

Figura 2 da Página 438.

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

Interação entre periódicos

Ablação FA com Rivaroxabana

RIAM – registro de infarto agudo do miocárdio

Terapia com varfarina em pacientes com FANV no Brasil

Discordância entre lipoproteínas e gravidade da DAC

Recorrência da síndrome de takotsubo

Esforço no teste de caminhada de 6 minutos

Software: análise de curvas de deformação cardíaca

Netrina-1 e IL-1 β : prognóstico na SCA

Escores de risco em cirurgia por endocardite

A circunferência da cintura em crianças no Brasil

Fluxo Lento e Imagem por Ressonância Magnética

Sal de adição e seu efeito na pressão arterial

Sumário - Contents

Editorial

Interação entre Periódicos da Ciência Cardiovascular no Brasil: Um Formato que Deve Ser Melhor Explorado

Interaction among Cardiovascular Scientific Journals in Brazil: A Model That Requires Deeper Exploration

Carlos Eduardo Rochitte

..... página 433

Artigo Original - Original Article

Segurança da Ablação por Cateter de Fibrilação Atrial sob Uso Ininterrupto de Rivaroxabana

Safety of Catheter Ablation of Atrial Fibrillation Under Uninterrupted Rivaroxaban Use

Márcio Augusto Silva, Guilherme Muller de Campos Futuro, Erick Sessa Merçon, Deborah Vasconcelos, Rovana Silva Agrizzi, Jorge Elias Neto, Ricardo Kuniyoshi

..... página 435

Minieditorial - Short Editorial

Anticoagulantes Oraís Diretos Ininterruptos em Ablação por Cateter de Fibrilação Atrial: Pronto para o Horário Nobre

Uninterrupted Direct Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation Catheter Ablation: Ready for Prime Time

Rhanderson Cardoso e André D'Ávila

..... página 443

Artigo Original - Original Article

Criação e Implementação de um Banco de Dados Prospectivo e Multicêntrico de Pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio: RIAM

Creation and Implementation of a Prospective and Multicentric Database of Patients with Acute Myocardial Infarction: RIAM

Jacqueline Vaz, Anibal Pereira Abelin, Marcia Moura Schmidt, Pedro Piccaro de Oliveira, Carlos A. M. Gottschall, Clarissa Garcia Rodrigues, Alexandre Quadros

..... página 446

Minieditorial - Short Editorial

Minieditorial: “Criação e Implementação de um Banco de Dados Prospectivo e Multicêntrico de Pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio: RIAM”

Short Editorial: “Creation and Implementation of a Prospective Multicenter Registry of Acute Myocardial Infarction: RIAM”

José Mariani Junior

..... página 456

Artigo Original - Original Article

Terapia de Anticoagulação em Pacientes com Fibrilação Atrial não Valvar em Ambiente de Cuidado de Saúde Privado no Brasil: Um Estudo no Mundo Real

Anticoagulation Therapy in Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation in a Private Setting in Brazil: A Real-World Study

Pedro Gabriel Melo de Barros e Silva, Henry Szejder, Rafael Vasconcellos, Georgette M. Charles, Hugo Tannus F. Mendonca-Filho, Jack Mardekian, Rodrigo Nascimento, Stephen Dukacz, Manuela Di Fusco

..... página 457

Minieditorial - Short Editorial

Os ACOD Representam o Melhor Custo-Benefício na Prevenção da Fibrilação Atrial na Vida Real?

Are DOACs a Good Bang for Your Buck in Atrial Fibrillation Prevention in Real-Life?

Márcio Bittencourt

.....página 467

Artigo Original - Original Article

Discordância entre Colesterol LDL e Não-HDL e Gravidade da Doença Arterial Coronária

Discordance of Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol and Coronary Artery Disease Severity

Ozge Kurmus, Aycan Fahri Erkan, Berkay Ekici, Turgay Aslan, Murat Eren

.....página 469

Minieditorial - Short Editorial

Discordância da Lipoproteína de Baixa Densidade e da Lipoproteína de Alta Densidade com Gravidade de Doença Arterial Coronariana

Discordance of Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol with Severity of Coronary Artery Disease

Iran Castro e Hugo Fontana Filho

.....página 476

Artigo Original - Original Article

Fatores Associados à Recorrência na Síndrome de Takotsubo: Uma Revisão Sistemática

Factors Associated with Recurrence in Takotsubo Syndrome: A Systematic Review

Felipe Alverenga Duarte Campos, Luiz Eduardo Fonteles Ritt, João Paulo Soares Costa, Constança Margarida Cruz, Gilson Soares Feitosa Filho, Queila Oliveira Borges, Eduardo Sahade Darze

.....página 477

Minieditorial - Short Editorial

Síndrome de Takotsubo: Uma Doença Recorrente?

Takotsubo Syndrome: A Recurrent Disease?

Fábio Fernandes e Marcelo Westmoreland Montera

.....página 484

Artigo Original - Original Article

Intensidade de Exercício durante o Teste de Caminhada de 6 Minutos em Pacientes com Doença Arterial Periférica

Exercise Intensity during 6-Minute Walk Test in Patients with Peripheral Artery Disease

Breno Quintella Farah, Raphael Mendes Ritti-Dias, Polly Montgomery, Gabriel Grizzo Cucato, Andrew Gardner

.....página 486

Minieditorial - Short Editorial

Exercício Físico e Teste de Caminhada de 6-min na Doença Arterial Obstrutiva de Membros Inferiores

Exercise and Six-Minute Walk Test in Lower Extremity Occlusive Peripheral Arterial Disease

Tales Carvalho

.....página 493

Artigo Original - Original Article

Apresentação de Software para Pós-processamento de Curvas de Deformação Cardíaca: D-Station

Software for Post-Processing Analysis of Strain Curves: The D-Station

Rafael Duarte de Sousa, Carlos Danilo Miranda Regis, Ittalo dos Santos, Paulo Szewierenko, Renato de Aguiar Hortegal, Henry Abensur

.....página 496

Artigo Original - Original Article

Níveis Elevados de Netrina-1 e IL-1 β em Mulheres Idosas com SCA: Pior Prognóstico no Acompanhamento de Dois Anos

High Serum Netrin-1 and IL-1 β in Elderly Females with ACS: Worse Prognosis in 2-years Follow-up

Paola Leocádio, Penélope Menta, Melissa Dias, Júlia Fraga, Alessandra Goulart, Itamar Santos, Paulo Lotufo, Isabela Bensenor, Jacqueline Alvarez-Leite

.....página 507

Minieditorial - Short Editorial

Síndrome Coronária Aguda em Mulheres Idosas: A Inflamação Ataca Novamente

Acute Coronary Syndrome in Elderly Women: Inflammation Strikes Again

Bruno Rocha e Carlos Aguiar

.....página 515

Artigo Original - Original Article

Análise de Escores de Risco para Predição de Mortalidade em Pacientes Submetidos à Cirurgia Cardíaca por Endocardite

Analysis of Risk Scores to Predict Mortality in Patients Undergoing Cardiac Surgery for Endocarditis

Fernando Pivatto Júnior, Clarissa Carmona de Azevedo Bellagamba, Eduardo Gatti Pianca, Fernando Schmidt Fernandes, Maurício Butzke, Stefano Boemler Busato, Miguel Gus

.....página 518

Minieditorial - Short Editorial

Escore Prognóstico de Mortalidade na Cirurgia Cardíaca para Endocardite Infecçiosa

Prognostic Scores for Mortality in Cardiac Surgery for Infective Endocarditis

Alexandre Bahia Barreira Martins e Cristiane da Cruz Lamas

.....página 515

Artigo Original - Original Article

Os Percentis e Pontos de Corte da Circunferência da Cintura para Obesidade em uma Ampla Amostra de Estudantes de 6 a 10 Anos de Idade do Estado de São Paulo, Brasil

Waist Circumference Percentiles and Cut-Off Values for Obesity in a Large Sample of Students from 6 To 10 Years Old Of The São Paulo State, Brazil

José Luiz F. Santos, Valentin P. Valério, Rafael N. Fernandes, Ligia Duarte, Antonio C. Assumpção, Jayme Guerreiro, Antonio L. Sickler, Álvaro A. R. Lemos, Jayro G. Goulart Filho, Luiz Antonio Machado Cesar, Ibraim Masciarelli Pinto, Carlos Magalhães, Maria Fernanda Hussid, Cleber Camacho, Carine Sangaleti, Fernanda Consolim

.....página 530

Minieditorial - Short Editorial

Circunferência da Cintura, uma Medida Simples para a Obesidade Infantil?

Waist Circumference: A Simple Measure for Childhood Obesity?

Luciana Nicolau Aranha e Gláucia Maria Moraes de Oliveira

.....página 538

Artigo Original - Original Article

Determinação do Tecido Cicatricial do Miocárdio no Fenômeno de Fluxo Coronário Lento e a Relação entre a Quantidade de Tecido Cicatricial e o Nt-ProBnp

Determination of Myocardial Scar Tissue in Coronary Slow Flow Phenomenon and The Relationship Between Amount of Scar Tissue and Nt-ProBnp

Mustafa Candemir, Asife Şahinarslan, Merve Yazol, Yusuf Ali Öner, Bülent Boyacı

.....página 540

Minieditorial - Short Editorial

Fenômeno de Fluxo Lento Coronariano - Adicionando Fibrose Miocárdica à Equação

Coronary Slow Flow Phenomenon - Adding Myocardial Fibrosis to The Equation

Filipe P. Carvalho e Clério Francisco de Azevedo

.....página 552

Artigo Original - Original Article

Efeito da Redução do Sal de Adição sobre a Pressão Arterial Central e Periférica

Effects of Added Salt Reduction on Central and Peripheral Blood Pressure

Ana Carolina Arantes, Ana Luiza Lima Souza, Priscila Valverde de O. Vitorino, Paulo Cesar B. Veiga Jardim, Thiago de Souza Veiga Jardim, Jeeziane Marcelino Rezende, Ellen de Souza Lelis, Rafaela Bernardes Rodrigues, Antonio Coca, Weimar Kunz Sebba Barroso

.....página 554

Minieditorial - Short Editorial

Redução de Sal na Dieta: Ilusão ou Realidade?

Dietary Salt Reduction: Illusion or Reality?

Nereida Kilza da Costa Lima

.....página 562

Artigo de Revisão - Review Article

Os Top 10 Artigos Originais Publicados nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia e na Revista Portuguesa de Cardiologia em 2019

The Top 10 Original Articles Published in the Arquivos Brasileiros de Cardiologia and in the Revista Portuguesa de Cardiologia in 2019

Gláucia Maria Moraes de Oliveira, Ricardo Fontes-Carvalho, Lino Gonçalves, Nuno Cardim, Carlos Eduardo Rochitte

.....página 564

Ponto de Vista - Viewpoint

A Evolução do Cenário da Cardiogeriatría no Brasil: Novos Desafios para um Novo Mundo

The Evolving Landscape of the Geriatric Cardiology Field in Brazil: New Challenges for a New World

Caio de Assis Moura Tavares, Andre Feitosa Wanderley Cavalcanti, Wilson Jacob Filho

.....página 571

Carta ao Editor - Letter to the Editor

Resposta a “Reinternação de Pacientes com Síndrome Coronariana Aguda e seus Determinantes”: Uma Visão da APS

Response to “Readmission of Patients with Acute Coronary Syndrome and its Determinants”: An Overview of PHC

Laís Cruz Lima, Eliane Mazzuco, André Luís Prudêncio

.....página 574

Posicionamento - Statement

Posicionamento Brasileiro sobre Hipertensão Arterial Resistente – 2020

.....página 576



ABC Cardiol

Journal of Brazilian Society of Cardiology

REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA - Publicada desde 1948

Diretor Científico

Fernando Bacal

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Flávio D. Fuchs – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS – Brasil
- Francisco Antonio Helfenstein Fonseca – Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP – Brasil
- Gilson Soares Feitosa – Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP), Salvador, BA – Brasil
- Glaucia Maria M. de Oliveira – Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ – Brasil
- Hans Fernando R. Dohmann, AMIL – ASSIST. MEDICA INTERNACIONAL LTDA., Rio de Janeiro, RJ – Brasil
- Humberto Villacorta Junior – Universidade Federal Fluminense (UFF), Rio de Janeiro, RJ – Brasil
- Ines Lessa – Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA – Brasil
- Iran Castro – Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul (IC/FUC), Porto Alegre, RS – Brasil
- Jarbas Jakson Dinkhuysen – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia/Fundação Adib Jatene (IDPC/FAJ), São Paulo, SP – Brasil
- João Pimenta – Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (IAMSP), São Paulo, SP – Brasil
- Jorge Ilha Guimarães – Fundação Universitária de Cardiologia (IC FUC), Porto Alegre, RS – Brasil
- José Antonio Franchini Ramires – Instituto do Coração InCor Hc Fmusp (INCOR), São Paulo, SP – Brasil
- José Augusto Soares Barreto Filho – Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, SE – Brasil
- José Carlos Nicolau – Instituto do Coração (InCor), São Paulo, SP – Brasil
- José Lázaro de Andrade – Hospital Sírio Libanês, São Paulo, SP – Brasil
- José Pérciles Esteves – Hospital Português, Salvador, BA – Brasil
- Leonardo A. M. Zornoff – Faculdade de Medicina de Botucatu Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP), Botucatu, SP – Brasil
- Leopoldo Soares Piegas – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia/Fundação Adib Jatene (IDPC/FAJ) São Paulo, SP – Brasil
- Lucia Campos Pellanda – Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSA), Porto Alegre, RS – Brasil
- Luis Eduardo Paim Rohde – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS – Brasil
- Luis Cláudio Lemos Correia – Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP), Salvador, BA – Brasil
- Luiz A. Machado César – Fundação Universidade Regional de Blumenau (FURB), Blumenau, SC – Brasil
- Luiz Alberto Piva e Mattos – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC), São Paulo, SP – Brasil
- Marcia Melo Barbosa – Hospital Socor, Belo Horizonte, MG – Brasil
- Marcus Vinícius Bolívar Malachias – Faculdade Ciências Médicas MG (FCMMG), Belo Horizonte, MG – Brasil
- Maria da Consolação V. Moreira – Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG – Brasil
- Mario S. S. de Azeredo Coutinho – Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC – Brasil
- Maurício Ibrahim Scanavacca – Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP – Brasil
- Max Grinberg – Instituto do Coração do Hcfmusp (INCOR), São Paulo, SP – Brasil
- Michel Batlouni – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC), São Paulo, SP – Brasil
- Murilo Foppa – Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS – Brasil
- Nadine O. Clausell – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS – Brasil
- Orlando Campos Filho – Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP – Brasil
- Otávio Rizzi Coelho – Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP – Brasil
- Otoni Moreira Gomes – Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG – Brasil
- Paulo Andrade Lotufo – Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP – Brasil
- Paulo Cesar B. V. Jardim – Universidade Federal de Goiás (UFG), Brasília, DF – Brasil
- Paulo J. F. Tucci – Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP – Brasil
- Paulo R. A. Caramori – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, RS – Brasil
- Paulo Roberto B. Évora – Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP – Brasil
- Paulo Roberto S. Brofman – Instituto Carlos Chagas (FIOCRUZ/PR), Curitiba, PR – Brasil
- Pedro A. Lemos – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HCFMUSP), São Paulo, SP – Brasil
- Protásio Lemos da Luz – Instituto do Coração do Hcfmusp (INCOR), São Paulo, SP – Brasil
- Reinaldo B. Bestetti – Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP), Ribeirão Preto, SP – Brasil
- Renato A. K. Kalil – Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul (IC/FUC), Porto Alegre, RS – Brasil
- Ricardo Stein – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRS), Porto Alegre, RS – Brasil
- Salvador Rassi – Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (FM/GO), Goiânia, GO – Brasil
- Sandra da Silva Mattos – Real Hospital Português de Beneficência em Pernambuco, Recife, PE – Brasil
- Sandra Fuchs – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS – Brasil
- Sergio Timerman – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (INCOR HC FMUSP), São Paulo, SP – Brasil
- Silvio Henrique Barberato – Cardioeco Centro de Diagnóstico Cardiovascular (CARDIOECO), Curitiba, PR – Brasil
- Tales de Carvalho – Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC), Florianópolis, SC – Brasil
- Vera D. Aiello – Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da (FMUSP/INCOR), São Paulo, SP – Brasil
- Walter José Gomes – Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP – Brasil
- Weimar K. S. B. de Souza – Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (FMUFG), Goiânia, GO – Brasil
- William Azem Chalela – Instituto do Coração (INCOR HCFMUSP), São Paulo, SP – Brasil
- Wilson Mathias Junior – Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP – Brasil
- Exterior**
- Adelino F. Leite-Moreira – Universidade do Porto, Porto – Portugal
- Alan Maisel – Long Island University, Nova York – Estados Unidos
- Aldo P. Maggioni – ANMCO Research Center, Florença – Itália
- Ana Isabel Venâncio Oliveira Galrinho – Hospital Santa Marta, Lisboa – Portugal
- Ana Maria Ferreira Neves Abreu – Hospital Santa Marta, Lisboa – Portugal
- Ana Teresa Timóteo – Hospital Santa Marta, Lisboa – Portugal
- Cândida Fonseca – Universidade Nova de Lisboa, Lisboa – Portugal
- Fausto Pinto – Universidade de Lisboa, Lisboa – Portugal
- Hugo Grancelli – Instituto de Cardiología del Hospital Español de Buenos Aires – Argentina
- James de Lemos – Parkland Memorial Hospital, Texas – Estados Unidos
- João A. Lima, Johns – Johns Hopkins Hospital, Baltimore – Estados Unidos
- John C. F. Cleland – Imperial College London, Londres – Inglaterra
- Jorge Ferreira – Hospital de Santa Cruz, Carnaxide – Portugal
- Manuel de Jesus Antunes – Centro Hospitalar de Coimbra, Coimbra – Portugal
- Marco Alves da Costa – Centro Hospitalar de Coimbra, Coimbra – Portugal
- Maria João Soares Vidigal Teixeira Ferreira – Universidade de Coimbra, Coimbra – Portugal
- Maria Pilar Tornos – Hospital Quirónsalud Barcelona, Barcelona – Espanha
- Nuno Bettencourt – Universidade do Porto, Porto – Portugal
- Pedro Brugada – Universiteit Brussel, Brussels – Bélgica
- Peter A. McCullough – Baylor Heart and Vascular Institute, Texas – Estados Unidos
- Peter Libby – Brigham and Women's Hospital, Boston – Estados Unidos
- Piero Anversa – University of Parma, Parma – Itália
- Roberto José Palma dos Reis – Hospital Polido Valente, Lisboa – Portugal

Sociedade Brasileira de Cardiologia

Presidente

Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga Lopes

Vice-Presidente

Celso Amodeo

Diretor Financeiro

Ricardo Mourilhe Rocha

Diretor Científico

Fernando Bacal

Diretor Administrativo

Olga Ferreira de Souza

Diretor de Qualidade Assistencial

Sílvio Henrique Barberato

Diretor de Comunicação

Harry Corrêa Filho

Diretor de Tecnologia da Informação

Leandro Ioschpe Zimmerman

Diretor de Relações Governamentais

Nasser Sarkis Simão

Diretor de Relação com Estaduais e Regionais

João David de Souza Neto

Diretor de Promoção de Saúde Cardiovascular – SBC/Funcor

José Francisco Kerr Saraiva

Diretora de Departamentos Especializados

Andréa Araujo Brandão

Diretor de Pesquisa

David de Pádua Brasil

Coordenadora de Ciência, Tecnologia e Inovações

Ludhmila Abrahão Hajjar

Coordenador de Educação Médica Continuada

Brivaldo Markman Filho

Coordenadora de Acompanhamento da Gestão e Controle Interno

Gláucia Maria Moraes de Oliveira

Coordenador de Compliance e Transparência

Marcelo Matos Cascudo

Coordenador de Assuntos Estratégicos

Hélio Roque Figueira

Editor do ABC Cardiol

Carlos Eduardo Rochitte

Editor do IJCS

Claudio Tinoco Mesquita

Coordenador da Universidade do Coração

Evandro Tinoco Mesquita

Coordenador de Normatizações e Diretrizes

Paulo Ricardo Avancini Caramori

Presidentes das Soc. Estaduais e Regionais

SBC/AL – Carlos Romerio Costa Ferro

SBC/AM – Kátia do Nascimento Couceiro

SBC/BA – Gilson Soares Feitosa Filho

SBC/CE – Gentil Barreira de Aguiar Filho

SBC/DF – Alexandra Oliveira de Mesquita

SBC/ES – Tatiane Mascarenhas Santiago Emerich

SBC/GO – Leonardo Sara da Silva

SBC/MA – Mauro José Mello Fonseca

SBC/MG – Henrique Patrus Mundim Pena

SBC/MS – Gabriel Doreto Rodrigues

SBC/MT – Marcos de Thadeu Tenuta Junior

SBC/NNE – Nivaldo Menezes Filgueiras Filho

SBC/PA – Dilma do Socorro Moraes de Souza

SBC/PB – Lenine Angelo Alves Silva

SBC/PE – Fernando Ribeiro de Moraes Neto

SBC/PI – Luiz Bezerra Neto

SBC/PR – Raul DAurea Mora Junior

SOCERJ – Wolney de Andrade Martins

SBC/RN – Maria Sanali Moura de Oliveira Paiva

SOCERON – Daniel Ferreira Mugrabi

SOCERGS – Mario Wiehe

SBC/SC – Amberson Vieira de Assis

SBC/SE – Eryca Vanessa Santos de Jesus

SOCESP – João Fernando Monteiro Ferreira

Presidentes dos Departamentos Especializados e Grupos de Estudos

SBC/DA – Antonio Carlos Palandri Chagas

SBC/DCC – Bruno Caramelli

SBC/DCC/CP – Klebia Magalhães Pereira
Castello Branco

SBC/DCM – Celi Marques Santos

SBC/DECAGE – Izo Helber

SBC/DEIC – Evandro Tinoco Mesquita

SBC/DERC – Gabriel Leo Blacher Grossman

SBC/DFCVR – Antoinette Oliveira Blackman

SBC/DHA – Audes Diógenes de
Magalhães Feitosa

SBC/DIC – Carlos Eduardo Rochitte

SBCCV – Eduardo Augusto Victor Rocha

SOBRAC – Ricardo Alkmim Teixeira

SBHCI – Ricardo Alves da Costa

DCC/GAPO – Danielle Menosi Gualandro

DCC/GECETI – Luiz Bezerra Neto

DCC/GECO – Roberto Kalil Filho

DCC/GEMCA – Roberto Esporcatte

DCC/GERTC – Adriano Camargo de
Castro Carneiro

DEIC/GEICPED – Estela Azeka

DEIC/GEMIC – Marcus Vinicius Simões

DERC/GECESP – Clea Simone Sabino de
Souza Colombo

DERC/GEEN – Lara Cristiane Terra
Ferreira Carreira

DERC/GERCPM – Carlos Alberto
Cordeiro Hosstri

GECIP – Marcelo Luiz da Silva Bandeira

GECEG – Carlos Alberto Pastore

DCC/GETA – Carlos Vicente Serrano Junior

DCC/GECRA – Sandra Marques e Silva

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Volume 114, Nº 3, Março 2020

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

SBC - Internal Design Department

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



Interação entre Periódicos da Ciência Cardiovascular no Brasil: Um Formato que Deve Ser Melhor Explorado

Interaction among Cardiovascular Scientific Journals in Brazil: A Model That Requires Deeper Exploration

Carlos Eduardo Rochitte¹

Universidade de São Paulo - Faculdade de Medicina Hospital das Clínicas - Instituto do Coração,¹ São Paulo, SP – Brasil

No ambiente de grande competição entre periódicos científicos, em que a batalha pelo melhor artigo científico, maior número de citações e maior fator de impacto (FI) parece não ter limites, os Arquivos Brasileiros de Cardiologia (ABC Cardiol) tem tomado ações no intuito de contribuir para o crescimento de outros periódicos com foco similar na comunidade científica nacional. O objetivo principal é permitir que a nossa melhor ciência seja veiculada por periódicos científicos de qualidade cada vez mais alta, obtenha a visibilidade que merece, e possa contribuir de forma mais impactante na comunidade científica mundial.

Com o atual FI próximo a 1,7 pela *Journal of Citation Reports* (JCR), os ABC Cardiol têm tido um aumento crescente de submissões nacionais e principalmente internacionais.^{1,2} Nossa taxa de aceitação não passa de 15% e com tendência a diminuir ainda mais. Nesse cenário, muitos artigos de qualidade significativa não podem ser aceitos para publicação nos ABC Cardiol, incluindo artigos oriundos dos nossos profícuos programas de pós-graduação. Infelizmente, tal fato tem como efeito indesejável a diminuição da exposição da nossa melhor ciência em fontes de indexação como o PubMed, Scielo e outros.

Com essa situação em mente, o corpo editorial dos ABC Cardiol tem comunicado aos autores desses artigos não aceitos para publicação a possibilidade de indicação ou transferência da submissão desses manuscritos para periódicos nacionais em ascensão, que poderiam ser adequados para a divulgação daquela ciência específica. É importante ressaltar que a decisão de transferência ou submissão a periódicos sugeridos é uma decisão única e exclusiva dos autores. Essa é uma logística do tipo “win-win situation”, pois ganham tanto os autores que podem ter seus artigos publicados de forma ágil em periódicos de prestígio e em crescimento, como os periódicos que terão probabilidade de maior número de citação e poderão melhorar e ampliar sua indexação em bases científicas mundiais.

Palavras-chave

Bibliometria; Fator de Impacto de Revistas; Publicações Periódicas como Assunto/tendências; Base de Dados.

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

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200159>

Como exemplos de colaboração, temos a mais íntima entre os ABC Cardiol e o *International Journal of Cardiovascular Sciences* (IJCS). Ambas são mantidas pela SBC e indexadas na Scielo, o que permite que ambas utilizem o mesmo sistema de submissão, o ScholarOne, e possam realizar transferências diretas, com as revisões incluídas, desde que autorizadas pelos autores. Os ABC Cardiol têm um foco mais intenso em doença cardiovascular, e o IJCS na multidisciplinaridade, incluindo aspectos da nutrição, fisioterapia entre outros, o que torna a relação entre esses periódicos sinérgica e não competitiva. Esta parceria com o editor-chefe do IJCS, Dr. Claudio Tinoco Mesquita, tem impulsionado ambos os periódicos, de forma muito efetiva, à maior visibilidade e impacto.

Em modo de colaboração intermediária, a ABC Imagem Cardiovascular e a *Journal of Transcatheter Interventions* (JOTCI) formam, com os ABC Cardiol, uma grande família de periódicos científicos na área da ciência cardiovascular. Contudo, esses periódicos não fazem parte da Scielo, não permitindo, assim, sua integração ao sistema do ScholarOne sem custo associado. Por isso, quando um artigo é rejeitado para publicação pelos ABC Cardiol, o modelo inclui o envio de e-mail aos autores, contendo um *link* para o contato direto com os periódicos que, na visão do corpo editorial dos ABC Cardiol, seriam adequados para veiculação daquele material científico. Isso facilita e agiliza uma possível submissão pelos autores.

Neste ponto, gostaria de fazer um agradecimento pessoal ao editor-chefe da JOTCI, Dr. Pedro Beraldo de Andrade, pela divulgação dessa colaboração em um editorial publicado em sua revista, que comentou também sobre a primeira publicação internacional gerada por esse modelo na JOTCI.³ Também agradeço ao editor-chefe Dr. Silvio Henrique Barberato da ABC Imagem Cardiovascular que tem mantido uma parceria muito próxima com os ABC Cardiol.

Ainda, julgamos importante implementar uma colaboração com outras sociedades de especialidade mantenedoras de periódicos de grande importância para nossa ciência nacional, como o *Jornal Brasileiro de Pneumologia* e o *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*. Fica aqui a ideia para discutirmos com os respectivos editores chefes Dr. Bruno Guedes Baldi e Dr. Domingos M. Braile.

A proximidade dos periódicos em modelo de família permite maior sucesso de cada um dos periódicos individualmente. Essa tem sido a rotina na ciência mundial, em especial na área de cardiologia, a exemplo do crescimento impressionante da família de periódicos do *Journal of the American College of Cardiology* (JACC), ligada ao *American College of Cardiology* dos Estados Unidos, e da família de periódicos da *European Heart Journal* (EHJ), ligada a *European Society of Cardiology* (ESC) na Europa. Apenas como exemplo, entre 2011 e 2018,

sete curtos anos em tempo editorial, o EHJ saiu de um FI de 10,4 para 24,8, o *European Journal of Heart Failure* de 4,8 para 13,9, o *European Journal of Preventive Cardiology* de 2,6 para 5,6, *EHJ Cardiovascular Imaging* de 2,3 para 5,2, e o *Europace* de 1,9 para 6,1. Esses números são realmente impressionantes em termos de aumento de FI em um período muito curto. Este modelo parece ser muito eficaz em melhorar a divulgação da ciência e permitir ao mesmo tempo o crescimento do FI dos periódicos membros da família.

Como família ou como “amigos”, creio que a colaboração efetiva entre periódicos nacionais de grande reputação permite um crescimento do grupo de periódicos que não seria possível isoladamente. Espero que essa colaboração inicial e preliminar possa estimular uma maior discussão e interação futura mais intensa entre periódicos com objetivos comuns

e focos científicos próximos. Convido a todos a pensarmos juntos em modelos que permitam real crescimento da nossa comunidade científica dentro da ciência mundial. A qualidade da nossa produção científica já é fato; precisamos minimizar as dificuldades que ainda temos de divulgar efetivamente nossa melhor ciência. Este deve ser um trabalho conjunto dos nossos periódicos científicos nacionais.

Entre as ações do ABC Cardiol nesta direção estão a modernização do portal digital do periódico e utilização de ferramentas digitais modernas. Entre elas ferramentas que sugiram artigos semelhantes em outros periódicos quando uma busca é realizada em seu portal digital, com foco nos periódicos nacionais da família cardiovascular. As oportunidades são muitas e temos que trabalhar para aproveitá-las integralmente.

Referências

1. Rochitte CE. Fator de Impacto JCR recém-divulgado mostra aumento forte e estável para a ABC - Cardiol - 1.679 - Um Novo Registro Histórico. *Arq Bras Cardiol.* 2019;113(1):1-4.
2. Rochitte CE, Quadros AS, Sousa AG, Ladeira AM, Brand. o AA, Lorenzo A, et al. Arquivos Brasileiros de Cardiologia (ABC Cardiol) e a nova classificação
3. Andrade PB. Uma ilustre e bem-vinda ajuda. *J Transcat Interven.* 2020;28:1 [eA202001]. <https://doi.org/10.31160/JOTCI202028A202001>

Qualis da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). *Arq Bras Cardiol.* 2019;113(3):333-4.



Segurança da Ablação por Cateter de Fibrilação Atrial sob Uso Ininterrupto de Rivaroxabana

Safety of Catheter Ablation of Atrial Fibrillation Under Uninterrupted Rivaroxaban Use

Márcio Augusto Silva,¹ Guilherme Muller de Campos Futuro, Erick Sessa Merçon, Deborah Vasconcelos, Rovana Silva Agrizzi, Jorge Elias Neto,² Ricardo Kuniyoshi
Vitória Apart Hospital, Serra, ES – Brasil

Resumo

Fundamento: A ablação de fibrilação atrial (FA) sob uso ininterrupto de varfarina é segura e recomendada por especialistas. Entretanto, há controvérsia quanto aos anticoagulantes orais de ação direta para o mesmo fim.

Objetivo: Avaliar a segurança em realizar ablação de FA sob anticoagulação ininterrupta com rivaroxabana.

Métodos: Uma série de 130 pacientes foi submetida à ablação com radiofrequência da FA sob uso ininterrupto de rivaroxabana (grupo RIV) e comparada a um grupo-controle de 110 pacientes que a fizeram sob uso ininterrupto de varfarina (grupo VRF) e relação normatizada internacional (RNI) terapêutica. Analisamos morte, taxas de eventos tromboembólicos, de sangramentos maiores e menores, níveis do tempo de coagulação ativado (TCA) e dose de heparina no procedimento. O protocolo da ablação consistiu basicamente em isolamento circunferencial das veias pulmonares guiado por mapeamento eletroanatômico. Significância estatística de 5% foi adotada.

Resultados: As características clínicas dos grupos foram semelhantes e a FA paroxística mais frequente (63% e 59%, grupos RIV e VRF). Um evento tromboembólico ocorreu no grupo RIV. Foram três pacientes com sangramentos maiores (RIV = 1 e VRF = 2; $p = 0,5$); nenhum óbito. A RNI basal foi maior no grupo VRF ($2,5$ vs. $1,2 \pm 0,02$; $p < 0,0001$), com níveis de TCA basal semelhantes ($123,7 \pm 3$ vs. 118 ± 4 ; $p = 0,34$). Maior dose de heparina venosa foi utilizada no grupo RIV (9.414 ± 199 vs. 6.019 ± 185 UI; $p < 0,0001$) para manter níveis médios de TCA semelhantes durante o procedimento (350 ± 3 vs. $348,9 \pm 4$; $p = 0,79$).

Conclusão: Na população estudada, a ablação de FA sob rivaroxabana ininterrupta teve segurança equivalente à varfarina ininterrupta, com RNI terapêutica. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(3):435-442)

Palavras-chave: Ablação por Cateter/métodos; Fibrilação Atrial; Rivaroxabana/uso terapêutico; Anticoagulantes/uso terapêutico; Anticoagulantes/efeitos adversos.

Abstract

Background: Atrial fibrillation (AF) ablation under uninterrupted warfarin use is safe and recommended by experts. However, there is some controversy regarding direct-acting oral anticoagulants for the same purpose.

Objective: To evaluate the safety of AF ablation under uninterrupted anticoagulation with rivaroxaban.

Methods: A series of 130 patients underwent AF radiofrequency ablation under uninterrupted rivaroxaban use (RIV group) and was compared to a control group of 110 patients under uninterrupted warfarin use (WFR group) and therapeutic International Normalized Ratio (INR). We analyzed death, rates of thromboembolic events, major and minor bleedings, activated clotting time (ACT) levels, and heparin dose in the procedure. The ablation protocol basically consisted of circumferential isolation of the pulmonary veins guided by electroanatomic mapping. It was adopted a statistical significance of 5%.

Results: The clinical characteristics of the groups were similar, and the paroxysmal AF was the most frequent type (63% and 59%, RIV and WFR groups). A thromboembolic event occurred in the RIV group. There were 3 patients with major bleeding (RIV = 1 and WFR = 2; $p = 0.5$); no deaths. Basal INR was higher in the WFR group (2.5 vs. 1.2 ± 0.02 ; $p < 0.0001$), with similar basal ACT levels (123.7 ± 3 vs. 118 ± 4 ; $p = 0, 34$). A higher dose of venous heparin was used in the RIV group ($9,414 \pm 199$ vs. $6,019 \pm 185$ IU; $p < 0.0001$) to maintain similar mean ACT levels during the procedure (350 ± 3 vs. 348.9 ± 4 ; $p = 0.79$).

Conclusion: In the study population, AF ablation under uninterrupted rivaroxaban showed a safety profile that was equivalent to uninterrupted warfarin use with therapeutic INR. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(3):435-442)

Keywords: Catheter Ablation/methods; Atrial Fibrillation; Rivaroxaban /therapeutic use; Anticoagulants/therapeutic use; Anticoagulants/adverse effects.

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

Correspondência: Márcio Augusto Silva •

Vitória Apart Hospital – Cardiologia - Rodovia BR 101 Norte Km 2. CEP 29161-001, Boa Vista, Serra, ES – Brasil

E-mail: masilva.cardio@gmail.com

Artigo recebido em 01/12/2018, revisado em 29/03/2019, aceito em 15/05/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20180386>

Introdução

A ablação por cateter é terapia bem estabelecida para pacientes com fibrilação atrial (FA), particularmente nos casos sintomáticos em que houve falha no controle com fármaco antiarrítmico. Sua técnica principal consiste no isolamento elétrico das veias pulmonares (VP), através de aplicações de radiofrequência (RF) ou crioterapia na porção atrial dos óstios das VP.^{1,2} Eventos tromboembólicos (TE), principalmente o acidente vascular encefálico (AVE), estão entre as complicações mais temidas e, para evitá-las, recomenda-se a anticoagulação sistêmica endovenosa intraoperatória com heparina e o uso de anticoagulantes orais (ACO) durante o período periprocedimento.^{1,2} Entretanto, o manejo desses fármacos torna-se desafiador nesse período, pois complicações hemorrágicas podem ocorrer, especialmente hemopericárdio (tampamento cardíaco), evento potencialmente fatal se não diagnosticado e abordado a tempo.

Estudos clínicos multicêntricos demonstraram que o uso contínuo da varfarina durante tais procedimentos, mantendo a relação normatizada internacional (RNI) em níveis terapêuticos, reduziu significativamente as taxas de complicações hemorrágicas e eventos TE quando comparado à estratégia anterior, que consistia na sua suspensão e na “ponte” com heparina não fracionada.^{3,4} Com o advento dos ACO de ação direta (DOAC), não dependentes da vitamina K, o uso de varfarina tornou-se cada vez mais restrito. Estudos clínicos de grande impacto demonstraram perfil mais seguro desses fármacos em relação à varfarina na prevenção de fenômenos TE de pacientes com FA não valvar.⁵

Nos últimos anos, os DOAC vêm sendo testados no cenário da ablação da FA. Apesar de evidências sugerirem que o uso ininterrupto desses fármacos seja seguro, há controvérsia quanto à sua aplicabilidade, devido ao temor de complicações hemorrágicas na vigência de medicamentos que, até então, não continham agente reversor direto. A rivaroxabana, inibidora do fator Xa, foi um dos fármacos (DOAC) mais testados de forma ininterrupta e a primeira a mostrar resultados satisfatórios em estudo clínico randomizado.⁶

Em nosso serviço, iniciamos a ablação sob uso ininterrupto de RIV em meados de 2016, após longa experiência com varfarina ininterrupta (ablação com RNI terapêutica). Esse estudo teve como objetivo avaliar a segurança em realizar a ablação com RF da FA, sob uso ininterrupto de rivaroxabana.

Métodos

Desenho do estudo

Trata-se de estudo retrospectivo, em que uma série consecutiva de 130 pacientes foi submetida à primeira sessão de ablação com RF (janeiro/2016 a outubro/2018) para tratamento de FA sob uso ininterrupto de rivaroxabana (grupo RIV) e comparada a um grupo-controle, composto por 110 pacientes submetidos a procedimentos semelhantes (outubro/2010 a março/2017) sob uso contínuo de varfarina (grupo VRF), que apresentavam RNI entre 2 e 3,5 na véspera do procedimento. Foram excluídos desse estudo os pacientes que apresentavam RNI fora da faixa terapêutica especificada,

no grupo VRF, e pacientes que usavam outros anticoagulantes ou fizeram a ablação com interrupção do ACO (Figura 1). Os desfechos primários analisados foram: taxa de eventos tromboembólicos (AVE/AIT) e de sangramentos maiores, relacionados ao procedimento (até 30 dias). Com base nos critérios da International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), foram considerados sangramentos maiores: sangramentos fatais; sangramentos sintomáticos que atingiram áreas críticas ou órgãos; que ocasionaram queda > 2g/dL ou necessitaram de reposição de hemoderivados.⁷ Desfechos secundários foram taxas de sangramentos menores e parâmetros relacionados com anticoagulação intraoperatória, como níveis médios do tempo de coagulação ativado (TCA) no procedimento e doses de heparina necessárias para mantê-los na meta definida (entre 300 e 400 segundos). Todos os dados foram coletados na admissão hospitalar e armazenados em banco de dados próprio do serviço. Todos os pacientes submeteram-se à consulta pré-anestésica e assinaram termo de consentimento para o procedimento.

Protocolos de anticoagulação (pré e pós-operatório)

No grupo RIV, os pacientes receberam rivaroxabana em dose única após o jantar, 20 mg ou 15 mg, conforme *clearance* de creatinina, maior que 50 mL/min/m² ou inferior, respectivamente, durante 3 ou mais semanas antes do procedimento. A última dose foi feita na noite anterior ao procedimento e dose seguinte no mesmo dia, ao menos 4 horas após retirada das bainhas e avaliação médica.

No grupo-controle, os pacientes receberam varfarina oral em jejum, para manter RNI entre 2 e 3,5, por no mínimo 3 semanas antes do procedimento. A RNI foi verificada na véspera do procedimento. A primeira dose após a ablação foi feita no mesmo dia ou no dia seguinte, dependendo de nova dosagem de RNI e da avaliação médica.

Todos os pacientes foram submetidos ao ecocardiograma transesofágico (EcoTE) no dia anterior ao procedimento, para exclusão de trombos intracavitários. O pós-operatório (PO) imediato (primeiras 12 horas) foi feito em unidade de terapia intensiva (UTI) cardiológica.

Procedimento

Os procedimentos foram realizados sob anestesia geral, após jejum de 8 horas. A suspensão de fármacos antiarrítmicos foi decidida individualmente, com base no quadro clínico. Como rotina, foram monitorados eletrocardiograma, pressão arterial não invasiva e temperatura esofágica.

Os procedimentos consistiram em isolamento circunferencial ipsilateral e antral das VP guiados por mapeamento eletroanatômico (Sistema Ensite/NAVX, versões 4.1 e 5.0 – St. Jude Medical/Abbott) e fluoroscopia portátil, em ambos os grupos. Técnicas adicionais de ablação, como ablação linear e eletrogramas atriais complexos fracionados (“CFAE”; do inglês, *complex fragmented atrial electrograms*), foram realizadas em alguns casos, de acordo com a preferência do operador, geralmente em casos de FA persistente e persistente de longa duração. Ablação do istmo cavotricuspídeo (ICT) foi realizada sempre que houvesse registro eletrocardiográfico de *flutter* atrial típico ou que este ocorresse (espontaneamente ou não)

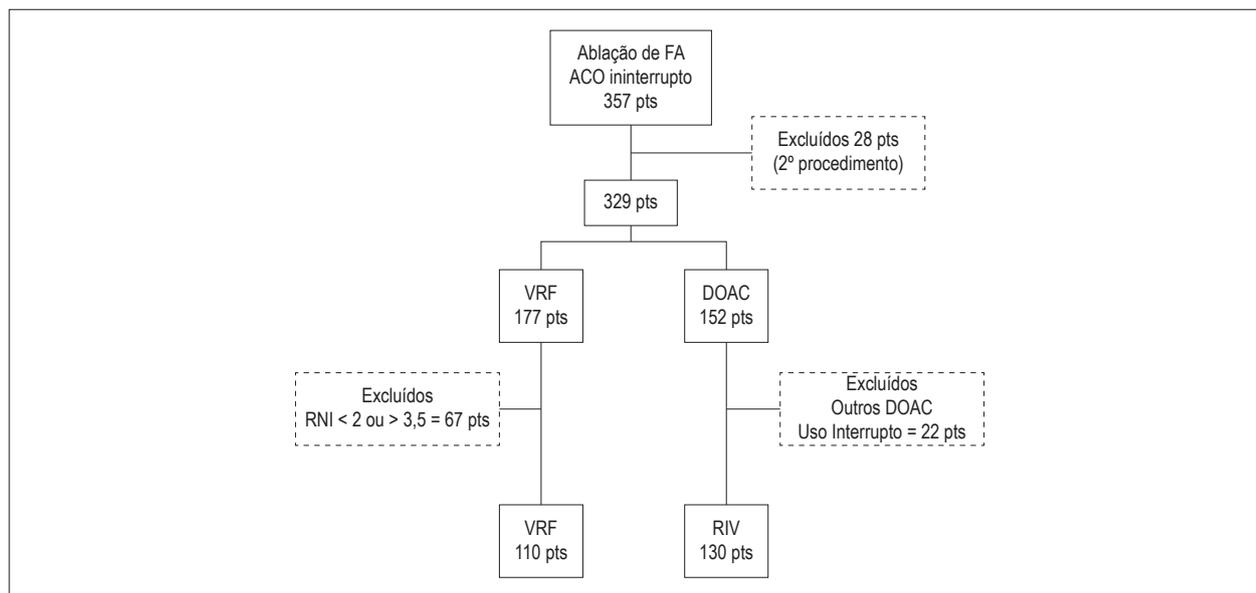


Figura 1 – Fluxograma do estudo. ACO: anticoagulante oral; VRF: varfarina; DOAC: anticoagulantes orais de ação direta; RIV: rivaroxabana; RNI: relação normalizada internacional.

durante o procedimento. O protocolo padrão consistiu em três punções femorais à direita, não guiadas por ultrassom; cateter decapolar deflectível posicionado em seio coronariano, através de introdutor valvado 7F e duas punções transeptais, realizadas somente com auxílio de fluoroscopia. Cateteres circulares decapolares ou duodecapolares foram utilizados em bainha convencional SL1 (Swartz™; St. Jude Medical/Abbott) para mapeamento de AE/VP e cateter irrigado para ablação (sem ou com sensor de contato) em bainha SL1 ou bainha deflectível (Agilis™; St. Jude Medical/Abbott). As aplicações de RF foram limitadas à potência de 20 a 25 W na parede posterior e 30 a 35 W nas demais paredes e monitoradas por curva de impedância, temperatura esofágica e força de contato (quando disponível). Os critérios para interrupção de uma aplicação de RF foram: aumento súbito da impedância, temperatura esofágica atingindo 37,5°C e força de contato maior que 40 g. As aplicações de RF foram realizadas de forma contínua, com o objetivo de preencher toda a circunferência dos antros das VP (Figura 2). Consideramos isolamento completo das VP o desaparecimento completo dos eletrogramas no cateter circular posicionado na sua porção mais proximal (bloqueio de entrada) e também a demonstração de dissociação elétrica entre VP e AE, através de estimulação programada do mesmo cateter circular (bloqueio de saída). Teste com adenosina (12 mg) foi realizado após 20 minutos de constatado o isolamento completo das VP e aplicações adicionais realizadas, caso houvesse reconexão VP-AE.

Anticoagulação no procedimento

Antes das punções transeptais, as bainhas e a agulha transeptal foram lavadas com solução salina, contendo 50 UI/mL de heparina, e o TCA basal foi aferido. A primeira dose de heparina (dose de ataque) foi administrada imediatamente após a primeira punção transeptal (diretamente na bainha), sendo 100 UI/Kg no grupo RIV e 50 UI/Kg no grupo VRF (dose máxima

de 10.000 UI); a dose reduzida no grupo-controle baseou-se em experiência prévia do grupo e em dados de literatura.⁸⁻¹⁰ A partir de então, o TCA foi aferido sistematicamente a cada 30 minutos, com o objetivo de permanecer entre 300 e 400 segundos. Doses adicionais de heparina endovenosa foram feitas sempre que o TCA estivesse abaixo de 300 segundos, calculadas de acordo com fórmula elaborada e testada pelo grupo.¹¹

$$\text{Grupo RIV: } \rightarrow \text{dose Hep (UI)} = \frac{\text{Peso (Kg)} \times \text{Ic}^*}{2}$$

$$\text{Grupo VRF: } \rightarrow \text{dose Hep (UI)} = \frac{\text{Peso (Kg)} \times \text{Ic}^*}{3}$$

*Ic = índice de correção

TCA (seg)	Ic*
150 – 200	75
201 – 250	50
251 – 300	25
> 301	0

A retirada das bainhas foi realizada ainda em sala, após infusão de sulfato de protamina (5.000 UI).

Análise estatística

Os dados referentes a todas as variáveis foram avaliados quanto à normalidade através de histograma e teste de D'Agostino & Pearson. As variáveis contínuas foram descritas como média e desvio padrão e comparadas utilizando-se teste-T Student não pareado, exceto para a variável "RNI basal" (dados avaliados como "não normais"), que foi comparada através de

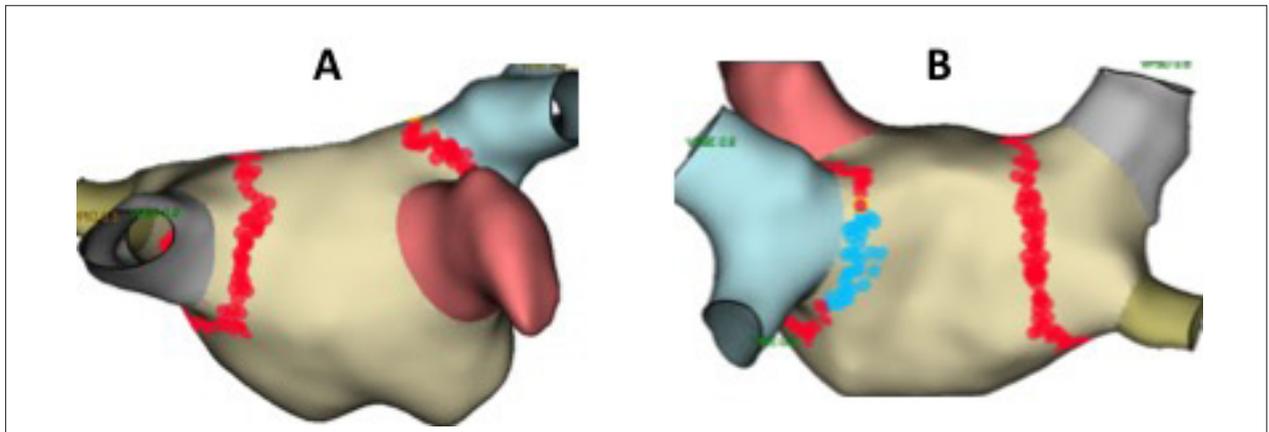


Figura 2 – Aplicações de radiofrequência. Imagens geradas pela reconstrução geométrica do átrio esquerdo por meio de sistema de mapeamento eletroanatômico (EnSite/NAVX – St. Jude Medical/Abbott). A. Visão anterior. Pontos em vermelho demarcando as aplicações de radiofrequência. B. Visão posterior. Pontos em azul demarcando locais de aplicações de radiofrequência em que houve aumento de temperatura esofágiana.

teste de Mann-Whitney. As variáveis categóricas foram descritas por número absoluto e porcentagens em relação à amostra, sendo comparadas utilizando-se o teste exato de Fischer. O nível de significância estatística foi de 5%. Foi utilizado *GraphPad Prism 7.0e Software* para análise estatística.

Resultados

As características clínicas dos grupos foram semelhantes, incluindo escore de CHA_2DS_2 -VASC, presença de cardiopatia estrutural e predomínio de FA paroxística. Ao fim do procedimento, foi comprovado isolamento de 100% das VP em ambos os grupos. O percentual de pacientes que receberam ablação linear do AE e do ICT foi semelhante, mas a ablação de “CFAE” foi mais frequente no grupo VRF, provavelmente pelo abandono progressivo dessa técnica nos últimos anos. Não houve diferença estatisticamente significativa em relação ao tempo total do procedimento (Tabela 1).

De acordo com o protocolo descrito, nenhum paciente apresentou trombo intracavitário no EcoTE da véspera do procedimento. Vale destacar que nenhum paciente foi excluído desse estudo por apresentar trombo em AE.

Não houve óbitos.

Desfechos primários: Um paciente apresentou AVE isquêmico relacionado ao procedimento, no grupo RIV, evoluindo com discreta disartria no PO imediato, com resolução espontânea em cerca de 48 horas, sem mais sequelas (Figura 3). Esse paciente apresentava FA paroxística, sem cardiopatia estrutural ou fatores de risco para eventos TE (CHA_2DS_2 -VASC = 0).

Nenhum evento tromboembólico ocorreu no grupo VRF. Sangramento maior ocorreu em dois pacientes do grupo VRF: 1 hemopericárdio, com tamponamento cardíaco, e 1 grande hematoma em sítio de punção femoral. O primeiro caso foi controlado por pericardiocentese, reposição volêmica e administração de sulfato de protamina. O segundo caso requereu transfusão de hemoderivados e maior tempo de internação hospitalar. Ambos receberam alta hospitalar, sem

outras intercorrências. Um sangramento maior – hematoma retroperitoneal – ocorreu no grupo RIV e necessitou de intervenção cirúrgica (drenagem), devido à dor incontrolável, recebendo alta sem sequelas.

Desfechos secundários: Apenas um hematoma de sítio de punção clinicamente não relevante foi observado no grupo VRF; nenhum no grupo RIV. Como já esperado, a RNI basal foi maior no grupo VRF ($2,5 \pm 0,03$ vs. $1,2 \pm 0,02$; $p < 0,0001$), porém não houve diferença no TCA basal entre os grupos VRF e RIV ($123,7 \pm 3$ vs. $118 \pm 4,2$; $p = 0,34$).

O nível médio de TCA durante o procedimento foi adequado em ambos os grupos, dentro da faixa recomendada e semelhante nos grupos RIV e VRF ($350,1 \pm 3$ vs. $348,9 \pm 4$; $p = 0,79$). Entretanto, maior dose de heparina foi utilizada no grupo RIV (9.414 ± 199 vs. 6.019 ± 185 UI; $p < 0,0001$), para manter esses níveis ideais de TCA (Figura 4).

Discussão

A ablação de FA, sob uso ininterrupto de varfarina (RNI terapêutica), foi durante muito tempo a estratégia de anticoagulação periprocedimento mais recomendada para prevenção de eventos TE, principalmente AVE.¹² Estudos, em sua maioria observacionais, reportaram baixos índices de AVE e complicações hemorrágicas com essa estratégia. Contudo, na prática, assim como no uso clínico da varfarina, há dificuldade em manter a RNI na faixa terapêutica de forma estável no período periprocedimento, fazendo com que pacientes corram riscos tromboembólicos¹³ ou tenham seus procedimentos suspensos.

Os resultados clínicos favoráveis dos DOAC³ incentivaram sua utilização no cenário da ablação da FA em todo o mundo, mesmo antes da publicação de maiores evidências científicas. Diferentemente do uso clínico, o efeito anticoagulante desses fármacos ainda não havia sido testado em uma situação trombogênica distinta, relacionada com a presença de bainhas e cateteres no AE e lesões endocárdicas causadas pela RF. Os resultados iniciais da dabigatrana como fármaco anticoagulante no período da ablação da FA foram desfavoráveis, com maiores taxas de complicações

Tabela 1 – Características dos grupos

	Rivaroxabana	Varfarina	p
N	130	110	-
Idade (anos)	57,8 ± 1	60,6 ± 1	0,055
Sexo masculino	96 (73,8%)	86 (78%)	0,45
IMC	28,3 ± 0,3	28,6 ± 0,4	0,51
Cardiopatía	28 (21%)	21 (19%)	0,74
CHA ₂ DS ₂ -VASC	1,32 ± 0,1	1,23 ± 0,1	0,38
FA paroxística	82 (63%)	65 (59%)	0,59
FEVE (%)	62,26 ± 0,6	65,5 ± 0,6	0,16
DD AE (mm)	42 ± 0,6	41,7 ± 0,7	0,81
VP Isoladas (%)	100	100	1
Ablação linear	14 (10,8%)	26 (23%)	0,009
CFAE	4 (3%)	21 (19%)	< 0,0001
ICT	35 (26,9%)	37 (33,6%)	0,26

IMC: índice de massa corporal; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DDAE: diâmetro diastólico do átrio esquerdo; VP: veias pulmonares; CFAE: eletrogramas atriais complexos fracionados (complex fragmented atrial electrograms); ICT: istmo cavotricúspideo.

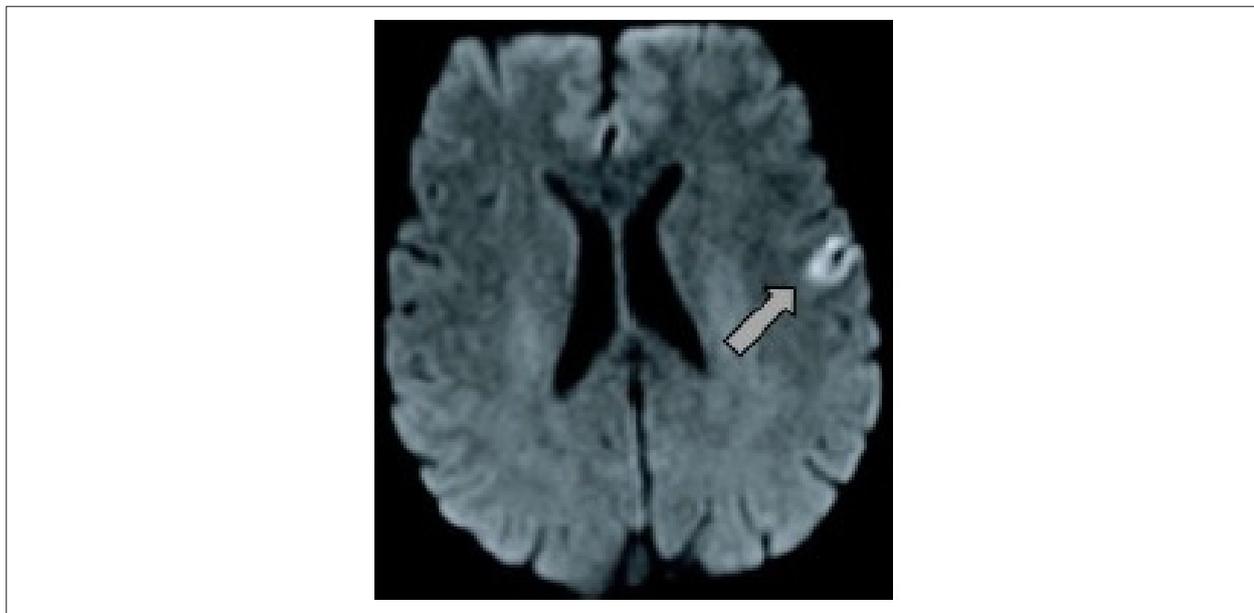


Figura 3 – Acidente vascular encefálico (AVE). Ressonância magnética do cérebro de paciente vítima de AVE – lesão hiperintensa em sequência Flair na topografia do giro central à esquerda, compatível com isquemia aguda.

hemorrágicas e embólicas.¹⁴ Entretanto, suspeitou-se que a suspensão do fármaco por 24 a 48 horas antes do procedimento (uso interrompido) possa ter influenciado nos resultados desse estudo.

A rivaroxabana foi comparada com a varfarina, dessa vez sem interrupção do DOAC, em um estudo prospectivo e multicêntrico, que envolveu 642 pacientes. Os pacientes (CHA₂DS₂-VASC=2/FA parox = 50%) tomavam a última dose de rivaroxabana na noite anterior ao procedimento, garantindo que este fosse realizado dentro da janela terapêutica do fármaco, e não houve diferença significativa

em relação às complicações embólicas e hemorrágicas.¹⁵ Os DOAC na ablação da FA foram testados em estudos multicêntricos e randomizados.^{6,16-18} No Venture-AF Trial, primeiro *trial* randomizado comparando um DOAC (rivaroxabana) de forma ininterrupta à varfarina na ablação de FA, a taxa de eventos TE ou hemorrágicos foi baixa, similar entre os grupos;⁶ no RE-CIRCUIT Trial, o uso da dabigatrana resultou em menos complicações hemorrágicas que a varfarina (1,6% vs. 6,9%; p < 0,001).¹⁶ No AXAFA-AFNET 5 foram 674 pacientes randomizados para ablação sob uso contínuo de apixabana ou varfarina. O desfecho combinado

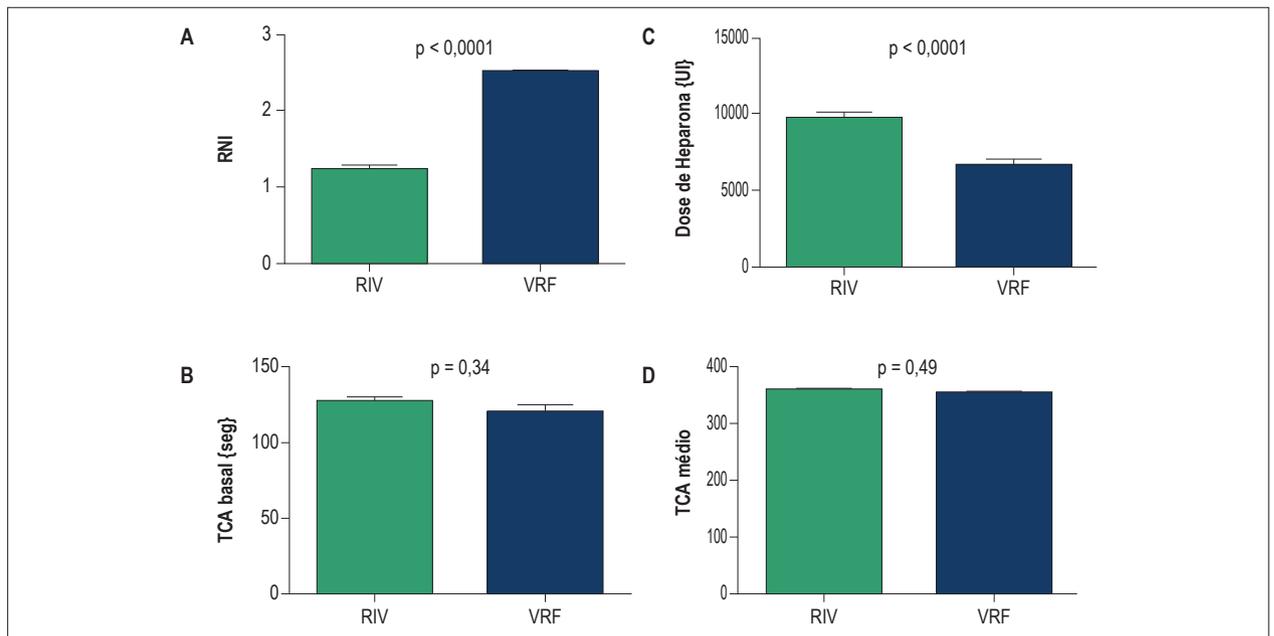


Figura 4 – Resultados: desfechos secundários relacionados ao monitoramento dos níveis de anticoagulação. A. Relação normalizada internacional (RNI) pré-operatória. B. Tempo de coagulação ativado (TCA) basal, aferido após a primeira punção venosa. C. Dose média de heparina endovenosa utilizada durante todo o procedimento. D. TCA médio durante o procedimento.

de morte, AVE ou sangramento foi semelhante (22/318 pts vs. 23/315 pts; $p = 0,0002$ para não inferioridade). A ressonância magnética encefálica, após o procedimento, evidenciou taxas semelhantes de lesões isquêmicas cerebrais “silenciosas”.¹⁷ No AEIOU trial, Reynolds MR et al. descreveram taxas semelhantes de sangramentos e nenhum AVE em três grupos – edoxabana ininterrupta, interrompida (suspensão de uma dose) e varfarina.¹⁸

Metanálise que incluiu 7.400 pts de 15 estudos observacionais e 1 randomizado reportou tendência a menor taxa de eventos TE nos pacientes que receberam rivaroxabana em relação à varfarina ($p = 0,052$), com complicações hemorrágicas semelhantes (1,15% vs. 1,66%; $p = 0,23$).¹⁹ Sawhney V et al. compararam os DOAC (64% rivaroxabana) à varfarina, ininterruptos em 1.884 procedimentos de ablação de FA e não encontraram diferença entre os grupos em relação ao desfecho primário, composto por morte, TE ou sangramentos maiores (2,2% vs. 1,4%; $p = 0,2$).²⁰ Com esses resultados, agora mais consistentes, a ablação por cateter da FA sob uso ininterrupto de varfarina, dabigatrana ou rivaroxabana passou a ter recomendação classe I no último consenso de especialistas (HRS, EHRA, ECAS, APHRS, SOLAECE), publicado em 2017.¹

Em nosso serviço, que conta com uma experiência de 14 anos em ablação de FA, com atuais 50 a 100 procedimentos/ano, após longo período utilizando varfarina ininterrupta (RNI terapêutica) para ablação de FA, elegemos a rivaroxabana como alternativa, com base nos resultados iniciais apresentados, na maior adaptação à rotina, ao protocolo pré-operatório do grupo e à farmacocinética do fármaco. A dose tomada à noite possibilitou que o procedimento fosse realizado no

dia seguinte, com o paciente dentro da janela terapêutica do fármaco e, ao mesmo tempo, fora do seu pico de ação. Além disso, a dose seguinte, a ser tomada no dia da ablação, seria feita após algumas horas do fim do procedimento, tempo hábil para observarmos complicações. As baixas taxas gerais de eventos adversos que reportamos em ambos os grupos foram concordantes com resultados de literatura já citados. Chamou nossa atenção a baixa taxa de eventos hemorrágicos no grupo RIV, mesmo aqueles relacionados ao acesso venoso, realizado por punção convencional, sem auxílio de ultrassom (US). Essa ferramenta tem sido utilizada para guiar punções venosas em pacientes sob uso de anticoagulantes. Dados de metanálise (quatro estudos observacionais) demonstraram redução de 60% e 66% nas taxas de complicações vasculares maiores e menores, respectivamente, com o uso de US.²¹ Entretanto, estudos randomizados ainda não confirmaram esses dados. Yamada et al. randomizaram 320 pacientes para punções guiadas ou não por US (Ultra-Fast Trial); relataram menor tempo para punção, menor uso de fluoroscopia, menos punções arteriais inadvertidas e dor local no pós-operatório quando utilizado o US, porém sem diferença significativa quanto às complicações maiores (vasculares).²² Na casuística apresentada, devemos considerar que a abordagem do nosso grupo nos acessos – apenas três punções femorais, sem punções jugulares ou ecocardiograma intracardíaco (introdutores mais calibrosos) – possa ter contribuído para baixos índices de complicações vasculares. Também não podemos descartar que o método com US, se utilizado para guiar as punções, teria evitado tais complicações. Por outro lado, AVE isquêmico ocorreu em um paciente desse grupo, fato que não havia sido observado com a varfarina em toda a experiência do grupo. Consideramos o evento como ocasional,

visto que, estatisticamente, corresponde às taxas reportadas na literatura. O principal receio em se utilizar rivaroxabana é a falta de “antídoto” direto em caso de complicações hemorrágicas, em especial o tamponamento cardíaco, evento potencialmente letal se não tratado rapidamente. Este estudo não nos permitiu avaliar essa situação de risco, pois nenhum tamponamento cardíaco ocorreu. Nos estudos com DOAC disponíveis até então, apesar de alguns relatarem maior drenagem em casos de tamponamento cardíaco, não houve diferenças significativas no manejo dessas complicações ou na mortalidade, comparando-se com a varfarina. No J-CARAF (registro japonês em ablação de FA), ao contrário, houve menor taxa de derrames pericárdicos que necessitaram drenagem com DOAC do que com a varfarina ($p < 0,05$).²³

Em geral, nas situações de sangramentos maiores, com varfarina ou DOAC, recomendam-se medidas de suporte (reposição salina e fármacos vasoativos), reversão da heparina (sulfato de protamina), uso eventual de complexo protombínico ou fator VII e drenagem imediata por pericardiocentese, devendo o serviço estar preparado para a abordagem imediata dessas intercorrências. Certamente, a disponibilidade de agente reversor direto traria maior sensação de segurança ao procedimento, mas há de se considerar o risco potencial de complicações tromboembólicas ao se reverter completamente a anticoagulação após extensas aplicações de RF no endocárdio atrial esquerdo. No RE-CIRCUIT *trial*, as complicações hemorrágicas com a dabigatrana foram tratadas sem o uso do agente reversor direto específico, o idarucizumab, apesar de sua disponibilidade nos centros envolvidos no estudo.¹⁶ É consenso que, independentemente da estratégia de anticoagulação periprocedimento eleita, heparina endovenosa deve ser administrada antes ou imediatamente depois da primeira punção transeptal, em doses que mantenham níveis de TCA entre 300 e 400 segundos.^{1,12} Estudos anteriores mostraram que pacientes em uso contínuo de varfarina atingem níveis-alvo de TCA mais rapidamente e com menores doses de heparina, quando comparados aos que fizeram transição com heparina não fracionada para a ablação.⁸⁻¹⁰ No caso de uso ininterrupto de DOAC para ablação, estudos mais recentes reportam que doses maiores de heparina são necessárias.⁹ Devido a esses dados, usamos uma dose de ataque e doses adicionais (fórmula descrita anteriormente) de heparina nos pacientes do grupo VRF. Nossos achados mostraram que, assim como ocorreu com a enoxaparina, pacientes em uso de rivaroxabana receberam maiores doses de heparina para alcançar níveis adequados de TCA, quando comparados aos que usavam varfarina ininterrupta. A reposição de heparina bem controlada nesses pacientes, utilizando a fórmula descrita previamente testada no grupo, evitou também grandes extrapolações nos níveis de TCA (acima de 400 segundos), o que pode ter influenciado na baixa incidência de eventos hemorrágicos.

Limitações do estudo

Podemos considerar como limitações potenciais: (1) estudo retrospectivo, não randomizado; (2) ao contrário do grupo VAR, a RNI basal no grupo RIV não foi necessariamente coletada no dia anterior ao procedimento, mas de maneira aleatória nas semanas ou dias que o antecederam; entretanto, essa consideração talvez não tenha impacto, devido à pouca influência dos DOAC na RNI. (3) O fato de não ter havido tamponamento cardíaco no grupo RIV nos impossibilitou concluir sobre a gravidade dessa complicação hemorrágica nesse grupo de pacientes ou comparar sua abordagem ao grupo-controle. (4) Em relação a eventos isquêmicos cerebrais, o estudo limitou-se a dados clínicos, não sendo feito estudo de imagem de rotina para investigação de lesões isquêmicas ditas silenciosas, já descritas nesses procedimentos.

Conclusão

A ablação com radiofrequência da fibrilação atrial sob uso ininterrupto de rivaroxabana foi segura com baixos índices de complicações tromboembólicas ou hemorrágicas, quando comparada à estratégia convencional de anticoagulação com varfarina ininterrupta.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Silva MA, Elias Neto J, Kuniyoshi R; Obtenção de dados: Silva MA, Futuro GMC, Merçon ES, Vasconcelos D, Agrizzi RS, Elias Neto J, Kuniyoshi R; Análise e interpretação dos dados e Análise estatística: Silva MA; Redação do manuscrito: Silva MA, Elias Neto J; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Futuro GMC, Merçon ES, Elias Neto J.

Potencial conflito de interesses

Márcio Augusto Silva - Auxílio à participação em cursos e congressos pelas empresas Bayer e Daiichi Sankyo e palestras remuneradas pelas empresas Bayer e Daiichi Sankyo. Jorge Elias Neto - Auxílio à participação em cursos e congressos pela empresa Bayer. Ricardo Kuniyoshi - Auxílio à participação em cursos e congressos pela empresa Bayer.

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. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim YH, Saad EB, Aguinaga L, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRs/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Executive summary. *Heart Rhythm*. 2017;14(10):e445-94.
2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace*. 2016;18(11):1609-78.
3. Di Biase L, Burkhardt JD, Santangeli P, Mohanty P, Sanchez JE, Horton R, et al. Periprocedural stroke and bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation with different anticoagulation management: results from the role of Coumadin in preventing thromboembolism in atrial fibrillation (AF) patients undergoing catheter ablation (COMPARE) Randomized Trial. *Circulation*. 2014;129(25):2638-44.
4. Santangeli P, Di Biase L, Horton R, Burkhardt JD, Sanchez J, Al-Ahmad A, et al. Ablation of atrial fibrillation under therapeutic warfarin reduces periprocedural complications evidence from a meta-analysis. *Circulation: Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5(2):302-11.
5. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383(9921):955-62.
6. Cappato R, Marchlinski FE, Hohnloser SH, Naccarelli GV, Xiang J, Wilber DJ, et al. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2015;36(28):1805-11.
7. Schulman S, Kearon C, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antithrombotic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2005;3(4):692-4.
8. Gautam S, John RM, Stevenson WG, Jain R, Epstein LM, Tedrow U, et al. Effect of therapeutic INR on activated clotting times, heparin dosage, and bleeding risk during ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22(3):248-54.
9. Bassiouny M, Saliba W, Rickard J, Shao M, Sey A, Diab M, et al. Use of dabigatran for peri-procedural anticoagulation in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6(3):460-6.
10. Yamaji H, Murakami T, Hina K, Higashiya S, Kawamura H, Murakami M, et al. Adequate initial heparin dosage for atrial fibrillation ablation in patients receiving non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Clin Drug Investig*. 2016;36(10):837-48.
11. Silva MA, Elias Neto J, Merçon ES, Futuro G, Kuniyoshi R. Ablação por cateter da FA sob uso ininterrupto de rivaroxabana ("abstract"). *Arq Brasil Cardiol*. 2017; 109(Suppl 2):27.
12. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen SA, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design: a report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. Developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a registered branch of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); and in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRs), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed by the governing bodies of the American College of Cardiology Foundation, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, the Asia Pacific Heart Rhythm Society, and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm*. 2012;9(4):632-96.
13. Di Biase L, Gaita F, Toso E, Santangeli P, Mohanty P, Rutledge N, et al. Does periprocedural anticoagulation management of atrial fibrillation affect the prevalence of silent thromboembolic lesion detected by diffusion cerebral magnetic resonance imaging in patients undergoing radiofrequency atrial fibrillation ablation with open irrigated catheters? Results from a prospective multicenter study. *Heart Rhythm*. 2014;11(5):791-8.
14. Lakkireddy D, Reddy YM, Di Biase L, Vanga SR, Santangeli P, Swarup V, et al. Feasibility and safety of dabigatran versus warfarin for periprocedural anticoagulation in patients undergoing radiofrequency ablation for atrial fibrillation: results from a multicenter prospective registry. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(13):1168-74.
15. Lakkireddy D, Reddy YM, Di Biase L, Vallakati A, Mansour MC, Santangeli P, et al. Feasibility and safety of uninterrupted rivaroxaban for periprocedural anticoagulation in patients undergoing radiofrequency ablation for atrial fibrillation: results from a multicenter prospective registry. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(10):982-8.
16. Calkins H, Willems S, Gerstenfeld EP, Verma A, Schilling R, Hohnloser SH, et al. Uninterrupted Dabigatran versus Warfarin for Ablation in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;376(17):1627-36.
17. Kirchhof P, Haeusler KG, Blank B, De Bono J, Callans D, Elvan A, et al. Apixaban in patients at risk of stroke undergoing atrial fibrillation ablation. *Eur Heart J*. 2018;39(32):2942-55.
18. Reynolds MR, Allison JS, Natale A, Weisberg IL, Ellenbogen KA, Richards M, et al. A prospective randomized trial of apixaban dosing during atrial fibrillation ablation. The AEIOU Trial. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018;4(5):580-88.
19. Vamos M, Cappato R, Marchlinski FE, Natale A, Hohnloser SH. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with vitamin K antagonists for periprocedural anticoagulation in catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2016;18(12):1787-94.
20. Sawhney V, Shaukat M, Volkova E, Jones N, Providencia R, Honarbakhsh S, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation on uninterrupted direct oral anticoagulants: a safe approach. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2018 May 16; [Epub ahead of print]. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/pace.13370>.
21. Sobolev M, Shiloh AL, Di Biase L, Slovut DP. Ultrasound-guided cannulation of the femoral vein in electrophysiological procedures: a systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2017;19(5):850-5.
22. Yamagata K, Wichterle D, Roubicek T, Jarkovisky P, Sato Y, Kogure T, et al. Ultrasound-guided versus conventional femoral vein puncture for catheter ablation of atrial fibrillation: a multicenter randomized efficacy and safety trial (ULTRA-FAST trial). *Europace*. 2018;20(7):1107-14.
23. Murakawa Y, Nogami A, Shoda M, Inoue K, Naito S, Kumagai K, et al. Nationwide survey of catheter ablation for atrial fibrillation: the Japanese catheter ablation registry of atrial fibrillation (J-CARAF)-A report on periprocedural oral anticoagulants. *J Arrhythm*. 2015;31(1):29-32.



Anticoagulantes Orais Diretos Ininterruptos em Ablação por Cateter de Fibrilação Atrial: Pronto para a Prática Clínica

Uninterrupted Direct Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation Catheter Ablation: Ready for Prime Time

Rhanderson Cardoso¹ e André D'Ávila² 

Divisão de Cardiologia - Johns Hopkins Hospital,¹ Baltimore, Maryland - EUA

Serviço de Arritmia Cardíaca - Hospital SOS Cardio,² Florianópolis, SC - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Segurança da Ablação por Cateter de Fibrilação Atrial sob Uso Ininterrupto de Rivaroxabana

A ablação por cateter é uma estratégia eficaz, segura e bem estabelecida para alcançar o controle do ritmo em pacientes com fibrilação atrial (FA) sintomática que são ou intolerantes ou refratários ao controle do ritmo farmacológico ou que desejam evitar o uso prolongado de drogas antiarrítmicas. Historicamente, quando os antagonistas de vitamina K (AVKs) eram a única opção para a anticoagulação oral, realizava-se a ablação por cateter após a interrupção do AVK durante vários dias e uma transição (ponte) para anticoagulação subcutânea ou parenteral, tipicamente com heparina de baixo peso molecular. Tal estratégia, porém, era inconveniente e cheia de complicações hemorrágicas. Além disso, o ensaio randomizado COMPARE e estudos observacionais demonstraram que o risco tromboembólico era de 10 a 15 vezes mais alto com AVK e ponte de heparina em comparação com AVK ininterrupto.¹ Após esses resultados, o AVK ininterrupto com razão normalizada internacional (RNI) terapêutica se tornou padrão para anticoagulação periprocedural, e pacientes rotineiramente eram submetidos à ablação por cateter com RNI entre 2 e 3,5.

Essa opção, no entanto, também possui duas desvantagens importantes. A primeira é que a ablação se torna contingente ao RNI terapêutico no dia do procedimento. Um RNI supra-terapêutico pode implicar a decisão de adiar o procedimento ou administrar produtos sanguíneos, enquanto um RNI sub-terapêutico tipicamente implicaria adiar a ablação para outro dia ou requerer heparina IV até alcançar o RNI ideal. A segunda, o uso ininterrupto de AVKs entra em choque com o crescente uso de anticoagulantes orais diretos (AODs). Os eletrofisiologistas que programam ablação por cateter para pacientes sob uso de AODs devem enfrentar a seguinte decisão: (1) fazer transição para AVKs, para anticoagulação periprocedural ininterrupta ou (2) continuar AOD periprocedural.

Esta questão importante foi abordada por Silva et al.,² nesta edição de Arquivos Brasileiros de Cardiologia. Eles

comparam 130 pacientes consecutivos com FA submetidos à ablação por cateter em um único centro sob uso ininterrupto de rivaroxabana com 110 pacientes de um grupo de controle histórico que havia previamente sido submetido à ablação por cateter sob uso ininterrupto de AVK com RNI pré-procedimento entre 2 e 3,5. Sangramento maior ocorreu em 1 (0.7%) e 2 (1.8%) pacientes nos grupos rivaroxabana e AVK, respectivamente. O evento no grupo rivaroxabana foi um hematoma retroperitoneal requerendo drenagem cirúrgica, e no grupo AVK houve um caso de hematoma femoral que foi tratado de modo conservador e um de efusão pericárdica requerendo pericardiocentese. Um paciente teve um acidente vascular cerebral isquêmico no grupo rivaroxabana (0.7%), enquanto não houve eventos tromboembólicos com AVKs.

Outros estudos, incluindo ensaios randomizados com todos os quatro AODs (rivaroxabana, apixabana, edoxabana e dabigatrana), têm chegado a conclusões semelhantes. Em uma meta-análise incluindo 12 estudos e quase 5.000 pacientes tratados com AVKs ou AODs ininterruptos, a incidência de acidente vascular cerebral acidente vascular e ataque isquêmico transitório periprocedurais foi baixa, e não foi significativamente diferente entre os dois grupos (AOD 0,08%, AVK 0,16%).³ Em um sub-coorte de pacientes submetidos a imagem cerebral pós-procedimento de rotina, a incidência de eventos embólicos clinicamente silenciosos também não foi significativamente diferente entre os dois grupos (AOD 8%; AVK 9,6%; RC 0,86; IC 95% 0,42 – 1,76). Houve uma incidência menor de sangramento maior nos pacientes que receberam AODs (0,9%) do que nos anticoagulados com AVKs (2%) (RC 0,50; IC 95% 0,30 – 0,84; $p < 0,01$). Não houve diferença entre os grupos quanto à ocorrência de tamponamento pericárdico (0,7% vs. 0,8% com AODs e AVKs, respectivamente).³

Ao todo, temos aprendido várias lições do estudo de Silva et al.,² e de estudos semelhantes na literatura. Primeiramente, a incidência de acidente vascular cerebral periprocedural com uso ininterrupto de AOD é extremamente baixa, bem inferior a 1%, e semelhante à incidência com AVKs ininterruptos. Isso representa uma grande melhoria em comparação à estratégia histórica de interromper a anticoagulação oral com uma ponte de heparina, onde a incidência de eventos tromboembólicos variava de 1% a 5%.¹ Não se pode exagerar a importância desse achado. Uma baixa incidência de eventos tromboembólicos é fundamental para o tratamento da FA por ablação por cateter, que é um procedimento indicado quase exclusivamente para controlar sintomas e não com o fim de salvar vidas. Vale ressaltar que o significado clínico da embolia cerebral assintomática em pacientes submetidos à ablação por

Palavras-chave

Fibrilação Atrial; Anticoagulantes; Ablação por Cateter; Rivaroxabana/uso terapêutico.

Correspondência: André D'Ávila •

Serviço de Arritmia Cardíaca / Hospital SOS Cardio - Rodovia, SC-401, 121.

CEP 88030-000, Itacorubi, Florianópolis, SC - Brasil

E-mail: andredavila@mac.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200110>

cateter ainda não está esclarecido neste momento. Estudos futuros deverão examinar os desfechos clínicos e a função cognitiva a longo prazo nos pacientes que apresentam eventos embólicos cerebrais clinicamente silenciosos.

Em segundo lugar, a incidência de complicações hemorrágicas graves com AODs ininterruptos também é baixa e comparável, se não melhor, à incidência com AVKs ininterruptos. No presente estudo, um cálculo de potência, com alfa bilateral de 0,05 e taxa de eventos de 2,5% no grupo controle, produziria uma potência estimada de apenas 3% para detectar uma diferença de 1% nos eventos de sangramento maior entre os grupos com o tamanho da amostra de 240 pacientes. Isso, no entanto, não deve ser visto como uma limitação do estudo, mas como uma demonstração da segurança do procedimento tanto com AVKs quanto com AODs. Da mesma forma, dois grandes ensaios randomizados, o VENTURE-AF (rivaroxabana) e o RE-CIRCUIT (dabigatrana), incluindo 248 e 704 pacientes, respectivamente, reconheceram estar com potência inadequada para o desfecho primário de sangramento maior.^{4,5}

Previamente, a apreensão quanto à falta de reversibilidade dos AODs limitava a ampla aceitação dessa estratégia. Essa preocupação tem diminuído em grande parte devido ao desenvolvimento da idarucizumab e andexanet alfa, agentes de reversão para dabigatrana e inibidores de fator Xa, respectivamente. Mais importante, talvez, é o fato que a estratégia geral de AODs ininterruptos provou ser muito segura, com uma baixa incidência de eventos de sangramento maior. No RE-CIRCUIT, embora a idarucizumab estivesse disponível, não foi necessária em nenhum dos 317 pacientes submetidos à ablação por cateter sob uso de dabigatrana ininterrupta, incluindo uma dose administrada na manhã da ablação.⁵ Em uma análise conjunta de 14 pacientes com tamponamento cardíaco de 3 estudos randomizados de AODs vs. AVKs ininterruptos, todos foram submetidos à pericardiocentese; 12 receberam protamina, e 2 (no grupo AVK) receberam concentrado de complexo de protrombina. Nenhum paciente recebeu um agente de reversão direta de AOD.⁶

Eventos hemorrágicos também podem ser evitados com atenção meticulosa à hemostasia. O uso de uma sutura em oito para o fechamento venoso em pacientes totalmente anticoagulados ao final do procedimento também tem o potencial de diminuir a formação de hematoma e diminuir a duração do repouso após a ablação por cateter.⁷ Essa sutura hemostática pode evitar a necessidade de reversão da protamina, estendendo a anticoagulação terapêutica durante

as horas após o procedimento. Merece investigação futura se essa técnica reduz o risco tromboembólico (já baixo), com uma incidência aceitável de eventos hemorrágicos.

