dos pacientes) e o uso de bloqueadores dos receptores da angiotensina e inibidores da enzima de conversão da angiotensina no período pós-procedimento. A análise de regressão logística multivariada identificou que o uso de contraste iodado foi um preditor independente de agravamento da função renal, não relacionado ao volume de contraste utilizado.

Apesar de suas limitações inerentes (centro único, estudo retrospectivo e observacional), o estudo de Calça et al.¹⁵ traz uma luz promissora sobre o impacto da TAVR na função renal em pacientes com DRC moderada a grave. Essa disfunção renal pré-procedimento pode não ser um questão de exclusão para a TAVR, dada a possibilidade de melhora a curto e médio prazo. Futuros estudos randomizados, multicêntricos, com um controle do tipo de contraste mais rigoroso e acompanhamento mais longo, são necessários para uma conclusão definitiva.

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca/complicações; Insuficiência Renal/complicações; Estenose da Valva Aórtica/complicações; Substituição da Valva Aórtica Transcateter/tendências, Medição de Risco.

Correspondência: Antonio de Santis •

Av. Dr. Eneas Carvalho de Aguiar, 44. CEP 05403-000, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: antonio.slopes@einstein.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190753>

Referências

1. Collet FJ. Précis de pathologie interne. Paris: Gaston Doin & Cie;1930. p. 653–667.
2. Cardio-Renal Connections in Heart Failure and Cardiovascular Disease. Bethesda: National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI); 2004.
3. Kumar U, Wettersten N, Garimella PS. Cardiorenal Syndrome: Pathophysiology. *Cardiol Clin*. 2019;37(3):251–65.
4. Liberman M, Bassi E, Martinatti MK, Lario FC, Wosniak J Jr, Pomerantzeff PM, Laurindo FR. Oxidant generation predominates around calcifying foci and enhances progression of aortic valve calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;2(3):463–70.
5. Ternacle J, Côté N, Krapf L, Nguyen A, Clavel MA, Pibarot P. Chronic kidney disease and the pathophysiology of valvular heart disease. *Can J Cardiol*. 2019;35(9):1195–207.
6. Aljohani S, Alqahtani F, Almustafa A, Boobes K, Modi S, Alkhouli M. Trends and outcomes of aortic valve replacement in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Am J Cardiol*. 2017;120(9):1626–32.
7. Thourani VH, Forcillo J, Beohar N, Doshi D, Parvataneni R, Ayele GM, et al. Impact of preoperative chronic kidney disease in 2,531 high-risk and inoperable patients undergoing transcatheter aortic valve replacement in the PARTNER Trial. *Ann Thorac Surg*. 2016;102(4):1172–80.
8. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. *N Engl J Med*. 2010;363(17):1597–607.
9. Glaser N, Jackson V, Holzmann MJ. Late survival after aortic valve replacement in patients with moderately reduced kidney function. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(12):pii e004287.
10. Szerlip MZ, Zajarias A, Vemalapalli S, Brennan M, Dai D, Maniar H, et al. Transcatheter aortic valve replacement in patients with end-stage renal disease. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(22):2806–15.
11. Elhmidi Y, Bleiziffer S, Deutsch MA, Krane M, Mazzitelli D, Piazza N. Acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation: incidence, predictors and impact on mortality. *Arch Cardiovasc Dis*. 2014;107(2):133–9.
12. Faillace BLR, Ribeiro HB, Campos CM, Truffa AAM, Bernardi FL, Oliveira MDP, et al. Potential of transcatheter aortic valve replacement to improve post-procedure renal function. *Cardiovasc Revascularization Med*. 2017;18(7):507–11.
13. Azarbal A, Malenka DJ, Huang Y-L, Ross CS, Solomon RJ, DeVries JT, et al. Recovery of kidney dysfunction after transcatheter aortic valve implantation (from the Northern New England Cardiovascular Disease Study Group). *Am J Cardiol*. 2018;123(1):426–33.
14. Najjar M, Yerebakan H, Sorabella RA, Guglielmetti L, Vandenberghe J, Kurlansky P, et al. Reversibility of chronic kidney disease and outcomes following aortic valve replacement. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2015;21(4):499–505.
15. Calça R, Teles RC, Branco P, Gaspar A, Brito J, Nolasco T et al. Impact of Transcatheter Aortic Valve Implantation on Kidney Function. *Arq Bras Cardiol*. 2019; 113(6):1104–1111



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

Dilatação das Artérias Coronárias em Crianças com Doença Exantemática Febril sem Critérios para a Doença de Kawasaki

Coronary Artery Dilation in Children with Febrile Exanthematous Illness without Criteria for Kawasaki Disease

Jesus Reyna,¹ Luz Marina Reyes,² Lorenzo Reyes,³ Freya Helena Campos,⁴ Patricia Meza,⁵ Alfredo Lagunas,⁶ Carla Contreras,⁶ Ana Elena Limón⁵

Hospital Central Sur de Alta Especialidad – Pediatría,¹ Ciudad de México – México

Hospital Central Sur Pemex – Pediatría,² Ciudad de México – México

Hospital Central Sur Pemex – Cardiología,³ Ciudad de México – México

Hospital Central Sur Pemex – Alergología,⁴ Ciudad de México – México

HCSAE Pemex,⁵ Ciudad de México – México

INSP México,⁶ Ciudad de México – México

Resumo

Fundamento: A dilatação das artérias coronárias é a principal complicação da Doença de Kawasaki (DK) e, além de algumas características clínicas, é comum à DK e a doenças exantemáticas febris (DEFs).

Objetivo: Avaliar se crianças com DEF e que não têm critério para DK apresentam alterações nas dimensões das artérias coronárias.

Métodos: Foi realizada ecocardiografia nas primeiras duas semanas da doença em crianças com idade inferior a 10 anos, que apresentaram febre e exantema e nenhum outro critério de DK. Para comparar com pacientes com DK, fizemos a revisão de ecocardiogramas e prontuários médicos de pacientes com diagnóstico de DK dos últimos cinco anos. Ectasia coronária foi avaliada usando escore Z das artérias coronárias. As médias das dimensões das artérias coronárias foram comparadas pelo teste z, e um nível de significância de 0,05 foi adotado.

Resultados: Foram incluídos no estudo 34 pacientes, 22 (64,7%) com diagnóstico de DEF e 12 (35,2%) com diagnóstico de DK. Usando o escore Z das artérias coronárias, observou-se dilatação em algum dos ramos da artéria coronária em seis (27,2%) pacientes com DEF.

Conclusão: Uma porcentagem importante dos pacientes com DEFs apresenta dilatação das artérias coronárias. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(6):1114-1118)

Palavras-chave: Criança; Doença das Coronárias; Exantema; Febre; Doença de Kawasaki; Síndrome de Linfonodos Mucocutâneos; Ecocardiografia/métodos.

Abstract

Background: Coronary dilatation is the most important complication of Kawasaki disease (KD) and, in addition to some clinical characteristics, is common to KD and febrile exanthematous illnesses (FEIs).

Objective: To assess whether children with FEI, who do not meet the criteria for KD, have changes in coronary arteries dimensions.

Methods: Echocardiography was performed within the first two weeks of the disease in patients < 10 years with fever and exanthema without other KD criteria. To make a comparison with KD patients, we reviewed the echocardiograms and medical records of patients with a diagnosis of KD of the last five years. Coronary ectasia was assessed using Z scores of coronary arteries. The means of the dimensions of the coronary arteries were compared with a z test and a level of significance of 0.05 was adopted.

Results: A total of 34 patients were included, 22 (64.7%) with FEI, and 12(35.2%) with a diagnosis of KD. Using the Z scores of coronary artery, a dilation of any of the coronary artery branches was observed in six (27.2%) patients with FEI.

Conclusions: An important percentage of patients with FEI has coronary artery dilation. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(6):1114-1118)

Keywords: Child; Coronary Disease; Exanthema; Fever; Kawasaki Disease; Mucocutaneous Lymph Node Syndrome; Echocardiography/methods.

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

Correspondência: Jesus Reyna •

Hospital Central Sur de Alta Especialidad – Pediatría - Periferico Sur Delgación Tlapan Mexico D. F. 14140 – México

E-mail: jesusreynaf@gmail.com

Artigo recebido em 05/10/2018, revisado em 27/12/2018, aceito em 10/03/2019

DOI: 10.5935/abc.20190191

Introdução

Até alguns anos atrás, a presença de exantema e febre em crianças era diagnosticada como uma das doenças exantemáticas febris (DEFs), complexo que inclui sarampo, rubéola e escarlatina. Assim, considerava-se que, na maioria dos casos, os sintomas se desapareceriam com tratamento sintomático.¹ Uma vez que o calendário de vacinação tornou-se universal, a epidemiologia das DEFs mudou, de modo que a doença de Kawasaki (DK), antes vista como exceção entre essas doenças, tornou-se a primeira doença a ser considerada diante de sinais clínicos como febre persistente e exantema. As anormalidades nas artérias coronárias são as complicações mais graves da DK.^{2,3}

Além de febre e exantema, as DEFs e a DK apresentam outras características clínicas em comum, tais como hiperemia conjuntival, adenomegalias e, em alguns casos, descamação da pele e edema de extremidades, o que apoia a suspeita de DK, em qualquer de suas formas.^{4,5} É um paradoxo o fato de que, quando a apresentação clínica de DK incompleta é confundida com doenças autolimitadas como as DEFs, a ocorrência de uma complicação cardiovascular grave pode ser negligenciada.⁶

Estudos têm demonstrado mecanismos fisiopatológicos e sinais clínicos em comum entre as DEFs e a DK⁷ e, por isso, alguns agentes infecciosos foram propostos como causadores da DK. Isso implica que pacientes que receberam o diagnóstico de DEFs, e que não fecharam os critérios para DK, poderiam desenvolver anormalidades coronárias.^{7,8} Embora sejam consideradas causas incomuns para doença cardíaca em pacientes pediátricos, a mortalidade em alguns casos tornam tais anormalidades relevantes na prática clínica.⁹

Diante do exposto, neste estudo, nosso objetivo foi avaliar se as dimensões das artérias coronárias de crianças com doença febril e sem critério diagnóstico para DK estão alteradas.

Métodos

Em um estudo transversal, incluímos pacientes com idade inferior a 10 anos, com diagnóstico de DEF atendidos no ambulatório pediátrico de dois hospitais pertencentes aos Serviços de Saúde da empresa Petróleos Mexicanos no México. Os pais das crianças assinaram o termo de consentimento para participar do estudo. Para descartar o diagnóstico de DK, usamos os critérios estabelecidos pelo *American Heart Association* (AHA),¹⁰ incluindo os casos que poderiam ser considerados como DK atípica ou incompleta. Todos os pacientes foram submetidos a uma ecocardiografia nas primeiras duas semanas da doença, usando o aparelho Vivid 7 General Electric®. Foram incluídos pacientes com exantema e febre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ com duração de pelo menos um dia. Crianças com doenças prévias, tais como hipertensão arterial, história familiar de doenças cardíacas, cardiopatia congênita, crianças com peso corporal acima do percentil 95 ou abaixo do percentil 5 para idade, e crianças em uso de esteroides por pelo menos um mês antes da doença não foram incluídas.

Para estabelecer uma comparação com pacientes com DK, fizemos a revisão dos ecocardiogramas e dos prontuários

médicos eletrônicos de pacientes com diagnóstico de DK detectado pelo Serviço de Cardiologia Pediátrica durante os últimos cinco anos.¹¹ Os pacientes que atingiram os critérios da AHA para DK foram incluídos na análise, e a seleção da amostra foi então realizada por conveniência.

Avaliação das artérias coronárias

A ecocardiografia foi realizada conforme descrito por Muniz et al.,¹² Ectasia coronariana (EC) foi definida como a presença de dilatação da artéria coronária $>1,5$ vez no diâmetro, detectada no ecocardiograma, quando comparada aos segmentos adjacentes normais das mesmas artérias de acordo com o escore Z da artéria coronária.¹¹ O escore Z médio para cada segmento da artéria coronária foi 0, com desvio padrão de 1.

Análise estatística

A comparação das médias das dimensões das artérias coronárias foi realizada pelo teste z unicaudal e intervalo de confiança de 95%. Características clínicas e demográficas foram analisadas pelo teste t de Student não pareado ou teste exato de Fisher, dependendo da variável, com uma diferença de $p < 0,05$. Não foram realizados ajustes nas análises, uma vez que o propósito do estudo foi exploratório. A análise dos resultados foi realizada pelo programa Stata versão 13.

Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa de ambos os hospitais. Os pais das crianças incluídas no estudo assinaram o termo de consentimento.

Resultados

Foram incluídos 34 pacientes: 22 (64,7%) com diagnóstico de DEF sem critério para DK; 11 foram diagnosticados com exantema viral, sendo os mais comuns a síndrome pé-mão-boca ($n = 5$; 22,7%) e exantema súbito ($n = 4$; 18,1%). Havia também um caso de escarlatina e um caso de síndrome de Gianotti-Crosti. Os demais 12 pacientes foram diagnosticados com DK. Em relação à distribuição das crianças por sexo, no grupo DEF, 13 (59%) eram do sexo masculino e 9 (40,9%) do sexo feminino; no grupo DK, 9 (75%) eram do sexo masculino e 3 (25%) eram do sexo feminino. Quanto à idade, no grupo DEF, a idade média foi de 41,3 meses (7 a 120 meses), e no grupo DK, a idade média foi de 18,1 meses (6 a 36 meses). Outras variáveis clínicas e demográficas estão descritas na Tabela 1.

Critérios para DK

Em relação aos critérios diagnósticos para DK na nossa amostra, encontramos que a média de duração da febre foi de $3,6 \pm 2$ dias; somente seis indivíduos (27,2%) apresentaram o critério de febre ≥ 5 dias. A média do pico de temperatura corporal foi $38,3^{\circ}\text{C}$.

Todos os indivíduos apresentaram exantema, uma vez que esse foi um dos critérios de inclusão no estudo. Um deles apresentou hiperemia de conjuntiva, nenhum

Tabela 1 – Características clínicas e demográficas dos pacientes com doenças exantemáticas febris (DEFs) e pacientes com doença de Kawasaki (DK)

Variáveis	DEF (n = 22)	DK (n = 12)	Valor de p
Homens (%)	59	75	0,02
Idade, em meses (média)	41,3	18,1	0,05
Duração da febre, em dias (média)	3,6	6,5	0,06
Temperatura máxima (°C)	38,3	38,7	0,9
Exantema	22(100)	12 (100)	1
Conjuntivite	2(6,2)	12 (100)	0,03
Adenomegalia cervical	0(0)	12 (100)	-----
Inchaço e vermelhidão das mãos e plantas dos pés, n (%)	0(0)	12 (100)	-----
Descamação da pele, n (%)	0(0)	12 (100)	-----
Edema lingual, n (%)	0(0)	12 (100)	-----
Tempo entre o diagnóstico e a realização da ecocardiografia, em dias (média)	12	25,3	0,05
Dilatação da artéria coronária, n (%)	6 (27,2)	4(33,3%)	0,4

deles apresentou edema ou descamação nos pés, mãos ou língua, ou gânglios aumentados. A comparação com pacientes com DK está apresentada na Tabela 1, a qual mostra que a frequência de alguns problemas clínicos é maior nos pacientes com DK, incluindo adenomegalia cervical, inchaço e eritema nas mãos e planta dos pés, e descamação na pele e edema da língua. Não foi observada diferença nessas porcentagens em comparação às observadas nos pacientes com dilatação da artéria coronária.

Avaliação das artérias coronárias em indivíduos com DEF

Medidas da artéria coronária esquerda (ACE), da artéria coronária direita proximal (ACDP), da artéria coronária direita média (ACDM), da artéria coronária direita distal (ACDD), da artéria circunflexa, e da artéria coronária descendente anterior (ACDA) estavam disponíveis em 22 pacientes com DEF. A ACDP mostrou a maior dilatação (escore Z médio = $0,45 \pm 0,63$, $p < 0,005$), seguida da ACE (escore Z médio = $0,14 \pm 1,0$, $p < 0,05$) (Tabela 2). De acordo com os escores Z da artéria coronária, seis (27,2%) dos pacientes diagnosticados com DEF mostraram dilatação em pelo menos um dos ramos da artéria coronária. A comparação entre os grupos encontra-se na Tabela 3.

Discussão

Estudos prévios relataram casos de aumento nas dimensões das artérias coronárias em indivíduos com algumas doenças tais como poliarterite nodosa, doença periodontal, febre botonosa causada pela *Rickettsia*, tifo murinho, e febre reumática. Além disso, observou-se que as dimensões das artérias coronárias das crianças com febre prolongada, e que não preenchiam os critérios de DK, são maiores que as de indivíduos saudáveis, mas menor que crianças com DK.¹²⁻¹⁵ Esses resultados estão de acordo com os de nosso estudo. Encontramos uma alta de porcentagem de indivíduos com DEF e dilatação da artéria coronária, mas a dimensão de

suas artérias coronárias era menor que as de indivíduos diagnosticados com DK.

Sabe-se que alterações nas artérias coronárias estão presentes em 20% dos casos diagnosticados com DK.¹⁶ Em nosso estudo, a porcentagem de dilatação da artéria coronária em indivíduos com DEF e sem critério para DK foi de 26% segundo o escore Z. Esse resultado indica que alterações na artéria coronária são mais comuns nas DEFs que na DK. Ainda, sugere que é provável que muitos dos casos diagnosticados como DK atípica ou incompleta (com base na presença de alteração da artéria coronária) poderia ser, na verdade, outra DEF.

Apesar de a patogênese da dilatação das artérias coronárias nas DEFs não ter sido elucidada, ela poderia estar relacionada com uma maior demanda de oxigênio pelo miocárdio devido à febre e taquicardia. O consequente aumento de fluxo sanguíneo nas artérias coronárias ocorre pela dilatação compensatória dessas artérias. Outro mecanismo potencial de dilatação envolveria proteínas patogênicas que se ligariam a células endoteliais, ativando vias de resposta imune que produzem citocinas e promovem mais danos celulares.

Esses achados deixam claro que a etiologia das alterações nas artérias coronárias não é única. Existe um mecanismo fisiopatológico comum capaz de causar danos temporários e permanentes. Assim, os danos nas artérias coronárias devem ser avaliados com cuidado para o diagnóstico de DK. Uma ecocardiografia deveria ser realizada em crianças diagnosticadas com DEF, e o início de um tratamento profilático deveria ser considerado. Ainda, esses resultados têm implicações que devem ser definidos e discutidos. Apesar do pequeno número de participantes, esses resultados são importantes e levantam algumas questões:

1. A ecocardiografia deveria ser realizada em todos os pacientes diagnosticados com DEFs?
2. Se forem detectadas alterações nas artérias coronárias, deve-se administrar gama globulina aos pacientes?

Artigo Original

Tabela 2 – Valores Z das artérias coronárias em indivíduos com doença exantemática febril e dilatação de pelo menos um dos ramos das artérias coronárias

Sexo	Idade (meses)	ACDP	Z	ACDM	Z	ACDD	Z	ACE	Z	Circunflexa	Z	ACDA	Z	Diagnóstico
F	7	2	*1,7	1,9	*2,1	1,6	1,57	3	*4,1	2	*2,5	2,8	*4,9	Exantema súbito
F	27	2,4	*1,67	1,7	0,51	1,4	-0,1	2,2	0,49	1,6	0,29	1,5	-0,16	Síndrome PMB
M	84	3	*2,21	1,9	0,27	1,5	-0,53	3,3	*2,3	1,7	-0,16	1,6	-0,6	Escarlatina
M	120	3,4	*1,85	3	*1,7	2,3	0,47	3,5	1,48	2,6	0,94	2,5	0,74	Exantema viral
F	36	2,3	1,16	2	1,09	1,8	0,82	3,1	*2,6	2,1	1,4	2	1,07	Síndrome PMB
M	36	1,6	-0,57	1,2	-0,92	1	-1,34	2	-0,2	1,1	-1,16	1	*1,7	Síndrome PMB
Média	51,6	2,45	0,93	1,95	0,24	1,6	0,15	2,85	0,59	1,85	0,26	1,9	0,26	

*: escores Z aumentados; F: feminino; M: masculino; ACDP: artéria coronária direita proximal; ACDM: artéria coronária direita média; ACDD: artéria coronária direita distal; ACE: artéria coronária esquerda; ACDA: artéria coronária descendente anterior; Z: escores-Z; PMB: pé-mão-boca.

Tabela 3 – Comparação de escores Z das artérias coronárias entre indivíduos com doença exantemática febril (DEF) e indivíduos com doença de Kawasaki (DK)

	DEF, em média (IC 95%)	DK	p
ACDP	0,45 (-0,01-0,9)	0,2	0,05
ACDM	-0,004 (-0,3-0,3)	4,8	0,05
ACDD	-0,2(-0,8-0,3)	2,3	0,05
ACE	0,13 (-0,2-0,5)	0,6	0,05
Circunflexa	-0,01(-0,4-0,4)	0,6	0,05
ACDA	-0,36 (-0,01-0,5)	0,5	0,05

ACDP: artéria coronária direita proximal; ACDM: artéria coronária direita média; ACDD: artéria coronária direita distal; ACE: artéria coronária esquerda; ACDA: artéria coronária descendente anterior.

3. As alterações nas artérias coronárias nas DEFs sem critério para DK são persistentes ou são reversíveis?

Qualquer resposta afirmativa teria um impacto sobre a saúde pública e a economia na saúde. Talvez, muitos dos casos de DEF antes considerada como incompatível com DK deveria ser reconsiderados, e o número de pacientes com DK atípica ou incompleta aumentaria simplesmente pelo fato de que a presença de alterações nas artérias coronárias ser determinante para o diagnóstico de DEFs sem critério para DK. Já existe um exemplo similar na literatura: pacientes sem critérios diagnósticos de DEFs, que foram diagnosticados com DK devido às alterações nas artérias coronárias.^{17,18}

Limitações

A principal limitação do estudo é o tamanho da amostra, mas, apesar disso, foram encontradas importantes diferenças. Além disso, em nosso país não existe nomogramas de artérias coronárias de crianças mexicanas, o que permitiria uma comparação direta e evitaria os vieses inerentes ao uso de nomogramas de outras regiões. Este estudo pode incentivar estudos futuros para o desenvolvimento desses nomogramas com a população mexicana. Ainda, o próximo passo seria a realização de um estudo longitudinal que acompanhasse e avaliasse a evolução desses pacientes.

Conclusão

No presente estudo, encontramos uma importante porcentagem de pacientes diagnosticados com DEF que apresentaram alterações na dimensão das artérias coronárias. Isso nos permite concluir que as alterações nas artérias coronárias adquiridas na infância não são exclusivas da DK e devem ser cuidadosamente consideradas para a definição do diagnóstico. Apesar de os mecanismos fisiopatológicos das alterações nas artérias coronárias não serem claros, foi observado que eles podem causar danos temporários ou permanentes nessas artérias.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Reyna J, Limón AE; Obtenção de dados: Reyna J, Reyes LM, Reyes L, Campos FH, Meza P, Lagunas A, Contreras C; Análise e interpretação dos dados: Reyna J, Reyes L, Meza P, Contreras C, Limón AE; Análise estatística: Reyna J; Redação do manuscrito: Reyna J, Reyes LM, Campos FH, Meza P, Lagunas A, Contreras C, Limón AE; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Reyna J, Reyes LM, Reyes L, Campos FH, Lagunas A, Limón AE.

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 Luz Marina Reyes pela National University from Mexico.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Central Sur de Alta Especialidad sob o número de protocolo 39/17. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

1. Kang JH. Febrile illness with skin rashes. *Infect Chemother*. 2015;47:155-66.
2. Trevisan A, Morandin M, Frasson C, Paruzzolo P, Davanzo E, Marco LD, et al. Prevalence of childhood exanthematic disease antibodies in paramedical students: need of vaccination. *Vaccine*. 2006;24(2):171-6.
3. Kil HR, Yu JW, Lee SC, Rhim JW, Lee KY. Changes in clinical and laboratory features of Kawasaki disease noted over time in Daejeon, Korea. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017;15(1):60.
4. Frieden IJ, Resnick SD. Childhood exanthems. Old and new. *Pediatr Clin North Am*. 1991;38(4):859-87.
5. Ghelani, SJ, Sable, C, Wiedermann, BL, Spurney CF. Increased incidence of incomplete Kawasaki disease at a pediatric hospital after publication of the 2004 American Heart Association guidelines. *Pediatric Cardiol*. 2012;33(7):1097-103.
6. Pucci A, Martino S, Tibaldi M, Bartoloni G. Incomplete and atypical Kawasaki disease: a clinicopathologic paradox at high risk of sudden and unexpected infant death. *Pediatr Cardiol*. 2012;33(5):802-5.
7. Kim JH, Kang HR, Kim SY, Ban JE. Discrimination of Kawasaki disease with concomitant adenoviral detection differentiating from isolated adenoviral infection. *Korean J Pediatr*. 2018;61(2):43-8.
8. Capittini C, Emmi G, Mannarino S, Bossi G, Dellepiane RM, Salice P, et al. An immune-molecular hypothesis supporting infectious aetiopathogenesis of Kawasaki disease in children. *Eur J Immunol*. 2018;48(3):543-5.
9. ElGuindy MS, ElGuindy AM. Aneurysmal coronary artery disease: an overview. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2017;2017(3):e201726.
10. Pilania RK, Bhattarai D, Singh S. Controversies in diagnosis and management of Kawasaki disease. *World J Clin Pediatr*. 2018;7(1):27-35.
11. Parameter (z) - Echo Z-Score Calculators [Internet]. [acesso em 18 Nov 2017]. Disponível em: <http://parameterz.blogspot.mx/2008/09/coronary-artery-z-scores.html>
12. Muniz JC, Dummer K, Gauvreau K, Colan SD, Fulton DR, Newburger JW. Coronary artery dimensions in febrile children without Kawasaki disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(2):239-44.
13. Vignesh P, Bhattad S, Singhal M, Singh S. A 5-year-old boy with only fever and giant coronary aneurysms: the enigma of Kawasaki disease? *Rheumatol Int*. 2016;36(8):1191-3.
14. Bindstadt BA, Levine JC, Nigrovic PA, Gauvrerau K, Dedeoglu F, Fuhlbrigge RC, et al. Coronary artery dilation among patients presenting with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Pediatrics*. 2005;116(1):e89-93.
15. Lockhart P, Bolger A, Papapanou P, Osinbowale O, Trevisan M, Levison M, et al. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association?: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125(20):2520-44.
16. Goo HW. Coronary artery imaging in children. *Korean J Radiol*. 2015;16(2):239-50.
17. Reyna FJ, Arano SS. El problema de identificar enfermedad de Kawasaki sin el criterio de fiebre. *Arch Argent Pediatr*. 2014;112(4):e191-5.
18. Lafuente PC, Ansó G, Martínez AB, Moreno MB, Juan Martín F. ¿Enfermedad de Kawasaki sin fiebre? *An Pediatr*. 2013;78(6):351-422.



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

Dilatação da Artéria Coronária em Crianças com Doença Exantemática Febril sem Critérios para a Doença de Kawasaki - Uma Doença Enigmática

Coronary Artery Dilation in Children with Febrile Exanthematous Illness without Criteria for Kawasaki Disease - An Enigmatic Disease

Vitor Coimbra Guerra^{1,2} 

The Hospital For Sick Children, Sickkids,¹ Toronto – Canadá

University of Toronto,² Toronto – Canadá

Minieditorial referente ao artigo: Dilatação das Artérias Coronárias em Crianças com Doença Exantemática Febril sem Critérios para a Doença de Kawasaki

Mais de meio século se passou desde que o Prof. Tomisaku Kawasaki fez a primeira descrição de uma doença singular. Ele viu o primeiro paciente de 4 anos com febre e erupção cutânea em 1961. Naquela época, ele descreveu o diagnóstico como “desconhecido”. O título do artigo publicado foi “Síndrome do linfonodo mucocutâneo febril agudo infantil com descamação específica dos dedos das mãos e dos pés. Observação clínica de 50 casos.”¹ A partir desse “diagnóstico desconhecido”, que agora chamamos de doença de Kawasaki (DK) até a era atual, essa vasculite de causa desconhecida tornou-se a principal causa de doença cardíaca adquirida em crianças nos Estados Unidos.²

Historicamente, a presença de anormalidades coronárias não era percebida até que os pacientes morressem repentinamente por complicações cardíacas. Um estudo angiográfico de 1.100 pacientes mostrou lesões na artéria coronária em 24%, com aneurismas em 8% e vários pacientes com estenoses e oclusões.³ Assim que as artérias coronárias se tornaram a estrutura chave para estratificação de risco, tratamento e desfecho, uma extensa pesquisa e um esforço mundial foram realizados visando o diagnóstico correto. Infelizmente, para tornar as coisas mais desafiadoras, existem formas de “DK incompleta”, que se sobrepõem a outras formas de doenças exantemáticas febris em crianças.