Finalmente, é importante enfatizar a distinção entre uma estratégia verdadeiramente ininterrupta, na qual o AOD é administrado durante o pré-procedimento no horário e na dose usuais, e uma estratégia minimamente interrompida alternativa, na qual o AOD é interrompido por 1 ou 2 doses antes da ablação por cateter. Em ambas estratégias, o AOD é tipicamente reiniciado no mínimo 4 horas após retirar a bainha venosa femoral. Esse é um dilema particular com agentes tomados duas vezes por dia, em que é necessário tomar uma decisão sobre a dose matinal do AOD no dia da ablação; é menos preocupante com agentes de uma dose diária, como rivaroxabana, onde a droga pode ser administrada ininterruptamente à noite antes da ablação por cateter, sem requerer uma dose matinal. No ensaio ABRIDGE-J, 504 pacientes encaminhados para ablação por cateter de FA foram randomizados para dabigatrana minimamente interrompida (evitando-se 1 ou 2 doses pré-procedimento) ou AVKs ininterruptos. Não houve eventos tromboembólicos nos 220 pacientes submetidos à ablação no grupo dabigatrana. A dabigatrana minimamente interrompida foi associada a uma menor incidência de sangramento maior (1,4%) em comparação com AVKs ininterruptos (5%).⁸ Deve-se enfatizar, no entanto, que, embora haja dados robustos e consistentes apoiando uma estratégia de AODs ininterruptos para anticoagulação em pacientes submetidos à ablação por cateter de FA, o uso de uma estratégia minimamente interrompida não foi extensivamente estudado nem diretamente comparado ao uso ininterrupto de AODs em grandes estudos randomizados.

Em conclusão, estudos têm demonstrado que a anticoagulação ininterrupta com AOD para pacientes submetidos à ablação por cateter de FA é eficaz na prevenção de eventos tromboembólicos periprocedurais (< 1%). Essa estratégia também tem um baixo risco de eventos de sangramento maior, comparável ou inferior aos eventos hemorrágicos com AVKs ininterruptos. Espera-se que estudos prospectivos na área investiguem abordagens mecânicas para minimizar eventos hemorrágicos e avaliem a eficácia e a segurança de uma estratégia minimamente interrompida de AODs. Até então, o uso ininterrupto de AODs deve prevalecer como a opção de anticoagulação preferencial para pacientes submetidos à ablação por cateter. Os autores devem ser parabenizados por sua iniciativa e pelo estudo bem conduzido.

Referências

1. Di Biase L, Burkhardt JD, Santangeli P, Mohanty P, Sanchez JE, Horton R, et al. Periprocedural stroke and bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation with different anticoagulation management: results from the Role of Coumadin in Preventing Thromboembolism in Atrial Fibrillation (AF) Patients Undergoing Catheter Ablation (COMPARE) randomized trial. *Circulation*. 2014;129(25):2638-44.
2. Silva MA, Futuro GMC, Merçon ES, Vasconcelos D, Agrizzi RS, Elias Neto J, et al. Safety of Catheter Ablation of Atrial Fibrillation Under Uninterrupted Rivaroxaban Use. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 114(3): 435-442.
3. Cardoso R, Knijnik L, Bhonsale A, Miller J, Nasi G, Rivera M, et al. An updated meta-analysis of novel oral anticoagulants versus vitamin K antagonists for uninterrupted anticoagulation in atrial fibrillation catheter ablation. *Heart Rhythm*. 2018;15(1):107-15.

Minieditorial

4. Cappato R, Marchlinski FE, Hohnloser SH, Naccarelli CV, Xiang J, Wilber DJ, et al., and Investigators V-A. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonist for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2015;36(18):1805-11.
5. Calkins H, Willems S, Gerstenfeld EP, Verma A, Schilling R, Hohnloser SH, et al., and Investigators R-C. Uninterrupted Dabigatran versus Warfarin for Ablation in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;376(17):1627-36.
6. Cardoso R, Willems S, Gerstenfeld EP, Verma A, Schilling R, Hohnloser SH, et al. Uninterrupted anticoagulation with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation catheter ablation: Lessons learned from randomized trials. *Clin Cardiol*. 2019;42(1):198-205.
7. Lakshmanadoss U, Wong WS, Kutinsky I, Khalid MR, Williamson B, Haines DE. Figure-of-eight suture for venous hemostasis in fully anticoagulated patients after atrial fibrillation catheter ablation. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2017;17(5):134-9.
8. Nogami A, Harada T, Sekiguchi Y, Otani R, Yoshida Y, Yoshida K, et al., and Investigators A-J. Safety and Efficacy of Minimally Interrupted Dabigatran vs Uninterrupted Warfarin Therapy in Adults Undergoing Atrial Fibrillation Catheter Ablation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2019;2(4):e191994.



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

Criação e Implementação de um Banco de Dados Prospectivo e Multicêntrico de Pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio: RIAM

Creation and Implementation of a Prospective and Multicentric Database of Patients with Acute Myocardial Infarction: RIAM

Jacqueline Vaz,¹^{ORCID} Anibal Pereira Abelin,^{1,2,3}^{ORCID} Marcia Moura Schmidt,¹^{ORCID} Pedro Piccaro de Oliveira,¹ Carlos A. M. Gottschall,¹ Clarissa Garcia Rodrigues,¹ Alexandre Schaan de Quadros¹^{ORCID}

Instituto de Cardiologia,¹ Porto Alegre, RS – Brasil

Universidade Federal de Santa Maria (UFSM),² Santa Maria, RS – Brasil

Universidade Franciscana (UNIFRA),³ Santa Maria, RS – Brasil

Resumo

Fundamento: Registros multicêntricos representativos do mundo real podem fornecer informações importantes, mas existem poucos estudos descrevendo como implementar estas ferramentas.

Objetivo: Descrever o processo de implementação de um banco de dados em infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCST) em um hospital de referência e sua aplicação para outros centros com uma plataforma *online*.

Métodos: Nossa instituição implementou em 2009 um Registro de Infarto Agudo do Miocárdio (RIAM), com a inclusão prospectiva e consecutiva de todos os pacientes com diagnóstico de IAMCST que internaram na instituição. No período de março de 2014 a abril de 2016 foi realizada a migração para o sistema *online* com o software REDCap e expansão do registro para outros centros. A plataforma REDCap é um software de uso gratuito disponibilizado pela Universidade Vanderbilt a instituições interessadas em pesquisa, mediante cadastramento prévio.

Resultados: Foram realizadas as seguintes etapas do aprimoramento e expansão do registro: 1. Padronização das variáveis; 2. Implementação do software REDCap (Research Electronic Data Capture) institucional; 3. Desenvolvimento de formulários de coleta de dados (Case Report Form - CRF); 4. Expansão do registro para outros centros de referência utilizando o software REDCap; 5. Treinamento da equipe e dos centros participantes pelo POP (Procedimento Operacional Padrão).

Conclusões: A descrição da metodologia utilizada para implementar e expandir o RIAM pode auxiliar outros centros e pesquisadores a realizar estudos semelhantes, compartilhar informações entre instituições, o desenvolvimento de novas tecnologias em saúde e auxiliar nas políticas públicas em doenças cardiovasculares. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(3):446-455)

Palavras-chave: Isquemia Miocárdica/fisiopatologia; Doenças Cardiovasculares/mortalidade; Infarto do Miocárdio/fisiopatologia; Estudo Multicêntrico; Base de Dados; Políticas Públicas de Saúde.

Abstract

Background: Multicenter registries representing the real world can be a significant source of information, but few studies exist describing the methodology to implement these tools.

Objective: To describe the process of implementing a database of ST-segment elevation acute myocardial infarction (STEMI) at a reference hospital, and the application of this process to other centers by means of an online platform.

Methods: In 2009, our institution implemented an Registry of Acute Myocardial Infarction (RIAM), with the prospective and consecutive inclusion of every patient admitted to the institution who received a diagnosis of STEMI. From March 2014 to April 2016, the registries were uploaded to a web-based system using the REDCap software and the registry was expanded to other centers. Upon subscription, the REDCap platform is a noncommercial software made available by Vanderbilt University to institutions interested in research.

Results: The following steps were taken to improve and expand the registry: 1. Standardization of variables; 2. Implementation of institutional REDCap (Research Electronic Data Capture); 3. Development of data collection forms (Case Report Form - CRF); 4. Expansion of registry to other reference centers using the REDCap software; 5. Training of teams and participating centers following an SOP (Standard Operating Procedure).

Conclusion: The description of the methodology used to implement and expand the RIAM may help other centers and researchers to conduct similar studies, share information between institutions, develop new health technologies, and assist public policies regarding cardiovascular diseases. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(3):446-455)

Keywords: Myocardial Ischemia/physiopathology; Cardiovascular Diseases/mortality; Myocardial Infarction/physiopathology; Multicenter Study; Database; Public Health Policy.

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

Correspondência: Alexandre Schaan de Quadros •

Instituto de Cardiologia - Av. Princesa Isabel, 395. CEP 90620-000, Porto Alegre, RS – Brasil

E-mail: quadros.pesquisa@gmail.com

Artigo recebido em 15/01/2019, revisado em 03/04/2019, aceito em 15/05/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190036>

Introdução

A cardiopatia isquêmica (CI) é uma das principais causas de morte no mundo.¹ No Brasil, segundo o DATASUS, o infarto agudo do miocárdio (IAM) é a principal causa de morte por doença cardíaca, porém são pouco conhecidas as características clínicas e o tratamento recebido pela maioria dos pacientes com IAM no país.² Diversos registros internacionais de síndromes coronarianas agudas foram publicados, inclusive com a participação de alguns centros brasileiros,^{3,4} entretanto poucos estudos de abrangência nacional relatando os resultados do tratamento do IAM foram descritos até o momento.^{5,6}

Os dados de registros necessitam de suporte tecnológico para armazenamento em bancos de dados informatizados, com softwares que forneçam fácil acesso aos dados, com segurança e confiabilidade. O REDCap (*Research Electronic Data Capture*) é um software para coleta e armazenamento de dados clínicos amplamente utilizado para pesquisa clínica por se tratar de um aplicativo web rápido e seguro, atualmente utilizado por 3.175 instituições em 128 países.⁷ Poucos estudos relataram de maneira detalhada a metodologia de registros clínicos em cardiologia, e referências descrevendo as etapas para a implantação de um registro clínico e a utilização do software REDCap, como plataforma *online*, são escassas neste cenário.⁸⁻¹¹

O Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul/Fundação Universitária de Cardiologia (IC/FUC) iniciou em 2009 o Registro de Infarto Agudo do Miocárdio (RIAM), com coleta de dados consecutiva, prospectiva e ininterrupta desde sua implantação.¹² Um registro nacional de IAM com supradesnívelamento do segmento ST (IAMCST) a partir da expansão de um registro como o RIAM poderia fornecer dados representativos desta patologia no Brasil. O objetivo deste estudo é descrever o processo de implementação de um banco de dados em IAMCST em um hospital de referência e sua aplicação para outros centros dentro do território nacional, utilizando uma plataforma *online*.

Métodos

Descrição das etapas para a migração do banco de dados RIAM do software ACCESS (Microsoft) para o sistema *online* e expansão do registro para hospitais de referência para tratamento de IAMCST no território nacional, no período de março de 2014 a abril de 2016, através da padronização das variáveis, implementação de software dedicado (REDCap), desenvolvimento de formulários de coleta de dados e inclusão de novos centros com treinamento das equipes.

O registro RIAM e a expansão para outros centros

O RIAM é um registro clínico prospectivo e consecutivo de pacientes com IAMCST atendidos no IC/FUC, em Porto Alegre/RS. Este registro foi iniciado em 2009 e já incluiu mais de 3.500 pacientes até esta data, sendo que estudos provenientes desta iniciativa têm embasado novas ideias de pesquisa científica e tecnológica na instituição.¹² A expansão para outros centros será coordenada pelo IC/FUC, com participação adicional de 7 centros nacionais inicialmente.

Elegibilidade e fluxo de trabalho

Os critérios de inclusão dos pacientes são: idade acima de 18 anos e IAMCST com menos de 12 horas de evolução. Pacientes com mais de 12 horas de evolução e dor torácica no momento da internação também são incluídos. O registro foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto de Cardiologia/Fundação Universitária de Cardiologia, número 5025/14, com registro na Plataforma Brasil (CAAE: 38352714.0.0000.5333) e cada centro participante também o submeterá para aprovação em seus CEPs institucionais locais. Todos os pacientes assinarão um termo de consentimento informado e o registro será conduzido de acordo com os princípios da atual revisão da Declaração de Helsinque e com a última versão das Diretrizes de Boas Práticas Clínicas (ICH-GCP), bem como a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.¹³⁻¹⁵ A expansão do estudo foi realizada de acordo com os requisitos legais locais e regulatórios exigidos no Brasil.

Resultados

Desenho do registro

Foram realizadas as seguintes etapas da migração para o banco de dados *online* e expansão do registro, conforme demonstrado na Figura 1: 1) Padronização das variáveis; 2) Implementação do software REDCap institucional; 3) Desenvolvimento de formulários de coleta de dados (Case Report Form - CRF); 4) Expansão do registro para outros centros de referência utilizando o software REDCap; e 5) Elaboração de POPs (Procedimento Operacional Padrão) para treinamento das equipes e dos centros participantes.

Padronização de variáveis

As variáveis já utilizadas no banco de dados baseado no software Microsoft ACCESS™ foram comparadas com as variáveis padronizadas internacionalmente, com a checagem das nomenclaturas utilizadas, a fim de garantir que as informações do registro serão compatíveis com outros bancos de dados nacionais e internacionais.

As variáveis foram padronizadas de acordo com os padrões de dados clínicos de síndromes coronarianas agudas e doença arterial coronariana da *American College of Cardiology Foundation* (ACCF) e a *American Heart Association* (AHA), publicados em 2013, além dos formulários de elementos de dados do *National Cardiovascular Data Registry* (NCDR), baseadas no ACTION Registry®-GWTG™ (NCDR® ACTION Registry®-GWTG™ v2.4 Coder's Data Dictionary, substituído desde junho de 2018 pelo NCDR® Chest Pain - MI Registry™ v3.0 Coder's Data Dictionary), programa de qualidade de atendimento ao paciente com IAM coordenado pela ACCF.^{16,17} Para dados nacionais de etnia foi utilizada a classificação recomendada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).¹⁸ Adicionalmente, foram revisados os dados padronizados utilizados pela Sociedade Brasileira de Cardiologia, visando facilitar a interoperabilidade internacional e nacional.⁹ A Tabela 1 demonstra algumas das variáveis selecionadas para o Registro conforme o NCDR ACTION Registry®.¹⁷

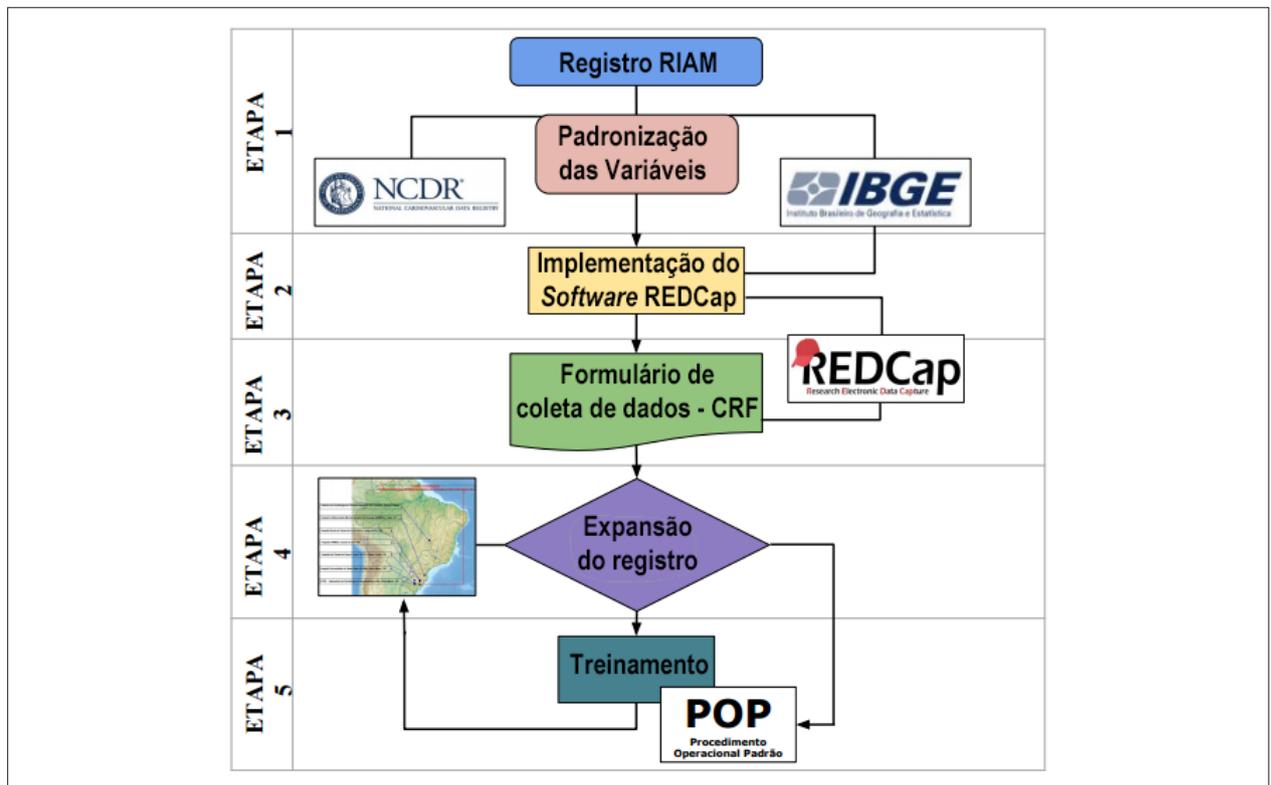


Figura 1 – Fluxograma de aprimoramento e expansão do Registro de Infarto Agudo do Miocárdio Multicêntrico. Fonte: Lucidchart. Disponível em: <https://www.lucidchart.com>

Nas variáveis selecionadas, identificou-se que os bancos RIAM e o *ACTION Registry®–GWTG™* apresentavam um perfil semelhante de variáveis, sugerindo que o RIAM (Tabela 2) já apresentava um padrão comparável aos principais registros de IAM do mundo atualmente (Tabela 3).

Posteriormente outra planilha foi gerada contendo as sessões do registro com o número de campos para inclusão no CRF do REDCap (Tabela 4).

Para cada variável foi incluído um *codebook* na língua inglesa, facilitando a integração com outros bancos de dados nacionais e internacionais, e acrescentada uma interface em português para a coleta de dados no Brasil.

Implementação do software REDCap

O software utilizado como plataforma *online* foi o REDCap, o qual é internacionalmente reconhecido por sua segurança e aplicabilidade para coleta e armazenamento de dados clínicos. O sistema segue o modelo internacional do *Duke Clinical Research Institute*, obedecendo às exigências de segurança internacionais e da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).^{19,20}

Entre outras características, o REDCap fornece (1) uma interface intuitiva para a entrada de dados validados, com verificação automatizada dos tipos de dados e de verificações de intervalo; (2) pistas de auditoria para o acompanhamento dos procedimentos de manipulação e exportação de dados; (3) procedimentos automatizados de exportação de dados para pacotes estatísticos comuns e (4) procedimentos para

importação de dados de fontes externas.²¹ A coleta de dados é realizada em qualquer dispositivo com acesso à *internet* como computador, *tablet* ou *smartphone*, ou mesmo *off-line* com instalação do aplicativo REDCap, com recurso de sincronização assim que obtido acesso à *internet*.²²

O REDCap é uma solução para a gestão de banco de dados, sendo utilizada para a coleta e gerenciamento de dados em pesquisa, de maneira segura e *online*. Foi desenvolvido em torno de diretrizes da *Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA)*.²³ Seu uso é gratuito e oferecido pelo *Center for Research Informatics (CRI)*, que após a licença pela *Vanderbilt University* foi hospedado em um servidor local e protegido pelo *firewall* do sistema do IC/FUC.

Para acesso são necessários um usuário (*username*) e senha (*password*) individuais, solicitados e aprovados pelo gestor local do software na instituição. Dentro do REDCap foi possível a criação do CRF contendo as variáveis padronizadas do estudo.

Desenvolvimento do formulário de coleta de dados (Case report form - CRF)

Os formulários eletrônicos – *Case Report Form (CRF)* foram desenvolvidos através do REDCap. A Figura 2 mostra as etapas necessárias para a configuração do CRF.

As etapas para a criação do CRF seguiram as orientações do software, onde dentro da terceira etapa foi realizado o teste piloto com pacientes escolhidos aleatoriamente do banco RIAM do sistema Microsoft ACCESS™ com o intuito apenas

Tabela 1 – Planilha de variáveis pré-selecionadas do ACTION Registry®–GWTG

A. Dados Demográficos	Variável em Inglês	Legenda	Seleção
Sobrenome	last_name	Indica o sobrenome do paciente.	
Nome	first_name	Indica o primeiro nome do paciente.	
ID do paciente	patient_ID	Indica o número inserido automaticamente pelo software que identifica exclusivamente esse paciente.	
Data de nascimento	birth_date	Indica a data de nascimento do paciente.	
Sexo	Sex	Indica o sexo do paciente ao nascer.	Masculino; Feminino
B. Dados de Admissão	Variável em Inglês	Legenda	Seleção
CEP do paciente	patient_zip_code	Indica o código postal do paciente de sua residência principal.	
Data de admissão	admission_date	Indica a data em que o paciente foi admitido/internado em sua instituição para o atual episódio de atendimento.	
Seguro de Saúde Privado	insurance_payor_private	Indica se o seguro pagador do paciente inclui plano de saúde privado.	Não; Sim
C. Dados Clínicos	Variável em Inglês	Legenda	Seleção
Data de início do sintoma	symptom_onset_date	Indica a data em que o paciente relatou pela primeira vez os sintomas isquêmicos com duração maior ou igual a 10 minutos.	
Data do primeiro ECG	first_ECG_date	Indica a data do primeiro eletrocardiograma de 12 derivações (ECG)	
Insuficiência cardíaca	heart_failure	Indica se existe insuficiência cardíaca no primeiro contato médico	Não, Sim
Choque cardiogênico	cardiogenic_shock	Indica se o paciente estava em estado de choque cardiogênico no primeiro contato médico	Não, Sim
Frequência cardíaca	heart_rate	Indica o primeiro registro da frequência cardíaca (em batimentos por minuto)	
Pressão arterial sistólica	systolic_blood_pressure	Indica o primeiro registro da aferição da pressão arterial sistólica em milímetros de mercúrio (mmHg)	
Parada cardíaca	cardiac_arrest	Indica se o paciente estava em parada cardíaca no primeiro contato médico	Não, Sim

ID: identificação; ECG: eletrocardiograma; mmHg: milímetros de mercúrio. Fonte: ACTION Registry®–GWTG™. Previamente disponível em: www.ncdr.com/webncdr/action/home/datacollection (substituído a partir de junho de 2018 pelo NCDR® Chest Pain - MI Registry™, disponível em: <https://cvquality.acc.org/NCDR-Home/registries/hospital-registries/chest-pain-mi-registry>)

Tabela 2 – Variáveis RIAM - ACCESS

Demográficas	Banco de dados
ID Paciente	RIAM of ACCESS
Data de nascimento	RIAM of ACCESS
Sexo	RIAM of ACCESS
Raça ou cor	RIAM of ACCESS
Admissão	Banco de dados
IAM prévio	RIAM of ACCESS
Angina prévia	RIAM of ACCESS
Pressão arterial sistólica	RIAM of ACCESS
Pressão arterial diastólica	RIAM of ACCESS
Fatores de risco	Banco de dados
Diabete mellitus	RIAM of ACCESS
Dislipidemia	RIAM of ACCESS
AVC prévio	RIAM of ACCESS
CRM prévio	RIAM of ACCESS
Hipertensão	RIAM of ACCESS
Tabagismo	RIAM of ACCESS

Tabela 3 – Variáveis ACTION Registry

Demográficas	Banco de dados
ID Paciente	ACTION Registry®
Data de nascimento	ACTION Registry®
Sexo	ACTION Registry®
Raça ou cor	ACTION Registry®
Admissão	Banco de dados
IAM prévio	ACTION Registry®
Angina prévia	ACTION Registry®
Pressão arterial sistólica	ACTION Registry®
Pressão arterial diastólica	ACTION Registry®
Fatores de risco	Banco de dados
Diabete mellitus	ACTION Registry®
Dislipidemia	ACTION Registry®
AVC prévio	ACTION Registry®
CRM prévio	ACTION Registry®
Hipertensão	ACTION Registry®
Tabagismo	ACTION Registry®

Fonte: Quadro 2 - Registro RIAM Institucional, sistema Microsoft ACCESS™; Quadro 3 - ACTION Registry®–GWTG™. Previamente disponível em: www.ncdr.com/webncdr/action/home/datacollection (substituído a partir de junho de 2018 pelo NCDR® Chest Pain - MI Registry™, disponível em: <https://cvquality.acc.org/NCDR-Home/registries/hospital-registries/chest-pain-mi-registry>). ACCESS: Sistema de gerenciamento de banco de dados da Microsoft; ACTION Registry: Banco de dados da American College of Cardiology Foundation de pacientes com IAM; AVC: acidente vascular cerebral; CABG: coronary artery bypass graft; CRM: cirurgia de revascularização do miocárdio; IAM: infarto agudo do miocárdio; ID: identificação; RIAM: Registro de Infarto Agudo do Miocárdio.

Tabela 4 – Sessão das variáveis padronizadas

Nome do Instrumento	Campos	Sessão dos Registros
Dados Demográficos	6	Identificação do paciente; data de nascimento; idade; convênio de saúde; anos de estudo; raça; sexo.
Contatos	4	Telefone principal; telefone secundário; telefone do familiar; e-mail do paciente.
Dados Clínicos 24h	18	Sintomas e atendimento inicial; Início do desconforto isquêmico; procedência; Dados do ECG; Parede do IAM; Sinais Vitais e Exame Físico; Estratégia de Reperusão.
Medicamentos 24h	23	Medicações administradas nas 24h.
História Clínica Progressa	22	Altura; Peso; IMC; DM; Tabagista; HAS; Dislipidemia; Angina; IAM; ACTP; CRM; Insuficiência Cardíaca; História familiar; AVC; Insuficiência Renal Crônica; câncer; anti-depressivo; Doença arterial periférica; FA e Flutter; Dispositivo cardíaco prévio.
Cateterismo e Intervenção	34	Dados do Cateterismo Cardíaco e ACTP; Achados na angiografia; Dados da angioplastia; Aspectos angiográficos;
Dados laboratoriais – internação	20	Coleta de exames laboratoriais na internação; Marcadores de lesão miocárdica positivos nas primeiras 24 horas.
Procedimentos e intercorrências - internação	26	Tipo de Infarto; Procedimentos até a alta; Intercorrências até a alta.
Dados da alta hospitalar	9	Óbito antes da alta hospitalar; Data da alta hospitalar; Tempo de internação; Medicações prescritas na alta hospitalar; MACE durante internação.
Desfechos e seguimento	24	Informações do Prontuário/Paciente/Familiar; Data do contato; óbito; causa do óbito; Internação hospitalar desde o último contato; IAM desde o último contato; Angina; PCR desde o último contato; AVC desde o último contato; ICP desde o último contato; CRM desde o último contato; Reestenose intra-stent; MACE; revisar as informações de contato.

ACTP: Angioplastia Coronariana Transluminal Percutânea; AVC: Acidente Vascular Cerebral; CRM: Cirurgia de Revascularização do Miocárdio; DM: Diabete Mellitus; ECG: Eletrocardiograma; FA: Fibrilação Atrial; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; IAM: Infarto Agudo do Miocárdio; ICP: Intervenção Coronária Percutânea; IMC: Índice de Massa Corporal; MACE: Major Adverse Cardiac Events – Eventos Cardiovasculares Maiores; PCR: Parada Cardiorrespiratória.



Figura 2 – Diagrama de opções de criação do Case Report Form. Fonte: REDCap IC/FUC http://redcap.cardiologia.org.br/redcap/redcap_v6.1.0/ProjectSetup/index.php?pid=23

de validação do CRF. Os procedimentos automatizados de exportação para *downloads* de dados para programas como o *Microsoft Excel* e pacotes estatísticos comuns como o SPSS, SAS e o R, foram realizados a fim de garantir a segurança e confiabilidade do *software*.

Expansão do Registro para outros centros de referência utilizando o software REDCap institucional

Os centros participantes foram selecionados após contato pessoal do coordenador do estudo (AQ) com cardiologistas intervencionistas que realizaram formação no IC/FUC e que trabalhavam em hospitais com serviço de cardiologia intervencionista com atendimento de IAMCST 24 horas por dia, 7 dias por semana. Primeiramente foi realizada uma reunião apresentando a proposta da expansão aos coordenadores locais dos demais centros (denominados de *Principal Investigator* - PI) que aceitaram participar do RIAM. Após, os centros convidados foram sendo informados dos processos de participação via *e-mail*.

As instituições convidadas que aceitaram participar da fase multicêntrica do Registro RIAM, sob a coordenação do IC/FUC, estão distribuídas principalmente na região Sul do Brasil (Figura 3):

1. Instituto de Cardiologia do Distrito Federal (IC-DF), Brasília, Distrito Federal, Brasil.
2. Hospital e Maternidade Marieta Konder Bornhausen (HMMKB), Itajaí, Santa Catarina, Brasil;
3. Hospital Geral de Caxias do Sul (HGCS), Caxias do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil;

4. Hospital UNIMED, Caxias do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil;
5. Hospital da Cidade de Passo Fundo (HCPF), Passo Fundo, Rio Grande do Sul, Brasil;
6. Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM), Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil;
7. ICOR - Instituto do Coração de Santa Maria (ICOR), Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil;

Para iniciar a expansão multicêntrica foram criados protocolos do registro RIAM para inclusão dos centros participantes. Estes protocolos foram enviados por *e-mail* em formato PDF (*Portable Document Format*) para posterior impressão, preenchimento e assinatura. Os protocolos, após assinados, eram reenviados ao centro coordenador via *scanner*, *e-mail*, correios ou entregues pessoalmente aos coordenadores do registro RIAM.

Treinamento – POP (Procedimento Operacional Padrão)

Antes de iniciar a coleta de dados, o investigador principal e seus pesquisadores receberam um *e-mail* com o *link* do REDCap para acesso, assim como o *username* e *password* individual, que após o recebimento poderá solicitar novo *password*, garantindo a confidencialidade do pesquisador dentro do REDCap institucional.

O treinamento foi focado nos objetivos do registro, esclarecendo o processo de coleta e inserção de dados no REDCap. O POP para coleta de dados assegura a coleta padronizada e consistente, e também contém uma descrição de todos os elementos de dados, incluindo suas definições e

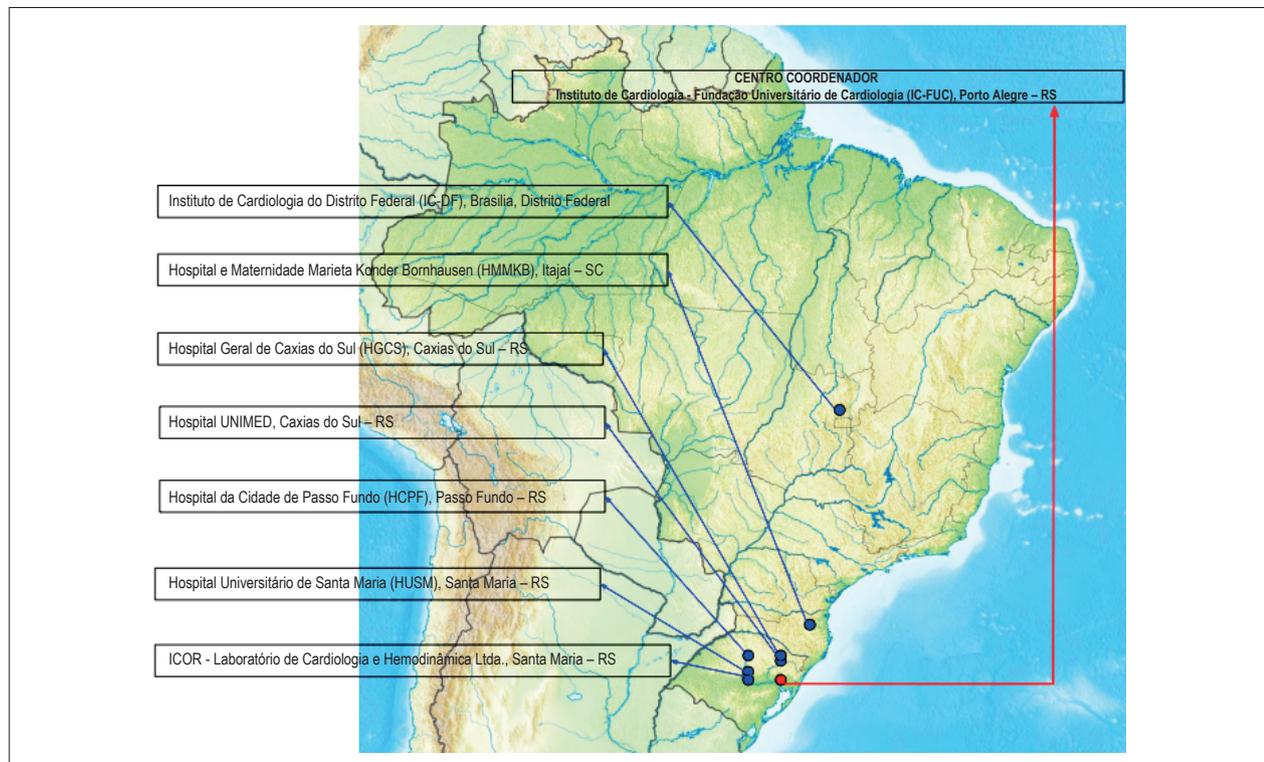


Figura 3 – Distribuição Nacional - Centros do Registro de Infarto Agudo do Miocárdio Multicêntrico. Via: Google Drawings - <https://docs.google.com/drawings>

procedimentos a serem usados durante a inserção dos dados (Figura 4). Além disso, foi disponibilizado aos pesquisadores treinamento *online* e presencial para esclarecer possíveis questões sobre o processo de coleta de dados. As atividades de entrada de dados foram monitoradas de maneira *online*.

Relatórios de qualidade de dados pelo software REDCap

Para geração de relatórios de dados automatizados para controle de qualidade e com o objetivo de prevenir dados incompletos, as variáveis principais foram incluídas como dados obrigatórios, assim como a definição de limites - *ranges* - como intervalos mínimos e máximos para variáveis numéricas. Os relatórios de dados faltantes - *missing* - são gerados esporadicamente para conferência interna do preenchimento das variáveis - *records* - obrigatórias. Relatórios de validação de campo para conferência de dados incorretos também foram gerados, assim como relatórios de campos numéricos para conferência de variáveis fora do padrão, inválidas ou não preenchidas (Figuras 5).

Discussão

Neste estudo descrevemos o processo de implantação de um banco de dados em IAMCST em um hospital de referência e sua aplicação para outros centros dentro do território nacional, utilizando uma plataforma *online*. Foram detalhados os processos de padronização das variáveis, implementação do software REDCap institucional, desenvolvimento de formulários de coleta de dados (*Case Report Form* - CRF), expansão do registro para outros centros de referência utilizando o software REDCap e treinamento da equipe e dos centros participantes pelo POP (Procedimento Operacional Padrão).

Os ensaios clínicos randomizados (ECR) são o padrão-ouro para demonstrar a eficácia de uma determinada intervenção e constituem a base teórica para a formulação de diretrizes. Dados observacionais como os obtidos em registros clínicos complementam a evidência científica dos ECRs ao demonstrar efetividade na prática clínica.²⁴ Registros nacionais representativos da população de pacientes com IAMCST, com análise das características clínicas, terapêuticas e dos desfechos, são necessários para avaliar a prática clínica no nosso meio, além de permitir mensurar a adesão às diretrizes,

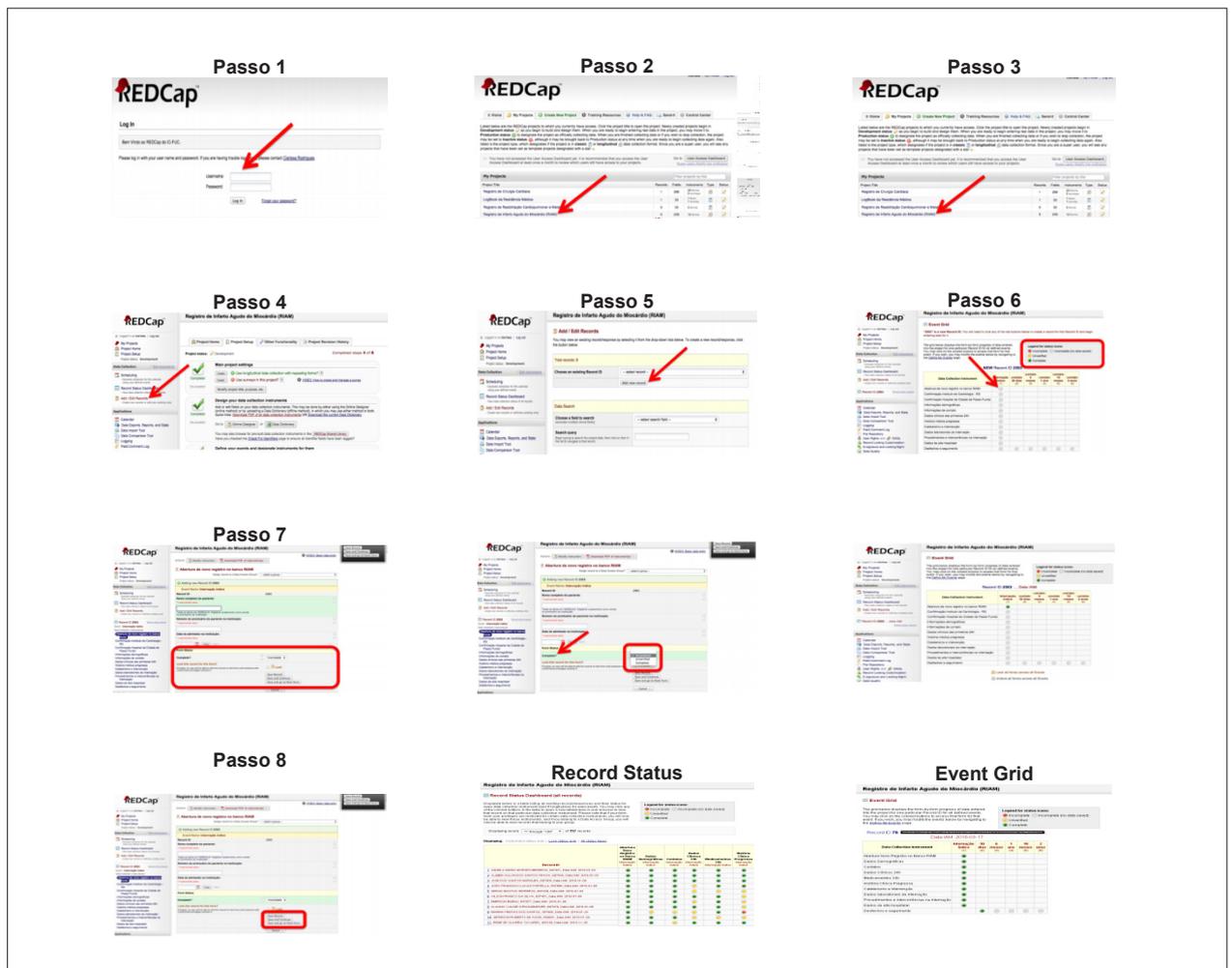


Figura 4 – Procedimento Operacional Padrão para inserção de dados no REDCap. Fonte: REDCap IC/FUC - <http://redcap.cardiologia.org.br>

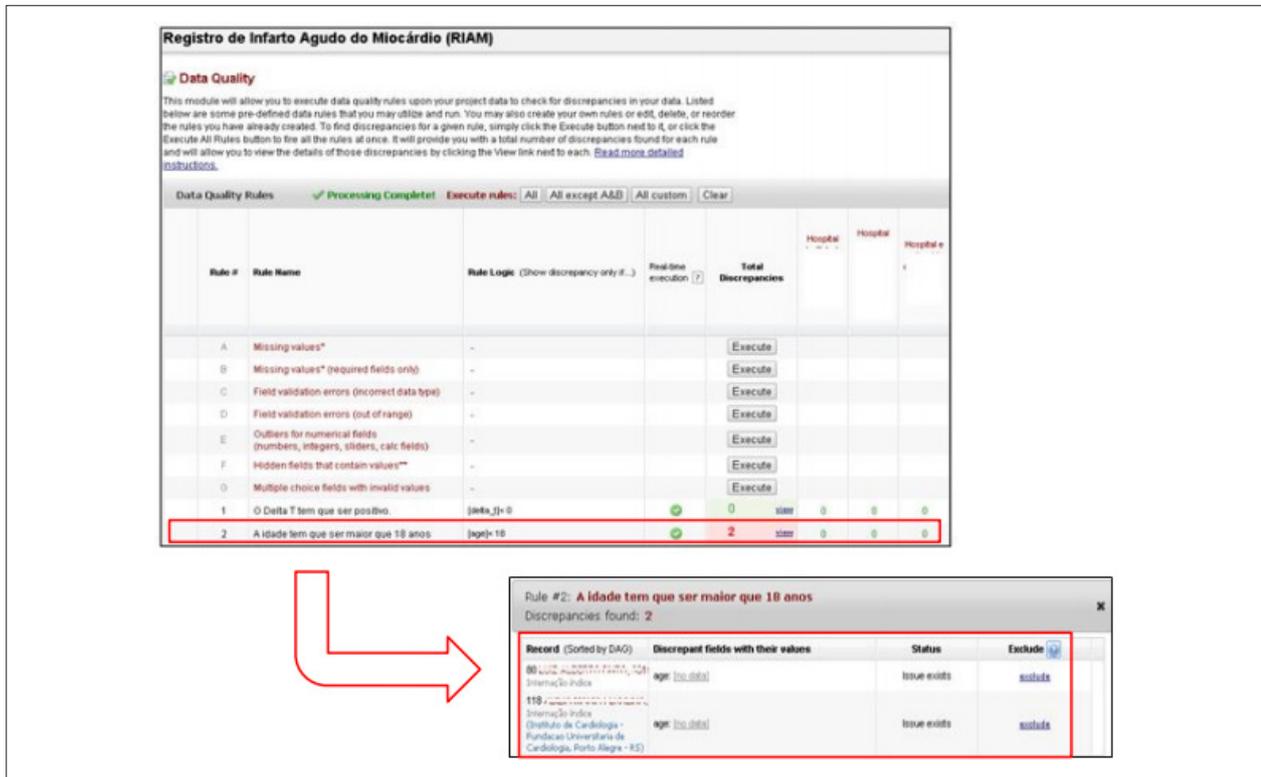


Figura 5 – Relatório de qualidade de dados. Fonte: REDCap IC/FUC - <http://redcap.cardiologia.org.br>

desenvolver ferramentas para a estratificação de risco e guiar políticas públicas para melhorar o tratamento desta patologia no nosso meio.^{4,25,26} Para a avaliação dos desfechos é necessária a padronização das variáveis utilizando como referência a terminologia padrão, permitindo a comparação com os resultados de outros estudos como registros internacionais e ECRs, além de proporcionar colaboração com troca de informações entre diferentes centros de atendimento de pacientes com IAMCST. Durante o processo de aprimoramento e padronização das variáveis do nosso registro foi utilizado como referência o registro de IAMCST da NCDR, coordenado pela ACCF, sendo identificado o mesmo perfil de variáveis entre os bancos de dados RIAM e NCDR.^{16,17}

Os registros que buscam uma representatividade e abrangência nacional devem incluir o maior número consecutivo de pacientes, sendo importante a coleta de dados eficiente e de qualidade associada à mínima interferência na prática clínica.¹¹ O software REDCap, desenvolvido pela Vanderbilt University, possui as características necessárias para servir de ferramenta para a coleta e armazenamento dos dados. Entre as funcionalidades do software estão uma interface intuitiva para a edição de formulários de coleta de dados (CRF), fácil inserção de dados com a opção de dupla digitação, validação em tempo real dos dados, possibilidade de auditoria dos dados, segurança no armazenamento e troca de informações, assim como função de exportação para pacotes estatísticos.²¹

A decisão de focar este artigo na metodologia da

implantação de um banco de dados com o uso do software REDCap visa servir de modelo para o desenvolvimento de registros clínicos de qualidade, além de facilitar a integração dos centros de pesquisa do registro RIAM.

Limitações

A implementação e expansão desse estudo observacional do tipo registro apresenta como uma das suas limitações a falta de integração do prontuário eletrônico com o banco de dados, ocasionando aumento da carga de trabalho e, eventualmente, a necessidade de pessoal dedicado à pesquisa durante a assistência dos pacientes. A avaliação de dados de registros clínicos deve levar em conta a necessidade de consentimento informado para a obtenção de dados, acarretando no risco da não inclusão da totalidade de pacientes elegíveis no caso de negativa na participação, além da possibilidade do paciente alterar seus hábitos pela ciência de estar participando de um estudo, mesmo que observacional (efeito Hawthorne).²⁷

Dentre as limitações, deve ser destacado que, apesar do RIAM apresentar a possibilidade de ter abrangência nacional, o mesmo incluiu apenas centros da região Sul do Brasil, com exceção de um centro no Distrito Federal, limitando a representatividade desta base de dados de pacientes com IAMCST. A inclusão de novos centros, obedecendo o critério de apresentarem tratamento intervencionista do IAMCST nas 24 horas do dia nos 7 dias da semana, é o próximo passo após a consolidação da fase operacional inicial do RIAM.

Conclusão

Neste estudo descrevemos a logística e sistemática do desenvolvimento de um registro clínico de pacientes com IAMCST na plataforma digital REDCap, adaptado de um registro clínico já existente. Estes dados podem ser úteis para instituições que planejam criar novos registros ou aprimorar os que já existem. A padronização da operação dos registros e uso de bancos de dados dedicados possibilitam a otimização desta ferramenta, tanto em relação a sua qualidade quanto a rapidez da sua implementação. A utilização de sistemas semelhantes também pode facilitar o compartilhamento de informações entre instituições, o desenvolvimento de novas tecnologias em saúde e auxiliar na tomada de decisão de políticas públicas em doenças cardiovasculares.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Vaz J, Gottschall CAM; Obtenção de dados: Abelin AP, Oliveira PP; Análise e interpretação dos dados: Vaz J, Oliveira PP, Gottschall CAM, Quadros A; Análise estatística: Vaz J, Schmidt MM, Quadros A; Redação do manuscrito: Vaz J, Abelin AP, Gottschall CAM,

Rodrigues CG, Quadros A; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Schmidt MM, Quadros A.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto de Cardiologia/Fundação Universitária de Cardiologia, sob o número de protocolo 5025/14. 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

- Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G, Feigin VL, et al. Demographic and Epidemiologic Drivers of Global Cardiovascular Mortality. *N Engl J Med*. 2015;372(14):1333–41.
- Brasil. Ministério da Saúde. Cadernos de Informação em Saúde. {Citado em 2018 dezembro 27}. Disponível em: ftp://ftp.datasus.gov.br/caderno/geral/br/Brasil_GeralBR.xls.
- Masoudi FA, Ponirakis A, de Lemos JA, Jollis JC, Kremers M, Messenger JC, et al. Trends in U.S. Cardiovascular Care: 2016 Report From 4 ACC National Cardiovascular Data Registries. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(11):1427–50.
- Carruthers KF, Dabbous OH, Flather MD, Starkey I, Jacob A, MacLeod D, et al. Contemporary management of acute coronary syndromes: Does the practice match the evidence? The global registry of acute coronary events (GRACE). *Heart*. 2005;91(3):290–8.
- Piegas LS, Avezum Á, Guimarães HP, Muniz AJ, Reis HJL, Santos ES dos, et al. Acute Coronary Syndrome Behavior: Results of a Brazilian Registry. *Arq Bras Cardiol*. 2013;100(6):502–10.
- Piva e Matos LA, Berwanger O, Santos ES, Reis HJ, Romano ER, Petriz JL, et al. Clinical outcomes at 30 days in the Brazilian Registry of Acute Coronary Syndromes (ACCEPT). *Arq Bras Cardiol*. 2013;100(1):6–13.
- Research Electronic Data Capture. [Cited in 2018 November 27]. Available from: <http://www.project-redcap.org>.
- Mattos LA. Rationality and methods: registry of clinical practice in high-risk cardiovascular patients. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(1):3–7.
- Mattos LA. Rationality and methods of ACCEPT registry - Brazilian registry of clinical practice in acute coronary syndromes of the Brazilian Society of Cardiology. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(2):94–9.
- Albuquerque DC de, Neto JD de S, Bacal F, Rohde LEP, Bernardes-Pereira S, Berwanger O, et al. I Brazilian Registry of Heart Failure - Clinical Aspects, Care Quality and Hospitalization Outcomes. *Arq Bras Cardiol*. 2015;104(6):433–42.
- da Silva KR, Costa R, Crevelari ES, Lacerda MS, de Moraes Albertini CM, Filho MM, et al. Global Clinical Registries: Pacemaker Registry Design and Implementation for Global and Local Integration – Methodology and Case Study. *PLoS One*. 2013;8(7):e71090.
- Quadros AS De, Schmidt MM, Gazeta A, Melleu KP, Azmus D, Teixeira JV, et al. Myocardial Infarction in the Daily Practice. *Int J Cardiovasc Sci*. 2016;29(4):253–61.
- Organização Panamericana de Saúde (OPAS). Boas práticas clínicas. Documento das Américas. Versão 2005. Traduzido por Invitare Pesquisa Clínica em outubro de 2008. [Citado em 2018 novembro 27]. Disponível em: <https://www.invitare.com.br/arq/legislacao/regulamentacoes-internacionais/Documento-das-Am-ricas-de-2008.pdf>.
- World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191–4.
- Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. [Citado em 2018 novembro 26]. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/reso466.pdf>.
- Anderson HV, Weintraub WS, Radford MJ, Kremers MS, Roe MT, Shaw RE, et al. Standardized Cardiovascular Data for Clinical Research, Registries, and Patient Care. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(18):1835–46.
- American College of Cardiology Foundation. NCDR® Chest Pain - MI Registry™ v3.0 Coder's Data Dictionary. 2018. {Cited in 2018 November 28}. Available from: https://cvquality.acc.org/docs/default-source/ncdr/data-collection/cpmi_v3-0_codersdatadictionary.pdf?sfvrsn=3bd180bf_2.

18. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Características étnico-raciais da população: um estudo das categorias de classificação de cor ou raça 2008. IBGE, editor. Rio de Janeiro; 2011. [Citado em 2018 novembro 27]. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv49891.pdf>.
19. Duke Office of Clinical Research. Duke University. 2017. [Cited in 2018 November 27]. Available from: <https://medschool.duke.edu/research/clinical-and-translational-research/duke-office-clinical-research/clinical-research-resources-and-applications/redcap>.
20. Brasil. Ministério da Saúde - MS. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 9, de 20 de fevereiro de 2015. Dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. [Citado em 2018 novembro 27]. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3503972/RDC_09_2015_.pdf/843a88bd-3381-489e-8711-aca256cb4360.
21. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform.* 2009;42(2):377–81.
22. REDCap Mobile App. {Cited in 2018 November 27}. Available from: <https://projectredcap.org/software/mobile-app/>.
23. Centers for Disease Control and Prevention. Public Health Professionals Gateway. Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA). 1996. [Cited in 2018 November 27]. Available from: <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/STATUTE-110/pdf/STATUTE-110-Pg1936.pdf>.
24. Cohen AT, Goto S, Schreiber K, Torp-Pedersen C. Why do we need observational studies of everyday patients in the real-life setting? *Eur Hear J Suppl.* 2015;17(suppl D):D2–8.
25. Abelin AP, David RB, Gottschall CA, Quadros AS. Accuracy of Dedicated Risk Scores in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention in Daily Clinical Practice. *Can J Cardiol.* 2014;30(1):125–31.
26. Kalla K, Christ G, Karnik R, Malzer R, Norman G, Prachar H, et al. Implementation of guidelines improves the standard of care: The Viennese registry on reperfusion strategies in ST-elevation myocardial infarction (Vienna STEMI Registry). *Circulation.* 2006;113(20):2398–405.
27. Fanaroff AC, Steffel J, Alexander JH, Lip GYH, Califf RM, Lopes RD. Stroke prevention in atrial fibrillation: re-defining 'real-world data' within the broader data universe. *Eur Heart J.* 2018;39(32):2932–41.



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

Minieditorial: “Criação e Implementação de um Banco de Dados Prospectivo e Multicêntrico de Pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio: RIAM”

Short Editorial: “Creation and Implementation of a Prospective Multicenter Registry of Acute Myocardial Infarction: RIAM”

José Mariani Junior^{1,2,3} 

Hospital Israelita Albert Einstein,¹ São Paulo, SP, Brasil

Santa Casa de São Paulo,² São Paulo, SP, Brasil

Instituto do Coração – HCFMUSP,³ São Paulo, SP, Brasil

As doenças cardiovasculares, incluindo o infarto agudo do miocárdio (IAM), representam importante problema de saúde pública no Brasil e no mundo, com elevadas taxas de incidência e mortalidade.¹ A taxa de mortalidade brasileira por esse grupo de causas (183,3/100.000)^{1,2} encontra-se entre as maiores do mundo e é semelhante à de países como a China e do Leste Europeu.^{1,3}

A instituição de políticas de promoção de saúde, diagnóstico precoce e tratamento efetivo estão entre as mais importantes estratégias de prevenção e tratamento dessas doenças, que ainda correspondem à principal causa de mortalidade em todo o mundo em pacientes adultos. Porém,

o reconhecimento bem como a mensuração real e efetiva dessas doenças ainda estão dentre as estratégias a serem otimizadas no nosso meio.

Assim, faz-se necessário conhecer e quantificar efetivamente os pacientes com diagnóstico de IAM para que medidas efetivas e assertivas possam ser tomadas na tentativa de reduzir sua morbimortalidade. Uma das maneiras mais conhecidas para esse tipo de mensuração consiste na elaboração de um banco de dados representativo e de fácil acesso e interpretação. Ainda assim, esbarramos em mais um problema, que consiste em como fazê-lo e implementá-lo. Boa parte dessas questões foram respondidas elegantemente no artigo elaborado por Vaz et al.,⁴ intitulado: “Criação e Implementação de um Banco de Dados Prospectivo e Multicêntrico de Paciente com Infarto Agudo do Miocárdio: RIAM”.⁴ A descrição clara e objetiva do passo a passo para a criação, implementação e expansão desse banco de dados constitui literatura rara e imperdível para todos os envolvidos na abordagem dessas patologias.

A possibilidade de termos acesso a informações geradas por bancos de dados bem desenhados e confiáveis oferece uma fotografia mais próxima da nossa realidade, aumentando a eficácia na tomada de decisões e tornando a gestão financeira mais eficiente, o que é crucial para nossas políticas de saúde pública.

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares/mortalidade; Epidemiologia; Infarto do Miocárdio/prevenção e controle; Política de Saúde Pública; Base de Dados; Tomada de Decisões.

Correspondência: José Mariani Junior •

Hospital Israelita Albert Einstein – Medicina Intervencionista – 4 Andar – Bloco B – Av. Albert Einstein, 627. CEP 05652-900, Morumbi, São Paulo, SP - Brasil

E-mail: jose.mariani@einstein.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200158>

Referências

1. Santos J, Meira KC, Camacho AR, Salvador PTCO, Guimaraes RM, Pierin AMG, Simoes TC, Freire FHMA. Mortalidade por infarto agudo do miocárdio no Brasil e suas regiões geográficas: análise do efeito da idade-período-coorte. *Cienc. Saúde Coletiva*. 2018;23(5):1621-34.
2. Malta DC, Moura L, Prado RR, Schmidt MI, Duncan BB. Mortalidade por doenças crônicas não transmissíveis no Brasil e suas regiões, 2000 a 2011. *Epidemiol Serv Saúde*. 2014; 23(4):599-608.
3. Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJ, Naghavi M. Temporal trends in ischemic heart disease mortality in 21 world regions, 1980 to 2010: the Global Burden of Disease 2010 study. *Circulation*. 2014;129(14):1483-92.
4. Vaz J, Abelin AP, Schmidt MM, Oliveira PP, Gottschall CAM, Rodrigues CG, Quadros AS. Criação e Implementação de um Banco de Dados Prospectivo e Multicêntrico de Paciente com Infarto Agudo do Miocárdio: RIAM. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 114(3):446-455.



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

Terapia de Anticoagulação em Pacientes com Fibrilação Atrial não Valvar em Ambiente de Cuidado de Saúde Privado no Brasil: Um Estudo de Mundo Real

Anticoagulation Therapy in Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation in a Private Setting in Brazil: A Real-World Study

Pedro Gabriel Melo de Barros e Silva,^{1,2} Henry Szejnider,² Rafael Vasconcellos,³ Georgette M. Charles,⁴ Hugo Tannus F. Mendonca-Filho,² Jack Mardekian,⁵ Rodrigo Nascimento,⁶ Stephen Dukacz,⁵ Manuela Di Fusco⁵

Hospital Samaritano Paulista,¹ São Paulo, SP – Brasil

United Health Group-Brasil,² Rio de Janeiro, RJ – Brasil

United Health Group,³ Minnetonka, Minnesota – EUA

Optum Life Sciences,⁴ Eden Prairie, Minnesota – EUA

Pfizer Inc.,⁵ New York – EUA

Pfizer Inc.,⁶ São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: A segurança e a eficácia da varfarina dependem da qualidade do controle da anticoagulação. Estudos observacionais associam controle deficiente com aumento de morbidade, mortalidade e custos com saúde.

Objetivos: Desenvolver um perfil de pacientes com fibrilação atrial não valvar (FANV) tratados com varfarina em ambiente ambulatorial e hospitalar privado brasileiro, avaliar a qualidade do controle da anticoagulação e sua associação com resultados clínicos e econômicos.

Métodos: Este estudo retrospectivo, por meio de um conjunto de dados de seguros privados de saúde no Brasil, identificou pacientes com FANV tratados com varfarina entre 01 de maio de 2014 a 30 de abril de 2016, descreveu seu manejo da anticoagulação e quantificou os custos relacionados à doença. Foram recuperados dados demográficos, histórico clínico, medicação concomitante e tempo na faixa terapêutica (TTR) dos valores da razão normalizada internacional (RNI). Os pacientes foram agrupados em quartis de TTR, com um bom controle sendo definido como TTR $\geq 65\%$ (método de Rosendaal). Sangramentos maiores e custos médicos diretos por todas as causas foram calculados e comparados entre subgrupos de controle bons e ruins. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

Resultados: A análise incluiu 1220 pacientes (mediana de seguimento: 1,5 anos; IIQ: 0,5–2,0). Em média, cada paciente recebeu 0,95 medidas mensais de RNI (RNI média: $2,60 \pm 0,88$, com 26,1% dos valores < 2 e 24,8% > 3), (mediana de TTR: 58%; IIQ: 47–68%), (TTR médio: $56,6\% \pm 18,9\%$). Apenas 31% dos pacientes estavam bem controlados (TTR médio: $78\% \pm 10\%$), com 1,6% apresentando grandes sangramentos na mediana do seguimento e custos médicos diretos por membro por ano (PMPY) de R\$25.352 (\pm R\$37.762). Pacientes com controle abaixo do ideal (69%) foram associados a 3,3 vezes mais sangramentos graves (5,3% vs. 1,6%; $p < 0,01$) e custos 40% maiores (R\$35.384 vs. R\$25.352; $p < 0,01$).

Conclusões: Mais de 60% dos pacientes estavam abaixo da meta desejada e os custos associados foram significativamente maiores nesta população. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(3):457-466)

Palavras-chave: Varfarina/uso terapêutico; Anticoagulantes/uso terapêutico; Antcoagulantes/efeitos adversos; Fibrilação Atrial/complicações; Hospitais Privados/economia; Qualidade, Acesso e Avaliação de Assistência à Saúde.

Correspondência: Pedro Gabriel Melo de Barros e Silva •

Hospital Samaritano Paulista - R. Dr. Fausto Ferraz, 204-232. CEP 01333-030, Bela Vista, SP – Brasil

E-mail: pgabriel@prestadores.samaritanopaulista.com.br

rtigo recebido em 29/07/2018, revisado em 04/04/2019, aceito em 15/05/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20180076>

Abstract

Background: The safety and effectiveness of warfarin depend on anticoagulation control quality. Observational studies associate poor control with increased morbidity, mortality and healthcare costs.

Objectives: To develop a profile of non-valvular atrial fibrillation (NVAf) patients treated with warfarin in a Brazilian private ambulatory and hospital setting, evaluate the quality of anticoagulation control, and its association with clinical and economic outcomes.

Methods: This retrospective study, through a private health insurance dataset in Brazil, identified NVAf patients treated with warfarin between 01 MAY 2014 to 30 APRIL 2016, described their anticoagulation management, and quantified disease-related costs. Data on demographics, clinical history, concomitant medication and time in therapeutic range (TTR) of international normalized ratio (INR) values were retrieved. Patients were grouped into TTR quartiles, with good control defined as TTR \geq 65% (Rosendaal method). Major bleeds and all-cause direct medical costs were calculated and compared between good and poor control subgroups. P-values $<$ 0.05 were considered statistically significant.

Results: The analysis included 1220 patients (median follow-up: 1.5 years; IQR: 0.5–2.0). On average, each patient received 0.95 monthly INR measurements (mean INR: 2.60 ± 0.88 , with 26.1% of values $<$ 2 and 24.8% $>$ 3), (median TTR: 58%; IQR: 47–68%), (mean TTR: $56.6\% \pm 18.9\%$). Only 31% of patients were well-controlled (mean TTR: $78\% \pm 10\%$), with 1.6% having major bleeds within median follow-up, and direct medical costs per member per year (PMPY) of R\$25,352 (\pm R\$37,762). Poorly controlled patients (69%) were associated with 3.3 times more major bleeds (5.3% vs. 1.6%; $p <$ 0.01) and 40% higher costs (R\$35,384 vs. R\$25,352; $p <$ 0.01).

Conclusions: More than 60% of the patients were below the desired target and the associated costs were higher. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(3):457-466)

Keywords: Warfarine/therapeutic use; Anticoagulants/adverse effects; Atrial Fibrillation/complications; Hospitals, Private/economics; Health Care Quality, Access and Evaluation.

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

Introdução

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia cardíaca sustentada mais comum que afeta mais de 33 milhões de pessoas em todo o mundo. A maioria dos casos é de pacientes com FA não valvar (FANV).¹⁻³ Os dados epidemiológicos da FA na América Latina são limitados, e uma proporção significativa dos pacientes tem pouco controle dos principais fatores de risco e não recebe tratamento apropriado com anticoagulante (18,3% - 24,6%).^{4,5}

As diretrizes clínicas recomendam o uso de um anticoagulante oral (ACO) na FANV para reduzir o risco de acidente vascular cerebral.^{2,3} Durante décadas, os antagonistas da vitamina K (AVK) têm sido a pedra angular da terapia com ACO na FANV, sendo a varfarina a mais utilizada dentre os antagonistas. No entanto, a segurança e a eficácia da varfarina têm limitações, e dependem da alta qualidade do controle da anticoagulação.² Isso é conseguido utilizando-se uma medida padronizada do tempo de coagulação, conhecida como razão normalizada internacional (RNI), e cujo valor desejado está entre 2 e 3.⁶ É necessária uma monitorização frequente da RNI e ajuste da dose para manter os níveis alvo da RNI.^{2,3} No entanto, a monitorização pode aumentar os custos médicos e econômicos.⁷

O tempo na faixa terapêutica (TTR, *Time in Therapeutic Range*) é o meio padrão de avaliar a qualidade em longo prazo do controle da anticoagulação e o perfil de risco-benefício da varfarina.⁶ O TTR representa a porcentagem de tempo em que os valores da RNI de um paciente ficam entre 2 e 3, obtendo o máximo benefício quando o TTR é de 60%-70% ou mais.² Na América Latina, a mediana do TTR estava na extremidade inferior dos níveis recomendados de anticoagulação (cerca de 60%).^{4,8} No Brasil, alguns estudos observacionais no ambiente hospitalar público mostrou que a maioria dos pacientes apresentava um bom controle de anticoagulação, embora os níveis de TTR estivessem na extremidade inferior do limiar.⁹⁻¹¹

O manejo do uso de ACO, incluindo o monitoramento da RNI, é caro e inacessível para muitos pacientes na América Latina.⁴ Até o momento, poucos estudos foram realizados em ambientes hospitalares privados na região. Associações de níveis de TTR com resultados clínicos ou econômicos em geral não foram relatadas. O objetivo deste estudo foi desenvolver um perfil de pacientes recebendo varfarina para FANV em ambientes hospitalares privados no Brasil e avaliar a qualidade do controle da anticoagulação e os desfechos clínicos/econômicos.

Métodos

Fontes de dados

Os dados de 1º de maio de 2014 a 30 de abril de 2016 foram extraídos de um grande conjunto de dados de um seguro privado de saúde no Brasil – AMIL. A AMIL é uma das maiores empresas de seguros de saúde do Brasil, com cerca de 4 milhões de beneficiários e programas de assistência clínica com informações integradas e estruturadas sobre doenças prevalentes. O conjunto de dados da AMIL combina registros médicos eletrônicos, contendo informações sobre dados demográficos, registro e histórico clínico dos pacientes, com solicitações médicas de atendimentos ambulatoriais e internações hospitalares, instalações de atendimento ambulatorial e departamentos de emergência.

Para pacientes tratados com varfarina, a AMIL administra um programa privado, por telefone, de monitoramento de anticoagulação denominado VIVA AMIL.¹² Nesse programa, enfermeiros e técnicos de enfermagem treinados realizam chamadas telefônicas mensais para os pacientes para coleta de dados, resultados autorrelatados do último teste de RNI, ocorrência de eventos tromboembólicos e hemorrágicos, regularidade da medicação e efeitos adversos.

Um modelo existente, criado para capturar dados dos pacientes monitorados, foi utilizado para garantir que os resultados dos testes e os eventos e padrões experimentados fossem relatados de forma consistente para atender às necessidades do programa. Foi feita uma chamada inicial para coletar dados clínicos e demográficos (se não estivessem disponíveis), incluindo a presença de condições crônicas e medicamentos em uso. Cada paciente então recebia chamadas mensais, mas também tinha a opção de ligar sempre que necessário.

Caso o paciente não possuísse um resultado atual ou recente de RNI, um(a) enfermeiro(a) forneceria o suporte solicitando o teste e lembrando-o de ligar e relatar os resultados. Quando os resultados de RNI relatados pelo paciente estavam fora da faixa alvo (RNI 2-3), o(a) enfermeiro(a) discutia os ajustes da dose com o paciente e o aconselhava a procurar um médico.

Seleção de Pacientes

Os pacientes com 18 anos ou mais foram incluídos caso apresentassem diagnóstico de FA (CID-10-CM código I48) ou fossem avaliados para FA em um formulário específico do sistema no prontuário eletrônico, se tivessem recebido pelo menos uma prescrição de AVK durante o estudo, tivessem cobertura contínua do plano de saúde e se fossem acompanhados pelo programa de monitoramento por telefone por pelo menos 4 meses, com um registro das ligações em pelo menos 50% dos meses durante o período do estudo. Foram excluídos pacientes com evidência de estenose mitral moderada/grave, tromboembolismo venoso (TEV) ou válvula protética mecânica. O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Conselho de Ética Institucional local.

Variáveis e medidas de desfechos

As principais características dos pacientes que receberam varfarina foram analisadas a partir de solicitações, registros médicos eletrônicos e autorrelatos: dados demográficos e histórico clínico (score CHA₂DS₂-VASc, comorbidades, AVC ou sangramento prévio, RNI e TTR). Especificamente, os pacientes foram classificados como tendo insuficiência renal crônica quando havia pelo menos um dos códigos selecionados da CID-10 (Apêndice A) vinculados a eles no conjunto de dados durante todo o período do estudo, ou se houvesse insuficiência renal crônica no formulário de coleta de dados manejado pelo(a) enfermeiro(a). A utilização concomitante de medicamentos e os padrões de frequência da RNI também foram avaliados.

Consistente com as diretrizes e estudos anteriores,^{2,6} a qualidade do controle da RNI foi baseada na porcentagem de tempo durante o qual um paciente que recebeu varfarina esteve dentro da faixa terapêutica (2,0-3,0) durante todo o período de seguimento. Um controle bom foi definido como TTR \geq 65%. O número de testes de RNI para cada paciente foi obtido através do conjunto de dados de solicitações, o qual não registrou os valores de RNI. Durante as chamadas de monitoramento telefônico, o(a) enfermeiro(a) com treinamento solicitava ao paciente que informasse os valores dos testes RNI realizados desde a última chamada. A frequência do teste de RNI foi utilizada para calcular o número das RNI total e média por paciente. Como a RNI é um procedimento de baixa

complexidade e baixo custo, o teste poderia ter sido pago diretamente pelo paciente e, portanto, não ter sido relatado nas solicitações. Para reduzir o impacto dos testes RNI não relatados, durante as chamadas de monitoramento telefônico o(a) enfermeiro(a) solicitava ao paciente que informasse também a data do teste de RNI, juntamente com os valores de RNI. Nos casos em que uma solicitação correspondente estava ausente, as informações de frequência do teste no prontuário eletrônico eram adicionadas manualmente pelo(a) enfermeiro(a). A TTR foi calculada pelo método de Rosendaal, calculado com os valores de RNI registrados nos prontuários eletrônicos.¹³

Os desfechos clínicos avaliados foram eventos hemorrágicos maiores e menores, identificados utilizando os códigos da CID-10 de solicitações de pacientes internados, listados no Apêndice A.¹⁴ Também foram consideradas situações autorreferidas. Os códigos de diagnóstico utilizados para sangramentos maiores foram baseados em um algoritmo administrativo validado baseado em solicitações, bem como na definição da *International Society on Thrombosis and Hemostasis* de sangramentos maiores.^{15,16} As taxas de sangramento foram calculadas como o número de pacientes com pelo menos um autorrelato de episódio de sangramento durante o período de monitoramento dividido pelo número total de pacientes. Para avaliar os desfechos, os pacientes foram acompanhados até 30 de abril de 2016, a menos que a interrupção do plano de saúde ou a morte ocorresse primeiro.

Os custos médicos diretos por todas as causas foram avaliados a partir das solicitações de cada paciente para consultas eletivas em consultório, atendimentos de emergência, testes/procedimentos ambulatoriais, internações e transição para tratamento/assistência domiciliar. Os custos representaram os custos reais pagos pelo provedor de seguros (AMIL). Os custos desembolsados pelos pacientes não foram incluídos. Os custos estavam disponíveis na base de dados durante o período do estudo e foram anualizados dividindo-os pelos meses do período do estudo e multiplicando-os por 12. Após esse cálculo, os custos foram expressos por membro por ano (PMPY, *per member per year*), em reais (R\$) e convertido para dólares americanos. Foi obtido um fator de conversão de 0,33 USD/BRL pela média das taxas de câmbio diárias em cada ano do período do estudo (1º de maio de 2014 a 30 de abril de 2016). As taxas de câmbio diárias foram obtidas dos registros históricos de uma calculadora pública de conversão de moeda.¹⁷

Os custos bancados pelos pacientes não foram incluídos. Finalmente, as características-chave, resultados clínicos e econômicos foram observados e comparados entre os quartis de TTR.

Métodos estatísticos

Devido à natureza exploratória do estudo, as principais características e desfechos foram analisados descritivamente.

As estatísticas descritivas foram relatadas como contagens, porcentagens, médias, medianas, desvios-padrão e quartis. As variáveis contínuas foram descritas como média e desvio padrão ou mediana e respectivo intervalo interquartil, dependendo se uma distribuição normal foi ou não encontrada. As variáveis categóricas foram descritas como frequências e

porcentagens. As comparações foram feitas entre variáveis contínuas utilizando um teste *t* de duas amostras independentes e não pareadas e entre variáveis categóricas através do teste do qui-quadrado. Valores de $p < 0,05$ nos testes bicaudais foram considerados estatisticamente significantes. Todas as análises foram realizadas utilizando-se o software SAS 9.4.

Análise de subgrupos

As principais características, os resultados clínicos e econômicos foram analisados para a população em geral e para pacientes com controle ruim ($TTR < 65\%$) e bom ($TTR \geq 65\%$).

Análise de sensibilidade

Para verificar a consistência da análise principal, algumas características dos pacientes – níveis de RNI, TTR e custos PMPY – foram observadas para um grupo de pacientes acompanhados por pelo menos 6 meses, com registros das chamadas em pelo menos 50% dos meses durante o período do estudo.

Resultados

Características dos pacientes

Um total de 1.220 pacientes com FANV foram incluídos na análise principal (Figura 1). No geral, o seguimento médio foi de 1,5 anos (intervalo interquartil [IIQ]: 0,5–2,0 anos). As principais características dos pacientes estão listadas na Tabela 1. A média de idade foi de $63,9 \pm 14,7$ anos, e 50,7% eram do sexo feminino. A escore médio no CHA_2DS_2-VASc foi de $2,45 \pm 0,88$. A maioria dos pacientes (85,7%) era da região sudeste do Brasil. Aproximadamente 10% dos pacientes estavam em terapia concomitante com estatina e uma parcela menor dos pacientes (~ 4%) estava recebendo terapia concomitante de antiagregantes plaquetários com aspirina e/ou Clopidogrel. A hipertensão foi a comorbidade mais prevalente (38,5%), seguida por insuficiência cardíaca (19,8%), acidente vascular cerebral anterior (13,7%) e diabetes (13,6%).

Controle de anticoagulação

Cada paciente teve uma média de $15,63 (\pm 9,13)$ testes de RNI durante uma mediana de 18 meses de seguimento, equivalente a aproximadamente 0,95 testes por mês. O valor médio da RNI foi de $2,60 \pm 0,88$, o valor mediano da RNI foi de 2,44 (IIQ: 1,99 – 3,00). Entre todos os valores de RNI medidos, 49,1% estavam dentro da faixa terapêutica (2,0-3,0), enquanto 26,1% de todos os valores de RNI foram $< 2,0$ e 24,8% $> 3,0$ (Figura 2A). A mediana e a média dos níveis de TTR dos pacientes foram 58% (IIQ 47% -68%) e 56,6% ($\pm 18,9\%$), respectivamente. A distribuição de TTR é mostrada na Figura 2B. Apenas 377 pacientes (31%) exibiram controle bom ($TTR \geq 65\%$), e 843 pacientes (69%) apresentaram controle abaixo do ideal ($TTR < 65\%$).

Desfechos clínicos

Entre todos os pacientes, as taxas de sangramentos maiores e menores dos pacientes no programa foram de 4,2% e 10,3%, respectivamente (Figura 3). A taxa de sangramento maior entre pacientes bem controlados ($TTR \geq 65$) foi de 1,6%, enquanto para pacientes com controle abaixo do ideal ($TTR < 65\%$) foi de 5,3%. Portanto, a taxa de sangramento maior foi 3,3 vezes maior nos pacientes com controle abaixo do ideal quando comparados aos pacientes com controle bom ($p < 0,01$). Embora a tendência não tenha sido tão forte com sangramentos menores, um menor número de sangramentos menores foi observado nos subgrupos com TTR maior.

Uma análise exploratória foi realizada para observar o valor mais próximo da RNI antes do evento em uma amostra de pacientes admitidos devido a um acidente vascular cerebral. Dos 15 pacientes, 12 (80%) apresentaram acidente vascular cerebral hemorrágico ou inespecífico, apesar de apresentarem um RNI dentro da faixa terapêutica 2-3 (Informações suplementares).

Resultados econômicos

O custo PMPY em toda a coorte foi de R\$32.284 (US\$10.679). Os custos de internação representaram aproximadamente 64% de todos os custos (R\$20.710 ou US\$6.851); os custos ambulatoriais representaram aproximadamente 36% (R\$11.573

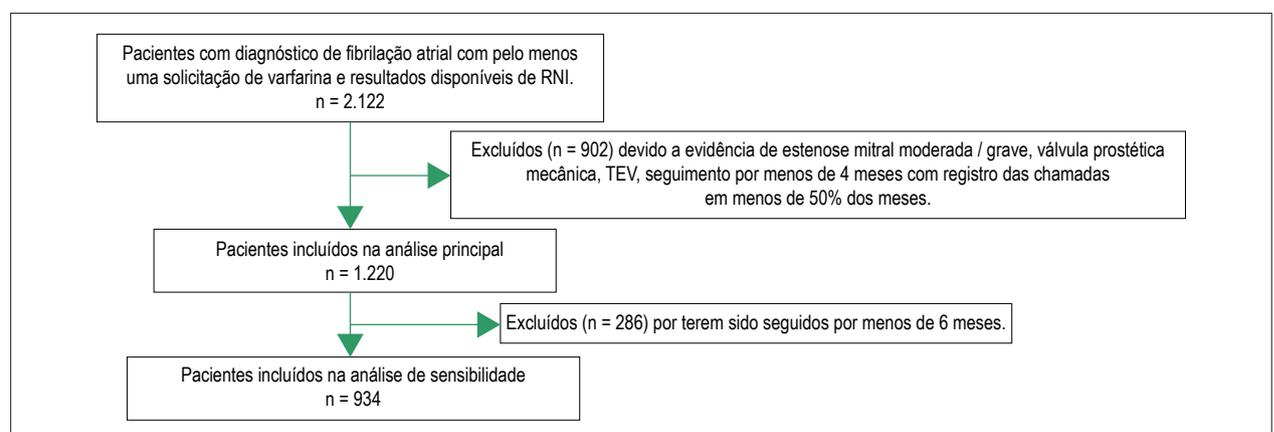


Figura 1 – Fluxograma descrevendo os critérios de inclusão e exclusão.

Tabela 1 – Características e dados dos pacientes por quartil de TTR

Valores	Período (meses)					
	4 – 24				6 – 24 (Análise de sensibilidade)	
	Q1 N = 303	Q2 N = 306	Q3 N = 305	Q4 N = 306	Total N = 1220	N = 934
Dados demográficos						
Idade (média/±DP)	62,02 (±15,92)	64,58 (±13,83)	64,49 (±14,48)	64,30 (±14,63)	63,85 (±14,75)	64,75 (±14,03)
Feminino (%)	50,8	55,2	52,5	44,1	50,7	51,5
Anti-coagulação						
RNI (média/±DP)	2,56 (± 1,25)	2,67 (± 1,10)	2,61 (± 0,89)	2,54 (± 0,62)	2,60 (±0,88)	2,60 (±0,96)
RNI (mediana/IQ)	2,22 (1,70-3,16)	2,50 (1,97-3,20)	2,48 (2,06-2,98)	2,44 (2,13-2,78)	2,44 (1,99-3,00)	2,43 (2,00-3,00)
TTR (média/±DP)	32,6% (±11,5%)	51,2% (±3,3%)	62,0% (±3,2%)	80,2% (±9,8%)	56,6% (±18,9%)	58,0% (±16,2%)
TTR (mediana/IQ)	36% (28-42%)	52% (48-54%)	62% (59-65%)	78% (72-86%)	58% (47-68%)	57,0% (45-68%)
Testes INR por paciente (média/±DP)	12,79 (±8,09)	17,49 (±9,65)	18,00 (±9,27)	14,20 (±8,40)	15,63 (±9,13)	18,44 (±8,60)
Fatores de risco e condições basais						
CHA ₂ DS ₂ -VASC (média/±DP)	2,38 (±1,72)	2,46 (±1,69)	2,55 (±1,69)	2,44 (±1,74)	2,45 (±1,71)	2,58 (±1,72)
AVC (%)	13,9	12,1	11,5	17,3	13,7	14,6
Hipertensão (%)	33,3	39,2	43,6	37,9	38,5	41,3
Diabetes (%)	13,2	14,4	15,4	11,4	13,6	14,5
Doença renal crônica (%)	4,6	2,0	4,3	2,6	3,4	3,0
Insuficiência cardíaca congestiva (%)	20,5	18,3	21,3	19,0	19,8	21,1
Região						
Sudeste	86,8	85,9	85,6	84,3	85,7	85,9
Central	6,9	8,2	8,5	9,8	8,4	8,6
Sul e Nordeste	6,3	6,0	5,9	5,9	6,0	5,5
Medicamentos concomitantes						
Fenprocoumona	11	6	5	11	33	26
Aspirina	10	6	15	0	31	25
Clopidogrel	7	5	2	2	16	9
Aspirina + clopidogrel	3	0	1	0	4	2
Estatinas	27	29	33	29	118	99
Nitrato	2	3	5	6	16	14
Amiodarona	1	3	3	3	10	7
Seguimento						
Meses de monitorização (média/±DP)	13,87 (± 7,37)	16,04 (± 7,29)	18,02 (± 7,02)	17,24 (± 7,11)	16,30 (± 7,36)	18,13 (± 6,45)
Meses de monitorização (mediana/IQ)	14,00 (7,0-20,0)	17,00 (9,0-23,0)	21,00 (12,0-24,0)	19,00 (11,0-23,0)	18,00 (10,0-23,0)	20,00 (13,0-23,0)

CHA₂DS₂-VASC: insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, idade, diabetes mellitus, acidente vascular cerebral/AIT, doença vascular, idade, categoria sexual; IQ: Intervalo interquartil; DP: desvio padrão; TTR: tempo na faixa terapêutica.

ou US\$3.828). O custo médio de monitoramento da RNI PMPY foi de R\$362 (US\$120), variando de R\$296 (US\$98) a R\$417 (US\$138) e representando < 1% dos custos diretos totais (Tabela 2).

O custo PMPY foi de R\$25.352 (± R\$37.762) ou US\$8.386 (± US\$12.492) por paciente bem controlado (TTR ≥ 65%) e R\$35.384 (± R\$50.900) ou US\$11.705 (± US\$16.838) por paciente com controle abaixo do ideal (TTR < 65%). Assim, pacientes com controle sub-ótimo de varfarina foram associados a custos 40% maiores, em média (p < 0,01).

Os custos PMPY com e sem sangramentos maiores foram de R\$62.145 (US\$20.558) e R\$30.981 (US\$10.249), respectivamente. Em todos os casos, os custos hospitalares foram maiores que os custos ambulatoriais (Tabela 2).

Métricas por quartil de TTR

Algumas características e desfechos importantes foram observados nos quartis de TTR para verificar quais, caso existissem, eram mais prevalentes em pacientes com menor TTR em comparação com a população geral e pacientes com

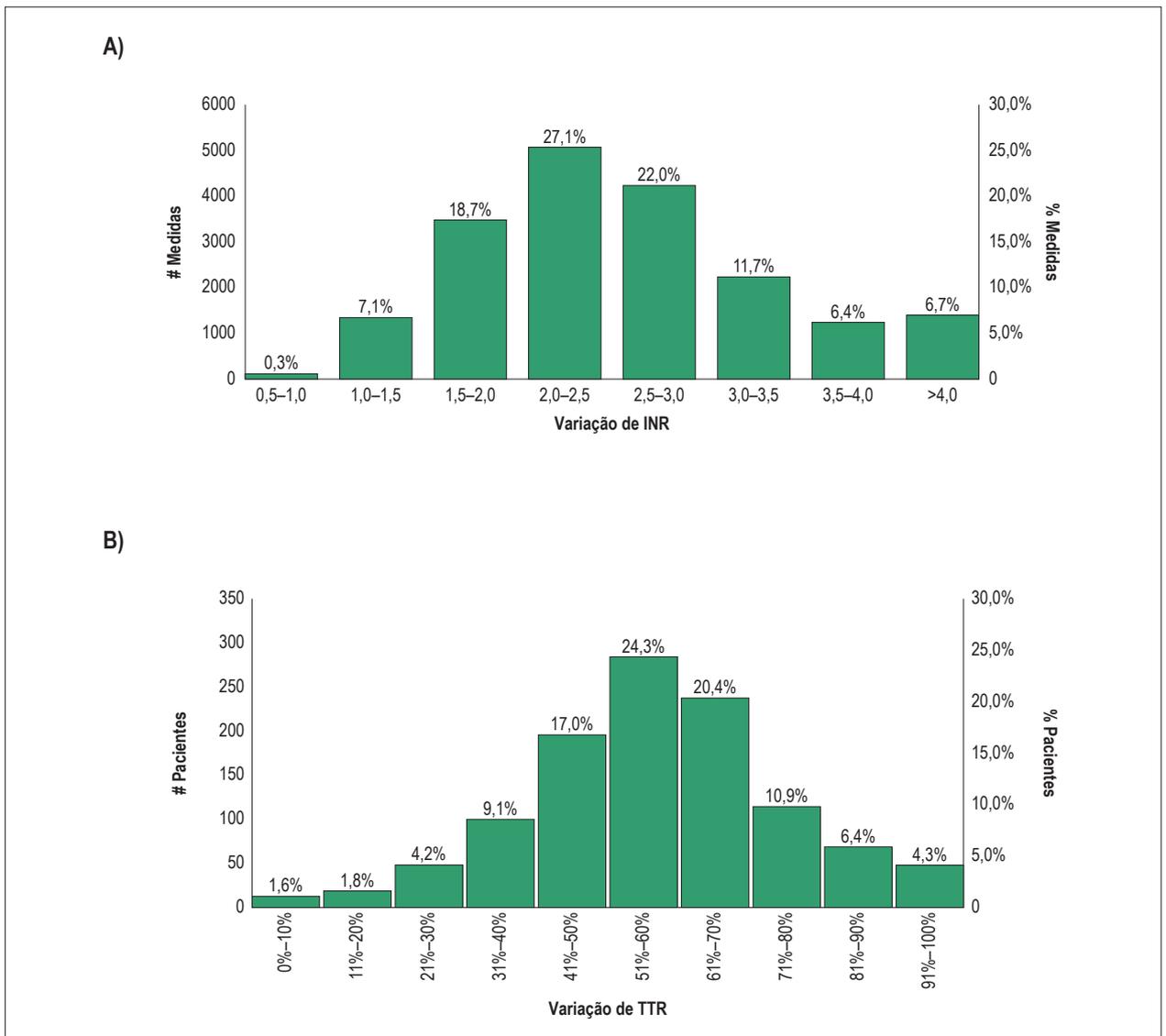


Figura 2 – Resultados de INR e TTR. A. Distribuição das medidas por faixa de INR. B. Distribuição de pacientes por variação de TTR.

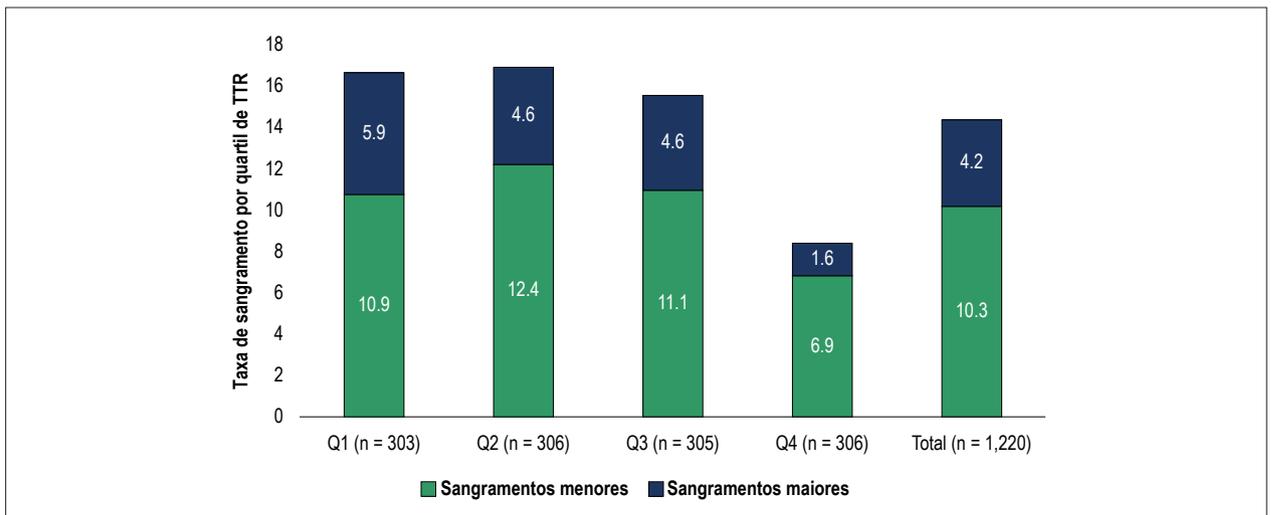


Figura 3 – Taxa de sangramento por quartil de TTR.

Tabela 2 – Custos de PMPY com e sem grandes sangramentos (R \$)

Valores. Os custos são expressos como (média/±DP)	Q1	Q2	Q3	Q4	Total
Todos os pacientes					
Número de pacientes	303	306	305	306	1220
Custo por paciente (total)	39,171 (± 59,728)	33,996 (± 48,637)	31,797 (± 42,030)	24,236 (± 35,158)	32,284 (± 47,480)
Custo por paciente ambulatorial	14,417 (± 31,295)	11,425 (± 18,544)	11,760 (± 17,866)	8,719 (± 12,084)	11,573 (± 21,218)
Custo por paciente internado	24,754 (± 45,652)	22,570 (± 43,267)	20,037 (± 40,199)	15,517 (± 35,849)	20,710 (± 41,725)
Custo de INR por paciente	296 (± 187)	405 (± 223)	417 (± 214)	329 (± 194)	362 (± 211)
Sem sangramentos maiores					
Número de pacientes	285	292	291	301	1169
Custo por paciente (total)	36,704 (± 58,663)	33,217 (± 49,138)	30,244 (± 40,852)	24,106 (± 35,376)	30,981 (± 46,858)
Custo por paciente ambulatorial	13,957 (± 31,658)	11,381 (± 18,955)	11,771 (± 18,261)	8,672 (± 12,181)	11,409 (± 21,419)
Custo por paciente internado	22,747 (± 44,912)	21,835 (± 44,213)	18,473 (± 38,417)	15,434 (± 36,298)	19,572 (± 41,328)
Custo de INR por paciente	291 (± 182)	400 (± 220)	416 (± 216)	329 (± 195)	359 (± 210)
Com sangramentos maiores					
Número de pacientes	18	14	14	5	51
Custo por paciente (total)	78,236 (± 64,550)	50,248 (± 33,950)	64,092 (± 53,895)	32,072 (± 17,703)	62,145 (± 52,163)
Custo por paciente ambulatorial	21,698 (± 25,175)	12,343 (± 6,755)	11,540 (± 6,290)	11,565 (± 3,997)	15,348 (± 16,170)
Custo por paciente internado	56,538 (± 49,698)	37,905 (± 30,108)	52,552 (± 50,731)	20,507 (± 15,797)	46,796 (± 44,386)
Custo de INR por paciente	382 (± 247)	523 (± 259)	432 (± 190)	357 (± 164)	432 (± 231)

Fator de conversão: 0,33 USD/BRL

maior TTR. Conforme mostrado na Tabela 1, os pacientes com TTR mais baixo eram com mais frequência mulheres, apresentaram mais comorbidades (diabetes, doença renal, insuficiência cardíaca), menos testes de RNI e um período de monitoramento geral mais baixo.

Análises de sensibilidade

Um total de 934 pacientes foram incluídos nas análises de sensibilidade. Um valor médio idêntico de RNI de $2,60 \pm 0,96$ e um valor mediano semelhante de RNI (2,43; IIQ: 2,00-3,00) foram observados nesse grupo de pacientes. As medianas e médias dos níveis de TTR foram quase as mesmas, 57% (IIQ 45% -68%) e $58\% \pm 16,2\%$, respectivamente. Nesse grupo de pacientes, os custos PMPY, incluindo pacientes internados e ambulatoriais, também foram bastante semelhantes, R\$31.229 (US\$10.331), versus R\$32.284 (US\$10.680) para a análise principal.

Discussão

No geral, foi observado que a qualidade do controle da anticoagulação estava abaixo do ideal: apenas metade de todos os valores de RNI obtidos estavam na faixa terapêutica (RNI: 2-3), e os pacientes passavam um pouco mais da metade do tempo dentro da faixa terapêutica. O TTR variou em toda a população, e até dois terços dos pacientes não estavam adequadamente controlados (TTR < 65%). Esses pacientes foram associados a resultados clínicos e econômicos mais desfavoráveis, ou seja, mais sangramentos maiores e custos mais altos.

Dados epidemiológicos sugerem que houve mais de 700.000 AVCs no Brasil em 2010, representando mais de 141.000 mortes.¹⁸ Embora existam várias causas subjacentes ao AVC, estima-se que aproximadamente 20% dos acidentes vasculares cerebrais isquêmicos sejam atribuíveis à fibrilação atrial,¹⁹ e AVCs com fibrilação atrial tendem a ser maiores e associados a piores desfechos.²⁰

A terapia de anticoagulação tem o potencial de reduzir bastante o risco de derrame em pacientes com fibrilação atrial. Foi demonstrado que a varfarina reduz o risco de acidente vascular cerebral isquêmico em 64% e a mortalidade em 26%, mas a utilidade da varfarina é variável devido à estreita faixa terapêutica, com o risco de eventos isquêmicos aumentando quando a RNI está abaixo de 2 e o risco de eventos hemorrágicos acima de 3.5.²¹

Os custos associados aos acidentes vasculares cerebrais são significativos e sustentados. Estimou-se que o custo de acidentes vasculares cerebrais isquêmicos em 2008 no Brasil foi de US\$329 milhões, o custo de internação por paciente foi de US\$1902 e o tempo médio de permanência foi superior a 13 dias.²⁰ Os eventos hemorrágicos também representam um custo substancial como parte do manejo global do risco de AVC em pacientes com fibrilação atrial que recebem tratamento com anticoagulante oral.²² Um estudo nos EUA mostrou que a não adesão e a subutilização de varfarina pelos pacientes segurados com FA têm um impacto negativo na saúde e nos custos. Também foi demonstrado que o grau de controle da anticoagulação está diretamente correlacionado a melhores resultados para pacientes com fibrilação atrial em tratamento com varfarina.²³⁻²⁵

Poucos estudos avaliaram a extensão do controle da anticoagulação com varfarina em países da América Latina. Pesquisas anteriores relataram níveis próximos do aceitável do controle de anticoagulação no Brasil, com níveis de TTR próximos a 60% em ambientes controlados²⁶⁻²⁸ e entre 60 e 65% no mundo real.⁹⁻¹¹ No entanto, esses estudos foram realizados principalmente em um ou dois hospitais públicos ou clínicas de anticoagulação, em populações com tamanho limitado de amostra e amplo uso de varfarina.

O TTR é a medida aceita do controle da anticoagulação em pacientes com varfarina, e está correlacionado com os desfechos clínicos. Embora seja frequentemente relatado por centro ou mesmo por país em ensaios clínicos, há uma heterogeneidade substancial no TTR de cada paciente.^{29,30} Os resultados do presente estudo são consistentes com esse conceito, pois mesmo com a população geral de pacientes apresentando um TTR razoável, a maioria dos pacientes apresentou, na realidade, um TTR abaixo do limiar considerado ideal.²³

O presente estudo promove a compreensão do modelo de assistência em anticoagulação na prática clínica de rotina. É representativo de uma população relativamente jovem com FA, apresentando uma prevalência mais baixa de comorbidades do que a relatada em outros estudos observacionais e ambientes controlados.^{26-28,31} Além disso, o estudo é representativo de dados do mundo real em um ambiente hospitalar específico da AMIL, incluindo um programa estruturado e chamadas telefônicas, e não é generalizável para outros ambientes hospitalares, como o setor público. A abordagem para gerenciar e monitorar regularmente os pacientes através do programa de atendimento foi considerada bastante singular. Estudos que abordaram uma pergunta de pesquisa semelhante⁹⁻¹¹ não relataram a existência de um programa tão dedicado para os pacientes tratados com varfarina. A monitorização da RNI foi realizada aproximadamente uma vez por mês, uma frequência maior do que em outros estudos observacionais³², embora menor do que em ambientes controlados.²⁶ Apesar do seguimento regular, apenas cerca de metade (49,1%) de todos os valores de RNI obtidos estavam na faixa terapêutica, e uma parcela limitada da população apresentou um controle bom de TTR. Os resultados da TTR foram consistentes com pesquisas anteriores na prática assistencial, indicando que os pacientes recebendo varfarina passam apenas um pouco mais da metade do tempo dentro da faixa terapêutica.³² Os níveis de TTR relatados para a população geral tratada com varfarina neste estudo estavam ligeiramente abaixo do limite inferior da faixa recomendada.^{9,11,25} Um achado interessante é que a distribuição de TTR na Figura 2B mostrou uma inclinação para a direita, o que significa que havia um nicho de pacientes com controle muito alto do TTR. Cerca de 22% dos pacientes apresentaram TTR > 70%.

Dados internacionais que avaliaram a associação entre controle da anticoagulação e desfechos do uso de varfarina indicam que pacientes com controle deficiente de varfarina apresentam resultados clínicos e econômicos mais desfavoráveis do que pacientes bem controlados.^{21,33} Os resultados do presente estudo estão bastante alinhados com trabalhos anteriores e contribuem ainda mais para o entendimento de como o controle da varfarina pode impactar tanto nos eventos clínicos quanto nos custos na prática brasileira de rotina. A alta qualidade do controle

da anticoagulação foi associada a uma menor incidência de sangramentos maiores e menores e a uma economia substancial dos custos médicos diretos, devido à redução dos custos hospitalares e ambulatoriais. Pacientes com controle abaixo do ideal apresentaram 3,3 vezes mais sangramentos maiores e custos PMPY 40% mais altos do que pacientes bem controlados.

Apesar do tratamento com anticoagulação, os acidentes vasculares cerebrais ainda ocorrerão como foram observados neste estudo, tanto isquêmicos quanto hemorrágicos. É importante ressaltar que, dentre 10 derrames hemorrágicos confirmados identificados neste estudo, o valor de RNI prévio para 7 dos 10 eventos estava dentro da faixa terapêutica de 2 a 3, sendo que os outros 3 apresentaram valores de 3,66, 3,87 e 5,13. Isso é consistente com os achados de uma subanálise do estudo ARISTOTLE, que mostrou que para cerca de 80% das hemorragias intracranianas que ocorreram em pacientes tratados com varfarina, o RNI prévio estava entre 2 e 3.³⁴

Uma pesquisa anterior explorou preditores de TTR baixo,^{6,26,32} sugerindo que pacientes com menor TTR na maioria das vezes eram mulheres, tinham menos escolaridade e mais comorbidades, especificamente diabetes, doença renal crônica, insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral anterior. Com bastante consistência neste estudo, pacientes do sexo feminino e pacientes com mais comorbidades, como doença renal crônica e cardiopatia isquêmica, também tenderam a apresentar valores mais baixos de TTR. Além disso, pacientes com menor TTR tinham menos testes de RNI e um período de monitoramento global mais curto. Os resultados sugerem que é necessário identificar pacientes com labilidade das RNIs e avaliar mais oportunidades para melhorar seu TTR, como educação ou seguimento mais próximo. Caso contrário, outras formas de anticoagulação, como a classe de anticoagulante não-vitamina K, aprovada mais recentemente, devem ser consideradas. Essa classe não requer monitoramento de rotina, possui menos interações medicamento-medicamento e medicamento-alimento do que a varfarina e demonstrou ser pelo menos tão segura e eficaz quanto a varfarina bem controlada, além de apresentar menor taxa de hemorragia intracraniana.³⁵

Limitações

Nosso estudo tem vários pontos fortes e limitações. A coorte de pacientes do estudo foi uma das maiores até agora entre os estudos do mundo real no Brasil. O uso combinado de solicitações e o programa de assistência agregaram valor significativo ao estudo, principalmente ao permitir a análise dos valores de RNI, geralmente não disponíveis nas solicitações. No entanto, dada a sua natureza observacional retrospectiva, apenas associações puderam ser concluídas. Este estudo observou variações do TTR ao longo do tempo e, por isso, foi vulnerável aos efeitos de medições repetidas como uma intervenção. Nenhuma técnica estatística avançada foi utilizada para equilibrar as características dos subgrupos de TTR nos pacientes e, portanto, nenhuma conclusão inferencial sobre cofatores pôde ser obtida. Não foi possível calcular o escore médio de risco HAS-BLED, pois nem todos os pontos de dados dos componentes do escore foram capturados no conjunto de dados (por ex., etilismo). A incidência de outros desfechos como acidente vascular cerebral, mortalidade, descontinuação e aderência não foi analisada. Não foram realizadas análises

de sensibilidade em outros limiares específicos de TTR (por exemplo, 60% ou 70%). A estabilidade da RNI ao longo do tempo não foi avaliada. Somente custos médicos diretos estavam disponíveis; estes se referiam aos custos de todas as causas incorridos por cada paciente, desconsiderando o motivo da utilização e, conseqüentemente, podem ter sido superestimados. A utilização de recursos de saúde e subgrupos de pacientes não foram avaliados.

De acordo com as normas brasileiras para códigos de procedimento (Apêndice A), a RNI não possui código individual, mas está incluída no código "Teste de coagulação". Como não foi possível segregar, a medida da RNI foi considerada como teste de coagulação completo, e não como uma porcentagem, para todos os pacientes.

Verificou-se que uma parcela significativa dos pacientes em uso de varfarina (11%) apresentou escore $CHA_2DS_2-VAS_c$ igual a zero, superior à porcentagem relatada em outros estudos (6,1%).³⁶ A avaliação do $CHA_2DS_2-VAS_c$ está sujeita à documentação clínica do histórico dos pacientes, considerando que detalhes das condições pré-existentes podem ter sido subnotificados.

O programa de monitoramento por telefone foi oferecido a pacientes de uma companhia de seguros de saúde específica e, quando o contrato de um paciente foi rescindido, o acompanhamento não foi possível.

Finalmente, algumas das limitações do estudo são inerentes a um desenho de estudo observacional retrospectivo. Isso inclui possíveis erros de codificação e dados ausentes, os quais podem ter introduzido vieses no estudo e afetado o número de pacientes excluídos, e o fato de os dados avaliados não terem sido originalmente coletados para fins de pesquisa clínica.

Conclusões

Este estudo examinou o perfil dos pacientes, a qualidade da anticoagulação e os desfechos clínicos/econômicos em pacientes tratados com varfarina para FANV em uma companhia privada de seguros de saúde no Brasil. É representativo de uma coorte grande e relativamente jovem de pacientes tratados com varfarina. A qualidade geral do manejo da anti-coagulação ficou abaixo do ideal. Os pacientes recebendo varfarina ficaram dentro da faixa terapêutica por pouco mais da metade do tempo. Até dois terços apresentaram controle abaixo do ideal (TTR < 65%) e isto estava associado a mais eventos

de sangramento e custos maiores. Essa análise destaca a importância, em termos de resultados e custos, de um rígido controle de anticoagulação para pacientes com FANV tratados com varfarina, e a dificuldade em manter um TTR adequado, mesmo com um programa bem projetado e executado. Pesquisas adicionais são necessárias, à medida que mais dados do mundo real se tornam disponíveis, para avaliar mais profundamente o uso de varfarina, bem como a adoção de Novos Anticoagulantes Orais (NOACS) versus varfarina.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Análise e interpretação dos dados: Silva PGMB, Szejder H, Vasconcellos R, Charles GM, Mendonca-Filho HTF, Mardekian J, Nascimento R, Dukacz S, Di Fusco M; Obtenção de dados: Szejder H; Análise estatística: Mardekian J, Di Fusco M; Obtenção de financiamento: Silva PGMB, Szejder H, Vasconcellos R, Charles GM, Mendonca-Filho HTF, Di Fusco M; Redação do manuscrito: Silva PGMB, Szejder H, Vasconcellos R, Charles GM, Dukacz S; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Silva PGMB, Szejder H, Vasconcellos R, Charles GM, Mendonca-Filho HTF, Mardekian J, Nascimento R, Dukacz S, Di Fusco M.

Potencial conflito de interesses

Silva PGMB declara ter recebido honorários e bolsas de pesquisa da Pfizer; Mardekian J, Nascimento R e Di Fusco M declaram ser funcionários da Pfizer.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela Pfizer.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Pró-Cardíaco sob o número de protocolo 1.835.148. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013.

Referências

1. Gillis AM. Atrial fibrillation and ventricular arrhythmias: sex differences in electrophysiology, epidemiology, clinical presentation, and clinical outcomes. *Circulation*. 2017;135(6):593-608.
2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;50(5):e1-e88.
3. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(21):e1-76.
4. Cubillos L, Haddad A, Kuznik A, Mould-Quevedo J. Burden of disease from atrial fibrillation in adults from seven countries in Latin America. *Int J Gen Med*. 2014 Sep 2;7:441-8.
5. Dallalzadeh LO, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Fang MC, Singer DE. Stability of high-quality warfarin anticoagulation in a community-based atrial fibrillation cohort: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(7):pii:e003482.
6. Bertomeu-González V, Anguita M, Moreno-Arribas J, Cequier Á, Muñiz J, Castillo-Castillo J, et al. Quality of anticoagulation with vitamin K antagonists. *Clin Cardiol*. 2015;38(6):357-64.

7. Björholt I, Andersson S, Nilsson GH, Krakau I. The cost of monitoring warfarin in patients with chronic atrial fibrillation in primary care in Sweden. *BMC Fam Pract.* 2007 Feb 26;8:6.
8. Massaro AR, Lip GYH. Stroke prevention in atrial fibrillation: focus on Latin America. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107(6):576-89.
9. de Lima Silva RG, Bertollo CM, Ferreira IG, Brant LC, Martins MAP. Assessment of oral anticoagulation control at two pharmacist-managed clinics in Brazil. *Int J Clin Pharm.* 2017;39(6):1157-61.
10. Martins MAP, Costa JM, Mambrini JVM, Ribeiro ALP, Benjamin EJ, Brant LCC, et al. Health literacy and warfarin therapy at two anticoagulation clinics in Brazil. *Heart.* 2017;103(14):1089-95.
11. Pivatto Junior F, Scheffel RS, Ries L, Wolkind RR, Marobin R, Barkan SS, et al. SAME-TT2R2 score in the outpatient anticoagulation clinic to predict time in therapeutic range and adverse events. *Arq Bras Cardiol.* 2017;108(4):290-6.
12. Assistência Médica Internacional [Internet]. São Paulo: Amil; 2018 [citado 6 mar. 2018]. Disponível em: <https://www.amil.com.br/portal/web/institucional>.
13. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost.* 1993;69(3):236-9.
14. World Health Organization (WHO) [internet]. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10)-2015-WHO Version for 2015. [citado 10 jan. 2018]. Disponível em: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2015/en#/168>.
15. Schulman S, Angerås U, Bergqvist D, Eriksson B, Lassen MR, Fisher W, et al. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2010;8(1):202-4.
16. Schulman S, Kearon C; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2005;3(4):692-4.
17. X-Rates. Brazilian Real Historical Rates Table. [citado 07 feb. 2018]. Disponível em: <http://www.x-rates.com/historical/?from=BRL&amount=1&date=2018-02-08>.
18. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2014;383(9913):245-54.
19. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke.* 1991;22(8):983-8.
20. Christensen MC, Valiente R, Sampaio Silva G, Lee WC, Dutcher S, Guimarães Rocha MS, et al. Acute treatment costs of stroke in Brazil. *Neuroepidemiology.* 2009;32(2):142-9.
21. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146(12):857-67.
22. Cotté FE, Chaize G, Kachaner I, Gaudin AF, Vainchtock A, Durand-Zaleski I. Incidence and cost of stroke and hemorrhage in patients diagnosed with atrial fibrillation in France. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23(2):e73-e83.
23. White HD, Gruber M, Feyzi J, Kaatz S, Tse HF, Husted S, et al. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V. *Arch Intern Med.* 2007;167(3):239-45.
24. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG, et al. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation.* 2008;118(20):2029-37.
25. Amin A, Deitelzweig S, Jing Y, Makenbaeva D, Wiederkehr D, Lin J, et al. Estimation of the impact of warfarin's time-in-therapeutic range on stroke and major bleeding rates and its influence on the medical cost avoidance associated with novel oral anticoagulant use—learnings from ARISTOTLE, ROCKET-AF, and RE-LY trials. *J Thromb Thrombolysis.* 2014;38(2):150-9.
26. Wallentin L, Lopes RD, Hanna M, Thomas L, Hellkamp A, Nepal S, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin at different levels of predicted international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation. *Circulation.* 2013;127(22):2166-76.
27. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet.* 2010;376(9745):975-83.
28. Singer DE, Hellkamp AS, Yuan Z, Lokhnygina Y, Patel MR, Piccini JP, et al. Alternative calculations of individual patient time in therapeutic range while taking warfarin: results from the ROCKET AF trial. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(3):e001349.
29. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-92.
30. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-91.
31. Ansell J, Hollowell J, Pengo V, Martinez-Brotos F, Caro J, Drouet L. Descriptive analysis of the process and quality of oral anticoagulation management in real-life practice in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation: the international study of anticoagulation management (ISAM). *J Thromb Thrombolysis.* 2007;23(2):83-91.
32. Pokorney SD, Simon DN, Thomas L, Fonarow GC, Kowey PR, Chang P, et al. Patients' time in therapeutic range on warfarin among US patients with atrial fibrillation: Results from ORBIT-AF registry. *Am Heart J.* 2015;170(1):141-8.
33. Deitelzweig S, Evans M, Hillson E, Trocio J, Bruno A, Tan W, et al. Warfarin time in therapeutic range and its impact on healthcare resource utilization and costs among patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(1):87-94.
34. Lopes RD, Guimarães PO, Kolls BJ, Wojdyla DM, Bushnell CD, Hanna M, et al. Intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation receiving anticoagulation therapy. *Blood.* 2017;129(22):2980-7.
35. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014;383(9921):955-62.
36. Li XS, Deitelzweig S, Keshishian A, Hamilton M, Horblyuk R, Gupta K, et al. Effectiveness and safety of apixaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in "real-world" clinical practice. A propensity-matched analysis of 76,940 patients. *Thromb Haemost.* 2017;117(6):1072-82.



Os ACOD Apresentam o Melhor Custo-Benefício na Prevenção da Fibrilação Atrial na Vida Real?

Are DOACs a Good Bang for Your Buck in Atrial Fibrillation Prevention in Real-Life?

Márcio Bittencourt¹

Universidade de São Paulo - Hospital Universitário de São Paulo - Divisão de Medicina Interna, São Paulo, SP - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: *Terapia de Anticoagulação em Pacientes com Fibrilação Atrial não Valvar em Ambiente de Cuidado de Saúde Privado no Brasil: Um Estudo de Mundo Real*

O Sr. D., um professor universitário aposentado de 75 anos de idade com história de um acidente vascular cerebral (AVC) prévio, acorda de manhã, dirige até o hospital para coletar sangue e ajustar sua dose de varfarina e depois vai para o seu trabalho. Algumas horas depois, ele recebe uma ligação da equipe de enfermagem, informando como ajustar a dose: “A partir de hoje, o senhor deve tomar 7,5 mg de varfarina às segundas, quartas e sextas-feiras. Nos outros dias da semana, o senhor pode manter o comprimido de 5 mg a que está acostumado. Se o senhor não encontrar o comprimido de 7,5 mg, pode cortar o de 5 mg ao meio e tomar um comprimido e meio nesses dias. Não é muito complicado, né? A propósito, lembre-se de não abusar de couve e espinafre que eu sei que o senhor gosta!”. Não fosse o fato de o Sr. D. também tomar enalapril e atenolol para a hipertensão arterial e controlar a frequência cardíaca de sua fibrilação atrial (FA), uma estatina para prevenção secundária desde o AVC e metformina para o diabetes; cortar comprimidos ao meio e lembrar em que dia ele deve tomar qual dose não deveria ser muito complicado.

O Sr. D. é o paciente comum com FA não-valvar atendido em clínicas de consultórios particulares no Brasil e em outros lugares do mundo, embora os pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS) usualmente passem muito mais tempo no hospital aguardando os resultados pessoalmente ou retornando no dia seguinte para verificá-los devido aos recursos mais limitados para contatar os pacientes por telefone.

Como a maioria dos pacientes em uso de varfarina enfrenta essas complexidades, não surpreende que seu uso adequado na vida real esteja longe do ideal.¹ Em média, os pacientes passam pelo menos um terço do tempo acima ou abaixo da razão normalizada internacional (INR, *international normalized ratio*)² e, apenas um em cada quatro pacientes apresenta uma INR terapêutica estável por 6 meses consecutivos. E mesmo entre esses, apenas um terço permanece com uma INR terapêutica estável no ano seguinte, de acordo com dados dos Estados Unidos (EUA).¹ Infelizmente, no Brasil, América

Latina e outros países com status socioeconômico mais baixo, o tempo dentro da faixa terapêutica (TTR, *time within the therapeutic range*) para a INR é menor do que o relatado para os EUA ou a Europa, mesmo em ensaios randomizados.³ Nesses países, outros desafios da vida real para obter anticoagulação adequada levaram à sua subutilização, incluindo acesso limitado às medidas de INR em áreas rurais e outras restrições de recursos.⁴ Além disso, dados recentes sugerem que aproximadamente um quarto de todo o custo relacionado ao uso de varfarina está relacionado ao tempo de viagem e aos custos associados às medidas de INR na Finlândia, e esses custos geralmente não são cobertos por nenhuma empresa de seguro de saúde.⁵

Dentro do contexto de tais restrições no uso de varfarina, o desenvolvimento de anticoagulantes orais diretos (ACOD), onde não é necessário monitoramento, e uma dose fixa pode ser utilizada, foi ansiosamente esperado pela comunidade médica. Esses medicamentos não apenas demonstraram ser mais eficazes e mais seguros do que a varfarina em um estudo randomizado de pacientes com FA não valvar,⁶ mas resultados comparáveis foram observados em um grande registro nos EUA.⁷ Além disso, os ACOD provavelmente têm bom custo-benefício no Reino Unido.⁸ No entanto, a realidade de prática clínica na vida real, bem como as implicações de custo, são altamente variáveis e podem não ser facilmente reproduzidos em outros países. Por exemplo, os ACOD atualmente não são cobertos pelo SUS no Brasil. Assim, são necessários dados sobre resultados e estudos de custo-efetividade com foco na reprodução desses estudos em outros cenários, como no Brasil.

O artigo de Barros e Silva,⁹ et al., publicado na edição atual, fornece dados brasileiros de pacientes com FA não-valvar que recebem anti-coagulação oral com cobertura por um provedor de seguro privado.⁹ Seus resultados sugerem que, pelo menos para aqueles cobertos por um grande plano de seguro de saúde privado, os padrões e implicações do uso de varfarina versus ACOD no Brasil se assemelham aos padrões de outros países. Primeiro, apenas cerca de metade do INR estava dentro da faixa terapêutica e, em média, os pacientes passaram quase metade do tempo fora do alvo terapêutico, como relatado anteriormente. Mais importante, ao passar menos de 65% do tempo dentro da faixa terapêutica foi associado a um aumento de três vezes no risco de sangramento maior, de 1,6% para 5,3%. Por fim, os custos diretos associados a esses eventos devastadores foram substanciais, mais de R\$ 25.000 por membro ao ano. Embora nenhuma análise formal de custo-efetividade tenha sido realizada no presente estudo, os resultados parecem estar alinhados com o recente estudo

Palavras-chave

Acidente Vascular Cerebral (AVC)/prevenção e controle; Fibrilação Atrial; Anticoagulantes/administração e dosagem; Varfarina/economia; Análise de Custo Benefício.

Correspondência: Márcio Bittencourt •

Av. Lineu Prestes, 2565. CEP 05508-000, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: msbittencourt@cardiol.br, msbittencourt@mail.harvard.edu

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200120>

do Reino Unido, e os ACOD provavelmente apresentarão melhor custo-benefício se os eventos hemorrágicos adversos forem mais baixos do que as taxas encontradas com o uso de varfarina, pois esses eventos são caros. Além disso, com o ônus associado ao monitoramento da INR, é mais provável que o uso de ACOD seja custo-efetivo na perspectiva da sociedade. Coletivamente, o presente estudo apoia a ideia geral de que o ACOD deveria ser com cobertura de seguro privado no Brasil.

No entanto, devido às diferenças significativas nos padrões de custos e práticas entre os sistemas de saúde público e privado no Brasil, são necessários dados mais robustos do SUS antes da incorporação dos achados atuais em rotinas da prática clínica no sistema público de saúde, mesmo que as expectativas sejam de que pacientes como o Sr. D. estariam melhor sem a necessidade de comparecer à avaliação mensal da INR.

Referências

1. Pokorney SD, Simon DN, Thomas L, Gersh BJ, Hylek EM, Piccini JP, et al. Stability of International Normalized Ratios in Patients Taking Long-term Warfarin Therapy. *JAMA*. 2016;316(6):661-3.
2. Pokorney SD, Simon DN, Thomas L, Fonarow GC, Kowey PR, Chang P, et al. Patients' time in therapeutic range on warfarin among US patients with atrial fibrillation: Results from ORBIT-AF registry. *Am Heart J*. 2015;170(1):141-8. e1.
3. Singer DE, Hellkamp AS, Piccini JP, Mahaffey KW, Lokhnygina Y, Pan G, et al. Impact of global geographic region on time in therapeutic range on warfarin anticoagulant therapy: data from the ROCKET AF clinical trial. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(1):e000067.
4. Cubillos L, Haddad A, Kuznik A, Mould-Quevedo J. Burden of disease from atrial fibrillation in adults from seven countries in Latin America. *Int J Gen Med*. 2014;7:441-8.
5. Leminen A, Pyykönen M, Tynkkynen J, Tykkyläinen M, Laatikainen T. Modeling patients' time, travel, and monitoring costs in anticoagulation management: societal savings achievable with the shift from warfarin to direct oral anticoagulants. *BMC Health Serv Res*. Nov. 2019;19(1):901.
6. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92.
7. Datar M, Crivera C, Rozjabek H, Abbass IM, Xu Y, Pasquale MK, et al. Comparison of real-world outcomes in patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with direct oral anticoagulant agents or warfarin. *Am J Health Syst Pharm*. 2019;76(5):275-85.
8. López-López JA, Sterne JAC, Thom HHZ, Higgins JPT, Hingorani AD, Okoli GN, et al. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. *BMJ*. Nov 2017; 359: j5058.
9. Barros e Silva PGM, Szejder H, Vasconcellos R, Charles GM, Mendonça Filho HT, Mardekian J, et al. Terapia de anticoagulação em pacientes com fibrilação atrial não valvar em ambiente de cuidado de saúde privado no Brasil: um estudo de mundo real. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 114(3):457-466



Discordância entre Colesterol LDL e Não-HDL e Gravidade da Doença Arterial Coronária

Discordance of Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol and Coronary Artery Disease Severity

Ozge Kurmus,¹ Ayca Fahri Erkan,¹ Berkay Ekici,¹ Turgay Aslan,¹ Murat Eren¹

Ufuk University Faculty of Medicine – Cardiology,¹ Ankara – Turquia

Resumo

Fundamento: Uma proporção considerável de pacientes apresenta níveis discordantes de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e de não alta densidade (não HDL).

Objetivos: Avaliar a relação da discordância entre colesterol LDL e não HDL com a gravidade da doença arterial coronariana (DAC).

Métodos: Avaliamos retrospectivamente os dados de 574 pacientes submetidos consecutivamente à angiografia coronariana. Foram registrados os perfis lipídicos séricos em jejum, e depois foram calculados os escores SYNTAX e Gensini para estabelecer a complexidade e a gravidade da DAC. Determinamos as medianas para colesterol LDL e não-HDL para examinar a discordância entre ambos. Discordância foi definida como LDL maior ou igual à mediana e não-HDL menor que mediana; ou LDL menor que a mediana e não-HDL maior ou igual à mediana. Valor de $p < 0,05$ foi aceito como estatisticamente significativo.

Resultados: Os níveis de colesterol LDL estiveram forte e positivamente correlacionados com os níveis de colesterol não-HDL ($r = 0,865$, $p < 0,001$), mas 15% dos pacientes apresentaram discordância entre LDL e não-HDL. A porcentagem de pacientes com escore Gensini ou SYNTAX zero não diferiu entre os grupos discordantes ou concordantes ($p = 0,837$, $p = 0,821$, respectivamente). Escores médios de Gensini e SYNTAX, porcentagem de pacientes com escore Gensini ≥ 20 e SYNTAX > 22 não foram diferentes de grupo para grupo ($p = 0,635$, $p = 0,733$, $p = 0,799$, $p = 0,891$, respectivamente). Além disso, não houve correlação estatisticamente significativa entre os escores de colesterol LDL e Gensini ou SYNTAX em nenhum dos grupos discordantes ou concordantes. Também não foi encontrada correlação entre colesterol não HDL e escore Gensini ou SYNTAX.

Conclusões: Embora tenha havido discordância entre colesterol LDL e não-HDL (15% dos pacientes), não há diferença quanto à gravidade e complexidade da DAC entre os grupos discordantes e concordantes. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(3):469-475)

Palavras-chave: Doença da Artéria Coronariana/fisiopatologia, Aterosclerose, Lipoproteínas LDL, Lipoproteínas HDL, Discordância.

Abstract

Background: A sizeable proportion of patients have discordant low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C).

Objectives: We assessed the relationship between discordance of LDL-C and non-HDL-C and coronary artery disease (CAD) severity.

Methods: We retrospectively evaluated the data of 574 consecutive patients who underwent coronary angiography. Fasting serum lipid profiles were recorded, SYNTAX and Gensini scores were calculated to establish CAD complexity and severity. We determined the medians for LDL-C and non-HDL-C to examine the discordance between LDL-C and non-HDL-C. Discordance was defined as LDL-C greater than or equal to the median and non-HDL-C less than median; or LDL-C less than median and non-HDL-C greater than or equal to median. A p value < 0.05 was accepted as statistically significant.

Results: LDL-C levels were strongly and positively correlated with non-HDL-C levels ($r = 0.865$, $p < 0.001$) but 15% of patients had discordance between LDL-C and non-HDL-C. The percentage of patients with a Gensini score of zero or SYNTAX score of zero did not differ between discordant or concordant groups ($p = 0.837$, $p = 0.821$, respectively). Mean Gensini and SYNTAX scores, percentage of patients with Gensini score ≥ 20 and SYNTAX score > 22 were not different from group to group ($p = 0.635$, $p = 0.733$, $p = 0.799$, $p = 0.891$, respectively). Also, there was no statistically significant correlation between LDL-C and Gensini or SYNTAX scores in any of the discordant or concordant groups. Additionally, no correlation was found between non-HDL-C and Gensini or SYNTAX score.

Conclusions: While there was discordance between LDL-C and non-HDL-C (15% of patients), there is no difference regarding CAD severity and complexity between discordant and concordant groups. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(3):469-475)

Keywords: Coronary Artery Disease/physiopathology; Atherosclerosis; Lipoproteins, LDL; Lipoproteins, HDL; Dissent and Disputes.

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

Correspondência: Murat Eren •

Ufuk University Faculty of Medicine, Cardiology, Dr. Ridvan Ege Training and Research Hospital, Balgat 86-88, Ankara 06520 – Turquia

E-mail: mrteren@hotmail.com

Artigo recebido em 05/02/2019, revisado em 08/04/2019, aceito em 15/05/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190091>

Introdução

O colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL) é um fator de risco tanto para doença cardíaca coronária de início recente como para eventos coronarianos recorrentes.¹ O principal objetivo da terapia hipolipemiante é prevenir eventos ateroscleróticos.^{1,2} No entanto, apesar da obtenção de baixos níveis de colesterol LDL com tratamento ou baixos níveis basais de LDL sem tratamento, alguns pacientes ainda têm eventos adversos.³

A lipoproteína de não alta densidade (não HDL) contém colesterol em todas as partículas lipídicas aterogênicas potenciais, incluindo LDL, lipoproteína de densidade intermediária e lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL). Alguns estudos sugerem que o colesterol não-HDL é um preditor mais preciso de mortalidade por doenças cardiovasculares do que o LDL.⁴⁻⁶ A recomendação é reduzir o colesterol não-HDL como meta secundária para redução de lipídios.^{1,2} Mas nem todos os pacientes têm níveis concordantes de LDL e não-HDL. Estudos demonstraram que uma proporção considerável de pacientes apresenta baixo colesterol LDL e alto não-HDL, ou alto colesterol LDL e baixo não-HDL.^{7,8}

Ainda não está claro se a discordância entre os níveis de colesterol LDL e não-HDL prediz a gravidade e o prognóstico da doença arterial coronariana (DAC). Portanto, detectamos a discordância entre LDL e não-HDL e avaliamos a relação entre essa discordância e a gravidade da DAC em pacientes submetidos a angiografia coronariana.

Métodos

População do estudo

Este estudo retrospectivo avaliou dados de 892 pacientes submetidos a angiografia coronariana entre janeiro de 2017 e junho de 2018 em nosso laboratório de angiografia por suspeita de doença arterial coronariana estável. Dentre esses, 318 foram excluídos; 3 tinham dados incompletos, 8 apresentavam valores ausentes para qualquer medida lipídica, 6 apresentavam doença inflamatória sistêmica, insuficiência renal ou hepática, hipo/hipertireoidismo ou malignidade e 301 tinham história prévia de revascularização coronariana. Por fim, incluímos os dados de 574 pacientes em nossa análise. Os parâmetros clínicos avaliados foram idade, sexo e fatores de risco coronariano. Hipertensão foi definida como pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg e/ou tratamento em andamento com medicamentos anti-hipertensivos. Os pacientes foram considerados diabéticos se tivessem recebido esse diagnóstico antes do estudo e usassem medicação oral para diabetes ou fizessem tratamento com insulina no momento de admissão no estudo. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado como peso corporal em quilogramas dividido pela altura ao quadrado em metros (kg/m^2).

Avaliação angiográfica

Os angiogramas diagnósticos *baseline* dos pacientes foram avaliados independentemente por dois cardiologistas intervencionistas experientes, cegos para os parâmetros lipídicos dos pacientes. O escore SYNTAX para cada paciente

foi calculado através da pontuação de todas as lesões coronárias produzindo estenose $\geq 50\%$ de diâmetro nos vasos $\geq 1,5$ mm, usando o algoritmo SYNTAX, disponível no site da SYNTAX. O escore Gensini foi calculado atribuindo-se um escore de gravidade a cada estreitamento coronário com base no grau de estenose luminal e sua localização.⁹ Reduções no diâmetro luminal de 25%, 50%, 75%, 90%, 99% e oclusão total receberam escores 1, 2, 4, 8, 16 e 32, respectivamente.

O escore foi então multiplicado por um fator que simbolizava o significado funcional da área miocárdica suprida por esse segmento, ou seja, 5 para a artéria principal esquerda, 2,5 para a artéria descendente anterior proximal esquerda ou artéria circunflexa proximal, 1,5 para a artéria mediana anterior esquerda artéria descendente, 1 para a artéria descendente anterior distal esquerda, artéria coronária direita e artéria marginal obtusa, e 0,5 para todas as outras áreas. Em caso de desacordo em relação aos escores SYNTAX ou Gensini, um observador adicional foi consultado e a decisão final foi tomada por consenso. Escore SYNTAX baixo foi definido como ≤ 22 e escores SYNTAX intermediários e altos como > 22 .¹⁰ Pacientes com escore Gensini ≥ 20 foram classificados com DAC grave, equivalente a estenose de 70% ou mais na artéria descendente anterior proximal esquerda.¹¹

Avaliação laboratorial

As medições lipídicas foram realizadas em amostras de sangue coletadas dos pacientes em jejum antes da angiografia. As concentrações plasmáticas de colesterol total, LDL, HDL e triglicerídeos foram medidas por um Analisador Clínico de Bioquímica (Abbott Architect c 8000). O método colorimétrico enzimático foi utilizado para determinação quantitativa do colesterol total. O método colorimétrico terminal foi utilizado para determinação quantitativa do colesterol HDL. O colesterol LDL foi medido pelo método quantitativo colorimétrico. O método glicerol-fosfato oxidase foi utilizado para determinação quantitativa do nível de triglicerídeos. O colesterol não-HDL foi calculado subtraindo-se o nível HDL do colesterol total.

Análise estatística

As variáveis categóricas foram expressas em números e porcentagens. A distribuição das variáveis contínuas foi considerada normal ou não com base no teste de Kolmogorov-Smirnov. Salvo indicação contrária, os dados contínuos foram descritos como média \pm desvio padrão para distribuições normais e mediana (intervalo interquartil) para distribuições distorcidas. Primeiro, determinamos as medianas para colesterol LDL e não-HDL, para examinar a discordância entre elas. Categorizamos os pacientes em grupos de acordo com níveis inferiores, maiores ou iguais às medianas de colesterol LDL e não-HDL. Como não há um valor de corte padrão para discordância, escolhemos a mediana para definir a discordância e facilitar a aplicação na população estudada. Discordância foi definida como colesterol LDL maior ou igual à mediana e não-HDL menor que mediana; ou LDL menor que a mediana e não-HDL maior ou igual à mediana. Os grupos concordantes foram definidos como LDL e não-HDL maiores ou iguais à mediana, ou LDL e não-HDL menores que a mediana.

As diferenças entre as características *baseline* dos pacientes nessas categorias foram analisadas por meio do teste do qui-quadrado para comparar variáveis categóricas e o one-way ANOVA para comparar médias de medidas contínuas. O teste de Fisher *Least Significant Difference* (LSD) foi utilizado para comparações binárias. A correlação de Pearson foi usada para examinar a correlação entre variáveis contínuas, incluindo os escores de colesterol LDL, não-HDL, Gensini e SYNTAX na amostra. A correlação de Spearman foi usada para examinar as correlações desses parâmetros entre grupos concordantes e discordantes. A análise dos dados foi realizada no software SPSS for Windows, versão 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, Estados Unidos). Valor de $p < 0,05$ foi aceito como estatisticamente significativo.

Resultados

A idade média da população estudada foi $61,1 \pm 11,4$ anos e 57,5% dos 574 pacientes eram do sexo masculino. As características *baseline* são apresentadas na Tabela 1. Quase 50% dos pacientes tinham hipertensão, 30% diabetes mellitus, 32% histórico de tabagismo e um terço dos pacientes estavam em tratamento com estatina. O nível de colesterol LDL médio foi de $117,4 \pm 38,3$ mg/dl e o não-HDL foi $156,7 \pm 46,8$ mg/dl. A diferença média entre colesterol não-HDL e LDL foi de $39,2 \pm 23,6$ mg/dl. Pacientes com grande diferença entre os grupos não-HDL e LDL eram do sexo feminino, estavam em terapia com estatinas em menor proporção e tinham mais diabetes mellitus e altos níveis de triglicérides. O escore Gensini médio foi $25,3 \pm 39,6$, e a mediana foi 12 (0-191); o escore SYNTAX médio foi $7,1 \pm 11,2$ e a mediana foi 4 (0-53).

Os níveis de LDL estiveram forte e positivamente correlacionados com os níveis de não-HDL ($r = 0,865$, $p < 0,001$), mas houve discordância entre ambos. Essa discordância foi encontrada em 15% dos pacientes. A magnitude da discordância e distribuição dos níveis de colesterol LDL e não-HDL de acordo com as medianas são mostradas na Figura 1. O colesterol não-HDL foi correlacionado com o triglicérideo (TG) ($r = 0,431$, $p < 0,001$). O escore Gensini foi fortemente correlacionado com o escore SYNTAX ($r = 0,927$, $p < 0,001$). Porém, nem o escore Gensini nem o SYNTAX foram correlacionados com colesterol LDL ($p = 0,9$ e $p = 0,9$, respectivamente). Os escores também não foram correlacionados com o colesterol não-HDL ($p = 0,4$ e $p = 0,4$, respectivamente).

Para avaliar melhor as características dos pacientes com discordância e concordância entre colesterol LDL e não-HDL, classificamos os pacientes em 4 subgrupos. Grupo 1: LDL < mediana e não-HDL < mediana, grupo 2: LDL < mediana e não-HDL \geq mediana, grupo 3: LDL \geq mediana e não-HDL < mediana, grupo 4: LDL \geq mediana e não-HDL \geq mediana. Os grupos 2 e 3 foram grupos discordantes (Tabela 2).

As variáveis idade, IMC, histórico de tabagismo e porcentagem de pacientes com hipertensão não foram diferentes entre os grupos. As porcentagens de pacientes com diabetes mellitus e em tratamento com estatina foram significativamente diferentes entre os grupos ($p = 0,004$ e $p < 0,001$, respectivamente). O grupo 2 (LDL < mediana e não-HDL \geq mediana) teve a maior prevalência de diabetes mellitus e a menor de

Tabela 1 – Características *baseline* da população estudada

Características	
Características clínicas	
Sexo masculino (%)	57,5
Idade em anos (média \pm desvio-padrão)	61,1 \pm 11,4
Tabagismo (%)	32,1
Hipertensão (%)	49,6
Diabetes (%)	30,1
IMC (kg/m ²) (média \pm desvio-padrão)	28,8 \pm 4,1
Uso de estatina na admissão (%)	33,3
Análise bioquímica (média \pm desvio-padrão)	
Colesterol total (mg/dl)	198,5 \pm 49,1
LDL (mg/dl)	117,4 \pm 38,2
HDL (mg/dl)	41,8 \pm 11,3
Triglicérides (mg/dl)	163,2 \pm 84,2
Não-HDL (mg/dl)	156,7 \pm 46,8
Glucose em jejum (mg/dl)	114,6 \pm 40,9
Creatinina (mg/dl)	0,95 \pm 0,48
Gravidade da DAC	
Escore Gensini médio	25,3 \pm 39,6
Escore Gensini mediano (intervalo interquartil)	12 (31,1)
Escore SYNTAX médio	7,1 \pm 10,2
Escore SYNTAX mediano (intervalo interquartil)	4 (11,0)

DAC: doença arterial coronariana; LDL: colesterol de lipoproteína de baixa densidade; HDL: colesterol de lipoproteína de alta densidade; Não-HDL: colesterol de lipoproteína de densidade não-alta; IMC: índice de massa corporal.

tratamento em andamento com estatina. A porcentagem mais alta de pacientes em tratamento com estatina foi do grupo 1 (LDL < mediana e não-HDL < mediana).

O sexo foi significativamente diferente de um grupo a outro ($p = 0,036$). O grupo 1 teve a menor porcentagem de mulheres (LDL < mediana e não-HDL < mediana), enquanto o grupo 4 teve a maior (LDL \geq mediana e não-HDL \geq mediana). O colesterol total e o LDL estiveram presentes em altas proporções nos grupos com LDL \geq mediana e não-HDL \geq mediana, mas os níveis de triglicérides foram os mais altos no grupo com LDL < mediana e não-HDL \geq mediana ($p < 0,001$, $p < 0,001$ e $p < 0,001$, respectivamente).

A porcentagem de pacientes com escore Gensini ou SYNTAX igual a zero não diferiu entre os grupos ($p = 0,837$ e $p = 0,821$, respectivamente). Os escores Gensini e SYNTAX médios, a porcentagem de pacientes com escore Gensini ≥ 20 e SYNTAX > 22 também não diferiram entre grupos ($p = 0,635$, $p = 0,733$, $p = 0,799$ e $p = 0,891$, respectivamente). Também não houve correlação estatisticamente significativa entre o colesterol LDL e o escore Gensini ou SYNTAX em nenhum dos quatro subgrupos. Também não foi encontrada correlação entre colesterol não-HDL e os escores Gensini ou SYNTAX nos subgrupos (Tabela 3).

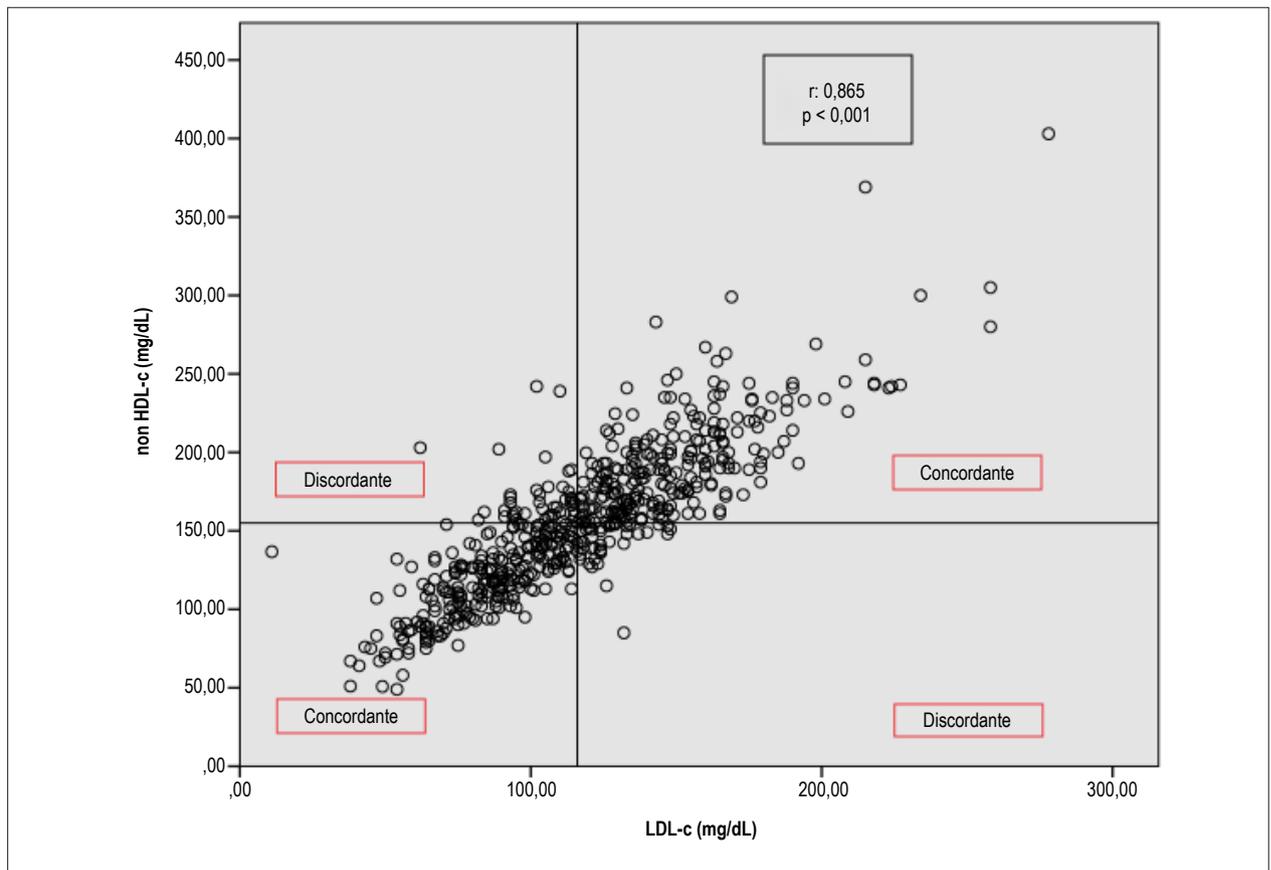


Figura 1 – Gráficos de dispersão e prevalência de discordância e concordância definidas de acordo com os valores medianos de colesterol LDL e não-HDL. LDL: colesterol de lipoproteína de baixa densidade; Não-HDL: colesterol de lipoproteína de alta densidade.

Discussão

No presente estudo, avaliamos a associação transversal entre gravidade/complexidade da DAC e discordância entre os níveis de colesterol LDL e não-HDL. Embora houvesse discordância entre colesterol LDL e não-HDL em pacientes submetidos a angiografia coronariana (15% da amostra), não houve diferença quanto à gravidade e complexidade da DAC entre os grupos discordantes e concordantes.

O colesterol não-HDL representa o conteúdo de colesterol de todas as lipoproteínas aterogênicas circulantes e não é influenciado pelas condições de jejum. Vários estudos indicaram que se trata de melhor preditor de risco cardiovascular e mortalidade que o LDL.^{4,5,12,13} Também foi relatado que o colesterol não-HDL esteve mais associado a eventos cardiovasculares do que o LDL em pacientes utilizando estatina.^{3,14} Existem algumas explicações para esses achados. Em primeiro lugar, o colesterol não-HDL inclui colesterol VLDL e LDL, e o VLDL também é aterogênico.^{15,16} Em segundo lugar, o não-HDL é uma medida indireta das partículas de LDL (LDL-p), e o risco aterosclerótico relacionado ao LDL é mais bem determinado pelo nível de LDL-p.¹⁷⁻¹⁹ Finalmente, o não-HDL está correlacionado com a apolipoproteína B (ApoB).²⁰ As lipoproteínas portadoras de ApoB iniciam e mantêm o processo aterosclerótico dentro da parede arterial, de modo que o número total de partículas de ApoB é um determinante

crítico do risco cardiovascular.^{5,21-23} Para calcular o colesterol não HDL, nenhuma medida adicional além dos parâmetros lipídicos de rotina é necessária; portanto, não há despesas adicionais, uma vantagem do colesterol não HDL em relação à ApoB.

O LDL-p pode ser empobrecido ou enriquecido com colesterol. Essa variação causa discordância entre LDL e não-HDL. A taxa de discordância em nosso estudo é semelhante à de estudos anteriores. Em um estudo com 27.533 participantes, houve 11,6% de discordância e, em outro com 1.757 pacientes, 14,6%.^{7,8} Também em estudo realizado com aproximadamente 1,3 milhão de adultos, a taxa de discordância foi semelhante (15%), principalmente com níveis mais baixos de LDL.²⁴ A discordância é alta entre indivíduos com alto nível de triglicerídeos, HDL mais baixo, dislipidemia e obesidade.^{7,25,26}

O risco coronariano foi subestimado ou superestimado pelo colesterol LDL em indivíduos com discordância.⁷ Tanto o LDL quanto o não-HDL e a discordância com eventos cardiovasculares futuros foram avaliados em vários estudos. No entanto, dados sobre parâmetros lipídicos ou discordância que predizem com precisão a gravidade ou complexidade da aterosclerose coronariana são limitados e controversos.

Em estudo realizado por Budde et al.,²⁷ não houve relação entre colesterol LDL e número, gravidade e extensão das lesões coronárias.²⁷ Além disso, não houve relação entre o

Tabela 2 – Características dos pacientes com colesterol LDL e não-HDL concordante e discordante

	LDL < mediana não-HDL < mediana n = 245 (grupo 1)	LDL < mediana não-HDL ≥ mediana n = 43 (grupo 2)	LDL ≥ mediana não-HDL < mediana n = 43 (grupo 3)	LDL ≥ mediana não-HDL ≥ mediana n = 243 (grupo 4)	Valor de p
Idade (anos)	62,0 ± 12,5	58,6 ± 11,7	61,4 ± 10,8	60,7 ± 10,2	0,266
Sexo feminino (%)	35,9	41,9	44,2	49,0	0,036
Tabagismo (%)	34,3	30,2	30,2	30,6	0,818
Hiperensão (%)	50,6	53,5	41,9	49,2	0,704
Diabetes (%)	34,7	46,5	20,9	24,3	0,004
Tratamento com estatina (%)	45,3	18,6	30,2	24,4	0,001
IMC (kg/m ²)	28,5 ± 4,0	29,1 ± 4,9	29,1 ± 3,0	29,0 ± 4,2	0,501
Colesterol total (mg/dl)	156,4 ± 27,2	208,2 ± 20,4	190,1 ± 16,8	240,7 ± 35,3	< 0,001 ^{a,b,c,d,e,f}
LDL (mg/dl)	84,2 ± 18,9	103,0 ± 11,3	126,6 ± 8,5	151,8 ± 26,8	< 0,001 ^{a,b,c,d,e,f}
HDL (mg/dl)	40,1 ± 11,7	36,1 ± 9,5	46,6 ± 13,4	43,7 ± 10,1	< 0,001 ^{a,b,c,d,e,f}
Não-HDL (mg/dl)	116,4 ± 23,4	172,1 ± 19,2	143,4 ± 13,1	197,0 ± 34,6	< 0,001 ^{a,b,c,d,e,f}
Triglicérides (mg/dl)	132,0 ± 81,6	256,1 ± 118,3	127,8 ± 60,4	184,5 ± 96,5	< 0,001 ^{a,c,d,e,f}
Glicose em jejum (mg/dl)	121,1 ± 50,4	119,4 ± 40,4	107,4 ± 20,9	108,5 ± 30,9	0,003 ^{b,c}
Escore Gensini médio	24,7 ± 38,1	28,2 ± 36,4	18,7 ± 28,1	26,5 ± 40,1	0,635
Escore SYNTAX médio	7,1 ± 11,2	6,7 ± 11,3	5,4 ± 9,3	7,4 ± 11,6	0,733
Escore Gensini = 0 (%)	24,9	30,2	23,3	23,9	0,837
Escore SYNTAX = 0 (%)	55,1	60,5	58,1	54,3	0,821
Escore Gensini ≥ 20 (%)	34,7	27,9	30,2	34,2	0,799
Escore SYNTAX > 22 (%)	13,5	9,3	11,6	12,8	0,891

Dados expressos em porcentagem para variáveis categóricas; teste qui-quadrado foi utilizado. Dados expressos em média ± desvio-padrão para variáveis contínuas; one-way ANOVA; Valores de p estatisticamente significativos estão em negrito. O teste LSD foi realizado para comparações binárias entre os grupos e o valor de p foi fixado em 0,05. Foram encontradas diferenças significativas entre a) grupo I e grupo II, b) grupo I e grupo III, c) grupo I e grupo IV, d) grupo II e grupo III, e) grupo II e grupo IV, f) grupo III e grupo IV. LDL: colesterol de lipoproteína de baixa densidade; HDL: colesterol de lipoproteína de alta densidade; Não-HDL: colesterol de lipoproteína de densidade não-alta; IMC: índice de massa corporal.

Tabela 3 – Correlação dos níveis de LDL, não-HDL, escores Gensini e SYNTAX com rho de Spearman e valor de p

	LDL < median Não-HDL < mediana n = 245 (grupo 1)		LDL < median Não-HDL ≥ mediana n = 43 (grupo 2)		LDL ≥ median Não-HDL < mediana n = 43 (grupo 3)		LDL ≥ median Não-HDL ≥ mediana n = 243 (grupo 4)	
	Escore Gensini	Escore SYNTAX	Escore Gensini	Escore SYNTAX	Escore Gensini	Escore SYNTAX	Escore Gensini	Escore SYNTAX
LDL	r = 0,118	r = 0,101	r = 0,088	r = 0,18	r = 0,127	r = 0,029	r = 0,031	r = 0,002
	p = 0,064	p = 0,115	p = 0,577	p = 0,910	p = 0,418	p = 0,853	p = 0,635	p = 0,972
Não-HDL	r = 0,046	r = 0,031	r = 0,190	r = 0,165	r = 0,104	r = 0,183	r = 0,025	r = 0,034
	p = 0,469	p = 0,624	p = 0,221	p = 0,290	p = 0,506	p = 0,240	p = 0,694	p = 0,596

LDL: colesterol de lipoproteína de baixa densidade; HDL: colesterol de lipoproteína de alta densidade; Não-HDL: colesterol de lipoproteína de densidade não-alta.

LDL e o volume da placa coronariana, doença coronariana principal de 3 vasos ou esquerda e estenose coronariana grave.²⁸ No estudo de Onat et al.,²⁹ O colesterol LDL não foi preditor de doença cardíaca coronária de início recente.²⁹ Em dois estudos que avaliaram a relação entre escore Gensini e LDL, o LDL-C não teve diferença significativa quando comparado aos escores alto e baixo de Gensini.^{30,31} Em nosso estudo, o nível de LDL não se correlacionou com os escores Gensini ou SYNTAX. Verificou-se que o não-HDL não era

maior em pacientes com escore Gensini igual ou superior a 50 em comparação a pacientes com escore Gensini inferior a 50.³⁰ Houve uma fraca correlação (r = 0,113, p < 0,001) entre o não-HDL e o escore Gensini no estudo de Zhang e et al.⁸ Em nosso estudo, foi pequena a proporção de pacientes com altos escores SYNTAX e Gensini. A falta de associação entre gravidade da DAC e colesterol não-HDL pode ter resultado do número relativamente limitado de pacientes com DAC grave na amostra.

Há um número limitado de estudos que avaliam o efeito da discordância entre colesterol LDL e não-HDL na gravidade da aterosclerose coronariana. Verificou-se que o escore de Gensini foi superestimado entre os pacientes com LDL mais alto ou igual à mediana e não-HDL abaixo da mediana.⁸ Shiiba et al.,³² avaliaram a relação entre essa discordância e o resultado a médio prazo de implante de *stent* coronário. Verificou-se que a doença de três vasos ou doença do trato principal esquerdo não diferiu entre os grupos discordantes e concordantes, e a discordância entre os níveis de LDL e não-HDL não foi preditora de grandes eventos cardiovasculares adversos após o implante de *stent*.³² Avaliamos a gravidade da DAC por meio do escore Gensini e a complexidade pelo escore SYNTAX, e estes não diferiram entre os grupos discordantes e concordantes em nosso estudo.

Limitações do estudo

Este estudo tem várias limitações. Por exemplo, seu desenho retrospectivo abre caminho para a possibilidade de viés de fatores cofundadores não mensurados. Um terço dos pacientes estava em tratamento com estatinas e a falta de associação entre discordância e gravidade da DAC pode ter sido decorrente disso. Além disso, faltavam informações sobre doses, tipo e duração do tratamento com estatinas. Não há definição absoluta e valores de corte padrão para a discordância de colesterol LDL e não-HDL. Utilizamos valores medianos para a população estudada. Portanto, mais estudos prospectivos em larga escala seriam necessários para validar nossos resultados.

Conclusão

Houve discordância entre colesterol LDL e não-HDL (15% dos pacientes), porém não há diferença quanto à gravidade

e complexidade da DAC entre os grupos discordantes e concordantes. No entanto, os pacientes com colesterol LDL < mediana e não-HDL \geq mediana apresentam algumas características de alto risco, como diabetes mellitus e níveis mais altos de triglicérides, podendo necessitar de mais avaliações e um acompanhamento estrito.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Kurmus O, Erkan AF, Ekici B, Eren M; Obtenção de dados, Análise estatística e Redação do manuscrito: Kurmus O, Aslan T, Eren M; Análise e interpretação dos dados: Kurmus O, Erkan AF, Ekici B, Aslan T, Eren M.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

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

Referências

1. Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation*. 2006;113(19):2363-72.
2. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999-3058.
3. Kastelein JJ, van der Steeg WA, Holme I, Gaffney M, Cater NB, Barter P, et al. Lipids, apolipoproteins, and their ratios in relation to cardiovascular events with statin treatment. *Circulation*. 2008;117(23):3002-9.
4. Cui Y, Blumenthal RS, Flaws JA, Whiteman MK, Langenberg P, Bachorik PS, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol level as a predictor of cardiovascular disease mortality. *Arch Intern Med*. 2001;161(11):1413-9.
5. Sniderman AD, Williams K, Contois JH, Monroe HM, McQueen MJ, de Graaf J, et al. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4(3):337-45.
6. Verbeek R, Hovingh GK, Boekholdt SM. Non-high-density lipoprotein cholesterol: current status as cardiovascular marker. *Curr Opin Lipidol*. 2015;26(6):502-10.
7. Mora S, Buring JE, Ridker PM. Discordance of low-density lipoprotein (LDL) cholesterol with alternative LDL-related measures and future coronary events. *Circulation*. 2014;129(5):553-61.
8. Zhang Y, Wu NQ, Li S, Zhu CG, Guo YL, Qing P, et al. Non-HDL-C is a better predictor for the severity of coronary atherosclerosis compared with LDL-C. *Heart Lung Circ*. 2016;25(10):975-81.
9. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 1983;51(3):606.
10. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360(10):961-72.
11. Chen ZW, Chen YH, Qian JY, Ma JY, Ge JB. Validation of a novel clinical prediction score for severe coronary artery diseases before elective coronary angiography. *PLoS One*. 2014;9(4):e94493.
12. Pischon T, Girman CJ, Sacks FM, Rifai N, Stampfer MJ, Rimm EB. Non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in the prediction of coronary heart disease in men. *Circulation*. 2005;112(22):3375-83.
13. Wongcharoen W, Sutthiwutthichai S, Gunaparn S, Phrommintikul A. Is non-HDL-cholesterol a better predictor of long-term outcome in patients after acute myocardial infarction compared to LDL-cholesterol?: a retrospective study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):10.

14. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA*. 2012;307(12):1302-9.
15. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):427-36.
16. Bittencourt MS, Santos RD, Staniak H, Sharovsky R, Kondapally R, Vallejo-Vaz AJ, et al. Relation of fasting triglyceride rich lipoprotein cholesterol to coronary artery calcium score (from the ELSA-Brasil Study). *Am J Cardiol*. 2017;119(9):1352-58.
17. Sniderman A, McQueen M, Contois J, Williams K, Furberg CD. Why is non-high-density lipoprotein cholesterol a better marker of the risk of vascular disease than low-density lipoprotein cholesterol? *J Clin Lipidol*. 2010;4(3):152-5.
18. Otvos JD, Mora S, Shalaurova I, Greenland P, Mackey RH, Goff DC Jr. Clinical implications of discordance between low-density lipoprotein cholesterol and particle number. *J Clin Lipidol*. 2011;5(2):105-13.
19. Cromwell WC, Otvos JD, Keyes MJ, Pencina MJ, Sullivan L, Vasan RS, et al. LDL particle number and risk of future cardiovascular disease in the Framingham Offspring Study - Implications for LDL management. *J Clin Lipidol*. 2007;1(6):583-92.
20. Sniderman AD, St-Pierre AC, Cantin B, Dagenais GR, Després JP, Lamarche B. Concordance/discordance between plasma apolipoprotein B levels and the cholesterol indexes of atherosclerotic risk. *Am J Cardiol*. 2003;91(10):1173-7.
21. Sniderman AD, Islam S, Yusuf S, McQueen MJ. Discordance analysis of apolipoprotein B and non-high density lipoprotein cholesterol as markers of cardiovascular risk in the INTERHEART study. *Atherosclerosis*. 2012;225(2):444-9.
22. Sniderman AD, Islam S, Yusuf S, McQueen MJ. Is the superiority of apoB over non-HDL-C as a marker of cardiovascular risk in the INTERHEART study due to confounding by related variables? *J Clin Lipidol*. 2013;7(6):626-31.
23. Sniderman AD, Lamarche B, Contois JH, de Graaf J. Discordance analysis and the Gordian Knot of LDL and non-HDL cholesterol versus apoB. *Curr Opin Lipidol*. 2014;25(6):461-7.
24. Elshazly MB, Martin SS, Blaha MJ, Joshi PH, Toth PP, McEvoy JW, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol, guideline targets, and population percentiles for secondary prevention in 1.3 million adults: the VLDL-2 study (very large database of lipids). *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(21):1960-5.
25. Abate N, Vega GL, Grundy SM. Variability in cholesterol content and physical properties of lipoproteins containing apolipoprotein B-100. *Atherosclerosis*. 1993;104(1-2):159-71.
26. Kuwabara K, Harada S, Sugiyama D, Kurihara A, Kubota Y, Higashiyama A, et al. Relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol in the general population. *J Atheroscler Thromb*. 2016;23(4):477-90.
27. Budde T, Fechtrup C, Bösenberg E, Vielhauer C, Enbergs A, Schulte H, et al. Plasma Lp(a) levels correlate with number, severity, and length-extension of coronary lesions in male patients undergoing coronary arteriography for clinically suspected coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb*. 1994;14(11):1730-6.
28. Kral BC, Kalyani RR, Yanek LR, Vaidya D, Fishman EK, Becker DM, et al. Relation of plasma lipoprotein(a) to subclinical coronary plaque volumes, three-vessel and left main coronary disease, and severe coronary stenoses in apparently healthy African-Americans with a family history of early-onset coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2016;118(5):656-61.
29. Onat A, Ozhan H, Can G, Hergenc G, Karabulut A, Albayrak S. Serum apolipoprotein B is superior to LDL-cholesterol level in predicting incident coronary disease among Turks. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2007;7(2):128-33.
30. Liting P, Guoping L, Zhenyue C. Apolipoprotein B/apolipoprotein A1 ratio and non-high-density lipoprotein cholesterol. Predictive value for CHD severity and prognostic utility in CHD patients. *Herz*. 2015;40(Suppl 1):1-7.
31. Song Y, Yang Y, Zhang J, Wang Y, He W, Zhang X, et al. The apoB100/apoA1 ratio is independently associated with the severity of coronary heart disease: a cross sectional study in patients undergoing coronary angiography. *Lipids Health Dis*. 2015 Nov 18;14:150.
32. Shiiba M, Zhang B, Miura SI, Ike A, Nose D, Kuwano T, et al. Association between discordance of LDL-C and non-HDL-C and clinical outcomes in patients with stent implantation: from the FU-Registry. *Heart Vessels*. 2018;33(2):102-12.



Discordância da Lipoproteína de Baixa Densidade e da Lipoproteína de Alta Densidade com Gravidade de Doença Arterial Coronariana

Discordance of Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol with Severity of Coronary Artery Disease

Iran Castro¹ e Hugo Fontana Filho¹

Instituto de Cardiologia - Fundação Universitária de Cardiologia, ¹ Porto Alegre, RS - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: *Discordância entre Colesterol LDL e Não-HDL e Gravidade da Doença Arterial Coronária*

As doenças cardiovasculares (DCVs) são as principais causas de morte em todo o mundo.¹ A dislipidemia é um fator de risco e também um fator causal de DCVs, sendo foco da terapia de prevenção primária e secundária das DCVs.

Existe um consenso e um amplo conhecimento acerca dos mecanismos causais da lipoproteína de baixa densidade (LDL) nas DCVs, e os benefícios da terapia hipolipemiante, sendo que a magnitude de seu efeito é proporcional à redução dos níveis circulantes.² No entanto, apesar do uso intensivo de agentes hipolipemiantes, permanece um risco residual, um alvo constante de pesquisa e terapia.

Evidência recente confirma que o evento inicial da aterogênese é a retenção de LDL e outras partículas na parede do vaso.³ Níveis elevados de colesterol não-HDL ajudam a identificar pacientes que continuam com alto risco para eventos cardiovasculares apesar de níveis baixos de LDL.⁴

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares/mortalidade; Lipoproteínas LDL; Lipoproteínas HDL; Doença da Artéria Coronariana; Inibidores de Hidroximetilglutaril-CoA Redutases; Pro-Proteína Convertase 9.

Correspondência: Iran Castro •

Instituto de Cardiologia - Métodos Gráficos - Av. Princesa Isabel, 395.
CEP 90620-000, Santana, Porto Alegre, RS – Brasil
E-mail: iranastro@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200033>

Referências

1. Organização Mundial da Saúde; Organização Pan-Americana da Saúde. (OPAS/OMS) [Internet]. Doenças cardiovasculares. (acesso em 2020 jan 11). Disponível em: <https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5638:10-principais-causas-de-morte-no-mundo&Itemid=0>
2. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, et al. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2016;316(12):1289.
3. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459-72.
4. Arsenault BJ, Boekholdt SM, Kastelein JJ. Lipid parameters for measuring risk of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8(4):197-206.
5. Kurmus O, Erkan AF, Ekici B, Aslan T, Eren M. Discordance of Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol and Coronary Artery Disease Severity. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 114(3):469-475
6. Sniderman AD, Islam S, Yusuf S, McQueen MJ. Discordance analysis of apolipoprotein B and non-high density lipoprotein cholesterol as markers of cardiovascular risk in the INTERHEART study. *Atherosclerosis*. 2012;225(2):444-9.
7. Mark L, Vallejo-Vaz AJ, Reiber I, Paragh G, Kondapally Seshasai SR, et al. Non-HDL cholesterol goal attainment and its relationship with triglyceride concentrations among diabetic subjects with cardiovascular disease: a nationwide survey of 2674 individuals in Hungary. *Atherosclerosis*. 2015;241(1):62-8.
8. Kim SH, Baek SH. Lomitapide, relief pitcher for patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Eur J Prev Cardiol*. 2019; 27(2) 155-6.



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

Fatores Associados à Recorrência na Síndrome de Takotsubo: Uma Revisão Sistemática

Factors Associated with Recurrence in Takotsubo Syndrome: A Systematic Review

Felipe Alverenga Duarte Campos,¹ Luiz Eduardo Fonteles Ritt,^{1,2} João Paulo Soares Costa,¹ Constança Margarida Cruz,^{1,3} Gilson Soares Feitosa-Filho,^{1,4} Queila Borges de Oliveira,² Eduardo Sahade Darzé^{1,2}

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública,¹ Salvador, BA – Brasil

Hospital Córdio Pulmonar,² Salvador, BA – Brasil

Hospital Santo Antônio - Obras Sociais Irmã Dulce,³ Salvador, BA – Brasil

Faculdade de Tecnologia e Ciências, Curso de Medicina,⁴ Salvador, BA – Brasil

Resumo

Fundamento: A síndrome de Takotsubo (STT) é caracterizada por uma disfunção sistólica temporária do ventrículo esquerdo (VE) relacionada a um evento estressante. No entanto, os fatores associados à sua recorrência ainda não estão bem estabelecidos.

Objetivo: Analisar os principais fatores associados à recorrência da STT.

Métodos: Uma revisão sistemática foi realizada usando o modelo PRISMA. Foram incluídos estudos observacionais, publicados entre janeiro de 2008 e outubro de 2017, que apresentaram uma taxa de recorrência de pelo menos 3% e/ou 5 ou mais pacientes com recidiva e que preencheram pelo menos 80% dos critérios STROBE.

Resultados: Seis artigos atenderam aos critérios para esta revisão sistemática. A taxa de recorrência variou de 1 a 3,5% ao ano (taxa de recorrência global 3,8%). Um estudo associou maior taxa de recorrência ao sexo feminino, quatro relataram o tempo entre o primeiro e o segundo episódio, um estudo associou o índice de massa corporal (IMC) e a hipercontratilidade da parede anterior média do VE a uma maior taxa de recorrência. Não foi determinada associação entre recorrência e alterações eletrocardiográficas. O uso de betabloqueadores não foi associado a taxas de recorrência.

Conclusões: Sexo feminino, tempo desde o primeiro episódio da síndrome, baixo IMC e obstrução ventricular foram relatados como possíveis preditores de recorrência da STT. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(3):477-483)

Palavras-chave: Síndrome de Takotsubo; Cardiomiopatia de Takotsubo; Recidiva.

Abstract

Background: Takotsubo syndrome (TTS) is characterized by a temporary systolic dysfunction of the left ventricle (LV) related to a stressful event. However, the factors associated with its recurrence are still not well established.

Objective: To analyze the main factors associated with TTS recurrence.

Methods: A systematic review was performed using the PRISMA model. Observational studies, published between January 2008 and October 2017, which presented a recurrence rate of at least 3% and/or 5 or more patients with recurrence, and who met at least 80% of the STROBE criteria were included.

Results: six articles reached the criteria to compose this systematic review. The recurrence rate ranged from 1 to 3.5% per year (global recurrence rate 3.8%). One study associated higher recurrence rate with the female gender, four reported the time between the first and second episodes, one study associated body mass index (BMI) and hypercontractility of the LV middle anterior wall to a higher recurrence rate. No association between recurrence and electrocardiographic changes were determined. Beta-blockers use was not associated with recurrence rates.

Conclusions: Female gender, time from the first episode of the syndrome, low BMI and midventricular obstruction were reported as potential predictors of TTS recurrence. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(3):477-483)

Keywords: Takotsubo Syndrome; Takotsubo cardiomyopathy; Recurrence.

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

Correspondência: Luiz Eduardo Fonteles Ritt •

Hospital Cardio Pulmonar - Centro de Estudos Clínicos – Av. Anita Garibaldi, 2199. CEP 40170130, Ondina, Salvador, BA – Brasil

E-mail: luizritt@hotmail.com, lefr@cardiol.br

Artigo recebido em 08/12/2018, revisado em 12/04/2019, aceito em 15/05/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20180377>

Preâmbulo e relato de caso

Uma paciente do sexo feminino, com 62 anos de idade, foi admitida para cirurgia eletiva de ritidoplastia e blefaroplastia. Ela pesava 61 kg e tinha 1,65 m de altura, com história de glaucoma e hipotireoidismo. Ela foi considerada de baixo risco cardiovascular para o procedimento, sem histórico pessoal ou familiar de doença cardiovascular. Durante a cirurgia, sob anestesia geral, a paciente apresentou ritmo idioventricular, seguido de choque circulatório e parada cardiorrespiratória. Ela foi ressuscitada com sucesso e seu eletrocardiograma (ECG) mostrou um padrão de elevação de ST nas derivações laterais. Foi prontamente submetida a um cateterismo cardíaco que não apresentou lesão coronariana, mas acinesia nas paredes ventriculares apicais e mediais e hipercinesia das partes basais, padrão semelhante à Síndrome de Takotsubo (STT). Esse padrão foi confirmado em um eletrocardiograma, que mostrou uma fração de ejeção de 40%. Após ajustes na terapia da insuficiência cardíaca, ela recebeu alta hospitalar em 10 dias, clinicamente estável. Em seis meses, ela já havia recuperado suas funções globais e segmentares. Após 1 ano, ela planejava se submeter a outra cirurgia plástica e perguntou sobre o risco de recorrência. Essa questão foi a principal motivação desta revisão sistemática.

Introdução

A STT, também denominada cardiomiopatia de Takotsubo ou síndrome do coração partido,^{1,2} é caracterizada por disfunção sistólica e diastólica temporária do ventrículo esquerdo, geralmente associada a um evento de grande estresse emocional ou físico. Apresenta-se clinicamente com dor torácica aguda, dispneia, alterações eletrocardiográficas e presença de biomarcadores de lesão cardíaca elevada, sendo muito semelhante a uma síndrome coronariana aguda, apesar da ausência de estenose coronariana significativa relacionada à área afetada.³ Estima-se que cerca de 2% dos pacientes com suspeita de síndrome coronariana aguda tenham TTS.⁴

As mulheres na pós-menopausa são o grupo mais afetado por essa condição, provavelmente devido a problemas hormonais, embora homens e jovens também possam ter TTS. Sugere-se que a fisiopatologia da doença esteja relacionada a uma descarga grande e abrupta de catecolaminas.² Portanto, o uso de betabloqueadores (BB) tem sido proposto como estratégia de prevenção.³

O prognóstico é geralmente bom e caracterizado como benigno por muitos autores, embora exista um risco de 1-2% de arritmias ventriculares e aproximadamente 2% de mortalidade intra-hospitalar associada à STT.⁵ Pacientes com histórico de STT têm taxa de recorrência anual de 1,5%, embora possa chegar a 11% em 4 anos.^{3,5,6}

Nos últimos anos, houve um aumento no número de estudos relacionados à TTS publicados, especialmente nos EUA, Europa e Japão. Muitos dados sobre essa patologia provêm do Registro Internacional Takotsubo (Registro InterTAK), uma rede internacional de colaboração com dados de 35 centros cardiovasculares em 15 países diferentes.^{2,7} No entanto, os preditores de recorrência da STT ainda não estão bem estabelecidos.