Neste artigo original, o Dr. Reyna et al.⁴ enfatizam a dilatação das artérias coronárias no contexto de doenças exantemáticas febris, mas não classificadas como DK.⁴ Curiosamente, as apresentações e publicação de Kawasaki foram inicialmente recebidas com ceticismo pelo fato de seus casos constituírem uma doença recentemente reconhecida ou uma variante da escarlatina, síndrome de Stevens-Johnson ou eritema multiforme. Assim, o passo mais importante e fundamental é a definição e critérios claros da DK e das lesões da artéria coronária. Em reconhecimento aos desafios

enfrentados no diagnóstico de DK “incompleta”, o Comitê de Pesquisa do Ministério da Saúde do Japão e a *Japanese Circulation Society* (JCS) e a *American Heart Association* (AHA) e a *American Academy of Pediatrics* (AAP), em 2004, estabeleceram seus critérios.^{2,5} As definições e critérios para o diagnóstico da doença de Kawasaki diferem ligeiramente entre as diretrizes da AHA/AAP e as diretrizes japonesas. Os critérios de diagnóstico para a doença clássica de Kawasaki de acordo com as diretrizes da AHA /AAP incluem febre persistente por pelo menos 5 dias e pelo menos quatro dos outros cinco critérios. Os critérios das diretrizes japonesas incluem a febre como sexto critério igualmente importante, e os pacientes devem atender a cinco dos seis critérios para o diagnóstico, incluindo a febre, que desaparece dentro de cinco dias em resposta à terapia. É difícil comparar as lesões coronárias entre esses dois países, porque as definições são completamente diferentes nas respectivas diretrizes. As diretrizes japonesas da JCS para lesões nas artérias coronárias utilizam o diâmetro de cada segmento das artérias coronárias. Entretanto, nas diretrizes da AHA/AAP, os aneurismas são classificados utilizando escores z. Neste artigo, o autor utiliza o ecocardiograma para avaliar as dimensões luminais da artéria coronária, convertidas em escores z ajustados para a área de superfície corporal (ASC).

Como mencionado anteriormente, outro tópico importante relacionado a esta publicação é o conceito de DK atípica, que constitui um diagnóstico e tratamento muito desafiadores. As diretrizes japonesas afirmam que um diagnóstico de DK é possível mesmo quando cinco ou mais dos principais sintomas estão ausentes, se outras condições puderem ser excluídas e se houver suspeita de DK, uma condição conhecida como DK incompleta. De fato, aproximadamente 15 a 20% dos pacientes com DK apresentam DK incompleta no Japão.⁶ No entanto, mesmo que um paciente tenha quatro ou menos sintomas principais, a doença não deve ser considerada menos grave, porque anormalidades cardiovasculares não são raras em pacientes com DK incompleta.⁷ As diretrizes da AHA/AAP incluem um algoritmo para avaliação e tratamento de pacientes com suspeita de DK incompleta ou atípica. O algoritmo indica que a DK incompleta deve ser diagnosticada em um paciente com febre persistindo por pelo menos 5 dias, dois ou três critérios adicionais de diagnóstico clínico e valores laboratoriais anormais típicos da DK. A taxa de incidência de DK incompleta nos Estados Unidos é relatada como sendo aproximadamente 20 a 27%. A AHA/AAP especifica que o termo “atípico” deve ser

Palavras-chave

Cardiovascular Diseases/ diagnóstico; Artéria Coronária; Doença de Kawasaki; Febre; Exantema; Ecocardiografia/ diagnóstico por imagem.

Correspondência: Vitor Coimbra Guerra •

555 University Avenue, M5G 1X8, Toronto, Ontario – Canadá
E-mail: vcguerra@hotmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190730>

utilizado para descrever pacientes que têm um sinal ou sintoma que normalmente não é observado na DK, como insuficiência renal.

Anteriormente, em um estudo piloto, Muniz et al.⁸ descreveram que as dimensões das artérias coronárias com doença febril não-DK são maiores do que aquelas em indivíduos afebris normativos, mas menores que as dimensões nos pacientes com DK.⁸ Algumas lacunas ainda precisam ser preenchidas, principalmente relacionadas à patologia da doença febril: a vasculopatia por DK envolve principalmente artérias musculares

e é caracterizada por três processos interligados: 1 - arterite necrosante; 2 - vasculite subaguda/crônica e 3 - proliferação miofibroblástica luminal. Talvez uma melhor compreensão desse processo possa esclarecer por que as artérias coronárias se dilataram e não progrediram para aneurismas.

Portanto, a vasculopatia na DK e outras doenças exantemáticas febris permanece uma doença enigmática. Cinco décadas de novas descobertas e todas as pesquisas não foram suficientes. Ainda precisamos de mais pesquisas para nos dar mais respostas ...

Referências

1. Kawasaki T, Naoe S. History of Kawasaki disease. *Clin Exp Nephrol*. 2014;18(2):301-4.
2. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et al. Diagnosis, treatment and long-term management of Kawasaki Disease; a statement for health professionals from Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council Cardiovascular Disease in the young. *American Heart Journal. Pediatrics*. 2014;114(6):1708-33.
3. Suzuki A, Kamiya T, Kuwahara N, Ono Y, Kohata T, Takahashi O, et al. Coronary arterial lesions of Kawasaki disease: Cardiac catheterization findings of 1100 cases. *Pediatr Cardiol*. 1986;7(1):3-9.
4. Reyna J, Reyes LM, Reyes L, Campos FH, Meza P, Lagunas A, et al. Coronary artery dilatation in children with febrile exanthematous illness without for Kawasaki Disease. *Arq Bras Cardiol*. 2019; 113(6):1114-1118.
5. Japanese Circulation Society, Joint Research Group. Guidelines for diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease. *Pediatr Int*. 2005;47(6):711-32. 2005;711-32.
6. Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, Ae R, Tsuboi S, Aoyama Y, et al. Descriptive epidemiology of Kawasaki disease in Japan, 2011-2012: From the results of the 22nd nationwide survey. *J Epidemiol*. 2015;25(3):239-45.
7. Sonobe T, Kiyosawa N, Tsuchiya K, Aso S, Imada Y, Imai Y, et al. Prevalence of coronary artery abnormality in incomplete Kawasaki disease. *Pediatr Int*. 2007;49(4):421-6.
8. Muniz JCG, Dummer K, Gauvreau K, Colan SD, Fulton DR, Newburger JW. Coronary artery dimensions in febrile children without Kawasaki disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(2):239-44.



Perfil da Expressão do mRNA do Nrf2, NF-κB e PPARβ/δ em Pacientes com Doença Arterial Coronariana

Nrf2, NF-κB and PPARβ/δ mRNA Expression Profile in Patients with Coronary Artery Disease

Jaqueline Ermida Barbosa, Milena Barcza Stockler-Pinto, Beatriz Oliveira da Cruz,^{id} Ana Carla Tavares da Silva,^{id} Juliana Saraiva Anjos, Claudio Tinoco Mesquita,^{id} Denise Mafra, Ludmila F. M. F. Cardozo^{id}

Universidade Federal Fluminense - Programa de Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares, Niterói, RJ – Brasil

Resumo

Fundamentos: O estresse oxidativo e a inflamação estão presentes na doença arterial coronariana (DAC) e estão ligados à ativação do fator de transcrição nuclear kappa B (NF-κB). Para atenuar essas complicações, fatores de transcrição como o fator nuclear eritroide 2-relacionado ao fator 2 (Nrf2) e o receptor ativado por proliferador de peroxissoma β/δ (PPARβ/δ) podem ser ativados para inibir o NF-κB. No entanto, os dados disponíveis sobre a expressão de NF-κB, Nrf2 e PPARβ/δ em pacientes com DAC são limitados.

Objetivo: Avaliar a expressão dos fatores transcripcionais NF-κB e Nrf2 e o PPARβ/δ em pacientes com DAC.

Métodos: Trinta e cinco pacientes (17 homens, idade média de 62,4 ± 7,55 anos) com DAC e doze pacientes (5 homens, com idade média de 63,50 ± 11,46 anos) sem DAC foram incluídos. Células mononucleares do sangue periférico (PBMCs) foram isoladas e processadas para a expressão de mRNA do Nrf2, NF-κB, NADPH: quinona oxidoreductase 1 (NQO1) e mRNAs do PPARβ/δ por meio de reação em cadeia da polimerase quantitativa em tempo real (qPCR). Valores de p < 0,05 foram considerados como estatisticamente significativos.

Resultados: Não houve diferença nas expressões de mRNA do Nrf2 (1,35 ± 0,57), NF-κB (1,08 ± 0,50) ou na enzima antioxidante NQO1 (1,05 ± 0,88) no grupo DAC em comparação com o grupo sem DAC (1,16 ± 0,76, 0,95 ± 0,33, 0,81 ± 0,55, respectivamente). Entretanto, o PPARβ/δ apresentou maior expressão no grupo com DAC (1,17 ± 0,86 vs. 0,56 ± 0,34, p = 0,008).

Conclusão: O principal achado do presente estudo foi o PPARβ/δ apresentar maior expressão nas PBMCs de pacientes com DAC comparados ao grupo controle, ao passo que não foram observadas diferenças nas expressões de mRNA do Nrf2 ou NF-κB. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(6):1121-1127)

Palavras-chave: Doença Arterial Coronariana; Estresse Oxidativo; Inflamação; Obesidade; Hipertensão; Dislipidemias; Fatores de Risco/prevalência; Infarto do Miocárdio; Insuficiência Cardíaca.

Abstract

Background: Oxidative stress and inflammation are present in coronary artery disease (CAD) and are linked to the activation of the transcription nuclear factor kappa B (NF-κB). To attenuate these complications, transcription factors like nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) and peroxisome proliferator-activated receptor-β/δ (PPARβ/δ) can be activated to inhibit NF-κB. However, the available data on expression of NF-κB, Nrf2 and PPARβ/δ in CAD patients are limited.

Objective: To evaluate the expression of the transcription factors NF-κB and Nrf2 and PPARβ/δ in CAD patients.

Methods: Thirty-five patients (17 men, mean age 62.4 ± 7.55 years) with CAD and twelve patients (5 men, mean age 63.50 ± 11.46 years) without CAD were enrolled. Peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) were isolated and processed for mRNA expression of Nrf2, NF-κB, NADPH: quinone oxidoreductase 1 (NQO1) and PPARβ/δ mRNAs using quantitative real-time polymerase chain reaction (qPCR). p < 0.05 was considered statistically significant.

Results: There was no difference in the mRNA expressions of Nrf2 (1.35 ± 0.57), NF-κB (1.08 ± 0.50) or in the antioxidant enzyme NQO1 (1.05 ± 0.88) in the CAD group compared to the group without CAD (1.16 ± 0.76, 0.95 ± 0.33, 0.81 ± 0.55, respectively). However, PPARβ/δ was highest expressed in the CAD group (1.17 ± 0.86 vs. 0.56 ± 0.34, p = 0.008).

Conclusion: The main finding of this study was the PPARβ/δ being more expressed in the PBMC of patients with CAD compared to the control group, whereas no differences were observed in Nrf2 or NF-κB mRNA expressions. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(6):1121-1127)

Keywords: Coronary Artery Disease; Oxidative Stress; Inflammation; Obesity; Hypertension; Dyslipidemias; Risk Factors/prevalence; Myocardial Infarction; Heart Failure.

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

Correspondência: Ludmila F. M. F. Cardozo •

Universidade Federal Fluminense - Hospital Universitário Antônio Pedro - Rua Marques do Paraná, 303, 4º andar - prédio da emergência. CEP 24033-900, Niterói RJ – Brasil

E-mail: ludmila.cardozo@gmail.com

Artigo recebido em 17/10/2018, revisado em 07/02/2019, aceito em 13/02/2019

DOI: 10.5935/abc.20190125

Introdução

Entre as doenças cardiovasculares (DCVs), a Doença Arterial Coronariana (DAC) é a principal causa de morte e altos custos com assistência médica no mundo, sendo tipicamente uma doença crônica com progressão ao longo de anos ou décadas.¹⁻³ A DAC, também conhecida como doença coronariana arteriosclerótica do coração ou doença coronariana, é caracterizada pelo estreitamento das artérias do coração que fornecem sangue, oxigênio e nutrientes ao tecido cardíaco.⁴

Embora tenha ocorrido um declínio constante na incidência das DCVs nos últimos anos, a prevalência de fatores de risco para DCVs (hipertensão, colesterol elevado e obesidade) tem aumentado. Tabagismo, obesidade, hipertensão arterial, níveis elevados de colesterol total e de lipoproteína de baixa densidade, baixos níveis de lipoproteína de alta densidade, diabetes e idade avançada são os principais fatores de risco para DCV.^{5,6} Estando diretamente relacionados à disfunção endotelial com baixa biodisponibilidade de óxido nítrico, causando vasoconstrição, estresse oxidativo e inflamação.^{7,8} O estresse oxidativo está presente tanto na etiologia quanto na progressão do infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, aterosclerose e hipertensão.⁹

O estresse oxidativo surge quando há um desequilíbrio entre a produção de espécies reativas do oxigênio (EROs) e a capacidade dos sistemas antioxidantes de defesa do corpo,¹⁰ sendo que a inflamação é uma resposta biológica ao estresse oxidativo onde a célula começa a produzir proteínas, enzimas e outros compostos para restaurar a homeostase.¹¹ O estresse oxidativo é responsável pela inflamação por meio de diversos mecanismos, um dos quais sendo a ativação direta do fator de transcrição nuclear kappa B (NF- κ B) pelas EROs. O NF- κ B regula a transcrição de diversos genes que codificam citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e moléculas de adesão leucocitária.

Nesse sentido, é importante avaliar fatores que atenuam tanto a inflamação quanto o estresse oxidativo. O fator Nuclear eritróide 2-relacionado ao fator 2 (Nrf2) tem sido associado a efeitos citoprotetores e seu acúmulo leva a um aumento na transcrição de genes regulados por elementos de resposta antioxidante (ARE) que codificam enzimas antioxidantes e desintoxicantes de fase II, podendo ser considerado um fator protetor contra o estresse oxidativo e a inflamação.¹²⁻¹⁴ Em condições basais, o fator Nrf2 é inativo no citoplasma, sendo inibido por sua proteína repressora citosólica, proteína 1 associada a ECH semelhante a Kelch, que por meio da ação de certas substâncias, incluindo as EROs, que alteram a conformação, dissocia o fator Nrf2, facilitando, assim, a acumulação e a translocação nuclear do Nrf2. No núcleo, o Nrf2 se liga a sequências regulatórias chamadas AREs, que atuam em genes que codificam enzimas antioxidantes e desintoxicantes de fase II, incluindo a NADPH: quinona oxidoreductase 1 (NQO1).¹⁵ O papel do Nrf2 na redução da inflamação está relacionado à capacidade de antagonizar indiretamente o NF- κ B pela remoção de EROs. Além disso, enzimas antioxidantes parecem agir diretamente na redução de mediadores inflamatórios.¹⁵ Além do Nrf2, outro alvo que atraiu o interesse e a atenção dos pesquisadores é o receptor ativado por proliferador de peroxissoma β/δ (PPAR β/δ). No entanto, as funções biológicas do PPAR β/δ e sua eficácia como alvo terapêutico no tratamento da hipertensão e DCV ainda

não foram elucidadas.¹⁶ O PPAR β/δ é o subtipo predominante no coração e várias linhas de evidência sugerem uma função cardioprotetora do PPAR β/δ .¹⁷ Estudos pré-clínicos sugerem que a ativação do PPAR β/δ promove efeitos anti-hipertensivos em modelos animais estabelecidos¹⁸ e a ativação farmacológica do PPAR β/δ previne a disfunção endotelial e regula negativamente as respostas inflamatórias.^{19,20} Além disso, o PPAR β/δ suprime as atividades de vários fatores de transcrição, incluindo o NF- κ B.²¹ Tendo em vista que não há estudos sobre a expressão gênica de Nrf2, NF- κ B e PPAR β/δ e seu perfil em pacientes com DAC, o objetivo deste estudo foi avaliar a expressão de mRNA dos fatores de transcrição NF- κ B e Nrf2 e do receptor PPAR β/δ em pacientes com DAC.

Métodos

Indivíduos

Quarenta e sete pacientes foram incluídos neste estudo através de uma amostra por conveniência, onde os pacientes compuseram cada grupo de acordo com a presença ou ausência de doença arterial coronariana. Trinta e cinco pacientes (17 homens e 18 mulheres, idade média de $62,4 \pm 7,5$ anos, IMC $28,9 \pm 4,9$ kg/m²) com DAC e/ou alterações na cintilografia de perfusão miocárdica compuseram o grupo DAC e doze pacientes (5 homens e 7 mulheres, idade média de $63,5 \pm 11,5$ anos, $26,5 \pm 6,2$ kg/m²) sem DAC compuseram o grupo sem DAC. Os pacientes elegíveis tinham mais de 18 anos e compareceram ao Setor de Medicina Nuclear do Hospital Universitário Antônio Pedro (Niterói, Rio de Janeiro, Brasil) para realizar a cintilografia miocárdica. Pacientes com infecção, câncer, doença renal crônica (taxa de filtração glomerular estimada <60 mL/min), síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) e doença autoimune foram excluídos. O grupo controle era composto por pacientes hipertensos, dislipidêmicos e/ou diabéticos não diagnosticados com DAC, do mesmo hospital.

Medidas antropométricas

As medidas antropométricas foram feitas por um membro da equipe treinado, que utilizou as técnicas padrão. O índice de massa corporal foi calculado pelo peso em quilogramas dividido pela altura em metros quadrados.²²

Avaliação da pressão arterial

A pressão arterial (PA) foi medida pelo método indireto utilizando-se técnica auscultatória com esfigmomanômetro e manguito apropriado de acordo com as dimensões do braço do paciente. Utilizou-se aparelho de PA aneróide – AD-2 sobre rodízio (pedestal), marca UNITEC Hospitalar (INMETRO ML 095 2007/ANVISA 10432300016). Para avaliar a PA, o procedimento foi inicialmente explicado ao paciente, que era mantido em repouso por mais de cinco minutos, sentado, com os pés apoiados no chão, encostado na cadeira, braço no nível do coração (ponto médio do esterno), apoiado, despido, com a palma da mão voltada para cima e o cotovelo ligeiramente fletido. Definiu-se hipertensão arterial quando os valores da PA sistólica (PAS) eram maiores ou iguais a 140 mmHg.²³

Procedimentos analíticos e processamento de amostras

Coletou-se sangue de cada participante pela manhã, após 12 horas de jejum noturno, sendo acondicionado em tubo com anticoagulante EDTA (1,0 mg/mL). O plasma foi centrifugado e separado (15 min, 3000xg, 4°C) e armazenado a -80°C até a análise.

Foram coletadas células mononucleares do sangue periférico (PBMCs), diluindo-se as amostras de sangue com EDTA em PBS e as células foram separadas em 5 mL de Histopaque (Sigma-Aldrich) por centrifugação a 1800 g por 30 minutos. As PBMCs foram coletadas e lavadas duas vezes com PBS frio e ressuspensas e armazenadas (-80°C) com 1 mL de meio de congelamento para cultivo celular RecoveryTM (Thermo Fisher Scientific) para isolamento de RNA.

Parâmetros bioquímicos e inflamatórios

Os níveis de colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicerídeos, glicose e proteína C-reativa ultrasensível foram determinados usando analisadores bioquímicos automáticos da marca Bioclin[®] (Bioclin BS-120 Chemistry Analyzer). Calculou-se o colesterol LDL pela equação de Friedewald et al.,²⁴

Análise da PCR quantitativa em tempo real

As expressões de mRNA dos fatores de transcrição NF- κ B, NQO1 e PPAR β/δ foram avaliadas pela PCR quantitativa em tempo real (qPCR) de PBMCs de acordo com Cardozo et al. 2016.²⁵ Foram utilizados os ensaios de expressão gênica TaqMan[®] (Applied Biosystems) para detectar a expressão de mRNA dos fatores Nrf2 (Hs00975961_g1), NF- κ B (Hs00765730_m1), NQO1 (Hs00168547_m1), PPAR β/δ (Hs00975961_g1) e o gene de controle GAPDH (Hs02758991_g1).

Análise estatística

O teste Shapiro-Wilk foi aplicado para testar a distribuição das amostras. Os resultados foram expressos em média $\pm$ DP (idade, IMC, PAS, perfil lipídico, glicose, Nrf2, NF- κ B, NQO1, PPAR β/δ), mediana (intervalo interquartil) (PCR) ou porcentagem (hipertensão, dislipidemia, diabetes), conforme aplicável. Utilizou-se o teste *t* de Student não pareado para comparar as variáveis e grupos com distribuição normal e o teste de Mann-Whitney-Wilcoxon para dados não paramétricos. As correlações entre as variáveis foram avaliadas pela correlação dos coeficientes de Pearson ou Spearman de acordo com a distribuição da amostra. Aceitou-se 5% como nível de significância. As análises estatísticas foram realizadas com software SPSS 19.0 (Chicago, IL, EUA).

Resultados

No grupo com DAC, 82,8% apresentaram alterações na cintilografia de perfusão miocárdica (65,5% isquemia miocárdica, 27,6% fibrose miocárdica, e 6,9% de fibrose e isquemia miocárdica). Quanto à duração da doença, 71,4% foram diagnosticados com DAC de 1 a 5 anos, 17,1% de 6 a 10 anos e 11,5% de 10 a 15 anos. De acordo com a história clínica dos pacientes com DAC, 54,2% realizaram algum

tipo de procedimento antes do estudo: 8,7% realizaram cateterismo cardíaco, 34,3% angioplastia coronariana transluminal percutânea, 5,7% angioplastia coronariana transluminal percutânea e cateterismo cardíaco e 5,7% angioplastia coronariana transluminal percutânea e cirurgia de revascularização miocárdica. Além disso, 62,8% dos pacientes com DAC e 30,8% do grupo controle eram fumantes. Considerando o uso de medicamentos, no grupo com DAC, 68,5% usavam bloqueadores β -adrenérgicos, 17,4% inibidores da enzima conversora de angiotensina, 77,1% estatinas, 28,5% bloqueadores dos canais de cálcio, 51,4% diuréticos, 37,2% nitratos, 54,3% ácido acetilsalicílico, 62,8% losartana potássica, 34,8% hipoglicemiantes orais e 11,43% insulina. No grupo controle, 53,8% usavam bloqueadores β -adrenérgicos, 15,4% inibidores da enzima conversora de angiotensina, 46,2% estatinas, 30,8% bloqueadores dos canais de cálcio, 53,8% diuréticos, 7,7% nitratos, 61,5% ácido acetilsalicílico, 69,2% losartana potássica, 38,5% hipoglicemiantes orais e 7,7% insulina. Não foram encontradas diferenças estatísticas entre os grupos com relação ao uso de medicamentos ou tabagismo.

A Tabela 1 apresenta o perfil clínico e os parâmetros bioquímicos. Além disso, o grupo com DAC apresentou menores níveis de colesterol total, colesterol LDL e colesterol HDL quando comparado ao grupo sem DAC (Tabela 1).

Não foram encontradas diferenças nos fatores transcricionais Nrf2 e NF- κ B ou na expressão de mRNA do gene NQO1, comparando-se o grupo DAC com o grupo sem DAC. Em contrapartida, houve maior expressão do receptor PPAR β/δ no grupo com DAC (Tabela 2). Consideramos que a inclusão de pacientes diabéticos não interferiu nos resultados. Nenhuma correlação foi encontrada.

Discussão

Alguns estudos avaliaram a inflamação sistêmica através da expressão gênica das PBMCs.^{26,27} Salientou-se a importância de estudar as PBMCs como uma estratégia para avaliar alvos de vias metabólicas relacionadas à inflamação para explorar as DCV para uma melhor compreensão da arquitetura dessas doenças. A hipótese contemplada seria a de que os PBMCs poderiam refletir mecanismos inflamatórios de uma maneira mais específica em comparação com o soro/plasma.²⁸ Assim, o presente estudo investiga a expressão de mRNA dos fatores transcricionais NF- κ B e Nrf2 e do receptor PPAR β/δ nas PBMCs de pacientes com DAC. Os pacientes com DCV geralmente estão expostos a inflamação e estresse oxidativo. O fator Nrf2 protege o organismo contra essas alterações, pois está relacionado à síntese de enzimas antioxidantes e é capaz de antagonizar o NF- κ B envolvido na indução inflamatória.

Diversos estudos mostraram que o fator NF- κ B desempenha um papel importante no desenvolvimento de DCV.²⁹⁻³¹ Demonstrou-se que a isquemia induziu rapidamente a ativação do NF- κ B no miocárdio de ratos.²⁹ Wilson et al.,³⁰ mostraram que o NF- κ B encontrava-se aumentado na placa aterosclerótica coronariana em humanos e sua expressão estava predominantemente associada a macrófagos, células espumosas e células musculares lisas vasculares. Além disso, sua expressão mostrou-se

Tabela 1 – Perfil clínico e bioquímico dos pacientes do estudo

Parâmetros	Grupo sem DAC (n = 12)	Grupo com DAC (n = 35)	Valor de p
Homens/mulheres (n)	5/7	17/18	0,99
Idade (anos)	63,5 ± 11,5	62,4 ± 7,5	0,70
Hipertensão (%)	91,7	97,1	0,81
Dislipidemia (%)	75	74,2	0,67
Diabetes (%)	16,7	37,1	0,84
IMC (kg/m ²)	26,5 ± 6,2	28,9 ± 4,9	0,17
PAS (mmHg)	137,5 ± 23,0	138,0 ± 18,6	0,69
PAD (mmHg)	82,5 ± 9,6	82,8 ± 8,2	0,90
Colesterol total (mg/dL)	200 ± 59,4	163,3 ± 46,7	0,03
Colesterol LDL (mg/dL)	109,3 ± 53,3	79,9 ± 33,3	0,03
Colesterol HDL (mg/dL)	65,1 ± 21,3	45,3 ± 9,9	0,002
Triglicerídeos (mg/dL)	128,2 ± 57,3	130,6 ± 71,8	0,79
Glicose (mg/dL)	115,2 ± 44,6	103,7 ± 36,4	0,13
PCR (mg/L)	0,6 (0,4–4,0)	2,0 (0,12–8,7)	0,25

DAC: doença arterial coronariana; IMC: índice de massa corporal; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PCR: proteína C-reativa. Dados paramétricos expressos em média ± DP e dados não paramétricos expressos em mediana, 15° e 75° quartis.