Objetivo

O presente estudo teve como objetivo analisar os principais fatores associados à recorrência da STT.

Métodos

Foi proposta uma revisão sistemática da literatura, utilizando o modelo PRISMA. Foram pesquisadas as principais bases de dados da literatura internacional – PubMed, Scielo, Lilacs e Cochrane.

Como estratégia de busca, foram utilizados os seguintes descritores: Síndrome de Takotsubo; Síndrome do Balão Apical do Ventrículo Esquerdo; Cardiomiopatia de Takotsubo; Cardiomiopatia por estresse; Síndrome do coração partido. Utilizou-se a ferramenta PubMed MeSH, adicionando Recorrência como descritor complementar.

Estratégia para seleção de artigos: a seleção foi realizada em outubro de 2017. Todos os artigos publicados entre janeiro de 2008 e outubro de 2017 foram incluídos inicialmente para posterior apreciação. Primeiramente, os títulos foram avaliados, seguidos do resumo e, finalmente, foi realizada uma análise cuidadosa do artigo completo, a fim de identificar sua qualidade e relevância para o objetivo proposto. Foram utilizados os critérios de Reforço dos Relatórios de Estudos Observacionais em Epidemiologia (STROBE)⁸ para avaliar a qualidade metodológica dos estudos observacionais, com um mínimo de 80% de conformidade com os 22 itens da lista de verificação do STROBE a serem incluídos neste estudo. Todo esse processo foi realizado por dois pesquisadores. Os artigos também foram pesquisados com base nas referências dos artigos selecionados.

Foram selecionados apenas artigos caracterizados como estudo de coorte prospectivo, estudo de coorte retrospectivo, controle de caso ou estudo de série de casos. Artigos em que o texto não estava em inglês foram excluídos. Apenas estudos relatando pelo menos 3% de taxa de recorrência e/ou cinco ou mais pacientes com recorrência foram incluídos, para que pudesse haver uma análise significativa dos preditores de recorrência.

Resultados

Inicialmente, foram identificados 164 artigos. Quatro outros estudos foram identificados e selecionados a partir das referências dos artigos inicialmente identificados. Ao final da análise dos estudos, seis foram selecionados para compor essa revisão sistemática (Figura 1 e Tabela 1).

Globalmente, a taxa de recorrência, antes de excluir os quatro artigos que não atendiam aos critérios de pelo menos 3% de taxa de recorrência e/ou cinco ou mais pacientes com recorrência, variou de 0,2 a 5% ao ano. A taxa de recorrência global, considerando os estudos selecionados, foi de 3,8% em um seguimento que variou de 5 a 17 anos.

A tabela 2 traz as informações compiladas dos estudos selecionados. Looi et al.⁹ estudaram um estudo de coorte prospectivo de 100 pacientes diagnosticados com STT pelos critérios de Mayo. Desses, sete pacientes (7%) apresentaram recidiva e um apresentou quatro episódios recorrentes.

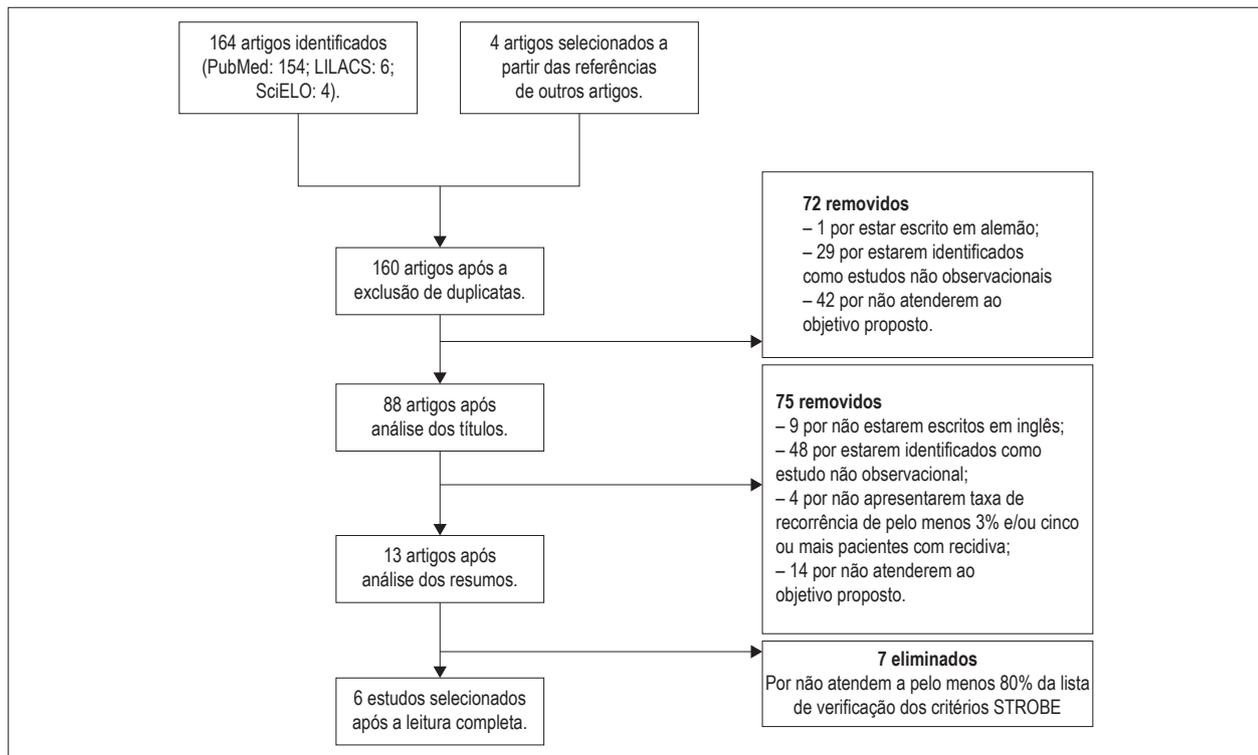


Figura 1 – Fluxograma Prisma da seleção dos estudos para a composição da revisão sistemática.

Tabela 1 – Escore e porcentagem da qualidade dos artigos com base nos critérios do STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*)

Referência	Design do estudo	Publicação	Pontos no STROBE	%
Looi et al., ⁹	Coorte prospectiva.	Journal of Heart, Lung and Circulation.	18	81,8
Templin et al., ³	Caso-controle.	The New England Journal of Medicine.	19	86,3
Patel et al., ¹⁰	Coorte retrospectiva.	Journal of Cardiac Failure.	19	86,3
Elesber et al., ¹¹	Coorte retrospectiva.	Journal of the American College of Cardiology.	19	86,3
Vríz et al., ¹²	Coorte prospectiva.	Journal of Cardiovascular Medicine.	18	81,8
Nishida et al., ¹³	Caso-controle.	Heart and Vessels.	20	90,9

As recorrências ocorreram entre 99 e 679 dias após o primeiro episódio. Todas as recidivas ocorreram dentro de dois anos após o primeiro episódio, sendo mais frequentes no primeiro ano. Em quatro dos sete pacientes que apresentaram recorrências (57%), os eventos iniciais e subsequentes foram desencadeados por estresse emocional. Quatro dos sete pacientes que tiveram recorrências já estavam usando um BB no segundo episódio.

Templin et al.³ apresentaram um estudo caso-controle com 1.750 pacientes com STT, segundo os critérios de Mayo. Desses, 455 pacientes foram pareados por idade e sexo com pacientes diagnosticados com síndrome coronariana aguda (SCA) e que tiveram seus dados obtidos no Registro de Síndrome Coronariana Aguda de Zurique. Durante um período de acompanhamento de 17 anos, 57 pacientes com STT tiveram recorrências, representando uma taxa de recorrência de 1,8% por paciente-ano. O segundo episódio ocorreu de 25 dias a 9,2 anos após o primeiro. Um total de

29 dos 57 pacientes com recorrências (50,8%) estavam em terapia com BB no momento do episódio recorrente.

No estudo de coorte retrospectivo de Patel et al.¹⁰ 224 pacientes diagnosticados com STT tiveram seus dados obtidos no banco de dados da Clínica Mayo por um período de 10 anos. Apenas 7 episódios recorrentes foram documentados. Nenhum dos homens teve recorrência do STT. Durante um seguimento médio de 3,5 anos, 2 mulheres com menos de 50 anos (16%) e 5 mulheres com 50 anos ou mais (3%) desenvolveram recorrência do STT ($p = 0,017$).

Elesber et al.¹¹ estudaram uma coorte retrospectiva e analisaram dados de 100 pacientes diagnosticados com STT ao longo de um período de 16 anos e 11 meses. A taxa de recorrência foi de 11,4% em um tempo médio de acompanhamento de $4,4 \pm 4,6$ anos, sendo maior nos primeiros 4 anos (2,9% ao ano) e diminuindo para cerca de 1,3% ao ano no tempo subsequente do seguimento. Não houve diferença entre

Tabela 2 – Características dos estudos selecionados

Referência	População estudada	Nível de significância adotado	Taxa de recorrência (recorrência N/N total)	Dados analisados com possível associação de recorrência
Looi et al., ⁹	Pacientes internados no Middlemore Hospital, Auckland City Hospital e North Shore Hospital, Auckland, Nova Zelândia.	p < 0,05	7% (7/100)	<ul style="list-style-type: none"> – Tempo entre manifestações: as recidivas ocorreram de 99 a 679 dias após o primeiro episódio, sendo mais frequentes no primeiro ano. – Fator desencadeante: 57% dos pacientes com recidiva apresentaram estresse emocional como gatilho. – Características clínicas: a recorrência nos pacientes com supradesnivelamento do segmento ST não foi maior quando comparada aos pacientes que não apresentaram supradesnivelamento do segmento ST (7,4 e 6,3%, respectivamente); p = 1,00. – Medicamentos em uso: 4 (57%) dos pacientes usaram BB na recorrência.
Templin et al., ³	Pacientes obtidos através do banco de dados da Clínica Mayo. Pacientes com SCA de Zurique Registro de Síndrome Coronariana Aguda.	p < 0,05	3,26% (57/1750)	<ul style="list-style-type: none"> – Tempo entre manifestações: a recorrência ocorreu de 25 dias a 9,2 anos após o primeiro episódio. – Medicamentos em uso: 29 pacientes (50,8%) usaram BB durante o segundo episódio.
Patel et al., ¹⁰	Pacientes obtidos através do banco de dados da Clínica Mayo.	p < 0,05 para homens versus mulheres p < 0,25 para comparação com mulheres ≥ 50 anos de idade (devido a comparações múltiplas)	3,13% (7/224)	<ul style="list-style-type: none"> – Sexo: não houve recidivas em homens e todas as 7 recidivas foram em mulheres (14,8%) – Idade: a recorrência em mulheres com idade < 50 anos foi mais prevalente em relação à recorrência em mulheres com idade ≥ 50 anos (16 e 3%, respectivamente; p = 0,017). – Tempo entre manifestações: 4,4 ± 4,6 anos em média entre os episódios, com maior taxa de recorrência nos primeiros 4 anos em comparação aos anos subsequentes (2,9 e 1,3% ao ano, respectivamente). – Medicamentos em uso: recorrência em pacientes em uso X sem uso de: aspirina (60x67%), p = 0,67; IECA/BRA (60x51%), p = 0,59; BB (80x52%), p = 0,10; Estatinas (40x33%), p = 0,67. – Idade: mais frequente em pacientes idosos. – Tempo entre manifestações: a recorrência ocorreu em média 105,4 ± 82,92 dias após o primeiro episódio, sendo mais frequente nos primeiros 3 meses. – Características clínicas: recorrência mais frequente em pacientes com menor FEVE, PAS mais baixa e pico de troponina mais alto. – Medicamentos em uso: a terapia com BB não impediu a recorrência.
Elesber et al., ¹¹	Pacientes diagnosticados com STT submetidos ao banco de dados do centro de cateterismo da Clínica Mayo.	p < 0,05	11,4% (10/100)	<ul style="list-style-type: none"> – Características clínicas: IMC baixo, hipercontratibilidade ventricular média e comprometimento ventricular direito foram associados a uma maior taxa de recorrência da STT (p = 0,048, 0,01 e 0,06, respectivamente). As HRs de recorrência para IMC (por aumento de 1 kg/cm²) e OMV foram 0,75 (IC 95% 0,54–0,99) e 14,71 (IC 95% 1,87–304,66), respectivamente.
Vriz et al., ¹²	Pacientes no Hospital Comunitário de San Antonio (San Daniele del Friuli, Udine, Itália).	p < 0,05	21,7% (5/23)	<ul style="list-style-type: none"> – Características clínicas: IMC baixo, hipercontratibilidade ventricular média e comprometimento ventricular direito foram associados a uma maior taxa de recorrência da STT (p = 0,048, 0,01 e 0,06, respectivamente). As HRs de recorrência para IMC (por aumento de 1 kg/cm²) e OMV foram 0,75 (IC 95% 0,54–0,99) e 14,71 (IC 95% 1,87–304,66), respectivamente.
Nishida et al., ¹³	Pacientes do banco de dados do Registro BOREAS.	p < 0,05	2,8% (7/251)	<ul style="list-style-type: none"> – Características clínicas: IMC baixo, hipercontratibilidade ventricular média e comprometimento ventricular direito foram associados a uma maior taxa de recorrência da STT (p = 0,048, 0,01 e 0,06, respectivamente). As HRs de recorrência para IMC (por aumento de 1 kg/cm²) e OMV foram 0,75 (IC 95% 0,54–0,99) e 14,71 (IC 95% 1,87–304,66), respectivamente.

BB: betabloqueador; SCA: síndrome coronariana aguda; TTS: síndrome de Takotsubo; IECA: inibidor da enzima de conversão da angiotensina; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina II; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; PAS: pressão arterial sistólica; IMC: índice de massa corporal; HR: taxas de risco; IC: intervalo de confiança; OMV: obstrução microvascular.

os pacientes com ou sem recidiva em relação ao uso de: aspirina (60 *versus* 67%; $p = 0,67$); inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA)/bloqueador do receptor da angiotensina II (BRA) (60 *versus* 51%; $p = 0,59$); BB (80 *versus* 52%; $p = 0,10$); ou estatinas (40 *versus* 33%; $p = 0,67$).

Em outro estudo prospectivo de coorte,¹² 23 pacientes submetidos a angiografia coronariana foram diagnosticados com STT de acordo com os critérios de Mayo, por um período de 7 anos e 11 meses. Cinco pacientes (21,7%) desenvolveram STT recorrente e um paciente apresentou 2 episódios recorrentes. O tempo médio para um episódio recorrente foi de $105,4 \pm 83$ dias, e a taxa de recorrência foi maior nos três primeiros meses. Comparados com pacientes sem recorrência, aqueles com episódio recorrente eram mais velhos (71,4 *versus* 65,7 anos), apresentavam menor fração de ejeção (36,5 *versus* 44,2%), pressão arterial sistólica mais alta (139 *versus* 128,4 mmHg) e níveis mais altos de troponina (8,1 *versus* 2,5 $\mu\text{g/ml}$). Três dos cinco pacientes que apresentaram recorrência estavam sob uso de BB.

Nishida et al.¹³ apresentaram um estudo caso-controle. Foram analisados dados de 251 pacientes que compuseram o Registro BOREAS (com 15 países participantes) de junho de 1999 a março de 2012. Os pacientes foram divididos em dois grupos, aqueles com balão apical (tipo A), apresentação clássica de STT e aqueles com balão não apical (tipo não A), que incluíam todas as outras formas de apresentação da síndrome. Durante o seguimento de $2,6 \pm 2,8$ anos, a taxa de recorrência foi de 2,8% (7/251), sem diferença significativa entre os grupos A e não-A (2,8 e 2,9%, respectivamente). Na análise univariada, o baixo Índice de Massa Corporal (IMC) ($p = 0,048$), ventricular médio ($p = 0,01$) e o comprometimento concomitante do ventrículo direito ($p = 0,06$) foram associados à recorrência do STT. Somente o IMC (razão de risco [HR] 0,75; intervalo de confiança [IC] de 95% 0,54–0,99; $p = 0,048$) e obstrução do meio do ventrículo (HR 14,71; IC 95% 1,87–304,66; $p = 0,01$) permaneceram significativamente associados à recorrência do STT.

Discussão

A taxa de recorrência da STT é variável na literatura e os fatores associados a ela também não foram claramente definidos. Essa afirmação ficou clara quando, recentemente, aquela paciente de 62 anos de idade, com histórico de ressuscitação para parada cardíaca um ano antes, durante uma cirurgia eletiva e com diagnóstico de STT, e que teve recuperada a função para o ventrículo esquerdo normal (VE), agora, 1 ano após o episódio, foi ao consultório de um dos autores solicitando uma avaliação de risco cardiovascular para outra cirurgia plástica eletiva.

Após cuidadosa seleção, foram analisados os dados dos seis estudos, nos quais foram considerados fatores com possível associação com a recorrência da STT. O sexo feminino era mais propenso a recidivas. A proximidade ao primeiro episódio da síndrome foi um fator descrito por alguns autores como predisponente a uma maior chance de recidiva. Baixo IMC e hipercontratibilidade ventricular média também foram relatados como predisponentes à recorrência da STT. O uso de BB ou outros medicamentos para insuficiência cardíaca (IC) não foi comprovado na redução da chance de recorrência.

Alguns autores podem entender que novos episódios de STT não são recorrentes, mas sim um espectro clínico da doença. De acordo com consenso e declarações internacionais, o termo recorrência foi utilizado aqui pois, após o primeiro episódio, os pacientes recuperam sua função ventricular global e segmentar, recorrendo à disfunção no episódio subsequente.

Apenas um estudo desta revisão sistemática¹⁰ analisou o sexo como uma variável de recorrência, sem recorrência nos homens e uma taxa de recorrência nas mulheres de 14,8%. Em todos os outros estudos selecionados, como no restante da literatura,⁶ se não em todos, a maioria dos pacientes que apresentaram recidiva eram mulheres. Embora haja relatos de recorrência em homens,¹⁴ eles são extremamente raros. Esses dados sugerem fortemente que o sexo feminino é um fator predisponente à recorrência da STT.

Em relação à idade, Patel et al.¹⁰ encontraram maior taxa de recorrência entre mulheres com menos de 50 anos, quando comparadas às mulheres com 50 anos ou mais (16 *versus* 3%, respectivamente; $p = 0,017$). Isso sugere que as mulheres mais jovens tendem a ter recorrência da síndrome com mais frequência. No entanto, neste estudo, mulheres com menos de 50 anos apresentaram maior índice de distúrbios psiquiátricos, deixando em dúvida se o maior índice de recorrência da STT foi devido à menor idade ou à associação com distúrbios psiquiátricos. Vríz et al.¹² relataram maior taxa de recorrência em pacientes idosos – pacientes com recidiva tinham idade média de 71,4 anos, enquanto aqueles com apenas um episódio tinham idade média de 65,7 anos. Uma revisão sistemática com meta-análise, composta por 31 estudos,⁶ encontrou uma idade média de 65,5 anos entre os pacientes que apresentaram recidiva, a maioria mulheres. Esses dados mostram a divergência entre diferentes estudos em relação à faixa etária que estaria mais predisposta a um episódio de recorrência da STT. Coortes com amostras maiores, abrangendo faixas etárias maiores, são necessárias para melhor esclarecer essa associação.

Quatro estudos desta revisão sistemática relataram o tempo entre o primeiro e o segundo episódio. Episódios de recorrência foram relatados por cerca de 22 dias¹² até pouco mais de nove anos após o primeiro episódio.³ Embora exista um relato de recorrência até dez anos após o episódio inicial,¹⁵ casos como esse são extremamente raros. Looi et al.⁹ observaram que a recidiva foi mais frequente no primeiro ano após o episódio inicial. Elesber et al.¹¹ apresentaram maior taxa de recorrência anual nos quatro primeiros anos em comparação aos anos subsequentes (2,9 *versus* 1,3% ao ano, respectivamente). Vríz et al.¹² relataram em seu estudo uma maior recorrência da síndrome nos primeiros três meses após o primeiro episódio. Outro estudo, publicado em 2017,¹⁶ relatou recorrência da STT em cinco pacientes, com o segundo episódio ocorrendo em média em 2,1 anos. Todos esses dados corroboram a ideia de que a probabilidade de recorrência da STT diminui com o tempo, sendo mais provável nos primeiros meses após o primeiro episódio, e há uma diminuição gradual nas chances de um segundo episódio ao longo dos anos, reduzindo significativamente após quatro anos.

Até o momento, o único estudo identificado nesta revisão que abordou uma associação entre recorrência da STT e IMC foi o de Nishida et al.¹³ Neste estudo, o baixo IMC foi um

fator de risco para recorrência da STT. Quanto maior o IMC do indivíduo, menores as chances de recidiva, com uma HR de 0,75 (para cada aumento de 1kg/m²). Uma explicação clara para essa associação não foi possível, mas estudos recentes^{17,18} sugeriram que a resposta hemodinâmica ao estresse mental é mais intensa em pessoas com menor IMC, enquanto a atividade basal do sistema nervoso simpático desses indivíduos é menor do que nos indivíduos com maior IMC. Assim, pode-se sugerir que a maior sensibilidade do sistema nervoso simpático em pessoas com menor IMC reduziria seu limiar a um estresse emocional, desencadeando uma potencial STT.

Em relação à apresentação clínica dos pacientes que apresentaram STT, Looi et al.⁹ descreveram uma taxa absoluta mais alta de recidiva nos pacientes que apresentavam elevação do segmento ST no ECG quando comparados aos pacientes que não o apresentaram, com uma taxa de recorrência de 7,4 versus 6,3%, respectivamente; não houve significância estatística, $p = 1,00$. Outro estudo de Dib et al.¹⁹ relatou que não houve diferença na taxa de recorrência em 5 anos relacionada à apresentação do ECG, 13% naqueles que apresentaram elevação do segmento ST, 5% naqueles que apresentaram inversão da onda T e 17% naqueles com alterações inespecíficas no segmento ST e onda T ($p = 0,25$). Tais dados não sugerem que uma alteração eletrocardiográfica específica altere o prognóstico das pessoas afetadas pela STT em relação à sua recorrência.

O estudo de Nishida et al.¹³ mostrou inicialmente uma associação entre envolvimento biventricular e recorrência, mas nenhuma significância estatística foi alcançada nesta análise, $p=0,06$. Outro estudo, de Kagiya et al.²⁰ também analisou essa relação com o padrão morfológico da síndrome manifestada pelos pacientes, sendo a taxa de recorrência em pacientes com envolvimento biventricular maior quando comparada àquelas com morfologia clássica, ou seja, 4,8 e 0%, respectivamente. Nishida et al.¹³ observaram maior taxa de recorrência em pacientes com obstrução ventricular média, o que corresponde à hipercontratibilidade do terço médio do ventrículo esquerdo, ocorrida em pacientes com balão apical, provavelmente como mecanismo compensatório. Não foram encontrados mais estudos para avaliar essa relação.

Quatro estudos desta revisão sistemática analisaram o uso de BB como um possível método para prevenir a recorrência da STT. No estudo de Looi et al.,⁹ quatro (57%) dos pacientes estavam em uso de BB na recorrência; Templin et al.³ relataram que 29 pacientes (50,8%) estavam em uso de BB durante o segundo episódio; no estudo de Vríz et al.,¹² a terapia com BB não impediu a recorrência; Elesber et al.¹¹ mostraram uma taxa de recorrência de 80% entre os pacientes em uso de BB e 52% nos pacientes que não usavam esse tipo de medicamento, sem significância estatística ($p = 0,10$). Juntos, esses dados sugerem que a terapia com BB não está associada à prevenção de episódios de recorrência do STT. Elesber et al.¹¹ também compararam a recorrência entre pacientes em e sem uso de aspirina, IECA/BRA e estatinas. Em seu estudo, os pacientes em uso de aspirina apresentaram uma taxa de recorrência de 60%, enquanto aqueles que não usaram este medicamento apresentaram uma taxa de recorrência de 67%, sem significância estatística ($p = 0,67$). A taxa de recorrência entre os pacientes que usaram e os que não usaram IECA/BRA foi

de 60 e 51%, respectivamente ($p = 0,59$). Dos pacientes que apresentaram recidiva, 40% usaram estatinas e 33% não, nem houve significância estatística ($p = 0,67$). Diante do exposto, nenhum dos estudos desta revisão sistemática sugeriu terapia medicamentosa específica para prevenir a recorrência da STT. Em vários estudos, o uso de BB não mostrou eficácia na prevenção da STT. Esse medicamento também não se mostrou útil para esse fim em uma revisão sistemática com meta-análise de 31 estudos.⁶ No entanto, esse mesmo estudo⁶ mostrou associação negativa entre o uso de inibidores da ECA ou BRA e a taxa de recorrência, ou seja, o uso desses medicamentos diminuiu as taxas de recorrência, diferentes das encontradas por Elesber et al.¹¹ Coortes segmentares de longo prazo com maior número de pacientes com STT e que fizeram uso de IECA/BRA são necessárias para esclarecer melhor essa associação.

O maior estudo desta revisão foi o de Templin et al.³ Este foi um estudo de caso-controle com 1.750 pacientes com STT de acordo com os critérios de Mayo e 57 casos de recorrência foram encontrados em longo prazo. Os autores tiveram como objetivo avaliar características clínicas, preditores prognósticos, evolução clínica e resultados da STT em uma ampla população. No entanto, como eles não se concentraram especificamente nos preditores de recorrência, o artigo não traz informações específicas sobre esse subgrupo, além do uso de BB.

Este artigo atualiza e complementa a revisão sistemática de Singh et al.⁶ Alguns dados podem ser confirmados nessa oportunidade, como a associação entre sexo feminino e maior taxa de recorrência e a não eficácia dos BB na prevenção de um segundo episódio. Outras variáveis, ainda não abordadas por Singh et al.,⁵ podem estar associadas a uma maior taxa de recorrência nessa revisão sistemática, como menor tempo após o primeiro episódio, baixo IMC e hipercontratibilidade no terço médio do VE. Neste estudo, o STROBE⁸ foi utilizado para avaliar e selecionar os estudos encontrados, enquanto Singh et al. utilizaram o "Quality of Reporting of Observational Longitudinal Research",²¹ e um foco especial foi dado à taxa de recorrência da STT, selecionando artigos que relatassem um mínimo de 3% da taxa de recorrência, o que pode ter transformado essa revisão sistemática em uma tarefa mais específica.

Dada a experiência local dos autores, foi observada prevalência da STT de 3,2% em pacientes inicialmente suspeitos de infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST e não houve recidivas na mediana do acompanhamento ambulatorial de 1 ano.

Não foram encontrados dados sobre o risco de recorrência quando submetidos ao mesmo fator de estresse. Se uma segunda exposição ao mesmo estressor deve ser evitada ou não pode ser um assunto de interesse para estudos futuros.

Entre as limitações desta revisão, como as dos estudos selecionados, estão: o fato de alguns estudos terem sido realizados em uma única população sem validação externa; a falta de mais detalhes clínicos dos pacientes que apresentaram recidiva (a maioria dos artigos não traz dados dos pacientes que se repetiram individualmente, portanto, não foi possível analisar os dados combinados dos pacientes individualmente); além da escassez de estudos relacionados ao tema, embora esse fator não tenha impedido a realização

desta revisão sistemática. Uma metodologia sólida, com um alto ponto de corte no STROBE e o uso do modelo PRISMA forneceram uma base sólida para a construção consistente desta revisão sistemática.

Conclusão

Considerando o exposto acima, sexo feminino, menor IMC, hipercontratibilidade do terço médio do VE e menor tempo após o primeiro episódio foram associados a maior chance de recidiva. A idade e a apresentação eletrocardiográfica do paciente, relacionadas à manifestação de um segundo episódio da STT, merecem ser melhor investigadas por estudos com populações maiores.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Obtenção de dados: Campos FAD, Ritt LEF; Análise e interpretação dos dados, Análise estatística, Redação do manuscrito e Revisão crítica

do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Campos FAD, Ritt LEF, Costa JPS, Cruz CM, Feitosa Filho GS, Borges QO, Darze ES.

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. Lemos AET, Junior Araújo AL, Lemos MT, Belém L de S, Vasconcelos Filho FJC, Barros RB. Síndrome do coração partido (síndrome de Takotsubo). *Arq Bras Cardiol.* 2008;90(1):e1–3.
2. Lyon AR, Bossone E, Schneider B, Sechtem U, Citro R, Underwood SR, et al. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a Position Statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(1):8–27.
3. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, Napp LC, Bataiosu DR, Jaguszewski M, et al. Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2015;373(10):929–38.
4. Parodi G, Citro R, Bellandi B, Del Pace S, Rigo F, Marrani M, et al. Tako-tsubo cardiomyopathy and coronary artery disease. *Coron Artery Dis.* 2013;24(6):527–33.
5. Singh K, Parsaik A, Singh B. Recurrent takotsubo cardiomyopathy. *Herz.* 2014;39(8):963–7.
6. Singh K, Carson K, Usmani Z, Sawhney G, Shah R, Horowitz J. Systematic review and meta-analysis of incidence and correlates of recurrence of takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2014;174(3):696–701.
7. Ghadri J-R, Cammann VL, Templin C. The International Takotsubo Registry. *Heart Fail Clin.* 2016;12(4):597–603.
8. Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, Magnanini M FS. CMFP da. Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. *Rev Saúde Pública.* 2010;44(3):559–65.
9. Looi J-L, Wong C-W, Khan A, Webster M, Kerr AJ. Clinical Characteristics and Outcome of Apical Ballooning Syndrome in Auckland, New Zealand. *Hear Lung Circ.* 2012;21(3):143–9.
10. Patel SM, Chokka RC, Prasad K, Prasad A. Distinctive Clinical Characteristics According to Age and Gender in Apical Ballooning Syndrome (Takotsubo/Stress Cardiomyopathy): An Analysis Focusing on Men and Young Women. *J Card Fail.* 2013;19(5):306–10.
11. Elesber AA, Prasad A, Lennon RJ, Wright RS, Lerman A, Rihal CS. Four-Year Recurrence Rate and Prognosis of the Apical Ballooning Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(5):448–52.
12. Vriz O, Driussi C, Fazio MG, Arteni F, Mos L, Pertoldi F, et al. Tako-tsubo cardiomyopathy. *J Cardiovasc Med.* 2013;14(8):576–81.
13. Nishida J, Kouzu H, Hashimoto A, Fujito T, Kawamukai M, Mochizuki A, et al. “Ballooning” patterns in takotsubo cardiomyopathy reflect different clinical backgrounds and outcomes: a BOREAS-TCM study. *Heart Vessels.* 2015;30(6):789–97.
14. Cattaneo M, Moccetti M, Pasotti E, Faletta F, Porretta AP, Kobza R, et al. Three Recurrent Episodes of Apical-Ballooning Takotsubo Cardiomyopathy in a Man. *Circulation.* 2015;132(24):e377–9.
15. Cerrito M, Caragliano A, Zema D, Zito C, Oreto G. Very Late Recurrence of Takotsubo Syndrome. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2012;17(1):58–60.
16. MatabuenaGomez-Limon J, IsazaArana S, Robledo-Carmona J, AlaniaTorres E, TorresLlargo J, Valle-Racero JJ, et al. Clinical and echocardiographic course in takotsubo cardiomyopathy: Longterm followup from a multicenter study. *Int J Cardiol.* 2017;228:97–102.
17. Carroll D, Phillips AC, Der G. Body Mass Index, Abdominal Adiposity, Obesity, and Cardiovascular Reactions to Psychological Stress in a Large Community Sample. *Psychosom Med.* 2008;70(6):653–60.
18. Phillips AC, Roseboom TJ, Carroll D, de Rooij SR. Cardiovascular and Cortisol Reactions to Acute Psychological Stress and Adiposity. *Psychosom Med.* 2012;74(7):699–710.
19. Dib C, Asirvatham S, Elesber A, Rihal C, Friedman P, Prasad A. Clinical correlates and prognostic significance of electrocardiographic abnormalities in apical ballooning syndrome (Takotsubo/stress-induced cardiomyopathy). *Am Heart J.* 2009;157(5):933–8.
20. Kagiya N, Okura H, Tamada T, Imai K, Yamada R, Kume T, et al. Impact of right ventricular involvement on the prognosis of takotsubo cardiomyopathy. *Eur Hear J – Cardiovasc Imaging.* 2016;17(2):210–6.
21. Tooth L, Ware R, Bain C, Purdie DM, Dobson A. Quality of Reporting of Observational Longitudinal Research. *Am J Epidemiol.* 2005;161(3):280–8.



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

Síndrome de Takotsubo: Uma Doença Recorrente?

Takotsubo Syndrome: A Recurrent Disease?

Fábio Fernandes¹ e Marcelo Westmoreland Montera²

Instituto do Coração - InCor HC FMUSP,¹ São Paulo, SP - Brasil

Hospital Pró-Cardíaco,² Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Fatores Associados à Recorrência na Síndrome de Takotsubo: Uma Revisão Sistemática

Vários termos (como Síndrome do Coração Feliz, Síndrome do Coração Partido e Cardiomiopatia de Takotsubo) têm sido utilizados para se referir à Síndrome de Takotsubo (STT), definida recentemente. O primeiro caso de STT foi descrito no Japão (Hiroshima City Hospital) em 1983 e um relato de cinco casos foi publicado em um livro de medicina japonês em 1990.¹

Entretanto, em contraste com outras cardiomiopatias que geralmente não são transitórias por natureza, a STT é caracterizada por uma anormalidade temporária do movimento da parede do VE na ausência de feocromocitoma, miocardite e compartilha características comuns com sintomas semelhantes na apresentação da síndrome coronária aguda (SCA), anormalidades no ECG, biomarcadores cardíacos elevados, bem como uma mortalidade hospitalar comparável com infarto do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST (IAMCST) e sem supradesnívelamento do segmento ST (IAMSST), especificamente em termos de um forma microvascular da SCA.² A Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) também estabeleceu o Critério Internacional de Diagnóstico Takotsubo (*InterTAK Diagnostic Criteria*), que implementa um algoritmo de diagnóstico e atribui uma pontuação à STT.³

Como os sintomas típicos de Takotsubo são o súbito aparecimento de dor torácica, falta de ar ou colapso, esses pacientes acreditam inicialmente que estão apresentando uma síndrome coronária aguda. Aproximadamente 1% a 3% de todos os pacientes que apresentam sintomas consistentes com SCA e são submetidos a angiografia coronária, são identificados como tendo STT.⁴

O alto nível de catecolamina parece ser devido à hiperativação do sistema hipotálamo-hipófise-adrenal em resposta a um gatilho exógeno, que nem sempre é facilmente reconhecido. Esses achados sugerem uma potencial interação coração-cérebro na fisiopatologia da STT, o papel do elo entre

o coração e o cérebro e o fator desencadeante e o gênero, e as razões pelas quais essa síndrome apresenta fenótipos diferentes e, às vezes, apresenta recorrência.⁵

No início dos estudos, uma característica fundamental da síndrome de Takotsubo é a recuperação espontânea da fração de ejeção do VE, que retorna ao normal ou quase normal em quase todos os pacientes em um período variável de tempo (dias a semanas).⁶

Entretanto, a STT pode apresentar recorrência, com uma taxa de recidiva estimada em 1,8% por paciente ao ano.⁷ Como a recorrência não é frequente, isso impediu análises adicionais de preditores e desfechos. A recorrência da STT é definida como novas anormalidades do movimento da parede na ausência de doença coronariana obstrutiva após a recuperação dos eventos-índice da STT.⁸

O presente estudo publicado nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia tem como objetivo analisar os principais fatores associados à recorrência da síndrome de Takotsubo. A taxa de recorrência global, considerando os estudos selecionados, foi de 3,8% em um tempo de seguimento que variou de 5 a 17 anos. Sexo feminino, tempo desde o primeiro episódio da síndrome, baixo IMC e obstrução média-ventricular foram relatados como possíveis preditores de recorrência da STT.⁹

Há um reconhecimento crescente das diferenças de gênero na apresentação, gatilhos, gravidade e complicações da STT. A literatura atual mostra uma predominância feminina no número de pacientes com STT (proporção de mulheres para homens 9:1).⁷ Várias explicações têm sido oferecidas, incluindo fatores como deficiência de estrogênio, gatilhos subjacentes e uma resposta do sistema nervoso autônomo aumentada.^{6,7}

Em uma revisão sistemática do prognóstico em longo prazo e preditores de desfechos na Síndrome de Takotsubo, de 54 estudos que incluíram um total de 4.679 pacientes, durante um seguimento médio de 28 meses (intervalo interquartil: 23 a 34 meses), a taxa anual de mortalidade total foi de 3,5%, com uma taxa de recorrência anual de 1,0%. Uma análise de meta-regressão mostrou que a mortalidade total em longo prazo em cada estudo foi significativamente associada à idade mais avançada ($p = 0,05$), estressor físico ($p = 0,0001$) e à forma atípica de balonamento da STT ($p = 0,009$).

Os distúrbios neurológicos (taxa de risco: 1,76; $p=0,048$) e os transtornos psiquiátricos (taxa de risco: 1,77; $p=0,033$) emergiram como preditores independentes de recorrência. Esses achados sugerem que a STT precisa de seguimento rigoroso, devido à possibilidade de eventos adversos graves em longo prazo.^{10,11}

Palavras-chave

Cardiomiopatia de Takotsubo/diagnóstico; Fatores Etários; Cardiomiopatia de Takotsubo/etiologia; Biomarcadores/sangue; Catecolaminas/sangue; Estrogênios/sangue.

Correspondência: Fábio Fernandes •

Universidade de São Paulo Faculdade de Medicina Hospital das Clínicas

Instituto do Coração - Av. Dr. Eneas C. Aguiar, 44. CEP 05403-000,

São Paulo, SP - Brasil

E-mail: fabio.fernandes@incor.usp.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200080>

A cardiomiopatia de Takotsubo tem 4 variantes anatômicas principais e uma categoria de outras variantes raras: variante apical, típica ou clássica, variante média-ventricular, variante basal, reversa ou invertida e a variante focal. A variante clássica é a mais frequente da cardiomiopatia de Takotsubo geralmente afeta o ápice do ventrículo esquerdo. Entretanto, vários casos descreveram uma variante atípica.¹² Acredita-se que as distribuições relativas dos adrenocéptores beta-2 determinem as diferentes variantes anatômicas. Um padrão variável da STT na recidiva é comum em até 20% dos casos de recorrência.⁸ Hipocinesia média-ventricular esquerda com hipercontratibilidade basal e apical é relatada em 14,6% dos pacientes no Registro Internacional de Takotsubo.

Recentemente, o registro multicêntrico GEIST (*German Italian Stress Cardiomyopathy*) incluiu 749 pacientes consecutivos com STT, incluídos em 9 centros. No geral, a recorrência da STT foi documentada em 30 pacientes (4%), com mediana de seguimento de 830 dias. Fatores

de risco cardiovasculares, como hipertensão arterial, foram significativamente maiores no grupo de recorrência. Curiosamente, em 14 pacientes (46%), a STT foi desencadeada por um novo estressor em comparação com o primeiro evento de STT (9 pacientes experimentaram um gatilho emocional e 5 pacientes experimentaram um gatilho físico) e até 2 recorrências de STT foram documentadas em 6% dos casos.¹⁰

Ainda existem muitas perguntas sem resposta sobre essa síndrome complexa. Curiosamente, nesta revisão, o uso de betabloqueadores ou outros medicamentos para insuficiência cardíaca não demonstrou reduzir a chance de recorrência. Kato et al.,¹¹ observaram que 59,6% dos pacientes estavam em terapia regular com betabloqueadores na admissão relacionada à recorrência de STT, a maioria dos quais eram compostos seletivos beta 1 em 84,6%, sugerindo que antagonistas seletivos beta 1 podem não impedir a recorrência de STT e um tratamento ideal ainda precisa ser determinado.¹¹

Referências

1. Sato H. Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction due to multivessel coronary spasm. In: Kodama K., Haze K., Hori M., editors. *Clinical Aspect of Myocardial Injury: From Ischemia to Heart Failure*. Tokyo (Japan): Kagakuhyoronsha Publishing Co; 1990. pp. 56–64.
2. Prasad A., Lerman A., Rihal C. S. Apical ballooning syndrome (tako-tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2008;155(3):408–17.
3. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, et al. International Expert consensus document on Takotsubo syndrome (part I): clinical characteristics, diagnostic criteria, and pathophysiology. *Eur Heart J*. 2018;39(22):2032–46.
4. Schneider B, Sechtem U. Influence of age and gender in Takotsubo syndrome. *Heart Fail Clin*. 2016;12(4):521–30.
5. Pelliccia F, Kaski JC, Crea F, Camici PG. Pathophysiology of Takotsubo syndrome. *Circulation* 2017;135(24):2426–41.
6. Dawson DK. Acute stress-induced (takotsubo) cardiomyopathy. *Heart*. 2018;104(2):96–102.
7. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, Napp LC, Bataiosu DR, Jaguszewski M, et al. Clinical features and outcomes of takotsubo (stress) cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2015;373(10):929–38.
8. El-Battrawy I, Santoro F, Stiermaier T, Möller C, Guastafierro F, Novo G, et al. Incidence and Clinical Impact of Recurrent Takotsubo Syndrome: Results From the GEIST Registry. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(9):e010753.
9. Campos FAD, Ritt LEF, Costa JPS, Margarida Cruz CM, Feitosa-Filho GS, Oliveira QB et al. Factors Associated with Recurrence in Takotsubo Syndrome: A Systematic Review. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 114(3):477–483.
10. Pelica F, Pasceri V, Patti G, Tanzilli G, Speciale G, Gaudio C, et al. Long-Term Prognosis and Outcome Predictors in Takotsubo Syndrome: A Systematic Review and Meta-Regression Study. *JACC Heart Fail*. 2019;7(2):143–54.
11. Kato K, Di Vece D, Cammann VL, Micek J, Szawan KA, Bacchi B, et al. InterTAK Collaborators. Takotsubo Recurrence: Morphological Types and Triggers and Identification of Risk Factors. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(8):982–4.
12. Rashed A, Shokr M, Subahi A, Siddiqui F, Alkatib A, Afonso L. Reverse Takotsubo Cardiomyopathy in a Patient With Prior Apical Takotsubo Cardiomyopathy: Challenging the Beta Receptor Gradient Theory. *Ochsner J*. 2019;19(3):256–9.



Intensidade de Exercício durante o Teste de Caminhada de 6 Minutos em Pacientes com Doença Arterial Periférica

Exercise Intensity during 6-Minute Walk Test in Patients with Peripheral Artery Disease

Breno Quintella Farah,¹ Raphael Mendes Ritti-Dias,² Polly Montgomery,³ Gabriel Grizzo Cucato,⁴ Andrew Gardner³

Universidade Federal Rural de Pernambuco,¹ Recife, PE – Brasil

Universidade Nove de Julho - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação,² São Paulo, SP – Brasil

Penn State College of Medicine,³ Hershey – EUA

Northumbria University,⁴ Newcastle Upon Tyne – Reino Unido

Resumo

Fundamento: a caminhada não supervisionada em solo tem sido indicada para pacientes com doença arterial periférica (DAP) sintomática. No entanto, a magnitude do esforço exigido por essa atividade e as características dos pacientes que a praticam com mais intensidade não estão claras.

Objetivos: determinar se a caminhada em solo excede o limiar ventilatório (LV), um reconhecido marcador de intensidade de exercício, em pacientes com DAP sintomática.

Métodos: Foram recrutados 70 pacientes (61,4% do sexo masculino e com idade entre 40 e 85 anos) com DAP sintomática. Os pacientes realizaram um teste ergométrico em esteira para definir o LV. Em seguida, foram submetidos ao teste de caminhada de 6 minutos para determinar o alcance do LV durante deambulação no solo. Realizou-se regressão logística múltipla para identificar preditores de LV durante o teste de caminhada de 6 minutos, e o valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo para todas as análises.

Resultados: Ao todo, 60% dos pacientes atingiram o LV durante o teste de caminhada de 6 minutos. Mulheres (OR = 0,18 e IC95% = 0,05 a 0,64) e pacientes com mais aptidão cardiorrespiratória (OR = 0,56 e IC 95% = 0,40 a 0,77) tiveram menor probabilidade de chegar ao LV durante a caminhada em solo em comparação a homens e pacientes com menos aptidão cardiorrespiratória, respectivamente.

Conclusão: Mais da metade dos pacientes com DAP sintomática alcançou o LV durante o teste de caminhada de 6 minutos. Mulheres e pacientes com mais aptidão cardiorrespiratória têm menos probabilidade de chegar ao LV durante o teste de caminhada de 6 minutos, o que indica que a caminhada no solo pode ser mais intensa para esse grupo. Isso deve ser considerado ao se prescreverem exercícios de caminhada em solo para esses pacientes. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(3):486-492)

Palavras-chave: Teste de Caminhada/métodos; Doença Arterial Periférica; Esforço Físico; Exercício; Claudicação Intermitente; Capacidade Vital/fisiologia.

Abstract

Background: Non-supervised ground walking has been recommended for patients with symptomatic peripheral artery disease (PAD). However, the magnitude of the effort required by this activity and the characteristics of patients whose ground walking is more intense are unclear.

Objectives: To determine whether ground walking exceeds the ventilatory threshold (VT), a recognized marker of exercise intensity, in patients with symptomatic PAD.

Methods: Seventy patients (61.4% male and aged 40 to 85 years old) with symptomatic PAD were recruited. Patients performed a graded treadmill test for VT determination. Then, they were submitted to a 6-minute walk test so the achievement of VT during ground ambulation could be identified. Multiple logistic regression was conducted to identify predictors of VT achievement during the 6-minute walk test. The significance level was set at $p < 0.05$ for all analyses.

Results: Sixty percent of patients achieved VT during the 6-minute walk test. Women (OR = 0.18 and 95%CI = 0.05 to 0.64) and patients with higher cardiorespiratory fitness (OR = 0.56 and 95%CI = 0.40 to 0.77) were less likely to achieve VT during ground walking compared to men and patients with lower cardiorespiratory fitness, respectively.

Conclusion: More than half of patients with symptomatic PAD achieved VT during the 6-minute walk test. Women and patients with higher cardiorespiratory fitness are less likely to achieve VT during the 6-minute walk test, which indicates that ground walking may be more intense for this group. This should be considered when prescribing ground walking exercise for these patients. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(3):486-492)

Keywords: Walk Test/methods; Peripheral Arterial Disease/complications; Physical Exertion; Exercise; Intermittent Claudication; Vital Capacity/physiology.

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

Correspondência: Andrew W. Gardner •

Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Penn State College of Medicine, 500 University Drive, P.O. Box 850, Mail Code HP28, Hershey, PA 17033.

E-mail: agardner4@pennstatehealth.psu.edu.

Artigo recebido em 24/01/2019, revisado em 23/04/2019, aceito em 15/05/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190053>

Introdução

A doença arterial periférica (DAP) afeta aproximadamente 12% dos adultos com idade mais avançada nos Estados Unidos¹ e 21,6% da população idosa no Brasil.² Pacientes com DAP sintomática (claudicação intermitente) têm sua capacidade de deambulação prejudicada,³ menos força muscular^{4,5} e várias comorbidades.⁶ Além disso, pacientes com DAP sintomática apresentam baixa aptidão cardiorrespiratória, evidenciada pelo menor consumo de pico de oxigênio (VO_2) e pior economia de marcha do que seus controles da mesma idade.⁷ Portanto, nesses pacientes, a caminhada realizada durante atividades rotineiras diárias já é realizada em intensidade relativamente mais alta em comparação aos controles da mesma idade.

O limiar ventilatório (LV) é um importante marcador de intensidade de exercício. LV mais alto indica que os pacientes podem sustentar um aumento no metabolismo anaeróbico durante o esforço.⁸ Em pacientes com DAP sintomática, um LV mais baixo está associado a menor tolerância à caminhada e maior gravidade da doença.^{9,10} Além disso, o LV tem mais probabilidade de ser alcançado antes do início da dor de claudicação.^{11,12}

A caminhada em solo tem sido amplamente utilizada para avaliar o comprometimento da deambulação em pacientes com DAP através de um teste de caminhada de 6 minutos, pois trata-se do principal resultado clínico nesse grupo.¹³ Recentemente, também tem sido utilizado em programas de exercícios em casa. No entanto, a intensidade em que a caminhada em solo é realizada por pacientes com DAP é desconhecida. Do ponto de vista prático, compreender a magnitude do esforço no teste de caminhada de 6 minutos pode dar suporte ao uso dessa atividade como modalidade de exercício para pacientes com DAP. Assim, o objetivo deste estudo foi descrever a intensidade do teste de caminhada de 6 minutos de acordo com o LV em pacientes com DAP sintomática. Também foram analisados os preditores de alcance do LV durante o teste.

Methods

Os procedimentos deste estudo foram aprovados pelo Conselho de Revisão Institucional do Centro de Ciências da Saúde da Universidade de Oklahoma (*Institutional Review Board, University of Oklahoma Health Sciences Center*, protocolo nº 2337). Foi obtido um consentimento livre e informado por escrito de cada paciente antes de sua participação.

Recrutamento e pacientes

Pacientes com DAP classificados como Rutherford Grau I e Categoria 1 a 3 foram avaliados no Centro de Pesquisa Clínica do Centro de Ciências da Saúde da Universidade de Oklahoma. Os pacientes chegaram em jejum, mas foram autorizados a tomar seus medicamentos habituais. Todos foram recrutados por encaminhamento das clínicas vasculares do Centro de Ciências da Saúde, bem como por anúncios em jornais para possível inscrição em um estudo ligado a exercícios físicos.^{14,15} No entanto, os pacientes foram incluídos no estudo se estivessem totalmente dentro dos seguintes critérios: (a) teste ergométrico em esteira com limitações devido a sintomas de claudicação intermitente e

(b) índice tornozelo-braquial (ITB) $\geq 0,90$ em repouso ou ITB $\geq 0,73$ após o exercício.¹

Os pacientes excluídos da amostra correspondiam a algum dos seguintes critérios: (a) impossibilidade de obtenção de ITB devido a vasos não compressíveis (ITB $\geq 1,40$); (b) DAP assintomática determinada a partir de seu histórico médico e verificada no teste ergométrico em esteira, (c) tolerância ao exercício durante o teste ergométrico em esteira, limitado por outros fatores que não os sintomas de claudicação (por exemplo, alterações eletrocardiográficas clinicamente significativas durante o exercício, indicativas de isquemia miocárdica, dispneia, pressão arterial mal controlada), (d) falha em alcançar o LV durante o exercício na esteira (e); não conclusão do teste de caminhada de 6 minutos sem paradas e (f) não conclusão do teste dentro de três semanas.

Desenho do estudo

Este estudo foi dividido em três etapas: 1) exame clínico, 2) teste ergométrico na esteira e 3) teste de caminhada de 6 minutos. A etapa 1 incluiu avaliações para histórico médico, antropometria e ITB. Na etapa 2, os pacientes realizaram um teste cardiopulmonar progressivo em esteira rolante até a máxima dor de claudicação, a fim de alcançar o LV. Na etapa 3, foi aplicado o teste de caminhada de 6 minutos, com o objetivo de identificar os pacientes que não atingiram e que atingiram o LV (Figura 1). Os detalhes de todas as avaliações estão descritos abaixo.

Histórico Médico e Antropometria

Informações demográficas, de altura, peso, índice de massa corporal, circunferência da cintura, histórico de claudicação, exame físico e condições comórbidas (osteoartrite, obesidade, hipertensão, diabetes, dislipidemia, síndrome metabólica e doença cardíaca) foram avaliadas no início do estudo por um médico. A obesidade foi definida como índice de massa corporal $>30 \text{ kg/m}^2$.¹⁶ A hipertensão foi definida como pressão arterial sistólica $\geq 140 \text{ mmHg}$ ou diastólica $\geq 90 \text{ mmHg}$ ou uso de medicamentos anti-hipertensivos.¹⁶ O diabetes foi definido como glicemia de jejum $\geq 126 \text{ mg/dl}$ ou uso de medicação hipoglicêmica.¹⁷ Dislipidemia foi definida como triglicerídeos $\geq 150 \text{ mg/dl}$, LDL-C $\geq 130 \text{ mg/dl}$, colesterol total $\geq 200 \text{ mg/dl}$ ou HDL-C $\leq 40 \text{ mg/dl}$ (homens) e $\leq 50 \text{ mg/dl}$ (mulheres) ou uso de medicamentos hipolipemiantes.¹⁸ A síndrome metabólica foi definida por três ou mais dos seguintes componentes: (1) obesidade abdominal (circunferência da cintura $>102 \text{ cm}$ em homens e $>88 \text{ cm}$ em mulheres), (2) triglicerídeos elevados ($>150 \text{ mg/dl}$), (3) HDL-C reduzido ($<40 \text{ mg/dl}$ em homens e $<50 \text{ mg/dl}$ em mulheres), (4) pressão arterial elevada ($>130/85 \text{ mmHg}$) e (5) glicose em jejum elevada ($>110 \text{ mg/dl}$), bem como diagnóstico de diabetes.¹⁹

Índice tornozelo-braquial

O ITB foi obtido após 10 minutos de repouso em decúbito dorsal, medindo-se a pressão arterial sistólica do tornozelo e braquial pela técnica Doppler na artéria braquial e nas artérias pedais tibial e dorsal posterior. O valor mais alto entre as duas medidas da pressão arterial de cada perna foi registrado e a perna com o menor ITB foi utilizada nas análises, como descrito anteriormente.²⁰

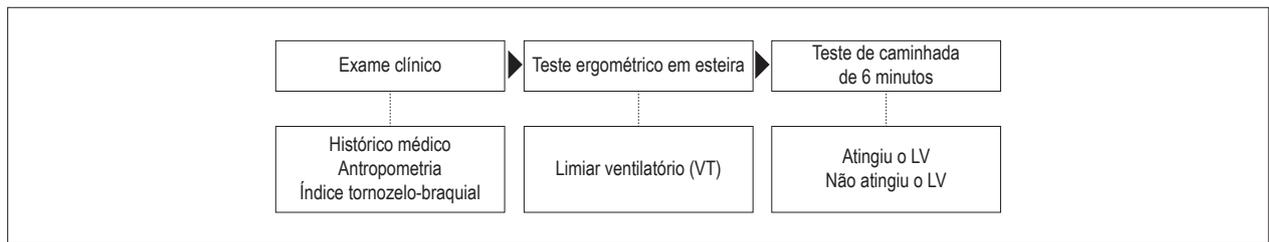


Figura 1 – Desenho do estudo.

Teste ergométrico em esteira

Um teste em esteira graduada foi utilizado para obter o LV e avaliar a capacidade de caminhar. Os pacientes realizaram um teste cardiopulmonar progressivo em esteira até dor máxima de claudicação, como descrito anteriormente.²¹ O teste começou a 2 mph com classificação de 0%, e a carga foi aumentada em 2% a cada 2 minutos. Todos os pacientes foram informados do protocolo do teste antes de serem submetidos a ele. O consumo de oxigênio (VO_2) foi medido continuamente por um calorímetro portátil (Medical Graphics Corp., St Paul, MN), e médias de 30s foram aplicadas para análise. O LV foi detectado visualmente por dois avaliadores experientes e definido como um aumento não linear no quociente respiratório, produção de dióxido de carbono e ventilação, bem como o aumento da pressão expiratória final. Foram analisadas as seguintes variáveis: captação de oxigênio (VO_2), emissão de dióxido de carbono (VCO_2), equivalente ventilatório (EV), equivalente ventilatório para O_2 (EV/VO_2), equivalente ventilatório para CO_2 (EV/VO_2), pressão expiratória final ($PEFO_2$) e pressões parciais de dióxido de carbono ($PEFCO_2$), e razão de troca respiratória, como descrito anteriormente.²² Um terceiro pesquisador comparou os resultados para verificar possíveis discrepâncias na determinação do LV entre avaliadores. Nesse caso, o LV foi novamente determinado pelos avaliadores e o terceiro avaliador fez a final. Considerou-se que os pacientes que não apresentavam nenhum desses parâmetros respiratórios durante o teste cardiopulmonar progressivo em esteira não atingiram o LV e, portanto, foram excluídos da amostra.

Medições de claudicação e captação de pico de oxigênio

O momento do início da claudicação foi definido como o momento da caminhada em que o paciente experimentou dor nas pernas pela primeira vez durante o teste na esteira e o pico de caminhada foi definido como o momento da caminhada em que os pacientes não puderam continuar andando devido à dor nas pernas. O pico do VO_2 foi definido como a janela de 30 segundos com o maior VO_2 alcançado durante o teste em esteira. Com esses procedimentos, os coeficientes de confiabilidade intraclass e teste-reteste são $r = 0,89$ para o momento de início da claudicação e $r = 0,93$ para o pico de caminhada.²⁴

Teste de caminhada de 6 minutos

Um técnico treinado administrou o teste de caminhada de 6 minutos, realizado em um corredor de 30 metros de comprimento. Os indivíduos foram instruídos a caminhar o máximo de voltas possível ao redor dos cones, carregando

uma unidade de captação de oxigênio leve (0,8 kg) portátil (COSMED K4 b², COSMED USA, Inc, Chicago, IL), que media continuamente a captação de oxigênio por calorimetria indireta. O técnico estava cego para os resultados do LV, e o teste foi realizado de acordo com as instruções padronizadas, como descrito anteriormente.²³ O VO_2 foi obtido por respiração e, em seguida, foi calculada a média a cada minuto durante o teste, o que permitiu identificar os pacientes que alcançaram o LV. Para isso, os pacientes deveriam ter completado o teste sem realizar paradas após os sintomas de claudicação intermitente. Assim, os pacientes foram divididos em dois grupos: os que não alcançaram e os que alcançaram o LV durante a caminhada em solo.

Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas no software Statistical Package for the Social Sciences – SPSS/PASW versão 20 (IBM Corp, Nova York, EUA). A normalidade dos dados foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk. As variáveis contínuas foram resumidas em média e desvio-padrão, enquanto as variáveis categóricas foram expressas em frequência relativa. Os pacientes foram agrupados de acordo com o LV alcançado ou não, e as características clínicas entre os grupos foram comparadas pelo teste t independente para variáveis contínuas e pelo teste do qui-quadrado para variáveis categóricas.

Regressão logística múltipla foi realizada para identificar se dados demográficos, fatores de risco cardiovascular, condições comórbidas, ITB e capacidade de caminhar são preditores de alcance do LV durante o teste de caminhada de 6 minutos. Para tanto, foram utilizadas técnicas *stepwise backward* para inserir covariáveis no modelo, utilizando apenas variáveis com $p < 0,30$ nas análises bivariadas. Na regressão múltipla, apenas variáveis com $p < 0,05$ permaneceram no modelo final. O teste de Hosmer-Lemeshow foi usado para avaliar a adequação geral do modelo. O nível de significância foi estabelecido em $p < 0,05$ para todas as análises.

Resultados

Cento e trinta e três pacientes realizaram o teste de caminhada de 6 minutos. Entre eles, 63 pararam durante o teste devido a sintomas de claudicação e foram excluídos da análise. Dentre os 70 pacientes que não pararam durante o teste, o LV foi alcançado durante o teste de caminhada de 6 minutos por 42 deles (60%) e não foi alcançado por 28 deles (40%). A Tabela 1 mostra a comparação das características clínicas dos pacientes que atingiram e que não atingiram o LV durante a caminhada em solo. O VO_2 no LV obtido

Tabela 1 – Características dos pacientes com claudicação intermitente incluídos no estudo

Variáveis	Não atingiu o LV (n = 28)	Atingiu o LV (n = 42)	p
Idade, em anos	66,1 ± 9,9	66,9 ± 10,2	0,745
Índice de massa corporal, kg ⁻¹ .m ²	29,9 ± 6,0	29,0 ± 5,6	0,486
Índice Tornozelo-Braço	0,85 ± ,21	0,71 ± ,21	0,013
Início da claudicação, em segundos	297 ± 192	271 ± 191	0,572
Pico de caminhada, em segundos	576 ± 266	541 ± 219	0,542
Teste de 6 minutos, distância sem dor, em metros	189 ± 144	214 ± 96	0,417
Teste de caminhada de 6 minutos, em metros	382 ± 73	399 ± 67	0,332
VO ₂ no LV, mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹	12,0 ± 2,4	10,1 ± 1,9	< 0,001
Pico de VO ₂ , mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹	13,9 ± 3,7	13,5 ± 3,4	0,627
Sexo, % de mulheres	52	48	0,109
Diabetes mellitus, % sim	46	54	0,419
Hipertensão, % sim	41	59	0,789
Dislipidemia, % sim	38	62	0,436
Doença arterial coronariana, % sim	13	88	0,093
DPOC, % sim	53	47	0,211

LV: limiar ventilatório; VO₂: Captação de oxigênio; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica.

durante o teste em esteira foi maior nos pacientes que não alcançaram o LV durante o teste de caminhada de 6 minutos em comparação aos pacientes que alcançaram ($p < 0,05$). Além disso, o índice tornozelo-braquial foi maior nos pacientes que não alcançaram o LV em comparação aos pacientes que alcançaram ($p < 0,05$).

A Tabela 2 mostra os preditores para atingir o LV durante o teste de caminhada de 6 minutos. As mulheres foram menos propensas a atingir o LV durante a caminhada em solo do que os homens ($p < 0,05$). Além disso, pacientes com maior VO₂ no LV apresentaram menor probabilidade de chegar ao LV durante a caminhada em solo ($p < 0,05$).

A Tabela 3 mostra as comparações por sexo. A prevalência de obesidade foi maior e a aptidão cardiorrespiratória foi menor nas mulheres em comparação aos homens ($p < 0,05$). O pico de VO₂ no teste de caminhada de 6 minutos e no teste em esteira foi maior nos homens do que nas mulheres ($p < 0,05$).

Discussão

Os principais achados do estudo foram: a) 60% dos pacientes com DAP sintomática atingiram o LV durante o teste de caminhada de 6 minutos e b) mulheres e pacientes com maior VO₂ no LV durante o teste na esteira foram menos propensos a atingir o LV no teste de caminhada de 6 minutos.

O LV é definido como a intensidade do exercício acima da qual a predominância metabólica muda de aeróbica para anaeróbica,⁸ fornecendo informações sobre a capacidade aeróbica durante o exercício. Em pacientes com DAP sintomática, o LV está associado à tolerância à caminhada e à gravidade da doença.^{9,10} Neste estudo, 60% dos pacientes alcançaram o LV no teste de caminhada de 6 minutos, indicando que, para a maioria dos pacientes

com DAP sintomática, a caminhada em solo é um exercício de intensidade relativamente alta. Isso poderia explicar parcialmente os níveis mais baixos de atividade física diária e o maior tempo sedentário desses pacientes.^{25,26} Portanto, o nível de intensidade da caminhada em solo na maioria dos pacientes com DAP exige um esforço bastante alto, o que sugere que este exercício tem potencial para melhorar a capacidade funcional desse grupo e, portanto, dá suporte ao uso de programas para melhorar aptidão cardiorrespiratória em casa

Por outro lado, quase 40% dos pacientes não atingiram o LV no teste de caminhada de 6 minutos. A hipótese mais plausível para a porção dos pacientes com DAP que não alcançaram o LV foi de que a caminhada em solo não era intensa o suficiente para induzir a isso. Essa hipótese encontra suporte no fato de que pacientes com melhor aptidão cardiorrespiratória foram menos propensos a alcançar o LV durante a caminhada em solo.

As mulheres tiveram menos probabilidade de exceder o LV durante o teste de caminhada de 6 minutos do que os homens, indicando realização em menor intensidade relativa pelas mulheres do que pelos homens. Isso é surpreendente dado que estudos anteriores^{27,28} demonstraram que mulheres com DAP sintomática apresentam menor capacidade de deambulação,^{29,30} são menos ativas fisicamente^{29,30} e relatam mais obstáculos à prática de atividade física em comparação aos homens.³¹ Além disso, as mulheres têm mais características adversas nos músculos da panturrilha e menor pico de VO₂ que os homens.³²

Algumas mensagens práticas podem ser retiradas deste estudo. O teste de caminhada de 6 minutos é mais difícil para homens e pacientes com baixa aptidão cardiorrespiratória. Portanto, leva a uma intensidade maior de exercício nesses

Tabela 2 – Modelo de regressão logística múltipla que prediz o limiar ventilatório alcançado durante o teste de caminhada de 6 minutos em pacientes com claudicação intermitente

Variável dependente	Variáveis independentes	β (EP)	OR	IC95%	p
Alcançou LV	Sexo, masculino = referência	-1,72 (0,65)	0,18	0,05 – 0,64	0,008
	Captação de oxigênio no LT, mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹	- 0,58 (0,17)	0,56	0,40 – 0,77	< 0,001

LV: limiar ventilatório. β (EP): Coeficiente de regressão (padrão de erro); OR: Odds Ratio. IC95%: intervalo de confiança de 95%. Teste de Hosmer-Lemeshow: $\chi^2 = 9,607$, $p = 0,298$.

Tabela 3 – Comparação dos parâmetros clínicos de claudicação intermitente entre homens e mulheres incluídos no estudo

Variáveis	Mulheres (n = 28)	Homens (n = 43)	p
Idade, em anos	64,9 ± 9,5	67,6 ± 10,3	0,265
Índice de massa corporal, kg ⁻¹ .m ²	31,1 ± 6,6	28,3 ± 5,0	0,044
Índice Tornozelo-Braço	0,80 ± ,23	0,75 ± ,22	0,258
Início da claudicação, em segundos	241 ± 164	306 ± 203	0,330
Pico de caminhada, em segundos	507 ± 196	585 ± 256	0,180
VO ₂ no LV, mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹	10,3 ± 2,3	11,3 ± 2,2	0,035
Pico de VO ₂ no teste ergométrico em esteira, mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹	12,0 ± 2,9	14,7 ± 3,4	0,001
Pico do VO ₂ no TC6M, mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹	11,1 ± 3,0	12,5 ± 2,1	0,034

TC6M: teste de caminhada de 6 minutos.

pacientes. Além disso, recomenda-se que a intensidade do treinamento físico seja realizada acima do LV para melhorar a função cardiovascular em pacientes cardíacos e idosos.^{33,34} Considerando que o teste de caminhada de 6 minutos simula uma caminhada em solo, os resultados atuais dão suporte ao seu uso como modalidade de exercício para aumentar a atividade física diária e a aptidão cardiorrespiratória em homens e em pacientes com baixa aptidão cardiorrespiratória. No entanto, em mulheres e pacientes com maior aptidão cardiorrespiratória, a caminhada em solo pode não ser suficiente para melhorar os níveis de atividade e aptidão.

O desenho transversal deste estudo é uma limitação, pois nenhuma causalidade pode ser inferida. Pacientes com doença cardíaca grave e DAP assintomática ou DAP mais grave que claudicação foram excluídos na triagem; portanto, os resultados podem ser estendidos apenas à nossa amostra atual de pacientes com claudicação. Como não conseguimos identificar com precisão o LV em pacientes que fizeram paradas durante o teste de caminhada de 6 minutos, a generalização também é restrita a eles. Além disso, para detectar com precisão o LV no teste de caminhada de 6 minutos, incluímos apenas pacientes que não pararam durante a sua execução. Esses achados também são limitados pelo tamanho relativamente pequeno da amostra, principalmente quando se trata de pacientes que não atingiram o LV.

Conclusão

Mais da metade dos pacientes com DAP sintomática alcançou o LV durante o teste de caminhada de 6 minutos. Homens e pacientes com baixa aptidão cardiorrespiratória têm maior probabilidade de chegar ao LV durante o teste de caminhada de 6 minutos.

Agradecimentos

Este estudo foi financiado pelo *National Institute on Aging* (R01-AG-24296), *Oklahoma Center for Advancement of Science and Technology* (HR09-035) e *OUHSC General Clinical Research Center* (M01-RR-14467), do *National Center for Research Resources*.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Farah BQ, Dias RR, Cucato G, Gardner A; Obtenção de dados: Montgorey P, Gardner A; Análise e interpretação dos dados: Farah BQ, Dias RR, Gardner A; Análise estatística: Farah BQ; Obtenção de financiamento: Gardner A; Redação do manuscrito: Farah BQ, Dias RR, Cucato G; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Montgorey P, Gardner A.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado por *National Institute on Aging* (R01-AG-24296), *Oklahoma Center for Advancement of Science and Technology* (HR09-035), e *OUHSC General Clinical Research Center* (M01-RR-14467) da *National Center for Research Resources*.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do(a) Institutional Review Board da University of Oklahoma Health Sciences Center sob o número de protocolo 2337. 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. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018;39(9):763-816.
2. Makdisse M, Pereira Ada C, Brasil Dde P, Borges JL, Machado-Coelho GL, Krieger JE, et al. Prevalence and risk factors associated with peripheral arterial disease in the Hearts of Brazil Project. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2008;91(6):370-82.
3. McDermott MM, Greenland P, Ferrucci L, Criqui MH, Liu K, Sharma L, et al. Lower extremity performance is associated with daily life physical activity in individuals with and without peripheral arterial disease. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(2):247-55.
4. Camara LC, Ritti-Dias RM, Meneses AL, D'Andrea Greve JM, Filho WJ, Santarem JM, et al. Isokinetic strength and endurance in proximal and distal muscles in patients with peripheral artery disease. *Ann Vasc Surg*. 2012;26(8):1114-9.
5. Meneses AL, Farah BQ, Ritti-Dias RM. Muscle function in individuals with peripheral arterial obstructive disease: A systematic review. *Motricidade*. 2012;8(1):86-96.
6. Farah BQ, Ritti-Dias RM, Cucato GC, Chehuen Mda R, Barbosa JP, Zeratti AE, et al. Effects of clustered comorbid conditions on walking capacity in patients with peripheral artery disease. *Ann Vasc Surg*. 2014;28(2):279-83.
7. Womack CJ, Sieminski DJ, Katzel LI, Yataco A, Gardner AW. Oxygen uptake during constant-intensity exercise in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Vasc Med*. 1997;2(3):174-8.
8. Wasserman K, Hansen J, Sue D, Whipp B, Casaburi R. Principle of Exercise Testing and Interpretation. In: 2nd, ed. Washington, DC: Lea & Febinger; 1994. 241 p.
9. Farah BQ, Ritti-Dias RM, Cucato GC, Meneses AL, Gardner AW. Clinical predictors of ventilatory threshold achievement in patients with claudication. *Med Sci Sports Exerc*. 2015;47(3):493-7.
10. Rocha CM, Cucato GC, Barbosa JAS, Costa RL, Ritti-Dias RM, Wolosker N, et al. Ventilatory threshold is related to walking tolerance in patients with intermittent claudication. *VASA*. 2012;41(4):275-81.
11. Cucato GC, Chehuen Mda R, Costa LA, Ritti-Dias RM, Wolosker N, Saxton JM, et al. Exercise prescription using the heart of claudication pain onset in patients with intermittent claudication. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013;68(7):974-8.
12. Ritti-Dias RM, de Moraes Forjaz CL, Cucato GC, Costa LA, Wolosker N, Marucci MFN. Pain threshold is achieved at intensity above anaerobic threshold in patients with intermittent claudication. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2009;29(6):396-401.
13. Montgomery PS, Gardner AW. The clinical utility of a six-minute walk test in peripheral arterial occlusive disease patients. *J Am Geriatr Soc*. 1998;46(6):706-11.
14. Gardner AW, Parker DE, Montgomery PS, Blevins SM. Step-monitored home exercise improves ambulation, vascular function, and inflammation in symptomatic patients with peripheral artery disease: a randomized controlled trial. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(5):e001107.
15. Gardner AW, Parker DE, Montgomery PS, Scott KJ, Blevins SM. Efficacy of quantified home-based exercise and supervised exercise in patients with intermittent claudication: a randomized controlled trial. *Circulation*. 2011;123(5):491-8.
16. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289(19):2560-72.
17. American Diabetes A. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014;37 Suppl 1S81-90.
18. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in A. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-421.
19. Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in A. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486-97.
20. Gardner AW, Montgomery PS. Comparison of three blood pressure methods used for determining ankle/brachial index in patients with intermittent claudication. *Angiology*. 1998;49(9):723-8.
21. Gardner AW, Skinner JS, Cantwell BW, Smith LK. Progressive vs single-stage treadmill tests for evaluation of claudication. *Medicine and science in sports and exercise*. 1991;23(4):402-8.
22. Wasserman K, Whipp BJ, Koyle SN, Beaver WL. Anaerobic threshold and respiratory gas exchange during exercise. *J Appl Physiol*. 1973;35(2):236-43.
23. Gardner AW, Skinner JS, Cantwell BW, Smith LK. Progressive vs single-stage treadmill tests for evaluation of claudication. *Med Sci Sports Exerc*. 1991;23(4):402-8.
24. Gardner AW. Reliability of transcutaneous oximeter electrode heating power during exercise in patients with intermittent claudication. *Angiology*. 1997;48(3):229-35.
25. Farah BQ, Ritti-Dias RM, Cucato GC, Montgomery PS, Gardner AW. Factors Associated with Sedentary Behavior in Patients with Intermittent Claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2016;52(6):809-14.

26. Barbosa JP, Farah BQ, Chehuen M, Cucato GG, Farias Junior JC, Wolosker N, et al. Barriers to physical activity in patients with intermittent claudication. *Int J Behav Med.* 2015;22(1):70-6.
27. Gardner AW. Sex differences in claudication pain in subjects with peripheral arterial disease. *Med Sci Sports Exerc.* 2002;34(11):1695-8.
28. McDermott MM, Greenland P, Liu K, Criqui MH, Guralnik JM, Celic L, et al. Sex differences in peripheral arterial disease: leg symptoms and physical functioning. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(2):222-8.
29. Gardner AW, Parker DE, Montgomery PS, Khurana A, Ritti-Dias RM, Blevins SM. Gender differences in daily ambulatory activity patterns in patients with intermittent claudication. *J Vasc Surg.* 2010;52(5):1204-10.
30. Gerage AM, Correia MA, Longano PM, Palmeira AC, Domingues WJR, Zerati AE, et al. Physical activity levels in peripheral artery disease patients. *Arq Bras Cardiol.* 2019;113(3):410-6.
31. de Sousa ASA, Correia MA, Farah BQ, Saes G, Zerati AE, Puech-Leao P, et al. Barriers and Levels of Physical Activity in Symptomatic Peripheral Artery Disease Patients: Comparison Between Women and Men. *J Aging Phys Act.* 2019 May 30:1-6.
32. McDermott MM, Ferrucci L, Liu K, Guralnik JM, Tian L, Kibbe M, et al. Women with peripheral arterial disease experience faster functional decline than men with peripheral arterial disease. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(6):707-14.
33. Temfemo A, Chlif M, Mandengue SH, Lelard T, Choquet D, Ahmaidi S. Is there a beneficial effect difference between age, gender, and different cardiac pathology groups of exercise training at ventilatory threshold in cardiac patients? *Cardiol J.* 2011;18(6):632-8.
34. Weltman A, Seip RL, Snead D, Weltman JY, Haskvitz EM, Evans WS, et al. Exercise training at and above the lactate threshold in previously untrained women. *Int J Sports Med.* 1992;13(3):257-63.



Exercício Físico e Teste de Caminhada de 6-min na Doença Arterial Obstrutiva de Membros Inferiores

Exercise and Six-Minute Walk Test in Lower Extremity Occlusive Peripheral Arterial Disease

Tales de Carvalho^{1,2}

Clínica de Prevenção e Reabilitação Cardiosport,¹ Florianópolis, SC – Brasil

Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC-SC),² Florianópolis, SC – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Intensidade de Exercício durante o Teste de Caminhada de 6 Minutos em Pacientes com Doença Arterial Periférica

O artigo “Intensidade de Exercício durante o Teste de Caminhada de 6 Minutos em Pacientes com Doença Arterial Periférica”,¹ com originalidade, produz informações de grande utilidade prática, a serem consideradas no diagnóstico, prognóstico e principalmente na avaliação funcional, que possibilitam um aprimoramento da prescrição de exercícios físicos no tratamento clínico da doença. O estudo foi realizado com o objetivo de determinar em pacientes sintomáticos com Doença Arterial Obstrutiva (DAO) de Membros Inferiores (MMII) se a caminhada no solo permite a detecção do primeiro limiar ventilatório, também denominado limiar anaeróbio (LA). O LA é um marcador reconhecido de intensidade do exercício, útil para a delimitação da zona considerada ideal para o treinamento físico visando o aprimoramento cardiorrespiratório.²

A DAO de MMII é um grande problema de saúde pública, que de acordo com o relatório global de epidemiologia, acometia 202 milhões de indivíduos em 2010, crescendo 22% até 2015, quando atingiu 237 milhões de indivíduos.³ A associação da DAO com grandes eventos cardiovasculares (MACE) está bem documentada; em seu estágio mais grave, com isquemia crítica, apresenta elevado risco de eventos cardiovasculares, amputação de MMII e morte,⁴ associando-se a níveis elevados de troponina cardíaca e peptídeo natriurético cerebral pro-N-terminal (NT proBNP).⁵

Há forte suspeita de DAO de MMII quando ocorre dor em MMII ao esforço sem aparente etiologia ortopédica e o índice tornozelo-braquial (ITB) é menor que 0,90 em repouso. Os testes de esforço realizados com caminhadas devem ser realizados para auxiliar no diagnóstico, especialmente quando o ITB for maior que 0,91, sendo úteis também para classificação funcional e prescrição de exercícios.⁶ Os testes de campo possibilitam o diagnóstico de claudicação intermitente, com determinação das distâncias percorridas para o início da sintomatologia (claudicação inicial) e para o surgimento da

máxima limitação funcional (claudicação absoluta), quando o indivíduo é obrigado a interromper a caminhada. Nos testes em esteira tem sido proposta a inclusão da medida do ITB em repouso e após exercício. A presença da doença é fortemente sugerida quando ocorre redução do ITB pós-exercício superior a 20% e a 30mmHg em relação ao observado ao repouso.⁷ O ITB em repouso, que tem sido amplamente utilizado na prática clínica, pode com certa frequência produzir um resultado falso negativo, exigindo atenção a grupos com artérias não compressíveis. No estudo de Tóth-Vajna et al.,⁸ quase um quarto dos indivíduos com diagnóstico apresentou artéria não compressível ou foi considerado sintomático com ITB negativo. Portanto, se houver suspeita clínica de DAO dos MMII, apesar dos valores normais do ITB, uma avaliação mais aprofundada deve ser considerada.

Em pacientes sintomáticos os exercícios físicos têm potencial para influir na morbidade e mortalidade, proporcionando redução dos sintomas, melhora da qualidade de vida e aumento da distância máxima caminhada, devendo obrigatoriamente integrar o tratamento otimizado.^{6,7} Portanto, todos os pacientes com claudicação intermitente devem receber tratamento clínico otimizado, ou seja, uma associação de mudanças de estilo de vida com tratamento farmacológico, tendo em vista as evidências que demonstram redução de eventos cardiovasculares e melhora de desfechos relacionados aos MMII.⁹

O treinamento físico tem se mostrado seguro, sendo os exercícios realizados por meio de caminhadas com indução do sintoma de claudicação a melhor opção.^{6,7} Mas, quando a caminhada não puder ser realizada, outros tipos de exercícios, como ciclismo, exercícios resistidos e ergômetro de membros superiores, têm se mostrado efetivos.^{6,7} Cabe ainda ressaltar que exercícios físicos não podem ser realizados por pacientes com isquemia crítica, mas devem ser considerados o mais breve possível após tratamento intervencionista realizado com sucesso.^{10,11}

Muitos ensaios clínicos demonstraram consistentemente que o exercício supervisionado em esteira melhora o desempenho da marcha em pessoas com DAO de MMII. A metanálise de Fakhry et al.,¹² que avaliou 1054 indivíduos em 25 estudos, concluiu que esse tipo de exercício proporcionou em média aumento de 180 metros na distância máxima de caminhada na esteira e de 128 metros na distância caminhada sem dor.¹²

Três ensaios clínicos randomizados, que avaliaram um total de 493 pacientes com DAO de MMII, demonstraram que as intervenções com exercícios baseados em domicílio,

Palavras-chave

Doença Arterial Periférica; Claudicação Intermitente; Limiar Anaeróbio; Exercício; Teste de Caminhada; Atividades Físicas da Vida Diária.

Correspondência: Tales de Carvalho •

Avenida Jornalista Rubens de Arruda Ramos, 2354, apto 201. CEP: 88015-705, Florianópolis, SC – Brasil

E-mail: tales@cardiol.br, talescarvalho@icloud.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200068>

que incorporaram técnicas de mudança comportamental, aumentaram a capacidade para caminhar, sendo superiores em proporcionar ganho no desempenho no teste de caminhada de seis minutos na comparação com os exercícios supervisionados realizados em esteira.^{13,14} Ou seja, enquanto programas de exercícios supervisionados em esteira são superiores em aumentar o desempenho da caminhada na esteira, os programas de exercícios baseados em domicílio são superiores para melhorar o desempenho em caminhada no solo, algo mais bem relacionado às atividades da vida diária¹⁴

Embora em estudos mais recentes os exercícios de caminhada no solo baseados em domicílio tenham se mostrado mais eficazes para o desempenho nas atividades da vida diária, sendo mais indicados do que os exercícios supervisionados em esteira,¹⁴ os pequenos estudos iniciais mostraram pouco ou nenhum benefício, justificando que nas Diretrizes de Prática Clínica do *American College of Cardiology/American Heart Association* de 2006 constasse equivocadamente “não haver evidências para aconselhar os pacientes a irem para casa caminhar”. Porém, desde 2011 foram publicados ensaios clínicos bem sucedidos que tiveram como intervenção exercícios baseados em domicílio e incluíram substancialmente mais do que conselhos para “ir para casa e caminhar”, solicitando aos pacientes para que estabelecessem metas de exercícios e monitorassem suas atividades físicas, ocasionando a mudança do enfoque. Mesmo com componentes de intervenção comportamental, o exercício baseado em domicílio requer menos recursos e menores custos que o exercício supervisionado em esteira, sendo mais acessíveis e provavelmente mais aceitáveis para muitos pacientes, o que poderia favorecer a uma maior adesão ao tratamento.¹³

Na avaliação funcional de pacientes com DAO de MMII, o teste de caminhada de seis minutos vem ganhando espaço, como uma medida validada, mais bem relacionada aos níveis de atividade física que o teste em esteira, sem

estar associado a um efeito de aprendizado quando testes repetidos são realizados.¹⁴ Em pacientes com DAO de MMII, em comparação aos testes realizados em esteira, as alterações no desempenho observadas na caminhada de seis minutos têm sido melhor associadas a desfechos como mortalidade e perda de mobilidade.¹⁴

No artigo “Intensidade de Exercício durante o Teste de Caminhada de 6 Minutos em Pacientes com Doença Arterial Periférica”,¹ o LA foi alcançado no teste de caminhada de 6 minutos em 60% dos indivíduos. O consumo pico de oxigênio obtido durante o teste em esteira, assim como o ITB, foram maiores nos pacientes que não alcançaram o LA durante o teste de caminhada de 6 minutos. O teste de caminhada de 6 minutos foi mais difícil para mulheres e pacientes com baixa aptidão cardiorrespiratória, revelando maior intensidade relativa de esforço de exercício para esses pacientes. Isso é algo relevante na prática, pois visando à melhora da função cardiovascular, recomenda-se que o treinamento físico seja realizado acima do LA.¹⁵ Portanto, o artigo mostra que existe fundamentação para a utilização de caminhada no solo como modo de exercício preferencial principalmente para mulheres e pacientes com baixa aptidão cardiorrespiratória. Para homens e pacientes com maior aptidão cardiorrespiratória devem ser considerados exercícios mais intensos, em cicloergômetros, ergômetros elípticos ou mesmo esteiras, visando atingir o LA e, conseqüentemente, melhorar aptidão física.

Por fim, vale mais uma vez ressaltar que o artigo “Exercise Intensity During 6-min Test in Patients with Peripheral Artery Disease” apresenta originais e interessantes resultados, mas sendo um estudo observacional unicêntrico, com pequeno número de indivíduos, obviamente, apresenta limitações que impedem fortes conclusões. Portanto, as importantes informações aplicáveis à prática clínica que constam nos resultados do estudo publicado nesse artigo merecem ser consideradas como temas de futuras pesquisas.

Referências

1. Farah BQ, Ritti-Dias RM, Montgomery P, Cucato GC, Gardner A. Exercise Intensity during 6-Minute Walk Test in Patients with Peripheral Artery Disease. *Arq Bras Cardiol.* 2020; 114(3):486-492
2. Neder JA, Nery LE. Teste de Exercício Cardiopulmonar. *J Pneumol.* 2002; 28(Supl 3): 166-206.
3. Song P, Rudan D, Zhu Y, Fowkes FJI, Rahimi K, Fowkes FGR, et al. Global, regional, and national prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2015: an updated systematic review and analysis. *Lancet Glob Health.* 2019;7(8): e1020–e1030.
4. Beckman JA, Duncan MS, Damrauer SM, Wells QS, Barnett JV, Wasserman DH, et al. Microvascular disease, peripheral artery disease, and amputation. *Circulation.* 2019;140(6):449–58.
5. Matsushita K, Kwak L, Yang C, Pang Y, Ballew SH, Sang Y, et al. High-sensitivity cardiac troponin and natriuretic peptide with risk of lower extremity peripheral artery disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Eur Heart J.* 2018;39(25):2412–9.
6. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Bjorck M, Brodmann M, Cohnert T, et al; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J.* 2018;39(9):763–816.
7. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2017;135(12):e686-e725.
8. Tóth-Vajna Z, Tóth-Vajna G, Gombos Z, Szilágyi B, Járai Z, Berczeli M, Sótónyai P. Screening of peripheral arterial disease in primary health care. *Vascular Health Risk Manag.* 2019 Aug 20;15:355-63.

Minieditorial

9. Arya S, Khakharia A, Binney ZO, DeMartino RR, Brewster LP, Goodney PP, et al. Association of Statin Dose With Amputation and Survival in Patients With Peripheral Artery Disease. *Circulation*. 2018;137(14):1435-46.
10. Klaphake S, Buettner S, Ultee KH, van Rijn MJ, Hoeks SE, Verhagen HJ. Combination of endovascular revascularization and supervised exercise therapy for intermittent claudication: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2018;59(2):150-7.
11. Saratzis A, Paraskevopoulos I, Patel S, Donati T, Biasi L, Diamantopoulos A, et al. Supervised Exercise Therapy and Revascularization for Intermittent Claudication: Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12(12):1125-36.
12. Fakhry F, van de Luijngaarden KM, Bax L, den Hoed PT, Hunink MG, Rouwet EV, Spronk S. Supervised walking therapy in patients with intermittent claudication. *J Vasc Surg*. 2012;56(4):1132-42.
13. McDermott MM, Polonsky T. Home-based exercise: a therapeutic option for peripheral artery disease. *Circulation*. 2016; 134(16):1127-9.
14. McDermott MM, Guralnik JM, Criqui MH, Liu K, Kibbe MR, Ferrucci L. Six-minute walk is a better outcome measure than treadmill walking tests in therapeutic trials of patients with peripheral artery disease. *Circulation*. 2014; 130(1):61-8.
15. Temfemo A, Chlif M, Mandengue SH, Lelard T, Choquet D, Ahmaidi S. Is there a beneficial effect difference between age, gender, and different cardiac pathology groups of exercise training at ventilatory threshold in cardiac patients? *Cardiol J*. 2011;18(6):632-8.



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

Apresentação de Software para Pós-processamento de Curvas de Deformação Cardíaca: D-Station

Software for Post-Processing Analysis of Strain Curves: The D-Station

Rafael Duarte de Sousa,¹ Carlos Danilo Miranda Regis,¹ Ittalo dos Santos Silva,¹ Paulo Szewierenko,² Renato de Aguiar Hortegal,^{3,4} Henry Abensur⁴

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia da Paraíba,¹ João Pessoa, PB – Brasil

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia - Consultor Estatístico,² São Paulo, SP – Brasil

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,³ São Paulo, SP – Brasil

Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo – Departamento de Ecocardiografia,⁴ São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: O emprego de Speckle Tracking para estudo da função cardíaca tem grande aplicabilidade em diversos cenários. A expansão do uso deste método requer ferramentas que permitam a extração de dados relevantes das curvas de deformação cardíaca e que sejam adicionais aos parâmetros habitualmente utilizados.

Objetivos: O presente trabalho visa apresentar e validar um software de uso livre, denominado D-station, para análise das curvas de deformação cardíaca.

Métodos: A partir de arquivos raw data, o D-Station realiza a separação das fases do ciclo cardíaco, exibe simultaneamente curvas de Strain e Strain Rate de diferentes câmaras cardíacas. Para validação do software utilizamos o parâmetro Global Longitudinal Strain (GLS) avaliando-o: 1) Gráficamente, a partir da comparação das Medidas emparelhadas de GLS no EchoPAC e D-Station frente à linha de igualdade; 2) pelo Coeficiente de Correlação dessas medidas; 3) pelo Teste de Hipóteses ($p > 0,05$); e 4) pelo Método Gráfico de Bland-Altman.

Resultados: O Coeficiente rho de Spearman apontou forte correlação entre as medidas, o Teste de Hipóteses retornou um p-value = 0.6798 \gg 0,05, que também indicou a equivalência entre elas; o Método gráfico de Bland-Altman mostrou um viés \leq 1% e dispersão \leq 2% entre as medidas. Os testes mostraram que para valores de GLS inferiores à 10% há a tendência de aumento das diferenças percentuais, mas seus valores absolutos ainda são baixos.

Conclusão: O D-Station foi validado como uma aplicação suplementar ao EchoPAC que utiliza o raw data das curvas de Strain e Strain Rate obtidos por software proprietário. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(3):496-506)

Palavras-chave: Doenças Cardiovasculares/diagnóstico por imagem, Prognóstico, Ecocardiografia/métodos, Disfunção Ventricular Esquerda/fisiopatologia, Speckle Tracking.

Abstract

Background: The use of speckle-tracking echocardiography for evaluation of cardiac function has great applicability in different scenarios. The broad use of this method requires tools that allow the extraction of relevant data from strain curves and inclusion of these data in traditionally used parameters.

Objectives: The present study aimed to present and validate a free software, called D-station, for analysis of strain curves.

Methods: From raw data files, the D-Station determines the phases of the cardiac cycle, and simultaneously exhibits the strain and strain rate curves of different cardiac chambers. Validation of the software was done by global longitudinal strain (GLS), and the analyses were performed: 1) graphical comparison of EchoPAC and D-Station paired measurements in relation to equality line; 2) by coefficient of correlation of these measurements; 3) test of hypothesis ($p > 0.05$); and 4) Bland-Altman analysis.

Results: The Spearman's rho correlation coefficient indicated a strong correlation between the measurements. Results of the test of hypothesis showed a p-value = 0.6798 \gg 0.05, thus also indicating an equivalence between the softwares. The Bland-Altman analysis revealed a bias \leq 1% and dispersion \leq 2% between the measurements. The tests showed that, for GLS values lower than 10%, there was a trend for higher percentage difference between the values, although the absolute values remained low.

Conclusion: The D-Station software was validated as an additional tool to the EchoPAC, which uses the raw data from the strain and strain rate curves exported from a proprietary software. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(3):496-506)

Keywords: Cardiovascular Diseases/diagnostic imaging; Prognosis; Echocardiography/methods; Ventricular Dysfunction, Left/physiopathology; Speckle Tracking.

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

Correspondência: Renato de Aguiar Hortegal •

Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo. Setor de Ecocardiografia. Rua Maestro Cardim 769. CEP 01323-001, Bela Vista, SP – Brasil

E-mail: eletrocardio2009@gmail.com

Artigo recebido em 11/12/2018, revisado em 25/04/2019, aceito em 15/5/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20180403>

Introdução

A análise da deformação cardíaca pela técnica de *Speckle Tracking* tem grande aplicabilidade em diversos cenários, tanto de prática cardiológica¹ quanto no âmbito da pesquisa clínica,² provendo informações da mecânica regional e global das câmaras do coração.

O *Global Longitudinal Strain* (GLS) do ventrículo esquerdo é um parâmetro robusto de estudo da função cardíaca.¹⁻³ Contudo, este marcador avalia apenas a deformação que acontece entre o início do período de contração isovolumétrica e o final da fase de ejeção ventricular. Fases como o período de relaxamento isovolumétrico, por exemplo, podem conter informação valiosa não aferida pelo GLS.

Desta forma, se faz necessário o emprego de ferramentas que permitam a extração de dados relevantes das curvas de deformação cardíaca e que sejam adicionais aos parâmetros habitualmente utilizados.

A maioria dos softwares de processamento *offline* fornecidos pelos diferentes fabricantes (*software* proprietário) tem um *setting* predeterminado de análises e parâmetros de deformação cardíaca. Isso, por um lado, torna o método mais simples e amigável para o uso na prática médica diária, mas, por outro lado, dificulta aplicações mais amplas dessa tecnologia na pesquisa clínica. Além disso, o acesso a essas ferramentas pode ser limitado e de alto custo.

É comum que centros internacionais de referência no estudo da deformação cardíaca tenham *softwares* customizados para a realização do processamento *offline* sem as limitações impostas pelos fabricantes, permitindo que sejam adaptados com base nas necessidades de suas pesquisas.⁴

O presente trabalho visa demonstrar a aplicação de um novo *software* de uso livre, denominado D-station, como uma ferramenta para análise adicional das curvas de deformação cardíaca fornecidas por qualquer *software* proprietário. Além disso, ele pretende validar o novo *software* por meio da comparação de valores de GLS obtidos pelo D-Station com valores obtidos pelo *software* EchoPAC (GE).

Métodos

D-Station: software de Pós-Processamento das curvas de deformação cardíaca

O D-Station é um *software* customizado e gratuito, escrito em linguagem de programação *Python 3* e direcionado para o pós-processamento *offline* das curvas de deformação cardíaca. Sua sequência de execução é apresentada na Figura 1.

Ele não substitui as plataformas de processamento existentes, e sim atua como uma ferramenta que amplia as possibilidades pós-processamento.

Divisão em fases

Cada curva de *strain* obtida corresponde a, no mínimo, um período do ciclo cardíaco em determinada região de uma câmara cardíaca e pode ser dividida nas fases mecânicas desse ciclo. Para isso, de acordo com estudos anteriores,⁴ são necessários os tempos de abertura e de fechamento das valvas aórtica e mitral, e os tempos de eventos elétricos, obtidos a partir das ondas de eletrocardiograma (ECG), como o de início do primeiro e segundo complexo QRS, e de início da onda P.^{5,6} As ondas de ECG acompanham as curvas de *strain* e *strain rate* (SR) nos arquivos.

Considerando o início de um ciclo cardíaco no início do complexo QRS, foram definidas seis fases. Em sua ordem de ocorrência, são elas: EMC - *Electrical Mechanical Coupling* (fase de acoplamento eletromecânico), IVC - *Isovolumic Contraction* (fase de contração isovolumétrica), Ejec - *Ejection Phase* (Fase de ejeção), IVR- *Isovolumic Relaxation* (fase de relaxamento isovolumétrico), E- *Early Filling* (fase de enchimento rápido), e A - *Atrial Contraction* (fase de contração atrial). Uma descrição detalhada da definição adotada para delimitar cada fase do ciclo cardíaco é realizada no material suplementar.

Algoritmo de leitura dos sinais e cálculo de parâmetros

As entradas do programa são: 1) os tempos de abertura e fechamento das valvas aórtica e mitral; 2) os arquivos *raw data* contendo as curvas de *strain* ou SR; 3) o identificador do exame e 4) a opção de visualização selecionada pelo usuário. Mais informações podem ser encontradas nas instruções do programa, presentes no material suplementar do trabalho.

Na versão atual do *software*, são oferecidas ao usuário seis opções de visualização:

- *Strain - LV* (*strain* do ventrículo esquerdo), *strain rate - LV* (SR do ventrículo esquerdo) e ECG;
- *Strain - LV, strain - LA* (*strain* do átrio esquerdo) e ECG;
- *Strain - LV, strain rate - LA* e ECG;
- *Strain - LV, strain - RV* (*strain* do ventrículo direito) e ECG;
- *Strain - LV, strain rate - LV* e ECG, na qual o SR é obtido a partir das curvas de *strain*.
- Opção de teste (para a interface *CircAdapt*): *strain - LV* e *strain rate - LV*

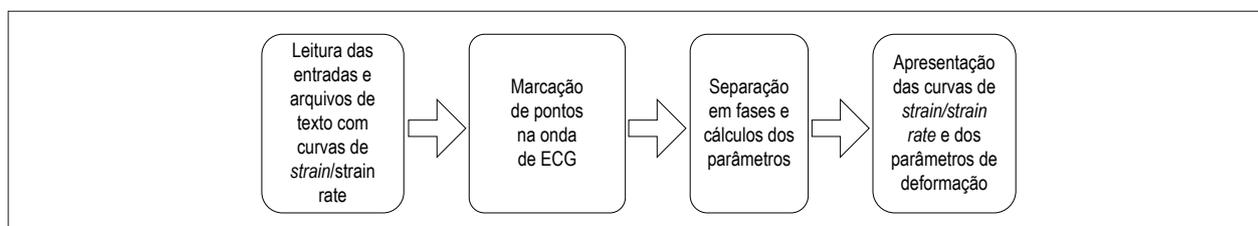


Figura 1 - Algoritmo do D-station. ECG: eletrocardiograma.

Em todas as opções, as curvas são exibidas simultaneamente, como apresentado na Figura 2.

A partir dos arquivos de dados brutos (*raw data*) contendo a informação das janelas apical 3, 4 e 2 câmaras, são visualizadas as curvas de *strain* do ventrículo esquerdo, conforme o modelo de 18 segmentos proposto pela *American Heart Association* (AHA).⁷

O processamento da planilha contendo os arquivos *raw data* consiste em alterar a formatação para facilitar o funcionamento do programa. Além disso, devido a pequenas diferenças na frequência cardíaca das curvas de ECG em cada arquivo, utilizamos como padrão o registro do corte 4 câmaras. Após a formatação, é exibida uma figura contendo curvas de *strain*, *SR* e o ECG. O usuário deve então marcar três pontos: o início do complexo QRS, o início da onda P e o início do segundo complexo QRS.

Com base nos valores de tempo obtidos a partir das marcações e nos tempos de abertura e fechamento das válvulas, é possível determinar cada fase do ciclo cardíaco. No terminal do D-station, são exibidos os tempos de cada uma dessas fases, bem como os valores de cada parâmetro calculado. O usuário pode decidir entre uma figura que contém as curvas correspondentes às câmaras cardíacas de interesse (como exemplificada na Figura 3) ou uma figura com os pontos utilizados no cálculo de um determinado parâmetro.

Marcação de eventos (*event timing*) e parâmetros calculados

Cada uma das curvas de *strain* longitudinal apresentadas na Figura 3 possui um ponto importante para o cálculo dos parâmetros do *software*: o *peak systolic strain*, definido, de acordo com o documento da EACVI/ASE,⁷ como o ponto de maior contração durante a sístole.

O *peak systolic strain* de cada segmento é utilizado no cálculo do parâmetro GLS, definido como a média aritmética dos valores de *peak systolic strain* de todos os segmentos.

As possibilidades de pós-processamento permitem e/ou facilitam a análise de novos parâmetros como *strain*/SR AE e AD, *strain* VD e *diastolic recovery* (*diastolic stunning*)⁸ por exemplo.

Algoritmo de reconhecimento do *peak systolic strain*

O D-Station considera o *peak systolic strain* como o valor mais negativo do conjunto de pontos existentes entre o início do QRS e o AVC. Isso diverge do critério do *software* EchoPAC que seleciona o *systolic peak strain* de acordo com a regra apresentada na Figura 4:

Validação do D-Station: banco de dados e análise estatística

Para validação do D-Station, arquivos com curvas de deformação de 48 indivíduos foram obtidos da base de dados do setor de Ecocardiografia do Hospital Beneficência Portuguesa

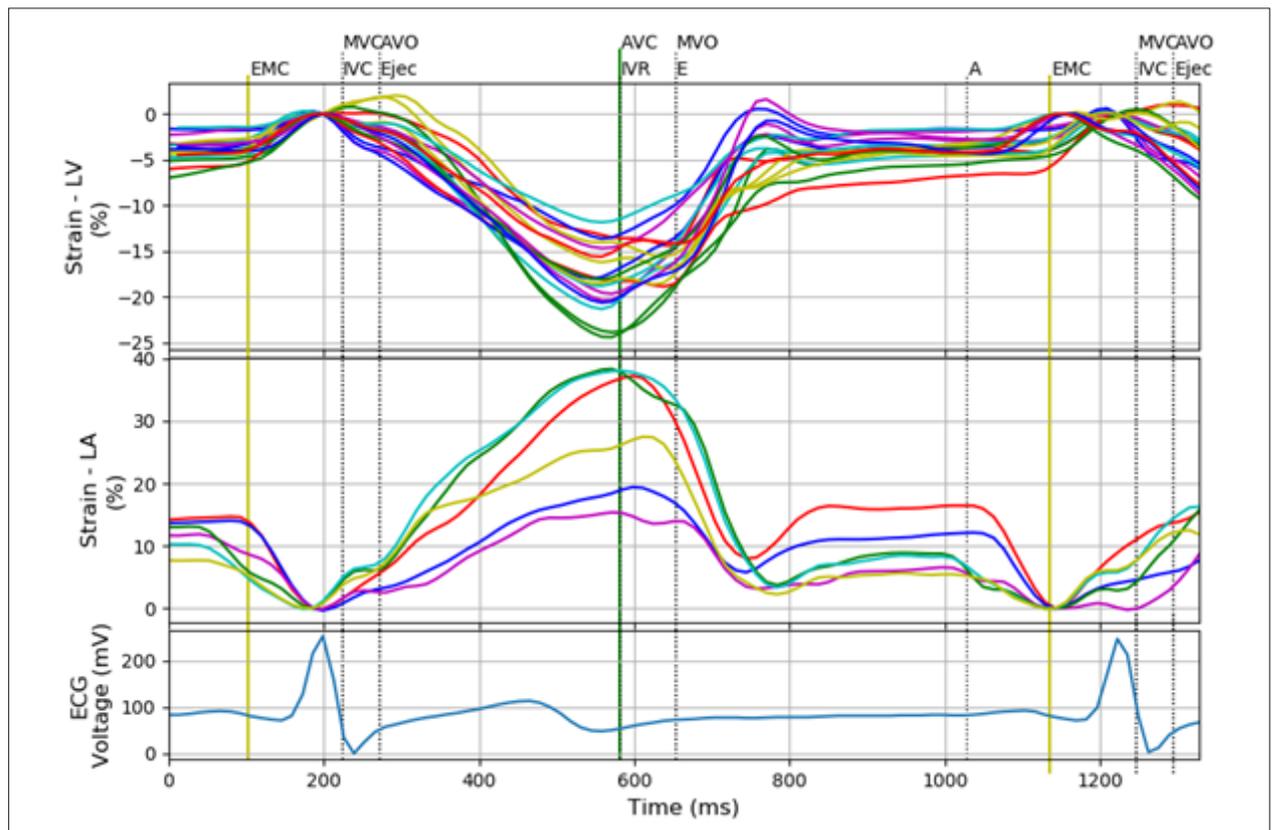


Figura 2 – Curvas de *strain* do ventrículo esquerdo, *strain* do átrio esquerdo, e do eletrocardiograma com a separação em fases. São exibidas 18 curvas de *strain* correspondentes aos 18 segmentos do ventrículo esquerdo, seis curvas de *strain* do átrio esquerdo e um sinal de eletrocardiograma. As cores nas curvas de *strain* e *strain rate* correspondem às cores atribuídas aos segmentos pelo *software* proprietário, sendo: MVC: Mitral Valve Closure; AVO: Aortic Valve Opening; AVC: Aortic Valve Closure; MVO: Mitral Valve Opening.

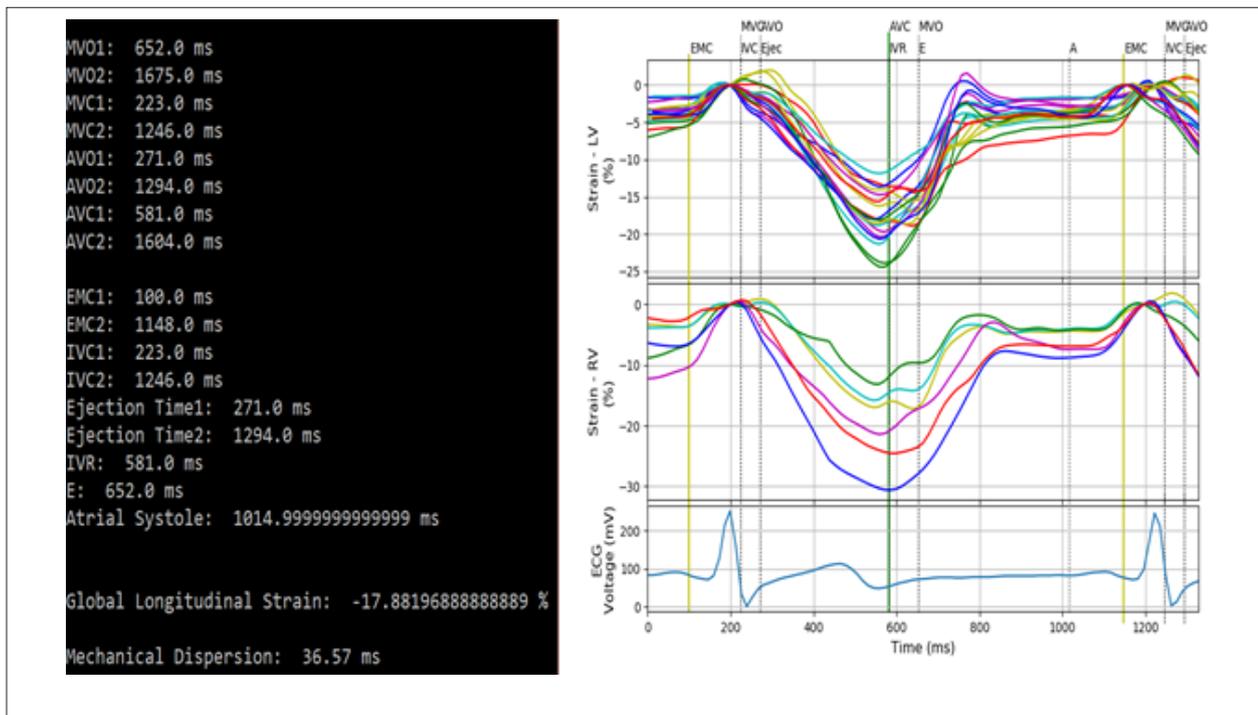


Figura 3 – À direita: visualização simultânea das curvas de strain longitudinal dos ventrículos esquerdo (18 segmentos) e direito (6 segmentos). À esquerda: os tempos de início das fases e os parâmetros calculados no terminal. Outras configurações também são possíveis de acordo com a opção escolhida, sendo MVC: Mitral Valve Closure, AVO: Aortic Valve Opening, AVC: Aortic Valve Closure, MVO: Mitral Valve Opening.

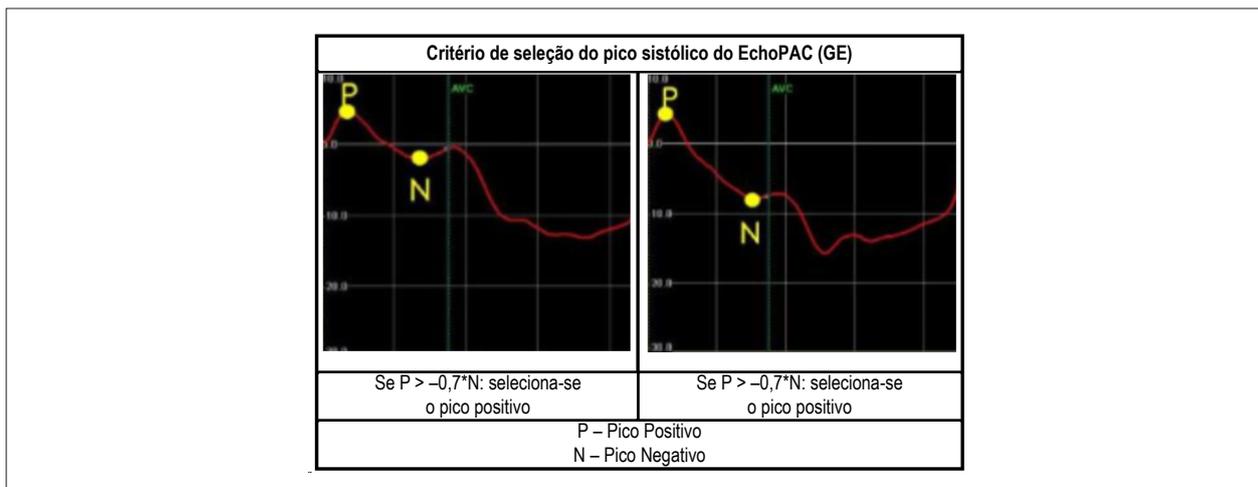


Figura 4 – Critério para seleção do pico sistólico utilizado pelo EchoPAC.

de São Paulo. Não houve cálculo de tamanho amostral, sendo usada uma amostra por conveniência (*convenience sampling*) por análise retrospectiva. Todos os exames foram realizados mediante assinatura do termo de consentimento. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética desta instituição sob o número de protocolo CAEE 91350318.4.0000.5483. Utilizando o EchoPAC (versão 202 GE), foram inspecionados os tempos registrados de abertura e fechamento das valvas mitral e aórtica. Alguns exames tinham mais de um registro dos tempos de eventos; exames com discrepâncias de tempo maior que 10 ms foram excluídos.

A seguir, selecionou-se o ciclo cardíaco com melhor qualidade de imagem nas janelas apical 3, 4 e 2 câmaras. O último ciclo foi selecionado nos casos de três ciclos com qualidade satisfatória. A borda endocárdica foi tracejada delineando a região de interesse pela opção *Q-analysis* do programa EchoPAC. Foi feita então a inspeção visual de qualidade do *“tracking”* e, se pertinente, confirmada pela opção *“approve”*, seguido do registro do valor do GLS_EchoPAC. Em caso de *tracking* visualmente inadequado, o processo foi repetido. Exames com mais de dois segmentos inadequados foram excluídos.

O *raw data* das curvas de deformação foi exportado pela opção "Store Trace", a qual gera arquivos .txt que são utilizados para o processamento no D-Station.

O GLS foi escolhido como parâmetro de validação da equivalência das medidas no processamento pelo EchoPAC (técnica já estabelecida – "gold standard") e o D-Station (técnica alternativa proposta), apresentados na Tabela 1.

Métodos utilizados nas análises:

- Teste de normalidade das medidas de GLS do EchoPAC, D-Station e das diferenças EchoPAC - D-Station, utilizando-se um método gráfico (Gráfico Q-Q) seguido de um método estatístico (Teste de Shapiro-Wilk) para confirmação da ocorrência de normalidade pelo método gráfico;
- Gráfico das medidas de GLS do EchoPAC e D-Station frente à linha de igualdade e coeficiente de correlação (método de Pearson caso os dados do EchoPAC e D-Station apresentem normalidade ou método de Spearman, caso contrário);
- Teste de hipóteses das diferenças das medidas de GLS (EchoPAC - D-Station), dados pareados, nível de significância de 5%, utilizando-se o teste t de Student caso as medidas das diferenças apresentem normalidade ou o teste não Paramétrico de Wilcoxon, caso contrário.
- Análise de concordância pelo método de Bland-Altman^{9,10}

Foi utilizado o *software R version 3.5.2* (2018-12-20) que, por meio dos pacotes *Stats* e *BlandAltmanLeh*, contempla os comandos necessários e *outputs* dos métodos de obtenção do p-value e Bland-Altman.

Critérios de validação

Do ponto de vista clínico, consideramos como critérios para reconhecer o D-Station como alternativa ao EchoPAC (equivalência):

a) Teste de normalidade

A avaliação pelo gráfico Q-Q é visual e, portanto, subjetiva. O padrão da normalidade dos dados é o alinhamento dos pontos em uma linha reta traçada pelo algoritmo a partir dos dados avaliados.

A aceitação da hipótese de normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk se dá quando $p\text{-value} > \alpha$ (nível de significância = 5%).

b) Coeficiente de correlação de Spearman ≥ 0.95

c) Teste de hipótese: $p\text{-value} > 0.05$ (há equivalência entre as medidas)

Ho: média das diferenças (EchoPAC - D-Station) = 0

Ha: média das diferenças $\neq 0$

d) Bland-Altman

- erro sistemático ("bias" ou viés) $\leq 1\%$
- dispersão $\leq 2\%$

(*) Notar que a unidade de medida do GLS é % e, portanto, os valores adotados dizem respeito à variação absoluta.

Resultados

Visualização simultânea de curvas de diferentes Câmaras Cardíacas

O D-Station permite a opção de exibição simultânea de todas as curvas de *strain* e *SR* de diferentes câmaras cardíacas, permitindo o estudo da interação entre elas. Opções adicionais com combinações de diferentes exibições podem ser facilmente adicionadas, permitindo a extração de outros parâmetros para estudo da deformação em diferentes câmaras simultaneamente e em cada período do ciclo cardíaco. Como exemplo, na Figura 5 são exibidas as curvas do ventrículo esquerdo e direito, facilitando o estudo das interações interventriculares.

Tabela 1 – Valores de Global Longitudinal Strain (GLS)(%) fornecidos pelo EchoPAC e pelo D-Station

Sujeito	GLS_Echopac	GLS-D-Station	Sujeito	GLS_Echopac	GLS-D-Station	Sujeito	GLS_Echopac	GLS-D-Station
1	-17,90	-17,88	17	-19,00	-19,03	33	-24,40	-24,62
2	-7,90	-9,50	18	-16,90	-16,82	34	-19,10	-19,57
3	-10,50	-11,10	19	-19,500	-16,68	35	-7,40	-6,46
4	-8,50	-8,19	20	-19,80	-19,83	36	-2,70	-3,37
5	-13,30	-13,55	21	-16,70	-17,04	37	-5,70	-5,22
6	-18,40	-18,26	22	-20,50	-20,93	38	-4,50	-4,32
7	-4,60	-4,21	23	-14,90	-14,71	39	-10,50	-9,83
8	-21,60	-21,48	24	-20,20	-19,76	40	-9,40	-10,95
9	-16,20	-16,36	25	-17,80	-18,19	41	-10,60	-10,47
10	-11,90	-11,41	26	-20,10	-20,47	42	-11,10	-11,15
11	-8,80	-7,33	27	-17,30	-17,60	43	-3,20	-3,69
12	-17,30	-17,23	28	-17,50	-16,96	44	-8,20	-8,64
13	-20,40	-20,32	29	-21,20	-20,28	45	-6,60	-6,01
14	-19,80	-19,40	30	-23,00	-23,06	46	-6,90	-6,85
15	-16,40	-15,27	31	-20,70	-19,91	47	-10,60	-10,11
16	-19,20	-19,38	32	-21,10	-21,22	48	-8,80	-9,28

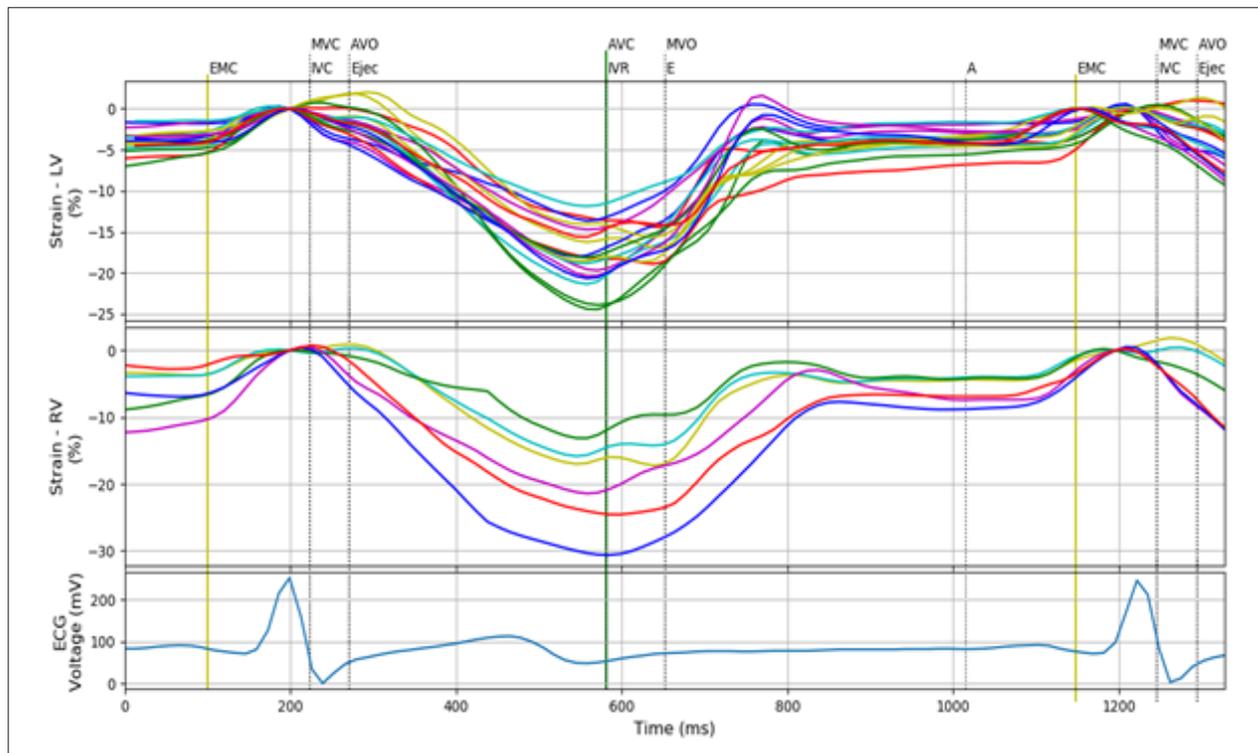


Figura 5 – Apresentação simultânea das 18 curvas de strain do ventrículo esquerdo, seis curvas de strain do ventrículo direito e curva de eletrocardiograma, sendo MVC: Mitral Valve Closure; AVO: Aortic Valve Opening; AVC: Aortic Valve Closure; MVO: Mitral Valve Opening.

Interface CircAdapt: geração de modelos cardíacos virtuais

A opção “Test” no software visa a determinação dos parâmetros das curvas de *strain* sem a separação de fases. Com isso, a curva de ECG não é mais necessária, e o programa torna-se compatível com o modelo matemático CircAdapt. Esse modelo associado ao MultiPatch Module, apresentado por Walmsley et al.,¹¹ pode retornar curvas de strain correspondentes às simulações e os tempos de eventos mecânicos, sem sinais de ECG, como mostrado na Figura 6. Dessa forma, o software desenvolvido pode trabalhar com modelos cardíacos virtuais elaborados seguindo o trabalho de Walmsley et al.¹¹⁻¹⁴

Possibilidade de aplicação de técnicas de aprendizado de máquina (Machine Learning)

Machine learning consiste em uma área do campo da inteligência artificial capaz de processar problemas complexos de interação entre variáveis e fazer previsões acuradas. Tem sido amplamente utilizada em diferentes áreas da cardiologia.

O formato de armazenamento das entradas e dados obtidos pelo software permite implementar algoritmos de *machine learning*, os quais possibilitam a extração automática de parâmetros, classificação de grande número de sinais e leitura das características espaço-tempo de toda a curva de deformação como proposto por Tabassian et al.¹⁵

Resultados da análise de validação

a) Teste de normalidade das medidas

A Figura 7 apresenta os gráficos Q-Q das medidas do EchoPAC (Figura 7a), D_Station (Figura 7b) e da diferença

EchoPAC - D-Station (Figura 7c). Observa-se nas Figuras 7a e 7b, que muitos pontos estão fora da linha reta de referência traçada em vermelho, indicando que as medidas do EchoPAC e do D-Station não são normalmente distribuídas. Já a Figura 7c apresenta a maioria dos pontos sobre ou bem próximos da linha reta de referência traçada em vermelho (exceto dois pontos no extremo superior direito do gráfico), indicando que as diferenças entre as medidas tendem a se distribuir normalmente.

Como as diferenças das medidas serão utilizadas no teste de hipóteses, buscamos confirmar a hipótese de normalidade na distribuição dessas diferenças obtidas pelo método gráfico, aplicando o teste de Shapiro-Wilk, cujo resultado apresentado na Figura 8 confirma a hipótese de normalidade ($p > 0,05$).

b) Gráfico das medidas do EchoPAC e D-Station frente à linha de igualdade e coeficiente de correlação

A Figura 9 apresenta a distribuição dos valores do EchoPAC e D-Station (dados pareados) frente a linha da igualdade, mostrando uma distribuição dos pontos próximos e em ambos os lados dessa linha, apontando, do ponto de vista qualitativo, para um baixo viés (*bias*) e dispersão. Como essas medidas não são normalmente distribuídas, foi calculado o coeficiente de correlação de Spearman, que indicou uma forte correlação ($r = 0,99$) entre as medidas dos dois métodos.

c) Teste de hipóteses das diferenças das medidas de GLS (EchoPAC - D-Station)

Como as diferenças entre as medidas apresenta distribuição normal, aplicamos o teste t de Student para dados pareados, e nível de significância de 5%, com os resultados apresentados na

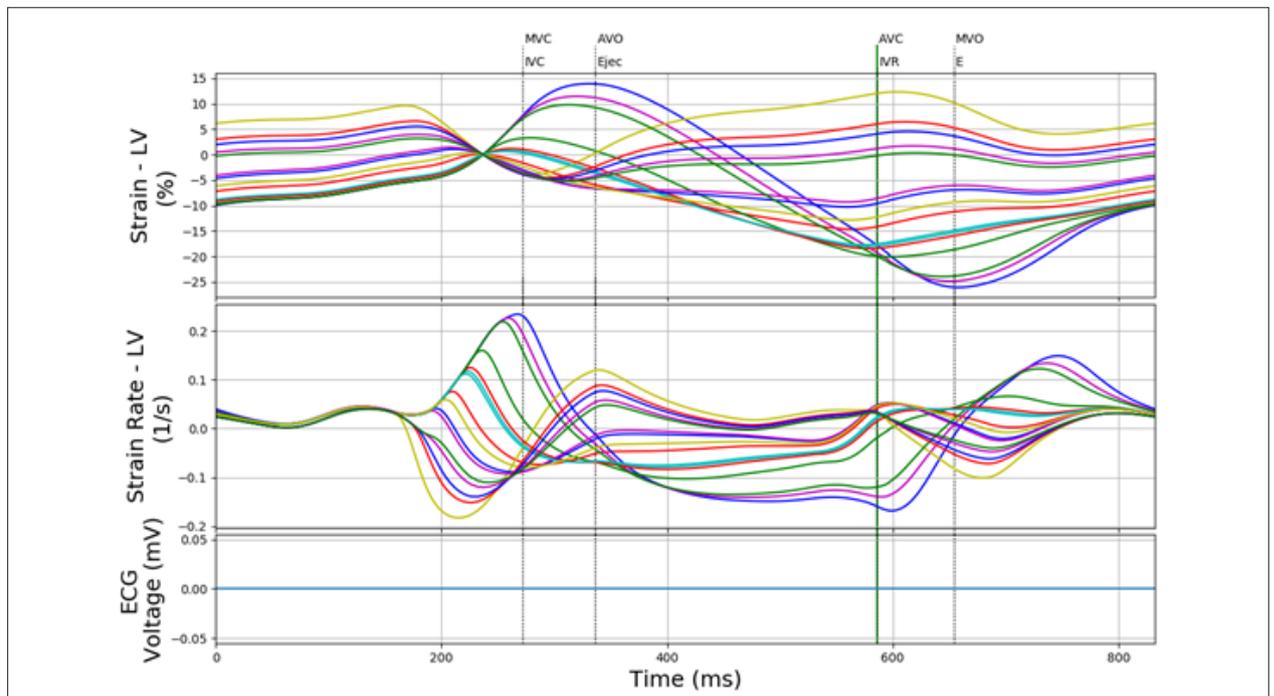


Figura 6 – Apresentação simultânea das 18 curvas de strain do ventrículo esquerdo e 18 curvas de strain rate do ventrículo esquerdo provenientes do CircAdapt; portanto, não há sinal de eletrocardiograma e a separação em fases realizada deve ser desconsiderada, sendo MVC: mitral valve closure; AVO: aortic valve opening; AVC: aortic valve closure; MVO: mitral valve opening.

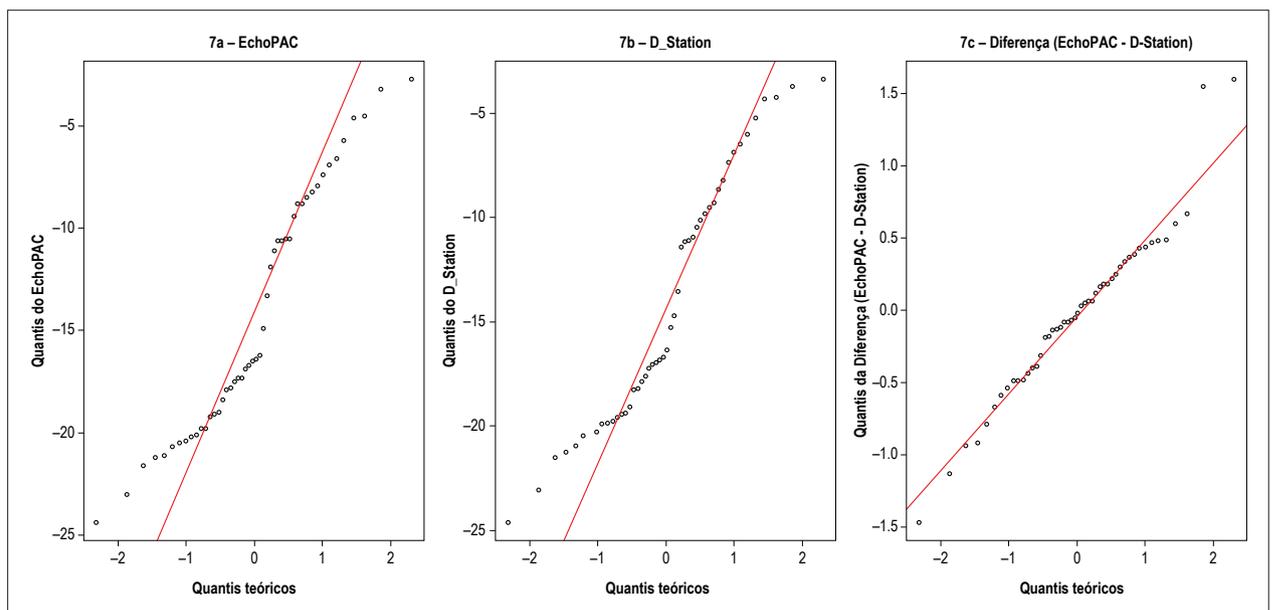


Figura 7 – Gráficos Q-Q.

Figura 10. Obtivemos um valor p de 0,6798, apontando para a aceitação da hipótese nula (ou seja, equivalência dos métodos).

d) Análise de concordância entre métodos de Bland-Altman^{9,10}

A Figura 11 mostra o gráfico de Bland-Altman, que indica a concordância entre os dois métodos ao atender o item c) dos critérios de validação. Há uma indicação de diferenças % maiores para valores absoluto (módulo) de GLS < 10%.

Discussão

Análise de concordância entre métodos

Por atenderem os critérios de validação, os resultados da análise de validação indicam equivalência entre medições de GLS do EchoPAC e D-Station. Em uma análise detalhada dos dados, observa-se que, para medidas inferiores a 10%, houve tendência para diferenças percentuais maiores.

Data: cran\$Dif
W = 0.96266, p-value = 0.1293

Figura 8 – Shapiro-Wilk normality test.

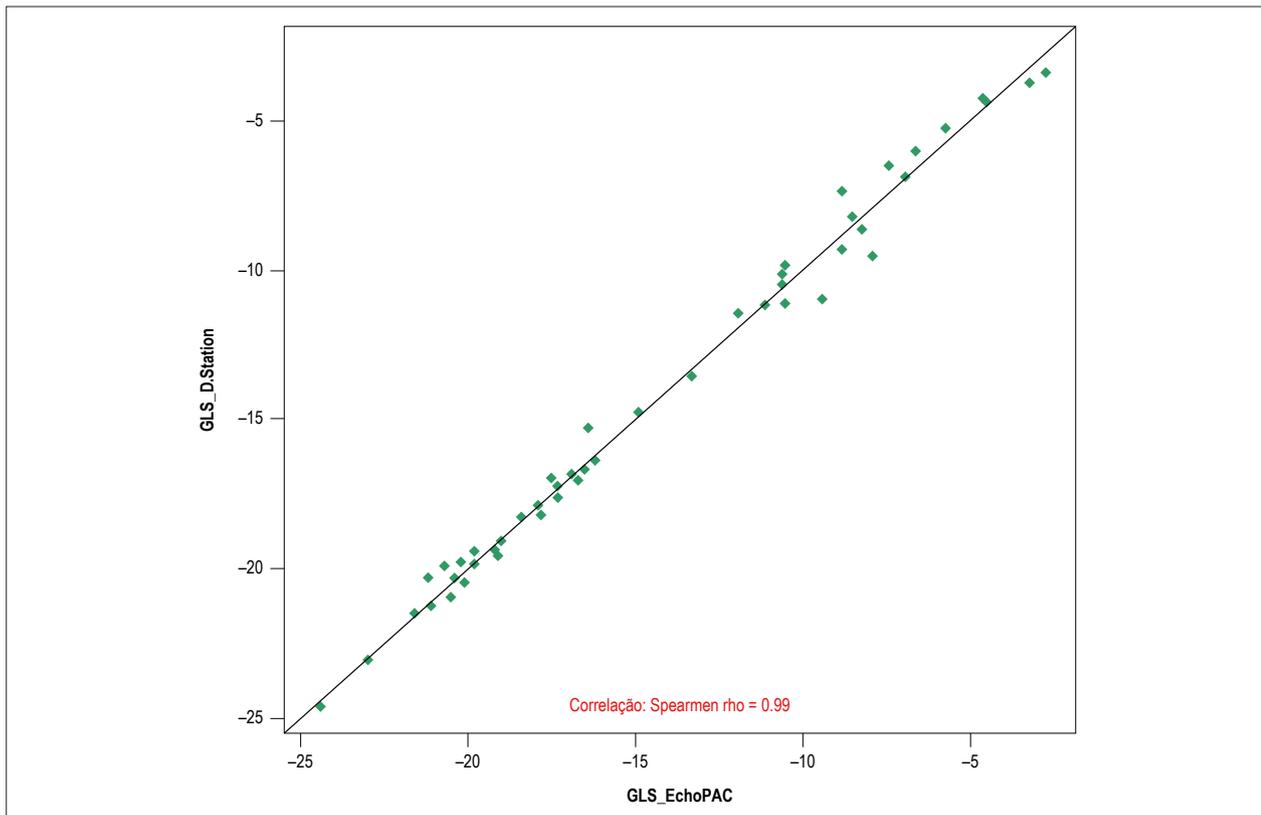


Figura 9 – Valores de Global Longitudinal Strain (GLS) fornecidos pelo EchoPAC e pelo D-Station com a linha de igualdade.

```
data: GLS_Echopac and GLS.D.Station
t = -0.41525, df = 47, p-value = 0.6798
alternative hypothesis: true difference in means is not equal to 0
95 percent confidence interval:
-0.2033456 0.1337622
sample estimates:
-0.03479167
```

Figura 10 – Paired t-test.

Curiosamente, todos esses sujeitos eram portadores de disfunção ventricular importante com dissincronia tipo bloqueio de ramo esquerdo. Alguns fatores podem precipitar as discrepâncias apontadas:

- 1) Valores absolutos baixos resultam em diferenças percentuais maiores;
- 2) O padrão de dissincronia tipo bloqueio de ramo esquerdo costuma apresentar o "stretching" do segmento

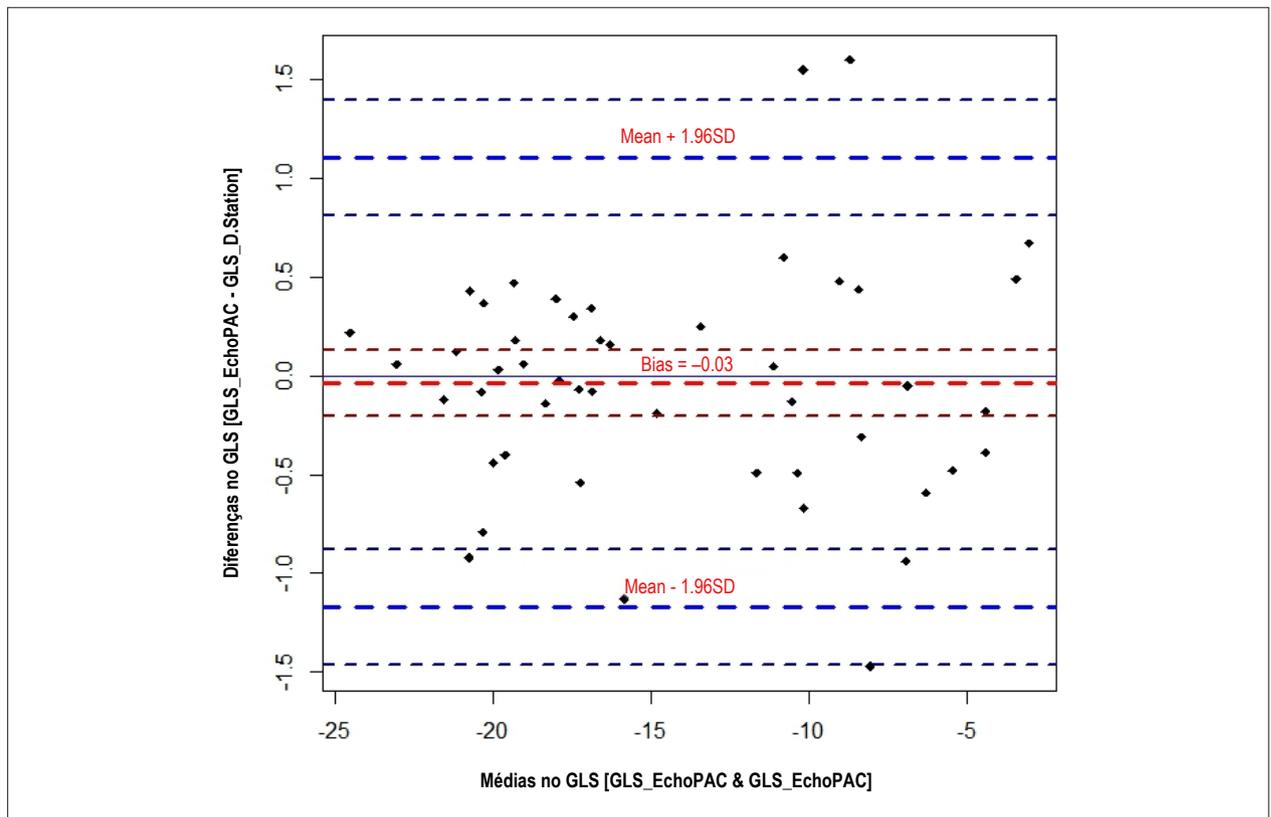


Figura 11 – Diferenças e médias dos valores de global longitudinal strain (GLS) obtidos pelo EchoPAC e pelo D-station.

basal da parede inferolateral e/ou anterolateral no início da sístole, bem como movimentos erráticos médio e telessistólicos do septo após o característico "septal flash". Ambos podem resultar no surgimento de picos positivos. Enquanto o D-Station considera como o *systolic peak* o valor mais negativo, independentemente do pico positivo ou menos positivo em caso de curvas exclusivamente positivas, o EchoPAC utiliza como regra de pico sistólico (*peak systolic strain*), o pico positivo quando este supera 75% do valor modular do pico sistólico negativo, como detalhado anteriormente na Figura 4. Ademais, no EchoPAC, é comum utilizar ajustes manuais nesses casos, porém optamos por não incluir estes ajustes visando maior rigor metodológico.

Em suma, a divergência na definição do *systolic peak* reduz a reprodutibilidade do GLS entre os softwares nos pacientes com dissincronia tipo bloqueio de ramo esquerdo. Essa questão deve ser abordada em estudos subsequentes.

Tais discrepâncias, contudo, não têm impacto significativo, especialmente quando consideramos a variabilidade intraexaminador do GLS reportada na literatura (estimada em 5,2%),¹⁶ bem como as divergências entre softwares pertinentes aos algoritmos de filtragem (*speckle filtering and tracking*).¹⁷⁻¹⁹

Assim, as análises dos dados apresentados validam o D-Station como alternativa ao EchoPAC.

Potenciais aplicações do software D-Station

As possibilidades de utilização do software são diversas: a avaliação simultânea de diferentes câmaras permite estudar a interação entre as deformações entre ventrículos esquerdo e direito, e entre ventrículo esquerdo e átrio esquerdo, o que pode ser relevante nos contextos de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, pericardiopatias e dissincronia interventricular.

A interface do D-Station com o modelo Circadapt associado ao MultiPatch Module permite formulação de hipóteses e comparação com sinais de pacientes reais como já realizado previamente.¹²⁻¹⁴ Isso gera recursos de ensino da fisiopatologia da deformação cardíaca, além de potencialmente reduzir o tempo da escolha das variáveis de interesse e poupar recursos com elaboração de modelos animais em alguns cenários de pesquisa.

A aplicação de *Machine Learning* pode ser configurada para processamento de uma grande quantidade de sinais, identificar variáveis de interesse por meio da mineração de dados (*data mining*), além de permitir o uso de todos os pontos da curva de *strain*/SR como o descrito por Tabassian et al.¹⁵ Esse raciocínio pode ter desdobramentos em como extrair mais dados relevantes a partir do estudo de deformação cardíaca potencializada pelas técnicas de *machine learning*, sobretudo com a chegada iminente do "High Frame Rate Speckle Tracking".²⁰⁰

Por fim, atualizações futuras devem expandir as opções para análise com *Strain Radial*, *Circunferencial* e *Twist*, e otimizar a interface entre os *softwares* proprietários incorporando aos parâmetros de deformação, sinais extraídos de Doppler, volumes das câmaras, *Tissue Doppler*, dentre outros. Isto permitirá a extração automatizada de uma nova série de parâmetros predeterminados a critério do usuário.

Limitações

A versão atual do *software* D-Station não permite que as visualizações sejam atualizadas. Isto é, para alterar a escolha das câmaras que terão suas curvas de Strain/SR exibidas, o usuário deve reiniciar o programa. O mesmo acontece caso haja marcação errada no sinal de ECG.

A diferença de aferição do *strain* cardíaco entre diferentes fabricantes é uma questão crítica a técnica de speckle tracking, com o problema já discutido adequadamente por Mirea et al.¹⁸ Estudos adicionais são necessários para avaliar o impacto deste *software* nas divergências de resultados entre fabricantes.

Conclusão

O *software* D-station é uma ferramenta adicional de avaliação das curvas de deformação cardíaca obtidas por meio do *raw data* exportado de outro *software* proprietário, com boa correlação da aferição do GLS quando comparada ao *software* EchoPAC (GE).

Agradecimentos

Os autores agradecem à GE por fornecer licenças do *software* EchoPAC e à Pró Reitoria de Pesquisa, Inovação e Pós Graduação do IFPB pelo apoio financeiro.

Referências

1. Almeida ALC, Gjesdal O, Newton N, Choi EY, Teixeira-Tura G, Yoneyama K, et al. Speckle Tracking echocardiography – clinical applications. *Rev Bras Ecocardiogr Imagem Cardiovasc*. 2013;26(1):38-49.
2. Haugaa KH, Grenne BL, Eek CH, Ersbøll M, Valeur N, Svendsen JH, et al. Strain echocardiography improves risk prediction of ventricular arrhythmias after myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(8):841-50.
3. Mentz RJ, Khouri MG. Longitudinal strain in heart failure with preserved ejection fraction: is there a role for prognostication? *Circulation*. 2015;132(5):368-70.
4. Claus P, D'hooge J, Langeland TM, Bijns B, Sutherland GR. SPEQLE (Software package for echocardiographic quantification LEuven) an integrated approach to ultrasound-based cardiac deformation quantification. *Comput Cardiol*. 2002;29:69-72.
5. D'hooge J, Bijns B, Thoen J, Van de Werf F, Sutherland GR, Suetens P. Echocardiographic strain and strain-rate imaging: a new tool to study regional myocardial function. *IEEE Trans Med Imaging*. 2002;21(9):1022-30.
6. Mada RO, Lysyansky P, Daraban AM, Duchenne J, Voigt JU. How to define end-diastole and end-systole?: impact of timing on strain measurements. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(2):148-57.
7. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(1):1-11.
8. Kaseno H, Toyama T, Okaniwa H, Toide H, Yamashita E, Kawaguchi R, et al. Diastolic stunning as a marker of severe coronary artery stenosis: analysis by Speckle Tracking radial strain in the resting echocardiogram. *Echocardiography*. 2016;33(1):30-7.
9. Bland JM, Altman DG. Measuring agreement in method comparison studies. *Stat Methods Med Res*. 1999;8(2):135-160.
10. Hirakata VN, Camesa SA. Análise de Concordância entre Métodos de Bland-Altman. *Rev HCPA*. 2009;29(3):261-268.
11. Walmsley J, Arts T, Derval N, Bordachar P, Cochet H, Ploux S, et al. Fast simulation of mechanical heterogeneity in the electrically asynchronous heart using the multipatch module. *PLoS Comput Biol*. 2015;11(7):e1004284.
12. Aalen J, Storsten P, Remme EW, Sirnes PA, Gjesdal O, Larsen CK, et al. Afterload hypersensitivity in patients with left bundle branch block. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(6):967-977.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Análise e interpretação dos dados: Hortegal RA; Obtenção de dados: Sousa RD, Santos I, Hortegal RA, Abensur H; Análise estatística: Szewierenko P, Hortegal RA; Obtenção de financiamento: Regis CDM, Abensur H; Redação do manuscrito: Sousa RD, Regis CDM, Santos I, Hortegal RA, Szewierenko P; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Regis CDM, Hortegal RA, Abensur H.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado pela Pró-Reitoria de Pesquisa, Inovação e Pós-graduação do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia da Paraíba e pelo Dr. Henry Abensur do setor de Ecocardiografia do Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo.

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 e Pesquisa/Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo sob o número de protocolo CAEE 91350318.4.0000.5483. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinkí de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

13. Koeken Y, Arts T, Delhaas T. Simulation of the Fontan circulation during rest and exercise. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2012;2012:6673-6.
14. Lumens J, Delhaas T. Cardiovascular modeling in pulmonary arterial hypertension: focus on mechanisms and treatment of right heart failure using the CircAdapt model. *Am J Cardiol.* 2012;110(6):39s-48s.
15. Tabassian M, Alessandrin M, Herbots L, Mirea O, Pagourelas ED, Jasaityte R, et al. Machine learning of the spatio-temporal characteristics of echocardiographic deformation curves for infarct classification. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2017;33(8):1159-67.
16. Farsalinos KE, Daraban AM, Ünlü S, Thomas JD, Badano LP, Voigt JU. Head-to-Head Comparison of Global Longitudinal Strain Measurements among Nine Different Vendors: the EACVI/ASE Inter-Vendor Comparison Study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(10):1171-1181.
17. Nagata Y, Takeuchi M, Mizukoshi K, Wu VC, Lin FC, Negishi K, et al. Intervendor variability of two-dimensional strain using vendor-specific and vendor-independent software. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(6):630-41.
18. Mirea O, Pagourelas ED, Duchenne J, Bogaert J, Thomas JD, Badano LP, et al. Intervendor Differences in the Accuracy of Detecting Regional Functional Abnormalities: A Report From the EACVI-ASE Strain Standardization Task Force. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11(1):25-34.
19. Loizou CP, Pattichis CS, D'Hooge J. Handbook of speckle filtering and tracking in cardiovascular ultrasound imaging and video. 1st ed. London: Institution of Engineering and Technology; 2018.
20. Joos P, Porée J, Liebgott H, Vray D, Baudet M, Faurie J, et al. High-frame-rate speckle-tracking echocardiography. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control.* 2018;65(5):720-8.

***Material suplementar**

Para informação adicional, por favor, clique aqui.



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

Níveis Elevados de Netrina-1 e IL-1 β em Mulheres Idosas com SCA: Pior Prognóstico no Acompanhamento de Dois Anos

High Serum Netrin-1 and IL-1 β in Elderly Females with ACS: Worse Prognosis in 2-years Follow-up

Paola Leocádio,¹ Penélope Menta,¹ Melissa Dias,¹ Júlia Fraga,¹ Alessandra Goulart,² Itamar Santos,^{2,3} Paulo Lotufo,^{2,3} Isabela Bensenor,^{2,3} Jacqueline Alvarez-Leite¹

Departamento de Bioquímica e Imunologia - Universidade Federal de Minas Gerais,¹ Belo Horizonte, MG – Brasil

Centro de Pesquisa Clínica e Epidemiológica do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo,² São Paulo, SP – Brasil

Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,³ São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: Vários marcadores têm sido avaliados quanto a um potencial impacto nas decisões clínicas ou na predição de mortalidade na síndrome coronariana aguda (SCA), incluindo Netrina-1 e IL-1 β .

Objetivo: Examinamos o valor prognóstico de Netrina-1 e IL-1 β em pacientes com SCA (2 anos de acompanhamento).

Métodos: Avaliamos Netrina-1, IL-1 β e outros fatores de risco em amostras de soro de 803 pacientes. Curvas de Kaplan-Meier e regressão de Cox foram usadas para análise de óbito por todas as causas, óbito por doenças cardiovasculares (DCV) e desfecho combinado de infarto agudo do miocárdio (IAM) fatal ou novo IAM não fatal, considerando $p < 0,05$.

Resultados: Houve 115 óbitos por todas as causas, 78 óbitos por DCV e 67 eventos no desfecho combinado. Níveis de Netrina-1 acima da mediana ($> 44,8$ pg/mL) foram associados a pior prognóstico (óbito por todas as causas e por DCV) em mulheres idosas, mesmo após o ajuste do modelo (HR: 2,08, $p = 0,038$ e HR: 2,68, $p = 0,036$). Níveis de IL-1 β acima da mediana ($> 13,4$ pg/mL) em mulheres idosas foram associados a risco aumentado para todos os desfechos após o ajuste (todas as causas - HR: 2,03, $p = 0,031$; DCV - HR: 3,01, $p = 0,013$; desfecho combinado - HR: 3,05, $p = 0,029$). Para homens, não foram observadas associações entre Netrina-1 ou IL-1 β e os desfechos.

Conclusão: Níveis séricos elevados de Netrina-1 e IL-1 β mostraram associação significativa com pior prognóstico em idosas do sexo feminino. Eles podem ser úteis como indicadores prognósticos em SCA. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(3):507-514)

Palavras-chave: Síndrome Coronariana Aguda/fisiopatologia; Netrina-1; Interleucina- 1 beta; Remodelamento Atrial; Hipertensão; Diabetes Mellitus; Dislipidemias; Acidente Vascular Cerebral; Idoso; Mulheres.

Abstract

Background: Several markers have been evaluated for a potential impact on clinical decisions or mortality prediction in acute coronary syndrome (ACS), including Netrin-1 and IL-1 β that have been associated with cardiovascular disease.

Objective: Our study examined the prognostic value of Netrin-1 and IL-1 β in patients with ACS (2-year follow-up).

Methods: We evaluate Netrin-1, IL-1 β and other risk factors in the serum sample of 803 patients. Kaplan-Meier curves and Cox regression were used for the analysis of all-cause mortality, cardiovascular mortality, and a combined outcome of fatal myocardial infarction (MI) or new non-fatal MI, considering p -value < 0.05 .

Results: There were 115 deaths from all causes, 78 deaths due to cardiovascular causes and 67 events in combined outcomes. Netrin-1 levels above the median (>44.8 pg/mL) were associated with a worse prognosis (all-cause mortality and cardiovascular mortality) in elderly females, even after model adjustment (HR: 2.08, $p = 0.038$ and HR: 2.68, $p = 0.036$). IL-1 β levels above the median (>13.4 pg/mL) in elderly females were associated with increased risk of all outcomes after adjustment (all-cause mortality - HR: 2.03, $p = 0.031$; cardiovascular mortality - HR: 3.01, $p = 0.013$; fatal MI or new non-fatal MI - HR: 3.05, $p = 0.029$). For males, no associations were observed between Netrin-1 or IL-1 β and outcomes.

Conclusion: High serum levels of Netrin-1 and IL-1 β showed significant association with worse prognosis in elderly females. They may be useful as prognostic indicators in ACS. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(3):507-514)

Keywords: Acute Coronary Syndrome/physiopathology; Netrin-1; Interleukin-1 beta; Atrial Remodeling; Hypertension; Diabetes Mellitus; Dyslipidemias; Stroke; Aged; Women.

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

Correspondência: Paola Leocádio •

Departamento de Bioquímica e Imunologia - Universidade Federal de Minas Gerais - Avenida Antonio Carlos, 6627. CEP 31270-901, Pampulha, Belo Horizonte, MG – Brasil

E-mail: paolaleocadio@yahoo.com.br

Artigo recebido em 22/01/2019, revisado em 23/03/2019, aceito em 03/06/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190035>

Introdução

A doença arterial coronariana (DAC) é a principal causa de morte e anos de vida perdidos.¹ Responsável pelo maior número de óbitos no Brasil, a DAC tem alta prevalência e prognóstico desfavorável.² Apesar da redução na mortalidade por síndrome coronariana aguda (SCA) observada nas últimas décadas,¹ estima-se que aproximadamente 14% dos pacientes que tiveram infarto agudo do miocárdio (IAM) morrerão em decorrência do mesmo.³ O risco de doença e morte é 1,5 a 15 vezes maior para pacientes que sobrevivem ao estágio agudo do IAM do que para a população geral.³ Daqueles que têm um primeiro IAM, aproximadamente 17% dos homens e 21% das mulheres com ≥ 45 anos terão um IAM recorrente ou DAC fatal dentro de cinco anos.³

A inflamação é um fator importante na fisiopatologia da SCA, bem como na remodelação cardíaca após IAM. Diversos marcadores foram avaliados quanto a um impacto potencial nas decisões clínicas ou na predição da mortalidade.⁴ Recentemente, moléculas de orientação neuronal, especialmente Netrina-1, foram identificadas como importantes moduladoras da aterosclerose, embora seu papel específico (protetor ou deletério) ainda seja controverso.⁵⁻⁷ A Netrina-1 faz parte de uma família de proteínas estruturalmente semelhantes às lamininas, que são componentes estruturais da membrana basal dos tecidos.⁸ O papel da Netrina-1 na doença cardiovascular (DCV) e na inflamação é uma área emergente de estudo.⁵

A interleucina-1 (IL-1) é um dos principais mediadores da coagulação induzida pela inflamação.⁹ A IL-1 β é capaz de induzir a expressão de outras moléculas que favorecem o recrutamento de células inflamatórias para a lesão e injúria tecidual.¹⁰ Níveis elevados de IL-1 foram descritos no IAM.^{11,12} Recentemente, um ensaio clínico randomizado entre pessoas que sofreram um infarto do miocárdio mostrou que o canakinumab, um agente que bloqueia a IL-1 β , reduziu a incidência de doença coronariana não fatal, eventos de acidente vascular cerebral não fatal e morte por DCV.¹³

Apesar da importância dessas duas moléculas na SCA, estudos avaliando o valor prognóstico das mesmas são escassos. Nosso objetivo foi avaliar o papel dessas moléculas como preditores de prognóstico em um acompanhamento de 2 anos.

Métodos

Desenho experimental

Os participantes fazem parte do estudo “ERICO” (Estratégia de Registro de Insuficiência Coronariana), descrito detalhadamente em trabalhos anteriores.^{14,15} Resumidamente, trata-se de um estudo de coorte prospectivo que incluiu indivíduos internados para tratamento de SCA no Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (HU-USP), hospital de ensino com 260 leitos localizado no Butantã, São Paulo, Brasil, de fevereiro de 2009 a dezembro de 2013. O protocolo do estudo está de acordo com a Declaração de Helsinque. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP-HU/USP 866/08) e todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O IAM foi definido pela presença de sintomas compatíveis com isquemia miocárdica dentro de 24 horas da admissão hospitalar e nível de troponina I acima do valor do percentil

99 com um coeficiente de variação $<10\%$. O infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST) foi definido pelos critérios de IAM, além de: (a) a presença de supradesnivelamento do segmento ST persistente ≥ 1 mm em dois eletrocardiogramas contíguos (ECG de eletrodo) ou (b) novo (ou supostamente novo) bloqueio de ramo esquerdo (BRE). O infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST (IAMSSST) foi definido pelos critérios para IAM mais ausência de supradesnivelamento do segmento ST persistente ≥ 1 mm em dois ECGs contíguos e de novo ou supostamente novo BRE. A angina instável (AI) foi definida como a presença de sintomas compatíveis com isquemia miocárdica nas últimas 24 horas, ausência de diagnóstico de IAM e pelo menos um dos cinco critérios a seguir: (a) história prévia de DAC; (b) estratificação positiva de doença isquêmica invasiva ou não invasiva do coração; (c) alterações dinâmicas ou evolutivas do ECG; (D) troponina I $> 0,4$ ng/mL (assegurando níveis de troponina I acima do percentil 99, independentemente do kit utilizado) ou (e) concordância no diagnóstico de AI entre dois médicos independentes.

Coleta de dados e desfechos

Após seis meses e anualmente por dois anos após a admissão hospitalar, todos os indivíduos foram contatados por telefone para atualizar as informações do estado vital, incluindo desfechos cardiovasculares fatais e não fatais. Sempre que um participante relatou um possível novo evento de IAM, novos procedimentos de investigação foram iniciados para confirmar o evento.

Os desfechos avaliados foram: óbito por todas as causas, óbito por DCV e o desfecho combinado (IAM fatal ou novo IAM não fatal). A estratégia para coletar e classificar os dados de mortalidade, incluindo a busca por registros oficiais de óbitos, foi detalhada em estudo anterior.¹⁵ Nos casos em que não foi possível determinar a causa da morte, os dados foram censurados para todos os desfechos, com exceção da morte por todas as causas.

Durante a fase hospitalar, entrevistadores treinados coletaram dados relacionados às características sociodemográficas, fatores de risco cardiovascular e medicação, conforme descrito anteriormente.¹⁵ Amostras de sangue foram coletadas dentro de 24 horas da admissão. Análises de glicose plasmática, triglicérides, colesterol total e HDL foram realizadas no HU-USP. O colesterol LDL foi calculado pela equação de Friedewald.¹⁶ As concentrações de Netrina-1 e IL-1 β na admissão foram avaliadas por *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), seguindo as instruções do kit (Netrina-1: SEB827HU; USCN Life Science Inc., Wuhan, China e IL-1 β : 88-7010-88 eBioscience Inc., San Diego, CA, EUA). Os pacientes foram classificados de acordo com as concentrações de Netrina-1 e IL-1 β nos grupos “baixa” e “alta”, se sua concentração estivesse abaixo ou acima da mediana.

Análise estatística

Os dados foram avaliados quanto à normalidade usando o teste de Kolmogorov-Smirnov. Os testes qui-quadrado e Mann-Whitney (todas as variáveis contínuas apresentaram distribuição não-paramétrica) foram utilizados para comparar os grupos. Os valores foram expressos como mediana (intervalo interquartil) ou n (%). Curvas de Kaplan-Meier foram utilizadas, e o teste

log-rank foi utilizado para avaliar a diferença entre os grupos. As estimativas de risco (razões de risco com seus respectivos intervalos de confiança de 95%) para os eventos foram calculadas usando regressão de Cox. Além de Netrina-1 e IL-1 β , as seguintes variáveis foram usadas para construir modelos: idade, tipo de SCA, diabetes, hipertensão e dislipidemia. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

Os programas SPSS (IBM SPSS Statistics para Windows, versão 22.0, Armonk, NY: IBM Corp.) e GraphPad Prism (versão 5.01 para Windows, San Diego, Califórnia: GraphPad Software) foram usados para realizar as análises.

Resultados

Um total de 803 pacientes foram incluídos neste estudo, incluindo 333 mulheres e 470 homens. Comparando as principais características dos grupos de homens e mulheres, observamos que as mulheres eram mais velhas e apresentavam maior concentração de HDL que os homens. As mulheres também foram mais afetadas pela hipertensão, diabetes e dislipidemia (Tabela 1). O tipo mais frequente de SCA entre os grupos foi o IAMSSST (cerca de 40% dos casos), seguido por AI e IAMCSST, que tiveram frequência semelhante (cerca de 30% cada).

Durante os dois anos de acompanhamento, houve 115 mortes por todas as causas (65 homens e 50 mulheres), incluindo 78 mortes (67,8%) por causas cardiovasculares. Também identificamos 67 casos de IAM (fatal ou não fatal) neste mesmo seguimento. Como a idade é um fator importante envolvido na taxa de mortalidade, analisamos separadamente em mulheres e homens jovens e com mais de 60 anos.

Para avaliar um possível papel de Netrina-1 e IL-1 β como marcadores prognósticos, comparamos a frequência de SCA nos pacientes com níveis de Netrina-1 e IL-1 β acima e abaixo da respectiva mediana. Não houve associações entre os níveis de Netrina-1 e IL-1 β e todos os desfechos para homens independentemente de sua idade (dados não mostrados). Por esse motivo, focamos nossa investigação no grupo de mulheres (333 pacientes). As principais características do grupo de mulheres (jovens e idosas) são mostradas na Tabela 2.

Na admissão, as mulheres apresentaram valores semelhantes de índice de massa corporal, concentrações séricas de glicose, triglicerídeos e colesterol HDL, independentemente do grupo etário. A frequência de fatores de risco como hipertensão, dislipidemia e diabetes foi maior em mulheres idosas. No entanto, os níveis de colesterol LDL foram menores nas idosas. Fumantes atuais foram mais frequentes em mulheres jovens, enquanto mais de 50% das mulheres idosas nunca

Tabela 1 – Características gerais na fase hospitalar em homens e mulheres

Parâmetro	Homens (n = 470)	Mulheres (n = 333)	p
Idade	60 (52 – 71)	65 (56 – 76)	< 0,0001
IMC	26,8 (23,8 – 29,6)	26,8 (24,0 – 30,9)	0,128
Tipo SCA			0,027
IAMSSST	191 (40,6)	142 (42,6)	
IAMCSST	147 (31,3)	77 (23,1)	
AI	132 (28,1)	114 (34,2)	
Tabagismo			
Atual	141 (31,3)	85 (27,2)	< 0,0001
Passado	198 (43,9)	82 (26,3)	
Nunca	112 (24,8)	145 (46,5)	
Hipertensão	339 (73,7)	267 (80,9)	0,018
Diabetes	156 (34,7)	148 (45,0)	0,004
Dislipidemia	197 (48,0)	181 (60,7)	0,001
Glicose	125,0 (101,0 – 157,0)	124,0 (103,0 – 175,0)	0,652
Triglicerídeos	132,0 (94,0 – 190,3)	126,0 (97,0 – 183,0)	0,685
Colesterol total	171,5 (141,0 – 205,0)	170,0 (139,0 – 204,0)	0,720
Colesterol HDL	35,0 (30,0 – 44,0)	39,0 (32,0 – 46,5)	< 0,0001
Colesterol LDL	102,5 (77,0 – 134,3)	99,0 (77,0 – 124,3)	0,386
Netrina-1	44,8 (34,2 – 65,8)	44,8 (34,8 – 62,8)	0,813
IL-1 β	15,1 (7,4 – 28,8)	13,8 (7,1 – 29,7)	0,536

Mediana (intervalo interquartil) ou n (%). AI: angina instável. HDL: lipoproteína de alta densidade. IAMCSST: infarto do miocárdio com supradesniveamento do segmento ST. IAMSSST: infarto do miocárdio sem supradesniveamento do segmento ST. IL-1 β : interleucina - 1beta. IMC: índice de massa corporal em kg/m². LDL: lipoproteína de baixa densidade. SCA: síndrome coronariana aguda. Dados de glicose plasmática, triglicerídeos, colesterol total, HDL e LDL são apresentados em mg/dL. Netrina-1 e IL-1 β são apresentados em pg/mL. Teste de Mann-Whitney ou teste de qui-quadrado. p-valor comparando homens e mulheres.

Tabela 2 – Características gerais na fase hospitalar em mulheres jovens (< 60 anos) e idosas (> 60 anos)

Parâmetro	Total (n = 333)	Jovens (< 60 anos) (n = 111)	Idosas (> 60 anos) (n = 222)	p
IMC	26,8 (24,0 – 30,9)	26,8 (24,5 – 31,1)	26,7 (23,8 – 30,8)	0,532
Tipo SCA				0,031
IAMSSST	142 (42,6)	40 (36,0)	102 (45,9)	
IAMCSST	77 (23,1)	35 (31,5)	42 (18,9)	
AI	114 (34,2)	36 (32,4)	78 (35,1)	
Tabagismo				< 0,0001
Atual	85 (27,2)	47 (44,3)	38 (18,4)	
Passado	82 (26,3)	28 (26,4)	54 (26,2)	
Nunca	145 (46,5)	31 (29,2)	114 (55,3)	
Hipertensão	267 (80,9)	79 (72,5)	188 (85,1)	0,006
Diabetes	148 (45,0)	39 (35,8)	109 (49,5)	0,018
Dislipidemia	181 (60,7)	48 (48,5)	133 (66,8)	0,002
Glicose	124,0 (103,0 – 175,0)	121,0 (103,0 – 163,0)	128,0 (104,0 – 180,0)	0,381
Triglicerídeos	126,0 (97,0 – 183,0)	151,0 (97,0 – 201,0)	122,0 (93,5 – 174,0)	0,080
Colesterol total	170,0 (139,0 – 204,0)	185,0 (157,5 – 215,3)	161,0 (134,0 – 196,0)	0,002
Colesterol HDL	39,0 (32,0 – 46,5)	36,0 (32,0 – 45,0)	41,0 (33,0 – 47,2)	0,065
Colesterol LDL	99,0 (77,0 – 124,3)	114,0 (89,0 – 134,0)	93,0 (72,0 – 118,0)	0,0004
Netrina-1	44,8 (34,8 – 62,8)	44,8 (33,8 – 65,8)	44,8 (34,7 – 65,0)	0,861
IL-1 β	13,8 (7,1 – 29,7)	15,5 (7,9 – 49,7)	13,4 (7,1 – 24,1)	0,037

Mediana (intervalo interquartil) ou n (%). AI: angina instável. HDL: lipoproteína de alta densidade. IAMCSST: infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST. IAMSSST: infarto do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST. IL-1 β : interleucina - 1beta. IMC: índice de massa corporal em kg/m². LDL: lipoproteína de baixa densidade. SCA: síndrome coronariana aguda. Dados de glicose plasmática, triglicerídeos, colesterol total, HDL e LDL são apresentados em mg/dL. Netrina-1 e IL-1 β são apresentados em pg/mL. Teste de Mann-Whitney ou teste de qui-quadrado.

fumou (Tabela 2). Não encontramos diferenças na mediana de Netrina-1 entre os grupos etários. No entanto, a mediana de IL-1 β foi maior no grupo mais jovem.

As associações entre Netrina-1 ou IL-1 β baixa e alta e os desfechos, de acordo com a faixa etária, foram apresentadas na Tabela 3 e na Tabela 4, respectivamente. O número de mortes por todas as causas foi muito baixo (3 mortes) nas mulheres com menos de 60 anos e apenas 6 casos do desfecho combinado, dificultando análises confiáveis neste grupo. No entanto, no grupo mais velho (> 60 anos), encontramos associações entre níveis elevados de Netrina-1 e mortes por todas as causas e causas cardiovasculares. Uma associação entre IL-1 β alta e morte por DCV também foi encontrada entre as mulheres idosas ($p = 0,034$).

Os dados mostrando um pior prognóstico em mulheres idosas com níveis elevados de Netrina-1 e IL-1 β foram confirmados pelas curvas de Kaplan-Meier. Níveis elevados de Netrina-1 resultaram em uma menor taxa de sobrevivência quando se considera a mortalidade por todas as causas ($p = 0,011$, Figura 1A) e também considerando apenas mortes por DCV ($p = 0,024$, Figura 1B). Houve tendência de associação a IAM fatal ou novo IAM não fatal ($p = 0,067$, Figura 1C). Níveis elevados de IL-1 β também mostraram uma menor taxa de sobrevivência quando consideradas mortes por DCV ($p = 0,031$, Figura 1E), com tendência a associação com o desfecho combinado ($p = 0,064$, Figura 1F).

A análise das razões de risco (Tabela 5) mostrou um aumento no risco de morte por todas as causas para o grupo Netrina-1 alta, que permaneceu significativo no modelo ajustado. Os mesmos resultados foram observados para o risco de morte por DCV.

Considerando os níveis elevados de IL-1 β , não encontramos HR significativa no modelo cru para mortalidade por todas as causas e para o desfecho combinado (Tabela 5). No entanto, foi observada HR significativa para mortalidade por todas as causas e desfecho combinado no modelo ajustado. Observamos também um risco aumentado de morte por causas cardiovasculares para o grupo IL-1 β alta, mesmo após o ajuste do modelo.

Discussão

Este trabalho é pioneiro na avaliação do valor prognóstico da Netrina-1 na SCA e apresenta novas informações sobre o valor prognóstico da IL-1 β nessa condição.

Em nosso estudo, observamos uma associação entre níveis elevados de Netrina-1 e pior prognóstico quando foram analisados óbito por todas as causas e por DCV em mulheres idosas.