Tabela 2 – Níveis de expressão de mRNA no grupo sem DAC e no grupo com DAC

Parâmetros	Grupo sem DAC	Grupo com DAC	Valor de p
Nrf2	1,16 ± 0,76	1,35 ± 0,57	0,35
NF-κB	0,95 ± 0,33	1,08 ± 0,50	0,58
NQO1	0,81 ± 0,55	1,05 ± 0,88	0,37
PPARβ/δ	0,56 ± 0,34	1,17 ± 0,86	0,008

As expressões de mRNA dos fatores Nrf2, NF-κB, NQO1 e PPARβ/δ foram realizadas em PBMCs por PCR quantitativa em tempo real. Os dados foram expressos como média ± DP. Os dados foram expressos como média ± DP. DAC: doença arterial coronariana.

aumentada nas síndromes coronarianas agudas e associada à molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1).³⁰ A inibição do fator NF-κB nas células endoteliais resultou em redução do desenvolvimento de aterosclerose e mostrou-se correlacionada à redução da expressão de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e moléculas de adesão nas aortas de camundongos alimentados com dieta rica em colesterol.³¹

Alguns estudos demonstram que, como mecanismo de proteção, no estágio inicial de doenças, o fator Nrf2 tem sua atividade aumentada para evitar danos induzidos por EROs. No estágio final, devido à cronicidade e/ou gravidade da doença, esse mecanismo de proteção pode se tornar saturado pelo excesso de EROs, levando à redução de Nrf2^{32,33} ou o Nrf2 parece ser insuficientemente capaz de antagonizar o NF-κB, permanecendo elevado.²⁶

Apesar disso, os efeitos da DAC no sistema Nrf2-Keap1 não estão bem estabelecidos. No entanto, pacientes com DAC apresentaram menor expressão gênica de Nrf2/ARE e glutatona (GSH).²⁷

Uma fase importante da formação da placa aterosclerótica é a infiltração endotelial bem estabelecida pelos macrófagos e a formação de células espumosas. Em ratos, o fator Nrf2

é um componente importante nesse processo, uma vez que macrófagos expostos à LDL oxidada promoveram aumento da expressão de Nrf2, que protegeu indiretamente os macrófagos de lesões mediadas por LDL oxidada através de enzimas antioxidantes de fase II.³⁴ Além disso, a ausência de Nrf2 em macrófagos de camundongos que consomem uma dieta rica em gordura aumentou a formação de células espumosas e a progressão da aterosclerose, sugerindo que o fator Nrf2 é importante na resistência à aterosclerose.³⁵ O aumento da expressão de Nrf2 nesse estágio do desenvolvimento da aterosclerose é importante porque os efeitos sobre a expressão da heme oxigenase-1 (HO-1), que produz efeitos antiaterogênicos como redução na formação de células espumosas³⁶ e NQO1, também se mostraram importantes na proteção contra a aterosclerose.³⁷

No presente estudo, não houve diferenças na expressão de mRNA do fator Nrf2 ou NF-κB entre pacientes do grupo com DAC e do grupo sem DAC, possivelmente devido ao fato de os pacientes nos dois grupos serem idosos, hipertensos e/ou diabéticos, demonstrando que nenhum dos grupos era composto por pacientes saudáveis. Além disso, todos os pacientes estavam em uso de diversos medicamentos com possível efeito antioxidante.^{38,39} Com a idade, a expressão

de diversos alvos *downstream* do fator Nrf2 diminuem.⁴⁰ Ainda é importante ressaltar que tanto a hipertensão quanto o diabetes estão relacionados ao aumento do estresse oxidativo, acúmulo de espécies reativas de oxigênio e inflamação.^{9,41}

No presente estudo, o receptor PPAR β/δ mostrou-se elevado quando comparado aos pacientes sem DAC. Parece ser um fator protetor, uma vez que foi demonstrado que o equilíbrio adequado da ativação de PPAR β/δ nos diferentes tipos de células cardíacas pode ser importante para os possíveis efeitos cardioprotetores do PPAR β/δ .⁴² Um estudo *in vivo* mostrou que a superexpressão cardíaca específica do PPAR β/δ levou ao aumento da utilização de glicose miocárdica e não alterou a função cardíaca, mas exerceu um efeito protetor na lesão miocárdica induzida por isquemia/reperfusão.⁴³ Além disso, a deleção do gene PPAR β/δ em camundongos resultou em disfunção cardíaca, hipertrofia e insuficiência cardíaca congestiva.¹⁷ Além disso, o PPAR β/δ foi descrito em várias funções biológicas, incluindo a sobrevivência celular.^{44,45} Estudos mostram que a inflamação, as EROs e as LDLs oxidadas induzem a apoptose de células endoteliais, representando o início do desenvolvimento de lesões ateroscleróticas.⁴⁵ Assim, ensaios realizados em queratinócitos mostraram que o aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias é capaz de elevar a expressão de PPAR β/δ , que por sua vez regula a expressão de genes relacionados à apoptose, resultando em aumento da resistência à morte celular.⁴⁴

Dada a importância do PPAR β/δ e dos efeitos dos fatores de transcrição NF- κ B e Nrf2 nos pacientes com DAC – o Nrf2 orquestrando a produção de enzimas antioxidantes e desintoxicantes de fase 2 sendo considerado um fator protetor contra o estresse oxidativo e a inflamação,⁴⁶ com o PPAR β/δ promovendo a cardioproteção⁴² e o NF- κ B regulando a inflamação¹² – uma melhor compreensão de como eles são expressos em pacientes com DAC mostra-se útil para que se possa utilizar estratégias na tentativa de modular esses fatores de transcrição. Alguns estudos propuseram que nutrientes contendo indutores de Nrf2 de fontes naturais podem ajudar a melhorar o sistema Nrf2-Keap1.^{25,47}

Este estudo apresentou uma série de limitações que merecem ser consideradas. Primeiramente, o estudo deveria ter um grupo controle saudável para comparação. Em segundo lugar, seria interessante estratificar os resultados por fator de risco e resultados de cintilografia, mas a amostra não era grande o suficiente para isso. Em terceiro lugar, infelizmente, não realizamos outros genes-alvo dos fatores Nrf2, NF- κ B e PPAR β/δ que codificam enzimas antioxidantes e citocinas pró-inflamatórias para confirmar a rede de expressão dos fatores Nrf2, NF- κ B e PPAR β/δ . Além disso, não foi possível calcular o colesterol não HDL. Novos estudos devem ser estimulados

para explorar esta questão. Considerando essas limitações, este foi um protocolo muito bem controlado, o que nos permitiu concluir que os resultados são consideravelmente relevantes.

Conclusão

O presente estudo revelou aumento da expressão de PPAR β/δ nas PBMCs de pacientes com DAC, embora não tenham sido observadas diferenças nas expressões de mRNA dos fatores Nrf2 ou NF- κ B. Esses achados podem levar a possíveis terapias, alvos e futuras pesquisas para o tratamento desses pacientes.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Análise e interpretação dos dados: Barbosa JE, Stockler-Pinto MB, Cruz BO, Silva ACT, Anjos JS, Mesquita CT, Mafra D, Cardozo LFMF; Obtenção de dados e Redação do manuscrito: Barbosa JE, Stockler-Pinto MB, Cruz BO, Silva ACT, Anjos JS, Cardozo LFMF; Análise estatística e Obtenção de financiamento: Stockler-Pinto MB, Mafra D, Cardozo LFMF; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Barbosa JE, Stockler-Pinto MB, Mesquita CT, Mafra D, Cardozo LFMF.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

Este estudo foi financiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) - Código Financeiro 001, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ) (Processo E-26 / 203.269 / 2017) e (Processo E_05 / 2016E_05 / 2016) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte da dissertação de Mestrado de Jaqueline Ermida Barbosa pela Universidade Federal Fluminense.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal Fluminense sob o número de protocolo 826.041 CAAE 35035414.8.0000.5243. 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. Pinho RA, Araújo MC, Ghisi CL, Benetti M. Coronary heart disease, physical exercise and oxidative stress. *Arq Bras Cardiol.* 2010;94(4):549–55.
2. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2014;129(3):e28–292.
3. Mack M, Gopal A. Epidemiology, Traditional and Novel Risk Factors in Coronary Artery Disease. *Heart Fail Clin.* 2016;12(1):1–10.
4. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K, et al. Heart disease and stroke statistics--2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation.* 2009;119(3):480–6.
5. Gomes F, Telo DF, Souza HP, Nicolau JC, Halpern A, Serrano Jr CV. Obesidade e doença arterial coronariana: papel da inflamação vascular. *Arq Bras Cardiol.* 2010;94(2):273–9.
6. Mehta D. Integrative Medicine and Cardiovascular Disorders. *Prim Care.* 2017;44(2):351–67.
7. Stocker R, Keaney JF. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev.* 2004;84(4):1381–478.
8. Hermann J, Lerman A. The endothelium: dysfunction and beyond. *J Nucl Cardiol.* 2001;8(2):197–206.
9. Madamanchi NR, Vendrov A, Runge MS. Oxidative stress and vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(1):29–38.
10. Vaziri ND. Oxidative stress in uremia: nature, mechanisms, and potential consequences. *Semin Nephrol.* 2004;24(5):469–73.
11. Stefanson AL, Bakovic M. Dietary regulation of Keap1/Nrf2/ARE pathway: focus on plant-derived compounds and trace minerals. *Nutrients.* 2014;6(9):3777–801.
12. Aminzadeh MA, Nicholas SB, Norris KC, Vaziri ND. Role of impaired Nrf2 activation in the pathogenesis of oxidative stress and inflammation in chronic tubulo-interstitial nephropathy. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2013;28(8):2038–45.
13. Singh S, Vrishni S, Singh BK, Rahman I, Kakkar P. Nrf2-ARE stress response mechanism: a control point in oxidative stress-mediated dysfunctions and chronic inflammatory diseases. *Free Radic Res.* 2010;44(11):1267–88.
14. Pall ML, Levine S. Nrf2, a master regulator of detoxification and also antioxidant, anti-inflammatory and other cytoprotective mechanisms, is raised by health promoting factors. *Sheng Li Xue Bao.* 2015;67(1):1–18.
15. Kim HJ, Vaziri ND. Contribution of impaired Nrf2-Keap1 pathway to oxidative stress and inflammation in chronic renal failure. *Am J Physiol Ren Physiol.* 2010;298(3):F662–71.
16. Toral M, Romero M, Pérez-Vizcaino F, Duarte J, Jiménez R. Antihypertensive effects of peroxisome proliferator-activated receptor- β/δ activation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2017;312(2):H189–200.
17. Cheng L, Ding C, Qin Q, Huang Y, Lewis W, He N, et al. Cardiomyocyte-restricted peroxisome proliferator-activated receptor- δ deletion perturbs myocardial fatty acid oxidation and leads to cardiomyopathy. *Nat Med.* 2004;10(11):1245–50.
18. Zarzuelo MJ, Jiménez R, Galindo P, Sánchez M, Nieto A, Romero M, et al. Antihypertensive effects of peroxisome proliferator-activated receptor- β activation in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension.* 2011;58(4):733–43.
19. Quintela AM, Jiménez R, Gómez-Guzmán M, Zarzuelo MJ, Galindo P, Sánchez M, et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor- β/δ (PPAR β/δ) prevents endothelial dysfunction in type 1 diabetic rats. *Free Radic Biol Med.* 2012;53(4):730–41.
20. Toral M, Gómez-Guzmán M, Jiménez R, Romero M, Zarzuelo MJ, Utrilla MP, et al. Chronic peroxisome proliferator-activated receptor β/δ agonist GW0742 prevents hypertension, vascular inflammatory and oxidative status, and endothelial dysfunction in diet-induced obesity. *J Hypertens.* 2015;33(9):1831–44.
21. Palomer X, Barroso E, Pizarro-Delgado J, Peña L, Botteri G, Zarei M, et al. PPAR β/δ : A Key Therapeutic Target in Metabolic Disorders. *Int J Mol Sci.* 2018;19(3). pii:E913.
22. Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, Taylor HL. Indices of relative weight and obesity. *J Chronic Dis.* 1972;25(6):329–43.
23. Malachias MV, Plavnik FL, Machado CA, Malta D, Scala LC, Fuchs S, et al. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 1 - Concept, Epidemiology and Primary Prevention. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107(3):1–6.
24. 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.
25. Cardozo LFME, Stockler-Pinto MB, Mafra D. Brazil nut consumption modulates Nrf2 expression in hemodialysis patients: A pilot study. *Mol Nutr Food Res.* 2016;60(7):1719–24.
26. Pedruzzi LM, Cardozo LF, Daleprane JB, Stockler-Pinto MB, Monteiro EB, Leite M Jr, et al. Systemic inflammation and oxidative stress in hemodialysis patients are associated with down-regulation of Nrf2. *J Nephrol.* 2015;28(4):495–501.
27. Mozzini C, Fratta Pasini A, Garbin U, Stranieri C, Pasini A, Vallerio P, et al. Increased endoplasmic reticulum stress and Nrf2 repression in peripheral blood mononuclear cells of patients with stable coronary artery disease. *Free Radic Biol Med.* 2014 Mar;68:178–85.
28. Visvikis-Siest S, Marteau J-B, Samara A, Berrahmoune H, Marie B, Pfister M. Peripheral blood mononuclear cells (PBMCs): a possible model for studying cardiovascular biology systems. *Clin Chem Lab Med.* 2007;45(9):1154–68.
29. Li C, Browder W, Kao RL. Early activation of transcription factor NF-kappaB during ischemia in perfused rat heart. *Am J Physiol.* 1999;276(2 Pt 2):H543–552.
30. Wilson SH, Best PJM, Edwards WD, Holmes DR, Carlson PJ, Celermajer DS, et al. Nuclear factor-kappaB immunoreactivity is present in human coronary plaque and enhanced in patients with unstable angina pectoris. *Atherosclerosis.* 2002;160(1):147–53.
31. Gareus R, Kotsaki E, Xanthoulas S, van der Made I, Gijbels MJJ, Kardakaris R, et al. Endothelial cell-specific NF-kappaB inhibition protects mice from atherosclerosis. *Cell Metab.* 2008;8(5):372–83.
32. Malhotra D, Thimmulappa R, Navas-Acien A, Sandford A, Elliott M, Singh A, et al. Decline in NRF2-regulated antioxidants in chronic obstructive pulmonary disease lungs due to loss of its positive regulator, DJ-1. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(6):592–604.
33. Suzuki M, Betsuyaku T, Ito Y, Nagai K, Nasuhara Y, Kaga K, et al. Down-regulated NF-E2-related factor 2 in pulmonary macrophages of aged smokers and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2008;39(6):673–82.
34. Zhu H, Jia Z, Zhang L, Yamamoto M, Misra HP, Trush MA, et al. Antioxidants and phase 2 enzymes in macrophages: regulation by Nrf2 signaling and protection against oxidative and electrophilic stress. *Exp Biol Med (Maywood).* 2008;233(4):463–74.
35. Collins AJ, Foley RN, Chavers B, Gilbertson D, Herzog C, Johansen K, et al. 'United States Renal Data System 2011 Annual Data Report: Atlas of chronic kidney disease & end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2012;59(1 Suppl 1):A7, e1–420.

36. Ishikawa K, Maruyama Y. Heme oxygenase as an intrinsic defense system in vascular wall: implication against atherogenesis. *J Atheroscler Thromb.* 2001;8(3):63–70.
37. Jyrkkänen H-K, Kansanen E, Inkala M, Kivelä AM, Hurttila H, Heinonen SE, et al. Nrf2 regulates antioxidant gene expression evoked by oxidized phospholipids in endothelial cells and murine arteries in vivo. *Circ Res.* 2008;103(1):e1–9.
38. Moon GJ, Kim SJ, Cho YH, Ryoo S, Bang OY. Antioxidant effects of statins in patients with atherosclerotic cerebrovascular disease. *J Clin Neurol.* 2014;10(2):140–7.
39. Ivanov M, Mihailović-Stanojević N, Grujić Milanović J, Jovović Đ, Marković-Lipkovski J, Čirović S, et al. Losartan improved antioxidant defense, renal function and structure of postischemic hypertensive kidney. *PLoS One.* 2014;9(5):e96353.
40. Suh JH, Shenvi SV, Dixon BM, Liu H, Jaiswal AK, Liu R-M, et al. Decline in transcriptional activity of Nrf2 causes age-related loss of glutathione synthesis, which is reversible with lipoic acid. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(10):3381–6.
41. Fiorentino TV, Prioletta A, Zuo P, Folli F. Hyperglycemia-induced oxidative stress and its role in diabetes mellitus related cardiovascular diseases. *Curr Pharm Des.* 2013;19(32):5695–703.
42. Wagner KD, Vukolic A, Baudouy D, Michiels JF, Wagner N. Inducible Conditional Vascular-Specific Overexpression of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Beta/Delta Leads to Rapid Cardiac Hypertrophy. *PPAR Res.* 2016;2016:7631085.
43. Burkart EM, Sambandam N, Han X, Gross RW, Courtois M, Gierasch CM, et al. Nuclear receptors PPARbeta/delta and PPARalpha direct distinct metabolic regulatory programs in the mouse heart. *J Clin Invest.* 2007;117(12):3930–9.
44. Tan NS, Michalik L, Noy N, Yasmin R, Pacot C, Heim M, et al. Critical roles of PPAR beta/delta in keratinocyte response to inflammation. *Genes Dev.* 2001;15(24):3263–77.
45. Jiang B, Liang P, Zhang B, Huang X, Xiao X. Enhancement of PPAR-beta activity by repetitive low-grade H(2)O(2) stress protects human umbilical vein endothelial cells from subsequent oxidative stress-induced apoptosis. *Free Radic Biol Med.* 2009;46(5):555–63.
46. Reuland DJ, McCord JM, Hamilton KL. The role of Nrf2 in the attenuation of cardiovascular disease. *Exerc Sport Sci Rev.* 2013;41(3):162–8.
47. Cardozo LF, Pedruzzi LM, Stenvinkel P, Stockler-Pinto MB, Daleprane JB, Leite M, et al. Nutritional strategies to modulate inflammation and oxidative stress pathways via activation of the master antioxidant switch Nrf2. *Biochimie.* 2013;95(8):1525–33.



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

PPAR β / δ : Benefícios na Doença Arterial Coronariana e Além

PPAR β / δ : Benefits in Coronary Artery Disease and Beyond

Viviane O. Leal^{1b}

Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Perfil da Expressão do mRNA do Nrf2, NF- κ B e PPAR β / δ em Pacientes com Doença Arterial Coronariana

Os receptores ativados por proliferadores de peroxissoma (PPARs) são receptores nucleares que participam do metabolismo de nutrientes e energia.¹ Em um artigo recente intitulado “Perfil da Expressão do mRNA do Nrf2, NF- κ B e PPAR β / δ em Pacientes com Doença Arterial Coronariana (DAC)”, Barbosa et al. verificaram que a expressão do PPAR β / δ era mais alta nos pacientes com DAC quando comparados aos pacientes sem DAC.²

Além dos efeitos protetores do coração associados à melhora da função cardíaca e melhorias na progressão patológica da hipertrofia cardíaca, insuficiência cardíaca, dano oxidativo cardíaco, lesão de isquemia-reperfusão, disfunção cardíaca lipotóxica e inflamação cardíaca induzida por lipídios,³ outras funções do PPAR β / δ merecem ser consideradas no amplo contexto dos distúrbios cardiovasculares.

A obesidade e a dislipidemia são fatores de risco para doenças cardiovasculares⁴ e, nesse sentido, a modulação do PPAR β / δ pode ser interessante, pois está associada à melhora do catabolismo dos ácidos graxos (AG) no músculo

esquelético ou a alternância do tipo de fibra muscular durante o metabolismo oxidativo.^{1,5} A ativação do PPAR β / δ também reduz a proliferação e diferenciação de pré-adipócitos e atenua a adipogênese hipertrófica disfuncional mediada pela angiotensina II e inibe a inflamação no tecido adiposo.⁵ Além disso, no intestino, o PPAR β / δ pode induzir a produção de ácidos graxos de cadeia curta (SCFA)¹ e o butirato e o propionato, dois SCFA, foram associados à redução na ingestão de alimentos.⁶ Além disso, o PPAR β / δ melhora a oxidação hepática dos AG, o que diminui a disponibilidade de lipídeos para a síntese de triglicérides e altera a expressão de várias apoproteínas,⁵ contribuindo para elevar os níveis plasmáticos de lipoproteína de alta densidade e diminuir os níveis de lipoproteína de baixa densidade.¹

Assim, o PPAR β / δ pode ser um alvo potencial em distúrbios metabólicos.⁵ Portanto, uma pergunta é pertinente: como modular o PPAR β / δ ? No grupo de ligantes naturais, esse subtipo é ativado pela carbaprostaciclina, componentes da lipoproteína de muito baixa densidade e AG insaturados.⁷

Infelizmente, o PPAR β / δ não tem sido tão intensamente estudado quanto os subtipos α e γ e pouco se sabe sobre seus potenciais ativadores naturais, mesmo no caso de AG insaturados, que podem ser facilmente obtidos pela dieta e suplementos. Assim, aguardemos ansiosamente por esta resposta: é possível modular o PPAR β / δ através de compostos bioativos dietéticos? Estratégias não farmacológicas para modular outros fatores nucleares, como o fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2 (Nrf2) já foram indicadas⁸ e o mesmo se deseja para o PPAR β / δ . Cafeína,⁹ genisteína¹⁰ e padrão de dieta não ocidental¹¹ já parecem promissores.

Palavras-chave

Doença da Artéria Coronariana; Estresse Oxidativo; Inflamação; Obesidade; Hipertensão; Dislipidemias; Fatores de Risco/prevalência; Infarto do Miocárdio; Insuficiência Cardíaca.

Correspondência: Viviane O. Leal •

Rua Mario dos Santos Braga, 30. Campus do Valonguinho, Faculdade de Nutrição, 4º Andar. CEP 24020-140. Centro, Niterói, RJ – Brasil
E-mail: vivianeoleal@yahoo.com.br

DOI: 10.5935/abc.20190228

Referências

- Hong F, Pan S, Guo Y, Xu P, Zhai Y. PPARs as nuclear receptors for nutrient and energy metabolism. *Molecules*. 2019;24(14):E2545.
- Barbosa JE, Stockler-Pinto MB, Cruz BO, Silva ACT, Anjos JS, Mesquita CT, et al. Nrf2, NF- κ B and PPAR β / δ mRNA expression profile in patients with coronary artery disease. *Arq Bras Cardiol*. 2019; 113(6):1121-1127.
- Palomer X, Barroso E, Zarei M, Botteri G, Vázquez-Carrera M. PPAR β / δ and lipid metabolism in the heart. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1861(10):1569-78.
- The Lancet Global Health. Getting to the hearth of non-communicable diseases. *Lancet Glob Health*. 2018;6(9):e933.
- Palomer X, Barroso E, Pizarro-Delgado J, Pena L, Botteri G, Zarei M, et al. PPAR β / δ : a key therapeutic target in metabolic disorders. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(3):e913.
- Lin HV, Frassetto A, Kowalic EJ Jr, Nawrocki AR, Lu MM, Kosinski JR, et al. Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms. *PLoS One*. 2012;7(4):e35240.
- Grygiel-Górnica B. Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: nutritional and clinical implications – a review. *Nut J*. 2014; 13: 17.
- Esgalhado M, Stenvinkel P, Mafra D. Nonpharmacologic strategies to modulate nuclear factor erythroid 2-related factor 2 pathway in chronic kidney disease. *J Ren Nutr*. 2017 Feb 14;27(4):282-91.
- Schnuck JK, Gould LM, Parry HA, Johnson MA, Gannon NP, Sunderland KL, et al. Metabolic effects of physiological levels of caffeine in myotubes. *J Physiol Biochem*. 2018;74(1):35-45.
- Palacios-Gonzalez B, Zarain-Herzberg A, Flores-Glaucia I, Noriega LG, Alemán-Escondrillas G, Zarinan T, et al. Genistein stimulates fatty acid oxidation in a leptin receptor-independent manner through the JAK2-mediated phosphorylation and activation of AMPK in skeletal muscle. *Biochim Biophys Acta*. 2014;184(1):132-40.
- Echeverría F, Ortiz M, Valenzuela R, Videla LA. Long-chain polyunsaturated fatty acids regulation of PPARs, signaling: relationship to tissue development and aging. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2016 Nov;114:28-34.



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

Utilidade do Nível de NT-Pro-BNP no Plasma à Internação em Predizer a Formação de Aneurisma do Ventrículo Esquerdo após Infarto Agudo do Miocárdio com Elevação do Segmento ST

The Usefulness of Admission Plasma NT-pro BNP Level to Predict Left Ventricular Aneurysm Formation after Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction

Savas Celebi,¹ Ozlem Ozcan Celebi,² Serkan Cetin,¹ Hande Ozcan Cetin,² Mujgan Tek,¹ Serkan Gokaslan,³ Basri Amasyali,¹ Berkten Berkalp,¹ Erdem Diker,¹ Sinan Aydogdu²

TOBB Ekonomi ve Teknoloji Universitesi – Cardiology,¹ Ankara – Turquia

University of Health Science, Turkiye Yuksek Ihtisas Training and Research Hospital – Cardiology,² Ankara – Turquia

Afyon Kocatepe Universitesi Tip Fakultesi,³ Afyon – Turquia

Resumo

Fundamento: O aneurisma do ventrículo esquerdo (AVE) é uma importante complicação do infarto agudo do miocárdio (IAM).

Objetivo: Investigar o papel da porção N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético do tipo B (NT-proBNP) para prever o desenvolvimento de AVE após infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCST).

Métodos: Incluímos prospectivamente 1519 pacientes consecutivos com IAMCST. Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com o desenvolvimento de AVE nos seis meses após o infarto do miocárdio. Os pacientes com ou sem AVE foram examinados para determinar se existia uma relação significativa entre os valores basais do NT-proBNP e as características clínicas. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados: O AVE foi detectado em 157 pacientes (10,3%). O nível basal do NT-proBNP foi significativamente maior em pacientes que desenvolveram AVE após IAM ($523,5 \pm 231,1$ pg/mL vs. $192,3 \pm 176,6$ pg/mL, respectivamente, $p < 0,001$). Os preditores independentes da formação de AVE após IAM foram idade > 65 anos, tabagismo, classe Killip > 2 , cirurgia de revascularização miocárdica anterior, insuficiência cardíaca pós-infarto do miocárdio, fração de ejeção do ventrículo esquerdo $< 50\%$, falha de reperfusão, fenômeno de no-reflow, pico de troponina I e CK-MB e NT-proBNP > 400 pg/mL na internação.

Conclusões: Nossos achados indicam que o nível plasmático do fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B na admissão, entre outras variáveis, fornece informações preditivas valiosas sobre o desenvolvimento de AVE após o IAMCST agudo. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(6):1129-1137)

Palavras-chave: Infarto do Miocárdio/complicações; Aneurisma Coronário/complicações; Revascularização Miocárdica; Indicadores de Morbimortalidade; Volume Sistólico.

Abstract

Background: Left ventricular aneurysm (LVA) is an important complication of acute myocardial infarction. In this study, we investigated the role of N-Terminal pro B type natriuretic peptide level to predict the LVA development after acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI).

Methods: We prospectively enrolled 1519 consecutive patients with STEMI. Patients were divided into two groups according to LVA development within the six months after index myocardial infarction. Patients with or without LVAs were examined to determine if a significant relationship existed between the baseline N-Terminal pro B type natriuretic peptide values and clinical characteristics. A p -value < 0.05 was considered statistically significant.

Results: LVA was detected in 157 patients (10.3%). The baseline N-Terminal pro- B type natriuretic peptide level was significantly higher in patients who developed LVA after acute MI (523.5 ± 231.1 pg/mL vs. 192.3 ± 176.6 pg/mL, respectively, $p < 0.001$). Independent predictors of LVA formation after acute myocardial infarction was age > 65 y, smoking, Killip class > 2 , previous coronary artery bypass graft, post-myocardial infarction heart failure, left ventricular ejection fraction $< 50\%$, failure of reperfusion, no-reflow phenomenon, peak troponin I and CK-MB and NT-pro BNP > 400 pg/mL at admission.

Conclusions: Our findings indicate that plasma N-Terminal pro B type natriuretic peptide level at admission among other variables provides valuable predictive information regarding the development of LVA after acute STEMI. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(6):1129-1137)

Keywords: Myocardial Infarction; Coronary Aneurysm/complications; Myocardial Revascularization; Indicators of Morbidity and Mortality; Stroke Volume.

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

Correspondência: Ozlem Ozcan Celebi •

University of Health Science, Turkiye Yuksek Ihtisas Training and Research Hospital – Cardiology - TYIH Kardiyoloji Kliniği Sıhhiye Ankara Ankara 06100 - Turquia
E-mail: drozlemoz79@yahoo.com

Artigo recebido em 18/09/2018, revisado em 29/01/2019, aceito em 13/02/2019

DOI: 10.5935/abc.20190226

Introdução

O aneurisma do ventrículo esquerdo (AVE) é um importante marcador prognóstico fortemente correlacionado com mortalidade e morbidade após infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST (IAMCST). O AVE também está fortemente relacionado a desfechos clínicos adversos. Sabe-se que o AVE apresenta um alto risco de arritmia, tromboembolismo e insuficiência cardíaca. Além disso, pacientes com essa complicação apresentam alto risco de morte em um ano, independente da fração de ejeção do ventrículo esquerdo.^{1,2}

Os fatores associados ao AVE após o IAMCST agudo já foram determinados. No entanto, a maioria desses estudos foi realizada antes da era do tratamento moderno para infarto do miocárdio. Além disso, os preditores bioquímicos dessa complicação ainda não foram determinados. A detecção precoce antes do desenvolvimento de AVE pode ser útil no manejo de pacientes com IAMCST agudo.

A porção N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético do tipo B (NT-proBNP) é um peptídeo de 32 aminoácidos que é sintetizado e liberado predominantemente do miocárdio ventricular em resposta ao estiramento do miócito.³ No entanto, o NT-proBNP é secretado não apenas em resposta ao aumento do estiramento da parede ventricular esquerda, mas também à isquemia e infarto miocárdicos. Os níveis de NT-proBNP se correlacionam com a dilatação, remodelação e disfunção do ventrículo esquerdo em pacientes após infarto agudo do miocárdio (IAM).⁴

As concentrações de NT-proBNP aumentam rapidamente nas primeiras 24 horas após o IAM e tendem a se estabilizar. Quando medidas de 1 a 7 dias após o IAM, a elevação dos níveis de NT-proBNP identifica pacientes com risco de disfunção ventricular esquerda, insuficiência cardíaca e morte.⁵⁻⁸ Os níveis de NT-proBNP após o IAM mostraram-se úteis para prever o prognóstico e estimar o tamanho do infarto, mas o valor do NT-proBNP para prever a formação de AVE ainda não foi determinado.

O objetivo deste estudo foi avaliar o valor do nível de NT-proBNP na internação para prever o AVE após IAMCST agudo.

Métodos

Um total de 1.519 pacientes com IAMCST consecutivos admitidos em nosso departamento foram incluídos neste estudo, de junho de 2011 a janeiro de 2017. O protocolo do estudo foi aprovado pelo comitê de ética local. O estudo cumpriu com as diretrizes da Declaração de Helsinque e o consentimento livre e informado por escrito foi obtido de todos os pacientes. Os critérios de elegibilidade incluíram pacientes com idade entre 21 e 75 anos que se apresentaram ao hospital dentro de 12 horas após o início da dor torácica. Os critérios de exclusão foram insuficiência cardíaca prévia, choque, edema pulmonar com necessidade de intubação e *clearance* de creatinina < 30 mL/min. O IAMCST agudo foi definido de acordo com a terceira definição universal de infarto do miocárdio.⁹

Informações demográficas foram coletadas e um exame físico foi realizado para cada paciente. Um registro de eletrocardiograma de 16 derivações foi obtido de cada paciente imediatamente após a internação.

O ecocardiograma transtorácico (ETT) bidimensional foi realizado em todos os pacientes na admissão e ao final do primeiro e do sexto mês após o IAMCST agudo índice. As medidas do ETT foram realizadas utilizando um sistema Vivid 7 (Vivid 7, GE Vingmed Ultrasound, Horten, Noruega). A avaliação ecocardiográfica foi realizada de acordo com um estudo anterior de Weyman et al.,¹⁰ O ETT bidimensional completo, incluindo a interrogação do fluxo por Doppler, foi realizada de acordo com as técnicas padrão. O AVE foi definido como uma convexidade demarcada no contorno da parede ventricular esquerda durante a diástole e a sístole, que mostrou acinesia e discinesia.