A Netrina-1 plasmática é um biomarcador diagnóstico de muitos tipos de câncer.¹⁷⁻¹⁹ Verificou-se que a maior expressão gênica ou concentração de Netrina-1 nesses tecidos é associada a um pior prognóstico, provavelmente relacionado aos efeitos

Tabela 3 – Desfechos de acordo com os níveis de Netrina-1 em mulheres

Acompanhamento de 2 anos	Mulheres - Total			< 60 anos			> 60 anos		
	Netrina-1 baixa	Netrina-1 alta	p	Netrina-1 baixa	Netrina-1 alta	p	Netrina-1 baixa	Netrina-1 alta	p
Óbito por todas as causas	18 (36,0)	32 (64,0)	0,021	2 (66,7)	1 (33,3)	0,612	16 (34,0)	31 (66,0)	0,011
Óbito por DCV	12 (35,3)	22 (64,7)	0,052	2 (66,7)	1 (33,3)	0,612	10 (32,3)	21 (67,7)	0,029
IAM fatal ou novo IAM não fatal	11 (39,3)	17 (60,7)	0,193	4 (66,7)	2 (33,3)	0,467	7 (31,8)	15 (68,2)	0,066

n (%). DCV: doenças cardiovasculares. IAM: infarto agudo do miocárdio. Teste do qui-quadrado.

Tabela 4 – Desfechos de acordo com os níveis de IL-1 β em mulheres

Acompanhamento de 2 anos	Mulheres - Total			< 60 anos			> 60 anos		
	IL-1 β baixa	IL-1 β alta	p	IL-1 β baixa	IL-1 β alta	p	IL-1 β baixa	IL-1 β alta	p
Óbito por todas as causas	21 (42,0)	29 (58,0)	0,221	0 (0,0)	3 (100,0)	0,118	19 (40,4)	28 (59,6)	0,140
Óbito por DCV	12 (35,3)	22 (64,7)	0,071	0 (0,0)	3 (100,0)	0,118	10 (32,3)	21 (67,7)	0,034
IAM fatal ou novo IAM não fatal	10 (35,7)	18 (64,3)	0,117	2 (33,3)	4 (66,7)	0,438	7 (31,8)	15 (68,2)	0,075

n (%). DCV: doenças cardiovasculares. IAM: infarto agudo do miocárdio. IL-1 β : Interleucina - 1beta. Teste do qui-quadrado.

antiapoptóticos e angiogênicos da molécula. No entanto, o papel da Netrina-1 na aterosclerose e na remodelação cardíaca após o IAM ainda é controverso. Foi descrito que Netrina-1 poderia promover ou proteger contra a aterosclerose, dependendo das condições ambientais.²⁰ Níveis endógenos reduzidos de Netrina-1 também podem levar a efeitos deletérios, uma vez que fatores pró-aterogênicos podem reduzir a expressão dessa molécula.²⁰ Em modelos de IAM, a administração de netrina-1 reduziu a gravidade da lesão miocárdica quando comparada aos controles não suplementados.^{21,22}

Em nosso estudo, é possível que o grupo “Netrina-1 alta” seja composto por pacientes que tiveram um evento mais grave de SCA. Nossa hipótese é que o nível de Netrina-1 aumenta em casos mais graves de SCA. Esta hipótese baseia-se em estudos que indicam que a expressão de Netrina-1 é induzida após lesão celular e pode ser usada como um biomarcador para danos ou doenças de órgãos,²³ como visto na cirurgia cardíaca.²⁴ Além disso, a hipóxia, uma condição intimamente ligada à aterosclerose e à SCA, também é um indutor da expressão da Netrina-1.²⁵ Ainda, Van Gils et al.⁶ observaram aumento da expressão da molécula em macrófagos carregados de colesterol promovendo a retenção dessas células *in vitro*, o que poderia contribuir para uma evolução mais rápida da placa aterosclerótica e, conseqüentemente, aumentar a chance de formação de trombo e ocorrência de infarto.

Esses fatores nos levam a acreditar que o maior número de desfechos desfavoráveis, bem como o maior risco de morte por todas as causas e por DCV observados em mulheres idosas com níveis mais elevados de Netrina-1 estão associados à gravidade do evento e ao maior grau de inflamação (como sugerido pelos altos níveis de IL-1 β) que podem ter contribuído para um pior prognóstico.

Em relação a IL-1 β , níveis elevados desta e de outras citocinas pró-inflamatórias já foram identificados em pacientes com SCA.²⁶ No entanto, poucos estudos foram direcionados

ao valor prognóstico dessa citocina.^{27,28} Corroborando nossos resultados, esses estudos sugerem que níveis mais altos de IL-1 β foram observados em pacientes com SCA que sofreram novos eventos durante o acompanhamento.

A IL-1 β é capaz de aumentar a expressão de moléculas que contribuem para a ruptura da placa e formação de trombos, culminando na ocorrência de SCA.^{10,29} Assim, níveis mais elevados de IL-1 β sérica poderiam refletir inflamação exacerbada, favorecendo a ocorrência de complicações cardiovasculares.

Níveis mais altos de IL-1 β sugerem uma inflamação exacerbada que pode prejudicar o remodelamento cardíaco. A remodelação adversa após o IAM é a base estrutural da insuficiência cardíaca isquêmica. Embora quantidades adequadas de IL-1 β e outras citocinas inflamatórias sejam essenciais na fase inicial do remodelamento, a diminuição dos níveis de citocinas é necessária para promover uma cicatrização efetiva.³⁰ Foi descrito que níveis elevados de IL-1 β até dois meses após o infarto em pacientes com IAMCSST estavam fortemente associados à piora da função cardíaca após um ano de acompanhamento.³¹ Além disso, a citocina foi um forte preditor de hipertrofia ventricular esquerda, importante na predição da morbidade e mortalidade cardiovascular.³¹

Vários fatores podem ajudar a entender a ausência de associação com pior prognóstico encontrada em homens e mulheres mais jovens. Os tecidos cardíacos e vasculares são influenciados por hormônios como estrogênio e testosterona, variando de acordo com sexo e idade.^{32,33} Mulheres mais velhas têm maior massa do ventrículo esquerdo do que homens, devido a fatores que indicam menor capacidade arterial, como redução da espessura da parede da carótida.³³

A relação entre citocinas inflamatórias e gênero ainda não foi elucidada, embora diferenças na concentração sejam observadas na literatura.³² Estudos indicam que a concentração de IL- β é maior no sexo masculino.^{33,34} Além disso, níveis de citocinas estão inversamente relacionados

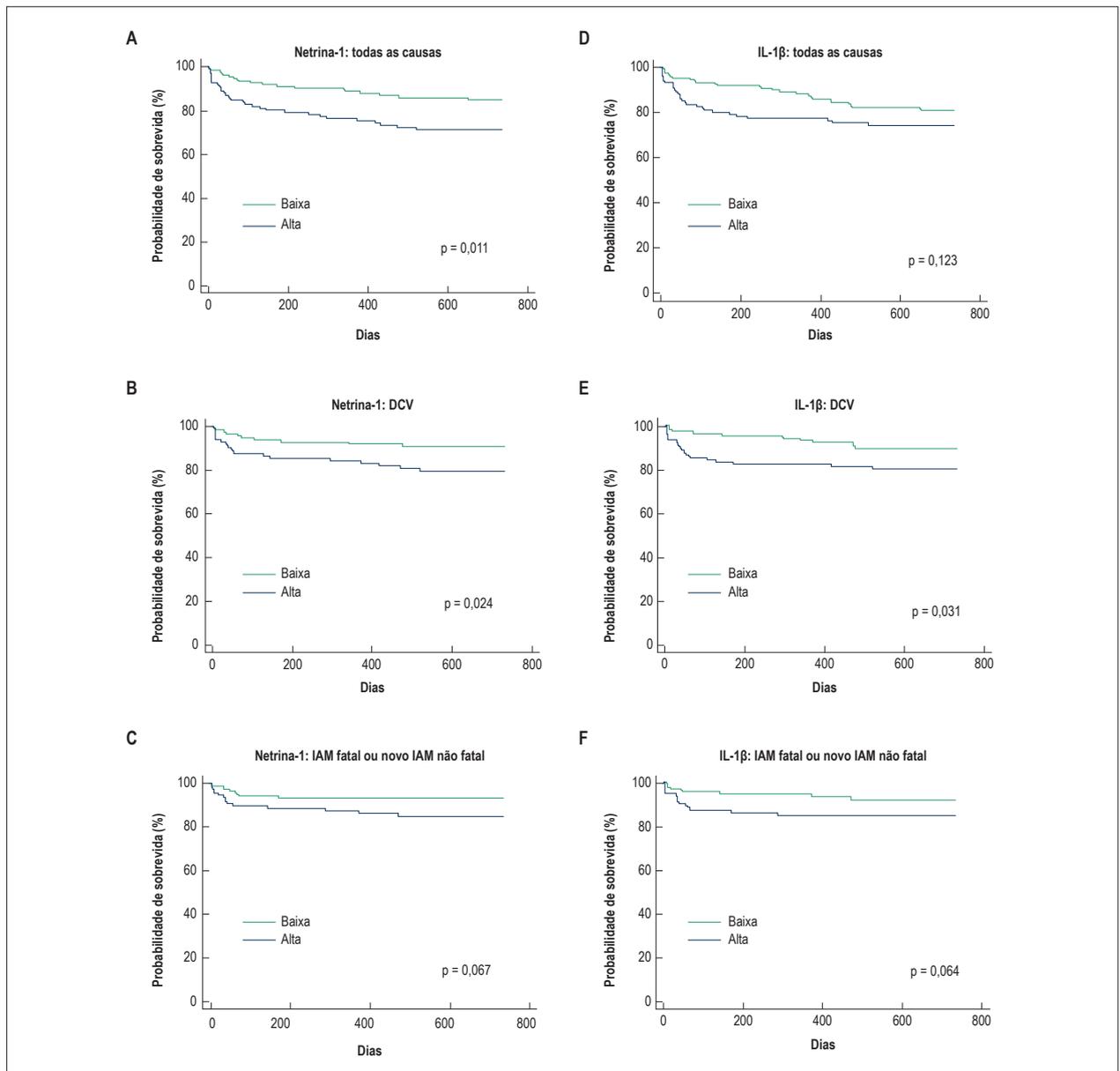


Figura 1 – Curvas de Kaplan-Meier para Netrina-1 (A–C) e IL-1 β (D–F) em mulheres idosas (> 60 anos) no acompanhamento de dois anos. IL-1 β : Interleucina - 1beta; DCV: doença cardiovascular; IAM: infarto agudo do miocárdio.

Tabela 5 – Razão de risco (HR) para os níveis de Netrina-1 e IL-1 β e óbito por todas as causas, óbito por doenças cardiovasculares e desfecho combinado de IAM fatal ou novo IAM não fatal em mulheres idosas (> 60 anos)

	Óbito por todas as causas		Óbito por DCV		IAM fatal ou novo IAM não fatal	
	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
Netrina-1						
Crua	2,15 (1,17 – 3,93)	0,013	2,31 (1,09 – 4,92)	0,029	2,25 (0,92 – 5,54)	0,075
Ajustada *	2,08 (1,04 – 4,16)	0,038	2,68 (1,06 – 6,74)	0,036	1,82 (0,65 – 5,07)	0,247
IL-1β						
Crua	1,57 (0,87 – 2,81)	0,127	2,23 (1,05 – 4,75)	0,036	2,27 (0,92 – 5,58)	0,073
Ajustada *	2,03 (1,06 – 3,89)	0,031	3,01 (1,26 – 7,17)	0,013	3,05 (1,12 – 8,32)	0,029

HR: razão de risco. IAM: infarto agudo do miocárdio. IC: intervalo de confiança. IL-1 β : Interleucina - 1beta. * Ajustado por idade, tipo de síndrome coronariana aguda, diabetes, hipertensão e dislipidemia.

à idade, como visto em nosso trabalho e na literatura.³⁵ A literatura não fornece dados sobre diferenças de sexo para Netrina-1. Como não observamos diferenças estatísticas entre os sexos nos níveis dos marcadores, nossa hipótese é de que no sexo feminino os níveis destes eram mais altos que os normais. Esse possível aumento pode estar relacionado à maior frequência de fatores de risco cardiovasculares neste grupo no presente estudo, fatores que podem levar a um aumento dos níveis de marcadores inflamatórios.³⁶ No entanto, mesmo após o ajuste desses fatores, níveis elevados de Netrina 1 e IL-1 β permaneceram associados a pior prognóstico, demonstrando que esses marcadores inflamatórios estão independentemente associados a pior prognóstico e podem estar relacionados à redução da capacidade arterial já observada em mulheres idosas, quando comparados aos homens.

Apontamos como limitações do estudo sua característica unicêntrica e a ausência de um grupo controle. Ainda, não coletamos dados do período pré-evento, o que nos permitiria determinar a variação na concentração do marcador após a SCA.

Conclusão

Níveis elevados de Netrina-1 e IL-1 β estão associados a pior prognóstico em mulheres idosas com SCA. O mecanismo para tal associação pode estar relacionado à manutenção da inflamação e remodelação cardíaca adversa, propiciando novos eventos cardiovasculares.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Análise e interpretação dos dados: Leocádio P, Goulart A, Santos I,

Lotufo P, Bensenor I, Alvarez-Leite, J; Obtenção de dados: Leocádio P, Menta P, Dias M, Fraga J, Goulart A, Santos I, Lotufo P, Bensenor I; Análise estatística: Leocádio P, Goulart A, Santos I; Obtenção de financiamento: Lotufo P, Bensenor I; Redação do manuscrito: Leocádio P, Menta P, Dias M, Fraga J; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Goulart A, Santos I, Lotufo P, Bensenor I, Alvarez-Leite, J.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Paola Leocádio pela Universidade Federal do Minas Gerais.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário - USP sob o número de protocolo CEP-HU/USP 866/08. 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. Collaborators GDaH. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1603-58.
2. Ribeiro AL, Duncan BB, Brant LC, Lotufo PA, Mill JC, Barreto SM. Cardiovascular Health in Brazil: Trends and Perspectives. *Circulation*. 2016;133(4):422-33.
3. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):e146-e603.
4. Basra SS, Virani SS, Paniagua D, Kar B, Jneid H. Acute Coronary Syndromes: Unstable Angina and Non-ST Elevation Myocardial Infarction. *Heart Fail Clin*. 2016;12(1):31-48.
5. Layne K, Ferro A, Passacuale G. Netrin-1 as a novel therapeutic target in cardiovascular disease: to activate or inhibit? *Cardiovasc Res*. 2015;107(4):410-9.
6. van Gils JM, Derby MC, Fernandes LR, Ramkhelawon B, Ray TD, Rayner KJ, et al. The neuroimmune guidance cue netrin-1 promotes atherosclerosis by inhibiting the emigration of macrophages from plaques. *Nat Immunol*. 2012;13(2):136-43.
7. Bouhidel JO, Wang P, Siu KL, Li H, Youn JY, Cai H. Netrin-1 improves post-injury cardiac function in vivo via DCC/NO-dependent preservation of mitochondrial integrity, while attenuating autophagy. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1852(2):277-89.
8. Cirulli V, Yebra M. Netrins: beyond the brain. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007;8(4):296-306.
9. Libby P, Tabas I, Fredman G, Fisher EA. Inflammation and its resolution as determinants of acute coronary syndromes. *Circ Res*. 2014;114(12):1867-79.
10. Frangogiannis NG. The immune system and cardiac repair. *Pharmacol Res*. 2008;58(2):88-111.
11. Dewald O, Ren G, Duerr GD, Zoerlein M, Klemm C, Gersch C, et al. Of mice and dogs: species-specific differences in the inflammatory response following myocardial infarction. *Am J Pathol*. 2004;164(2):665-77.
12. Ertl G, Frantz S. Healing after myocardial infarction. *Cardiovasc Res*. 2005;66(1):22-32.
13. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1119-31.
14. Santos IS, Goulart AC, Brandão RM, Santos RC, Bittencourt MS, Sitnik D, et al. One-year Mortality after an Acute Coronary Event and its Clinical Predictors: The ERICO Study. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(1):53-64.
15. Goulart AC, Santos IS, Sitnik D, Staniak HL, Fedeli LM, Pastore CA, et al. Design and baseline characteristics of a coronary heart disease prospective cohort: two-year experience from the strategy of registry of acute coronary syndrome study (ERICO study). *Clinics (Sao Paulo)*. 2013;68(3):431-4.

16. 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.
17. Ramesh G, Berg A, Jayakumar C. Plasma netrin-1 is a diagnostic biomarker of human cancers. *Biomarkers.* 2011;16(2):172-80.
18. Link BC, Reichelt U, Schreiber M, Kaiji JT, Wachowiak R, Bogoevski D, et al. Prognostic implications of netrin-1 expression and its receptors in patients with adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(9):2591-9.
19. Harter PN, Zinke J, Scholz A, Tichy J, Zachskorn C, Kvasnicka HM, et al. Netrin-1 expression is an independent prognostic factor for poor patient survival in brain metastases. *PLoS One.* 2014;9(3):e92311.
20. van Gils JM, Ramkhelawon B, Fernandes L, Stewart MC, Guo L, Seibert T, et al. Endothelial expression of guidance cues in vessel wall homeostasis dysregulation under proatherosclerotic conditions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33(5):911-9.
21. Zhang J, Cai H. Netrin-1 prevents ischemia/reperfusion-induced myocardial infarction via a DCC/ERK1/2/eNOS s1177/NO/DCC feed-forward mechanism. *J Mol Cell Cardiol.* 2010;48(6):1060-70.
22. Mao X, Xing H, Mao A, Jiang H, Cheng L, Liu Y, et al. Netrin-1 attenuates cardiac ischemia reperfusion injury and generates alternatively activated macrophages. *Inflammation.* 2014;37(2):573-80.
23. Reeves WB, Kwon O, Ramesh G. Netrin-1 and kidney injury. II. Netrin-1 is an early biomarker of acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2008;294(4):F731-8.
24. Ramesh G, Krawczeski CD, Woo JG, Wang Y, Devarajan P. Urinary netrin-1 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(3):395-401.
25. Ramkhelawon B, Yang Y, van Gils JM, Hewing B, Rayner KJ, Parathath S, et al. Hypoxia induces netrin-1 and Unc5b in atherosclerotic plaques: mechanism for macrophage retention and survival. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33(6):1180-8.
26. Ozeren A, Aydin M, Tokac M, Demircan N, Unalacak M, Gurel A, et al. Levels of serum IL-1 β , IL-2, IL-8 and tumor necrosis factor- α in patients with unstable angina pectoris. *Mediators Inflamm.* 2003;12(6):361-5.
27. Kilic T, Ural D, Ural E, Yumuk Z, Agacdiken A, Sahin T, et al. Relation between proinflammatory to anti-inflammatory cytokine ratios and long-term prognosis in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Heart.* 2006;92(8):1041-6.
28. Correia LC, Andrade BB, Borges VM, Clarêncio J, Bittencourt AP, Freitas R, et al. Prognostic value of cytokines and chemokines in addition to the GRACE Score in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Clin Chim Acta.* 2010;411(7-8):540-5.
29. Prabhu SD, Frangogiannis NG. The Biological Basis for Cardiac Repair After Myocardial Infarction: From Inflammation to Fibrosis. *Circ Res.* 2016;119(1):91-112.
30. Frantz S, Bauersachs J, Ertl G. Post-infarct remodelling: contribution of wound healing and inflammation. *Cardiovasc Res.* 2009;81(3):474-81.
31. Orn S, Ueland T, Manhenke C, Sandanger O, Godang K, Yndestad A, et al. Increased interleukin-1 β levels are associated with left ventricular hypertrophy and remodelling following acute ST segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention. *J Intern Med.* 2012;272(3):267-76.
32. Bourgeois M M, Richards I S. Gender-specific differences in the urinary expression of aldosterone, IL-1 α and IL-1 β . *Biomarkers Med.* 2010;4(6):843-47.
33. Haroon J, Foureaux G, Martins A S, Ferreira A J, Reis A M, Javed Q. Gender differences in normal left ventricle of adult FVB/N mice due to variation in interleukins and natriuretic peptides expression levels. *Cytokine.* 2015;71(1):54-59.
34. Lyngdoh T, Marques-Vidal P, Paccaud F, Preisig M, Waeber G, Bochud M, et al. Elevated serum uric acid is associated with high circulating inflammatory cytokines in the population-based CoLaus study. *PLoS ONE.* 2011;6(5):e19901.
35. Marques-Vidal P, Bochud M, Bastardot F, Luscher T, Ferrero F, Gaspoz J, et al. Levels and determinants of inflammatory biomarkers in a swiss population-based sample (CoLaus study). *PLoS ONE.* 2011;6(6):e21002.
36. Yim J, Kim G, Lee B, Kang E S, Cha B, Kim J, et al. Relationship between circulating netrin-1 concentration, impaired fasting glucose, and newly diagnosed type 2 diabetes. *Front Endocrinol.* 2018;9(691).



Síndrome Coronária Aguda em Mulheres Idosas: A Inflamação Ataca Novamente

Acute Coronary Syndrome in Elderly Women: Inflammation Strikes Again

Bruno Rocha¹ e Carlos Aguiar¹ 

Departamento de Cardiologia - Hospital de Santa Cruz - Centro Hospitalar Lisboa Ocidental,¹ Lisboa - Portugal

Minieditorial referente ao artigo: Níveis Elevados de Neutrino-1 e IL-1 β em Mulheres Idosas com SCA: Pior Prognóstico no Acompanhamento de Dois Anos

A aterosclerose é o mecanismo patológico mais comum subjacente à doença arterial coronariana (DAC). Abrange tanto as síndromes coronárias agudas (SCA) quanto as síndromes coronárias crônicas (SCC). Tradicionalmente, o processo de formação de placa tem sido percebido como uma consequência do acúmulo de colesterol (particularmente a captação mediada por receptor sequestrador de lipoproteína de baixa densidade modificada), o qual leva ao crescimento contínuo de placa. O acúmulo na camada íntima subendotelial adicionalmente leva à estenose progressiva, ao fluxo sanguíneo reduzido e, eventualmente, à hipóxia tecidual. Em adição à isso, a oclusão espontânea de vasos trombóticos e os eventos embólicos podem constituir a via fisiopatológica comum para eventos cardiovasculares agudos maiores, a saber, infarto miocárdico (IM) e acidente vascular cerebral.¹

Embora John Hunter tenha sido pioneiro na teoria inflamatória em 1794, foi somente em 1994 que desfechos piores em pacientes com SCA foram associados a níveis mais altos de proteína C reativa (PCR), e foi sugerido que a inflamação da placa pudesse ser responsável pela fissuração da placa. Dessa maneira, a inflamação finalmente foi associada à aterosclerose e à trombose. Além disso, foi subsequentemente demonstrado que a interleucina (IL) 1 β , uma citocina pró-inflamatória, facilita a proliferação de células progenitoras hematopoiéticas por meio do metabolismo de glicose e colesterol, promovendo assim armadilhas extracelulares dos neutrófilos na placa crescente. De fato, o IM é acompanhado pela infiltração dos neutrófilos, que é fundamental para a regulação da inflamação.²

Atualmente, é comumente aceito que o ateroma é o resultado de um processo biológico dinâmico. Isto moderniza a visão antiga da placa como uma estrutura inerte de lipídios acumulados, substituindo-a pela visão de um centro vivo e turbulento de reações inflamatórias.

Apesar das investigações experimentais e dos ensaios

clínicos iniciais com corticosteróides e antioxidantes terem sido decepcionantes, recentes ensaios clínicos de referência têm comprovado a assim chamada hipótese inflamatória de maneira convincente. No ensaio CANTOS,³ 10.061 pacientes com IM e PCR de alta sensibilidade (PCRas) elevada foram randomizados para receber 50, 150 ou 300 mg de canakinumab (um anticorpo monoclonal humano direcionado a IL-1 β) ou placebo. O desfecho primário (morte cardiovascular, IM ou acidente vascular cerebral) foi significativamente reduzido no grupo de 150 mg de canakinumab em comparação com placebo (3,86/100 vs. 4,50/100 pessoas-anos; $p = 0,02$), em paralelo com uma redução da PCR. De fato, os pacientes que tiveram reduções maiores da PCRas obtiveram um benefício maior.⁴ O ensaio COLCOT⁵ incluiu 4.745 pacientes com IM recente (< 30 dias) e revascularização completa, os quais foram randomizados para uma baixa dose de colchicina (0,5 mg diariamente) ou placebo. O desfecho primário composto (morte cardiovascular, IM, acidente vascular cerebral, parada cardíaca ressuscitada ou hospitalização urgente devido a angina instável levando a revascularização) foi significativamente reduzido pela colchicina em comparação ao placebo (5,5% vs. 7,1%; $p = 0,02$), em paralelo com uma redução nos marcadores inflamatórios (a saber, PCRas).

É inegável que a inflamação desenvolve um papel nas doenças isquêmicas do coração, incluindo SCA e SCC. Entretanto, há várias perguntas intrigantes que ainda precisam ser elucidadas, incluindo as seguintes:

(1) Como detectamos a inflamação residual? Existem vários marcadores inflamatórios disponíveis, incluindo a PCRas, IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, o fator de necrose tumoral α e a proteína quimioatrativa de monócitos-1 (MCP-1),⁶ apenas para citar alguns; em adição aos biomarcadores plasmáticos, as técnicas de imagem também podem oferecer outras medidas da inflamação (e.g., índice de atenuação de gordura perivascular determinado por angiotomografia coronária, a qual, tem sido demonstrado, melhora a previsão da mortalidade cardíaca além da avaliação atual).⁷ No entanto, ainda não tem sido claramente definido o parâmetro ideal para detectar a inflamação residual (facilmente medido e com boa relação custo-benefício);

(2) Quais são os pacientes que podem se beneficiar com tratamento anti-inflamatório? No ensaio CANTOS, os pacientes cuja PCRas diminuiu para < 2 mg/dL apresentaram uma redução de 25% de eventos cardiovasculares adversos maiores. No entanto, nós carecemos de um marcador decisivo para adequadamente selecionar os pacientes que

Palavras-chave

Aterosclerose, Inflamação, Nitrinas, Doença da Artéria Coronária, Síndrome Coronariana Aguda, Infarto do Miocárdio, Acidente Vascular Cerebral

Correspondência: Carlos Aguiar •

Hospital de Santa Cruz - Avenida Professor Reinaldo dos Santos Carnaxide
2790-134 - Portugal
E-mail: ctaguiar@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200092>

terão maiores chances de se beneficiar com as terapias “anti-inflamatórias”, e deve ser observado que estas não são isentas de riscos (por exemplo, a canakinumab tem sido associada a celulite, colite pseudomembranosa e infecção ou sepse fatal). Portanto, nós precisaremos não somente refinar a detecção da inflamação residual, mas também descobrir novos medicamentos eficazes e seguros (ou redescobrir novas indicações para medicamentos existentes) para melhorar ainda mais os desfechos em pacientes com DAC;

(3) O risco residual é gerado apenas pela inflamação? Há evidências de que o risco residual pode ser devido à erosão e à fissuração da placa não relacionadas à inflamação sistêmica. Tem sido demonstrado que a vulnerabilidade da placa correlaciona-se com PCRas elevada e maior infiltração local de macrófagos (conforme medida por imagem de tomografia de coerência óptica intracoronariana),⁸ porém também foi demonstrado que a alteração do metabolismo do ácido hialurônico está associada à erosão da placa que pode não ser detectada pelos marcadores usuais de inflamação.⁹

Neste número do Jornal,¹⁰ Leocádio e seus colegas têm investigado o papel prognóstico da netrina-1 e da IL-1 β em um estudo unicêntrico prospectivo incluindo 803 pacientes com SCA (333 mulheres, com uma idade média de 65 anos). Os autores têm verificado que níveis elevados de netrina-1 e IL-1 β foram independentemente correlacionados com a mortalidade de todas as causas e/ou eventos cardiovasculares maiores em mulheres (mas não em homens) idosas no acompanhamento de dois anos. Curiosamente, em comparação aos homens, as mulheres idosas apresentaram uma prevalência mais alta de fatores de risco cardiovascular tradicionais, assim sugerindo que a inflamação pode ter desenvolvido um papel adicional decisivo na aterosclerose progressiva, aumentando os eventos significativos nesse subgrupo. Porém, essa hipótese precisará ser corroborada ainda mais, visto que estudos prévios têm consistentemente verificado um papel prognóstico de IL-1 β independente de sexo,⁶ e a netrina-1 não tem sido amplamente investigada na DAC. Além disso, os eventos foram raros em mulheres jovens (i.e., 3 mortes por todas as causas e 6 IM), assim impedindo qualquer conclusão definitiva. Todavia, merece avaliações futuras a ideia interessante de

que esses biomarcadores possam resultar em intervenções personalizadas para pacientes cuidadosamente selecionados (e.g., mulheres na pós-menopausa).

A netrina-1 é um de cinco tipos de netrinas, de estrutura parecida às lamininas. Acredita-se que elas agem como um regulador dos neurônios e da migração celular durante o desenvolvimento. Podem estar envolvidos também na angiogênese (incluindo as vias de desenvolvimento do câncer), na lesão de isquemia-reperusão e na aterosclerose. De fato, um estudo incluindo 180 pacientes com DAC e 79 controles sem DAC demonstrou que a netrina-1 (entre outros marcadores inflamatórios) foi mais efetivo que os biomarcadores clássicos no diagnóstico (número e gravidade de lesões) e na avaliação de riscos dos pacientes com DAC.¹¹ A IL-1 β está entre as primeiras citocinas descritas, resultando da purificação de proteínas responsáveis para a indução da febre. Efeitos notáveis da IL-1 β em tipos celulares diferentes incluem a ativação inflamatória de células endoteliais que participam no processo aterogênico. Além disso, tem sido demonstrado que a atividade da IL-1 β é um preditor independente de mortalidade de todas as causas, SCA, fração de ejeção do ventrículo esquerdo menor e níveis mais altos de PCRas no estudo AtheroGene¹² (registro prospectivo de 1.337 pacientes com DAC com SCA ou angina estável). Leocádio e seus colegas têm verificado um valor prognóstico potencial da elevação da netrina-1 e IL-1 β no seu grupo de pacientes com SCA, particularmente em mulheres idosas, indicando um risco mais alto de eventos cardiovascular maiores, mesmo após ajustar para idade, tipo de SCA, diabetes mellitus, hipertensão e dislipidemia.¹⁰

Estudos futuros terão como foco a seleção adequada dos pacientes com DAC que mais poderão se beneficiar dos medicamentos “anti-inflamatórios” de modo eficaz e seguro. Dessa maneira, o papel do cardiologista que cuida desses pacientes pode eventualmente incluir o uso de ferramentas adequadas (e.g., biomarcadores plasmáticos) para identificar risco “residual” na prática clínica e reduzir mais os eventos cardiovasculares maiores por meio do combate à inflamação. O estudo em discussão⁷ sugere que a netrina-1 e a IL-1 β podem ser úteis para a estratificação de risco cardiovascular em mulheres idosas.

Referências

1. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005;352(16):1685-95.
2. Silvestre-Roig C, Braster Q, Ortega-Gomez A, Soehnlein O. Neutrophils as regulators of cardiovascular inflammation. *Nat Rev Cardiol.* 2020 Jan 29. [ahead print].
3. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med.* 2017;377(12):1119-31.
4. Ridker PM, MacFadyen JG, Everett BM, Libby P, Thuren T, Glynn RJ, et al. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10118):319-28.
5. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2019;381(26):2497-505.
6. Christodoulidis G, Vittorio TJ, Fudim M, Lerakis S, Kosmas CE. Inflammation in coronary artery disease. *Cardiol Rev.* 2014;22(6):279-88.
7. Oikonomou EK, Marwan M, Desai MY, Mancio J, Alashi A, Hutt Centeno E, et al. Non-invasive detection of coronary inflammation using computed tomography and prediction of residual cardiovascular risk (the CRISP CT study): a post-hoc analysis of prospective outcome data. *Lancet.* 2018;392(10151):929-39.
8. Vergallo R, Porto I, D’Amario D, Annibali G, Galli M, Benenati S, et al. Coronary Atherosclerotic Phenotype and Plaque Healing in Patients With Recurrent Acute Coronary Syndromes Compared With Patients With Long-term Clinical Stability: An In Vivo Optical Coherence Tomography Study. *JAMA Cardiol.* 2019;4(4):321-9.

Minieditorial

9. Pedicino D, Vinci R, Giglio AF, Pisano E, Porto I, Vergallo R, et al. Alterations of Hyaluronan Metabolism in Acute Coronary Syndrome: Implications for Plaque Erosion. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(13):1490-503.
10. Leocadio P, Menta P, Dias M, Fraga J, Goulart A, Santos I, et al. Níveis elevados de nitrina e IL-1B em mulheres idosas com SCA: pior prognóstico no acompanhamento de dois anos. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 114(3):507-514
11. Liu T, Han C, Sun L, Ding Z, Shi F, Wang R, et al. Association between new circulating proinflammatory and anti-inflammatory adipocytokines with coronary artery disease. *Coron Artery Dis*. 2019;30(7):528-35.
12. Schofer N, Ludwig S, Rübsamen N, Schnabel R, Lackner KJ, Ruprecht HJ, et al. Prognostic impact of Interleukin-1 receptor antagonist in patients with documented coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2018;257:24-9.



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

Análise de Escores de Risco para Predição de Mortalidade em Pacientes Submetidos à Cirurgia Cardíaca por Endocardite

Analysis of Risk Scores to Predict Mortality in Patients Undergoing Cardiac Surgery for Endocarditis

Fernando Pivatto Júnior,¹ Clarissa Carmona de Azevedo Bellagamba,¹ Eduardo Gatti Pianca,¹ Fernando Schmidt Fernandes,¹ Maurício Butzke,¹ Stefano Boemler Busato,¹ Miguel Gus¹

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

Resumo

Fundamento: Escores de risco estão disponíveis para uso na prática clínica diária, mas saber qual deles escolher é ainda incerto.

Objetivos: Avaliar o EuroSCORE logístico, o EuroSCORE II e os escores específicos para endocardite infecciosa STS-IE, PALSUSE, AEPEI, EndoSCORE e RISK-E na predição de mortalidade hospitalar de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca por endocardite ativa em um hospital terciário de ensino do sul do Brasil.

Métodos: Estudo de coorte retrospectivo incluindo todos os pacientes com idade ≥ 18 anos submetidos à cirurgia cardíaca por endocardite ativa no centro do estudo entre 2007 e 2016. Foram realizadas análises de calibração (razão de mortalidade observada/esperada, O/E) e de discriminação (área sob a curva ROC, ASC), sendo a comparação das ASC realizada pelo teste de DeLong. $P < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo

Resultados: Foram incluídos 107 pacientes, sendo a mortalidade hospitalar de 29,0% (IC95%: 20.4-37.6%). A melhor razão de mortalidade O/E foi obtida pelo escore PALSUSE (1,01, IC95%: 0,70-1,42), seguido pelo EuroSCORE logístico (1,3, IC95%: 0,92-1,87). O EuroSCORE logístico apresentou o maior poder discriminatório (ASC 0,77), significativamente superior ao EuroSCORE II ($p = 0,03$), STS-IE ($p = 0,03$), PALSUSE ($p = 0,03$), AEPEI ($p = 0,03$) e RISK-E ($p = 0,02$).

Conclusões: Apesar da disponibilidade dos recentes escores específicos, o EuroSCORE logístico foi o melhor preditor de mortalidade em nossa coorte, considerando-se análise de calibração (mortalidade O/E: 1,3) e de discriminação (ASC 0,77). A validação local dos escores específicos é necessária para uma melhor avaliação do risco cirúrgico. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(3):518-524)

Palavras-chave: Procedimentos Cirúrgicos Cardiovasculares/mortalidade; Endocardite/complicações; Mortalidade Hospitalar; Medição de Risco.

Abstract

Background: Risk scores are available for use in daily clinical practice, but knowing which one to choose is still fraught with uncertainty.

Objectives: To assess the logistic EuroSCORE, EuroSCORE II, and the infective endocarditis (IE)-specific scores STS-IE, PALSUSE, AEPEI, EndoSCORE and RISK-E, as predictors of hospital mortality in patients undergoing cardiac surgery for active IE at a tertiary teaching hospital in Southern Brazil.

Methods: Retrospective cohort study including all patients aged ≥ 18 years who underwent cardiac surgery for active IE at the study facility from 2007-2016. The scores were assessed by calibration evaluation (observed/expected [O/E] mortality ratio) and discrimination (area under the ROC curve [AUC]). Comparison of AUC was performed by the DeLong test. A $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: A total of 107 patients were included. Overall hospital mortality was 29.0% (95%CI: 20.4-37.6%). The best O/E mortality ratio was achieved by the PALSUSE score (1.01, 95%CI: 0.70-1.42), followed by the logistic EuroSCORE (1.3, 95%CI: 0.92-1.87). The logistic EuroSCORE had the highest discriminatory power (AUC 0.77), which was significantly superior to EuroSCORE II ($p = 0.03$), STS-IE ($p = 0.03$), PALSUSE ($p = 0.03$), AEPEI ($p = 0.03$), and RISK-E ($p = 0.02$).

Conclusions: Despite the availability of recent IE-specific scores, and considering the trade-off between the indexes, the logistic EuroSCORE seemed to be the best predictor of mortality risk in our cohort, taking calibration (O/E mortality ratio: 1.3) and discrimination (AUC 0.77) into account. Local validation of IE-specific scores is needed to better assess preoperative surgical risk. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(3):518-524)

Keywords: Cardiovascular Surgical Procedures/mortality; Endocarditis/complications; Hospital Mortality; Risk Assessment.

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

Correspondência: Fernando Pivatto Júnior •

Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Rua Ramiro Barcelos, 2350. CEP 90035-903, Porto Alegre, RS – Brasil

E-mail: fpivatto@gmail.com

Artigo recebido em 22/01/2019, revisado em 19/04/2019, aceito em 03/06/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190050>

Introdução

Apesar dos avanços no tratamento, a endocardite infecciosa (EI) está associada a morbidade e mortalidade significativas.¹ A correção cirúrgica da EI ativa está associada à maior taxa de mortalidade dentre todas as doenças valvares, com taxas globais de mortalidade hospitalar acima de 20%.²

A cirurgia é atualmente realizada em 50 a 60% dos pacientes com EI.³ As indicações são: insuficiência cardíaca (geralmente relacionada à disfunção valvar), infecção não controlada (geralmente associada à extensão perivalvular e a defeitos de condução atrioventricular), e prevenção da embolia sistêmica.⁴ Embora essas indicações sejam claras, a sua aplicação prática baseia-se em grande parte na condição clínica, nas comorbidades, e no risco operatório do paciente.⁵

Modelos de predição de risco para cirurgia cardíaca vêm sendo desenvolvidos para fornecer informações acerca dos riscos tanto para os médicos quanto para os pacientes, bem como para guiar a tomada de decisão.⁶ A avaliação do risco cirúrgico ajuda a medir a qualidade do serviço de saúde, e o perfil de risco é essencial para diferenciar os pacientes de acordo com a gravidade da condição de saúde. Do mesmo modo, conhecer o risco do paciente pode permitir a implementação de estratégias individualizadas, visando prevenir complicações.⁷ Embora haja escores de risco disponíveis para uso na prática clínica diária, ainda há muita incerteza sobre qual deles escolher. Nesse contexto, o objetivo deste estudo foi avaliar o EuroSCORE logístico,⁸ o EuroSCORE II⁹ e escores específicos para a EI, STS-IE,² PALSUSE,¹⁰ AEPEI,¹¹ EndoSCORE⁷ e RISK-E,¹² como preditores de mortalidade hospitalar em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca em razão de EI ativa, em um hospital universitário terciário da região sul do Brasil.

Métodos

Este estudo de coorte retrospectivo incluiu todos os pacientes com ≥ 18 anos de idade que foram submetidos à cirurgia cardíaca em razão de EI ativa, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), de 2007 a 2016. Apenas pacientes com EI definitiva diagnosticada com base nos critérios de Duke modificados¹³ foram incluídos. Os pacientes foram identificados através dos agendamentos cirúrgicos e da busca por palavras-chave no sistema eletrônico de registros médicos do HCPA. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição (protocolo nº 16-0632).

O risco cirúrgico pré-operatório foi calculado através da média do EuroSCORE⁸ logístico e do EuroSCORE II,⁹ além dos escores específicos STS-IE,² PALSUSE,¹⁰ AEPEI,¹¹ EndoSCORE⁷ e RISK-E¹² (Tabela 1). A mortalidade durante a internação, independente do tempo de permanência, foi definida como mortalidade hospitalar. O clearance de creatinina (CC) foi estimado através da fórmula de Cockcroft-Gault.¹⁴

A insuficiência renal aguda foi definida como qualquer um dos seguintes critérios: aumento \geq a 0,3 mg/dL da creatinina em 48 horas ou aumento de $\geq 1,5$ vezes da creatinina em relação ao valor basal, conhecido ou que se presume nos 7 dias anteriores; volume urinário

$< 0,5$ mL/kg/h em 6 horas.¹⁵ O estado crítico no pré-operatório foi definido como a presença de qualquer uma das características a seguir durante a mesma internação hospitalar que a da cirurgia: taquicardia/fibrilação ventricular ou morte súbita recuperada; massagem cardíaca; ventilação mecânica antes da sala anestésica; administração de inotrópicos; uso de balão de contrapulsão/dispositivo de assistência ventricular antes da sala anestésica ou insuficiência renal aguda (anúria ou oligúria < 10 mL/h).⁹ A EI ativa (ainda com tratamento antibiótico no momento da cirurgia), doença pulmonar crônica, arteriopatias extracardíacas, mobilidade reduzida (comprometimento grave de mobilidade secundária à disfunção neuromúsculo-esquelética), infarto do miocárdio recente (≤ 90 dias), hipertensão arterial pulmonar grave (pressão arterial pulmonar sistólica > 55 mmHg), disfunção renal grave (ClCr < 50 mL/min), e urgência de cirurgia também foram definidas conforme o EuroSCORE II.⁹

Análise Estatística

Os dados foram coletados diretamente dos prontuários eletrônicos dos pacientes e analisados utilizando os softwares IBM SPSS 21.0, MedCalc 12.5 e OpenEpi 3.01.¹⁶ Os dados qualitativos foram exibidos por meio de frequência absoluta e relativa; média (desvio padrão) ou mediana (intervalo interquartil) foram utilizadas para as análises quantitativas. A normalidade da distribuição de cada variável foi avaliada por meio do teste Shapiro-Wilk. A calibração (expressa pela razão entre a mortalidade observada e a esperada [O/E], isto é, a razão de mortalidade padronizada [RMP]) e a capacidade discriminatória (expressa pela área sob a curva ROC [ASC]) dos escores foi avaliada. Para calcular a RPM com intervalo de confiança (IC) de 95%, utilizamos o teste exato de Mid-p modificado por Miettinen. A comparação da ASC foi realizada pelo teste de DeLong. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

Resultados

Durante o período estudado, foram incluídos 107 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca na instituição durante a fase aguda da EI. A idade média dos pacientes foi de $58,1 \pm 14,5$ anos, sendo 24,3% mulheres. A EI aórtica isolada foi a forma predominante de EI (43,9%). As características dos pacientes e os detalhes cirúrgicos estão descritos na Tabela 2.

O tamanho mediano das vegetações foi de 14,0 mm (9,25-18,0). Trinta e um pacientes (29,0%) apresentaram pelo menos 1 evento embólico, diagnosticado com base nos sintomas ou incidentalmente: 13 (12,1%) para o sistema nervoso central e 11 (10,3%) para o baço. Vinte e dois (20,6%) estavam em diálise no pré-operatório: 14 (13,1%) devido à doença renal crônica, 6 (5,6%) devido à insuficiência renal aguda, e 2 (1,9%) devido à doença renal crônica agudizada.

A cirurgia foi realizada com um tempo médio de 12,5 (6,0-22,25) dias do início da antibioticoterapia. A principal indicação para cirurgia foi insuficiência cardíaca (76,6%). O procedimento mais frequentemente realizado foi a troca valvar aórtica mecânica ($n = 26$; 24,3%), seguida da troca

Tabela 1 – Escores específicos para endocardite infecciosa analisados no presente estudo

ESCORES NÃO ESPECÍFICOS				
EuroSCORE, 1999 ⁸		EuroSCORE II, 2012 ⁹		
Endocardite ativa		Endocardite ativa		
Idade		Idade		
Estado crítico no pré-operatório		Angina CCS classe 4		
Cr sérica > 200 µmol/L		Doença pulmonar crônica		
Arteriopatia extracardíaca		Estado crítico no pré-operatório		
Sexo feminino		Arteriopatia extracardíaca		
FEVE		Sexo feminino		
Disfunção neurológica		DMID		
Cirurgia não coronariana		FEVE		
Doença pulmonar		Classe funcional (NYHA)		
Cirurgia cardíaca prévia		Mobilidade reduzida		
IAM recente		Cirurgia cardíaca prévia		
PSAP > 60 mmHg		IAM recente		
Cirurgia na aorta torácica		Disfunção renal		
Angina instável		PSAP		
Urgência		Cirurgia na aorta torácica		
Ruptura do septo ventricular		Urgência		
		Procedimento realizado		
ESCORES ESPECÍFICOS PARA EI				
STS-IE, 2011 ²	PALSUSE, 2014 ¹⁰	AEPEI, 2017 ¹¹	EndoSCORE, 2017 ¹²	RISK-E, 2017 ¹³
Endocardite ativa	EI de valva protética	IMC > 27Kg/m ²	Idade	Insuficiência renal aguda
Arritmia*	Idade	Estado crítico no pré-operatório	DPOC	Idade
Choque cardiogênico	Grande destruição intracardíaca [†]	eTFG < 50mL/min	Cr sérica ≥ 2mg/dL	Choque cardiogênico
Doença pulmonar crônica	Staphylococcus spp.	Classe Funcional IV (NYHA)	Sexo feminino	Complicações perianulares [‡]
Hipertensão sistêmica	Cirurgia urgente	PSAP > 55 mmHg	FEVE	EI de valva protética
DMID/DMNID	Sexo (feminino)		Número de valvas/próteses tratadas	Choque séptico
Procedimento valvar múltiplo	EuroSCORE ≥ 10%		Microorganismo isolado na hemocultura	Trombocitopenia [§]
Inotrópicos ou BIA no pré-operatório			Presença de abscesso	Microorganismo virulento
CRM prévia				
Cirurgia valvar prévia				
Insuficiência Renal (HD) ou Cr sérica > 2 mg/dL				
Urgência				

*Taquicardia ventricular sustentada, fibrilação ventricular, fibrilação atrial, flutter atrial ou bloqueio atrioventricular de terceiro grau. [†]Abscessos ou outros achados ecocardiográficos sugestivos de infecção invasiva (comunicação entre câmaras, dissecação da parede ou extensa deiscência da válvula). [‡]Abscesso, pseudoaneurisma, fistula ou deiscência protética.

[§] < 150.000 plaquetas/mm³. //Staphylococcus aureus ou fungos. IMC: índice de massa corporal; CRM: cirurgia de revascularização miocárdica; CCS: Canadian Cardiovascular Society; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; Cr: creatinina; eTFG: estimativa da taxa de filtração glomerular; HD: hemodiálise; DMID: diabetes mellitus insulino-dependente; DMNID: Diabetes mellitus não insulino-dependente; EI: endocardite infecciosa; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IAM: infarto agudo do miocárdio; NYHA: New York Heart Association; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar.

Tabela 2 – Características dos pacientes e variáveis cirúrgicas

VARIÁVEL	n = 107
Idade (anos)	58,1±14,5
Sexo feminino	26 (24,3)
Hipertensão arterial sistêmica	60 (56,1)
Classe funcional III/IV (NYHA)	53 (49,5)
Abscesso valvar	40 (37,4)
Cirurgia cardíaca prévia	35 (32,7)
Doença valvar degenerativa	31 (29,0)
HAP grave	31 (29,0)
Endocardite protética	31 (29,0)
Insuficiência renal aguda	30 (28,0)
Disfunção renal grave*	25 (26,0)
Diálise	22 (20,6)
Trombocitopenia	20 (18,7)
Estado crítico no pré-operatório	19 (17,8)
FEVE ≤ 50%	17 (15,9)
DMID	14 (13,1)
Endocardite infecciosa prévia	11 (10,3)
Valvulopatia reumática	10 (9,3)
Válvula aórtica bicúspide	8 (7,5)
Arteriopatia extracardíaca	8 (7,5)
IAM prévio	8 (7,5)
Doença pulmonar crônica	7 (6,5)
Mobilidade reduzida	7 (6,5)
IAM recente	3 (2,8)
Angina CCS classe 4	1 (0,9)
Localização da endocardite infecciosa	
Valva aórtica	47 (43,9)
Valva mitral	35 (32,7)
Valvas aórtica + mitral	20 (18,7)
Valva tricúspide	4 (3,7)
Valvas tricúspide + mitral	1 (0,9)
Microrganismo causador identificado	
<i>Streptococcus viridans</i>	19 (17,8)
<i>Enterococcus sp.</i>	10 (9,3)
<i>Staphylococcus aureus</i>	9 (8,4)
Magnitude da intervenção	
Outra que não CRM isolada	81 (75,7)
Dois procedimentos	25 (23,4)
Três procedimentos	1 (0,9)
Urgência	
Urgente	98 (91,6)
Emergente	9 (8,4)
CRM associada	8 (7,5)
Tempo de circulação extracorpórea (min)	84,0 (65,0-110,0)
Tempo de isquemia (min)	65,0 (51,0-84,0)

CRM: cirurgia de revascularização do miocárdio; CCS: Canadian Cardiovascular Society; DMID: diabetes mellitus insulino-dependente; NYHA: New York Heart Association; HAP: hipertensão arterial pulmonar; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IAM: infarto agudo do miocárdio. *Excluímos pacientes submetidos à hemodiálise no pré-operatório (n = 22; 20,6%) e aqueles cujos dados de peso corporal não estavam disponíveis (n = 11; 10,3%), o que tornou impossível calcular o clearance de creatinina. Dados expressos como média ± desvio padrão, n (%), ou mediana (intervalo interquartil).

valvar aórtica biológica (n = 22; 20,6%) e da troca valvar mitral biológica (n = 22; 20,6%).

A mortalidade hospitalar global foi de 29,0% (IC95%: 20,4-37,6%). Houve uma grande variação na mortalidade esperada dentre os escores, de 10,0% no EndoSCORE a 28,6% no escore PALSUSE (Figura 1). A melhor razão de mortalidade O/E foi obtida pelo escore PALSUSE (1,01; IC95%: 0,70-1,42; p=0,919), seguido pelo EuroSCORE logístico (1,3; IC95%: 0,92-1,87; p=0,123), conforme mostrado na Tabela 3. Todos os outros escores subestimaram significativamente a mortalidade hospitalar.

O EuroSCORE logístico teve o maior poder discriminatório (ASC: 0,77), como pode ser visto na Tabela 3, sendo significativamente superior ao do EuroSCORE II (p = 0,03), STS-IE (p = 0,03), PALSUSE (p = 0,03), AEPEI (p = 0,03), e RISK-E (p = 0,02), embora não significativamente quando comparado com o EndoSCORE (p = 0,90). Todas as outras comparações foram não significativas, exceto EndoSCORE vs. AEPEI (p = 0,03).

Discussão

Nesta coorte de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca devido a EI, a melhor razão de mortalidade O/E e poder discriminatório foram obtidos pelo escore PALSUSE (1,01) e pelo EuroSCORE (ASC: 0,77), respectivamente. O EuroSCORE logístico, que apresentou a segunda melhor razão O/E (1,3), apresentou poder discriminatório significativamente melhor do que o escore PALSUSE (ASC: 0,68; p=0,03).

A ASC, também conhecida como estatística C ou índice C, é um marcador de precisão diagnóstica global¹⁷ e uma medida efetiva e combinada de sensibilidade e especificidade.¹⁸ O poder discriminatório é considerado excelente se > 0,80, muito bom se > 0,75, e bom (aceitável) se > 0,70. Além disso, avaliamos a calibração utilizando a razão de mortalidade O/E. Idealmente, essa razão é 1, isto é, a mortalidade observada é igual à mortalidade esperada, indicando um modelo preditivo perfeitamente calibrado. Um valor de O/E > 1 significa que o modelo subestimou a mortalidade, ao passo que um valor < 1 significa que o modelo superestimou a mortalidade. Se o IC de 95% para a razão de mortalidade O/E cruza 1, o modelo está bem calibrado.¹⁹ Contudo, é possível que um modelo de risco tenha boa calibração, mas pouca discriminação, e vice-versa. A discriminação é mais importante que a calibração; um modelo pode ser recalibrado ou reajustado conforme a prática for aprimorada, porém se o modelo for construído levando em conta fatores de risco incorretos, sua discriminação não poderá ser melhorada.²⁰ Embora o EndoSCORE não tenha apresentado um poder discriminatório significativamente pior quando comparado com o EuroSCORE logístico, ele subestimou significativamente a mortalidade hospitalar; desse modo, a realização de ajustes seria necessária. Na nossa coorte, o EuroSCORE logístico demonstrou ser o melhor preditor de risco de mortalidade.

O microrganismo causador foi identificado em apenas 67,3% dos casos nesta coorte, diferentemente das coortes de validação dos escores específicos para EI, nas quais a taxa de detecção foi de 81,0-86,6%.¹⁰⁻¹² De modo semelhante, o *Staphylococcus aureus*, que causa uma infecção agressiva e,

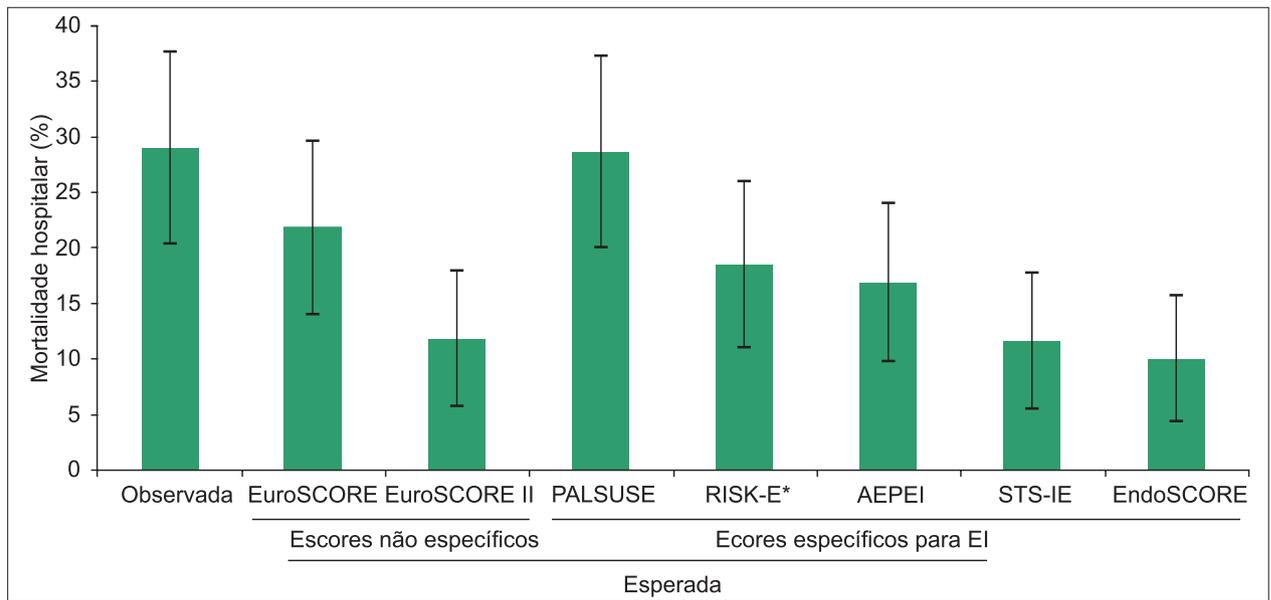


Figura 1 – Mortalidade hospitalar observada e esperada de acordo com os escores. *A mortalidade observada foi de 29,0%, exceto para o RISK-E, que foi de 28,4% (5 casos de endocardite infecciosa pulmonar/tricúspide foram excluídos, uma vez que eles não estão incluídos na análise desse escore). As barras de erro indicam intervalo de confiança de 95%.

Tabela 3 – Razão de mortalidade observada/esperada e análise da curva ROC para os escores estudados

ESCORE	MORTALIDADE O/E *	IC95%	p	ASC	IC95%	p
ESCORES NÃO ESPECÍFICOS PARA EI						
EuroSCORE logístico	1,33	0,92-1,87	0,123	0,77	0,66-0,87	< 0,001
EuroSCORE II	2,46	1,70-3,45	< 0,001	0,69	0,58-0,80	0,002
ESCORES ESPECÍFICOS PARA EI						
STS-IE	2,50	1,73-3,50	< 0,001	0,67	0,56-0,79	0,005
PALSUSE	1,01	0,70-1,42	0,919	0,68	0,57-0,79	0,003
RISK-E	1,53	1,05-2,18	0,029	0,71	0,60-0,81	0,001
AEPEI	1,71	1,18-2,40	0,006	0,65	0,53-0,77	0,017
EndoSCORE	2,90	2,00-4,06	< 0,001	0,76	0,66-0,86	< 0,001

*A mortalidade observada foi de 29,0%, exceto para o RISK-E, que foi de 28,4% (5 casos de endocardite infecciosa pulmonar/tricúspide foram excluídos, uma vez que eles não estão incluídos na análise desse escore). O/E: observada/esperada; ASC: área sob a curva; IC: intervalo de confiança; EI: endocardite infecciosa.

muitas vezes, fatal,²¹ foi o microrganismo causador em apenas 8,4% dos casos, ao passo que, nas coortes de validação, esse percentual variou de 17,5 a 19,9%.^{11,12} Esses dois fatores provavelmente explicam, ao menos em parte, a baixa precisão dos escores específicos para EI na nossa coorte. O mesmo ocorreu com outros itens incluídos nos escores específicos, tais como a classe funcional IV da NYHA no escore AEPEI¹⁰ (37,7 vs. 20,6%), FEVE ≤ 50% no EndoSCORE⁷ (35,9 vs. 15,9%), choque cardiogênico e trombocitopenia no RISK-E¹² (17,9 e 29,2% no estudo original vs. 11,2 e 18,7% neste estudo, respectivamente); embora fortemente associados com a mortalidade, esses fatores não foram significativamente predominantes na nossa coorte.

O EuroSCORE II, o mais comumente utilizado para avaliação do risco pré-operatório na prática clínica atual, subestimou em 2,5 vezes a mortalidade observada e teve baixo poder discriminatório (ASC: 0,69). A coorte original do estudo EuroSCORE II tinha uma porcentagem muito baixa de pacientes com EI ativa (2,2%);⁹ consequentemente, é difícil generalizar os resultados do EuroSCORE II para as populações com EI. Em uma análise de 149 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca em razão de EI ativa em dois centros de referência franceses, Patrat-Delon et al.,⁶ observaram que, apesar de o EuroSCORE II ter bom poder discriminatório (ASC: 0,78; IC95%: 0,70-0,84), seus resultados deveriam ser interpretados com cautela durante a

fase aguda da EI, porque esse escore subestimou a mortalidade pós-operatória em 5-10% na metade dos pacientes com mortalidade prevista de >10%. No Brasil, Oliveira et al.,²² conduziram o único outro estudo até hoje que avaliou o uso de predição em pacientes com EI ativa submetidos à cirurgia cardíaca. Nesse estudo, que incluiu 88 pacientes, o EuroSCORE II subestimou significativamente a mortalidade hospitalar, com uma razão de mortalidade O/E de 2,31 (IC95%: 1,41-3,58; $p = 0,002$). A análise da curva ROC não foi realizada.

Os pacientes com EI ativa já haviam sido sub-representados na coorte do EuroSCORE,⁸ na qual a EI ativa estava presente em apenas 3,6% de todos os pacientes submetidos à cirurgia valvar. Madeira et al.,²³ em um estudo com 128 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca devido a EI ativa, compararam o EuroSCORE e o EuroSCORE II para predição de mortalidade perioperatória. Eles observaram que o padrão de calibração diferiu entre os dois escores: o EuroSCORE mostrou uma tendência progressiva superestimar, ao passo que o EuroSCORE II tendeu a subestimar a mortalidade. Por outro lado, assim como no presente estudo, Mestres et al.,²⁴ em um estudo com 181 pacientes com EI (93,2% ativa), descreveram bom poder discriminatório (ASC: 0,84) e uma mortalidade esperada (27,1%) muito semelhante àquela da observada (28,8%; razão O/E: 1,1).

A necessidade de uma ferramenta de estratificação específica, útil tanto para a informação pré-operatória ao paciente quanto para a tomada de decisão à beira do leito, surge das peculiaridades da cirurgia da EI em relação à cirurgia cardíaca em geral: os defechos pós-operatórios podem ser influenciados não somente por questões anatômicas ou funcionais cardiovasculares, mas também por fatores microbiológicos e infecciosos sistêmicos.²⁵ Mais recentemente, foram desenvolvidos novos escores de risco específicos para a EI. Eles incorporam alguns fatores específicos da EI (tais como culturas microbiológicas, formação de abscesso e sepse), que são conhecidos preditores independentes de mortalidade. Os escores específicos para EI vêm demonstrando maior precisão na predição de mortalidade do que os escores de risco tradicionais.²⁶

Dentre os escores específicos para EI analisados, apenas o PALSUSE¹⁰ e o RISK-E¹² tinham coortes de derivação limitadas a pacientes com EI ativa. O escore PALSUSE,¹⁰ que incorpora o EuroSCORE na sua composição, foi derivado de um estudo de coorte prospectiva com 437 pacientes que foram submetidos à cirurgia na fase aguda da EI. Os dados foram coletados em 26 hospitais espanhóis. A mortalidade hospitalar foi de 24,3%, variando de 0% em pacientes com um escore de 0 a 45,4% naqueles com um escore ≥ 4 . A ASC foi de 0,84 (IC95%: 0,79-0,88), indicando capacidade discriminatória satisfatória. O RISK-E¹² foi desenvolvido a partir de uma pesquisa realizada em três centros de saúde terciários da Espanha, que buscavam prever a mortalidade hospitalar em 424 pacientes com EI ativa aórtica/mitral submetidos à cirurgia cardíaca. A ASC foi de 0,82 (IC95%: 0,75-0,88). A probabilidade preditiva da mortalidade pós-operatória variou de 3% para um paciente com um escore de 0 a 97% para um paciente com o escore mais alto possível de 68. Uma

comparação das ASCs apresentou desempenho preditivo superior estatisticamente significativo do RISK-E ($p = 0,01$), em relação ao EuroSCORE, EuroSCORE II, ou PALSUSE.

De 2000 a 2015, dados de 2.715 pacientes com endocardite (70,1% ativa) que foram submetidos à cirurgia em 26 centros cirúrgicos cardíacos italianos foram coletados retrospectivamente. Esse amplo estudo⁷ forneceu um modelo de risco logístico para prever a mortalidade precoce (dentro de 30 dias da cirurgia): o EndoSCORE. A ASC foi de 0,84 (IC95%: 0,81-0,86). No nosso estudo, esse escore foi testado para prever o risco de morte durante a internação, independentemente do tempo de permanência hospitalar, e 5 das 31 mortes (16,1%) ocorreram 30 dias após a cirurgia (mortalidade precoce: 24,3%). Essa diferença pareceu ter pouco efeito sobre o desempenho do escore, que igualmente subestimou a mortalidade precoce (razão O/E: 2,4; ASC: 0,77 [IC95%: 0,66-0,88]).

Embora o AEPEI¹¹ seja um escore específico para EI, ele não inclui variáveis específicas de EI no seu modelo final. Ele foi desenvolvido a partir de um estudo prospectivo com 361 pacientes consecutivos que haviam sido submetidos à cirurgia em razão de EI (76,2% ativa) em oito centros cirúrgicos cardíacos europeus. Cinquenta e seis pacientes (15,5%) morreram após a cirurgia, e a ASC foi de 0,78 (IC95%: 0,73-0,82). Na população do estudo, o escore AEPEI teve poder discriminatório equivalente àquele do EuroSCORE II ($p = 0,4$) e mostrou superioridade em relação ao EuroSCORE logístico ($p = 0,0026$) e o escore PALSUSE ($p = 0,047$).

Assim como o escore AEPEI, o STS-IE² não inclui variáveis específicas para EI. Ele foi desenvolvido a partir do banco de dados de cirurgia cardíaca adulta da *Society of Thoracic Surgeons* (STS), que foi estabelecido em 1989, incluindo dados de 3 milhões de procedimentos cardíacos de mais de 90% dos centros cirúrgicos cardíacos da América do Norte. De 2002 a 2008, 19.543 cirurgias foram realizadas em pacientes com EI (51,5% ativa), com uma mortalidade de 8,2%. O STS-IE demonstrou boa capacidade preditiva, com uma ASC de 0,76.

Algumas limitações do nosso estudo devem ser mencionadas. Em primeiro lugar, o desenho retrospectivo pode ter influenciado a qualidade e a consistência dos dados coletados. O tamanho da amostra relativamente pequeno também é uma fonte de preocupação. Finalmente, o fato de o estudo ter sido conduzido em um único centro pode limitar a validade externa dos nossos achados.

Conclusões

Nossos resultados mostraram que, apesar da disponibilidade de escores recentes específicos para EI, e considerando-se o equilíbrio entre os índices, o EuroSCORE logístico pareceu ser o melhor preditor de risco de mortalidade na nossa coorte de pacientes com EI, admitidos durante um período de 10 anos, levando-se em conta a calibração (razão O/E: 1,3) e a capacidade discriminante (ASC: 0,77). Esse achado tem implicações clínicas, já que o EuroSCORE II é o escore mais frequentemente utilizado na avaliação pré-operatória. Faz-se necessária a validação local de escores específicos para avaliar o risco pré-operatório dos pacientes com EI.

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa, análise e interpretação dos dados e redação do manuscrito: Pivatto Júnior F, Gus M; Obtenção de dados: Pivatto Júnior F, Bellagamba CCA, Fernandes FS, Butzke M, Busato SB; Análise estatística e obtenção de financiamento: Pivatto Júnior F; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Pivatto Júnior F, Bellagamba CCA, Pianca EG, Fernandes FS, Butzke M, Busato SB, Gus M.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado pelo Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Vinculação Acadêmica

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

Aprovação Ética e Consentimento Informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre sob o número de protocolo 2016-0632. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013.

Referências

1. Kang DH, Kim YJ, Kim SH, Sun BJ, Kim DH, Yun SC, et al. Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis. *N Engl J Med*. 2012;366:2466-73.
2. Gaca JG, Sheng S, Daneshmand MA, O'Brien S, Rankin JS, Brennan JM, et al. Outcomes for endocarditis surgery in North America: a simplified risk scoring system. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141(1):98-106.e2.
3. Cahill TJ, Baddour LM, Habib G, Hoen B, Salaun E, Pettersson GB, et al. Challenges in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(3):325-44.
4. Que YA, Moreillon P. Infective endocarditis. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8(6):322-36.
5. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongioni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The task force for the management of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015;36(44):3075-128.
6. Patrat-Delon S, Rouxel A, Gacouin A, Revest M, Flécher E, Fouquet O, et al. EuroSCORE II underestimates mortality after cardiac surgery for infective endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;49(3):944-51.
7. Di Mauro M, Dato GMA, Barili F, Gelsomino S, Santè P, Corte AD, et al. A predictive model for early mortality after surgical treatment of heart valve or prosthesis infective endocarditis. *The EndoSCORE*. *Int J Cardiol*. 2017 Aug 15;241:97-102.
8. Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;15(6):816-22.
9. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;41(4):734-44.
10. Martínez-Sellés M, Muñoz P, Arnáiz A, Moreno M, Gálvez J, Rodríguez-Roda J, et al. Valve surgery in active infective endocarditis: a simple score to predict in-hospital prognosis. *Int J Cardiol*. 2014;175(1):133-7.
11. Gatti G, Perrotti A, Obadia J, Duval X, Lung B, Alla F, et al. Simple scoring system to predict in-hospital mortality after surgery for infective endocarditis. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(7):pii:e004806.
12. Olmos C, Vilacosta I, Habib G, Maroto L, Fernández C, López J, et al. Risk score for cardiac surgery in active left-sided infective endocarditis. *Heart*. 2017;103(18):1435-42.
13. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Ryan T, et al. Proposed modifications to the Duke Criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2000;30(4):633-8.
14. Cockcroft DW, Gault H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.
15. Summary of recommendation statements. *Kidney Int Suppl*. 2013;3(1):5-14.
16. Sullivan KM, Dean AG, Soe MM. OpenEpi: a web-based epidemiologic and statistical calculator for public health. *Public Health Rep*. 2009;124(3):471-4.
17. Søreide K. Receiver-operating characteristic curve analysis in diagnostic, prognostic and predictive biomarker research. *J Clin Pathol*. 2009 Jan;62(1):1-5.
18. Hajian-Tilaki K. Receiver Operating Characteristic (ROC) curve analysis for medical diagnostic test evaluation. *Caspian J Intern Med*. 2013;4(2):627-35.
19. Nežić D, Spasić T, Micović S, Kosević D, Petrović I, Lausević-Vuk L, et al. Consecutive observational study to validate EuroSCORE II performances on a single-center, contemporary cardiac surgical cohort. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016;30(2):345-51.
20. Nashef SAM. Death and quality in cardiac surgery. *J Patient Saf Risk Manag*. 2010;16(4):130-4.
21. Fernández Guerrero ML, González López JJ, Goyenechea A, Fraile J, de Górgolas M. Endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*: a reappraisal of the epidemiologic, clinical, and pathologic manifestations with analysis of factors determining outcome. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88(1):1-22.
22. Oliveira JLR, Santos MAD, Arnoni RT, Ramos A, Togna DD, Ghorayeb SK, et al. Mortality predictors in the surgical treatment of active infective endocarditis. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2018;33(1):32-9.
23. Madeira S, Rodrigues R, Tralhão A, Santos M, Almeida C, Marques M, et al. Assessment of perioperative mortality risk in patients with infective endocarditis undergoing cardiac surgery: performance of the EuroSCORE I and II logistic models. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016;22(2):141-8.
24. Mestres CA, Castro MA, Bernabeu E, Josa M, Cartañá R, Pomar JL, et al. Preoperative risk stratification in infective endocarditis. Does the EuroSCORE model work? Preliminary results. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;32(2):281-5.
25. Della Corte A, Cotrufo M, Carozza A. Endocarditis surgery: need for a specific risk scoring system. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;142(3):721.
26. Varela L, López-Menéndez J, Redondo A, Fajardo ER, Miguelena J, Centella T, et al. Mortality risk prediction in infective endocarditis surgery: reliability analysis of specific scores. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018;53(5):1049-54.



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

Escores Prognósticos de Mortalidade na Cirurgia Cardíaca para Endocardite Infecciosa

Prognostic Scores for Mortality in Cardiac Surgery for Infective Endocarditis

Alexandre Bahia Barreiras Martins¹ e Cristiane da Cruz Lamas^{2,3,4} 

Unidade Cardiointensiva - Clínica São Vicente da Gávea,¹ Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Coordenação de Ensino e Pesquisa - Instituto Nacional de Cardiologia,² Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Escola de Ciências da Saúde - Universidade do Grande Rio (Unigranrio),³ Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Centro Hospitalar - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas - Fiocruz,⁴ Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Análise de Escores de Risco para Predição de Mortalidade em Pacientes Submetidos à Cirurgia Cardíaca por Endocardite

O artigo de Pivatto F Jr et al.,¹ nos permite discutir a importante questão dos escores prognósticos em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca para endocardite infecciosa (EI).¹ O manejo da EI do lado esquerdo geralmente envolve cirurgia durante a admissão índice, e o principal desafio é identificar rápida e corretamente pacientes de alto risco e transferi-los para instituições com uma equipe cirúrgica com experiência em cirurgia de endocardite.

Os escores prognósticos são importantes por várias razões: uma estimativa razoável do risco de morte é importante na tomada de decisão clínica em relação à indicação cirúrgica; a estimativa é necessária para informar os pacientes e suas famílias sobre o risco cirúrgico; a estratificação de risco permite uma comparação razoável dos resultados da cirurgia cardíaca, para que cirurgiões e hospitais que tratam pacientes de alto risco não pareçam ter piores resultados do que outros.² Para que a mortalidade operatória permaneça uma medida válida da qualidade da assistência, ela deve estar relacionada ao perfil de risco dos pacientes submetidos à cirurgia.²

O Euroscore I, publicado em 1999, avaliou 19.030 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca em 8 países da Europa, estudando 97 fatores de risco para óbito, dentre os quais foram selecionados aqueles que significativamente afetaram o prognóstico cirúrgico.² Essas variáveis são apresentadas na Tabela 1. Neste estudo, apenas 30% foram submetidos à cirurgia valvar e o número de indivíduos que apresentou endocardite não é mencionado.²

O Euroscore II, publicado em 2012,³ teve como objetivo atualizar o primeiro modelo, avaliando 22.381 pacientes de 43 países do mundo, incluindo locais fora da Europa, para criar um escore mais confiável, incorporando novas variáveis e ajustando outras (Tabela 1). Nesta época, já se sabia que o Euroscore2 superestimava o risco cirúrgico, pois progresso

técnico em cirurgia cardíaca havia sido alcançado ao longo da década anterior, com uma diminuição da mortalidade ajustada pelo risco. As melhorias no Euroscore foram: clearance de creatinina como uma medida melhor da função renal do que os valores séricos de creatinina; a angina instável definida pelo uso de nitratos intravenosos estava desatualizada; o peso da intervenção não foi avaliado adequadamente no modelo anterior (por exemplo, a troca valvar aórtica com ou sem cirurgia de revascularização do miocárdio concomitante tinha o mesmo peso) e algumas variáveis contínuas, como número de cirurgias cardíacas anteriores e pressões sistólicas da artéria pulmonar, foram tratadas como dicotômicas.³

A curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) dos escores mostrou uma área abaixo da curva (AUC, *area under the curve*) de 0,78 para o Euroscore logístico e aditivo e de 0,80 para o Euroscore II. Uma crítica ao modelo é que, embora países não europeus tenham sido incluídos, a grande maioria dos pacientes era da Espanha, França, Itália e Reino Unido, que contribuíram com 19, 16, 15 e 12 centros, respectivamente.³ Quanto à América Latina, o Brasil contribuiu com dados de 4 centros, Argentina 1 e Uruguai 1. Além disso, o modelo não analisou separadamente a cirurgia valvar. De fato, apenas 2,2% dos pacientes (497 em números absolutos) com EI ativa foram incluídos.⁴ Uma limitação descrita no estudo foi que todos os centros participaram voluntariamente, o que introduz um viés de seleção para os dados.³

Pacientes com EI precisam ser avaliados minuciosamente. Se tomarmos o perfil habitual de um paciente com EI operado no Instituto Nacional de Cardiologia, por exemplo, ele terá uma creatinina sérica acima do normal, com escore de 2 pontos; doença ativa (em tratamento com antibiótico para EI no momento da cirurgia), com escore de 3 pontos e disfunção ventricular esquerda pelo menos moderada, com escore de 1 ponto, ou seja, o Euroscore dele seria de 6 pontos e a mortalidade prevista seria superior a 11%. Não raramente, esse paciente foi submetido a cirurgia cardíaca anterior (já que mais de um terço tem valvopatia reumática e cerca de 10% tiveram EI anterior), o que acrescenta 3 pontos ao escore.⁴⁻⁶ Portanto, o Euroscore I não discrimina bem esse subgrupo de pacientes, pois a maioria provavelmente irá apresentar um escore de 6 ou mais. Patrati-Delon et al.,⁷ estudando 149 pacientes operados devido a EI na França, entre 2002 e 2013, cuja mortalidade hospitalar foi de 21%, chegaram a uma conclusão semelhante em relação ao

Palavras-chave

Endocardite/cirurgia; Mortalidade Hospitalar; Cirurgia Cardíaca/mortalidade; Prognóstico; Indicadores.

Correspondência: Cristiane da Cruz Lamas •

Instituto Nacional de Cardiologia - Coordenação de Ensino e Pesquisa - Rua das Laranjeiras, 374 5º andar. CEP 22240-006, Rio de Janeiro, RJ - Brasil
Email: cristianelamas@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200070>

Tabela 1 – Variáveis incluídas em escores prognósticos de cirurgia cardíaca (Euroscore I e II e STS-IE)

Variáveis	EuroScore I	EuroScore II	STS-IE Score
Idade			
Gênero			
Peso			
Altura			
Índice de Massa Corpórea			
Diabetes Mellitus			
Doença Pulmonar Crônica			
Arteriopatia Extracardiaca			
Doença Arterial Periférica			
Disfunção Neurológica			
Baixa Mobilidade			
Cirurgia cardíaca prévia			
Número de cirurgias prévias			
Cirurgia valvar prévia			
Insuficiência renal em tratamento conservador			
Insuficiência Renal em Hemodiálise			
Creatinina Sérica/ Clearance de Creatinina			
Arritmia			
Hipertensão Arterial Sistêmica			
Endocardite infecciosa em atividade			
Terapia imunossupressora			
Infarto do miocárdio recente			
Choque cardiogênico			
Uso de inotrópicos			
Balão intraaórtico			
Classificação NYHA (New York Heart Association)			
Cirurgia não coronariana			
Angina Instável (CCS IV)			
Estado Crítico Pré-operatório			
Fração de Ejeção do Ventriculo Esquerdo			
Hipertensão Arterial Pulmonar			
Ressuscitação			
Procedimento de urgência			
Peso da Intervenção:			
Procedimento único não coronariano			
2 Procedimentos			
3 Procedimentos			
Ruptura septal pós Infarto do miocárdio			

EuroSCORE II: subestimou a mortalidade em pacientes com mortalidade prevista acima de 10%.⁷

O escore da *Society of Thoracic Surgeons–Infective Endocarditis* (STS-IE), publicado em 2011,⁸ tem suas variáveis mostradas esquematicamente na Tabela 1. No subgrupo de pacientes norte-americanos com EI estudados, dos 13.617 pacientes, apenas pouco mais da metade apresentava endocardite ativa no momento da cirurgia.⁸ A mortalidade geral foi de 8,2%, embora a cirurgia valvar múltipla tivesse uma mortalidade operatória de 13%. As complicações pós-operatórias estavam presentes em mais da metade dos pacientes, sendo as mais comuns a ventilação prolongada em mais de um quarto.

No escore STS-IE, os números variam de 0 a 110 pontos e, de acordo com esse modelo, um paciente com 35 pontos teria um risco operatório de pelo menos 10% de mortalidade.⁸ Embora apenas pacientes com EI tenham sido estudados, esse foi um registro voluntário exclusivamente de hospitais americanos. Características importantes da EI, como microbiologia, discriminação entre válvulas nativas e próteses e presença de complicações intracardíacas (abscesso, fístula) não foram analisadas. Surpreendentemente, 43% dos pacientes foram operados de maneira “eletiva”, o que é um cenário diferente das outras séries.

Embora não sejam específicos para endocardite, o Euroscore e o Euroscore II levam em consideração a endocardite ativa como uma variável importante associada à mortalidade operatória (ver Tabela 1). É importante ressaltar que foram criados vários escores mais específicos para a endocardite, incluindo variáveis com peso significativo em relação à gravidade dessa condição,⁸⁻¹³ mostradas na tabela 1 do artigo de Pivatto Jr F et al.¹ As características específicas da EI são: EI de válvula protética, grande destruição intracardíaca, *Staphylococcus spp.*, patógeno isolado na cultura de amostras de sangue (ou seja, hemoculturas positivas), presença de abscesso, complicações perivalvares, microrganismo virulento; além destes, há bloqueio atrioventricular e microrganismos Gram-negativos não-HACEK (os últimos 2 para o modelo INC-Rio⁴) e envolvimento perivalvar (por exemplo, abscesso anular ou fístula aortocavitária).¹³ Quando agrupados, além do envolvimento da prótese, essencialmente o tipo de microrganismo e a destruição da válvula (bloqueio AV sinalizando abscesso perivalvar) são as características distintivas desses “escores de EI” (ver Tabela 2). Mostramos mais dados sobre os escores estudados por Pivatto Jr F et al.,¹ na Tabela 3 e adicionamos a isso os escores INC-Rio⁴ e DeFeo et al.¹³ A mortalidade e a AUC dos escores, em relação à população estudada, são mostradas (Tabela 3). Vale ressaltar que a mortalidade foi variável nas diferentes séries e a mortalidade em pacientes operados com EI é pelo menos o dobro da observada em outras cirurgias cardíacas (observe as menores taxas de mortalidade para as populações estudadas no Euroscore I e II). O presente estudo não propõe um escore, e foi adicionado à tabela para mostrar a mortalidade em sua série. Neste estudo¹, a melhor taxa de mortalidade O/E foi alcançada pelo escore PALSUSE, seguido pelo EuroSCORE logístico, que demonstrou o maior poder discriminatório

e foi significativamente superior ao EuroSCORE II, STS-IE, PALSUSE, AEPEI, e RISK-E.

Em conclusão, vários grupos estão em busca de um escore adequado para prever a mortalidade em pacientes operados por EI. O Euroscore I e II, amplamente utilizados, e o STS-IE, foram estudados comparativamente aos novos escores propostos, alguns dos quais (por exemplo, PALSUSE) incluíram partes do Euroscore. No Brasil, apenas 2 estudos (o presente, com 107 pacientes, e o de Martins et al.,⁴ com 154) abordaram o desempenho dos escores na EI, ambos com pequeno número. No primeiro, os autores concluíram que, apesar da disponibilidade de escores específicos, o EuroSCORE logístico era o melhor para prever a mortalidade em sua coorte e nenhum escore foi proposto; no segundo, os escores de EI mencionados não foram avaliados (a maioria deles publicada após 2016), mas a sensibilidade e especificidade do Euroscore I foram de 81,5% e 63%; para Euroscore II, 29,6% e 97,6%, e para o STS-IE 7,4% e 98,4%, respectivamente. Os valores da AUC foram de 0,86 (Euroscore I), 0,90 (Euroscore II) e 0,85 (STS-IE). Na análise multivariada, as variáveis consideradas estatisticamente significantes para óbito foram bloqueio AV, choque cardiogênico, diabetes mellitus insulino dependente, microrganismos Gram-negativos não-HACEK e uso de inotrópicos. Estes foram incluídos em um modelo, o INC-Rio,⁴ com sensibilidade calculada de 88,9% e especificidade de 91,8%; a AUC foi de 0,97. Casalino et al.¹⁴ estudaram todos os tipos de cirurgia valvar em 440 pacientes, nos quais a taxa de mortalidade foi de 16,0% (6,0% em cirurgia eletiva e 34,0% em cirurgia de emergência / urgência) e constataram que a AUC foi de 0,76 para o EuroSCORE aditivo e logístico e 0,81 para o EuroSCORE II. Eles concluíram que os modelos de EuroSCORE tinham boa capacidade discriminatória, embora a calibração estivesse comprometida devido à subestimação da mortalidade.

Acreditamos que um estudo multinacional no Brasil seria de suma importância, com maior número de pacientes, para propor e validar um escore, uma vez que os pacientes com EI em nosso país diferem drasticamente daqueles dos países da América do Norte ou da Europa, principalmente devido à alta proporção de valvopatia reumática, EI causada por estreptococos do grupo *viridans*, maior demora no diagnóstico e idade mais jovem.

Agradecimentos

Agradecemos ao Dr. Carlos Rochitte, editor-chefe dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, pela oportunidade de debater endocardite infecciosa nesta conceituada revista, e a nossos colegas do Instituto Nacional de Cardiologia pela parceria na “Equipe de Endocardite” e no Mestrado Profissional em Ciências Cardiovasculares.

Fontes de Financiamento

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ); bolsa Jovem Cientista do Nosso Estado, # E26/202.782/2015).

Tabela 2– Variáveis incluídas em escores prognósticos para mortalidade em cirurgia cardíaca em pacientes com endocardite infecciosa submetidos a troca valvar

Variáveis	PALSUSE2014	AEPEI 2017	INC-Rio 2016	EndoSCORE 2017	RISK-E 2017
Endocardite de valva protética					
Idade					
Grande destruição intracardiaca*					
<i>Staphylococcus</i> spp.					
Cirurgia urgente					
Sexo (feminino)					
EuroScore ≥10					
IMC > 27Kg/m ²					
Estado pré-operatório crítico					
ClearCreat < 50mL/min					
Classe IV NYHA					
PSAP > 55mmHg					
DPOC					
Cr ≥ 2mg/dL					
FEVE					
Número de válvulas/próteses tratadas					
Microrganismo patogênico isolado em hemoculturas					
Presença de abscesso					
Insuficiência renal aguda					
Choque cardiogênico					
Complicações perivalvares [‡]					
Choque séptico					
Trombocitopenia [§]					
Microrganismo virulento [¶]					
BAV					
DMID					
GN não-HACEK					
Uso de Inotrópicos					

*Abscessos ou outros achados de ecocardiografia sugeriram que a infecção foi invasiva (comunicação entre câmaras, dissecação de parede ou grande deiscência valvular). ‡ Abscesso, pseudoaneurisma, fistula ou deiscência protética; § < 150.000 plaquetas/mm³. ¶ *Staphylococcus aureus* ou fungos.

IMC: índice de massa corporal; ClearCreat: clearance de creatinina (taxa de filtração glomerular estimada); NYHA: New York Heart Association; PSAP: pressão sistólica de artéria pulmonar; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; Cr: creatinina sérica; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; BAV: bloqueio atrioventricular; DMID: diabetes mellitus insulino dependente; GN: Gram Negativo; HACEK: *Haemophilus* spp, *Aggregatibacter* spp (anteriormente *Actinobacillus*), *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*.

Tabela 3 – Áreas sob a curva (AUC) dos escores de risco propostos para avaliação de mortalidade em cirurgia cardíaca para endocardite infecciosa

ESCORE	AUC	Mortalidade pós-operatória intra-hospitalar	Avaliou EI separadamente?	N estudado	País	Autor, ano
Logistic EuroSCORE	0,79	4,7%	não	14.799	Países europeus*	Nashef 1999
EuroSCORE II	0,81	3,9%	não	22.381	Países europeus**	Nashef 2012
STS-IE	0,76	8,2%	sim	13.617	EUA	Gaca 2011
"De Feo"***	0,88	9,1%	sim	440	Itália	De Feo 2012
PALSUSE	0,68	24,3%	sim	437	Espanha	Martínez-Sellés 2014
INC-Rio	0,97	17,5%	sim	154	Brasil	Martins 2016
RISK-E	0,82	28,6%	sim	671	França e Espanha	Olmos 2017
AEPEI	0,78	15,5%	sim	361	França e Itália	Gatti 2017
EndoSCORE	0,85	11%	sim	2.715	Itália	Di Mauro 2017
Não foi criado	Não avaliada	29%	sim	107	Brasil	Pivatto Jr F, 2020

AUC: área sob a curva (area under the curve); EI: endocardite infecciosa. *Não está discriminado que países participaram. **A maior parte dos centros de investigação eram da França, Itália e Espanha; países da América do Sul e do Norte, Ásia e África tiveram participação pequena. EUA: Estados Unidos da América. *** Somente pacientes com EI de válvula nativa foram estudados; nenhum nome foi dado ao escore.

Referências

- Pivatto Jr F, Bellagamba CCA, Pianca EG, Fernandes FS, Butzke M, Busato SB et al. Analysis of Risk Scores to Predict Mortality in Patients Undergoing Cardiac Surgery for Endocarditis. *Arq Bras Cardiol.* 2020; 114(3):518-524
- Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentis C, Baudet E, et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;15(6):816-22.
- Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;41(4):734-44.
- Martins ABB. Avaliação do desempenho de escores de prognóstico de cirurgia cardíaca em pacientes submetidos à troca valvar por endocardite infecciosa no Instituto Nacional de Cardiologia, anos de 2006 a 2016. [dissertação]. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Cardiologia; 2016.
- Brandão TJ, Januario-da-Silva CA, Correia MG, Zappa M, Abrantes JA, Dantas AM, et al. Histopathology of valves in infective endocarditis, diagnostic criteria and treatment considerations. *Infection.* 2017;45(2):199-207.
- Monteiro TS, Correia MG, Golebiovski WF, Barbosa GIF, Weksler C, Lamas CC. Asymptomatic and symptomatic embolic events in infective endocarditis: associated factors and clinical impact. *Braz J Infect Dis.* 2017;21(3):240-7.
- Patrat-Delon S, Rouxel A, Gacouin A, Revest M, Flécher E, Fouquet O, et al. EuroSCORE II underestimates mortality after cardiac surgery for infective endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;49(3):944-51.
- Gaca JG, Sheng S, Daneshmand MA, O'Brien S, Rankin JS, Brennan JM, et al. Outcomes for endocarditis surgery in North America: a simplified risk scoring system. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141(1):98-106.
- Martínez-Sellés M, Muñoz P, Arnáiz A, Moreno M, Gálvez J, Rodríguez-Roda J, et al. Valve surgery in active infective endocarditis: a simple score to predict in-hospital prognosis. *Int J Cardiol.* 2014;175(1):133-7.
- Gatti C, Perrotti A, Obadia J, Duval X, lung B, Alla F, et al. Simple scoring system to predict in hospital mortality after surgery for infective endocarditis. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(7):pii:e004806.
- Di Mauro M, Dato GMA, Barili F, Gelsomino S, Santè P, Corte AD, et al. Corrigendum to "A predictive model for early mortality after surgical treatment of heart valve or prosthesis infective endocarditis. The EndoSCORE". *Int J Cardiol.* 2018 May 1;258:337.
- Olmos C, Vilacosta I, Habib G, Maroto L, Fernández C, López J, et al. Risk score for cardiac surgery in active left-sided infective endocarditis. *Heart.* 2017;103(18):1435-42.
- De Feo M, Cotrufo M, Carozza A, De Santo LS, Amendolara F, Giordano S, et al. The need for a specific risk prediction system in native valve infective endocarditis surgery. *ScientificWorldJournal.* 2012;2012:307571.
- Casalino R, Tarasoutchi F, Spina G, Katz M, Bacelar A, Sampaio R, et al. EuroSCORE models in a cohort of patients with valvular heart disease and a high prevalence of rheumatic fever submitted to surgical procedures. *PLoS One.* 2015;10(2):e0118357.



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

Os Percentis e Pontos de Corte da Circunferência Abdominal para Obesidade em uma Ampla Amostra de Estudantes de 6 a 10 Anos de Idade do Estado de São Paulo, Brasil

Waist Circumference Percentiles and Cut-Off Values for Obesity in a Large Sample of Students from 6 To 10 Years Old Of The São Paulo State, Brazil

José Luiz F. Santos,¹ Valentin P. Valério,¹ Rafael N. Fernandes,¹ Lígia Duarte,¹ Antonio C. Assumpção,¹ Jayme Guerreiro,¹ Antonio L. Sickler,¹ Álvaro A. R. Lemos,¹ Jayro G. Goulart Filho,¹ Luiz Antonio Machado Cesar,^{2,1b} Ibraim Masciarelli Pinto,³ Carlos Magalhães,⁴ Maria Fernanda Hussid,^{4,1b} Cleber Camacho,⁴ Alvaro Avezum,¹ Carine T. Sangaleti,^{5,1b} Fernanda Marciano Consolim-Colombo⁶

Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo,¹ São Paulo, SP – Brasil

Instituto do Coração (InCor) – Cardiopneumologia,² São Paulo, SP – Brasil

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Cardiologia,³ São Paulo, SP – Brasil

Universidade Nove de Julho,⁴ São Paulo, SP – Brasil

Universidade Estadual do Centro-Oeste - Enfermagem,⁵ Guarapuava, PR – Brasil

Universidade de São Paulo Faculdade de Medicina Hospital das Clínicas Instituto do Coração,⁶ São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: A prevalência da obesidade vem aumentando sistematicamente na população, inclusive nas crianças e adolescentes, ao redor do mundo.

Objetivos: Descrever curvas percentilicas de referência para a circunferência abdominal (CA) nas crianças brasileiras e fornecer pontos de corte da CA para identificar crianças com risco de obesidade.

Métodos: Um estudo multicêntrico, prospectivo, transversal foi realizado em crianças com idades entre 6 e 10 anos, matriculadas no ensino fundamental de escolas públicas e particulares de 13 cidades do estado de São Paulo. A estatura, o peso e a CA foram medidos em duplicata em 22.000 crianças (11.199 meninos). Para estabelecer o melhor ponto de corte da CA para o diagnóstico da obesidade, foram calculadas curvas ROC com crianças classificadas como com peso normal e obesas, de acordo com as curvas do IMC, estratificadas por gênero e idade, e o índice Youden foi utilizado como a eficácia potencial máxima desse biomarcador. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados: Os valores da CA aumentaram com a idade, tanto nos meninos quanto nas meninas. A prevalência de obesidade em cada grupo variou de 17% (6 anos de idade) a 21,6 % (9 anos de idade), dentre os meninos, e de 14,1% (7 anos de idade) a 17,3 % (9 anos de idade), dentre as meninas. As análises ROC mostraram o percentil 75 como ponto de corte para o risco de obesidade, e o diagnóstico de obesidade está classificado no percentil 85 ou acima.

Conclusão: Curvas de referência da CA específicas para idade e sexo em crianças brasileiras e pontos de corte para o risco de obesidade podem ser usados em triagem nacional e estudos intervencionais para reduzir a carga da obesidade no Brasil. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(3):530-537)

Palavras-chave: Criança; Circunferência Abdominal/fisiologia; Obesidade; Estudantes; Parâmetros; Antropometria.

Abstract

Background: The prevalence of obesity has systematically been increased in the population, including children and adolescents, around the world.

Objectives: To describe reference percentile curves for waist circumference (WC) in Brazilian children and provide cut-off values of WC to identify children at risk for obesity.

Methods: A multicenter, prospective, cross-sectional study was performed with children aged from 6 to 10 years old, enrolled in public and private elementary schools from 13 cities of the São Paulo State. Height, weight, and WC were measured in duplicate in 22,000 children (11,199 boys). To establish the WC best cut-off value for obesity diagnosis, ROC curves with children classified as normal weight and obese were calculated, according to BMI curves, stratified by gender and age, and the Youden Index was utilized as the maximum potential effectiveness of this biomarker. A $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: WC values increased with age in both boys and girls. The prevalence of obesity in each age group varied from 17% (6 years old) to 21.6% (9 years old) among boys, and from 14.1 % (7 years old) to 17.3 % (9 years old) among girls. ROC analyses have shown the 75th percentile as a cut-off for obesity risk, and the diagnosis of obesity is classified on the 85th percentile or more.

Conclusion: Age and gender specific reference curves of WC for Brazilian children and cut-off values for obesity risk may be used for national screening and interventional studies to reduce the obesity burden in Brazil. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(3):530-537)

Keywords: Child; Waist Circumference/physiology; Obesity, Students; Parameters; Anthropometry.

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

Correspondência: Carine Sangaleti •

Universidade Estadual do Centro-Oeste, 03. CEP 85015-430, Guarapuava, PR – Brasil

E-mail: sangaleti@yahoo.com.br

Artigo recebido em 08/02/2019, revisado em 11/05/2019, aceito em 18/06/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190043>

Introdução

A prevalência da obesidade ao redor do mundo, particularmente dentre as crianças, vem aumentando exponencialmente. Durante os últimos 30 anos, várias pesquisas nacionais registraram aumento significativo na prevalência de obesidade e sobrepeso em todas as regiões brasileiras.¹ A obesidade infantil está relacionada ao desenvolvimento da obesidade nos adultos. Além disso, a criança obesa está exposta a maiores riscos de desenvolver o diabetes tipo 2, hipertensão e anormalidades vasculares, que são considerados precursores da aterosclerose na idade adulta. A hipertrofia do ventrículo esquerdo e os problemas renais também têm sido descritos nas crianças obesas.² O aumento da prevalência da obesidade e a forte associação com diversas comorbidades em crianças demonstram a relevância para a saúde pública.³ Consequentemente, é necessário encontrar um parâmetro antropométrico simples que possa ser utilizado para identificar crianças obesas ou com risco de se tornarem obesas, que possa contribuir para o desenvolvimento de ferramentas apropriadas de intervenção voltadas para a melhoria dessa tendência.

As taxas de obesidade e sobrepeso nos grupos populacionais são tipicamente fundamentadas no índice de massa corporal (IMC). Entretanto, o IMC não reflete a composição corporal, oferecendo informações limitadas sobre a adiposidade central ou abdominal. A medição da circunferência abdominal (CA) tem alta sensibilidade e é bastante eficaz na predição de níveis de adiposidade visceral na população pediátrica. De fato, os valores da CA se correlacionam com os distúrbios metabólicos relacionados à obesidade, incluindo a resistência à insulina, a dislipidemia e a hipertensão. Sugeriu-se que a medição da CA poderia substituir o IMC na avaliação de risco para comorbidades relacionadas com a obesidade nas populações jovens.⁴⁻⁷

Já que os valores da CA são influenciados pela idade, sexo, diferenças étnicas e geopolíticas, estudos disponíveis apresentaram a distribuição de percentis da CA em crianças e adolescentes de um grande número de países.⁸⁻²⁹ Tomando isso como base, pretendemos reforçar o conjunto de informações já relatado em alguns estudos nacionais sobre esse assunto,³⁰⁻³⁷ por meio da descrição da distribuição de percentis da CA e do cálculo de pontos de corte da CA capazes de prever a obesidade em uma ampla amostra de crianças, de 6 a 10 anos de idade, no estado de São Paulo. Além disso, comparamos os percentis atuais da CA com dados obtidos a partir de estudos realizados em outros países e de outro estudo brasileiro, que avaliaram população semelhante, em função da idade e do sexo.

Métodos

Desenho e população do estudo

Este é um estudo longitudinal, prospectivo, multicêntrico,, iniciado em março de 2010 e finalizado em julho de 2010. O estudo teve apoio científico da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo (SOCESP), e foi coordenado regionalmente pela SOCESP - unidade regional de Araras, SP.

O presente estudo teve como objetivo incluir pelo menos 30% de crianças de ambos os sexos, com idades entre 6 e

10 anos, matriculadas em escolas públicas e privadas do ensino fundamental de 13 cidades do município de Araras, localizado no estado de São Paulo, Brasil. De acordo com dados da Sinopse Estatística da Educação, fornecidos pelo Instituto Nacional de Estudos e Pesquisas Educacionais Anísio Teixeira (INEP), o número de crianças matriculadas em todas as cidades incluídas no presente estudo era de 63.891, em 2010. Para excluir as crianças que não frequentavam a escola e alunos com necessidades especiais acima de 10 anos de idade (que ultrapassariam a idade limite deste estudo), utilizamos um fator de correção de 10% da amostra total. Assim, a população total estimada de crianças de 6 a 10 anos de idade foi de 57.501 nessas localidades.

As Secretarias de Educação e as escolas municipais e privadas de todos os municípios foram contactadas. O estudo foi realizado em locais nos quais houve aprovação em todas as instâncias: 147 escolas públicas e 14 escolas privadas. A permissão da coordenação das escolas e dos pais para participarem da avaliação foi devidamente assegurada e cada centro participante teve que seguir as diretrizes éticas e de gerenciamento de dados da instituição.

A idade das crianças foi registrada no estudo de Rousham et al.,³⁸ Consequentemente, 15 de junho do ano de nascimento foi considerada a data estimada de nascimento.

Comparação entre as medições antropométricas e percentis da CA

Pesquisadores treinados realizaram as medições de acordo com procedimentos padronizados.

As medições antropométricas foram efetuadas com as crianças vestindo roupas leves e sem sapatos. A estatura e o peso foram mensurados em duplicata por meio de uma balança eletrônica digital, equipada com um estadiômetro portátil, com precisão de 0,1 cm e 0,1 kg, respectivamente. A média das duas medições foi usada para calcular o IMC [IMC = peso (kg)/altura(cm)²]. Os meninos e as meninas foram classificados segundo as faixas de percentis do IMC (as curvas do IMC estabelecidas para cada sexo e idade), utilizando os parâmetros das curvas para a população definidas pelo NCHS-CDC (Centro Nacional de Estatística para a Saúde - Centro para Controle e Prevenção de Doenças - EUA).³⁹

O estado nutricional das crianças foi categorizado de acordo com os percentis do IMC: obesos (IMC > 95%), com sobrepeso (IMC entre 85 e 95) e peso normal (IMC < 85%).

A circunferência abdominal foi aferida em duplicata, na metade da distância entre a última costela e a crista ilíaca superior, com uma fita métrica não-flexível, em posição vertical, com o abdomen relaxado ao final de uma expiração suave.⁴⁰

Para comparar a atual distribuição de percentis da CA, realizamos uma revisão da literatura de estudos de base populacional que haviam avaliado esse parâmetro em um grupo etário semelhante. Para comparações entre os países, utilizamos o percentil 50 da CA em função da idade. Nossos dados também foram comparados com um estudo brasileiro anterior, para identificar tendências nos valores da circunferência abdominal ao longo do tempo.

Análise estatística

Os dados antropométricos da população pediátrica são apresentados como média com desvio padrão (DP), mediana, percentis e valores mínimos e máximos. A correlação linear (coeficiente de correlação de Pearson) ou a correlação não-linear (coeficiente logarítmico, inverso, quadrático, cúbico, composto, de potência, sigmóide, de crescimento e exponencial) foi calculada por regressão. Quando relevante, o coeficiente linear ou não-linear mais alto foi utilizado para determinar o melhor modelo que explicasse o fenômeno. Para estabelecer o melhor ponto de corte da CA para o diagnóstico da obesidade, geramos uma curva ROC com crianças com peso normal e obesas, utilizando os percentis do IMC, estratificadas por sexo e idade, e utilizamos a maior soma de sensibilidade e especificidade para estabelecer o ponto de corte (Índice de Youden).⁴¹ Valores de $p < 0,05$ foram considerados relevantes. Os dados foram analisados usando o software IBM SPSS Statistics versão 23.0 (IBM Inc., Armonk, NY, EUA).

Resultados

Ao todo, 22.000 crianças (11.199 meninos e 10.886 meninas) foram incluídas, o que representa mais de 30% da população estimada, variando de 1.606 a 2.610 meninos e 1.612 a 2.502 meninas, para cada um dos dos cinco períodos de idade de 6 a 10 anos. As características antropométricas basais médias separadas por idade e sexo estão apresentadas na Tabela 1. Observou-se esperado aumento progressivo no peso, estatura, IMC e CA em ambos os sexos de 6 a 10 anos. A prevalência de obesidade em cada faixa etária variou entre um mínimo de 17% (6 anos de idade) e um máximo de 21,6% (9 anos de idade), dentre os meninos, e um mínimo de 14,1% (7 anos de idade) e um máximo de 17,3% (9 anos de idade),

dentre as meninas (Tabela 1). Aproximadamente 30% dos meninos e meninas apresentaram excesso de gordura, e foram classificados como com sobrepeso ou obesos.

A Figura 1 mostra as curvas percentilicas suavizadas da CA (5, 10, 25, 50, 75, 85, 90 e 95) para meninos e meninas.

Analizamos a correlação entre os parâmetros da CA e antropométricos. Houve uma forte correlação entre a CA e o peso ($r^2 = 0,77$, $p < 0,001$) e a CA e o IMC ($r^2 = 0,74$, $p < 0,001$) e uma correlação fraca entre a CA e a estatura ($r^2 = 0,31$, $p < 0,001$).

A distribuição dos valores da CA em percentis de 5 a 95, em função da idade e do sexo, bem como os pontos de corte da CA com mais alta sensibilidade e especificidade, identificados pela curva ROC, podem ser observados na Tabela 2.

Os pontos de corte da CA ficaram ligeiramente abaixo ou na faixa de 75. Assim sendo, para as crianças que tiveram a CA classificada no percentil 75, a presença de sobrepeso ou obesidade deve ser considerada. Além disso, o diagnóstico de obesidade está claramente presente nas crianças com a CA classificada no percentil 85 ou acima.

Neste estudo, dentre as crianças eutróficas, menos de 7% apresentaram valor da CA que indicasse obesidade. Dentre as crianças categorizadas como obesas pelo IMC, quase 90% podem ser caracterizadas como sendo obesas, simplesmente através da mensuração da CA (Tabela 3).

A Figura 2 mostra a representação gráfica dos valores do percentil 50 (cm) da CA estabelecidos no presente estudo juntamente com os valores obtidos de publicações de 12 países diferentes, para meninos (A) e meninas (B), com idades entre 6 e 10 anos. Detectamos que os meninos brasileiros de 6 anos de idade tiveram uma CA semelhante aos meninos mexicanos, a mais alta dentre todos os países. Os meninos brasileiros de

Tabela 1 – Valores médios antropométricos, desvio padrão e prevalência de sobrepeso e obesidade em função da idade e do sexo

Meninos Idade (y)	n	Peso (Kg)	Altura (cm)	IMC (kg/m ²)	CA (cm)	Prevalência de sobrepeso (%)	Prevalência de obesidade (%)
6	1,606	24,5 ± 5,85	1,20 ± 0,06	16,7 ± 2,83	58,8 ± 7,63	11,8	17
7	2,223	26,8 ± 6,76	1,25 ± 0,07	16,9 ± 3,14	60,5 ± 8,37	11,6	18,7
8	2,450	29,5 ± 7,81	1,30 ± 0,07	17,3 ± 3,41	62,1 ± 8,80	12,3	18,8
9	2,610	33,1 ± 9,06	1,35 ± 0,07	17,9 ± 3,70	64,4 ± 10,15	13,0	21,6
10	2,310	36,8 ± 10,37	1,40 ± 0,08	18,4 ± 3,92	67,2 ± 10,54	14,0	20,4
Total	11,199						
Meninas Idade (y)							
6	1,612	24,2 ± 5,85	1,19 ± 0,06	16,7 ± 2,95	59 ± 7,95	13,6	15,0
7	2,236	26,0 ± 6,80	1,23 ± 0,06	16,8 ± 3,15	59,8 ± 8,43	12,2	14,1
8	2,284	29,2 ± 7,85	1,29 ± 0,07	17,2 ± 3,49	61,9 ± 9,16	13,5	16,6
9	2,502	32,8 ± 8,92	1,35 ± 0,07	17,8 ± 3,54	64,1 ± 9,75	15,6	17,3
10	2,252	36,9 ± 9,96	1,41 ± 0,08	18,3 ± 3,76	66,8 ± 10,19	14,8	15,7
Total	10,886						

y: nos de idade

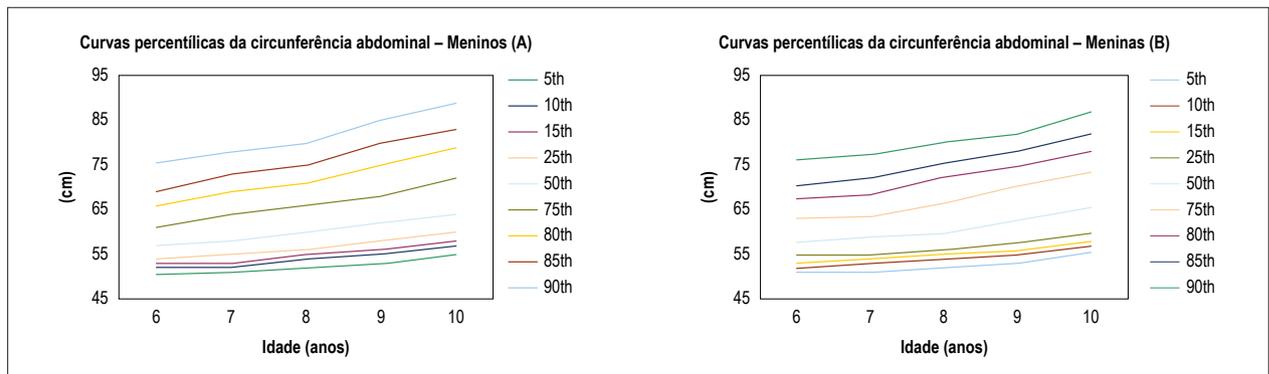


Figura 1 – Curvas percentilicas da CA de crianças brasileiras (6–10 anos de idade). Meninos (A); meninas (B).

Tabela 2 – Distribuição dos percentis e pontos de corte da CA para obesidade em função da idade e do sexo da população estudada

Meninos Idade (y)	Pontos de corte (cm) para obesidade		Percentis da CA							
	5	10	15	25	50	75	85	90	95	
6	61,2	50,5	52,0	53,0	54,0	57,0	61,0	66,0	69,0	75,8
7	63,2	51,0	52,0	53,0	55,0	58,0	64,0	69,0	73,0	78,0
8	64,8	52,0	54,0	55,0	56,0	60,0	66,0	71,0	75,0	80,0
9	67,7	53,0	55,0	56,0	58,0	62,0	68,0	75,0	80,0	85,0
10	70,5	55,0	57,0	58,0	60,0	64,0	72,0	79,0	83,0	89,0
Meninas Idade (y)										
6	62,7	50,0	51,0	52,0	54,0	57,0	62,5	67,0	70,0	76,0
7	64,2	50,0	52,0	53,0	54,0	58,0	63,0	68,0	71,7	77,0
8	64,7	51,0	53,0	54,0	55,2	59,0	66,0	72,0	75,0	80,0
9	69,7	52,0	54,0	55,0	57,0	62,0	70,0	74,5	78,0	82,0
10	72,7	54,5	56,0	57,0	59,0	64,8	73,0	78,0	82,0	87,0

y: anos de idade.

Tabela 3 – Aplicação dos valores de corte da cintura para obesidade na população do estudo classificada pelo IMC como não obesa e obesa, em função da idade e do sexo

Meninos Idade (y)	Crianças não obesas (%)		Crianças obesas (%)	
	≤ Ponto de corte *	> Ponto de corte *	≤ Ponto de corte *	> Ponto de corte *
6	92,9	7,1	11,0	89,0
7	95,7	4,2	8,4	91,6
8	94,1	5,9	9,1	90,9
9	96,7	3,3	12,6	87,4
10	94,2	5,8	10,6	89,4
Meninas Idade (y)				
6	93,1	6,9	9,9	90,1
7	95,4	4,6	4,7	95,3
8	91,5	8,5	4,9	95,1
9	95,8	4,2	11,8	88,2
10	94,6	5,4	12,1	87,9

y: anos de idade; *: valor de ponto de corte da CA pré-determinado para cada idade ou sexo.

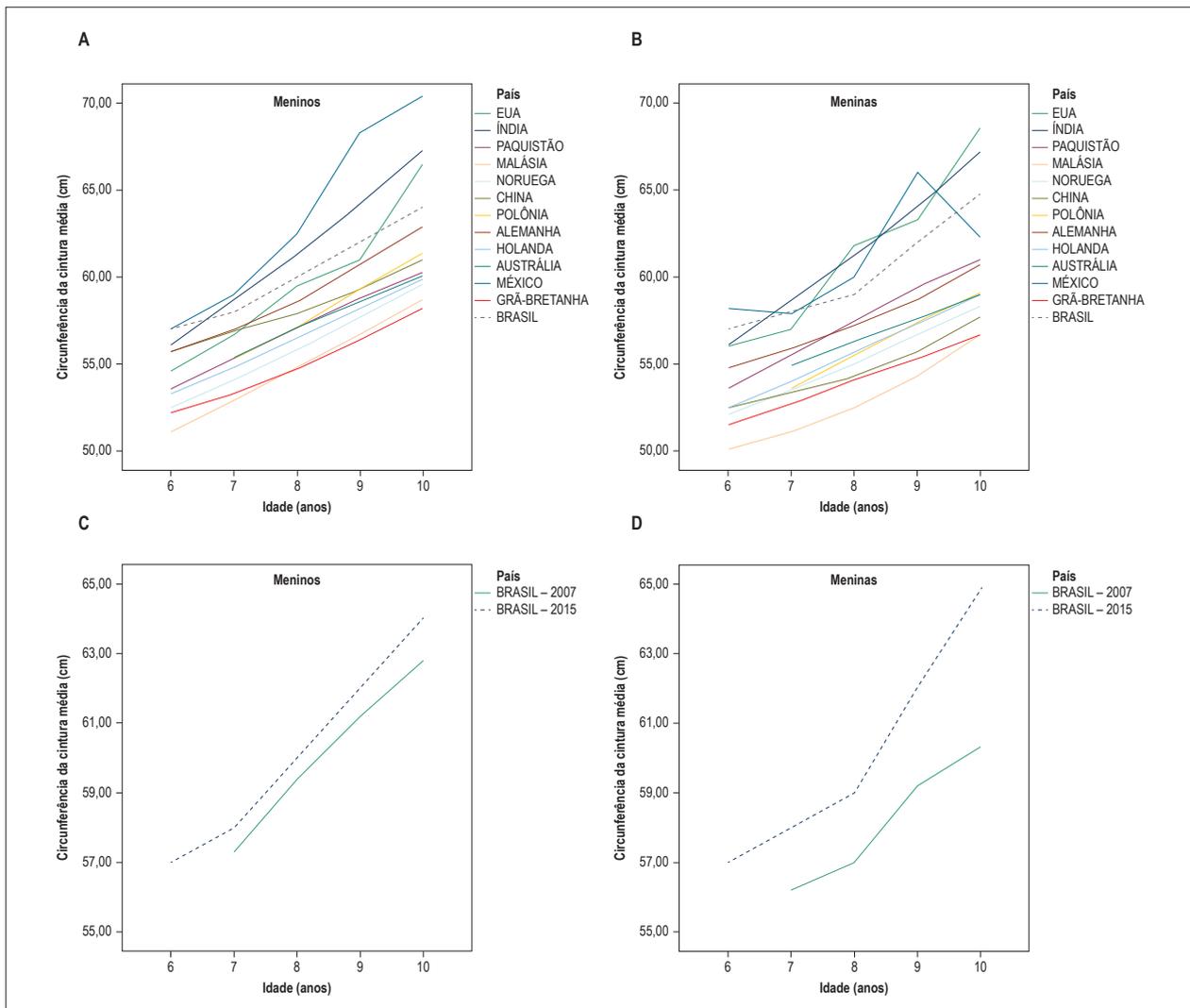


Figura 2 – Comparação entre as curvas da CA (percentil 50) nas crianças de 13 países diferentes. A: Comparação entre meninos de 6 a 10 anos; B: Comparação entre meninas de 6 a 10 anos. C: Comparação entre as curvas da CA (percentil 50) de meninos (C) e meninas (D) das diferentes regiões brasileiras estudadas.

7 a 9 anos de idade apresentaram valores de CA menores do que aqueles observados nos meninos mexicanos e indianos e, aos 10 anos de idade, os valores também foram menores em relação aos meninos dos EUA. As meninas brasileiras de 6, 7 e 10 anos de idade tiveram valores semelhantes ou ligeiramente menores de CA do que aqueles detectados nas meninas mexicanas e indianas, e as meninas de 8 e 9 anos de idade também tiveram valores da CA menores quando comparadas com as meninas mexicanas.

Adicionalmente, a Figura 2 apresenta o percentil 50 dos valores da CA de meninos (C) e meninas (D) brasileiros em um estudo anterior, publicado em 2007. Pode-se observar que as curvas percentílicas atuais (50) nos meninos brasileiros foram mais altas na comparação com os valores de 2007. As curvas percentílicas atuais (50) nas meninas brasileiras são muito mais elevadas do que os valores obtidos em 2007, em torno de 2,0 cm, aos 7 e 8 anos; 2,5 cm, aos 9 anos de idade, chegando a 4,0 cm aos 10 anos.

Discussão

Este estudo apresenta os valores percentílicos específicos da CA, em função da idade e do sexo, em uma amostra ampla e representativa de crianças brasileiras, com idades entre 6 e 10 anos, com base em uma avaliação antropométrica multicêntrica e longitudinal de crianças em idade escolar. Além disso, é o primeiro estudo a propor que os pontos de corte da CA estão associados à obesidade, segundo o IMC de meninos e meninas de 6 a 10 anos de idade. Ademais, nosso estudo demonstrou que, nessa população escolar, a prevalência de excesso de gordura ficou em torno de 30%, com 15% dos meninos e meninas com sobrepeso e outros 15% já considerados obesos. De fato, esses resultados corroboram dados anteriores que indicaram que a obesidade infantil é um problema de saúde cada vez mais sério nacional e mundialmente.⁴²⁻⁴⁴

Esses dados complementam o conjunto já existente de valores de referência da CA obtidos em alguns outros países e aprimoram as capacidades de avaliação da obesidade

infantil, nos mais diversos locais para a assistência à criança. Já que várias ligações podem ser estabelecidas com os valores da circunferência abdominal, tais como depósito de gordura intra-abdominal e fatores de risco cardiovascular nas crianças,⁴⁵⁻⁴⁸ a circunferência abdominal poderia ser adotada como uma medida alternativa ou complementar ao IMC nas crianças. A forte correlação encontrada entre os valores da circunferência e o IMC neste estudo demonstra que tal substituição ou uso adicional é viável.

Além disso, os pontos de corte da CA propostos para a obesidade indicam uma forte aproximação, tanto do peso normal (eutrófico) quanto da obesidade, conforme definidos pela categorização internacional do IMC. Menos de 7% das crianças eutróficas teriam um ponto de corte da CA mais alto, o que indicaria um IMC elevado. Nesses casos, outras explicações potenciais podem estar presentes, tais como excesso de gordura inicial caracterizado por obesidade central ou alterações clínicas adicionais (tais como distúrbios gastrointestinais, dentre outros). Em relação às crianças obesas, quase 87% poderiam ter sido diagnosticadas com obesidade apenas por meio da mensuração da CA. Além disso, a CA é uma ferramenta simples e viável de mensuração, que requer equipamentos de baixo custo e acessíveis, e pouco conhecimento técnico, tornando possível realizar mensurações em períodos programados em todas as escolas. Nossos resultados demonstram que as crianças brasileiras apresentam valores elevados de percentil 50 para a CA, com os resultados dos meninos ocupando aproximadamente o terceiro lugar e, das meninas, o quarto lugar dentre todos os países analisados. Mais importante ainda, entrelaçando os valores de 50% do percentil da CA obtidos em 2007 com os valores atuais, confirmamos o incremento dos valores em todas as idades nos meninos e, com mais intensidade, nas meninas.

Enquanto a Federação Internacional de Diabetes (IDF) sugere que a síndrome metabólica (MetS) não deveria ser diagnosticada em crianças menores de 10 anos, a perda de peso deveria ser considerada para aquelas crianças com obesidade abdominal, conforme medição da circunferência abdominal. A correlação do tecido adiposo visceral e a circunferência abdominal nas crianças foi confirmada e é um preditor importante de resistência à insulina, níveis lipídicos e pressão arterial – todos componentes da MetS.

A definição consensual da IDF de MetS em crianças e adolescentes teve como objetivo definir uma caracterização aceita universalmente para facilitar o diagnóstico da MetS e acelerar as medidas preventivas, antes que a criança ou o adolescente desenvolva diabetes ou doença cardiovascular. A obesidade, especialmente na região abdominal, está associada ao aumento do risco de doença cardiovascular e diabetes tipo 2.⁴⁹

O presente estudo delimitou uma área de 12 cidades do estado de São Paulo. Acreditamos que ele possa ser representativo das crianças em idade escolar de uma grande área do Brasil, uma vez que incluiu o número mais significativo de crianças de escolas particulares e públicas já relatado no Brasil. Além disso, o estado de São Paulo tem um alto grau de miscigenação, e seu interior tem um desenvolvimento socioeconômico comparável com as regiões sul e sudeste e até com muitas áreas mais próximas do centro-oeste.

Como enfatizado em vários relatos, a avaliação dos distúrbios cardiometabólicos nas crianças só é viável mediante a disponibilidade de referências específicas à associação entre idade, sexo e origem étnica e riscos para a saúde. Com uma amostra de 9.713 indivíduos de 2 a 18 anos de idade, incluindo 3.414 afro-americanos, 2.746 euro-americanos, e 3.553 méxico-americanos (MA), Fernandez et al.¹⁴ descreveram e forneceram estimativas de distribuição de curvas percentilicas da CA amplamente utilizadas em diferentes países, o conhecido banco de dados do NHANES. Nos percentis 75 e 90, as meninas MA apresentam o aumento total mais rápido dentre todas as meninas. Em todos os percentis considerados, os indivíduos MA apresentaram a CA total mais elevada e o aumento total da taxa da CA mais rápido com a idade. Esse dado sustenta os percentis da CA elevados dentre as crianças brasileiras e o aumento mais significativo dentre as meninas brasileiras.

Com base em dados robustos coletados, Fernandez et al.¹⁴ enfatizaram que atenção especial deveria ser concentrada nas crianças cujos valores da CA encontram-se no percentil 75 e 90, uma vez que essa redução ajuda a identificar crianças com risco de várias comorbidades e sugerem fortemente ações de prevenção [contra essas situações]. Todos os valores percentilicos encontrados no nosso estudo foram maiores comparados com aqueles descritos por Fernandez et al.,¹⁴ Dentre as crianças alemãs (6-10-meninos e meninas, entre 6 e 10 anos de idade), o percentil 97 da CA estava associado à obesidade abdominal.⁵⁰

Hábitos de estilo de vida saudável, como adesão a uma dieta saudável e prática de atividade física, podem baixar o risco de obesidade e de doenças relacionadas.^{51,52} Os hábitos alimentares e de atividade física de crianças e adolescentes são influenciados por muitos fatores sociais, incluindo a família, a comunidade, a escola, ambientes de cuidado infantil, prestadores de cuidado de saúde, instituições religiosas, agências governamentais, a mídia, as indústrias de bebidas, alimentos e entretenimento.⁵³⁻⁵⁶ As escolas desempenham uma função particularmente crítica para o estabelecimento de um ambiente seguro e acolhedor, com políticas e práticas que incentivem os comportamentos saudáveis. Elas também oferecem oportunidades para os alunos aprenderem e praticarem hábitos alimentares saudáveis e atividade física.⁵⁶ A importância do presente estudo foi fornecer valores representativos da CA das crianças brasileiras que possam ser utilizados como uma ferramenta de avaliação que auxilie no cumprimento das recomendações da saúde pública.

Outra contribuição relevante para o desenvolvimento de dados epidemiológicos nacionais é o Estudo de Riscos Cardiovasculares em Adolescentes (ERICA).⁵⁷ Trata-se de um grande estudo transversal, nos níveis nacional e escolar, que tem como objetivo avaliar a prevalência dos fatores de risco cardiovasculares, incluindo os componentes da síndrome metabólica, em aproximadamente 85.000 alunos, com idades entre 12 e 17 anos. Uma publicação recente do ERICA descreveu a prevalência da síndrome metabólica como algo em torno de 2,6%, e as seguintes combinações de elementos mais comuns, correspondendo a 3/4 das combinações: circunferência abdominal aumentada (CA), níveis baixos de colesterol HDL e pressão arterial alta; seguidas de CA aumentada, níveis baixos de colesterol HDL e níveis elevados de triglicérides; e CA

umentada, níveis baixos de colesterol HDL, níveis elevados de triglicérides, e pressão arterial alta. Consequentemente, os resultados do ERICA reforçam a importância da CA como um potencial indicador de um desordenamento mais global que poderia determinar a síndrome metabólica.

A principal limitação deste estudo é a descrição das curvas percentilicas com base em uma amostra de crianças de apenas um estado, São Paulo, e não derivadas de regiões de todo o Brasil selecionadas aleatoriamente. Esse fato pode restringir a generalização dos resultados para crianças de todo o Brasil. Além disso, para validar os pontos de corte de sobrepeso e obesidade, é necessário testar os respectivos valores em uma coorte diferente de crianças.

Conclusão

As curvas de referência para a CA específicas em função da idade e do sexo nas crianças brasileiras e os pontos de corte para risco de obesidade podem ser utilizados para triagem nacional e estudos intervencionais com vistas a reduzir a carga de obesidade no Brasil.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Santos JLF, Consolim F; Obtenção de dados: Valério VP, Fernandes RN,

Duarte L, Assumpção AC, Guerreiro J, Sickler AL, Lemos AAR, Goulart Filho JG; Análise e interpretação dos dados: Hussid MF, Camacho C, Sangaleti C, Consolim F; Análise estatística: Camacho C; Redação do manuscrito: Camacho C, Sangaleti C, Consolim F; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Santos JLF, Valério VP, Fernandes RN, Cesar LAM, Pinto IM, Magalhães C, Sangaleti C, Consolim F.

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. Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Int J Pediatr Obes.* 2006;1(1):11-25.
2. Doyon A, Schaefer F. The prodromal phase of obesity-related chronic kidney disease: early alterations in cardiovascular and renal function in obese children and adolescents. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(Suppl 4):iv50-7.
3. Lobstein T, Baur L, Uauy R, IASO International Obesity Task Force. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev.* 2004;5(Suppl 1):4-104.
4. Lee S, Bacha F, Gungor N, Arslanian SA. Waist circumference is an independent predictor of insulin resistance in black and white youths. *J Pediatr.* 2006;148(2):188-94.
5. Maffei C, Pietrobelli A, Grezzani A, Provera S, Tato L. Waist circumference and cardiovascular risk factors in prepubertal children. *Obes Res.* 2001;9(3):179-87.
6. Savva SC, Tornaritis M, Savva ME, Kourides Y, Panagi A, Silikiotiou N, et al. Waist circumference and waist-to-height ratio are better predictors of cardiovascular disease risk factors in children than body mass index. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000;24(11):1453-8.
7. Franks PW, Hanson RL, Knowler WC, Sievers ML, Bennett PH, Looker HC. Childhood obesity, other cardiovascular risk factors, and premature death. *N Engl J Med.* 2010;362(6):485-93.
8. Martínez E, Devesa M, Bacallao J, Amador M. Percentiles of the waist-hip ratio in Cuban scholars aged 4.5 to 20.5 years. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1994;18(8):557-60.
9. Zannolli R, Morgese G. Waist percentiles: a simple test for atherogenic disease? *Acta Paediatr.* 1996;85(11):1368-9.
10. Moreno LA, Fleta J, Mur L, Rodríguez G, Sarria A, Bueno M. Waist circumference values in Spanish children—gender related differences. *Eur J Clin Nutr.* 1999;53(6):429-33.
11. McCarthy HD, Jarrett KV, Crawley HF. The development of waist circumference percentiles in British children aged 5.0–16.9 y. *Eur J Clin Nutr.* 2001;55(10):902-7.
12. Savva SC, Kourides Y, Tornaritis M, Epiphaniou-Savva M, Tafouna P, Kafatos A. Reference growth curves for Cypriot children 6 to 17 years of age. *Obes Res.* 2001;9(12):754-62.
13. Katzmarzyk PT. Waist circumference percentiles for Canadian youth 11-18 y of age. *Eur J Clin Nutr.* 2004;58(7):1011-5.
14. Fernández JR, Redden DT, Pietrobelli A, Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr.* 2004;145(4):439-44.
15. Gómez-Díaz RA, Martínez-Hernández AJ, Aguilar-Salinas CA, Violante R, Alarcón ML, Villarruel MJ, et al. Percentile distribution of the waist circumference among Mexican pre-adolescents of a primary school in Mexico City. *Diabetes Obes Metab.* 2005;7(6):716-21.
16. Fredriks AM, van Buuren S, Fekkes M, Verloove-Vanhorick SP, Wit JM. Are age references for waist circumference, hip circumference and waist-hip ratio in Dutch children useful in clinical practice? *Eur J Pediatr.* 2005;164(4):216-22.
17. Eisenmann JC. Waist circumference percentiles for 7- to 15-year-old Australian children. *Acta Paediatr.* 2005;94(9):1182-5.
18. Morimoto A, Nishimura R, Kanda A, Sano H, Matsudaira T, Miyashita Y, et al. Waist circumference estimation from BMI in Japanese children. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;75(1):96-8.
19. Ji CY, Yt Sung R, Ma GS, Ma J, He ZH, Chen TJ. Waist circumference distribution of Chinese school-age children and adolescents. *Biomed Environ Sci.* 2010;23(1):12-20.
20. Kelishadi R, Gouya MM, Ardalan G, Hosseini M, Motaghian M, Delavari A, et al. First reference curves of waist and hip circumferences in an Asian population of youths: CASPIAN study. *J Trop Pediatr.* 2007;53(3):158-64.

21. Hatipoglu N, Mazicioglu MM, Poyrazoglu S, Borlu A, Horoz D, Kurtoglu S. Waist circumference percentiles among Turkish children under the age of 6 years. *Eur J Pediatr*. 2013;172(1):59-69.
22. Schwandt P, Kelishadi R, Haas GM. First reference curves of waist circumference for German children in comparison to international values: the PEP Family Heart Study. *World J Pediatr*. 2008;4(4):259-66.
23. Nawarycz LO, Krzyzaniak A, Stawińska-Witoszyńska B, Krzywińska-Wiewiorowska M, Szilagy-Pagowska I, Kowalska M, et al. Percentile distributions of waist circumference for 7-19-year-old Polish children and adolescents. *Obes Rev*. 2010;11(4):281-8.
24. Mushtaq MU, Gull S, Abdullah HM, Shahid U, Shad MA, Akram J. Waist circumference, waist-hip ratio and waist-height ratio percentiles and central obesity among Pakistani children aged five to twelve years. *BMC Pediatr*. 2011 Nov 21;11:105.
25. Poh BK, Jannah AN, Chong LK, Ruzita AT, Ismail MN, McCarthy D. Waist circumference percentile curves for Malaysian children and adolescents aged 6.0-16.9 years. *Int J Pediatr Obes*. 2011;6(3-4):229-35.
26. Brannsether B, Roelants M, Bjerknes R, Júlíusson PB. Waist circumference and waist-to-height ratio in Norwegian children 4-18 years of age: reference values and cut-off levels. *Acta Paediatr*. 2011;100(12):1576-82.
27. Khadilkar A, Ekbote V, Chiplonkar S, Khadilkar V, Kajale N, Kulkarni S, et al. Waist circumference percentiles in 2-18 year old Indian children. *J Pediatr*. 2014;164(6):1358-62.
28. Mederic M, Paoli M, Zerpa Y, Briceño Y, Gómez-Pérez R, Martínez JL, et al. Reference values of waist circumference and waist/hip ratio in children and adolescents of Mérida, Venezuela: comparison with international references. *Endocrinol Nutr*. 2013;60(5):235-42.
29. Cook S, Auinger P, Huang TT. Growth curves for cardio-metabolic risk factors in children and adolescents. *J Pediatr*. 2009;155(3):S6.e15-26.
30. de Assis MA, Rolland-Cachera MF, de Vasconcelos FA, Bellisle F, Conde W, Calvo MC, et al. Central adiposity in Brazilian school children aged 7-10 years. *Br J Nutr*. 2007;97(4):799-805.
31. Guimarães IC, de Almeida AM, Santos AS, Barbosa DB, Guimarães AC. Blood pressure: effect of body mass index and of waist circumference on adolescents. *Arq Bras Cardiol*. 2008;90(6):393-9.
32. Damasceno MMC, Fragoso LVC, Lima AKG, Lima ACS, Viana PCS. Correlation between body mass index and waist circumference in children. *Acta Paul Enferm*. 2010;23(5):652-7.
33. Sant'Anna MS, Tinoco AL, Rosado LE, Sant'Ana LF, Mello AC, Brito IS, et al. Body fat assessment by bioelectrical impedance and its correlation with different anatomical sites used in the measurement of waist circumference in children. *J Pediatr*. 2009;85(1):61-6.
34. Pinto SL, Silva RCR, Priore SE, Assis AMO, Pinto EJ. Prevalence of pre-hypertension and arterial hypertension and evaluation of associated factors in children and adolescents in public schools in Salvador, Bahia State, Brazil. *Cad Saude Pública*. 2011;27(6):1065-75.
35. Ricardo GD, Gabriel CG, Corso ACT. Anthropometric profile and abdominal adiposity of school children aged between 6 and 10 years in southern Brazil. *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum*. 2012;14(6):636-46.
36. Barbosa Filho VC, Campos W, Fagundes RR, Lopes AS, Souza EA. Isolated and combined presence of elevated anthropometric indices in children: prevalence and sociodemographic correlates. *Cien Saude Colet*. 2016;21(1):213-24.
36. Rosini N, Machado MJ, Webster IZ, Moura SA, Cavalcante LS, da Silva EL. Simultaneous prediction of hyperglycemia and dyslipidemia in school children in Santa Catarina State, Brazil based on waist circumference measurement. *Clin Biochem*. 2013;46(18):1837-41.
37. Rousham EK, Roschnik N, Baylon MA, Bobrow EA, Burkhanova M, Campion MG, et al. A comparison of the National Center for Health Statistics and new World Health Organization growth references for school-age children and adolescents with the use of data from 11 low-income countries. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(2):571-7.
38. De Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ*. 2007;85(9):660-7.
39. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*. 2000;320(7244):1240-3.
40. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer*. 1950;3(1):32-5.
41. Reilly JJ, Dorosty AR, Emmett PM, Emmett PM; Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood Study Team. Identification of the obese child: adequacy of the body mass index for clinical practice and epidemiology. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24(12):1623-7.
42. Wang Y, Lim H. The global childhood obesity epidemic and the association between socio-economic status and childhood obesity. *Int Rev Psychiatry*. 2012;24(3):176-88.
43. Niehues JR, Gonzales AI, Lemos RR, Bezerra PP, Haas P. Prevalence of overweight and obesity in children and adolescents from the age range of 2 to 19 years old in Brazil. *Int J Pediatr*. 2014;2014:583207.
44. Taylor RW, Jones IE, Williams SM, Goulding A. Evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio, and the conicity index as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dual-energy X-ray absorptiometry, in children aged 3-19 y. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(2):490-5.
45. Bassali R, Waller JL, Gower B, Allison J, Davis CL. Utility of waist circumference percentile for risk evaluation in obese children. *Int J Pediatr Obes*. 2010;5(1):97-101.
46. Liu A, Hills AP, Hu X, Li Y, Du L, Xu Y, et al. Waist circumference cut-off values for the prediction of cardiovascular risk factors clustering in Chinese school-aged children: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2010 Feb 19;10:82.
47. Katzmarzyk PT, Srinivasan SR, Chen W, Malina RM, Bouchard C, Berenson GS. Body mass index, waist circumference, and clustering of cardiovascular disease risk factors in a biracial sample of children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114(2):e198-205.
48. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report. *Pediatric Diabetes*. 2007;8(5):299-306.
49. Schwandt P, Kelishadi R, Haas GM. First reference curves of waist circumference for German children in comparison to international values: the PEP Family Heart Study. *World J Pediatr*. 2008;4(4):259-66.
50. Todd AS, Street SJ, Ziviani J, Byrne NM, Hills AP. Overweight and obese adolescent girls: the importance of promoting sensible eating and activity behaviors from the start of the adolescent period. *Int J Environ Res Public Health*. 2015;12(2):2306-29.
51. Dehghan M, Akhtar-Danesh N, Merchant AT. Childhood obesity, prevalence and prevention. *Nutr J*. 2005 Sep 2;4:24.
52. Brown T, Summerbell C. Systematic review of school-based interventions that focus on changing dietary intake and physical activity levels to prevent childhood obesity: an update to the obesity guidance produced by the National Institute for Health and Clinical Excellence. *Obes Rev*. 2009;10(1):110-41.
53. Department of Health and Human Services [internet]. Centers for Disease Control and Prevention. Children's Food Environment State Indicator Report, 2011 [acesso em nov 2019]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/obesity/downloads/ChildrensFoodEnvironment.pdf>.
54. Zimmerman FJ, Bell JF. Associations of television content type and obesity in children. *Am J Public Health*. 2010;100(2):334-40.
55. Han JC, Lawlor DA, Kimm SY. Childhood obesity. *Lancet*. 2010;375(9727):1737-48.
56. Kuschnir MCC, Block KV, Szklo M, Klein CH, Barufaldi LA, Abreu GA, et al. ERICA: prevalência de síndrome metabólica em adolescentes brasileiros. *Rev Saude Pública*. 2016;50(supl 1):11s.



Circunferência da Cintura, uma Medida Simples para a Obesidade Infantil?

Waist Circumference: A Simple Measure for Childhood Obesity?

Luciana Nicolau Aranha¹ e Gláucia Maria Moraes de Oliveira¹

Universidade Federal do Rio de Janeiro,¹ Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Os Percentis e Pontos de Corte da Circunferência Abdominal para Obesidade em uma Ampla Amostra de Estudantes de 6 a 10 Anos de Idade do Estado de São Paulo, Brasil

A obesidade infantil continua aumentando em todas as regiões do mundo, sendo considerada um dos grandes desafios de saúde pública. A prevalência aumentou de menos de 1% em 1975 para 5,6% em meninas e 7,8% em meninos em 2016.¹ No Brasil, os dados também são preocupantes, uma vez que no último levantamento oficial realizado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), constatou-se que entre 2008 e 2009, 51,4% dos meninos e 43,8% das meninas com idade entre 5 a 9 anos apresentavam sobrepeso ou obesidade.²

Crianças e adolescentes com obesidade têm cinco vezes mais chances de serem obesos quando adultos.³ Além do mais, a obesidade na infância está associada com a elevação da pressão arterial, resistência à insulina, diabetes mellitus, dislipidemia e com o aumento da morbimortalidade cardiovascular na idade adulta.⁴ Por isso, é importante identificar o excesso de gordura corporal nesta população e criar estratégias para prevenir o desenvolvimento de doenças crônicas no futuro.

Com o objetivo de detectar crianças e adolescentes com risco cardiometabólico, sugeriu-se o uso de indicadores antropométricos como ferramentas de triagem epidemiológica, uma vez que são métodos não invasivos, de baixo custo e de fácil aplicação.^{5,6} A circunferência da cintura (CC) por exemplo, é um indicador de adiposidade central relacionada a complicações metabólicas da obesidade na população pediátrica.^{7,8} Porém, ainda não existem pontos de corte de CC padronizados para classificação de adiposidade abdominal em crianças e adolescentes, o que torna o seu uso limitado.

Estudos descrevendo valores de percentis para CC têm apresentado resultados diferentes, uma vez que os valores de CC podem ser influenciados por idade, sexo e grupos étnicos,⁹⁻¹¹ dificultando o estabelecimento de valores de referência globais para essa medida antropométrica.

Na edição atual dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Santos et al.,¹² publicaram estudo longitudinal, realizado com 22.000 crianças (11.199 meninos) com idades entre

6 e 10 anos de idades, matriculadas em escolas públicas e particulares de 13 cidades do estado de São Paulo. Os autores apresentaram curvas de referência da CC específicas para idade e sexo e pontos de corte para identificar crianças com risco de obesidade. Os autores descreveram que aproximadamente 30% das crianças apresentaram excesso de gordura, sendo classificados com sobrepeso ou obesidade, conforme o índice de massa corporal. As análises da curva ROC mostraram o percentil 75 como ponto de corte ideal para risco de sobrepeso e obesidade e que a obesidade é claramente diagnosticada nas crianças com a CC classificada a partir do percentil 85.¹²

Ao comparar as curvas da CC (percentil 50) com os resultados de um estudo brasileiro realizado com 2919 escolares com idade entre 7 a 10 anos em 2007,¹³ na cidade de Florianópolis, Santos et al.,¹² observaram que as curvas atuais de percentis foram mais elevadas, chegando a um aumento de 4,0 cm nas meninas aos 10 anos de idade. Diferenças metodológicas podem explicar estes valores discrepantes, embora os autores de ambos os estudos utilizaram a mesma metodologia para a aferição da CC. No entanto, a população brasileira tem um alto grau de miscigenação e, como citado acima, os valores de CC podem ser influenciados pela etnia, o que poderia explicar a diferença desses resultados.

Como mencionado, poucos estudos no Brasil descreveram valores de ponto de corte da CC em uma grande amostra com vários grupos etários, o que justifica a importância dessas investigações para a literatura científica. Porém, como os próprios autores relataram como limitação, os valores das curvas de percentis foram determinados com base em uma amostra de crianças do estado de São Paulo, sendo aconselhável para a generalização dos resultados, utilizar amostras representativas de todos os estados do Brasil. Além disso, os valores propostos precisarão ser validados em outra população com características semelhantes.

Recentemente, Xi et al.,¹⁴ propuseram pontos de cortes internacionais de CC específicos por idade e sexo para definir obesidade central, com base em dados de 113.453 crianças e adolescentes, com idades entre 4 e 20 anos, de oito países de diferentes regiões: Bulgária, China, Irã, Coreia, Malásia, Polônia, Seychelles e Suíça. Os autores estabeleceram o percentil 90 como ponto de corte para identificar a obesidade central nessa população, e verificaram que esse percentil em crianças com peso normal teve um bom desempenho para prever o risco cardiovascular, sugerindo que possa ser útil para avaliar a adiposidade abdominal em crianças e adolescentes em diferentes países.

Palavras-chave

Criança; Adolescente; Obesidade Infantil; Sobrepeso; Fatores de Risco; Pesos e Medidas Corporais; Pressão Arterial.

Correspondência: Gláucia Maria Moraes de Oliveira •

Universidade Federal do Rio de Janeiro – R. Prof. Rodolpho P. Rocco, 255 – 8º. Andar – Sala 6, UFRJ. CEP 21941-913, Cidade Universitária, RJ – Brasil
E-mail: glauciam@cardiol.br, glauciamoraesoliveira@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200031>

Referências

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analyses of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017; 390(10113):2627-42.
2. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009: antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Rio de Janeiro, 2010.
3. Simmonds M, Llevellyn A, Owen CG, Woolacott N. Predicting adult obesity from childhood obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2016; 17 (2): 95-107.
4. Sommer A, Twig G. The impact of childhood and adolescent obesity on cardiovascular risk in adulthood: a systematic review. *Curr Diab Rep*. 2018; 18 (10):91.
5. Lichtenauer M, Wheatley SD, Martyn-St James M, Duncan MJ, Cobayashi F, Berg G, et al. Efficacy of anthropometric measures for identifying cardiovascular disease risk in adolescents: review and meta-analysis. *Minerva Pediatr*. 2018; 70(4):371-82.
6. De Quadros TMB, Gordia AP, Andaki ACR, Mendes EL, Mota J, Silva LR. Utility of anthropometric indicators to screen for clustered cardiometabolic risk factors in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2019;32(1):49-55.
7. Burgos MS, Burgos LT, Camargo MD, Franke SI, Prá D, Silva AM, et al. Relationship between anthropometric measures and cardiovascular risk factors in children and adolescents. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(4):288-96.
8. Sardinha LB, Santos DA, Silva AM, Grøntved A, Andersen LB, Ekelund U. A comparison between BMI, Waist Circumference, and Waist-to-Height Ratio for identifying cardio-metabolic risk in children and adolescents. *PLoS One*. 2016; 11(2):e0149351.
9. Fernández JR, Redden DP, Pietrobelli A, Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican children and adolescents. *J Pediatr*. 2004;145(4):439-44.
10. Nawarcycz T, Haas GM, Krzyzaniak A, Schwandt P, Ostrowska-Nawarcycz L. Waist circumference and waist-to-height ratio distributions in Polish and German schoolchildren: comparative analysis. *Int J Prev Med*. 2013;4(7):786-96.
11. Ramírez-Vélez, Moreno-Jiménez J, Correa-Bautista JE, Martínez-Torres J, González-Ruiz K, González-Jiménez E, et al. Using LMS tables to determine waist circumference and waist-to-height ratios in Colombian children and adolescents: the FUPRECOL study. *BMC Pediatr*. 2017;17(1):162.
12. Santos JLF, Valério VP, Fernandes RN, Duarte L, Assumpção AC, Guerreiro J, et al. Os percentis e pontos de corte da circunferência da cintura para obesidade em uma ampla amostra de estudantes de 6 a 10 anos de idade do estado de São Paulo, Brasil. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 114(3):530-537
13. de Assis MA, Rolland-Cachera MF, de Vaconcellos FA, Bellisle F, Conde W, Calvo MC, et al. Central adiposity in Brazilian schoolchildren aged 7-10 years. *Br J Nutr*. 2007;97(4):799-805.
14. Xii B, Zong X, Kelishad R, Litwin M, Hong YM, Poh BK, et al. International waist circumference percentile cut-offs for central obesity in children and adolescents aged 6 – 18 years. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Nov 14; pii: dgz195.



Determinação do Tecido Cicatricial do Miocárdio no Fenômeno de Fluxo Coronário Lento e a Relação entre a Quantidade de Tecido Cicatricial e o Nt-ProBNP

Determination of Myocardial Scar Tissue in Coronary Slow Flow Phenomenon and The Relationship Between Amount of Scar Tissue and Nt-ProBNP

Mustafa Candemir,^{1,2} Asife Şahinarslan,² Merve Yazol,³ Yusuf Ali Öner,⁴ Bülent Boyacı²

Yozgat City Hospital - Department of Cardiology,¹ Yozgat - Turquia

Gazi University - Faculty of Medicine - Department of Cardiology,² Ankara - Turquia

Şanlıurfa Education and Research Hospital, Department of Radiology,³ Şanlıurfa - Turquia

Gazi University - Faculty of Medicine - Department of Radiology,⁴ Ankara - Turquia

Resumo

Fundamento: A fisiopatologia e o prognóstico não estão claramente determinados nos pacientes com fenômeno do fluxo coronário lento (FCL). Esses pacientes apresentam várias condições clínicas, que variam desde quadro assintomático até internação hospitalar com morte cardíaca súbita.

Objetivos: Nosso objetivo foi avaliar os achados da ressonância magnética cardíaca (RMC) com o realce tardio pelo gadolínio (RTG), como um indicador de fibrose miocárdica. Também buscamos determinar a relação entre a presença de fibrose miocárdica e os níveis de NT-proBNP em pacientes com FCL na artéria coronária descendente anterior esquerda (DAE).

Métodos: Ao todo, 35 pacientes, entre 31 e 75 anos de idade, foram incluídos. Os pacientes estudados (n=19) apresentaram artérias coronárias epicárdicas normais na angiografia, mas tinham FCL na DAE. O grupo controle de pacientes (n=16) apresentou artérias coronárias epicárdicas normais e níveis de escore TIMI normais na angiografia. Em ambos os grupos, os pacientes foram examinados com RMC para a detecção de presença de fibrose miocárdica. Além disso, níveis plasmáticos de NT-proBNP foram medidos. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos.

Resultados: A taxa de fibrose miocárdica foi significativamente maior na RMC para os pacientes com FCL ($p=0.018$). Uma quantidade variável de tecido cicatricial foi detectada no ápice ventricular esquerdo em 7 pacientes e nas regiões inferior e inferolateral em 3 pacientes. Não foram observadas diferenças nos níveis de NT-proBNP nos pacientes com FCL. Entretanto, os níveis de NT-proBNP foram maiores nos pacientes com FCL, que apresentaram fibrose miocárdica na RMC ($p=0.022$).

Conclusões: Em suma, o RTG na RMC mostrou que a cicatriz miocárdica isquêmica pode estar presente nos pacientes com FCL. Esses resultados indicam que o FCL pode nem sempre ser inofensivo. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(3):540-551)

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca; Reserva Fracionada de Fluxo Miocárdico; Cicatriz Hipertrofica; Prognóstico; Peptídeo Natriurético Tipo C; Fibrose Endomiocárdica; Espectroscopia de Ressonância Magnética/métodos.

Abstract

Background: Pathophysiology and prognosis are not clearly determined in patients with the coronary slow flow phenomenon (CSFP). These patients present with various clinical conditions ranging from being asymptomatic to being admitted with sudden cardiac death.

Objectives: We aimed at assessing the findings of late gadolinium enhancement (LGE) in cardiac magnetic resonance imaging (CMR) as an indicator of myocardial fibrosis. We also aimed at determining the relationship between the presence of myocardial fibrosis and NT-proBNP levels in patients with CSFP in the left anterior descending coronary artery (LAD).

Methods: A total of 35 patients were enrolled within an age range of 31-75. The study patients (n=19) had normal epicardial coronary arteries at angiography, but they presented with CSFP in the LAD. The control group patients (n=16) had normal epicardial coronary arteries and TIMI scores at normal levels in angiography. In both groups, the patients were examined with CMR for the presence of myocardial fibrosis. In addition, plasma NT-proBNP levels were measured. A p-value < 0.05 was considered significant.

Results: The rate of myocardial fibrosis was significantly higher in CMR in the patients with CSFP ($p=0.018$). A variable amount of myocardial scar tissue was detected at the left ventricular apex in 7 patients and at the inferior and inferolateral regions in 3 patients. There was no difference in the level of NT-proBNP in patients with CSFP. However, the NT-proBNP levels were higher in patients with CSFP, who had scar tissue in CMR ($p=0.022$).

Conclusions: In conclusion, LGE in CMR showed that ischemic myocardial scarring may exist in patients with CSFP. These results indicate that CSFP may not always be innocent. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(3):540-551)

Keywords: Heart Failure; Fractional Flow Reserve, Myocardial; Cicatrix, Hypertrophic; Prognosis; Natriuretic-Peptide, C-Type; Endomyocardial Fibrosis, Magnetic Resonance Spectroscopy.

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

Correspondência: Mustafa Candemir •

Yozgat City Hospital, Department of Cardiology, Yozgat, 66100, Turkey

E-mail: mstfcndmr@hotmail.com

Artigo recebido em 15/08/2018, revisado em 27/04/2019, aceito em 05/06/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.2018149>

Introdução

Há pouca informação na literatura em relação ao prognóstico do fenômeno do fluxo coronário lento (FCL). Dados preexistentes indicam que a isquemia miocárdica relacionada ao fluxo lento pode causar angina e o prognóstico é pior nesses pacientes.¹ Também relatou-se uma associação entre infarto agudo do miocárdio,² morte cardíaca súbita e arritmia ventricular maligna e o FCL.³ A ocorrência de episódios recorrentes de dor torácica ou dor torácica em repouso, bem como elevadas taxas de internações de emergência e hospitalizações, foram relatadas.^{4,5} Desse modo, esse fenômeno não é tão inofensivo como parece mas, ao contrário, possui potencial para causar séria deterioração na qualidade de vida. Não se sabe ao certo atualmente se há lesões orgânicas nesses pacientes, devido à ausência de investigações e resultados mais aprofundados.

Os níveis de N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético do tipo B (NT-proBNP) aumentaram após o exercício nos pacientes com fluxo coronário lento.⁶ Há uma correlação entre a isquemia ou o tamanho do infarto na ressonância magnética (RMI), e essa correlação também pode ser observada nos níveis de NT-proBNP nos pacientes com síndrome coronariana aguda.⁷ Com os avanços na ressonância magnética cardíaca (RMC), a isquemia microvascular e a fibrose cardíaca podem ser demonstradas através dessa técnica.^{8,9} A relação entre a extensão da fibrose e os níveis de NT-proBNP nesses pacientes já foi revelada em vários exames de RMI realizados em pacientes com síndrome aguda coronariana.^{10,11} Entretanto, não há estudos na literatura que tenham avaliado pacientes com FCL para detecção da presença de fibrose no tecido do miocárdio, de acordo com os resultados do realce tardio pelo gadolínio (RTG) na RMC. O objetivo deste estudo foi investigar a presença de fibrose miocárdica em pacientes com fluxo lento na artéria coronária descendente anterior esquerda por meio da técnica do realce tardio pelo gadolínio na RMC, bem como avaliar a relação entre a fibrose miocárdica e os níveis de NT-proBNP.

Materiais e Métodos

População do Estudo

Dentre os pacientes que foram admitidos no nosso departamento entre janeiro de 2015 e agosto de 2016, e submetidos à angiografia coronária devido a dores torácicas, 19 pacientes com o fenômeno do fluxo coronário lento na DAE foram incluídos neste estudo de coorte prospectivo. O grupo controle incluiu dezesseis pacientes cujas artérias epicárdicas estavam completamente normais com fluxo coronário normal.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário de Gazi e conduzido em conformidade com os princípios da declaração de Helsinki.

Critérios de Exclusão

Os seguintes pacientes foram excluídos do estudo: pacientes com ectasia de artéria coronariana ou lesões ateroscleróticas nas artérias coronárias esquerda e descendente

anterior esquerda; pacientes submetidos à intervenção coronária percutânea; pacientes com intervenção da artéria coronária agendada; pacientes com estenose >50% em qualquer artéria coronária; pacientes com história prévia de IM; pacientes com função sistólica do ventrículo esquerdo <50%; pacientes com claustrofobia, insuficiência cardíaca ou disfunção valvar, extra-sístoles ventriculares ou anormalidades da condução atrioventricular e bloqueio de ramo ou fibrilação atrial; pacientes com teste de esforço positivo; pacientes com cardiomiopatias restritiva, hipertrófica ou dilatada; pacientes com doença sistêmica conhecida (hipertireoidismo, hipotireoidismo, malignidade, doença autoimune, infecção ou quaisquer distúrbios pulmonares, hepáticos, renais, hematológicos); pacientes com história prévia de miocardite, com TFG <80 ml/min, e pacientes que se recusaram a participar do estudo.

Dados dos Pacientes

Foram medidos a altura, o peso e o índice de massa corporal (IMC) dos pacientes do estudo. A idade, o gênero, os fatores de risco cardiovascular (hipertensão, diabetes, dislipidemia, tabagismo e histórico familiar), características demográficas e comorbidades foram registrados. Foi obtido eletrocardiograma (ECG) de todos os pacientes e todos eles apresentaram ritmo sinusal. Todos os pacientes do estudo foram examinados na posição decúbito lateral direita, utilizando um sistema de ultrassom Vivid 7-Pro (GE Vingmed, Horten, Noruega), equipado com um transdutor de 2,5 MHz, através do registro simultâneo pelo ECG de 1 derivação. Medições em modo-M e Doppler foram realizadas em conformidade com as recomendações da Associação Americana de Ecocardiografia.¹²

O teste de esforço foi realizado em média 3 dias antes da angiografia em todos os pacientes (GE medical system, Milwaukee, EUA), de acordo com o protocolo padrão de Bruce, sendo o ECG convencional, além das medições da pressão arterial e da frequência cardíaca realizadas em períodos de tempo pré-definidos, conforme diretrizes relevantes.¹³

Foram coletadas amostras de sangue para dosagem de NT-proBNP, através da bainha vascular, imediatamente antes da sua retirada. Após a coleta, elas foram centrifugadas por 10 minutos a 4500 RPM e armazenadas a -20 °C até a realização dos testes sorológicos. No dia da análise, após as amostras atingirem a temperatura ambiente, um imunoenensaio eletroquimioluminescente foi realizado com o Analisador Cobas e 411 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha). Os resultados foram apresentados em picogramas por ml (pg/ml). O coeficiente de variação do NT-proBNP, através desse método, foi inferior a 5%.

Angiografia Coronária e Contagem de Quadros TIMI

A angiografia coronária foi realizada utilizando-se a técnica padrão de Judkins com acesso femoral e a 30 imagens por segundo, através do sistema de angiografia Infinix (Toshiba Corporation, Tochigi, Japão). A iopromida (Ultravist-370; Bayer Pharma AG, Berlim, Alemanha) foi utilizada como agente de contraste durante a angiografia coronária. Uma média de 6 a 8 ml do agente de contraste foi injetada

manualmente para cada exposição. As artérias coronárias foram visualizadas em projeção oblíqua esquerda e direita no ângulo cranial-caudal apropriado. A velocidade do fluxo na DAE foi avaliada nas projeções oblíquas anterior direita e esquerda, frequentemente com ângulo caudal. As imagens foram avaliadas por dois especialistas clínicos cegos em relação às condições clínicas dos pacientes.

A avaliação quantitativa do fluxo coronário foi realizada de acordo com o estudo TIMI-4, através da contagem de quadros angiográficos, a partir do momento da administração do agente de contraste, até a sua chegada a um determinado ponto distal.¹⁴ A metodologia da contagem de quadros foi padronizada para cada vaso epicárdico. A contagem de quadros TIMI começou com o primeiro quadro no qual o contraste preencheu completamente a artéria. O preenchimento completo da artéria foi determinado pelo cumprimento dos três critérios a seguir: (1) Uma coluna de contraste total ou quase totalmente concentrado deve se estender ao longo de toda a origem da artéria coronária; (2) O contraste toca ambas as bordas de origem da artéria coronária; e (3) Deve haver um um fluxo anterógrado de contraste. O último quadro a ser contado foi aquele no qual o contraste preencheu inicialmente o ramo distal da artéria alvo. A opacificação completa do segmento distal não foi necessária.

O escore TIMI para a DAE foi 1,7 vez mais elevado do que a contagem média da ACD e da ACx. Conseqüentemente, a contagem do escore TIMI para a DAE foi dividida por 1,7 para calcular a contagem quadro a quadro TIMI corrigida (CTFC).

No nosso estudo, o fluxo coronário para a DAE foi considerado normal se a contagem do escore TIMI <23 e foi definida como lenta se a contagem do escore TIMI \geq 23.^{15,16}

Técnica da Ressonância Magnética

A RMC foi realizada após uma mediana de 8 dias (0-21 dias) após a angiografia coronária. Sequências padronizadas de estudos sobre perfusão pela RMC foram utilizadas em todos os pacientes. A veia antecubital esquerda foi usada para injeção do contraste intravenoso. Os dados de RM dos pacientes foram adquiridos utilizando um sistema de IRM 3T (Siemens MAGNETOM® Verio, Erlangen, Alemanha) equipado com gradiente de potência de 45 mT/m. Uma bobina de 6 canais foi colocada na parede torácica frontal enquanto o paciente estava deitado em decúbito dorsal com as almofadas de ECG posicionadas corretamente. Foram obtidas aquisições multiplanares com uma sequência turbo-FLASH de inversão-recuperação sensível à fase (PSIR) em múltiplas apneias expiratórias. As imagens padrão do coração de eixo longo, 2 câmaras, 4 câmaras e eixo curto foram obtidas alinhando a válvula mitral e o ápice. Os parâmetros de imagem foram: TR (tempo de repetição): 800; TE (tempo de eco) 6,66 ms; espessura das fatias: 8 mm; matriz: 128x256; FOV (campo de visão): 400 mm. Imagens ponderadas em T1 e T2 acompanhadas de sequência de pulsos “inversão-recuperação” para atenuação de sinais de sangue (sangue escuro) e de sequência-SPIN ECO foram adquiridas para avaliar a morfologia do miocárdio (TR/TE/ espessura/ matriz/ FOV: 698/6,6/ 8 mm/ 128x256, 360 mm). Foram adquiridas imagens de perfusão miocárdica

dinâmica de primeira passagem utilizando-se a sequência de pulso SR Turbo FLASH (Tfl), após administração de uma dose de 0,025 mmol/kg de Gd-DTPA intravenoso (Magnevist; Bayer Healthcare, Wayne NJ, EUA). Em intervalos de oito minutos de repouso, uma série de imagens de “gradiente-eco” (cine-RM) no plano de eixo curto foram adquiridas para avaliação funcional dos ventrículos ao longo do ciclo cardíaco, utilizando-se a apneia (TR/TE/ espessura/ matriz/ FOV: 40.24/ TE/ 8 mm/128x256/ 360 mm). Imagens ponderadas em T1, de eixo curto e 4 câmaras, foram obtidas na sequência PSIR, aproximadamente 8 minutos após a administração do contraste (TR/TE/ espessura/ matriz/ FOV: 756/ TE: 1,15/ 6 mm/ 128x256/360 mm). O tempo total de duração do exame foi de 35 minutos em média.

Os custos da RMC e da dosagem plasmática do NT-proBNP foram cobertos pela Unidade de Projetos de Pesquisa Científica da Universidade de Gazi.

Análise de Imagem por Ressonância Magnética

Todas as imagens da RMC foram transferidas para a estação de trabalho para análise (Siemens, Leonardo multimodality workplace, Siemens Healthcare). Todas as avaliações foram realizadas visualmente. Os exames de RMC foram avaliados retrospectivamente por um radiologista com mais de 15 anos de experiência em imagem cardíaca, de forma cega aos resultados da ecocardiografia e da angiografia coronária. Ao se observar quaisquer defeitos de perfusão ou realce tardio durante essas avaliações, os mesmos eram registrados de forma precisa. O realce do contraste nas sequências de perfusão foi definido como o cumprimento de todas as 5 fases após a obtenção da intensidade de sinal mais alta no ventrículo esquerdo. Os resultados da RMC foram então comparados com os resultados da ecocardiografia e da angiografia coronária dos pacientes.

Análise Estatística

Utilizou-se o programa estatístico SPSS (versão 21.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois, EUA) para a análise de dados do estudo. Foram utilizados métodos visuais (histogramas, gráficos de probabilidade) e analíticos (teste Kolmogorov-Smirnov) para determinar a normalidade das variáveis. Nas análises descritivas, as variáveis distribuídas normalmente foram apresentadas como valor e desvio padrão, enquanto que as não normais foram apresentadas como mediana (intervalo interquartil). As variáveis categóricas foram apresentadas como percentuais. Amostras independentes do Teste-t e Mann-Whitney U foram usadas para comparar as variáveis numéricas. A análise do qui-quadrado de Pearson foi utilizada para comparar os dados categóricos, mas o teste exato de Fisher foi realizado quando dois dos valores esperados ficavam abaixo de 5 ou um dos valores esperados fosse menor que 2. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados

Ao todo, 35 pacientes foram incluídos no estudo. Os pacientes foram divididos em 2 grupos: o grupo de pacientes e o grupo controle. Dezenove pacientes foram incluídos no

grupo com fluxo lento na DAE, e 16 pacientes com fluxo coronário normal foram incluídos no grupo controle (Figura 1). Os pacientes do grupo controle foram comparados, quanto aos fatores de risco, aos indivíduos dos grupos de pacientes. A idade média dos pacientes era de $50,3 \pm 10,7$, e 6 dos 35 pacientes (17%) eram mulheres. Onze pacientes (31%) eram diabéticos, 9 pacientes (25%) eram hipertensos, 5 pacientes (14%) eram dislipidêmicos, 18 pacientes (51%) eram tabagistas e 8 pacientes (22%) tinham histórico familiar positivo (Tabela 1).

A principal queixa de todos os pacientes era dor torácica. O ECG de todos os pacientes mostrou ritmo sinusal. A frequência cardíaca variou entre 64 e 92 bpm. A frequência cardíaca média foi 74 bpm. Além disso, não houve sinal de isquemia, hipertrofia ou arritmia ao ECG. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo e outros achados ecocardiográficos dos pacientes estavam normais. Adicionalmente, os testes de esforço de todos os pacientes foram negativos. A troponina de alta sensibilidade foi medida antes e depois da angiografia coronária em todos os pacientes. Todos os valores ficaram abaixo do valor limite e não houve aumento nos valores de troponina após a angiografia.

O tempo de intervalo entre os exames de RMC e a angiografia coronária dos pacientes não deveria ser superior a 21 dias.

Quando os pacientes com fluxo lento foram comparados com o grupo controle, nenhuma diferença significativa foi observada nos valores de NT-proBNP ($p=0,247$). Os resultados positivos da RMC foram significativamente mais comuns nos pacientes com fluxo lento ($p=0,001$) (Tabela 1). Tecido cicatricial foi observado em níveis variáveis no ápice cardíaco de 7 pacientes (Figuras 2 e 5) e nas regiões inferior e inferolateral em 3 pacientes (Figuras 3, 4, 6, 7 and 8). Nenhum tecido cicatricial foi observado em 9 pacientes (Figura 9).

As características demográficas e os graus de fluxo TIMI não foram diferentes no grupo positivo à RCM quando comparado com o grupo negativo à RMI. (Tabela 2). Os níveis de NT-proBNP foram estatisticamente significativos nos pacientes com fluxo lento e tecido cicatricial à RMC ($p=0,022$) (Tabela 2).

Todos os indivíduos completaram o teste ergométrico usando o protocolo Bruce. Todos os pacientes apresentaram capacidade aeróbica acima de 7 METs. Os testes de esforço

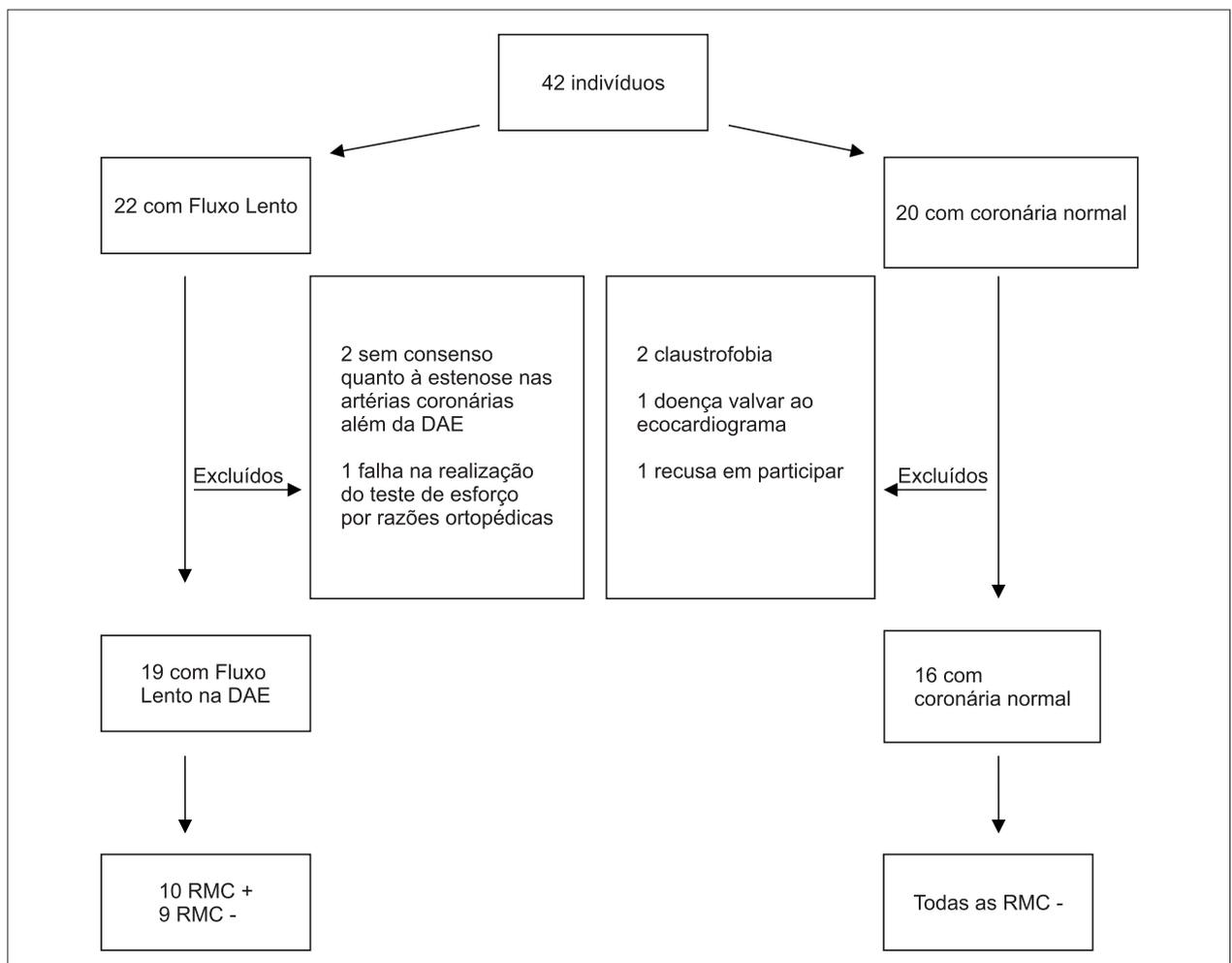


Figura 1 – Seleção de pacientes. RMC: imagem por ressonância magnética cardíaca.