Amostras de sangue foram obtidas imediatamente após a admissão na unidade coronariana utilizando tubos contendo EDTA. As amostras foram armazenadas durante 3 dias antes da avaliação do NT-proBNP. O nível de NT-proBNP do plasma foi medido utilizando-se a técnica de imunoensaio da Roche Diagnostics (Elecys proBNP-electrochemiluminescence immunoassay - ElecysproBNP; Roche Diagnostics, Indianapolis, Ind).

A *clearance* da creatinina sérica basal foi estimada utilizando a fórmula de Cockcroft-Gault. Amostras de sangue em jejum foram obtidas pela manhã após a internação para determinar a glicemia de jejum e lipídios no sangue. Amostras de sangue para avaliação dos níveis de troponina I e creatina quinase-MB (CK-MB) foram coletadas a cada 8 h durante os primeiros 3 dias após a internação. O pico de troponina e os níveis de CK-MB também foram coletados durante a hospitalização.

A reperfusão foi obtida com intervenção coronária percutânea primária (ICPP) ou terapia fibrinolítica. A escolha do tipo de terapia de reperfusão foi feita de acordo com a condição do paciente e as capacidades do centro. Os pacientes que não eram adequados para a terapia de reperfusão devido à admissão tardia, comorbidades ou contraindicações foram acompanhados clinicamente.

Todos os pacientes foram submetidos a angiografia coronariana, exceto pacientes com comorbidades graves ou contraindicações. A angiografia coronariana seletiva esquerda e direita foi realizada utilizando a técnica de Judkins. A ventriculografia esquerda foi realizada nas incidências oblíqua anterior direita de 30° e oblíqua anterior esquerda de 60° e a pressão diastólica final do ventrículo esquerdo foi medida antes da ventriculografia.

A escala de graduação de Rentrop foi utilizada para quantificar a extensão do preenchimento colateral. A incidência mais opacificada foi utilizada para a classificação. Os seguintes valores foram atribuídos de acordo com a escala: 0 = sem enchimento visível de qualquer vaso colateral ou canais colaterais, 1 = enchimento dos ramos laterais da artéria a ser perfundida por vasos colaterais sem visualização do segmento epicárdico, 2 = enchimento parcial da artéria epicárdica por vasos colaterais, ou 3 = enchimento completo da artéria epicárdica por vasos colaterais.

Artigo Original

O escore médio colateral foi então calculado dividindo-se a soma dos números de Rentrop pelo número de pacientes.

O escore de Gensini foi utilizado para avaliar a gravidade das lesões coronarianas. O cálculo do escore de Gensini foi iniciado atribuindo-se um escore de gravidade para cada estenose coronariana: 1 ponto para $\leq 25\%$ de estreitamento, 2 pontos para 26 a 50% de estreitamento, 4 pontos para 51 a 75% de estreitamento, 8 pontos para 76 a 90% de estreitamento, 16 pontos para 91 a 99% de estreitamento e 32 pontos para a oclusão total. Posteriormente, o escore de cada lesão foi multiplicado por um fator que considerou a importância da posição da lesão na circulação coronariana (5 para o tronco de coronária esquerda (TCE); 2,5 para o segmento proximal da artéria coronária descendente anterior (ADA); 2,5 para o segmento proximal da artéria circunflexa (Cx); 1,5 para o segmento médio da ADA esquerda; 1,0 para a artéria coronária direita (ACD), o segmento distal da ADA esquerda, a artéria pósterio-lateral ou a artéria marginal obtusa; e 0,5 para os outros segmentos). Ao final, o escore de Gensini foi calculado pela soma dos escores individuais dos segmentos coronarianos em cada grupo. A ICPP foi realizada apenas para a artéria culpada. A intervenção coronária percutânea (ICP) foi realizada para lesões estenóticas não culpadas durante a hospitalização-índice. Em pacientes que receberam terapia fibrinolítica e subsequentemente foram submetidos a angiografia coronária, a ICP *ad hoc* foi realizada em pacientes com anatomia coronária adequada, e stents farmacológicos foram utilizados na maioria dos pacientes. Em pacientes sem anatomia coronariana adequada para ICP, foi decidido utilizar terapia medicamentosa ou cirurgia de revascularização do miocárdio.

Todos os pacientes receberam aspirina (300-500 mg), uma dose de ataque de clopidogrel (300-600 mg) e um *bolus* de heparina não fracionada (60-100 U/kg). No momento da alta, a terapia médica foi prescrita de acordo com o estado individual do paciente e recomendações de diretrizes para prevenção secundária.¹¹

Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com a presença de AVE dentro dos seis meses do infarto do miocárdio índice. O grupo 1 consistiu em pacientes com AVE e o grupo 2 incluiu aqueles sem AVE.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada utilizando o software estatístico IBM SPSS Statistics 22.0. Variáveis contínuas com distribuição normal foram apresentadas como média $\pm$ desvio padrão, variáveis contínuas com distribuição não-normal foram apresentadas como mediana e intervalo interquartil e variáveis categóricas foram expressas como o número de pacientes e porcentagens. A normalidade foi testada utilizando-se o teste de Kolmogorov-Smirnov. Comparações entre variáveis categóricas foram realizadas pelo teste do Qui-quadrado de Pearson, ou teste exato de Fisher, conforme apropriado. As variáveis contínuas foram comparadas pelo teste *t* de Student para amostras independentes ou pelo teste de Mann-Whitney, conforme apropriado. Todos os testes foram bicaudais e um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Analisamos os efeitos de diferentes variáveis sobre a ocorrência

de aneurisma ventricular na análise univariada e determinamos as variáveis cujo *p*-valor não ajustado foi $< 0,10$ como marcadores de risco potenciais e estes foram incluídos no modelo completo. O modelo foi criado utilizando a eliminação *forward* na análise de regressão multivariada e eliminamos os marcadores de risco potenciais utilizando testes de razão de verossimilhança. A área sob as curvas ROC (*receiver operating characteristic*), baseada na estatística-C, foi realizada para determinar o valor de corte ideal para o NT-proBNP prever o AVE.

Resultados

Foram incluídos 1.519 pacientes (média de idade de $56,7 \pm 11,7$ anos). A figura 1 descreve a inclusão de pacientes para este estudo. As características basais dos pacientes estão resumidas na Tabela 1. O tempo desde o início da dor torácica até a chegada ao hospital foi de 6 ± 12 horas. Dos 1.519 pacientes, a ICP primária foi realizada em 67% e 26% receberam terapia fibrinolítica. Sete por cento dos pacientes não receberam nenhuma terapia de reperfusão. Entre os pacientes que desenvolveram AVE, a localização do infarto do miocárdio foi na parede anterior em 90,4%, parede inferior isolada em 1,3%, inferoposterior em 2% e ventrículo direito inferior em 6,3%. Além disso, os pacientes com IAM com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCST) localizados anteriormente desenvolveram o AVE com maior frequência do que pacientes com infarto do outro lado (7,8% vs. 1,2%; $p < 0,01$). Pacientes que desenvolveram AVE tiveram menor taxa de reperfusão do que pacientes sem AVE (42,1% vs. 15,2%, $p = 0,021$) (Tabela 2). A taxa de AVE foi menor em pacientes que receberam ICPP do que em pacientes que receberam terapia fibrinolítica ou nenhuma terapia de reperfusão (5,3 vs. 9,2 $p < 0,01$; 5,3 vs. 14,7; $p = 0,03$). O tipo de agente fibrinolítico utilizado não teve efeito sobre o desenvolvimento de AVE. Pacientes com AVE tiveram uma menor taxa de uso de inibidores P2Y12 (Tabela 3). Quando a artéria culpada foi a artéria descendente anterior esquerda, o risco de AVE foi maior do que nas outras artérias coronárias (Figura 2). Os escores de Gensini foram semelhantes entre os grupos ($38,7 \pm 30,8$ vs. $37,9 \pm 29,9$, $p = 0,924$). No entanto, os escores de Rentrop foram significativamente maiores em pacientes sem AVE ($1,96 \pm 1,32$ vs. $1,51 \pm 0,76$, $p = 0,001$). O tempo para a terapia de reperfusão foi menor em pacientes sem AVE ($4,1 \pm 6,3$ vs. $6,2 \pm 5,9$, $p < 0,05$). O nível basal de NT-proBNP foi significativamente maior em pacientes com AVE ($523,5 \pm 231,1$ pg/mL vs. $192,3 \pm 176,6$ pg/mL, $p < 0,001$) (Figura 3). A análise de regressão logística multivariada determinou os preditores de AVE após o infarto do miocárdio (Tabela 4). A cirurgia prévia de revascularização miocárdica, insuficiência cardíaca pós-infarto do miocárdio, idade mais jovem, tabagismo, fenômeno de *no-reflow* e altos níveis de NT-proBNP na admissão foram capazes de prever a formação de AVE após IAMCST agudo.

A análise da curva ROC mostrou que o valor de corte do NT-proBNP na admissão para o desenvolvimento de AVE foi de 400 pg/mL. A sensibilidade e especificidade foram de 78,3% e 94,7%, respectivamente. (Área sob a curva: 0,860; IC95%: 0,751-0,968) (Figura 4). A análise da curva ROC mostrou que o valor de corte para o pico de troponina I cardíaca (TnIc) para o desenvolvimento de AVE foi de 78 pg/mL

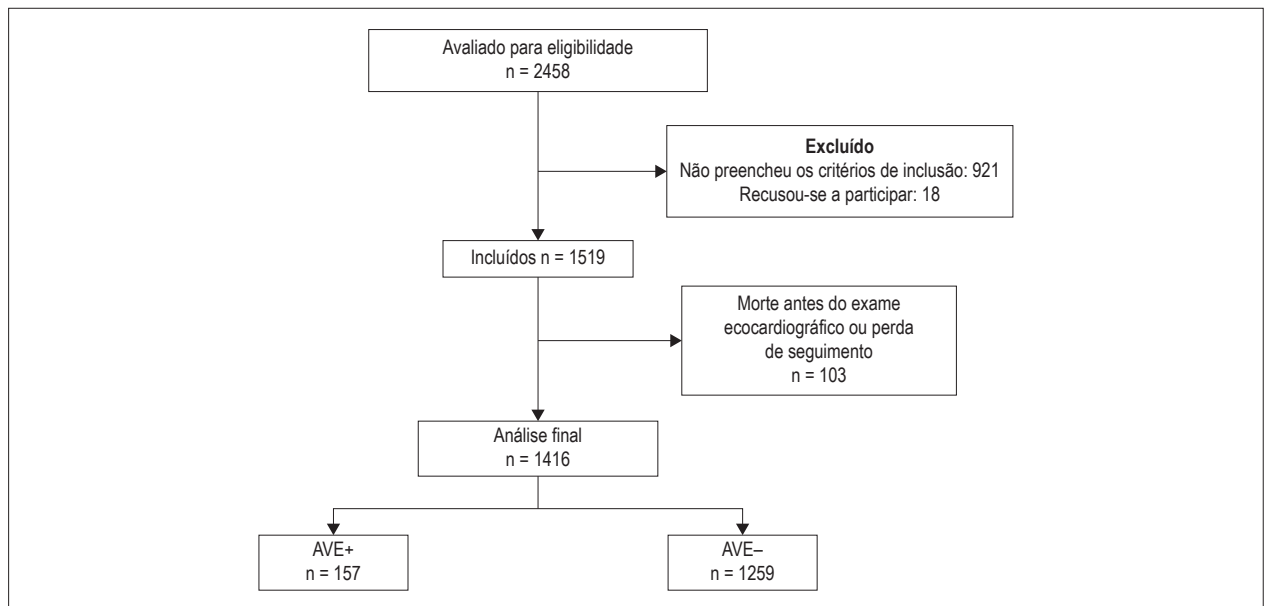


Figura 1 – Fluxograma de pacientes demonstrando o número de pacientes elegíveis para inclusão no estudo.

Tabela 1 – Demografia do grupo de estudo

	Aneurisma do VE (-)	Aneurisma do VE (+)	Valor de p
Idade (anos)	55,4 ± 11,0	61,0 ± 13,2	0,048
Sexo (M) (n) %	(783)62,2	(106)67,5	0,070
IMC	27,4 ± 4,7	28,6 ± 2,9	0,030
Fumante (n) %	(673)53,4	(35)22,2	0,011
DM (n) %	(319)25,3	(36)22,9	0,803
RM (n) %	(23)1,8	(14)8,9	0,008
ICP (n) %	(34)2,7	(2)1,3	0,439

VE: ventrículo esquerdo; IMC: índice de massa corporal; DM: diabetes mellitus; RM: revascularização miocárdica; ICP: intervenção coronária percutânea.

(Área sob a curva: 0,720; IC95%: 0,541-1,320) e para pico de CK-MB foi de 312,86 UI/mL (Área sob a curva: 0,640; IC 95%: 0,314-0,986).

Discussão

Nosso estudo mostrou duas questões principais: 1) os fatores que afetam o desenvolvimento de AVE em uma nova era de tratamento de IAMCST agudo, e 2) que o NT-proBNP medido durante a fase aguda do IAMCST é útil para prever o desenvolvimento de AVE.

Estudos recentes determinaram que a incidência de AVE após IAMCST agudo foi reduzida de 10-30% para 8-15% após os progressos no tratamento de IAMCST agudo.^{12,13} De acordo com estes dados, descobrimos que a incidência de AVE após IAMCST foi de 10,3%. Embora existam algumas questões controversas, estudos prévios determinaram que doença uniarterial, oclusão total da ADA, colaterais insuficientes para a artéria relacionada ao infarto, hipertensão e sexo feminino foram os principais determinantes para o desenvolvimento

de AVE após IAM.¹⁴⁻¹⁶ Entretanto, a maioria desses dados foi relatada antes da era do tratamento moderno. Em nosso estudo, determinamos que os pacientes que receberam terapia fibrinolítica ou nenhuma terapia de reperfusão desenvolveram o AVE com mais frequência do que os pacientes que receberam a ICPP. O tipo de agente fibrinolítico utilizado não teve efeito na formação do AVE. Os pacientes que receberam terapia de reperfusão mais cedo tiveram formação de AVE menos frequentemente. Esses dados mostraram que a reperfusão precoce previne o desenvolvimento de AVE. Além disso, em nosso estudo, os inibidores P2Y12 mostraram ser um determinante da formação de AVE. Hirai et al.,¹⁷ mostraram que uma boa circulação coronária colateral tem um efeito benéfico na prevenção da formação do AVE.¹⁷ Da mesma forma, descobrimos que o escore de Rentrop foi significativamente maior em pacientes sem AVE. Também determinamos que a gravidade da doença coronariana não teve efeito sobre o desenvolvimento do AVE. Além disso, o gênero e fatores de risco, como diabetes ou hipertensão, não tiveram efeito sobre o desenvolvimento do AVE.

Artigo Original

Tabela 2 – Parâmetros laboratoriais e angiográficos do grupo de estudo

	Aneurisma do VE (-)	Aneurisma do VE (+)	Valor de p
NT-BNP, pg/mL	192,3 ± 176,6	523,5 ± 231,1	0,000
Escore de Gensini	38,7 ± 30,8	37,9 ± 29,9	0,924
Escore de Rentrop	1,96 ± 1,32	1,51 ± 0,76	0,000
Revascularização, %	72	45,5	0,021
Reperusão bem sucedida, %	84,5	62,8	0,01
Killip	1,1 ± 0,3	1,5 ± 0,5	0,001
FEVE (%)	4,2 ± 8,6	32,3 ± 4,8	0,001
Creatinina, mg/dl	0,9 ± 0,7	1,3 ± 0,8	0,02
VPM, fL	8,6 ± 0,8	9,3 ± 0,8	0,000
VCM, fL	85,0 ± 9,8	86,2 ± 10,7	0,683
Glicose, mg/dl	98,7 (IQR 62,0–312,0)	101,5 (IQR 66,0–427,0)	0,211
HbA1c, %	7,2 (IQR 5,8–13,1)	7,8 (IQR 6,5–14,8)	0,098
Pico Tnlc, ng/mL	28,6 ± 19,2	43,4 ± 26,8	0,000
Pico CK-MB, IU/L	82,0 ± 54,30	212 ± 96,80	0,003

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VPM: volume médio de plaquetas; VCM: volume corpuscular médio; IQR: intervalo interquartil; Tnlc: troponina I cardíaca; CK-MB: creatina quinase-MB. As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste do qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher, e as variáveis numéricas contínuas foram comparadas pelo teste t de Student para amostra independente ou teste de Mann-Whitney, conforme apropriado.

Tabela 3 – Terapia hospitalar e eventos adversos

	Aneurisma do VE (-) (n = 1259) (%)	Aneurisma do VE (+) (n = 157) (%)	Valor de p
P2Y12 inib.	(1226) 97,3	(112) 71,3	0,008
HBPM	(912) 72,4	(97) 61,7	0,008
Estatina	(124) 98,6	(142) 90,4	0,128
Betabloqueador	(1208) 96,0	(136) 86,6	0,300
ECA inib.	(1041) 82,6	(128) 81,5	0,927
BRA	(34) 2,7	(9) 5,7	0,075
Spironolacton	(92) 7,3	(22) 14,0	0,128
Furosemida	(167) 13,2	(99) 63,1	< 0,0001
Tiazid	(27) 2,1	(14) 8,9	0,050
CCB	(59) 4,7	(7) 4,4	0,542
Amiodorona	(67) 5,3	(16) 10,2	0,190
Digoxina	(16) 1,3	(21) 13,3	0,035
Varfarina	(75) 5,9	(15) 9,5	0,050
Insulina	(101) 8,0	(16) 10,1	1,000
DAO	(185) 14,6	(7) 4,4	0,205
Angina pós IM	(34) 2,7	(8) 5,0	0,542
IC	(185) 14,7	(93) 59,2	0,01
IRA	(44) 3,3	(7) 4,4	0,404
Pericardite	(51) 4,0	(9) 5,7	1,000
Arritmia	(251) 20,0	(64) 40,7	0,046
Sangramento SIG	(21) 1,7	(4) 2,5	1,000
Hematuria	(14) 1,1	(7) 4,4	0,227
Trombo VE	(23) 1,8	(29) 18,4	0,002
Insuficiência mitral	(167) 13,2	57(36,3)	0,015

P2Y12 inib.: inibidor de P2Y12; HBPM: heparina de baixo peso molecular; ECA inib.: inibidor da enzima de conversão da angiotensina; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina; CCB: bloqueadores dos canais de cálcio; DAO: Antidiabético oral; IM: infarto do miocárdio; IC: insuficiência cardíaca; IRA: insuficiência renal aguda; SIG: sistema gastrointestinal; VE: ventrículo esquerdo. As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste do qui-quadrado de Pearson ou pelo teste exato de Fisher.

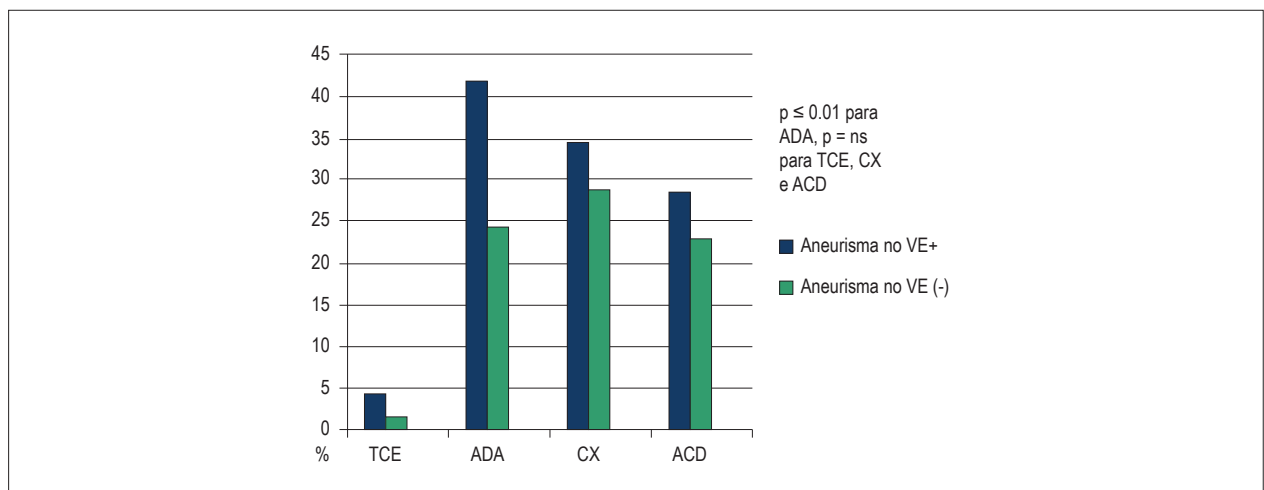


Figura 2 – Artéria culpada em pacientes com aneurisma do ventrículo esquerdo. VE: ventrículo esquerdo; ADA: artéria coronária descendente anterior; TCE: tronco de coronária esquerda; CX: artéria circunflexa; ACD: artéria coronária direita.

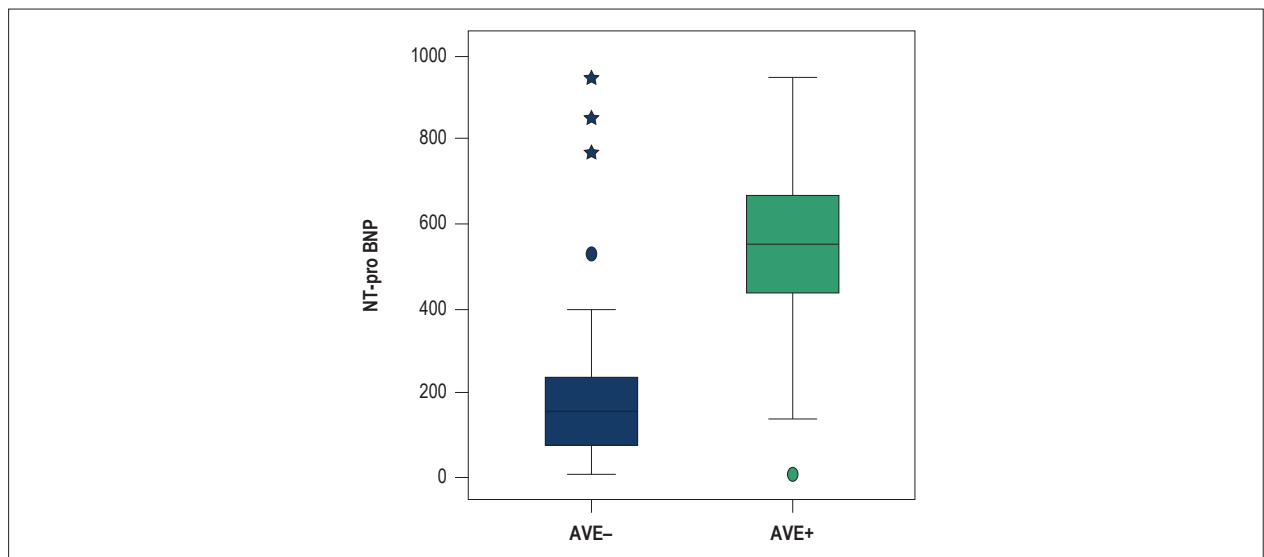


Figura 3 – Pacientes que desenvolveram aneurisma do ventrículo esquerdo após infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST apresentaram níveis mais altos de NT-pro BNP na internação. NT-pro BNP: porção N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético do tipo B; AVE: aneurisma do ventrículo esquerdo.

Os biomarcadores da função cardíaca podem fornecer informações úteis na avaliação dos desfechos cardíacos após o IAMCST agudo. Mayr et al.,¹⁸ constataram que os níveis de NT-proBNP no 3º dia após a hospitalização se correlacionaram com o tamanho do infarto agudo e crônico e fração de ejeção do ventrículo esquerdo após o IAM.¹⁸ Kleczyński et al.,¹⁹ mostraram que a avaliação do nível de NT-proBNP 6 meses após o IAMCST é um marcador útil do tamanho do infarto e da função do ventrículo esquerdo no seguimento em longo prazo.¹⁹ Fazlinezhad et al.,²⁰ mostraram que o nível de BNP é um preditor de complicações agudas no infarto do miocárdio, tais como o pseudoaneurisma do ventrículo esquerdo.²⁰ Demonstramos que a avaliação do nível de NT-proBNP nas primeiras 12 horas de dor torácica é um bom indicador para prever o AVE. Essa relação pode estar associada à remodelação isquêmica do ventrículo esquerdo, o que desencadeia a secreção de NT-proBNP.

A razão pela qual observamos altos níveis de NT-proBNP antes do desenvolvimento de AVE pode estar associada às suas propriedades. O nível de NT-proBNP pode refletir a gravidade do insulto isquêmico, mesmo quando a necrose miocárdica não ocorreu.

Foi demonstrado que, no IAM experimental, a síntese de NT-proBNP está aumentada não apenas no tecido infartado, mas também no tecido não-infartado.²¹ Além disso, os níveis de NT-proBNP mostraram um aumento transitório após a angioplastia coronária transluminal percutânea não-complicada, mesmo quando as pressões de enchimento intracardíaco permanecem inalteradas.²²

Portanto, sugerimos que a isquemia transitória aumenta o estresse da parede e induz a síntese e a liberação de BNP na proporção do grau do insulto isquêmico. Subsequentemente, essa isquemia causa infarto e AVE. Assim, observamos altos níveis de NT-proBNP antes do desenvolvimento de AVE.

Tabela 4 – Efeitos das variáveis na formação de aneurisma do ventrículo esquerdo após infarto agudo do miocárdio na análise de regressão logística univariada e multivariada

Variável	Análise de regressão logística univariada			Análise de regressão logística multivariada		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Idade (> 65 anos)	1,04	1,00 – 1,09	0,051	1,04	1,00 – 1,09	0,030
IMC	1,06	0,96 – 1,17	0,263			
NT-proBNP (> 400 pg/mL)	1,01	1,00 – 1,01	0,005	1,01	1,00 – 1,01	0,001
Escore de Gensini	1,00	0,98 – 1,02	0,923			
Classe Killip (> 2)	8,96	2,90 – 28,96	0,0001	9,71	3,10 – 30,43	0,007
Pico TnIc [ng/mL]	2,86	1,49 – 5,50	0,002	3,02	1,86 – 4,97	0,060
FEVE (< 50%) depois IM	0,82	0,75 – 0,90	0,051	0,85	0,82 – 0,96	0,070
Pico CK-MB (IU/L)	0,36	0,01 – 0,65	0,005	0,23	0,12 – 1,02	0,001
Fumante	0,32	0,05 – 0,82	0,010	0,26	0,09 – 0,77	0,015
HT	1,81	0,65 – 5,01	0,253			
DM	0,87	0,28 – 2,67	0,803			
Medicação						
Estatina	0,14	0,01 – 1,57	0,109			
Betabloqueador	0,40	0,06 – 2,54	0,329			
ECA inib.	0,94	0,27 – 3,25	0,927			
BRA	5,76	0,90 –	0,165			
Spironolactone	7,40	0,64 – 85,82	0,192			
Furosemida	5,94	1,0 – 36,33	0,180			
Terapia fibrinolítica	1,74	0,15 – 20,12	0,058	1,88	0,30 – 23,8	0,620
IC pós IM	9,10	2,97 – 21,12	0,003	8,40	2,90 – 24,35	0,001
IRA	3,52	0,21 – 58,76	0,080	3,65	0,28 – 56,32	0,100
Pericardite pós-IM	1,14	0,11 – 11,57	0,910			
Arritmia	2,77	1,00 – 7,69	0,510			
CRM	11,37	3,81 – 33,98	0,001	4,29	1,19 – 15,50	0,026
Falha na reperfusão	0,34	0,20 – 1,46	0,050	0,32	0,12 – 0,86	0,024
Fenômeno sem refluxo	0,98	0,48 – 1,33	0,025	0,96	0,42 – 1,22	0,012

IMC: índice de massa corporal; TnIc: troponina cardíaca I; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IM: Infarto do Miocárdio; HT: Hipertensão; DM: Diabetes Mellitus; ECA inib.: Inibidor da enzima de conversão da angiotensina; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina; IC pós IM: insuficiência cardíaca pós-infarto do miocárdio; IRA: insuficiência renal aguda; CRM: Cirurgia de revascularização do miocárdio.

Conclusão

Neste estudo, descobrimos que nessa era atual do tratamento do IAMCST agudo, há novos fatores, como a terapia de reperfusão ou inibidores P2Y12, que afetam o desenvolvimento do AVE. Também descobrimos que o valor do NT-proBNP > 400 pg/dL medido durante as primeiras 12 horas de IAMCST agudo é um bom preditor da formação de AVE. Que seja de nosso conhecimento, nenhum estudo publicado anteriormente demonstrou a relação entre os níveis de NT-proBNP na internação e a formação de AVE após IAM. Portanto, concluímos que uma única medida de NT-proBNP na internação em pacientes com IAMCST agudo se mostra útil para a estimativa do desenvolvimento de AVE.

Limitações

Primeiro, medimos os níveis de NT-proBNP apenas na internação. Medidas em série podem fornecer mais informações sobre o desenvolvimento de AVE. Em segundo lugar, determinamos a presença do AVE apenas pelo ETT. Embora o ETT tenha sido realizado por dois ecocardiografistas cegados para os dados clínicos dos pacientes, ainda assim há limitações na detecção dos aneurismas apicais.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Celebi S, Celebi OO, Gokaslan S, Berkalp B, Aydogdu S; Obtenção de dados e Análise estatística: Celebi S, Celebi OO, Cetin HO; Análise e

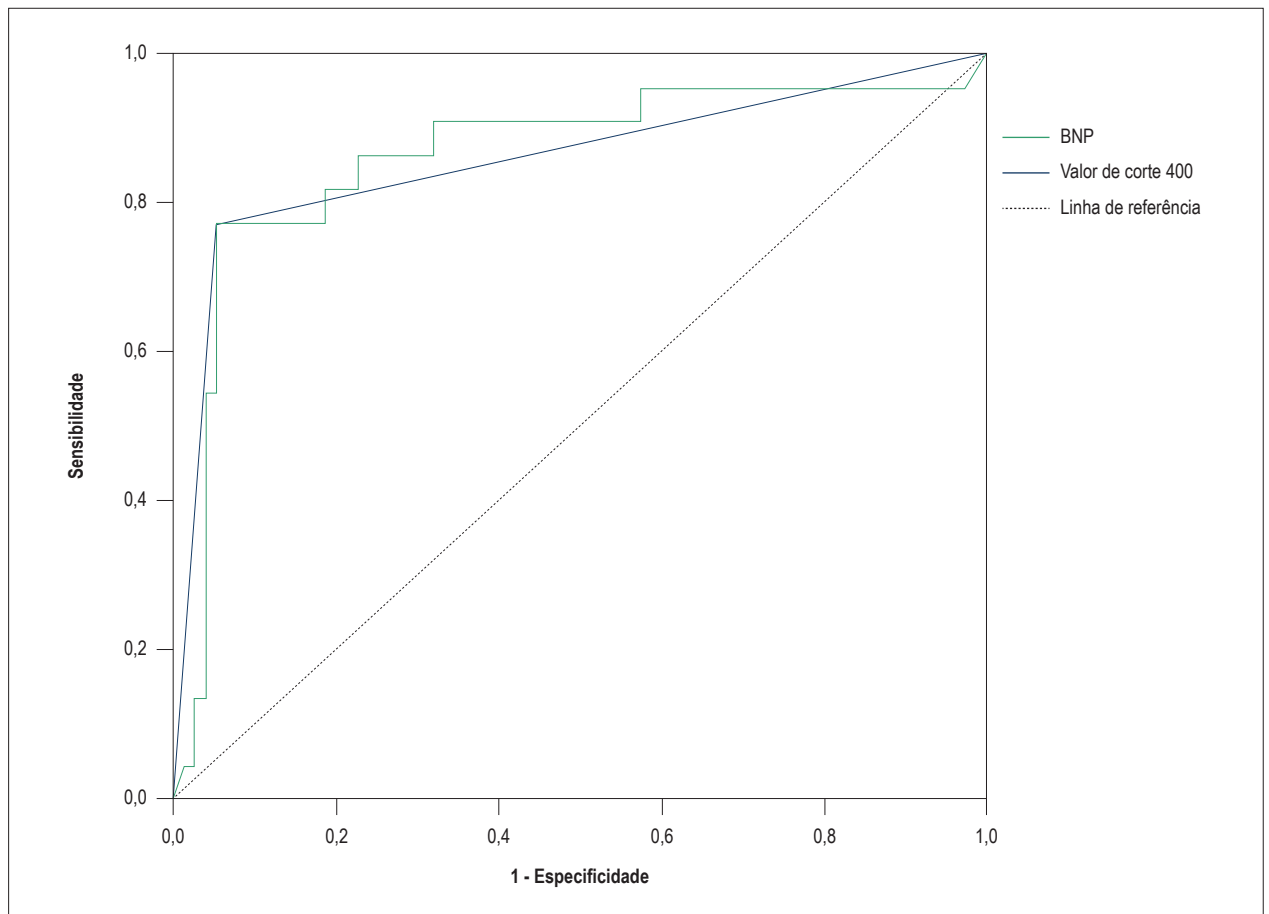


Figura 4 – Análise da curva ROC (receiver operating characteristic) mostrando o valor de corte do NT-proBNP para prever o aneurisma do ventrículo esquerdo.

interpretação dos dados: Celebi S, Cetin S, Tek M; Redação do manuscrito: Celebi S, Celebi OO, Berkalp B, Aydogdu S; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Celebi S, Cetin S, Cetin HO, Tek M, Amasyali B, Berkalp B, Diker E, Aydogdu S.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Ankara Numune Training and Education Hospital sob o número de protocolo 179. 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. Shen WF, Tribouilloy C, Mirode A, Dufossé H, Lesbre JP. Left ventricular aneurysm and prognosis in patients with first acute transmural anterior myocardial infarction and isolated left anterior descending artery disease. *Eur Heart J*. 1992;13(1):39-44.
2. Faxon DP, Ryan TJ, Davis KB, McCabe CH, Myers W, Lesperance J, et al. Prognostic significance of angiographically documented left ventricular aneurysm from the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *Am J Cardiol*. 1982;50(1):157-64.
3. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Hisanaga T, Kinoshita M. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J*. 1998;135(5 Pt 1):825-32.
4. Bassan R, Potsch A, Maisel A, Tura B, Villacorta H, Nogueira MV, et al. B-type natriuretic peptide: a novel early blood marker of acute myocardial infarction in patients with chest pain and no ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2005;26(3):234-40.
5. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Frampton C, Espiner EA, Turner JG, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation*. 1998;97(19):1921-9.
6. Verouden NJ, Haecck JD, Kuijt WJ, van Geloven N, Koch KT, Henriques JP, et al. Comparison of the usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic peptide to other serum biomarkers as an early predictor of ST-segment recovery after primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2010;105(8):1047-52.
7. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Omland T, Desai MY, Tanasijevic M, et al. Acute changes in circulating natriuretic peptide levels in relation to myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(10):1988-95.
8. Omland T, Persson A, Ng L, O'Brien R, Karlsson T, Herlitz J, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2002;106(23):2913-8.
9. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33(20):2551-67.
10. Weyman AE, Peskoe SM, Williams ES, Dillon JC, Feigenbaum H. Detection of left ventricular aneurysms by cross-sectional echocardiography. *Circulation*. 1976;54 (6):936-44.
11. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-81.
12. Dubnow MH, Burchell HB, Titus JL. Postinfarction ventricular aneurysm. A clinicomorphologic and electrocardiographic study of 80 cases. *Am Heart J*. 1965; 70(6):753.
13. Glower DC, Lowe EL. Left ventricular aneurysm. In: Edmunds LH (ed). *Cardiac surgery in the adult*. New York: McGraw Hill; 1997.
14. Forman MB, Collins HW, Kopelman HA, Vaughn WK, Perry JM, Virmani R, et al. Determinants of left ventricular aneurysm formation after anterior myocardial infarction: a clinical and angiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 1986;8(6):1256-62.
15. Tikiz H, Atak R, Balbay Y, Genç Y, Kütük E. Left ventricular aneurysm formation after anterior myocardial infarction: clinical and angiographic determinants in 809 patients. *Int J Cardiol*. 2002;82(1):7-14.
16. Mariotti R, Petronio AS, Robiglio L, Balbarini A, Mariani M. Left ventricular aneurysm: clinical and hemodynamic data. *Clin Cardiol*. 1990;13(12):845-50.
17. Hirai T, Fujita M, Nakajima H, Asanoi H, Yamanishi K, Ohno A, et al. Importance of collateral circulation for prevention of left ventricular aneurysm formation in acute myocardial infarction. *Circulation*. 1989;79(4):791-6.
18. Mayr A, Mair J, Schocke M, Klug G, Pedarnig K, Haubner BJ, et al. Predictive value of NT-pro BNP after acute myocardial infarction: relation with acute and chronic infarct size and myocardial function. *Int J Cardiol*. 2011;147(1):118-23.
19. Kleczyński P, Legutko J, Rakowski T, Dziewierz A, Siudak Z, Zdzienicka J, et al. Predictive utility of NT-pro BNP for infarct size and left ventricle function after acute myocardial infarction in long-term follow-up. *Dis Markers*. 2013;34(3):199-204.
20. Fazlinezhad A, Rezaeian MK, Yousefzadeh H, Ghaffarzadegan K, Khajedaluee M. Plasma Brain Natriuretic Peptide (BNP) as an Indicator of Left Ventricular Function, Early Outcome and Mechanical Complications after Acute Myocardial Infarction. *Clin Med Insights Cardiol*. 2011;5:77-83.
21. Hama N, Itoh H, Shirakami G, Nakagawa O, Suga S, Ogawa Y, et al. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction. *Circulation*. 1995;92(6):1558-64.
22. Tateishi J, Masutani M, Ohyanagi M, Iwasaki T. Transient increase in plasma brain (B-type) natriuretic peptide after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin Cardiol*. 2000;23(10):776-80.



NT-ProBNP na Hospitalização no Infarto do Miocárdio: Um Sinal de Alerta?

Admission NT-ProBNP in Myocardial Infarction: an Alert Sign?

Luís Beck-da-Silva¹

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

Minieditorial referente ao artigo: Utilidade do Nível de NT-Pro-BNP no Plasma à Internação em Predizer a Formação de Aneurisma do Ventrículo Esquerdo após Infarto Agudo do Miocárdio com Elevação do Segmento ST

Esta edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia traz um artigo intitulado “Utilidade do Nível de NT-Pro-BNP no Plasma à Internação em Predizer a Formação de Aneurisma do Ventrículo Esquerdo após Infarto Agudo do Miocárdio com Elevação do Segmento ST”.¹ Os autores trazem uma coorte de 1.519 pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST) que foram acompanhados por pelo menos seis meses.

Apesar de seu desenho observacional e retrógrado, os autores foram diretos na busca de variáveis preditivas que pudessem prever a ocorrência de aneurismas do ventrículo

esquerdo (AVE). Entre outros aspectos clínicos importantes, como revascularização do miocárdio prévia, insuficiência cardíaca pós-IM, idade mais jovem, tabagismo e fenômeno de no-reflow, os autores destacaram a importância de níveis altos de NT-proBNP na hospitalização como preditor da formação de AVE após IAMCSST.

Eu gostaria de destacar um ponto fraco e um aspecto potencialmente positivo do trabalho deles.

O ponto fraco é que um AVE nunca será diagnosticado pelo nível de NT-Pro-BNP e sempre será encontrado, confirmado e/ou acompanhado por um teste de imagem (eco, RM cardíaca, etc.). O NT-ProBNP geralmente identifica de maneira confiável os pacientes mais doentes ou mais congestionados, seja na insuficiência cardíaca aguda² ou crônica,³ ou mesmo na ausência da insuficiência cardíaca.⁴

O potencial positivo foi, curiosamente, o que os autores consideraram sua limitação: o fato de que os valores de NT-ProBNP foram coletados à hospitalização. Apresentar um alto nível de peptídeo natriurético na hospitalização de um paciente com IAMCSST pode ser uma variável preditiva de um evento clínico, como a formação de AVE, em seis meses. Estavam lá, na seção “Limitações”, as melhores e mais clinicamente relevantes informações.

Palavras-chave

Infarto do Miocárdio; Insuficiência Cardíaca; Disfunção Ventricular Esquerda; Peptídeos Natriuréticos/metabolismo; BNP/metabolismo; Ecocardiografia/diagnóstico por imagem; Espectroscopia de Ressonância Magnética/métodos.

Correspondência: Luís Beck da Silva •

Rua Ramiro Barcelos 2350, CEP 90035-007, Porto Alegre, RS – Brasil
E-mail: lbneto@hcpa.edu.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190685>

Referências

1. Celebi S, Celebi OO, Cetin S, Cetin HO, Tek M, Gokaslan S, et al. The Usefulness of Admission Plasma NT-pro BNP Level to Predict Left Ventricular Aneurysm Formation after Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Arq Bras Cardiol.* 2019; 113(6):1129-1137
2. Bassan R, Potsch A, Maisel A, Tura B, Villacorta H, Nogueira MV, et al. B-type natriuretic peptide: a novel early blood marker of acute myocardial infarction in patients with chest pain and no ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2005;26(3):234-40.
3. Cowie MR. BNP-guided therapy for chronic heart failure: anything more than just an attractive concept? *Eur Heart J.* 2014;35(23):1507-9.
4. Vodovar N, Logeart D. Similar BNP and mortality association in patients with and without heart failure: any increase matters. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(19):2089-91.



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

Mecanismos Bioquímicos e Moleculares da Captação da Glicose Estimulada pelo Exercício Físico no Estado de Resistência à Insulina: Papel da Inflamação

Biochemical and Molecular Mechanisms of Glucose Uptake Stimulated by Physical Exercise in Insulin Resistance State: Role of Inflammation

Filipe Ferrari,^{1,2} Patrícia Martins Bock,^{3,4,5} Marcelo Trotte Motta,⁶ Lucas Helal^{1,3}

Programa de Pós-graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares - Faculdade de Medicina - Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul,¹ Porto Alegre, RS – Brasil

Grupo de Pesquisa em Cardiologia do Exercício - CardioEx (HCPA/UFRGS),² Porto Alegre, RS – Brasil

Laboratório de Fisiopatologia do Exercício (LaFiEx), (HCPA/UFRGS),³ Porto Alegre, RS – Brasil

Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde (IATS), Hospital de Clínicas de Porto Alegre,⁴ Porto Alegre, RS – Brasil

Faculdades Integradas de Taquara,⁵ Taquara, RS – Brasil

Departamento de Ciências Biológicas, Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS),⁶ Feira de Santana, BA – Brasil

Resumo

A obesidade associada à inflamação sistêmica induz resistência à insulina (RI), com consequente hiperglicemia crônica. Este processo envolve o aumento na liberação de citocinas pró-inflamatórias, ativação da enzima c-Jun N-terminal cinase (JNK), do fator nuclear kappa-B (NF-κB) e dos receptores do tipo Toll 4 (TLR4). Dentre as ferramentas terapêuticas disponíveis, o exercício físico (EF) tem efeito hipoglicemiante conhecido, explicado por mecanismos moleculares complexos. Dentre eles, ocorre aumento na fosforilação do receptor da insulina, na atividade da proteína quinase ativada por AMP (AMPK), na via da proteína cinase dependente de Ca²⁺/calmodulina (CaMKK), com posterior ativação do coativador-1α do receptor ativado por proliferador do peroxissoma (PGC-1α), proteínas Rac1, TBC1 membro das famílias de domínio 1 e 4 (TBC1D1 e TBC1D4), além de uma variedade de moléculas de sinalização, como as proteínas GTPases, Rab e proteína solúvel de fusão sensível a N-etil-maleimida (SNARE); estas vias promovem maior translocação de transportador de glicose do tipo 4 (GLUT4) e consequente captação de glicose pelo músculo esquelético. A cinase fosfatidilinositol-dependente (PDK), proteína quinase C atípica (αPKC) e algumas das suas isoformas, como a PKC-ι/λ também parecem desempenhar papel fundamental no transporte de glicose. Nesse sentido, a associação entre autofagia e EF também tem demonstrado papel relevante na captação de glicose muscular. A insulina, por sua

vez, utiliza um mecanismo dependente da fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K), enquanto que o sinal do EF pode ter início mediante liberação de cálcio pelo retículo sarcoplasmático e concomitante ativação da AMPK. O objetivo desta revisão é descrever os principais mecanismos moleculares da RI e da relação entre o EF e a captação de glicose.

Introdução

A resistência à ação da insulina (RI) em tecidos-alvo é diretamente relacionada com a inflamação subclínica crônica e, se inadequadamente controlada, resulta em estado hiperglicêmico permanente, caracterizando o quadro fisiopatológico do diabetes mellitus tipo 2 (DM2).¹ Por sua vez, a doença cardiovascular se constitui como a principal causa de morbidade e mortalidade em pacientes com DM2,² gerando custos atuais que se aproximam dos 40 bilhões de dólares por ano.³

A hiperglicemia, por si só, é uma condição devastadora para o sistema cardiovascular. Dentre as complicações que a hiperglicemia crônica causa nos pacientes com DM2, podemos destacar a redução na capacidade vasodilatadora do endotélio (via redução da disponibilidade de óxido nítrico), o aumento da concentração de produtos finais de glicação avançada, além do aumento do estresse oxidativo, o que leva em longo prazo à disfunção endotelial e aterosclerose, com consequente aumento no risco cardiovascular.^{4,5}

O exercício físico (EF), em conjunto com o tratamento farmacológico, é eficaz para o manejo do DM2, com ação direta sobre o controle glicêmico,^{6,7} por sua capacidade de reduzir as concentrações de glicose sanguínea⁸ e por seu efeito anti-inflamatório no longo prazo,⁹ podendo ter impacto positivo na redução das complicações cardiovasculares desses pacientes.

De forma aguda, a atividade contrátil inicia uma sequência de reações bioquímicas que culminam no aumento da captação de glicose pelo músculo. Isto ocorre em função de dois importantes eventos: o aumento da sensibilidade à insulina¹⁰ e a translocação de transportadores de glicose do tipo 4 (GLUT4; do inglês *type 4 glucose transporter*) para a membrana sarcoplasmática de forma independente à insulina.¹¹ Existem também efeitos crônicos, por meio dos

Palavras-chave

Exercício; Resistência à insulina; Inflamação Crônica; Transtornos do Metabolismo de Glicose; Anti-Inflamatórios; Transportador de Glucose Tipo 4.

Correspondência: Lucas Helal •

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

Laboratório de Fisiopatologia do Exercício, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brasil - Rua Ramiro Barcelos, 2350. CEP 90035-003, Santa Cecília, Porto Alegre, RS – Brasil

E-mail: lucas.helal@ufrgs.br, lhelal@hcpa.edu.br

Artigo recebido em 18/11/2018, revisado em 26/03/2019, aceito em 15/05/2019

DOI: 10.5935/abc.20190224

quais o EF aumenta o conteúdo de GLUT4 intramuscular¹² e diminui o estado inflamatório, especialmente por meio da liberação de citocinas anti-inflamatórias¹³ – e pela redução do conteúdo lipídico total.¹⁴

O objetivo desta revisão é abordar a regulação da captação da glicose em estados de RI e inflamação subclínica crônica, e o papel do EF nesta situação. Em um primeiro momento serão discutidos os mecanismos bioquímicos e moleculares que explicam o efeito hipoglicêmico do exercício, com especial atenção para o aumento da sensibilidade à insulina e à translocação de GLUT4 independente à insulina; e, posteriormente, evidências do EF como ferramenta anti-inflamatória e sua ligação com estados de RI.

Sinalização da insulina e captação de glicose pelo músculo esquelético

A insulina é um hormônio peptídico secretado pelo pâncreas, mais especificamente pelas células β das ilhotas pancreáticas.¹⁵ Para que ocorra a sinalização intracelular de insulina em tecidos sensíveis à sua ação, é necessária a ligação do hormônio a um receptor específico da membrana, denominado receptor de insulina (IR; do inglês *insulin receptor*), que é constituído por quatro subunidades: duas subunidades α , localizadas na parte externa da membrana; e duas subunidades β , transmembranares. A insulina se liga às subunidades α e permite que as subunidades β adquiram atividade cinase, o que promove a auto fosforilação de resíduos de tirosina localizados na região intracelular do IR.¹⁶ Ocorre sequencialmente o recrutamento de proteínas adaptadoras e a fosforilação de diversos substratos proteicos, dentre os quais estão os membros da família do substrato do IR (IRS-1, 2, 3 e 4).¹⁷ Entre os substratos do IR, destacam-se o IRS-1 e o IRS-2. Estes, quando fosforilados em tirosina – reação que se dá pela adição de um grupo fosfato – ligam-se e ativam proteínas com domínios com homologia de Src 2 (SH2), como a proteína citosólica *fosfatidilinositol-3-cinase* (PI3K). O domínio SH2 exibe aproximadamente 100 aminoácidos, e tem como característica o reconhecimento e ligação à tirosina fosforilada.¹⁸ A PI3K, por sua vez, catalisa a formação de fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PI3P),¹⁹ um regulador alostérico da cinase fosfatidilinositol-dependente (PDK).²⁰ A PDK ativa uma das isoformas da proteína cinase B (PKB), também conhecida como Akt, bem como a proteína cinase C atípica (aPKC).²¹ Evidências sugerem a aPKC como necessária para o transporte de glicose estimulado por insulina no músculo esquelético, e a ativação da mesma está comprometida no estado de RI;²² além disso, a sua ação parece ser potencializada por meio do EF.²³ Dentre as isoformas de aPKC, a PKC-iota/lambdas tem demonstrado um importante papel no transporte de glicose. Esta enzima fosforila a proteína b de duplo domínio C2 (DOC2b), que regula o receptor de ligação da proteína solúvel de fusão sensível a N-etil-maleimida (SNARE), promovendo a interação com a sintaxina-4 e iniciando o processo de fusão à membrana de vesículas contendo GLUT4.²⁴ Além da aPKC, outras isoformas da PKC também estão envolvidas na translocação de GLUT 4, como a PKC α e a PKC θ , que são ativadas pelo aumento de cálcio intracelular.²⁵

Por sua vez, juntamente com as diferentes isoformas de PKC, a enzima Akt promove a fosforilação do complexo de proteínas ativadoras da GTPase Rab (RabGAPs), que envolve as enzimas TBC1 membro da família de domínio

4 (TBC1D4) e TBC1 membro da família de domínio 1 (TBC1D1), proporcionando a dissociação da proteína Rab, o que levará a maior captação da glicose via aumento da translocação de GLUT4.²⁶ As proteínas TBC1D1 e TBC1D4 atuam cooperativamente na regulação da translocação de GLUT4 em resposta a um estímulo, uma vez que as mesmas são co-expressas em músculo esquelético.²⁷ Em síntese, o TBC1D4 – anteriormente chamado de substrato de Akt de 160 kDa (AS160) – é uma proteína que, quando fosforilada em treonina-642, auxiliando na translocação das vesículas que contêm os GLUT4 para a membrana, no aumento da expressão de GLUT4 e, consequentemente, leva ao aumento da captação de glicose.²⁸ A Akt também induz a fosforilação de uma serina/treonina cinase com uma localização catalítica atípica de lisina, denominada cinase sem lisina 1 (WNK1), que é expressa de forma onipresente, incluindo o músculo esquelético. A WNK1, por sua vez, fosforila a enzima TBC1D4, promovendo a translocação de GLUT4 no músculo esquelético.²⁹

Desta forma, a ativação da cascata que envolve as enzimas PI3K/Akt, permite a entrada de glicose nas células por difusão facilitada, por meio do estímulo da translocação de GLUT4 de vesículas intracelulares para a membrana sarcoplasmática.³⁰ Simultaneamente ao estímulo da translocação de GLUT4, a PI3K é capaz de estimular a síntese de glicogênio hepático e muscular.³¹ Além disso, um outro mecanismo importante neste cenário foi proposto. Estudos prévios utilizando cultura de células demonstraram que a inibição da proteína Rac1 (pertencente à família das *Rho GTPases*) endógena bloqueou a translocação de GLUT4 induzida por insulina.^{32,33} Por sua vez, a Rac1 foi descrita como fundamental na estimulação da captação de glicose pela insulina no músculo esquelético e na homeostase da glicose em todo o corpo,^{34,35} exercendo papel preponderante na regulação da translocação de GLUT4 em resposta à insulina, por exemplo, em células musculares cultivadas.³⁶

Ainda, quando a produção de insulina endógena fica comprometida (ou em estados muito resistentes a ela), o EF ganha ainda mais destaque, por seu efeito hipoglicêmico independente da insulina.³⁷

Exercício físico na regulação da captação da glicose pelo músculo esquelético

Durante a realização de EF, o consumo de substratos energéticos (principalmente glicose e ácidos graxos livres) aumenta de maneira considerável em relação ao repouso. Esses substratos são provenientes de depósitos intramusculares, da produção hepática ou da mobilização no tecido adiposo por ação da enzima lipase hormônio sensível.³⁸

Tanto o EF aeróbico agudo quanto o treinamento crônico podem potencializar a ação da insulina, e evidências provenientes de modelos animais nos ajudam a entender os mecanismos envolvidos. Em ratos sob dieta hiperlipídica, o EF agudo parece influenciar a ativação do IR, uma vez que uma única sessão de EF aumenta a fosforilação do IR estimulada por insulina no músculo esquelético.³⁹ Em ratos obesos, tanto o EF com alto volume (seis horas de duração) quanto com baixo volume (45 minutos de duração) mostrou-se eficaz no aumento da sensibilidade à insulina, pelo aumento fosforilação do IR,

Artigo de Revisão

IRS-1 e Akt.⁴⁰ Em outro experimento com ratos, foi observado aumento da sensibilidade à insulina em adipócitos após sete semanas de exercício físico aeróbico diário (60 minutos de duração), mediado pelo aumento da fosforilação em tirosina dos IRS-1 e IRS-2 e maior associação do IRS-1 com a PI3K e, por conseguinte, o aumento da fosforilação da proteína Akt.⁴¹

Além da melhora na sinalização da insulina, o EF aumenta a captação de glicose pelo músculo por vias independentes à sua ação, com a participação de uma enzima chave de resposta à contração muscular, denominada proteína cinase ativada por AMP (AMPK). A AMPK é uma molécula heterotrimerica que contém uma subunidade α (catalítica), com duas isoformas ($\alpha 1$ e $\alpha 2$), e duas subunidades regulatórias (β e γ), com as seguintes isoformas: $\beta 1$, $\beta 2$, $\gamma 1$, $\gamma 2$ e $\gamma 3$. Ela é ativada pela fosforilação do resíduo de treonina-172 da alça de ativação da subunidade α .⁴² A ativação da AMPK é resultado do desequilíbrio energético causado pela contração muscular,⁴³ dentre outros fatores. Dentre as proteínas reguladoras da AMPK, a cinase hepática B1 (LKB1) atualmente é considerada como principal envolvida na sua fosforilação.⁴⁴ A ativação de AMPK e LKB1 durante o exercício foi amplamente confirmada em animais experimentais e em humanos.^{43,45}

É importante ressaltar que o transporte de glicose estimulado pela AMPK parece ser multiplamente mediado, a saber: pelo aumento das concentrações intracelulares de Ca^{++} e bradicinina (polipeptídeo plasmático de função vasodilatadora); pelo aumento da atividade da enzima óxido nítrico sintase endotelial (o que promove, por consequência, maior disponibilidade de óxido nítrico e vasodilatação); pela ativação da proteína cinase ativada por mitógenos (MAPK; do inglês *Mitogen-activated Protein Kinase*); pela ativação da proteína cinase dependente de cálcio/calmodulina (CaMK; do inglês *Ca2+/calmodulin-dependent protein kinase*); pela ativação da proteína cinase C (PKC) ou até mesmo pela hipóxia.^{46,47} Todos estes fatores são necessários para a eficiente translocação de GLUT4 e consequente entrada de glicose na célula.

Evidências também sugerem que a ativação da AMPK no músculo esquelético é capaz de aumentar a oxidação lipídica, fazendo com que a ressíntese de glicogênio se adapte ao EF (protegendo os estoques de glicogênio muscular) por meio do estímulo da contração muscular *per se*.⁴⁸ Algumas miocinas secretadas, como a interleucina-15 (IL-15) e interleucina-6 (IL-6), além de promoverem o aumento da expressão de GLUT4 no tecido adiposo, o que pode potencializar a captação de glicose induzida pelo EF,⁴⁹ promovem a ativação da AMPK e consequente translocação do GLUT4 para a superfície celular.⁵⁰ A ativação da AMPK também é importante pelo fato de que a mesma fosforila TBC1D1 e TBC1D4. Foi demonstrado que o EF agudo ou crônico aumentou a expressão de AMPK, TBC1D1, TBC1D4 e GLUT4 no músculo esquelético de humanos.^{51,52} Também foi observado que o músculo epitroclear contraído de ratos apresentava fosforilação aumentada da TBC1D4, um efeito que persistiu durante 3 a 4 horas, após natação em quatro sessões de 30 min, com um descanso de 5 min entre elas.⁵³ Kjøbsted e colaboradores⁵⁴ fortalecem estas hipóteses, relatando recentemente que a elevação da fosforilação da TBC1D4 estimulada por insulina em músculos exercitados melhora a sensibilidade à insulina.

Outro importante evento ligado ao EF e à ativação da proteína AMPK é a ativação do coativador-1 α do receptor ativado por proliferador do peroxissoma (PGC-1 α ; do inglês *peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha*),⁵⁵ sendo este último mediado pela p38 MAPK, histona deacetilase-5 (HDAC5). A AMPK também regula a transcrição do GLUT4 por meio da fosforilação da HDAC5.⁵⁶ Ademais, a fosforilação da via da proteína cinase-cinase dependente de cálcio/calmodulina (CaMKK; do inglês *Ca2+/calmodulin-dependent protein kinase kinase*) com posterior ativação de PGC-1 α pode ser induzida por exercícios resistidos de baixa intensidade, sugerindo que a translocação de GLUT4 induzida pelo EF pode ser alcançada por diversas modalidades.⁵⁷ Por outro lado, há também importantes proteínas que não necessitam ativação da via da AMPK para promoverem maior captação da glicose pelo músculo esquelético através do EF, como é o caso da Rac1.^{34,35}

Estudos têm indicado que o alongamento muscular contribuiu para ativação da Rac1.^{58,59} Silow et al.,⁵⁸ por sua vez, demonstraram que a sinalização de Rac1 está prejudicada em músculos resistentes à insulina em ratos e humanos. Acredita-se que a importância da Rac1 neste contexto seja devido aos seus efeitos sobre o citoesqueleto de actina. Assim, a desregulação da Rac1 e o citoesqueleto de actina no músculo esquelético podem ser novos candidatos moleculares que contribuem para o fenótipo de RI e DM2.⁵⁸ Dados mais recentes suportaram estes achados, sugerindo que a Rac1 é um contribuinte essencial para a captação de glicose estimulada pelo EF.^{60,61} Todavia, é importante mencionar que pesquisas posteriores mostraram que o treinamento físico de curta duração restaurou completamente a sensibilidade à insulina em músculos deficientes de Rac1, mas com RI.⁶² Assim, embora a Rac1 seja necessária para a regulação normal do transporte de glicose estimulada pela contração muscular, não foi necessário aumentá-la para promover melhora na sensibilidade à insulina durante o EF. Isso é importante porque a musculatura resistente à insulina exibe uma sinalização prejudicada de Rac1.⁶³ Estes achados implicam que outras vias, mais do que a da Rac1, têm efeitos de sensibilização à insulina mais pronunciados durante o EF.⁶⁴

Um esquema resumido da translocação do GLUT4 mediada pela insulina e pela contração muscular encontra-se disponível na Figura 1.

Outros mecanismos importantes e complexos relacionados à via da AMPK também precisam ser citados, como é o caso da sua relação com autofagia, processo envolvido com o metabolismo da glicose e com a sensibilidade à insulina. A autofagia é um processo auto-degradativo que se dá por via lisossômica, desempenhando um papel de manutenção na remoção de proteínas deformadas ou agregadas, eliminando organelas danificadas, a exemplo das mitocôndrias e retículo endoplasmático. Ela é geralmente considerada um mecanismo de sobrevivência, embora sua desregulação tenha sido associada à morte celular não apoptótica.^{65,66}

A relação entre autofagia, EF e regulação metabólica ainda é um campo pouco explorado na literatura. Entretanto, evidências crescentes vêm demonstrando que o processo autofágico é fortemente induzido durante o treinamento físico^{67,68} e parece desempenhar um papel relevante no metabolismo do músculo esquelético.⁶⁹ Nesse sentido, a autofagia pode regular

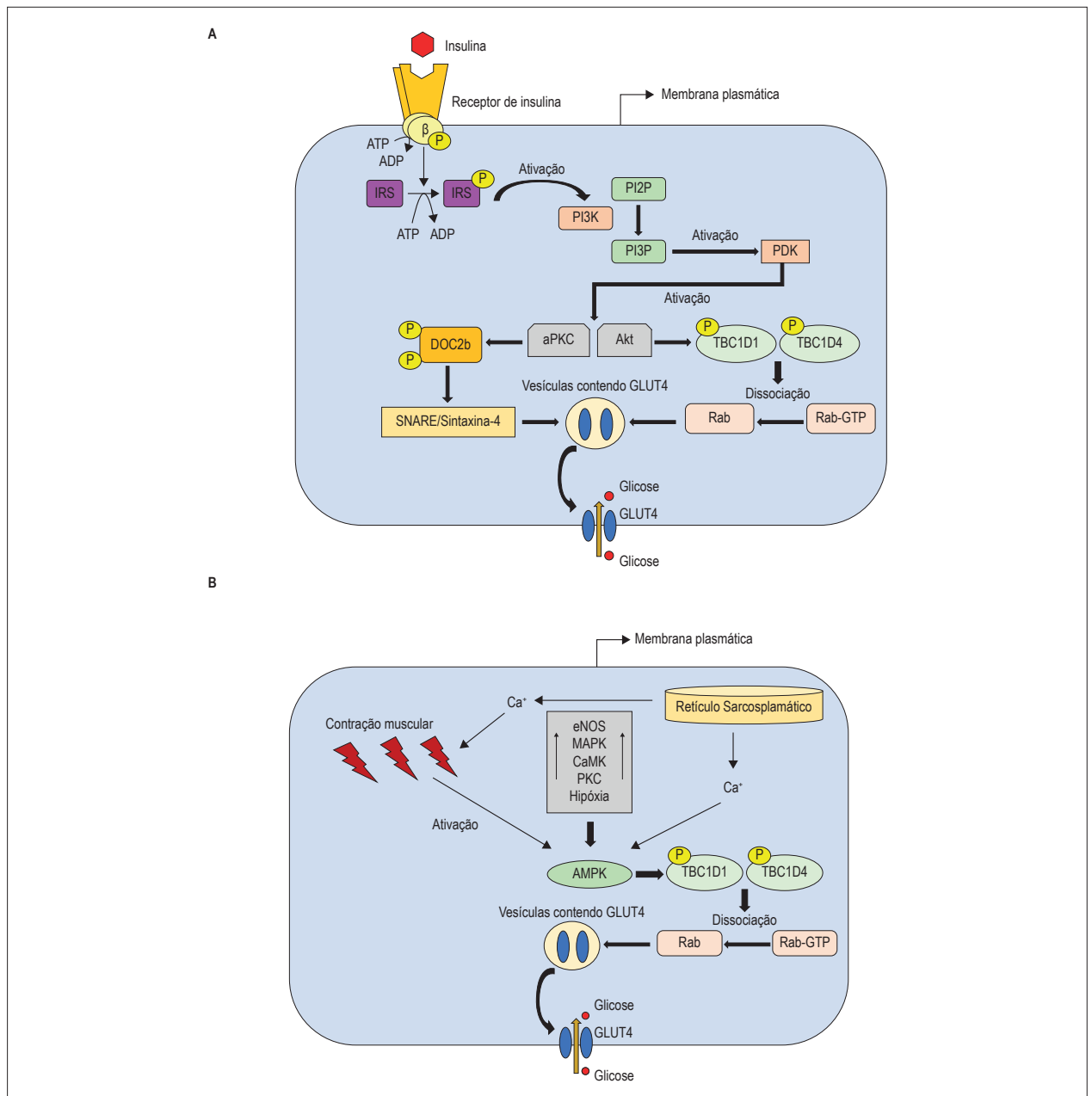


Figura 1 – Representação esquemática das principais vias de sinalização que aumentam a translocação de vesículas de GLUT4 para a membrana do músculo esquelético por estímulo de insulina (A) e por vias independentes à ação da insulina durante o exercício físico (B). P: Fosforilação; ATP: Adenosina trifosfato; ADP: Adenosina difosfato; IRS: Substrato do receptor da insulina; PI3K: Proteína citosólica fosfatidilinositol-3-cinase; PI2P: Fosfatidilinositol bifosfato; PI3P: Fosfatidilinositol 3-fosfato; PDK: Cinase fosfatidilinositol-dependente; aPKC: Proteína cinase C atípica; DOC2b: Proteína b de duplo domínio C2; SNARE: Proteína solúvel de fusão sensível a N-etil-maleimida; TBC1D1: TBC1 membro da família de domínio 1; TBC1D4: TBC1 membro da família de domínio 4; GLUT4: Transportadores de glicose do tipo 4; Ca²⁺: Cálcio; eNOS: Enzima óxido nítrico sintase; MAPK: Proteína cinase ativada por mitógenos; CaMK: Proteína cinase dependente de cálcio/calmodulina; PKC: Proteína cinase C; AMPK: Proteína cinase ativada por AMP; TBC1D1: TBC1 membro da família de domínio 1.

a homeostase da glicose muscular e contribuir com a redução da RI em resposta ao EF.⁷⁰ O estudo conduzido por He et al.,⁷¹ em experimento com camundongos, corroborou com os dados anteriores, mostrando que camundongos induzidos à perda alélica do gene da autofagia (denominado *Beclin 1*) – que promove diminuição na autofagia no músculo esquelético – apresentavam comprometimento na concentração de GLUT4

induzida pelo EF. Estes dados chamam atenção para a possível importância da autofagia e da *Beclin 1* em gerar uma melhor captação de glicose como resposta ao EF, e uma única sessão de 90 min de EF em esteira foi suficiente para induzir a autofagia no músculo esquelético e no cérebro de camundongos.⁶⁸ Algumas das hipóteses que podem explicar os mecanismos que medeiam esse cenário é que o EF pode aumentar as

Artigo de Revisão

concentrações de proteínas da família de proteínas sestrinas responsivas ao estresse (SESNs), como a sestrina 2 e sestrina 3, que além de aumentarem a atividade da autofagia, também interagem com a AMPK, estimulando a sua ativação.^{72,73} A indução das SESNs resulta na inibição da atividade da *Alvo Mecanístico do Complexo 1 de Rapamicina* (mTORC1) através da estimulação da AMPK.⁷³ Portanto, a interação entre sestrina-AMPK induzida pelo EF pode estar envolvida nos efeitos metabólicos benéficos do treinamento, ativando a autofagia. Essa interação fornece um mecanismo molecular que é um alvo potencial em síndromes metabólicas.

Obesidade, inflamação e resistência à insulina

A RI é uma condição que se desenvolve de forma silenciosa com possível progressão à falência pancreática, com curso natural usual iniciando na resistência dos tecidos-alvo à ação da insulina, com posterior aumento da produção insulinêmica pancreática em resposta ao evento resistente e por fim a inabilidade do pâncreas de continuar a produzir insulina. Tal fato abre portas para o desenvolvimento do DM2, que se caracteriza pelo estado hiperglicêmico crônico adquirido, e que está associado a doenças como a hipertensão e dislipidemia. Os principais fatores que levam a esta síndrome são a obesidade, o sedentarismo e fatores genéticos.⁷⁴ A RI é caracterizada por alterações patológicas em vários níveis da via metabólica de ação da insulina,⁷⁵ com aumento simultâneo na produção endógena de glicose hepática, resultando em estado hiperglicêmico crônico.⁷⁶ Atualmente, sabe-se que a obesidade, especialmente o acúmulo de gordura abdominal, destaca-se como um dos principais fatores de risco e de causalidade para a RI.⁷⁷

Diversos mecanismos abrangem a etiopatogenia da RI relacionada à obesidade, caracterizados por alterações em certas etapas na sinalização da insulina, com redução na concentração e atividade cinase do IR, da fosforilação em tirosina do IRS-1 e IRS-2⁷⁸ e redução na atividade da PI3K.⁷⁹ Ademais, um grande aumento do tecido adiposo abdominal induz a uma elevação dos ácidos graxos livres para o fígado através da veia porta; consequentemente, agrava a resistência hepática à insulina,⁸⁰ bem como aumenta a liberação de citocinas pró-inflamatórias através da veia porta para o fígado, retroalimentando o fenômeno.⁸¹

O papel do processo inflamatório crônico neste cenário não pode ser descartado. A RI é relacionada com este, geralmente induzido pela obesidade, cuja elucidação remonta à década de 1990. Nesta época, estudos avaliaram a associação da RI a marcadores inflamatórios clássicos como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), e foi mostrado que adipócitos tratados com TNF- α apresentavam prejuízo na sinalização insulínica. Essa resposta foi associada, principalmente, com redução na transcrição de IRS-1 e GLUT4.⁸²

Citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α , podem levar à ativação da enzima c-Jun N-terminal cinase (JNK), que atua como um determinante crítico da inflamação associada à obesidade e RI,⁸³ ativando serina ou treonina cinases e desta forma reduzindo a sinalização da insulina por fosforilação de proteínas em resíduos de serina ou treonina.⁸⁴ Além disso, a ativação desta enzima está relacionada com vias de sinalização

que ativam o *fator nuclear kappa β* (NF- κ B) que, por sua vez, estimula a produção de diversas citocinas pró-inflamatórias.⁸⁵ Não obstante, a ativação de JNK também promove a ativação do NF- κ B em ilhotas pancreáticas, levando à sua disfunção. Desta forma, é iniciado um ciclo vicioso de disfunção das células β induzida por inflamação, que retroalimenta o processo inflamatório crônico.⁸⁶ Esta retroalimentação promove maior atração de macrófagos que, acompanhados de adipócitos hipertrofiados, liberam mais citocinas pró-inflamatórias.⁸⁷

Adicionalmente, os ácidos graxos livres circulantes, bem como outros ligandos como lipopolissacarídeos bacterianos, são capazes de ativar proteínas transmembranares, denominadas *receptores* do tipo *Toll 4* (TLR4), que desencadeiam uma série de vias inflamatórias, reduzindo a captação da glicose pela sinalização insulínica,⁸⁸ em um processo denominado inflamação metabólica.⁸⁹ O TLR4 é altamente expresso nas células, incluindo o tecido adiposo. No desenvolvimento da obesidade ocorre infiltração de maior número de células imunes neste tecido, particularmente macrófagos, e estes apresentam aumento de expressão de TLR4.⁹⁰ Ao se ligarem aos receptores TLR4, os ácidos graxos livres ativam a JNK e a cinase do inibidor do fator de transcrição NF- κ B, *I κ B* cinase (IKK),⁹¹ enzimas das quais os IRS-1 são alvos, levando à interferência na fosforilação em resíduos de tirosina e subsequente redução na translocação do GLUT4.⁹²

A ativação da IKK promove a fosforilação da IKK β , induzindo a degradação proteossomal de IKK β e ativando o NF- κ B. Essa degradação da IKK β promove, por conseguinte, a transcrição gênica de mediadores inflamatórios, como o TNF- α e interleucina-6 (IL-6).⁹³ Ademais, a IKK β promove a fosforilação em resíduos de serina do IR e dos substratos dos IRS-1 e IRS-2, o que reduz o sinal da insulina em diferentes tecidos.⁹⁴ A figura 2 representa esquematicamente os processos descritos acima.

Em síntese, a elevação na circulação de ácidos graxos livres é uma característica metabólica do estado insulino-resistente, o que pode promover a RI por meio de vários mecanismos. Evidências têm sugerido que o tecido adiposo em excesso reduz a fosforilação do IR e promove a ativação crônica de citocinas pró-inflamatórias, bem como de ácidos graxos circulantes, podendo levar à deterioração da resposta natural dos tecidos à ação da insulina. O tecido adiposo, tido no passado como um simples local de armazenamento energético, revelou-se um importante órgão endócrino e pró-inflamatório, especialmente o tecido adiposo branco visceral, que apresenta infiltração de macrófagos com produção local de interleucinas, o que pode auxiliar no desenvolvimento da RI local e sistêmica.⁹⁵⁻⁹⁷ Com isto, estratégias que visem respostas anti-inflamatórias no tecido adiposo, como o EF, podem ter efeitos benéficos na saúde global do indivíduo, reduzindo o peso da obesidade na desregulação endócrina.

Exercício físico na obesidade e resistência à insulina

Atualmente, reconhece-se cada vez mais o papel do EF no aumento da sensibilidade à insulina, resulte o treinamento em redução da adiposidade corporal ou não.⁹⁸ O efeito protetor do EF pode ser, assim, atribuído ao efeito anti-inflamatório do treinamento físico mediado por redução da massa de gordura

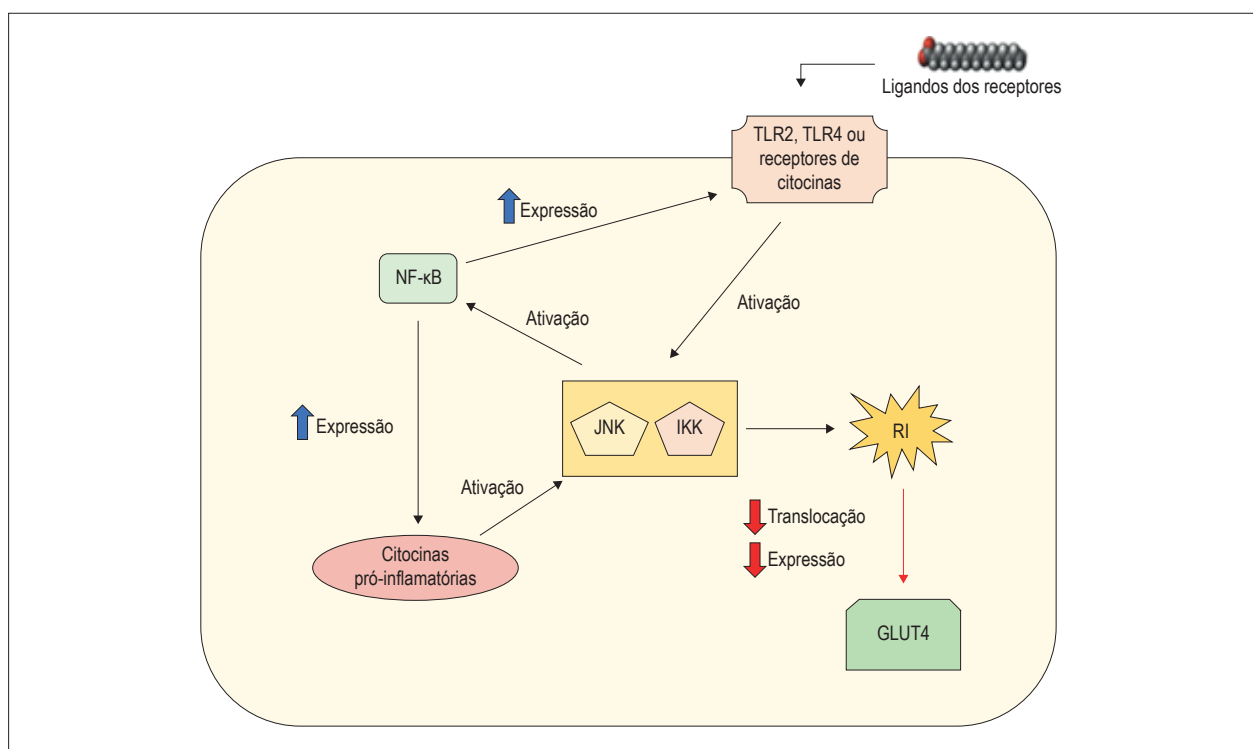


Figura 2 – Representação esquemática de um adipócito, mostrando a ativação de receptores TLR 2, TLR4 ou receptores de citocinas por ligandos extracelulares e indução de inflamação e resistência à insulina. TLR2: Receptores do tipo Toll 2; TLR4: Receptores do tipo Toll 4; NF-κB: Fator nuclear kappa β; JNK: C-Jun N-terminal cinase; IKK: IκB cinase; GLUT4: Transportadores de glicose do tipo 4; RI: Resistência à insulina.

visceral e/ou por indução de um ambiente anti-inflamatório, com o aumento de interleucina-10 (IL-10) e do antagonista do receptor de interleucina-1 (IL-1Ra), e redução da IL-6 e do TNF-α cronicamente através do EF.⁹⁹

Como já mencionado, a obesidade visceral é um importante fator para o desenvolvimento do DM, o que pode estar relacionado com o aumento de IL-6 e TNF-α.¹⁰⁰ O EF de forma regular é capaz de reduzir a produção basal de IL-6, reduzindo a sua concentração plasmática em repouso.¹⁰¹ Após EF aeróbico agudo de intensidade moderada, a concentração plasmática de IL-6 pode aumentar até 100 vezes após uma maratona (embora esta não seja prática adequada para indivíduos obesos). Todavia, após o EF há um rápido decréscimo em relação aos níveis pré-exercício.¹⁰¹ Esta citocina também estimula a proliferação de células β, e as concentrações elevadas de IL-6 em resposta ao EF podem estimular a secreção do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1), importante hormônio que estimula a secreção da insulina.^{102,103} Estas evidências sugerem que a IL-6 está envolvida em uma regulação benéfica da secreção de insulina, o que indubitavelmente contribui para redução no aparecimento e progressão do DM.

No que diz respeito à AMPK no cenário do DM2 e RI, diversos experimentos apontam que a contração muscular exerce papel central independente do status insulinêmico, onde a atividade da AMPK-α2 no músculo esquelético em resposta ao EF foi similar aos indivíduos sem DM2, um indicativo de que indivíduos com a doença tem um funcionamento normal

da AMPK no músculo, o que é particularmente importante nos estados de RI.¹⁰⁴ Em outro exemplo, uma sessão aguda de uma hora de EF aeróbico a 75% do VO₂max não foi capaz de aumentar a sensibilidade à insulina em obesos com DM2. No entanto, após sete sessões, houve um incremento na taxa de captação de glicose, possivelmente estimulada pelo aumento da atividade da AMPK. É importante salientar que em relação à expressão das proteínas da via de sinalização da insulina não foram observadas diferenças entre o estado basal e pós-EF.¹⁰⁵

A proteína Akt, por sua vez, mencionada anteriormente por ser uma importante mediadora da mobilização de GLUT4 de suas vesículas para a membrana, pode ter sua função prejudicada pela proteína mammalian homolog of *Drosophila* tribbles (TRB3), que possui expressão aumentada na obesidade.¹⁰⁶ No entanto, o EF parece ser capaz de reduzir a expressão de TRB3. Um estudo demonstrou que o EF agudo reduziu a expressão da TRB3 e restaurou a fosforilação da Akt no músculo esquelético de animais obesos.¹⁰⁷ Em outro estudo, uma única sessão de natação reduziu as concentrações de proteína TRB3 no hipotálamo de ratos obesos.¹⁰⁸ Em um estudo recente, Wang et al.,¹⁰⁹ estudaram ratos induzidos à DM2, e mostraram que o treinamento físico aeróbico pode contribuir na redução de fatores inflamatórios. Além da redução no peso corporal, foi verificada uma inibição do TLR4 em células hepáticas destes animais, o que, por sua vez, fortaleceu a expressão da AMPK; isso contribuiu para melhora da inflamação e RI.¹⁰⁹ Portanto, esta é mais uma das vias que podem explicar a importância do EF aeróbico para melhora da sensibilidade

à insulina e do controle glicêmico no DM2. Estas descobertas podem conduzir a novas pesquisas, especialmente em seres humanos, e revelarem novos horizontes para o tratamento da obesidade e RI.

O EF por meio de mecanismos como o aumento de adiponectina,¹¹⁰ pode também melhorar o sistema cardiovascular. Dentre as suas inúmeras funções, a adiponectina pode suprimir de forma importante a gliconeogênese hepática, estimulando a oxidação de ácidos graxos no músculo esquelético e inibindo a transcrição dos genes envolvidos na produção de glicose. Atuando em tecidos responsivos à insulina, a adiponectina melhora a sensibilidade a este hormônio.^{111,112} A hipoadiponectinemia, representada por concentrações plasmáticas abaixo de 4.0 µg/ml, foi associada com diminuição da lipoproteína de alta densidade (HDL-c), bem como elevação de triglicérides e glicose circulantes, hipertensão e aumento do risco de síndrome metabólica; ademais, o risco de aterosclerose foi dobrado em indivíduos com baixas concentrações de adiponectina.¹¹³

A melhoria nas concentrações de adiponectina tem sido associada à perda de tecido adiposo subcutâneo e visceral induzido pelo EF.¹¹⁴ Estudos mostram que o EF aeróbico isolado¹¹⁵ ou combinado com dieta¹¹⁶ resulta em um aumento significativo na circulação de adiponectina no tecido adiposo em obesos, independente de mudanças na composição corporal. Ademais, a prática do EF, especialmente aeróbico, mostrou-se capaz de alterar a distribuição da adiposidade corporal, reduzindo a produção de citocinas pró-inflamatórias e melhorando a sensibilidade à insulina.¹¹²

Por fim, a concentração de resistina no plasma (proteína relacionada à RI e intolerância à glicose) diminuiu após programas de EF.^{117,118} A resistina é comumente encontrada no soro de indivíduos com obesidade e parece estar envolvida no processo de RI.¹¹⁹ Foi demonstrado recentemente que o acúmulo desta proteína associa-se à redução da sobrevida em pacientes com DM2, e que concentrações acima de 11 ng/mL indicam risco aumento nesses pacientes.¹²⁰ A redução das concentrações de resistina através de intervenções como o EF pode estar mais relacionada com a redução na inflamação via liberação de

citocinas antiinflamatórias, ao invés de alterações no metabolismo da glicose e reduções na massa corporal.¹²¹

Como demonstrado, a obesidade em consonância com o processo inflamatório, pode contribuir com o aumento de marcadores inflamatórios importantes, como as citocinas pró-inflamatórias. As evidências disponíveis apontam que o EF reduz estes marcadores independentemente da redução do peso corporal.

Considerações Finais

O EF estimula uma série de mecanismos moleculares e bioquímicos complexos, os quais promovem uma melhora substancial na sinalização da insulina e na captação da glicose em estados de RI. É importante enfatizar que algumas evidências sobre o papel do EF na redução do processo inflamatório sobreposto à RI quando associado à obesidade também foram apresentadas.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados e Redação do manuscrito: Ferrari F, Bock PM, Motta MT, Helal L; Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Ferrari F, Bock PM, Helal L.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

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

Referências

1. DeFronzo RA. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes*. 2009;58(4):773-95.
2. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):83.
3. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(1):S103-23.
4. Torimoto K, Okada Y, Tanaka Y. Type 2 Diabetes and Vascular Endothelial Dysfunction. *J UOEH*. 2018;40(1):65-75.
5. Kaur R, Kaur M, Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):121.
6. Thent ZC, Das S, Henry LJ. Role of Exercise in the Management of Diabetes Mellitus: the Global Scenario. *PloS One*. 2013;8(11):e80436.
7. Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, Leitao CB, Zucatti AT, Azevedo MJ, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2011;305(17):1790-9.
8. Colberg SR. Key Points from the Updated Guidelines on Exercise and Diabetes. *Front Endocrinol*. 2017 Feb;8:33.

9. Petersen AM, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol* (1985). 2005;98(4):1154-62.
10. Stanford KI, Goodyear LJ. Exercise and type 2 diabetes: molecular mechanisms regulating glucose uptake in skeletal muscle. *Adv Physiol Educ*. 2014;38(4):308-14.
11. Richter EA, Hargreaves M. Exercise, GLUT4, and skeletal muscle glucose uptake. *Physiol Rev*. 2013;93(3):993-1017.
12. Röhling M, Herder C, Stemper T, Müssig K. Influence of Acute and Chronic Exercise on Glucose Uptake. *J Diabetes Res*. 2016;2016:2868652.
13. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(8):457-65.
14. Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol*. 2004;25(1):4-7.
15. Wilcox G. Insulin and Insulin Resistance. *Clin Biochem Rev*. 2005;26(2):19-39.
16. Czech MP. The nature and regulation of the insulin receptor: structure and function. *Annu Rev Physiol*. 1985 Mar;47:357-81.
17. Ramalingam L, Oh E, Thurmond DC. Novel roles for insulin receptor (IR) in adipocytes and skeletal muscle cells via new and unexpected substrates. *Cell Mol Life Sci*. 2013;70(16):2815-34.
18. Waksman G, Kumaran S, Lubman O. SH2 domains: role, structure and implications for molecular medicine. *Expert Rev Mol Med*. 2004;6(3):1-18.
19. Maier U, Babich A, Nurnberg B. Roles of non-catalytic subunits in gbetagamma-induced activation of class I phosphoinositide 3-kinase isoforms beta and gamma. *J Biol Chem*. 1999;274(41):29311-7.
20. Gagliardi PA, di Blasio L, Orso F, Seano G, Sessa R, Taverna D, et al. 3-Phosphoinositide-Dependent Kinase 1 Controls Breast Tumor Growth in a Kinase-Dependent but Akt-Independent Manner. *Neoplasia*. 2012;14(8):719-31.
21. Xiao H, Liu M. Atypical protein kinase C in cell motility. *Cell Mol Life Sci*. 2013;70(17):3057-66.
22. Farese RV. Function and dysfunction of aPKC isoforms for glucose transport in insulin-sensitive and insulin-resistant states. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002;283(1):E1-11.
23. Yu H, Fujii NL, Toyoda T, An D, Farese RV, Leitges M, et al. Contraction stimulates muscle glucose uptake independent of atypical PKC. *Physiol Rep*. 2015;3(11):e12565.
24. Nomiyama R, Emoto M, Fukuda N, Matsui K, Kondo M, Sakane A, et al. Protein kinase C ι facilitates insulin-induced glucose transport by phosphorylation of soluble nSF attachment protein receptor regulator (SNARE) double C2 domain protein b. *J Diabetes Invest*. 2019;10(3):591-601.
25. Deng B, Zhu X, Zhao Y, Zhang D, Pannu A, Chen L, Niu W. PKC and Rab13 mediate Ca^{2+} signal-regulated GLUT4 traffic. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;495(2):1956-63.
26. O'Neill HM. AMPK and Exercise: Glucose Uptake and Insulin Sensitivity. *Diabetes Metab J*. 2013;37(1):1-21.
27. Hatakeyama H, Morino T, Ishii T, Kanzaki M. Cooperative actions of Tbc1d1 and AS160/Tbc1d4 in GLUT4-trafficking activities. *J Biol Chem*. 2019;294(4):1161-72.
28. Hawley JA, Lessard SJ. Exercise training-induced improvements in insulin action. *Acta Physiol (Oxf)*. 2008;192(1):127-35.
29. Kim JH, Kim H, Hwang KH, Chang JS, Park KS, Cha SK, et al. WNK1 kinase is essential for insulin-stimulated GLUT4 trafficking in skeletal muscle. *FEBS Open Bio*. 2018;8(11):1866-74.
30. Bradley H, Shaw CS, Bendtsen C, Worthington PL, Wilson OJ, Strauss JA, et al. Visualization and quantitation of GLUT4 translocation in human skeletal muscle following glucose ingestion and exercise. *Physiol Rep*. 2015;3(5):pii: e12375.
31. Farese RV. Insulin-sensitive phospholipid signaling systems and glucose transport. Update II. *Exp Biol Med* (Maywood). 2001;226(4):283-95.
32. Khayat ZA, Tong P, Yaworsky K, Bloch RJ, Klip A. Insulin-induced actin filament remodeling colocalizes actin with phosphatidylinositol 3-kinase and GLUT4 in L6 myotubes. *J Cell Sci*. 2000 Jan;113 Pt 2:279-90.
33. Ueda S, Kataoka T, Satoh T. Activation of the small GTPase Rac1 by a specific guanine-nucleotide-exchange factor suffices to induce glucose uptake into skeletal-muscle cells. *Biol Cell*. 2008;100(11):645-57.
34. Rudich A, Klip A. Putting Rac1 on the Path to Glucose Uptake. *Diabetes*. 2013;62(6):1831-2.
35. Sylow L, Jensen TE, Kleinert M, Højlund K, Kiens B, Wojtaszewski J, et al. Rac1 signaling is required for insulin-stimulated glucose uptake and is dysregulated in insulin-resistant murine and human skeletal muscle. *Diabetes*. 2013;62(6):1865-75.
36. Chiu TT, Patel N, Shaw AE, Bamburg JR, Klip A. Arp2/3- and cofilin-coordinated actin dynamics is required for insulin-mediated GLUT4 translocation to the surface of muscle cells. *Mol Biol Cell*. 2010;21(20):3529-39.
37. Zorzano A, Palacin M, Guma A. Mechanisms regulating GLUT4 glucose transporter expression and glucose transport in skeletal muscle. *Acta Psychiatr Scand*. 2005;113(1):43-58.
38. Spriet LL. New Insights into the Interaction of Carbohydrate and Fat Metabolism During Exercise. *Sports Med*. 2014;44(Suppl 1):87-96.
39. Ropelle ER, Pauli JR, Prada PO, de Souza CT, Picardi PK, Faria MC, et al. Reversal of diet-induced insulin resistance with a single bout of exercise in the rat: the role of PTP1B and IRS-1 serine phosphorylation. *J Physiol*. 2006;577(Pt 3):997-1007.
40. Da Silva AS, Pauli JR, Ropelle ER, Oliveira AG, Cintra DE, De Souza CT, et al. Exercise intensity, inflammatory signaling, and insulin resistance in obese rats. *Med Sci Sports Exerc*. 2010;42(12):2180-8.
41. Peres SB, de Moraes SM, Costa CE, Brito LC, Takada J, Andreotti S, et al. Endurance exercise training increases insulin responsiveness in isolated adipocytes through IRS/PI3-kinase/Akt pathway. *J Appl Physiol* (1985). 2005;98(3):1037-43.
42. Ross Fiona A, Jensen Thomas E, Hardie D G. Differential regulation by AMP and ADP of AMPK complexes containing different γ subunit isoforms. *Biochem J*. 2016;473(Pt 2):189-99.
43. Richter EA, Ruderman NB. AMPK and the biochemistry of exercise: Implications for human health and disease. *Biochem J*. 2009;418(2):261-75.
44. Kottakis F, Bardeesy N. LKB1-AMPK axis revisited. *Cell research*. 2012;22(12):1617-20.
45. Fujii N, Hayashi T, Hirshman MF, Smith JT, Habinowski SA, Kaijser L, et al. Exercise induces isoform-specific increase in 5'AMP-activated protein kinase activity in human skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000;273(3):1150-5.
46. Jessen N, Goodyear LJ. Contraction signaling to glucose transport in skeletal muscle. *J Appl Physiol* (1985). 2005;99(1):330-7.
47. Rockl KS, Witczak CA, Goodyear LJ. Signaling mechanisms in skeletal muscle: acute responses and chronic adaptations to exercise. *IUBMB Life*. 2008;60(3):145-53.
48. Jeon SM. Regulation and function of AMPK in physiology and diseases. *Exp Mol Med*. 2016;48(7):e245.
49. Flores-Opazo M, Raajendiran A, Watt MJ, Hargreaves M. Exercise serum increases glut4 in human adipocytes. *Exp Physiol*. 2019;104(5):630-4.
50. Fujimoto T, Sugimoto K, Takahashi T, Yasunobe Y, Xie K, Tanaka M, et al. Overexpression of Interleukin-15 exhibits improved glucose tolerance and promotes GLUT4 translocation via AMP-Activated protein kinase pathway in skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun*. 2019;509(4):994-1000.

Artigo de Revisão

51. Cartee GD. AMPK-TBC1D4-Dependent Mechanism for Increasing Insulin Sensitivity of Skeletal Muscle. *Diabetes*. 2015;64(6):1901-3.
52. Vind BF, Pehmoller C, Treebak JT, Birk JB, Hey-Mogensen M, Beck-Nielsen H, et al. Impaired insulin-induced site-specific phosphorylation of TBC1 domain family, member 4 (TBC1D4) in skeletal muscle of type 2 diabetes patients is restored by endurance exercise-training. *Diabetologia*. 2011;54(1):157-67.
53. Castorena CM, Arias EB, Sharma N, Cartee GD. Postexercise improvement in insulin-stimulated glucose uptake occurs concomitant with greater AS160 phosphorylation in muscle from normal and insulin-resistant rats. *Diabetes*. 2014;63(7):2297-308.
54. Kjobsted R, Wojtaszewski JF, Treebak JT. Role of AMP-Activated Protein Kinase for Regulating Post-exercise Insulin Sensitivity. *EXS*. 2016 Nov;107:81-126.
55. Olesen J, Ringholm S, Nielsen MM, Brandt CT, Pedersen JT, Halling JF, et al. Role of PGC-1 α in exercise training- and resveratrol-induced prevention of age-associated inflammation. *Exp Gerontol*. 2013;48(11):1274-84.
56. McGee SL, van Denderen BJ, Howlett KF, Mollica J, Schertzer JD, Kemp BE, et al. AMP-activated protein kinase regulates GLUT4 transcription by phosphorylating histone deacetylase 5. *Diabetes*. 2008;57(4):860-7.
57. Hawley JA, Hargreaves M, Joyner MJ, Zierath JR. Integrative biology of exercise. *Cell*. 2014;159(4):738-49.
58. Sylow L, Jensen TE, Kleinert M, Højlund K, Kiens B, Wojtaszewski J, et al. Rac1 signaling is required for insulin-stimulated glucose uptake and is dysregulated in insulin-resistant murine and human skeletal muscle. *Diabetes*. 2013;62(6):1865-75.
59. Zhou Y, Jiang D, Thomason DB, Jarrett HW. Laminin-induced activation of Rac1 and JNK46 is initiated by Src family kinases and mimics the effects of skeletal muscle contraction. *Biochemistry*. 2007;46(51):14907-16.
60. Sylow L, Nielsen IL, Kleinert M, Møller LL, Ploug T, Schjerling P, et al. Rac1 governs exercise-stimulated glucose uptake in skeletal muscle through regulation of GLUT4 translocation in mice. *J Physiol*. 2016;594(17):4997-5008.
61. Peppler WT, MacPherson RE. Rac1 is a novel regulator of exercise-induced glucose uptake. *J Physiol*. 2016;594(24):7155-6.
62. Sylow L, Møller LL, D'Hulst G, Schjerling P, Jensen TE, Richter EA. Rac1 in Muscle Is Dispensable for Improved Insulin Action After Exercise in Mice. *Endocrinology*. 2016;157(8):3009-15.
63. Sylow L, Kleinert M, Pehmøller C, Prats C, Chiu TT, Klip A, et al. Akt and Rac1 signaling are jointly required for insulin-stimulated glucose uptake in skeletal muscle and downregulated in insulin resistance. *Cell Signal*. 2014;26(2):323-31.
64. Sylow L, Møller LL, Kleinert M, D'Hulst G, De Groote E, Schjerling P, et al. Rac1 and AMPK Account for the Majority of Muscle Glucose Uptake Stimulated by Ex Vivo Contraction but Not In Vivo Exercise. *Diabetes*. 2017;66(6):1548-59.
65. Glick D, Barth S, Macleod KF. Autophagy: cellular and molecular mechanisms. *J Pathol*. 2010;221(1):3-12.
66. He C, Bassik MC, Moresi V, Sun K, Wei Y, Zou Z, et al. Exercise-induced BCL2-regulated autophagy is required for muscle glucose homeostasis. *Nature*. 2012;481(7382):511-5.
67. Dagon Y, Mantzoros C, Kim YB. Exercising insulin sensitivity: AMPK turns on autophagy! *Metabolism*. 2015;64(6):655-7.
68. Rocchi A, He C. Activating Autophagy by Aerobic Exercise in Mice. *J Vis Exp*. 2017;(120):e55099.
69. Boya P, Reggiori F, Codogno P. Emerging regulation and functions of autophagy. *Nat Cell Biol*. 2013;15(7):713-20.
70. Tam BT, Siu PM. Autophagic cellular responses to physical exercise in skeletal muscle. *Sports Med*. 2014;44(5):625-40.
71. He C, Sumpter R Jr, Levine B. Exercise induces autophagy in peripheral tissues and in the brain. *Autophagy*. 2012;8(10):1548-51.
72. Liu X, Niu Y, Yuan H, Huang J, Fu L. AMPK binds to Sestrins and mediates the effect of exercise to increase insulin-sensitivity through autophagy. *Metabolism*. 2015;64(6):658-65.
73. Kim J, Kundu M, Viollet B, Guan KL. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1. *Nat Cell Biol*. 2011;13(2):132-41.
74. Leong A, Porneala B, Dupuis J, Florez JC, Meigs JB. Type 2 Diabetes Genetic Predisposition, Obesity, and All-Cause Mortality Risk in the U.S.: A Multiethnic Analysis. *Diabetes Care*. 2016;39(4):539-46.
75. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA. Pathogenesis of insulin resistance in skeletal muscle. *J Biomed Biotechnol*. 2010 Apr;2010:476279.
76. Rizza RA. Pathogenesis of fasting and postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes: implications for therapy. *Diabetes*. 2010;59(11):2697-707.
77. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*. 2006;444(7121):840-6.
78. Qatanani M, Lazar MA. Mechanisms of obesity-associated insulin resistance: many choices on the menu. *Genes Dev*. 2007;21(12):1443-55.
79. Brozinick JT Jr, Roberts BR, Dohm GL. Defective signaling through Akt-2 and -3 but not Akt-1 in insulin-resistant human skeletal muscle: potential role in insulin resistance. *Diabetes*. 2003;52(4):935-41.
80. Lafontan M, Berlan M. Do regional differences in adipocyte biology provide new pathophysiological insights? *Trends Pharmacol Sci*. 2003;24(6):276-83.
81. Jung UJ, Choi MS. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci*. 2014;15(4):6184-223.
82. Stephens JM, Lee J, Pilch PF. Tumor necrosis factor- α -induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes is accompanied by a loss of insulin receptor substrate-1 and GLUT4 expression without a loss of insulin receptor-mediated signal transduction. *J Biol Chem*. 1997;272(2):971-6.
83. Solinas G, Becattini B. JNK at the crossroad of obesity, insulin resistance, and cell stress response. *Mol Metab*. 2017;6(2):174-84.
84. Hameed I, Masoodi SR, Mir SA, Nabi M, Ghazanfar K, Ganai BA. Type 2 diabetes mellitus: From a metabolic disorder to an inflammatory condition. *World J Diabetes*. 2015;6(4):598-612.
85. Tak PP, Firestein GS. NF- κ B: a key role in inflammatory diseases. *J Clin Invest*. 2001;107(1):7-11.
86. Agrawal NK, Kant S. Targeting inflammation in diabetes: Newer therapeutic options. *World J Diabetes*. 2014;5(5):697-710.
87. Kang YE, Kim JM, Joung KH, Lee JH, You BR, Choi MJ, et al. The Roles of Adipokines, Proinflammatory Cytokines, and Adipose Tissue Macrophages in Obesity-Associated Insulin Resistance in Modest Obesity and Early Metabolic Dysfunction. *PLoS One*. 2016;11(4):e0154003.
88. Song MJ, Kim KH, Yoon JM, Kim JB. Activation of Toll-like receptor 4 is associated with insulin resistance in adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;346(3):739-45.
89. Jin C, Flavell RA. Innate sensors of pathogen and stress: linking inflammation to obesity. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(2):287-94.
90. Watanabe Y, Nagai Y, Takatsu K. Activation and regulation of the pattern recognition receptors in obesity-induced adipose tissue inflammation and insulin resistance. *Nutrients*. 2013;5(9):3757-78.
91. Kim JJ, Sears DD. TLR4 and Insulin Resistance. *Gastroenterol Res Pract*. 2010 Aug;2010:212563.
92. Guo S. Insulin signaling, resistance, and the metabolic syndrome: insights from mouse models into disease mechanisms. *J Endocrinol*. 2014;220(2):T1-23.
93. Barma P, Bhattacharya S, Bhattacharya A, Kundu R, Dasgupta S, Biswas A, et al. Lipid induced overexpression of NF- κ B in skeletal muscle cells is linked to insulin resistance. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1792(3):190-200.

94. Copps KD, White MF. Regulation of insulin sensitivity by serine/threonine phosphorylation of insulin receptor substrate proteins IRS1 and IRS2. *Diabetologia*. 2012;55(10):2565-82.
95. Sun S, Ji Y, Kersten S, Qi L. Mechanisms of inflammatory responses in obese adipose tissue. *Annu Rev Nutr*. 2012 Mar;32:261-86.
96. Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003;112(12):1785-8.
97. Shimobayashi M, Albert V, Woelnerhanssen B, Frei IC, Weissenberger D, Meyer-Gerspach AC, et al. Insulin resistance causes inflammation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2018;128(4):1538-50.
98. Wang X, You T, Murphy K, Lyles MF, Nicklas BJ. Addition of Exercise Increases Plasma Adiponectin and Release from Adipose Tissue. *Med Sci Sports Exerc*. 2015;47(11):2450-5.
99. Kesharwani V, Chavali V, Hackfort BT, Tyagi SC, Mishra PK. Exercise ameliorates high fat diet induced cardiac dysfunction by increasing interleukin 10. *Front Physiol*. 2015 Apr;6:124.
100. Keane KN, Cruzat VF, Carlessi R, de Bittencourt PJ Jr, Newsholme P. Molecular Events Linking Oxidative Stress and Inflammation to Insulin Resistance and beta-Cell Dysfunction. *Oxid Med Cell Longev*. 2015 Jul;2015:181643.
10. Pedersen BK. Anti-inflammatory effects of exercise: role in diabetes and cardiovascular disease. *Eur J Clin Invest*. 2017;47(8):600-11.
102. Ellingsgaard H, Hauselmann I, Schuler B, Habib AM, Baggio LL, Meier DT, et al. Interleukin-6 enhances insulin secretion by increasing glucagon-like peptide-1 secretion from L cells and alpha cells. *Nat Med*. 2011;17(11):1481-9.
103. Kalra S, Baruah MP, Sahay RK, Unnikrishnan AG, Uppal S, Adetunji O. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes: Past, present, and future. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016;20(2):254-67.
104. Musi N, Fujii N, Hirshman MF, Ekberg I, Froberg S, Ljungqvist O, et al. AMP-activated protein kinase (AMPK) is activated in muscle of subjects with type 2 diabetes during exercise. *Diabetes*. 2001;50(5):921-7.
105. O'Gorman DJ, Karlsson HK, McQuaid S, Yousif O, Rahman Y, Gasparro D, et al. Exercise training increases insulin-stimulated glucose disposal and GLUT4 (SLC2A4) protein content in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2006;49(12):2983-92.
106. Prudente S, Sesti G, Pandolfi A, Andreozzi F, Consoli A, Trischitta V. The mammalian tribbles homolog TRIB3, glucose homeostasis, and cardiovascular diseases. *Endoc Rev*. 2012;33(4):526-46.
107. Matos A, Ropelle ER, Pauli JR, Frederico MJ, de Pinho RA, Velloso LA, et al. Acute exercise reverses TRB3 expression in the skeletal muscle and ameliorates whole body insulin sensitivity in diabetic mice. *Acta Physiol (Oxf)*. 2010;198(1):61-9.
108. Rodrigues BA, Pauli LS, Souza CT, Silva AS, Cintra DE, Marinho R, et al. Acute Exercise Decreases Tribbles Homolog 3 Protein Levels in the Hypothalamus of Obese Rats. *Med Sci Sports Exerc*. 2015;47(8):1613-23.
109. Wang M, Li S, Wang F, Zou J, Zhang Y. Aerobic exercise regulates blood lipid and insulin resistance via the toll-like receptor 4-mediated extracellular signal-regulated kinases/AMP-activated protein kinases signaling pathway. *Mol Med Rep*. 2018;17(6):8339-48.
110. Saunders TJ, Palombella A, McGuire KA, Janiszewski PM, Despres JP, Ross R. Acute exercise increases adiponectin levels in abdominally obese men. *J Nutr Metab*. 2012 May;2012:148729.
111. Wang ZV, Scherer PE. Adiponectin, the past two decades. *J Mol Cell Biol*. 2016;8(2):93-100.
112. Fang H, Judd RL. Adiponectin Regulation and Function. *Compr Physiol*. 2018;8(3):1031-63.
113. Ellulu MS, Patimah I, Khaza'ai H, Rahmat A, Abed Y. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Arch Med Sci*. 2017;13(4):851-63.
114. Hong HR, Jeong JO, Kong JY, Lee SH, Yang SH, Ha CD, et al. Effect of walking exercise on abdominal fat, insulin resistance and serum cytokines in obese women. *J Exerc Nutrition Biochem*. 2014;18(3):277-85.
115. Saunders TJ, Palombella A, McGuire KA, Janiszewski PM, Despres JP, Ross R. Acute exercise increases adiponectin levels in abdominally obese men. *J Nutr Metab*. 2012 May;2012:148729.
116. Lakhdar N, Denguezli M, Zaouali M, Zbidi A, Tabka Z, Bouassida A. Six months training alone or combined with diet alters HOMA-AD, HOMA-IR and plasma and adipose tissue adiponectin in obese women. *Neuro Endocrinol Lett*. 2014;35(5):373-9.
117. Kadoglou NP, Perrea D, Iliadis F, Angelopoulou N, Liapis C, Alevizos M. Exercise reduces resistin and inflammatory cytokines in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(3):719-21.
118. Lopez HL, Ziegenfuss TN, Hofheins JE, Habowski SM, Arent SM, Weir JP, et al. Eight weeks of supplementation with a multi-ingredient weight loss product enhances body composition, reduces hip and waist girth, and increases energy levels in overweight men and women. *J Int Soc Sports Nutr*. 2013;10(1):22.
119. Singh R, Moreno P, Hajjar RJ, Lebeche D. A role for calcium in resistin transcriptional activation in diabetic hearts. *Sci Rep*. 2018;8(1):15633.
120. Kaplon-Cieslicka A, Tyminska A, Rosiak M, Ozieranski K, Peller M, Eyileten C, et al. Resistin is a prognostic factor for death in type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019;35(2):e3098.
121. Cobbold C. Type 2 diabetes mellitus risk and exercise: is resistin involved? *J Sports Med Phys Fitness*. 2019;59(2):290-7.



Uma Outra Causa de Choque Cardiogênico

Another Cause of Acute Cardiogenic Shock

Gonçalo Morgado,¹ Filipe Gonzalez,¹ Ana Alves Oliveira,¹ Antero Fernandes¹

Hospital Garcia de Orta,¹ Almada – Portugal

Caso Clínico

Uma mulher de 64 anos com histórico de diabetes e hipertensão foi admitida no pronto-socorro com dispneia aguda e dor torácica. O exame físico revelou hipertensão, taquicardia sinusal (150 bpm), edema agudo de pulmão e má perfusão das extremidades. No contexto de insuficiência respiratória e instabilidade hemodinâmica, ela necessitou de ventilação mecânica invasiva. Os exames de sangue mostraram níveis aumentados de troponina T de alta sensibilidade (hsTnT), elevando-se de 800 para 1600 ng/L, enquanto o ECG mostrou má progressão da onda R e bloqueio incompleto do ramo direito. O ecocardiograma revelou ventrículo esquerdo hipertrofiado, com disfunção sistólica grave e segmentos apical e médio acinéticos. Considerando a possibilidade de síndrome coronariana aguda, a paciente foi encaminhada para angiografia coronária emergente, que revelou artérias coronárias normais. Foi internada em unidade de terapia intensiva com diagnóstico presumido de cardiomiopatia de Takotsubo. Durante o resto do dia, ela apresentou pressão arterial flutuante e necessitou de níveis elevados de pressão positiva expiratória final devido a edema pulmonar. Apesar de uma aparente evolução favorável, ela subitamente desenvolveu assistolia, mostrando-se refratária aos esforços de ressuscitação, e morreu menos de 24 horas após a hospitalização.

Exame pós-morte

O exame macroscópico revelou: miocárdio com parede anterolateral hiperêmica frouxa, sugestivo de infarto do miocárdio; derrame pericárdico leve; congestão pulmonar

Palavras-chave

Cardiomiopatia de Takotsubo/complicações; Insuficiência Cardíaca; Feocromocitoma; Insuficiência Respiratória; Choque Cardiogênico.

Correspondência: Gonçalo Morgado •

Hospital Garcia de Orta - Av. Torrado da Silva, 2805-267, Almada – Portugal
E-mail: gjmorgado@outlook.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.9453>

bilateral com hepatização dos lobos pulmonares basais; massa retroperitoneal esquerda, com 10x7x5 cm, com aspecto cístico e núcleo necrótico, localizada acima do rim esquerdo.

O exame microscópico revelou: miocárdio necrótico com infiltrado inflamatório (Figura 1A), sem evidência de doença arterial coronariana; pulmões com edema alveolar extenso e congestão vascular passiva; tumor da glândula adrenal esquerda, consistente com feocromocitoma (Figura 1B), com hemorragia intratumoral e necrose.

Diagnóstico anatomopatológico: feocromocitoma adrenal esquerdo; cardiomiopatia induzida por catecolamina; edema pulmonar agudo.

Comentários

Nesse caso, a paciente desenvolveu disfunção ventricular progressiva no contexto de cardiomiopatia por estresse, levando a baixo débito cardíaco e choque cardiogênico. O exame patológico revelou a presença de um feocromocitoma. Essa rara neoplasia tem sido descrita na literatura como uma possível causa de cardiomiopatia por estresse devido ao excesso de catecolaminas circulantes, causando insuficiência cardíaca aguda¹ ou choque cardiogênico.²

Revisões da literatura contemporânea encontraram uma maior taxa de complicações para cardiomiopatia por estresse induzida por feocromocitoma quando comparada à cardiomiopatia de Takotsubo idiopática.

Pacientes com feocromocitoma são mais propensos a desenvolver choque cardiogênico (34,2% vs. 4,2%)³ e menos propensos a recuperar a função ventricular esquerda no seguimento (40,8% vs. 64,9%).⁴ Nesses pacientes, o suporte circulatório com oxigenação por membrana extracorpórea foi considerado viável, mas ainda está associado a uma taxa de mortalidade significativa.⁵

Esse caso é um lembrete de que o feocromocitoma deve fazer parte do diagnóstico diferencial no contexto da cardiomiopatia por estresse, particularmente em pacientes que apresentam choque cardiogênico.

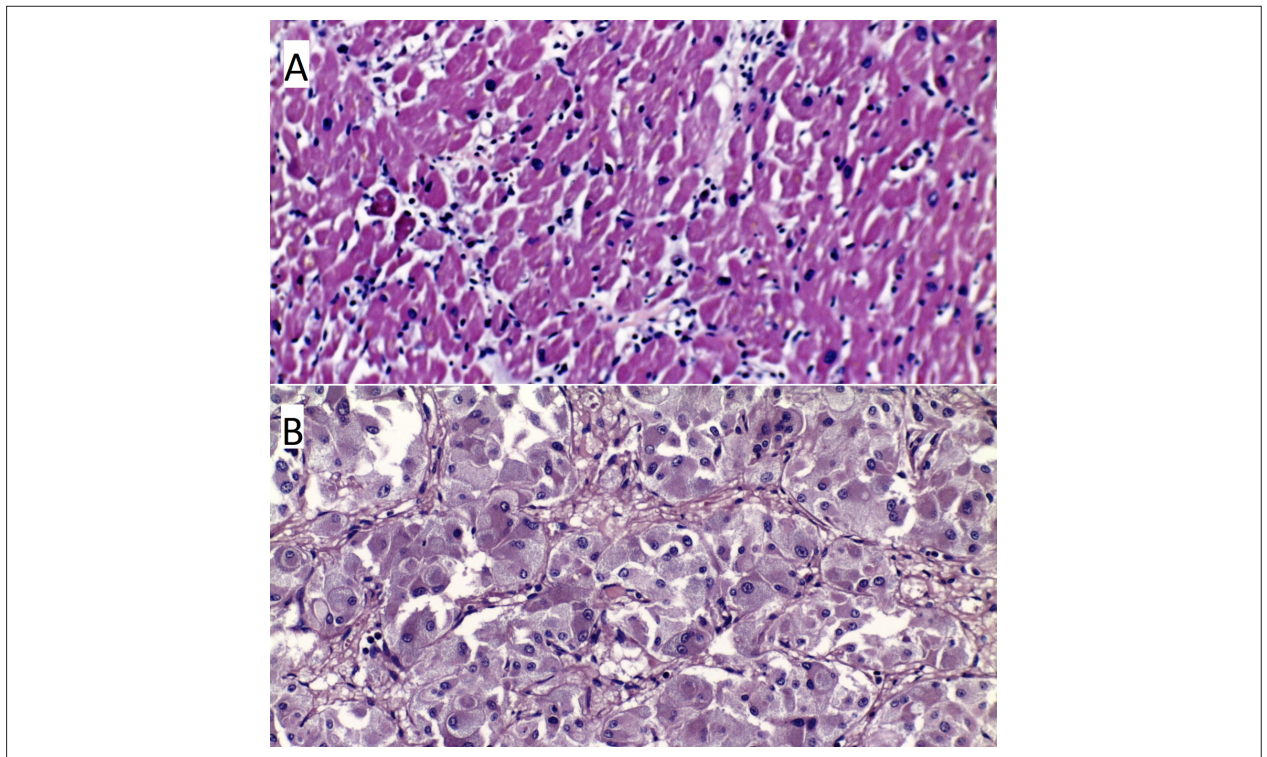


Figura1 – A) Amostra histopatológica do coração, coloração hematoxilina e eosina: miocárdio necrótico com infiltrado de células inflamatórias. B) Amostra histopatológica de massa friável adjacente à glândula adrenal esquerda, coloração hematoxilina e eosina: ninhos de células cromafim tumorais, com numerosos grânulos ligados à membrana, cercados por estroma fibrovascular.

Referências

1. Chiang YL, Chen PC, Lee CC, Chua SK. Adrenal pheochromocytoma presenting with Takotsubo-pattern cardiomyopathy and acute heart failure: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(36):e4846.
2. Wu G Y, Doshi A A, Haas G J. (2007). Pheochromocytoma induced cardiogenic shock with rapid recovery of ventricular function. *Eur J Heart Fail*. 2007;9(2):212-4.
3. Agarwal V, Kant G, Hans N, Messerli FH. Takotsubo-like cardiomyopathy in pheochromocytoma. *Int J Cardiol*. 2011;153(3):241-8.
4. Batisse-Lignier M, Pereira B, Motreff P, Pierrard R, Burnot C, Vorilhon C, et al. Acute and Chronic Pheochromocytoma-Induced Cardiomyopathies: Different Prognoses?: A Systematic Analytical Review. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(50):e2198.
5. Hekimian G, Kharcha F, Bréchet N, Schmidt M, Ghander C, Lebreton G, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for pheochromocytoma-induced cardiogenic shock. *Ann Intensive Care*. 2016;6(1):117.



Aterectomia Rotacional Percutânea Emergencial para Dar Suporte ao Implante Cirúrgico Transapical da Válvula Aórtica: Um Caso Bem Sucedido de Reviravolta da Equipe Cardíaca

Emergent Percutaneous Rotational Atherectomy to Bailout Surgical Transapical Aortic Valve Implantation: A Successful Case of Heart Team Turnaround

Tawfiq Choudhury,¹ Shahrulkh N. Bakar,¹ Bob Kiaii,¹ Patrick Teefy¹

London Health Sciences Centre - Interventional Cardiology,¹ London, Ontario – Canadá

Resumo

O implante valvar aórtico transcater (TAVI) é um tratamento estabelecido para estenose aórtica grave (EA) em pacientes com risco cirúrgico elevado. Doença arterial coronariana concomitante afeta 55-70% dos pacientes com EA grave. A intervenção coronária percutânea em pacientes com TAVI pode ser um desafio. Relatamos um caso de obstrução coronariana aguda imediatamente após o implante de TAVI transapical, exigindo aterectomia rotacional emergencial.

Introdução

O implante valvar aórtico transcater (TAVI) é um tratamento estabelecido para estenose aórtica grave (EA) em pacientes com risco cirúrgico elevado. Doença arterial coronariana concomitante afeta 55-70% dos pacientes com EA grave.¹ A intervenção coronária percutânea em pacientes com TAVI pode ser um desafio. Aterectomia rotacional (AR) antes ou depois do TAVI tem sido descrita em um ambiente eletivo, mas não como um procedimento emergencial.^{2,3} A oclusão ou obstrução da artéria coronária é uma complicação rara, mas grave, do TAVI. Relatamos um caso de obstrução coronária aguda imediatamente após o implante de TAVI transapical, exigindo AR emergente para restaurar a perfusão adequada.

Relato de caso

Um homem de 86 anos de idade, com cirurgia de revascularização miocárdica prévia e doença arterial periférica grave (DAP), apresentou dispneia de esforço classe III da New York Heart Association. O ecocardiograma revelou EA aguda calcificada com função sistólica ventricular esquerda normal. A tomografia computadorizada (TC) cardíaca mostrou altura coronária adequada esquerda (14 mm) e direita (21 mm).

Palavras-chave

Estenose Aórtica; Aterectomia Coronária; Aterectomia; Doença Arterial Periférica; Angiografia Coronária.

Correspondência: Tawfiq Choudhury •

London Health Sciences Centre - Interventional Cardiology - 339 Windermere Rd London London, Ontário N6A 5W9 – Canadá

E-mail: tawfiqc@hotmail.com

Artigo recebido em 09/07/2018, revisado em 16/11/2018, aceito em 19/12/2018

DOI: 10.5935/abc.20190235

A angiografia coronariana prévia havia demonstrado doença coronariana triarterial não oclusiva, com enxerto funcional de artéria mamária interna esquerda para a artéria descendente anterior esquerda e uma artéria circunflexa esquerda dominante. Uma prótese TAVI Symetis Acurate 'Large' (Boston Scientific, Boston, MA, EUA) foi implantada transapicalmente na sala de operações híbrida. Imediatamente depois, o paciente tornou-se hipotenso e desenvolveu supradesnívelamento do segmento ST pósterio-lateral. A angiografia coronariana emergencial mostrou um defeito crítico de preenchimento calcificado na junção da extremidade distal das artérias centrais esquerda curta e circunflexa proximal-média (Figura 1, Painel A). Através do acesso radial, um cateter guia 6 Cordis XB 3.5 francês (Cardinal Health, Vaughan, ON, Canadá) foi usado para canular o tronco da coronária esquerda. A heparina foi administrada para manter o TCA > 250 segundos e o clopidogrel 600 mg foi administrado. A lesão resistiu a tentativas extensas de introdução de balão. Um fio-guia de 0,009 "RotaWire Floppy foi inserido para facilitar a passagem da broca do Sistema de Aterectomia Rotacional Rotablator de 1,5 mm (Boston Scientific Corporation, Boston, MA, EUA) a 180.000 rpm. Três passagens foram realizadas na artéria circunflexa média (Figura 1, Painel B). Um balão não complacente de 2,5 x 20 mm foi subsequentemente inserido sem impedimento na artéria coronária principal esquerda (pós-AR e balão-dilatação-figura 1, painel C) estendendo-se para o segmento circunflexo proximal sobre um guia Pilot 50 (Abbott Vascular, Abbott Park, IL, EUA). Um stent farmacológico de 3.25x38 mm Xience Xpedition (Abbott Vascular, Abbott Park, IL, EUA) foi implantado com sucesso, estendendo-se do óstio do tronco da coronária esquerda para as lesões circunflexas proximal-média e pós-dilatada com balão não complacente de 3,5x20 mm a altas pressões com bom resultado angiográfico (Figura 1, Painel D) e resolução de alterações eletrocardiográficas, além de melhora hemodinâmica acentuada. O paciente subsequentemente se recuperou sem intercorrências na unidade de terapia intensiva e foi extubado no dia seguinte e transferido para a enfermaria sem intercorrências. O pico de creatina quinase e os níveis de troponina T de alta sensibilidade foram 961 U/l e 1921 ng/l, respectivamente.

Comentários

ICP pós-TAVI pode ser um desafio. O relato de caso descreve a AR de emergência imediatamente após a implantação de uma prótese TAVI transapical e destaca a viabilidade e os desafios da ICP complexa e de alto risco nesses pacientes.

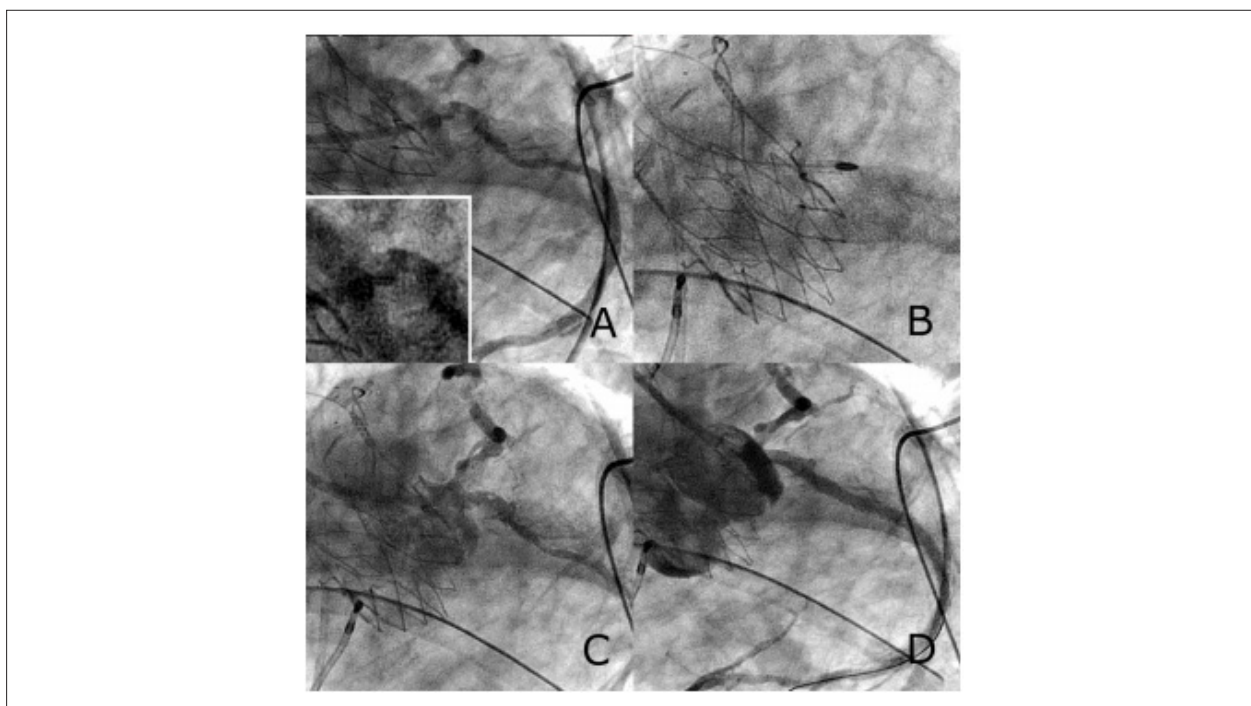


Figura 1 – Intervenção coronária percutânea para lesão da artéria circunflexa. A) Angiograma coronário emergencial mostrando o novo defeito de preenchimento circunflexo ostial esquerdo e lesão prévia circunflexa anterior. Vista de baixo mostra lesão circunflexa ostial esquerda com maior ampliação. B) Broca Rotablator de 1,5 mm sendo introduzida na lesão da artéria circunflexa ostial culpada. C) A lesão circunflexa ostial esquerda após aterectomia rotacional mostra melhora angiográfica. D) Resultado angiográfico final após inserção do stent e pós-dilatação em alta pressão

A escolha do acesso vascular para ICP pode ser limitada a apenas radial em pacientes com DAP grave. Variantes anatômicas e tortuosidade podem impedir a manipulação do guia. A prótese valvular pode obstruir os óstios coronarianos ou alterar a geometria anular, e um teste com múltiplos guias pode ser necessário para o engate seletivo. Válvulas enclausurando os óstios coronários podem dificultar a intubação seletiva.¹ A prótese Symetis Acurate TA TAVI afasta os folhetos valvares nativos dos óstios coronários, tornando improvável a obstrução coronária.⁴ No entanto, o fluxo coronariano pode ser comprometido pelo deslocamento do cálcio anular para o óstio, como no nosso caso (Figuras 2-4). A modificação de lesões coronarianas pode exigir que a AR elimine os depósitos calcificados, permitindo a passagem de stents e expansão adequada. A taxa de complicações graves relacionadas à AR (morte hospitalar, tamponamento cardíaco e cirurgia emergente) foi de 1,3% de acordo com um registro japonês, aumentou com a idade e foi aproximadamente 4 vezes maior se a AR fosse realizada em um ambiente emergencial de doença arterial coronariana propriamente dito.⁵ O uso prévio de AR em pacientes com TAVI ocorreu em um ambiente eletivo, diferentemente do nosso relatório. A AR em um cenário TAVI apresenta desafios adicionais, particularmente com o envolvimento de guias abaixo do ideal.

Conclusão

Este caso destaca a complexidade da obstrução coronariana após o TAVI e a necessidade de disponibilidade de acesso arterial alternativo (ou seja, radial) e várias modalidades de revascularização (ou seja, AR). É importante ressaltar que

destaca a necessidade de uma abordagem da equipe cardíaca com a transição contínua e sem ônus de um domínio cirúrgico (TAVI transapical) para o domínio da intervenção (ICP com AR). O planejamento pré-processual guiado por TC em termos de seleção de prótese, técnica de implante e estratégia de resgate em caso de comprometimento coronariano também é de importância crítica.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Choudhury T, Bakar S, Kiaii B, Teefy P; Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Choudhury T, Bakar S.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

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

Relato de Caso

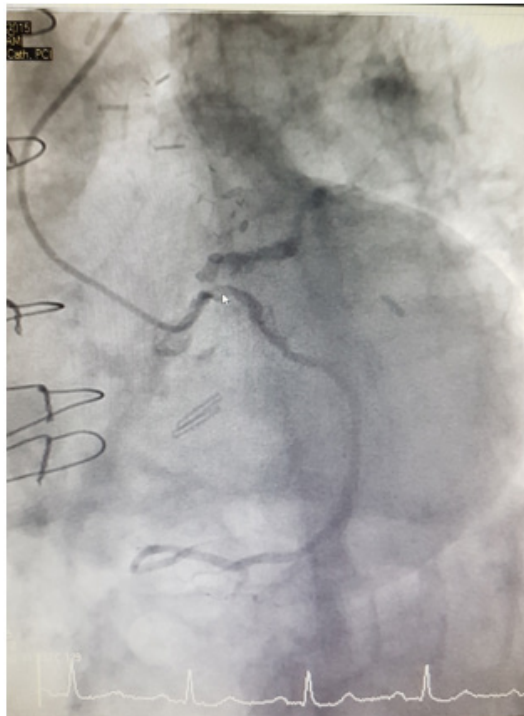


Figura 2 – Angiograma coronariano basal. Linha de base, angiograma coronário pré-TAVI mostrando sistema coronariano esquerdo calcificado, incluindo principal esquerdo calcificado, circunflexo ostial esquerdo e artérias descendentes anteriores esquerdas.

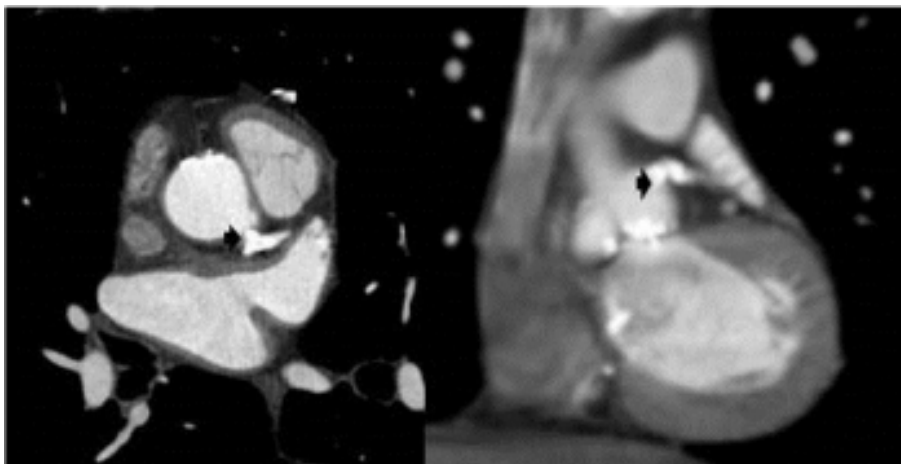


Figura 3 – TC cardíaca. TC cardíaca pré-TAVI mostrando forte calcificação (seta) que se estende para o óstio principal esquerdo, artéria descendente anterior esquerda e artéria circunflexa esquerda, além de calcificação anular

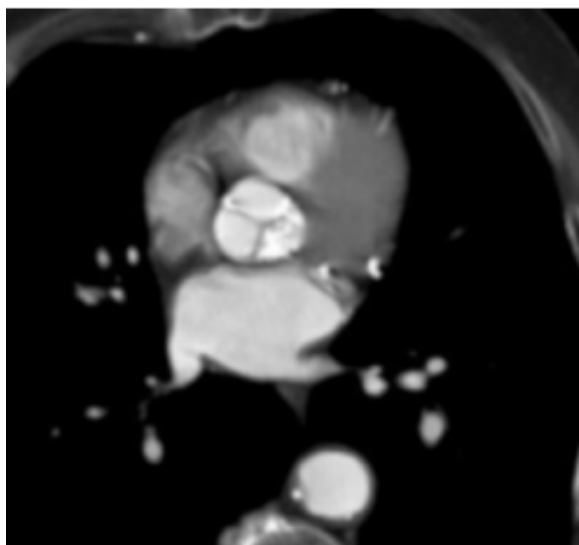


Figura 4 – Calcificação anular. TC cardíaca pré-TAVI demonstrando calcificação anular pesada de válvula aórtica.

Referências

1. Blumenstein J, Kim WK, Liebetrau C, Gaede L, Kempfert J, Walther T, et al. Challenges of coronary angiography and intervention in patients previously treated by TAVI. *Clin Res Cardiol.* 2015;104(8):632-9.
2. Piccoli A, Lunardi M, Ariotti S, Ferrero V, Vassanelli C, Ribichini F. Expanding TAVI options: elective rotational atherectomy during trans-catheter aortic valve implantation. *Cardiovasc Revasc Med.* 2015;16(1):58-61.
3. Abdel-Wahab M, Mostafa AE, Richardt G. A case of rotational atherectomy after implantation of the Medtronic CoreValve bioprosthesis. *Clin Res Cardiol.* 2012;101(7):595-7.
4. Kempfert J, Holzhey D, Hofmann S, Girdauskas E, Treede H, Schofel H, et al. First registry results from the newly approved ACURATE TA TAVI system dagger. *Eur J Cardiothoracic Surg.* 2015;48(1):137-41.
5. Sakakura K, Inohara T, Kohsaka S, Amano T, Uemura S, Ishii H, et al. Incidence and Determinants of Complications in Rotational Atherectomy: Insights From the National Clinical Data (J-PCI Registry). *Circulation. Cardiovasc Interv.* 2016;9(11) pii:e004278



Dados Longitudinais e o Viés da Correlação de Medidas: A Alternativa dos Modelos Mistos

Longitudinal Data and Correlated Measures Bias: The Alternative of Mixed Models

Johnnatas Mikael Lopes,¹ Marcello Barbosa O.G. Guedes,² Rafael Limeira Cavalcanti,³ Clecio Gabriel de Souza²

Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF) - Colegiado de Medicina,¹ Paulo Afonso, BA – Brasil

Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN) – Fisioterapia,² Natal, RN – Brasil

Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU) – Fisioterapia,³ Natal, RN – Brasil

Estudos longitudinais têm duas tipologias importantes de dados: desfechos únicos ou medidas repetidas.¹ Coortes de desfecho único, como a morte ou surgimento de doença, devem ter um tratamento de dados diferente daqueles estudos com desfecho de medidas repetidas. Mas todos eles têm em comum a detecção de mudanças ao longo do tempo e os fatores contribuintes para esta alteração. Isto difere dos estudos transversais que buscam apenas relação de variáveis, sem o necessário efeito de causalidade.

O estudo de Fernandes et al.,² intitulado de *Relação entre Estilo de Vida e Custos Relacionados ao Uso de Medicamentos em Adultos*, publicado neste periódico no volume 112, número 6 em 2019, utilizou variáveis independentes de comportamento para estimar os efeitos sobre o desfecho de custos com medicamentos, coletado na forma de medidas repetidas em um desenho de coorte prospectiva.

O que se pretende com esta exposição é evidenciar que, provavelmente, ocorreu um equívoco na análise de dados do trabalho de Fernandes et al.,² que compromete as inferências de causalidade devido à grande possibilidade de precisão das estimativas apresentadas estarem equivocadas.

Vamos aos fatos. Considerando o desenho de coorte prospectiva com medidas repetidas constata-se a existência de estrutura hierárquica nos dados do desfecho devido ao aninhamento deles nas diversas medidas do mesmo participante. O aninhamento de dados faz com que o erro, isto é, o que foi predito pelo modelo e a real aferição das medidas, do mesmo participante em momentos distintos sejam correlacionados.³ Isto é uma condição para não uso da regressão linear múltipla (RLM) a qual tem como pressuposto a independência do erro dada pela assunção de que a distribuição de cada participante é igual. A RLM não extrai

dos dados aquilo que é variabilidade dentro do indivíduo da variabilidade entre indivíduos (população).³

Usar RLM em medidas repetidas gera erros-padrão dos coeficientes de regressão viciados. Exige-se nesta situação a aplicação de uma matriz de covariância que produzirá estimativas mais confiáveis, ou seja, intervalos de confiança mais estreitos a partir de modelos de efeitos mistos.⁴ Esta é a melhor alternativa para se verificar mudanças ao longo do tempo ou o efeito de condicionantes no desfecho em estudos longitudinais, controlando os efeitos individuais.

Como existe uma variabilidade maior entre indivíduos que intra-indivíduo, devido principalmente às diferenças biológicas e de condicionantes sociais, observa-se que os custos com medicamentos irão ser mais correlacionados ao longo do tempo no mesmo indivíduo que entre os participantes. Pensar que essa distribuição é igual nos participantes do estudo, ignora o pressuposto teórico da determinação social em saúde no comportamento das pessoas.⁵

A criação de RLM distintas (A, B, C e D), ver Fernandes et al.,² não controla esse efeito de covariância e, portanto, podem estar produzindo coeficientes com intervalos de confiança enviesados para as variáveis independentes e não consegue também detectar a taxa de mudança em relação ao basal.³ Além disso, com os modelos mistos seria possível também aproveitar medidas que foram aferidas em participantes perdidos, aumentando a sensibilidade da modelagem.⁴

Em outra perspectiva, sendo o objetivo da pesquisa estimar a inter-relação do custo com medicamentos e os hábitos comportamentais, sem o estabelecimento de causalidade, seria necessário apenas um desenho transversal dos participantes com a coleta de dados do desfecho e variáveis independentes em um único momento. Assim, o modelo de regressão basal seria suficiente para estimar associações brutas e ajustadas.¹

Dessa forma, o uso de RLM deve ficar restrito aos desenhos transversais de pesquisa e que estudos longitudinais necessitam diferenciar o efeito individual do efeito populacional na identificação das mudanças temporais e os condicionantes da mesma. Possivelmente, os achados de Fernandes et al.,² devem estar enviesados quanto às conclusões sobre a relação inversa do uso de álcool com os custos dos medicamentos ou as relações não-significativas do ponto de vista estatístico com a gordura corporal, gênero e tabagismo que têm grande impacto em outras situações de saúde, principalmente crônicas.

Palavras-chave

Estudos de Coortes; Estudos Longitudinais; Estudos Transversais; Epidemiologia; Bioestatística.

Correspondência: Johnnatas Mikael Lopes •

UNIVASF - Colegiado de Medicina - Centro de Formação Profissional de Paulo Afonso (CFPPA) - Rua da Aurora, S/N, Quadra 27, Lote 3. CEP 48607-190, Bairro General Dutra Paulo Afonso, BA – Brasil
E-mail: johnnataslopes2@gmail.com

Artigo recebido em 02/09/2019, revisado em 04/09/2019, aceito em 04/09/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190601>

Referências

1. Medronho RA, Bloch KV, Raggio LR, Werneck GL. Epidemiologia. 2ª ed. São Paulo: Atheneu; 2009. 685 p.
2. Fernandes RA, Mantovani AM, Sanches Codogno J, Camilo Turi-Lynch B, Pokhrel S, Anokye N. Relação entre Estilo de Vida e Custos Relacionados ao Uso de Medicamentos em Adultos. Arq Bras Cardiol. 2018;11(2):749–55.
3. Fausto MA, Carneiro M, Antunes CMDF, Pinto JA, Colosimo EA. O modelo de regressão linear misto para dados longitudinais: Uma aplicação na análise de dados antropométricos desbalanceados. Cad Saude Publica. 2008;24(3):513–24.
4. Helena Constantino Spyrides M, José Struchiner C, Tereza Serrano Barbosa Gilberto Kac M. Análise de Dados com Medidas Repetidas. In: Kac G, Sichieri R, Gigante D Epidemiologia nutricional. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ/Atheneu; 2007.p. 245–60.
5. Garbois JA, Sodre F, Dalbello-Araujo M. Da noção de determinação social à de determinantes sociais da saúde. Saúde Debate. 2017;41(112):63–76.

Carta-resposta

Agradeço a oportunidade de resposta aos questionamentos relacionados ao nosso manuscrito recentemente publicado no Arquivos Brasileiros de Cardiologia.¹ A discussão acadêmica sempre é saudável e bem-vinda.

Inicialmente, agradeço o interesse em nosso trabalho. O questionamento levantado refere-se ao uso da regressão linear no tratamento de dados provenientes de uma coorte prospectiva com medidas repetidas, fato que teria levado a geração de estimativas equivocadas (faz-se a sugestão do uso da regressão linear mista). A crítica sustenta-se na fragilidade da regressão linear em detectar a variabilidade intra indivíduo, ao passo que o modelo centra na variabilidade entre os indivíduos. Do ponto de vista teórico, o comentário está correto, porém não reflete a forma como os dados foram analisados neste estudo.

A variável dependente deste estudo foi definida como “custos com medicamentos acumulados ao longo de 12 meses”. Neste estudo, não se tentou analisar a trajetória dos custos com medicamento ao longo do ano² (e como estas trajetórias seriam afetadas pelas variáveis comportamentais) e, também, não se buscou identificar a relação entre mudanças frente à linha de base (para variáveis dependentes e independentes). Houve sim, a tentativa de analisar a relação das variáveis comportamentais com o montante final acumulado ao longo do ano.

De fato, esta variável dependente é inusitada em sua forma de construção, pois foi elaborada longitudinalmente (gastos com medicamentos computados ao longo de 12 meses), mas tratada transversalmente (total acumulado ao longo dos 12 meses). O montante total de gastos com medicamento reflete um construto transversal, embora sua construção considere os 12 meses de seguimento. Esta particularidade da variável dependente, somada ao fato das variáveis comportamentais terem sido coletadas em apenas dois momentos do estudo (linha de base e ao final de 12 meses), nos levou a criar os quatro modelos propostos no artigo, os quais caracterizam uma leitura transversal do problema (principalmente os modelos A [dados de linha de base] e B [ao final de 12 meses]). Infelizmente, a avaliação mensal das variáveis comportamentais não foi uma opção metodológica disponível.

Em um modelo ideal, a variável dependente e as variáveis independentes deveriam ser coletadas mensalmente, possibilitando identificar o impacto de mudanças nas variáveis comportamentais sobre mudanças na trajetória dos custos com medicamento ao longo do ano. Porém, repito, este não foi o objetivo do referido artigo.¹ Para este tipo de análise, modelos de equação estrutural com modelagem específica (*Latent Growth Curve Analysis*) seriam mais interessantes (até mais que a regressão linear mista), pois possibilitariam analisar o impacto direto da taxa de mudança ao longo do seguimento na variável independente sobre a taxa de mudança da variável dependente.³ As medidas de “impacto” geradas pelo modelo são facilmente interpretadas, pois podem ser expressas em medidas de correlação, as quais adicionalmente fornecem medidas de tamanho de efeito.⁴

Adicionalmente, a apresentação da variável dependente da forma como foi apresentada (transversalmente, os gastos acumulados ao longo do seguimento) se fez necessária devido a particularidades observadas na estrutura da mesma. Diferentemente de outras variáveis usualmente mensuradas nas diferentes áreas das ciências da saúde (estatura, pressão arterial, componentes do perfil lipídico), as quais não apresentam o valor zero, os gastos com medicamentos ocorrem de maneira irregular, refletindo-se na elevada ocorrência de valores zero, ou seja, é possível relatar gastos no primeiro mês de coleta e, ao longo dos demais meses, relatar nenhum gasto. Nesse pano de fundo, análises considerando a variável mês a mês seriam problemáticas. Da mesma forma, a questão da variabilidade intra indivíduo precisa ser considerada com cautela neste estudo devido ao fato do gasto com medicamento do mês anterior não se repetir no mês seguinte, diferentemente do observado para variáveis como a estatura⁵ que, mesmo sem ganho, o valor do mês anterior se repetirá no mês seguinte.

Por fim, a ausência de relações significativas para obesidade e fumo não chega a ser uma surpresa neste estudo, devido ao fato da amostra ser relativamente jovem, sem a presença de doenças crônicas e com baixa ocorrência de tabagismo.

Rômulo Araújo Fernandes

Referências

1. Fernandes RA, Mantovani AM, Sanches Codogno J, Camilo Turi-Lynch B, Pokhrel S, Anokye N. Relação entre Estilo de Vida e Custos Relacionados ao Uso de Medicamentos em Adultos. *Arq Bras Cardiol.* 2018;11(2):749–55.
2. Lemes ÍR, Fernandes RA, Turi-Lynch BC, Codogno JS, de Morais LC, Koyama KAK, Monteiro HL. Metabolic Syndrome, Physical Activity, and Medication-Related Expenditures: A Longitudinal Analysis. *J Phys Act Health.* 2019;16(10):830-5.
3. Brailean A, Aartsen MJ, Muniz-Terrera G, Prince M, Prina AM, Comijs HC, Huisman M, Beekman A. Longitudinal associations between late-life depression dimensions and cognitive functioning: a cross-domain latent growth curve analysis. *Psychol Med.* 2017;47(4):690-702.
4. Maher JM, Markey JC, Ebert-May D. The other half of the story: effect size analysis in quantitative research. *CBE Life Sci Educ.* 2013; 12(3):345-51.
5. Fausto MA, Carneiro M, Antunes CM, Pinto JA, Colosimo EA. Mixed linear regression model for longitudinal data: application to an unbalanced anthropometric data set. *Cad Saude Publica.* 2008;24(3):513-24.



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

Vol. 104, Nº 1, Janeiro 2020

Insuficiência Cardíaca

Efeito Sinérgico da Gravidade da Doença, de Sintomas de Ansiedade e da Idade Avançada sobre a Qualidade de Vida de Pacientes Ambulatoriais com Insuficiência Cardíaca

José Henrique Cunha Figueiredo, Gláucia Maria Moraes de Oliveira, Basílio Bragança Pereira, Ana Elisa Bastos Figueiredo, Emília Matos Nascimento, Marcelo Iorio Garcia, Sergio Salles Xavier

Aterosclerose/Endotélio/Vascular

Aterosclerose Carotídea Subclínica e DAD Score Reduzido para Estratificação de Risco Cardiovascular em Pacientes HIV Positivos

Achilles Gustavo Silva, Rafael Vieira Paulo, Mario León Silva-Vergara

Exercício

Efeitos do Treinamento Físico sobre o Miocárdio de Camundongos LDLr Knockout Ovariectomizadas: MMP-2 e -9, Colágeno I/III, Inflamação e Estresse Oxidativo

Ledimar Brianezi, Elisabete Ornelas, Flávia de Sousa Gehrke, Fernando Luiz Affonso Fonseca, Beatriz da Costa Aguiar Alves, Luiz Vinicius de Alcantara Sousa, Jessica Souza, Laura Beatriz Mesiano Maifrino

Valvopatias

Determinantes da Desproporção de Prótese Aórtica em Hospital de Atendimento de Saúde Pública Brasileiro: Pacientes Grandes ou Próteses Pequenas?

Maria Estefania Otto, Fernando Antibas Atik, Marcelo do Nascimento Moreira, Luiz Carlos Madruga Ribeiro, Bianca Corrêa Rocha de Mello, Joyce Gomes Elias Lima, Maiara Sanchez Ribeiro, Ana Carolina Pereira Matos Domingues, Reyna Pinheiro Calzada, Armindo Jreige Jr., Larissa Lucas Schloicka, Philippe Pibarot