Tabela 1 – Comparação das características clínicas de ambos os grupos

Parâmetros	Total (N=35)	Fluxo Lento (N= 19)	Controle (N= 16)	Valor de p
Idade, média (DP), anos	50,3 ± 10,7	51,3 ± 8,2	49,44 ± 12,8	0,62
Sexo (Masculino), n (%)	29 (82)	15 (78,9)	14 (87,5)	0,50
Hipertensão, n (%)	9 (25)	6 (31,6)	3 (18,8)	0,38
Diabetes mellitus, n (%)	11 (31)	6 (31,6)	5 (31,3)	0,98
Tabagista, n (%)	18 (51)	9 (47,4)	9 (56,3)	0,60
Histórico familiar, n (%)	8 (22)	4 (21,1)	4 (25)	0,78
Dislipidemia, n (%)	5 (14)	3 (15,8)	2 (12,5)	0,78
IMC, média (DP) (kg/m ²)	27,7 ± 2,3	28,1 ± 2,5	27,3 ± 2	0,39
NT-proBNP (pg/ml)	29,5 (17,7-66,2)	47,8 (22,6-121,5)	26,0 (10,9-58,1)	0,246
cTFC (quadro/segundo)	34,6 ± 16,2	28,0 ± 8,6	13,1 ± 1,2	<0,001
METs, mL/kg/dk	10,38 ± 1,91	9,74 ± 2,05	11,15 ± 1,43	0,027
Resultados positivos da IMR n (%)	10 (28)	10 (52,6)	0 (0)	0,001

IMC: índice de massa corporal; cTFC: TIMI corrigido; METs: equivalentes metabólicos; RMI: ressonância magnética por imagem.

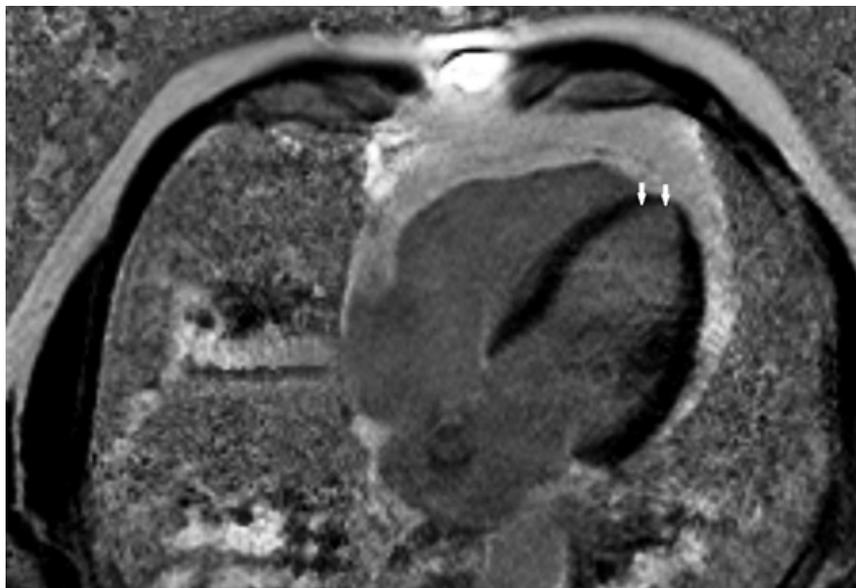


Figura 2 – Imagem no plano 4 câmaras, na sequência inversão-recuperação sensível à fase (PSIR) com realce tardio, revelando realce tardio subendocárdico circunferencial na região apical (setas) do ventrículo esquerdo.



Figura 3 – Imagem de RMC na sequência PSIR com contraste tardio no eixo curto, revelando áreas e focos de realce tardio em regiões subendocárdicas (transmurais) e subepicárdicas, sobretudo nas paredes do ventrículo esquerdo inferior e inferolateral.

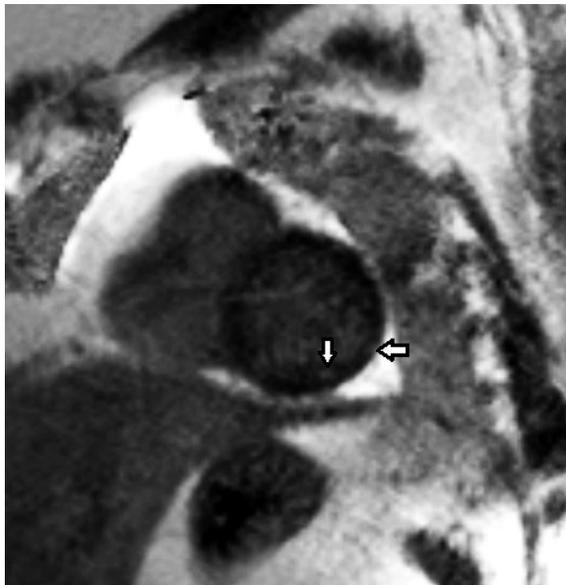


Figura 4 – Imagem de RMC na sequência PSIR com contraste tardio no eixo curto, revelando focos de realce tardio em regiões subendocárdicas e subepicárdicas localizadas nas paredes inferior e inferolateral do VE (setas). Essas áreas hiperintensas refletem tecidos cicatriciais fibróticos que se espalham para o território da DAE.

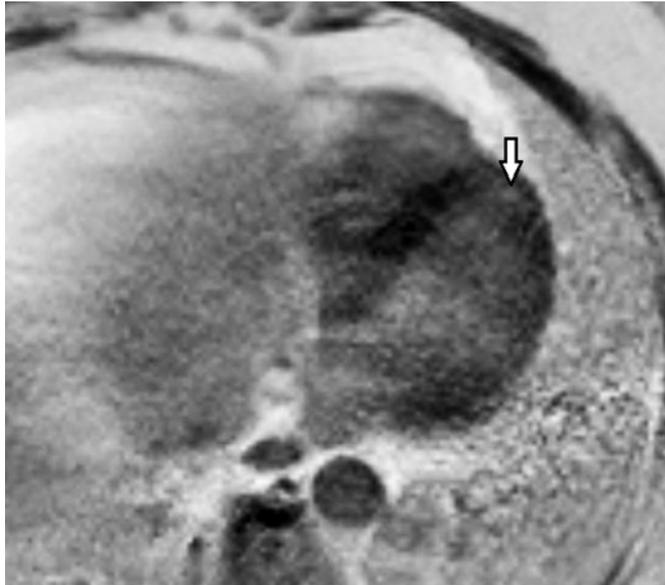


Figura 5 – Lesão focal em imagem ponderada em T1 no plano 4 câmaras, na sequência PSIR, com realce tardio pelo gadolínio. Lesão focal localizada na região apical do ventrículo esquerdo, revelando realce tardio subendocárdico-miocárdico compatível com fibrose.

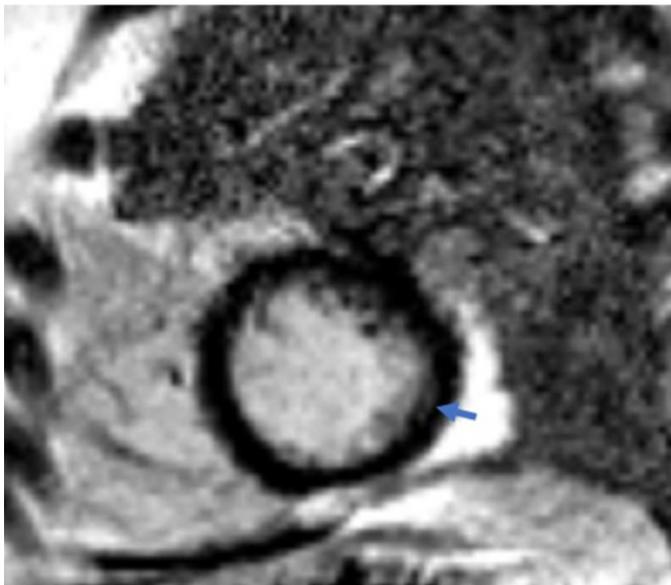


Figura 6 – Imagem de sequência PSIR, com realce tardio, no eixo curto, representando áreas de realce subendocárdicas, sobretudo na parede ventricular esquerda inferolateral. Tecido cicatricial abrangendo quase 25-50% da espessura da parede.

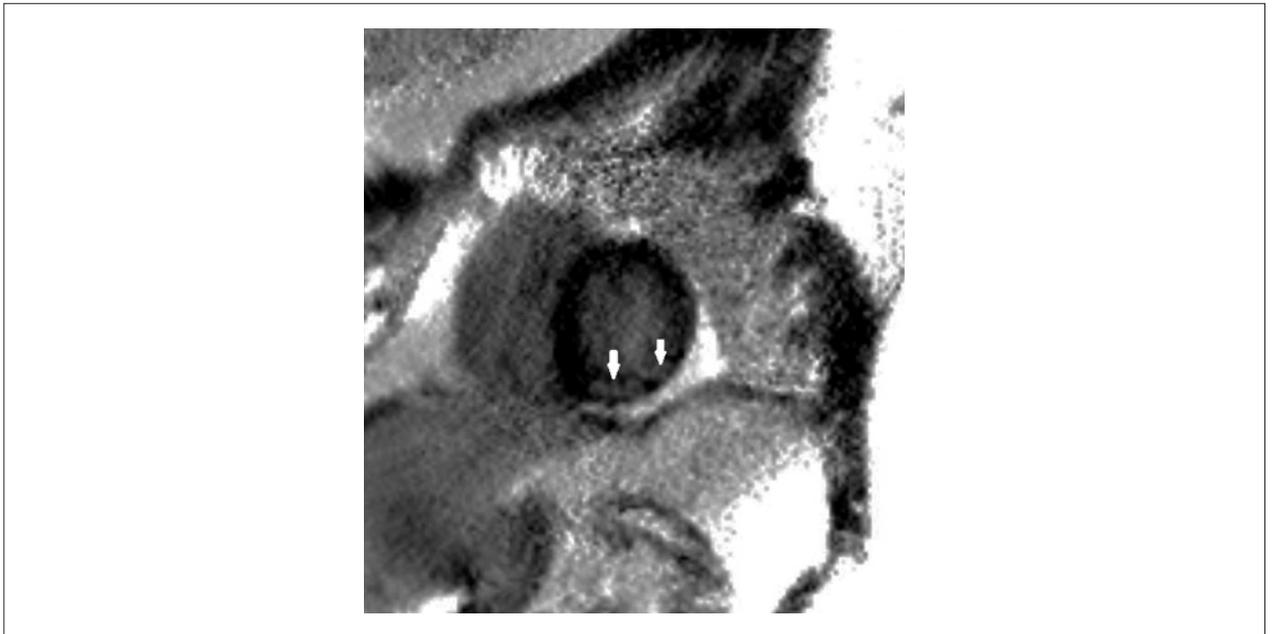


Figura 7 – Imagem de RMC com sequência PSIR pela técnica do contraste tardio no eixo curto, revelando áreas de realce focal nas regiões subepicárdica (transmural) e subendocárdica, sobretudo nas paredes inferior e inferolateral do VE (setas), indicando tecidos cicatriciais na distribuição da DAE.

Tabela 2 – Características clínicas dos pacientes com fluxo lento

Parâmetros	Fluxo Lento (N= 19)		Valor de p
	RMI cardíaca (+) (N=10)	RMI cardíaca (-) (N= 9)	
Idade, média (DP), anos	54,1 ± 9,6	49,4 ± 7,1	0,29
Sexo (Masculino), n (%)	6 (60)	9 (100)	0,08
Hipertensão, n (%)	4 (40)	2 (22,2)	0,62
Diabetes mellitus, n (%)	3 (30)	3 (33,3)	1,0
Tabagista, n (%)	6 (60)	3 (33,3)	0,37
Histórico familiar, n (%)	1 (10)	3 (33,3)	0,30
Dislipidemia, n (%)	3 (30)	0 (0)	0,21
IMC, média (DP) (kg/m ²)	28,2 ± 3,0	28,0 ± 2,4	0,81
NT-proBNP (pg/ml)	147,10	28,0 (21,5-56,2)	0,03
cTFC (quadro/segundo)	(41,57-734,57)	26,4 (22,9-35,0)	0,67
METs, mL/kg/dk	24,1 (23,8-28,9)	10,26 ± 1,92	0,304

IMC: índice de massa corporal; cTFC: TIMI corrigido; METs: equivalentes metabólicos; RMI: ressonância magnética por imagem.

Tabela 3 – Resultados dos testes de esforço por grupos

Parâmetro	Controle (N= 16) (1)	RM Cardíaca (+) (N=10) (2)	RM Cardíaca (-) (N= 9) (3)	Valor de p (1-2)	Valor de p (1-3)
METs, mL/kg/dk	11,15 ± 1,43	9,27 ± 2,15	10,26 ± 1,92	0,013	0,201

METs: equivalentes metabólicos; RM: ressonância magnética

foram encerrados a pedido dos próprios pacientes. Não foram observadas alterações significativas de segmento ST (≥ 1 mm) ou de onda T em nenhum teste de esforço. Os valores do equivalente metabólico (METS) foram diferentes nos grupos controle, fluxo lento, e positivo à RMI ($11,15 \pm 1,43$; $9,74 \pm 2,05$; $9,27 \pm 2,15$, respectivamente; $p=0,027$ para o grupo controle versus o grupo fluxo lento; $p=0,013$ para o grupo controle versus o grupo positivo à RM). Não houve diferenças de valores de MET entre o grupo controle e o grupo negativo à RM ($11,15 \pm 1,43$ vs $9,74 \pm 2,05$; $p=0,201$) (Tabela 3).

Discussão

O principal achado deste estudo foi a detecção de tecido cicatricial à RMC em pacientes com fluxo lento na DAE. Os valores de NT-proBNP foram mais altos nos pacientes com fluxo lento e tecido cicatricial à RMC. Além disso, a capacidade aeróbica desses pacientes foi inferior quando comparada com a do grupo controle. Na literatura, os pacientes com fluxo coronário lento não haviam sido previamente avaliados por meio de RMC para detecção de presença de fibrose miocárdica. No nosso estudo, detectamos tecido cicatricial miocárdico na região da DAE em aproximadamente metade dos pacientes com o fenômeno do FCL na DAE. Esse achado foi estatístico e clinicamente significativo quando comparado com o grupo controle. Entretanto, nós não avaliamos os pacientes com exames seriados de RMI ou medições seriadas de NT-proBNP. A ausência de tecido cicatricial nos pacientes restantes pode ser explicada pela limitação do nosso estudo. O desenvolvimento de tecido cicatricial no miocárdio requer a existência de um processo progressivo decorrente de danos contínuos durante anos. Assim sendo, a ausência de tecido cicatricial poderia ser o resultado do momento da avaliação. Como bem se sabe, o processo de formação de placa aterosclerótica demora muitos anos, dependendo da presença de fatores de risco cardiovasculares, condições ambientais, fatores genéticos, e período de tempo. Os mesmos fatores podem também se aplicar ao fluxo coronário lento. Demonstramos com este estudo que o FLC não é de forma alguma inofensivo e que ele pode levar à cicatrização do tecido miocárdico ao final do respectivo processo patológico. O papel do NT-proBNP na fisiopatologia do FCL não está claro. Demonstrou-se que o peptídeo natriurético do tipo B é secretado dos cardiomiócitos em resposta à isquemia, e que essa secreção pode também ser independente do estresse da parede ventricular esquerda.¹⁷⁻²⁰ Adicionalmente, além dos miócitos cardíacos, os fibroblastos podem secretar BNP e causar fibrose por indução das metaloproteinases de matriz através da liberação de BNP.²¹ No nosso estudo, os níveis de NT-proBNP não foram significativamente altos nos pacientes com fluxo lento. Entretanto, eles foram considerados altos nos pacientes com fluxo lento, nos quais as cicatrizes foram detectadas na RMC. Pode-se sugerir que os níveis de NT-proBNP foram elevados apenas na presença de fibrose suficiente em resposta ao fluxo coronário lento, que levou ao desenvolvimento de tecido cicatricial do miocárdio. A etiologia do FCL não foi claramente compreendida desde que foi descrita pela primeira vez. Embora o FCL possa ser uma consequência de alterações microvasculares, o aumento da resistência microvascular e a aterosclerose generalizada

em estágio inicial também demonstraram desempenhar um papel na etiologia.^{22,23} Além disso, tentou-se lançar mão das alterações histológicas e patológicas nas artérias coronárias para elucidar a etiologia. Em um estudo conduzido em pacientes com FCL, Mangieri et al.,¹⁷ encontraram mudanças, tais como edema celular, hiperplasia fibromuscular, hipertrofia medial, proliferação miointimal, fibrose irregular, lesão capilar e redução do lúmen capilar, resultantes da biópsia do miocárdio, tendo alegado que essas alterações patológicas tornavam o fluxo sanguíneo mais lento através do aumento da resistência vascular.^{22,23} Ademais, no FCL, a ultrassonografia intravascular (USIV) revelou espessamento intimal difuso e calcificação generalizada, e a angiografia coronária mostrou placas ateroscleróticas que não causam irregularidade luminal.²⁴

Embora tenha-se relatado associação do fluxo coronário lento com muitas condições patológicas, ele parece desencadear uma doença aterosclerótica generalizada que é coincidente com uma doença microvascular na qual a disfunção endotelial encontra-se em primeiro plano. Pode-se considerar que a fibrose e a isquemia microvascular se desenvolvem no tecido miocárdico de pacientes com FCL, como consequência das alterações que ocorrem no nível microvascular, e nosso estudo corrobora esse ponto de vista.

A função microvascular coronária deteriorada no FCL demonstrou uma relação com o aumento do risco de eventos cardiovasculares.²⁵⁻²⁷ Além disso, foi relatado que, nos pacientes com disfunção microvascular, o prognóstico é semelhante àquele observado na doença arterial coronariana obstrutiva, e que essa disfunção não é tão benigna quanto se pensava.²⁸⁻³⁰ As manifestações clínicas dessa patologia também estão associadas a achados significativos. Dor torácica atípica,^{16,31} dor torácica típica³² e dor torácica em repouso, que requerem intervenção urgente,^{4,33} frequentemente ocorrem em pacientes com fluxo coronário lento. Do mesmo modo, pacientes com FCL mostraram ser mais sintomáticos e suas internações hospitalares mais frequentes.³⁴ Com base nisso, a RMC pode ser considerada uma boa escolha para investigar se o tecido miocárdico foi ou não afetado, além de oferecer uma opção favorável para avaliar a extensão da lesão, nos pacientes com FCL. A RMC de realce tardio possui alta resolução espacial. Com esse método, a fronteira entre o tecido infartado na parede do VE e o miocárdio viável pode ser identificada através do exame da área do fluxo coronário lento. Além disso, a expansão transmural da área infartada pode ser determinada através desse método. Também é possível distinguir entre a isquemia vascular e não vascular em função da difusão do gadolínio.⁸ Na cardiomiopatia não isquêmica, o envolvimento do gadolínio é independente da perfusão vascular e ocorre na região subendocárdica. O envolvimento do gadolínio está diretamente associada à alimentação vascular na cardiomiopatia isquêmica. Além disso, esse envolvimento está localizado na região subendocárdica ou transmural.³⁵

Panting et al.,³¹ demonstraram a hipoperfusão subendocárdica usando a RMC em pacientes com síndrome X, que acredita-se estar associada à disfunção microvascular.³⁶ Do mesmo modo, Lanza et al.,³² detectaram defeitos de perfusão na região da DAE do miocárdio nos pacientes com síndrome X.³⁷ Demonstrou-se também que há uma importante relação

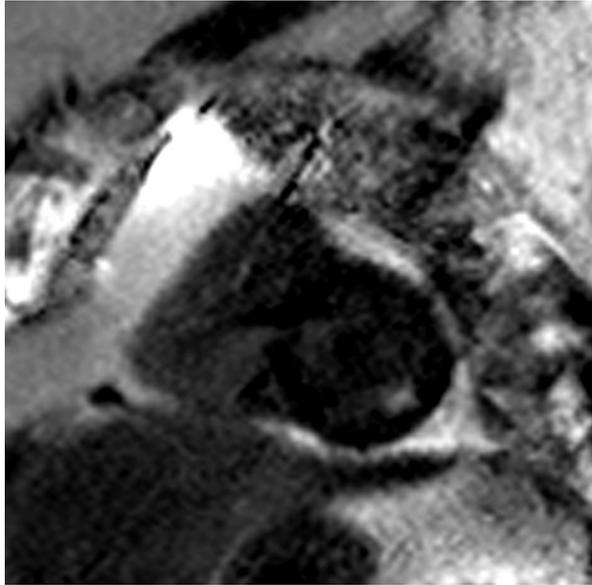


Figura 8 – Imagem de RMC com sequência PSIR pela técnica do contraste tardio no eixo curto, revelando áreas de realce focal nas regiões subepicárdica e subendocárdica localizadas nas paredes inferior e inferolateral do VE.

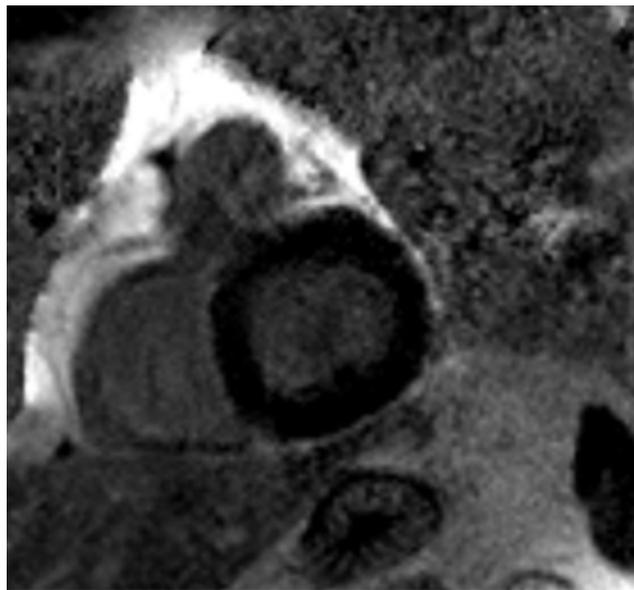


Figura 9 – Essa imagem mostra a aparência de um miocárdio normal. Essa imagem em particular foi adquirida na sequência PSIR. Não há realce anormal.

entre a reserva de perfusão miocárdica, que é examinada através da RMC, e a disfunção microvascular coronariana, a qual é um precursor da aterosclerose precoce.³⁸

O NT-proBNP deve ser considerado após teste de esforço em pacientes com fluxo coronário lento. Ele pode fornecer informações sobre a fibrose cardíaca, embora ela possa ser afetada por diversas condições. Entretanto, não é possível realizar a RMC em todos os pacientes com contagem baixa de quadros TIMI devido à relação custo-benefício. A RMC pode ser considerada nos casos de pacientes com fluxo coronário lento em grau severo, dor torácica severa e valores elevados do biomarcador após o exercício. Devido ao pequeno número de pacientes do nosso estudo, não podemos fazer nenhuma recomendação em termos de tratamento, RMC ou controle do biomarcador. Todavia, este estudo poderá lançar luz sobre outros estudos, tanto no tocante ao tratamento (drogas antifibróticas) quanto aos exames (RMC, nível de NT-ProBNP, dentre outros).

Limitações do Estudo

Nosso estudo teve algumas limitações. Primeiramente, o número de pacientes foi pequeno. Em segundo lugar, as angiografias coronarianas foram realizadas por médicos diferentes e, embora as imagens angiográficas sejam padronizadas, houve diferenças pouco significativas entre as projeções. Finalmente, a técnica de ultrassom intravascular (USIV), capaz de mostrar a estrutura e as funções das artérias coronárias em detalhes, as medições da reserva de fluxo fracionada (RFF) e da pressão intracoronária (*pressure wire*), e os testes de acetilcolina não foram realizados no nosso estudo. Entretanto, a realização desses testes invasivos, com o seu potencial de complicações, em pacientes sem estenose epicárdica não é apropriado por razões éticas.

Referências

1. Tatli E, Yildirim T, Aktoz M. Does coronary slow flow phenomenon lead to myocardial ischemia? *Int J Cardiol.* 2009;131(3):e101-2.
2. Kapoor A, Goel PK, Gupta S. Slow coronary flow--a cause for angina with ST segment elevation and normal coronary arteries. A case report. *Int J Cardiol.* 1998;67(3):257-61.
3. Saya S, Hennebry TA, Lozano P, Lazzara R, Schechter E. Coronary slow flow phenomenon and risk for sudden cardiac death due to ventricular arrhythmias: a case report and review of literature. *Clin Cardiol.* 2008;31(8):352-5.
4. Beltrame JF, Limaye SB, Horowitz JD. The coronary slow flow phenomenon--a new coronary microvascular disorder. *Cardiology.* 2002;97(4):197-202.
5. Voelker W, Euchner U, Dittmann H, Karsch KR. Long-term clinical course of patients with angina and angiographically normal coronary arteries. *Clin Cardiol.* 1991;14(4):307-11.
6. Yurtdas M, Ozcan IT, Camsar A, Cicek D, Tamer L, Cin VC, et al. NT-Pro-BNP levels and their response to exercise in patients with slow coronary flow. *Arq Bras Cardiol.* 2012;99(6):1115-22.
7. Bruder O, Jensen C, Jochims M, Farazandeh M, Barkhausen J, Schlosser T, et al. Relation of B-type natriuretic peptide (BNP) and infarct size as assessed by contrast-enhanced MRI. *Int J Cardiol.* 2010;144(1):53-8.
8. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, Harris K, Chen EL, Simonetti O, et al. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation.* 1999;100(19):1992-2002.
9. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med.* 2000;343(20):1445-53.
10. Ambale-Venkatesh B, Lima JA. Cardiac MRI: a central prognostic tool in myocardial fibrosis. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(1):18-29.
11. Saba L, Fellini F, De Filippo M. Diagnostic value of contrast-enhanced cardiac magnetic resonance in patients with acute coronary syndrome with normal coronary arteries. *Jap J Radiol.* 2015;33(7):410-7.
12. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(3):233-70.
13. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise

Conclusão

Neste estudo, que foi conduzido para demonstrar o tecido cicatricial relacionado com o fenômeno do FLC, a RMC pela técnica do realce tardio apresentou resultados positivos. A RMC revelou tecido cicatricial nos pacientes com fluxo lento. Esses resultados sugerem que o fenômeno do fluxo lento pode acarretar alterações irreversíveis no tecido do miocárdio. As prováveis consequências dessas alterações devem ser investigadas em pesquisas futuras.

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa: Candemir M, Şahinarslan A, Yazol M, Boyacı B; Obtenção de dados e análise e interpretação dos dados: Candemir M, Şahinarslan A, Yazol M, Öner YA, Boyacı B; Análise estatística e obtenção de financiamento: Candemir M, Boyacı B; Redação do manuscrito: Candemir M; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Şahinarslan A, Öner YA.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado pelo Gazi University Scientific Research Projects.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Mustafa Candemir pela Gazi University.

Aprovação Ética e Consentimento Informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Gazi University sob o número de protocolo 83. 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.

- Testing Guidelines). *Circulation*. 2002;106(14):1883-92.
14. Cannon CP, McCabe CH, Diver DJ, Herson S, Greene RM, Shah PK, et al. Comparison of front-loaded recombinant tissue-type plasminogen activator, anistreplase and combination thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 4 trial. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24(7):1602-10.
 15. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, Dodge JT, Jr., Alexander B, Jr., Marble SJ, et al. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation*. 1996;93(5):879-88.
 16. Hawkins BM, Stavrakis S, Rousan TA, Abu-Fadel M, Schechter E. Coronary slow flow--prevalence and clinical correlations. *Circulation*. 2012;76(4):936-42.
 17. Mangieri E, Macchiarelli G, Ciavolella M, Barilla F, Avella A, Martinotti A, et al. Slow coronary flow: clinical and histopathological features in patients with otherwise normal epicardial coronary arteries. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1996;37(4):375-81.
 18. Mosseri M, Yarom R, Gotsman MS, Hasin Y. Histologic evidence for small-vessel coronary artery disease in patients with angina pectoris and patent large coronary arteries. *Circulation*. 1986;74(5):964-72.
 19. Cin VG, Pekdemir H, Camsar A, Cicek D, Akkus MN, Parmaksyz T, et al. Diffuse intimal thickening of coronary arteries in slow coronary flow. *Jap Heart J*. 2003;44(6):907-19.
 20. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation*. 2000;101(16):1899-906.
 21. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR, Jr., Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation*. 2000;101(9):948-54.
 22. Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, Mincemoyer R, Prasad A, Waclawiw MA, et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation*. 2002;106(6):653-8.
 23. Delcour KS, Khaja A, Chockalingam A, Kuppuswamy S, Dresser T. Outcomes in patients with abnormal myocardial perfusion imaging and normal coronary angiogram. *Angiology*. 2009;60(3):318-21.
 24. Bugiardini R, Manfrini O, Pizzi C, Fontana F, Morgagni G. Endothelial function predicts future development of coronary artery disease: a study of women with chest pain and normal coronary angiograms. *Circulation*. 2004;109(21):2518-23.
 25. Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with "normal" coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA*. 2005;293(4):477-84.
 26. Sadr-Ameli MA, Saedi S, Saedi T, Madani M, Esmaeili M, Gharoost B. Coronary slow flow: Benign or ominous? *Anatol J Cardiol*. 2015;15(7):531-5.
 27. Amirzadegan A, Motamed A, Davarparand T, Shahrzad M, Lotfi-Tokaldany M. Clinical characteristics and mid-term outcome of patients with slow coronary flow. *Acta Cardiol*. 2012;67(5):583-7.
 28. Gokce M, Kaplan S, Tekelioglu Y, Erdogan T, Kucukosmanoglu M. Platelet function disorder in patients with coronary slow flow. *Clin Cardiol*. 2005;28(3):145-8.
 29. Yilmaz H, Demir I, Uyar Z. Clinical and coronary angiographic characteristics of patients with coronary slow flow. *Acta Cardiol*. 2008;63(5):579-84.
 30. Hoey ET, Gulati GS, Ganeshan A, Watkin RW, Simpson H, Sharma S. Cardiovascular MRI for assessment of infectious and inflammatory conditions of the heart. *AJR Am J Roent*. 2011;197(1):103-12.
 31. Panting JR, Gatehouse PD, Yang GZ, Grothues F, Firmin DN, Collins P, et al. Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging. *N Engl J Med*. 2002;346(25):1948-53.
 32. Lanza GA, Buffon A, Sestito A, Natale L, Sgueglia GA, Galiuto L, et al. Relation between stress-induced myocardial perfusion defects on cardiovascular magnetic resonance and coronary microvascular dysfunction in patients with cardiac syndrome X. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(4):466-72.
 33. Wohrle J, Nusser T, Merkle N, Kestler HA, Grebe OC, Marx N, et al. Myocardial perfusion reserve in cardiovascular magnetic resonance: Correlation to coronary microvascular dysfunction. *J Cardiovasc Magn Res*. 2006;8(6):781-7.
 34. Goetze JP, Gore A, Moller CH, Steinbruchel DA, Rehfeld JF, Nielsen LB. Acute myocardial hypoxia increases BNP gene expression. *FASEB J*. 2004;18(15):1928-30.
 35. Goetze JP, Christoffersen C, Perko M, Arendrup H, Rehfeld JF, Kastrup J, et al. Increased cardiac BNP expression associated with myocardial ischemia. *FASEB J*. 2003;17(9):1105-7.
 36. Bibbins-Domingo K, Ansari M, Schiller NB, Massie B, Whooley MA. B-type natriuretic peptide and ischemia in patients with stable coronary disease: data from the Heart and Soul study. *Circulation*. 2003;108(24):2987-92.
 37. 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.
 38. Tsuruda T, Boerrigter G, Huntley BK, Noser JA, Cataliotti A, Costello-Boerrigter LC, et al. Brain natriuretic peptide is produced in cardiac fibroblasts and induces matrix metalloproteinases. *Circ Res*. 2002;91(12):1127-34.



Fenômeno de Fluxo Lento Coronariano - Adicionando Fibrose Miocárdica à Equação

Coronary Slow Flow Phenomenon - Adding Myocardial Fibrosis to the Equation

Filipe Penna de Carvalho^{1,2} e Clério Francisco de Azevedo^{1,3}

Diagnósticos da América SA,¹ Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Américas Serviços Médicos,² Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Duke University Hospital - Medicine/Cardiology,³ Durham, North Carolina – EUA

Minieditorial referente ao artigo: Determinação do Tecido Cicatricial do Miocárdio no Fenômeno de Fluxo Coronário Lento e a Relação entre a Quantidade de Tecido Cicatricial e o Nt-ProBNP

Inicialmente descrito há mais de 40 anos por Tambe et al.,¹ o fenômeno de fluxo lento coronariano (FLC) é caracterizado por retardo da progressão do meio de contraste na ausência de doença epicárdica coronariana obstrutiva durante angiografia coronária invasiva (ACI).² O FLC afeta tipicamente jovens fumantes do sexo masculino, que frequentemente apresentam síndrome coronariana aguda (SCA) ou angina de repouso refratária recorrente que requer internação.²⁻⁴ Além disso, arritmias potencialmente fatais e morte súbita cardíaca também foram associadas ao FLC.⁵

Apesar do aumento da conscientização e da pesquisa, o FLC permanece uma condição difícil de descrever e pouco compreendida, com muitos mecanismos patogênicos propostos, incluindo disfunção endotelial, vasomotora e microvascular.^{2,6} De fato, uma regulação anormal do tônus microvascular que ocorre apenas durante condições de repouso, enquanto a reserva de fluxo coronariano está dentro da faixa normal, foi descrita no FLC.⁷

Nessa edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Candemir et al.,⁸ dão uma contribuição importante a esse campo do conhecimento. Os autores estudaram 35 pacientes com dor torácica encaminhados para uma angiografia coronária invasiva (ACI) diagnóstica. Todos tinham níveis negativos de troponina e nenhuma evidência de isquemia no teste ergométrico. Foi feita uma comparação entre os pacientes que apresentaram FLC na artéria descendente anterior esquerda (n = 19) e os controles pareados com artérias coronárias normais e sem anormalidades do fluxo coronariano (n = 16). Eles procuraram investigar se as cicatrizes no miocárdio identificadas por ressonância magnética cardíaca (RMC) e / ou se os níveis do fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-ProBNP) eram

mais frequentes no grupo com FLC. É importante ressaltar que, pelo que sabemos, este foi o primeiro estudo a utilizar a RMC para avaliar a presença de fibrose miocárdica na população com FLC.

Vale ressaltar que a RMC utilizando a técnica de realce tardio é agora uma ferramenta amplamente disponível e poderosa que permite a identificação e quantificação precisa da fibrose miocárdica, com vários estudos demonstrando sua utilidade no diagnóstico e prognóstico de cardiomiopatias tanto isquêmicas quanto não isquêmicas.⁹⁻¹⁵ Curiosamente, os autores demonstram que o realce tardio estava presente em até 52,5% (n = 10) dos pacientes com FLC, em oposição a nenhum no grupo controle. Os autores concluíram que o FLC pode resultar em alterações irreversíveis no tecido miocárdico.

Entretanto, não acreditamos que os dados apresentados possam ser utilizados para estabelecer causalidade entre FLC e fibrose miocárdica. Por exemplo, em um subgrupo de pacientes (n = 3), a lesão miocárdica foi observada nas paredes inferior e ínfero-lateral, e não no território típico da artéria coronária descendente anterior esquerda, onde estava presente o FLC. Além disso, os autores não descrevem se o padrão de realce tardio observado em seu estudo era predominantemente isquêmico (por exemplo, subendocárdico ou transmural) ou não-isquêmico (mesocárdico ou epicárdico). Mais importante ainda, como os autores apontam durante a discussão, eles realizaram um estudo transversal e, portanto, nenhuma relação temporal pode ser estabelecida entre o FLC e a fibrose miocárdica. Uma das muitas explicações possíveis é que esses pacientes com fibrose miocárdica na RMC podem ter apresentado anteriormente um infarto do miocárdio com artérias coronárias normais (MINOCA, do inglês *myocardial infarction with normal coronary arteries*) e o FLC é apenas uma consequência desse evento anterior. Embora os autores tenham encontrado uma associação entre o FLC e a fibrose miocárdica, acreditamos que são necessários mais estudos para determinar se existe uma relação causal entre eles.

Curiosamente, níveis mais altos de NT-pro-BNP, um conhecido marcador prognóstico na SCA,¹⁶ também foram observados em pacientes com FLC quando as cicatrizes miocárdicas foram detectadas por RMC, em comparação com o FLC sem evidência de fibrose na RMC (NT-pro-BNP = 147,10 pg / mL vs. 28,0 pg / mL, p = 0,03).

É importante ressaltar que, em um estudo publicado anteriormente por Yurtdaş et al.,⁶ demonstrou-se que níveis

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Reserva Fracionada de Fluxo Miocárdio; Cicatriz Hipertrófica; Prognóstico; Peptídeo Natriurético Tipo C; Fibrose Endomiocárdica; Espectroscopia de Ressonância Magnética/métodos.

Correspondência: Filipe P. Carvalho •

Centro Integrado de Diagnóstico do Leblon, CDPI Cardiologia - 2º andar – Av. Ataulfo de Paiva, 669. CEP 22440-032, Rio de Janeiro, RJ – Brasil
E-mail: filipepenna@me.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200187>

elevados de NT-pro-BNP se correlacionaram com angina e infradesnívelamento do segmento ST em pacientes com FLC durante testes em esteira. No entanto, nenhuma anormalidade foi observada durante o teste ergométrico em nenhum paciente deste estudo. Novamente, embora os autores demonstrem uma associação de NT-pro-BNP com FLC e fibrose miocárdica, acreditamos que nenhuma relação causal definitiva possa ser estabelecida com base nos dados apresentados.

Em geral, este é um trabalho interessante de Candemir et al.,⁸ utilizando a RMC para estudar uma condição ainda obscura. Acharmos muito interessante que a RMC tenha permitido a detecção de fibrose miocárdica em um subgrupo

de pacientes com FLC sem história prévia de infarto do miocárdio. A identificação de cicatrizes miocárdicas utilizando imagens de realce tardio é uma poderosa ferramenta prognóstica em múltiplas cardiomiopatias, isquêmicas e não isquêmicas. Embora pequeno em tamanho, este estudo de Candemir et al.,⁸ abre novas possibilidades de pesquisa para responder se há causalidade na associação entre FLC e fibrose miocárdica e se a presença de fibrose miocárdica nesses pacientes tem alguma implicação prognóstica ou se, por exemplo, está associada a uma maior probabilidade de arritmias malignas. Por outro lado, pesquisas futuras utilizando novas técnicas de RMC para caracterização de tecidos, incluindo o mapeamento de T1 e T2, também podem ajudar a esclarecer essa condição ainda pouco compreendida.

Referências

1. Tambe AA, Demany MA, Zimmerman HA, Mascarenhas E. Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries—A new angiographic finding. *Am Heart J*. 1972;84(1):66-71.
2. Wang X, Nie S-P. The coronary slow flow phenomenon: characteristics, mechanisms and implications. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2011;1(1):37-43.
3. Fineschi M, Gori T. Coronary Slow-Flow Phenomenon or Syndrome Y. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(3):239-40.
4. Beltrame JF, Limaye SB, Horowitz JD. The Coronary Slow Flow Phenomenon – A New Coronary Microvascular Disorder. *Cardiology*. 2002;97(4):197-202.
5. Saya S, Hennebry TA, Lozano P, Lazzara R, Schechter E. Coronary Slow Flow Phenomenon and Risk for Sudden Cardiac Death Due to Ventricular Arrhythmias: A Case Report and Review of Literature. *Clin Cardiol*. 2008;31(8):352-5.
6. Yurtdaş M, Özcan IT, Çamsari A, Cice KD, Tamer L, Cin VC. NT-pro-BNP levels and their response to exercise in patients with slow coronary flow. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(6):1115-22.
7. Fineschi M, Bravi A, Gori T. The “slow coronary flow” phenomenon: Evidence of preserved coronary flow reserve despite increased resting microvascular resistances. *Int J Cardiol*. 2008;127(3):358-61.
8. Candemir M, Sahinarslan A, Yazol M, Oner YA, Boyaci B. Determinação do tecido cicatricial do miocárdio no fenômeno de fluxo coronário lento e a relação entre quantidade de tecido cicatricial e o Nt-Pro Bnp. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 114(3):540-551
9. Sara L, Szarf G, Tachibana A, Shiozaki AA, Villa AV, Oliveira AC, et al. II Diretriz de Ressonância Magnética e Tomografia computadorizada Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia e do Colégio Brasileiro de Radiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(6):1-86.
10. Wu KC, Kim RJ, Bluemke D, Rochitte CE, Zerhouni EA, Becker LC, et al. Quantification and time course of microvascular obstruction by contrast-enhanced echocardiography and magnetic resonance imaging following acute myocardial infarction and reperfusion. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(6):1756-64.
11. Kim HW, Farzaneh-Far A, Kim RJ. Cardiovascular Magnetic Resonance in Patients With Myocardial Infarction. Current and Emerging Applications. *J Am Coll Cardiol*. 2009;55(1):1-16.
12. Azevedo CF, Nigri M, Higuchi ML, Pomerantzeff PMA, Spina G, Sampaio R, et al. Prognostic significance of myocardial fibrosis quantification by histopathology and magnetic resonance imaging in patients with severe aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(4):278-87.
13. Azevedo Filho CF de, Hadlich M, Petriz JLF, Mendonça LA, Moll Filho JN, Rochitte CE. Quantificação da massa infartada do ventrículo esquerdo pela ressonância magnética cardíaca: comparação entre a planimetria e o método de escore visual semi-quantitativo. *Arq Bras Cardiol*. 2004;83(2):111-7.
14. Carvalho FP de, Erthal F, Azevedo CF. The Role of Cardiac MR Imaging in the Assessment of Patients with Cardiac Amyloidosis. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2019;27(3):453-63.
15. de Carvalho FP, Azevedo CF. Comprehensive Assessment of Endomyocardial Fibrosis with Cardiac MRI: Morphology, Function, and Tissue Characterization. *RadioGraphics*. Jan. 2020:190148.
16. Haaf P, Balmelli C, Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M, Meissner J, et al. N-terminal Pro B-type Natriuretic Peptide in the Early Evaluation of Suspected Acute Myocardial Infarction. *Am J Med*. 2011;124(8):731-9.



Efeito da Redução do Sal de Adição sobre a Pressão Arterial Central e Periférica

Effects of added salt reduction on central and peripheral blood pressure

Ana Carolina Arantes,^{1,2} Ana Luiza Lima Sousa,^{1,2} Priscila Valverde de O. Vitorino,³ Paulo Cesar B. Veiga Jardim,^{1,2} Thiago de Souza Veiga Jardim,^{1,2} Jeeziane Marcelino Rezende,¹ Ellen de Souza Lelis,³ Rafaela Bernardes Rodrigues,¹ Antonio Coca,⁴ Weimar Kunz Sebba Barroso^{1,2}

Universidade Federal de Goiás - Faculdade de Medicina - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde,¹ Goiânia, GO – Brasil

Universidade Federal de Goiás - Liga de Hipertensão Arterial,² Goiânia, GO – Brasil

Pontifícia Universidade Católica de Goiás - Escola de Ciências Sociais e da Saúde - Mestrado em Atenção à Saúde,³ Goiânia, Goiás – Brasil

Universitat de Barcelona,⁴ Barcelona – Espanha

Resumo

Fundamento: Os efeitos da redução na ingestão do sal sobre a pressão arterial (PA) casual de hipertensos já foram amplamente estudados, entretanto essa análise ainda é escassa no contexto da redução exclusiva do sal de adição na rigidez arterial e em indivíduos normotensos e pré-hipertensos.

Objetivo: Avaliar os efeitos da redução progressiva na ingestão do sal de adição (de 6 para 4 g/dia) sobre os valores da pressão periférica e central, a rigidez arterial em normotensos, pré-hipertensos e hipertensos.

Métodos: Ensaio clínico, simples cego com 13 semanas de seguimento. Foram avaliados normotensos ($\leq 130/85$ mmHg), pré-hipertensos (≥ 130 e $< 139/\geq 85$ e < 90 mmHg) e hipertensos estágio 1 (≥ 140 e $< 160/\geq 90$ e < 100 mmHg). Utilizou-se medida casual e monitorização residencial da PA com aparelho automático OMRON 705CP, medida central da PA com Sphygmocor®, dosagem do sódio urinário de 24h (colhido no intervalo entre cada visita) e mensuração de sal de adição. Foi adotado nível de significância $p < 0,05$ para todas as análises.

Resultados: Foram avaliados 55 participantes (18 normotensos; 15 pré-hipertensos; 22 hipertensos) com mediana 48 anos (IQ:39-54). Os grupos foram semelhantes em relação a idade e sexo. Não houve diferença entre medidas de PA e excreção de sódio antes e depois da intervenção. Os parâmetros de rigidez arterial também não sofreram alterações significativas.

Conclusão: A redução gradativa da ingestão de sal de adição num seguimento de 13 semanas não foi capaz de reduzir de maneira significativa os valores periféricos e centrais da PA. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(3):554-561)

Palavras-chave: Doenças Cardiovasculares, Pressão Arterial; Pré-Hipertensão; Hipertensão; Cloreto de Sódio; Dieta Hipossódica, Políticas de Saúde.

Abstract

Background: Although the effects of salt intake reduction on casual blood pressure have been extensively studied in hypertensive individuals, data on reductions of added salt on arterial stiffness in both normotensive and prehypertensive subjects are scarce.

Objective: To evaluate the effects of progressive reduction in added salt intake (from 6 grams to 4 grams per day) on peripheral and central blood pressure and arterial stiffness in normotensive, prehypertensive and hypertensive individuals.

Methods: This was a single-blinded clinical trial with 13 weeks of follow-up. Normotensive ($\leq 130/85$ mmHg), prehypertensive (≥ 130 e $< 139/\geq 85$ e < 90 mmHg) and stage 1 hypertensive individuals ($< 139/\geq 85$ and < 90 mmHg) were assessed. Casual blood pressure measurements and ambulatory blood pressure monitoring were performed using the automated OMRON 705CP device, and central blood pressure was measured using the Sphygmocor®. Twenty-four-hour urinary sodium excretion and the amounts of added salt consumed were measured. Statistically significance level was set at $p < 0.05$ for all analysis.

Results: A total of 55 participants (18 normotensive, 15 prehypertensive and 22 hypertensive), median age 48 years (IQR:39-54) were studied. The groups were not different in age or sex. No difference was observed in blood pressure or sodium excretion levels before and after the intervention. No significant changes in arterial stiffness parameters were observed.

Conclusion: The progressive reduction in added salt intake during a period of 13 weeks did not cause significant reductions in peripheral and central blood pressure. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(3):554-561)

Keywords: Cardiovascular Diseases; Arterial Pressure; Prehypertension; Hypertension; Sodium Chloride; Diet, Sodium-Restricted; Health Policies.

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

Correspondência: Priscila Valverde de O. Vitorino •

Pontifícia Universidade Católica de Goiás - Escola de Ciências Sociais e da Saúde - Av. Universitária, 1069. CEP 74605-010, Setor Universitário, Caixa Postal 86, Goiania, GO – Brasil

E-mail: pvalverde@pucgoias.edu.br

Artigo recebido em 16/09/2018, revisado em 15/04/2019, aceito em 15/05/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20180426>

Introdução

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é um dos fatores de risco cardiovasculares mais prevalentes. Atinge cerca de 970 milhões de indivíduos em todo o mundo. É a causa, direta ou indireta, de mais de 9 milhões de óbitos todos os anos,¹ responsável por 62% dos casos de doenças cardiovasculares (DCV) e 49% de doença cardíaca isquêmica.² A pré-hipertensão (PH) também está associada com aumento na incidência das DCV.^{3,4}

Dentre as ferramentas capazes de avaliar a pressão arterial (PA) a medida casual, comparada com os outros métodos, apresenta inferioridade na predição de risco cardiovascular e na acurácia diagnóstica.^{5,6} A monitorização residencial da pressão arterial (MRPA) apresenta excelente acurácia diagnóstica e relação custo benefício.^{7,8} Já a medida central da pressão arterial (PAC), por avaliar a PA em grandes artérias, mais elásticas, apresenta valores mais baixos que a pressão casual e melhor associação com as lesões em órgãos alvo. É portanto, melhor preditora de eventos cardiovasculares⁸ e permite analisar parâmetros de rigidez arterial e resistência vascular.⁹⁻¹²

A etiologia do aumento da PA é multifatorial, entretanto a ingestão excessiva de sal é frequente e importante. Ocasionalmente aumenta os níveis pressóricos e complicações cardiovasculares. Desta forma, a restrição de sal é uma ferramenta importante para a prevenção e o controle da HAS e das DCV.^{13,14}

A média recomendada de consumo é de 5 g de sal/dia/pessoa, ou < 2 g de sódio/dia/pessoa. Todavia, o consumo médio diário de sal dos brasileiros está acima do recomendado, alcançando até 12 g/dia.¹⁵ Hoje, vários países definiram como política de governo a redução de pelo menos 30% na ingestão média de sal da população até o ano 2025 com o objetivo de diminuir os valores de PA.¹⁶

A importância em se avaliar o consumo do sal, estimular a sua restrição na dieta e utilizar ferramentas capazes de identificar essa redução é importante na estratégia de prevenção primária das DCV.

Dessa forma, este artigo avaliou o efeito da redução na ingestão do sal de adição na PA central e periférica em normotensos, pré-hipertensos e hipertensos após 13 semanas.

Métodos

Trata-se de um sub-estudo realizado a partir da fase II do ensaio clínico, simples cego, controlado com diferentes dosagens de ingestão de sal de adição em grupos categorizados segundo a PA. Para a amostra inicial foram recrutados, no próprio local de trabalho, 1.000 servidores de uma universidade pública brasileira. Em toda essa amostra foram aplicados questionários sobre hábitos alimentares, realizadas medidas antropométricas e casual da PA. Após o recrutamento foram identificados 678 servidores que aceitaram participar da fase II do estudo (Figura 1).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição, Protocolo CAEE: 00790712.3.0000.5078 e todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido antes de qualquer procedimento do estudo.

A amostra foi de conveniência e incluiu participantes com idade entre 20 a 60 anos, ambos os sexos e que, realizavam no mínimo quatro refeições principais (almoço e/ou jantar) por semana preparadas em seus domicílios.

Foram excluídos os participantes com PA casual $\geq 160/100$ mmHg, diabéticos, com história de doença crônica e hipertensos em uso de dois ou mais anti-hipertensivos.

A participação no estudo consistiu na realização de 5 visitas com intervalo de 30 ± 7 dias entre elas. A visita inicial foi dividida em dois momentos: Visita 1A (V1A) e Visita 1B (V1B). Em todas as visitas, foram realizadas: medida casual da PA, PAC, MRPA, medidas antropométricas, cálculo do índice de massa corporal (IMC), solicitação de urina tipo I (EAS), creatinina urinária e sódio e potássio urinário de 24 horas. Na V1A, além dos procedimentos mencionados os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, foram avaliados quanto aos critérios de elegibilidade e foi solicitado o exame de creatinina sérica.

Na V1B os grupos foram divididos, de acordo com a média da medida casual, em grupo normotenso (GN) (PA < 130/85 mmHg), grupo pré-hipertenso (GPH) ($\geq 130 < 140 / \geq 85 < 90$ mmHg) e grupo hipertenso estágio 1 (GH) ($\geq 140 < 160 / \geq 90 < 100$ mmHg) sem uso de medicação ou qualquer valor de PA com uso de medicação anti-hipertensiva.¹

Para a medida casual foram realizadas três medidas da PA com intervalo mínimo de um minuto entre elas. Quando havia diferença maior que 4 mmHg entre as medidas foram realizadas medidas complementares até que fossem obtidos valores com diferença inferior. Para fins de análise foi utilizada a média das duas últimas medidas.

Tanto para a realização da medida casual da PA, quanto para a MRPA, foram utilizados aparelhos semi-automáticos da marca OMRON, modelo HEM-711 ACINT, com braçadeiras adequadas à circunferência do braço. A PA foi aferida na posição sentada, após o repouso do indivíduo de pelo menos cinco minutos, em ambiente calmo, no braço com maior valor da PA.¹

A medida de MRPA foi realizada de acordo com o protocolo estabelecido pelas III Diretrizes Brasileiras de Monitorização Residencial da Pressão Arterial.¹⁷ O aparelho de MRPA foi entregue aos participantes em todas as visitas. Eles foram orientados a realizar as medidas da PA conforme protocolo, anotar os valores em ficha específica para esse fim e devolver o aparelho no retorno agendado para a visita subsequente.

Para a medida da PAC foi utilizado o método de tonometria de aplanção com aparelho Sphygmocor®, calibrado e validado.¹² O paciente permaneceu em repouso por cinco minutos, sem ter ingerido bebida alcoólica, café e nem ter fumado nas horas que antecedem o exame e também deveria estar com a bexiga vazia. As variáveis avaliadas a partir da medida da PAC foram: pressão arterial sistólica central (PASC), pressão arterial diastólica central (PADc), pressão de pulso central (PPC) e augmentation index (AIx).

A metodologia para a coleta de urina de 24 horas foi orientada por meio de folheto explicativo e realizada no laboratório de análises clínicas da Universidade Federal de Goiás com a técnica membrana-íon-seletiva para quantificar o sódio urinário no início, antes da intervenção do estudo, e nos intervalos entre todas as visitas totalizando quatro coletas.

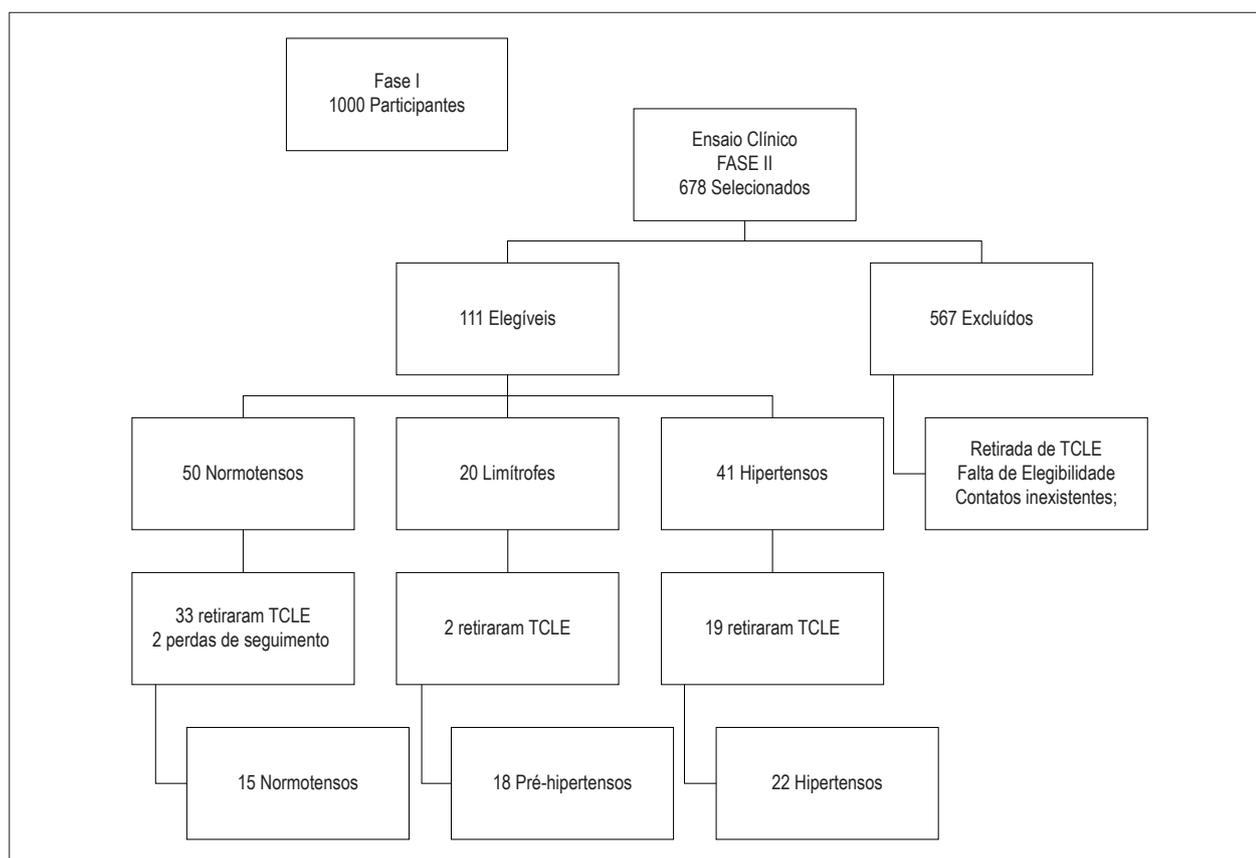


Figura 01 – Fluxograma Fase II do Ensaio clínico. TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido.

Na V1B os grupos, GN, GPH e GH receberam a mesma orientação sobre ingestão do sal de adição e 6g/dia/pessoa. Na Visita 2 (V2) e visita 3 (V3) foram fornecidos 5 e 4g/dia/pessoa, respectivamente. Os intervalos entre essas visitas foi de 30 ± 7 dias.

O quantitativo sal para o uso diário foi calculado de acordo com o número de moradores em cada residência considerando o preparo das refeições no almoço e jantar e, dispensados devidamente embalados e sem identificação do peso. Também foram dispensados 10% a mais da quantidade de sal calculada, para utilização em casos excepcionais, como por exemplo em dias com maior quantidade de pessoas em casa (visitas).

Nos retornos da V2, V3 e visita 4 (V4) foram recolhidas as embalagens de sal utilizadas e dispensadas novas embalagens com a quantidade de sal programada para o período subsequente, além das coletas dos exames programados. Em todas as visitas eram enfatizadas as orientações sobre a importância, para a saúde cardiovascular, da ingestão de alimentos com pouco sódio e que, o consumo de sal de adição nos dias programados fosse apenas aquele dispensado pelo protocolo.

As embalagens devolvidas (vazias e cheias) foram pesadas e utilizadas para a análise de adesão ao protocolo. Também foi utilizado para esse fim a análise da excreção de sódio urinário de 24 horas.

Análise estatística

Os dados foram analisados com o programa Stata, versão 12. A análise estatística foi realizada por intenção de tratar, desta forma para os participantes que abandonaram o estudo antes da visita 4 foram considerados os dados da última visita realizada. As variáveis contínuas com distribuição normal foram apresentadas com média e desvio-padrão e aquelas com distribuição não normal, através de mediana e intervalos interquartis. Já as variáveis categóricas, foram apresentadas com frequência absoluta e relativa. Para verificar a distribuição dos dados das variáveis foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk.

Para as comparações entre os grupos na V1A utilizou-se o Teste de Kruskal-Wallis e o Teste Exato de Fisher. Para as comparações intra grupo antes (V1B) e após (V4) a intervenção foram aplicados os testes de Wilcoxon ou teste t-Student pareado. Para a comparação do delta da excreção de sódio foi aplicada ANOVA com pos hoc de Bonferroni. O delta da excreção de sódio foi calculado mediante a subtração do valor desse exame obtido na V4 com aquele da V1b. A correlação entre os valores de PA (MRPA, casual e central) e com os níveis de sódio urinário foi realizada com o teste de Spearman. Considerou-se como significativos valores de $p < 0,05$.

Resultados

Foram avaliados 55 participantes, 32 (58,2%) do sexo masculino, com a mediana da idade de 48 anos (IQ:39-54);

18 (32,7%) eram normotensos (GN), 15 (27,3%) pré-hipertensos (GPH) e 22 (40,0%) hipertensos (GH). Os grupos eram semelhantes em relação à idade e distribuição por sexo. Houve diferença entre os grupos com relação ao IMC ($p = 0,03$) (Tabela 1).

Não houve diferença nas medidas de pressão central e rigidez arterial entre as visitas V1B e V4 em nenhum dos grupos, entretanto houve uma tendência a redução dos valores centrais da PA tanto sistólica quanto diastólica em todos os grupos de V1B para a V4 (Tabela 2).

Não houve diferença entre os grupos quanto ao delta da excreção de sódio (Figura 2).

Também não foram identificadas diferenças entre as medidas da V1B e V4 referentes a MRPA, pressão casual e sódio. Entretanto, houve uma tendência de redução da PAS e PAD casual e sódio urinário de V1B para a V4 nos grupos de normotensos e pré-hipertensos (Tabela 3).

O sódio urinário correlacionou-se com a PADc e periférica no grupo de hipertensos (Tabela 4).

Discussão

Em todas as metodologias utilizadas para a avaliação da PAS e PAD, não se observou alterações significativas com a redução gradual do sódio. Havia uma expectativa dos pesquisadores que os valores centrais da PA, por avaliarem o comportamento em artérias mais elásticas, pudesse apresentar uma sensibilidade maior na detecção de pequenas reduções dos níveis tensionais, o que também não ocorreu.

Dados da literatura associam a diminuição da ingestão de sal com redução da PA tanto em hipertensos quanto em normotensos e pré-hipertensos e descrevem maior sensibilidade da medida central da PA para detectar essas alterações. Entretanto boa parte dessas publicações interviu ou avaliou reduções principalmente no sal de alimentos industrializados ou o sal total ingerido.^{18,19}

Em revisão sistemática, uma redução média de 4,4 g de sal/dia diminuiu a PA em normotensos em 2,4 mmHg na PAS e 1,0 mmHg na PAD e em hipertensos 5,4 mmHg na PAS e 2,8 mmHg na PAD. Isso indicou que, para cada grama reduzida por dia de sal, houve uma diminuição de 0,72 mmHg nos valores pressóricos de normotensos e 1,8 mmHg em hipertensos.¹⁸

A diminuição dos valores pressóricos implica em redução de eventos cardiovasculares, inclusive a mortalidade

cardiovascular, fato que reforça a importância da adoção de medidas efetivas na redução do consumo de sal. Estudo realizado na Inglaterra, entre 2003 e 2011, avaliou a relação entre a redução da ingestão de sal total com a PA e a mortalidade por acidente vascular cerebral (AVC) e infarto agudo do miocárdio (IAM) e registrou que, a diminuição de 1,4g de sal diária levou a uma redução na PAS de 2,7 mmHg e na PAD de 1,1 mmHg. Desta forma, estimou-se que a redução de 2,7 na PAS mmHg provoca uma redução de 11% de AVC e de 6% de IAM. Isso corresponde a uma redução de mortalidade por AVC em 42% e IAM em 40%.¹⁹

No nosso estudo, as variáveis PPc e Alx75%, também não apresentaram significância estatística em suas reduções. Pelos motivos já descritos anteriormente, como essas variáveis se relacionam com resistência vascular e rigidez arterial, também havia a expectativa de reduções significativas, o que não ocorreu. Da mesma forma, acreditamos que uma intervenção em todo o conteúdo de sal ingerido poderia ter sido exitosa, conforme outras publicações demonstraram.²⁰

Em estudo realizado com população hipertensa sul-africana, que avaliou a relação da ingestão de sal total a partir da excreção urinária de sódio 24 horas com hemodinâmica central, encontrou correlação com os parâmetros de rigidez arterial: PPc, Alx75%, PASc e pressão arterial média central (PAMC).²⁰

Estudo realizado na China com hipertensos não tratados, avaliou a associação entre aumento na ingestão de sal, por meio da excreção urinária de 24 horas, com a PAC em três grupos. Grupo A: Excreção média de sódio de 76,9 mmol, Grupo B de 146,6 mmol e no Grupo C de 258,6 mmol, equivalentes respectivamente a 4,7g, 9,6 g e 15,8 g de ingestão de sal por dia. A média de excreção de sódio de todos os indivíduos foi de 166,6 mmol, equivalente a 10,1 g de ingestão de sal por dia. Houve piora progressiva nos parâmetros de rigidez arterial (PASc, PADc e Alx75%) do grupo A para o grupo C.²¹

Uma metanálise, que avaliou o efeito da redução na ingestão de sódio em relação a vários desfechos intermediários, dentre eles a PA, identificou que, após 03 semanas, já se observava reduções médias na PAS de 3,39 mmHg e de 1,54 mmHg da PAD. Essa redução foi maior em hipertensos (4,06 mmHg de PAS e 2,26 mmHg de PAD) que em normotensos (1,38 mmHg de PAS e 0,58 mmHg de PAD). Observou-se ainda que, comparando os grupos com ingestão diária de sal ≥ 2 g/dia versus < 2 g/dia, ou aqueles que reduziram em $\geq 1/3$ do consumo diário de sal versus $< 1/3$ desse consumo, os primeiros sempre apresentaram maiores reduções nos valores da PA.²²

Tabela 01 – Caracterização da amostra segundo variáveis sociodemográficas e clínicas, Goiânia, Goiás, 2014, n = 55

Variáveis	Normotenso (n = 18)		Pré-hipertensos (n = 15)		Hipertenso (n = 22)		p*
	Mediana	IQ	Mediana	IQ	Mediana	IQ	
Idade	45,0	30-52	46,0	43-54	52,0	41-56	0,08
IMC	25,1	23,5-27,2	27,6	25,7-31,1	28,4	25,6-31,8	0,03
Sexo	N	%	N	%	N	%	p†
Masculino	09	50,0	11	73,3	12	54,5	0,424
Feminino	09	50,0	04	26,7	10	45,5	

*Teste de Kruskal-Wallis; † Teste de Fisher; valor de p significativo $< 0,05$; IMC: índice de massa corporal (kg/m^2); IQ: intervalo interquartil. Fonte: os autores.

Tabela 02 – Comparação intra grupo (V1B e V4) das variáveis referentes a pressão arterial central, Goiás, 2014, n = 55

Variáveis	Normotenso (n = 18)			Pré-hipertensos (n = 15)			Hipertenso (n = 22)		
	V1b	V4	P	V1b	V4	P	V1b	V4	P
	Média ± DP	Média ± DP		Média ± DP	Média ± DP		Média ± DP	Média ± DP	
PASc	107,2 ± 9,2	103,4 ± 10,4	0,24	119,2 ± 8,5	115,0 ± 9,9	0,22	119,0 ± 12,6	113,4 ± 9,0	0,10
PADc	73,3 ± 4,7	70,6 ± 7,0	0,18	82,3 ± 8,9	74,7 ± 19,6	0,17	83,3 ± 11,6	78,5 ± 8,3	0,12
PPc	34,1 ± 6,6	32,3 ± 7,5	0,45	36,9 ± 6,5	35,1 ± 4,9	0,41	35,6 ± 6,7	34,9 ± 6,0	0,70
ALx 75%	22,5 ± 15,3	21,8 ± 13,0	0,87	23,4 ± 10,4	19,7 ± 11,7	0,36	25,0 ± 10,5	23,3 ± 10,5	0,59

DP: desvio padrão; *Teste T – Student para amostra pareada ou Teste Wilcoxon; PASc: pressão arterial sistólica central (mmHg); PADc: pressão arterial diastólica central (mmHg); PPc: pressão de pulso central (mmHg); ALx 75%: augmentation index 75%. Fonte: os autores.

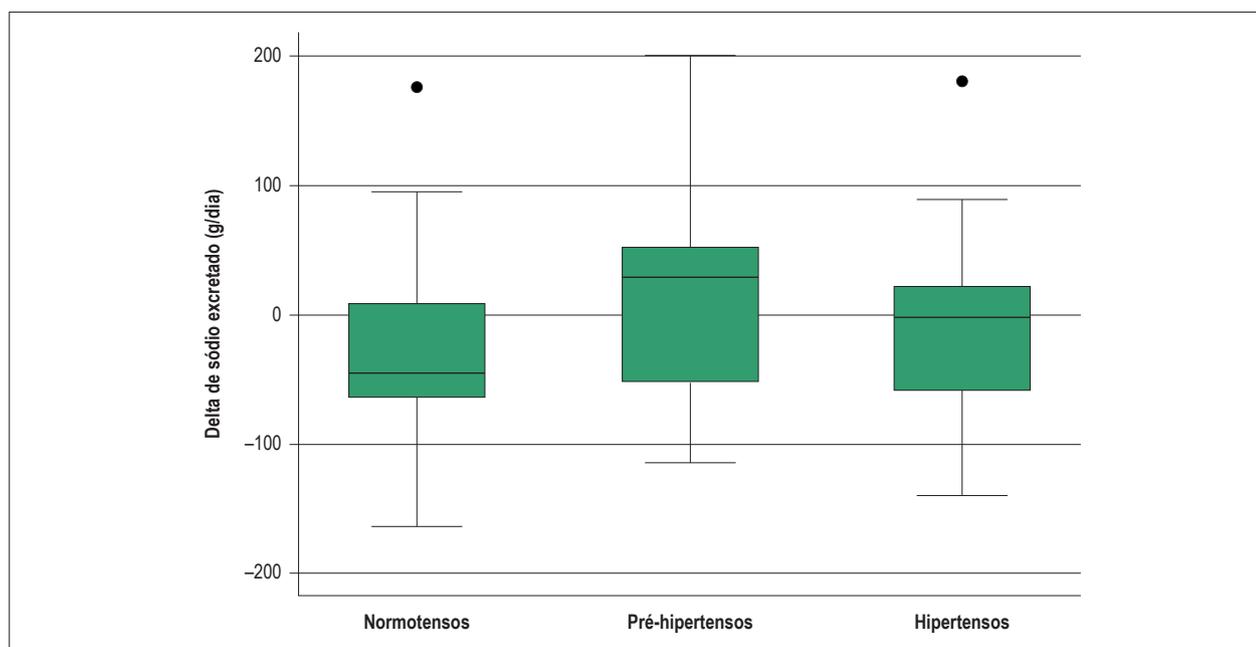


Figura 2 – Comparação do delta de excreção de sódio entre os grupos normotensos, pré-hipertensos e hipertensos, Goiânia, 2014. ANOVA com pos hoc Bonferroni.

Uma intervenção controlada na dieta, suplementando a ingestão de sal em 7,6 g por dia versus grupo placebo (sem suplementação), provocou aumento significativo nos valores centrais da PA, PASc em 8,5 mmHg, PADc em 3,6 mmHg e PPa em 4,8 mmHg.²³

Fica claro, portanto, que estratégias voltadas para redução na quantidade de sal ingerida em alimentos industrializados ou que atuem no sal total consumido são eficazes como medidas não medicamentosas na prevenção e no tratamento da hipertensão arterial.

A nossa opção em atuar apenas no sal de adição teve como objetivo avaliar se essa estratégia, comum nas orientações dos profissionais de saúde, e por um curto período de tempo, seria efetiva em reduzir a PA. Vale ressaltar que a recomendação da OMS é para uma redução para 5 g ao dia no total de sal da dieta, eficaz em reduzir os níveis pressóricos.¹⁵

É possível que uma intervenção no sal de adição em um número maior de refeições assim como, por um período

mais longo, apresente maior eficácia que a encontrada em nossos resultados. Uma metanálise de estudos que avaliaram intervenções para redução na ingestão de sal, demonstrou que, um período de até cinco semanas para indivíduos hipertensos e até quatro semanas para normotensos é insuficiente para obter o efeito máximo da redução da PA.¹⁸ No nosso estudo, a opção de quatro semanas de intervalo entre cada nível de redução do sal de adição teve o propósito de manter uma boa adesão à intervenção proposta.

Baseados nas evidências científicas, países europeus têm realizado recomendações populacionais para manter o consumo de sal total abaixo de 5g/dia. No Reino Unido e na Finlândia definiu-se como política de governo, atingir uma meta de redução no consumo de sal para menos de 3 g/dia até o ano de 2025.²⁴

Essas medidas governamentais são fundamentais na prevenção de milhões de doenças relacionadas aos danos desencadeados pelo excesso de sódio na dieta. A redução no consumo de sódio em até 2.300 mg/dia pode prevenir

Tabela 03 – Comparação intra grupo (V1B e V4) das variáveis referentes a MRPA, medida casual da PA, creatinina sérica e sódio urinário. Goiânia, Goiás, 2014, n = 55

Variáveis	Normotensos n = 18			Pré-hipertensos n = 15			Hipertensos n = 22		
	Média	DP	p	Média	DP	p	Média	DP	p
MRPA PAS V1b	115,7	9,7	0,87*	125,0	8,2	0,88*	128,6	10,3	0,63*
MRPA PAS V4	115,1	11,8		125,5	11,8		127,0	11,6	
MRPA PAD V1b	69,3	6,6	0,86*	76,1	7,7	0,72*	80,0	7,3	0,81*
MRPA PAD V4	69,7	7,2		77,3	10,8		79,5	8,0	
PAS casual V1B	116,3	10,6	0,44*	125,9	8,4	0,94*	128,5	11,1	0,18*
PAS casual V 4	113,8	9,3		126,1	7,5		124,2	10,1	
PAD casual V1B	71,1	7,4	0,58*	79,3	8,8	0,87*	81,4	8,5	0,10*
PAD casual V 4	69,8	7,2	0,44*	78,8	7,3		77,3	73,8	
Sódio V1B	163,2	71,7	0,20*	158,4	68,7	0,60*	156,8	52,7	0,63*
Sódio V4	135,2	58,1	0,20**	172,7	80,8	0,60**	147,3	75,9	0,63**

DP: desvio padrão; *Teste T – Student para amostra pareada; **Teste Wilcoxon; MRPA: monitoramento residencial da pressão arterial sistólica (mmHg); MRPAD: monitoramento residencial da pressão arterial diastólica (mmHg); PAS casual: pressão arterial sistólica casual (mmHg); PAD casual: pressão arterial diastólica casual (mmHg); V 1b: visita 1b; V2: visita 2; V3: visita 3; V4: visita 4. Fonte: os autores.

Tabela 4 – Correlação entre as variáveis de pressão arterial com os valores de excreção de sódio de 24 horas na visita final, Goiânia, 2014

Variáveis	Normotensos n = 18		Pré-hipertensos n = 15		Hipertensos n = 22	
	R	p	R	p*	R	p
PASc x sódio V4	0,208	0,40	0,282	0,30	0,276	0,21
PADc x sódio V4	0,397	0,10	0,328	0,23	0,458	0,03*
PPc x sódio V4	-0,024	0,92	0,023	0,93	-0,174	0,43
Alx 75% x sódio V4	0,201	0,42	0,014	0,95	0,116	0,60
MRPA PAS x sódio V4	0,241	0,33	0,216	0,43	0,298	0,17
MRPA PAD x sódio V4	0,188	0,45	0,205	0,46	0,369	0,09
PAS casual x sódio V4	0,010	0,96	0,294	0,28	0,157	0,48
PAD casual x sódio V4	0,156	0,53	0,413	0,12	0,480	0,02*

Teste de Spearman; r: valor de rho; * ≤ 0,005; PASc: pressão arterial sistólica central (mmHg); PADc: pressão arterial diastólica central (mmHg); PPc: pressão de pulso central (mmHg); ALx75%: augmentation index 75%; MRPA: monitoramento residencial da pressão arterial; PAS casual: pressão arterial sistólica casual (mmHg); PAD casual: pressão arterial diastólica casual (mmHg); V1b: visita 1b; V2: visita 2; V3: visita 3; V4: visita 4. Fonte: os autores

11 milhões de casos de HAS e economizar bilhões de dólares em gastos na área da saúde.²⁴ Uma metanálise demonstrou que, a redução acentuada do consumo de sal, limitando a ingestão para 3g sal/dia, foi eficaz na prevenção das DCV. Grande parte dessa prevenção decorre da redução nos níveis pressóricos, que ocorre tanto em hipertensos quanto em pré-hipertensos e normotensos.¹⁸

Outra estratégia interessante pode ser a substituição do sal de adição pelo sal light. Estudo randomizado com hipertensos não controlados, identificou redução nos valores de PA e na excreção urinária de sódio no grupo que recebeu 3 g/dia de sal light em detrimento do que recebeu sal de adição.²⁵

Todas essas estratégias são importantes, mas, de forma isolada, são insuficientes. Os nossos resultados reforçam a necessidade de atuar de forma incisiva na redução do teor de sal principalmente nos alimentos industrializados,

que habitualmente contém elevadas quantidades de sódio. Os alimentos processados, presentes em grandes quantidades na dieta pós-moderna, são responsáveis pela maior parte do sódio consumido.²⁶

Também é importante a adoção de informações mais claras e objetivas, nos diversos produtos, sobre o teor de sal, de forma que os consumidores possam, de forma consciente, adotar mudanças ou adequações nos seus hábitos alimentares.²⁷

Outro aspecto interessante é que a dosagem do sódio urinário, apesar de ser o padrão ouro, apresenta sensibilidade de 86% na detecção do sódio excretado e a intervenção no sal de adição representa uma ação em apenas 15% do sal total ingerido, ou seja, a sensibilidade do método em detectar alterações na excreção de sódio nesse modelo de intervenção tende a ser baixa, exatamente o que acreditamos ter ocorrido em nossa amostra. Além disso, há que se considerar que a adesão a esse

tipo de intervenção sofre variações de indivíduo para indivíduo e pode ser baixa. Na nossa amostra não observamos redução do sódio excretado em nenhum dos grupos.

Outro aspecto a ser considerado é que não há como assegurar a correta realização do exame pois não verificamos se o armazenamento e a coleta urinária durante as 24 horas foram adequados. De qualquer modo esse é o método utilizado por diversos pesquisadores no Brasil²⁸ e no mundo.^{29,30}

A metanálise que avaliou estudos que realizaram intervenções de quatro semanas a três anos com redução moderada da ingestão de sal para avaliar os efeitos na excreção de sódio urinário de 24 horas e na PA identificou que a redução média do consumo de sal foi 4,4 g/dia e produziu uma redução de 5,4 mmHg na PAS e 2,4 mmHg na PAD em hipertensos e, 2,4 mmHg na PAS e 1,0 mmHg na PAD em normotensos. Dessa forma, uma redução moderada na ingestão de sal por períodos mais longos se mostrou eficaz na redução dos níveis tensionais.¹⁸

Uma das limitações do nosso estudo foi a dificuldade de controlar, de forma efetiva, que os participantes realizassem pelo menos quatro refeições principais em suas residências semanalmente e que utilizassem somente o sal de adição entregue pelo estudo no preparo dos alimentos. Também não houve controle das refeições realizadas fora do domicílio. A estratégia que utilizamos foi envolver toda a família na redução do consumo de sal de adição e reforçar a orientação sobre alimentos com alto teor de sódio oferecidos em restaurantes, assim como a escolha de alimentos com baixo teor de sódio.

Conclusões

O modelo de intervenção proposto com redução gradativa do sal de adição de 6 para 4 g/dia por um período de 13 semanas, não foi capaz de demonstrar redução na quantidade de sal excretado na urina de 24 horas, entretanto, o sódio final excretado apresentou correlação positiva e moderada com a PADc e PAD casual no grupo de hipertensos.

Referências

1. Malachias M, Souza W, Plavnik F, Rodrigues C, Brandão A, Neves M. 7ª Diretriz brasileira de hipertensão arterial. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107(3):1-103.
2. Mollerup PM, Lausten-Thomsen U, Fonvig CE, Baker JL, Holm JC. Reductions in blood pressure during a community-based overweight and obesity treatment in children and adolescents with prehypertension and hypertension. *J Hum Hypertens.* 2017;31(10):640-6.
3. Moinuddin A, Gupta R, Saxena Y. Assessment of Anthropometric Indices, Salt Intake and Physical Activity in the Aetiology of Prehypertension. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(2):CC11-4.
4. Senthil S, Krishnadasa SN. Prehypertension and Its Determinants in Apparently Healthy Young Adults. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(9):CC05-CC8.
5. Garrote JD. La monitorización ambulatoria de la presión arterial no siempre es necesaria. *Hipertensión y riesgo vascular.* 2017;34(1):41-4.
6. Ward AM, Takahashi O, Stevens R, Heneghan C. Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens.* 2012;30(3):449-56.
7. Warren RE, Marshall T, Padfield PL, Chrubasik S. Variability of office, 24-hour ambulatory, and self-monitored blood pressure measurements. *Br J Gen Pract.* 2010;60(578):675-80.
8. McEnery CM, Cockcroft JR, Roman MJ, Franklin SS, Wilkinson IB. Central blood pressure: current evidence and clinical importance. *European heart journal.* 2014;35(26):1719-25.
9. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Blood Press.* 2013;22(4):193-278.
10. Mikael LR, Paiva AMG, Gomes MM, Sousa ALL, Jardim PCBV, Vitorino PVO, et al. Envelhecimento vascular e rigidez arterial. *Arq Bras Cardiol.* 2017;109(3):253-8.
11. Park CM, Korolkova O, Davies JE, Parker KH, Siggers JH, March K, et al. Arterial pressure: agreement between a brachial cuff-based device and radial tonometry. *J Hypertens.* 2014;32(4):865.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Arantes AC, Sousa ALL, Jardim PVBV, Jardim TSV, Rodrigues RB, Souza WKS. Obtenção de dados: Arantes AC, Rodrigues RB, Souza WKS. Análise e interpretação dos dados: Arantes AC, Sousa ALL, Vitorino PVO, Rezende JM, Rodrigues RB, Souza WKS. Análise estatística: Arantes AC, Vitorino PVO, Rezende JM, Lelis ES, Souza WKS. Obtenção de financiamento: Arantes AC, Sousa ALL. Redação do manuscrito: Arantes AC, Sousa ALL, Vitorino PVO, Rezende JM, Souza WKS. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Arantes AC, Vitorino PVO, Jardim PVBV, Jardim TSV, Rezende JM, Coca A, Souza WKS.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado por Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Mestrado de Ana Carolina Arantes pela Universidade Federal de Goiás.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás sob o número de CAEE: 00790712.3.0000.5078. 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.

12. Nelson MR, Stepanek J, Cevette M, Covalciuc M, Hurst RT, Tajik AJ, editors. Noninvasive measurement of central vascular pressures with arterial tonometry: clinical revival of the pulse pressure waveform? *Mayo Clin Proc.* 2010;85(5):460-72.
13. Hyseni L, Elliot-Green A, Lloyd-Williams F, Kypridemos C, O'Flaherty M, McGill R, et al. Systematic review of dietary salt reduction policies: Evidence for an effectiveness hierarchy? *PLoS One.* 2017;12(5):e0177535.
14. Dogru MT, Simsek V, Sahin O, Ozer N. Differences in autonomic activity in individuals with optimal, normal, and high-normal blood pressure levels. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2010;38(3):182-8.
15. World Health Organization.(WHO). Guideline: Sodium Intake for Adults and Children. Guideline: Sodium Intake for Adults and Children. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Geneva; 2012.
16. Graudal N, Hubeck-Graudal T, Jurgens G, McCarron DA. The significance of duration and amount of sodium reduction intervention in normotensive and hypertensive individuals: a meta-analysis. *Adv Nutr.* 2015;6(2):169-77.
17. V Brazilian Guidelines for Ambulatory Monitoring of Arterial Pressure and III Brazilian Guidelines for Home Monitoring of Blood Pressure. *J Bras Nefrol.* 2011;33(3):365-88.
18. He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;4:49-37.
19. He FJ, Pombo-Rodrigues S, Macgregor GA. Salt reduction in England from 2003 to 2011: its relationship to blood pressure, stroke and ischaemic heart disease mortality. *BMJ Open.* 2014;4(4): 45-9.
20. Redelinguys M, Norton GR, Scott L, Maseko RB, Majane OHI, Sareli P, et al. Relationship between urinary salt excretion and pulse pressure and central aortic hemodynamics independent of steady state pressure in the general. *Hypertens* 2010;56(4):584-90.
21. Han W, Han X, Sun N, Chen Y, Jiang S, Li M. Relationships between urinary electrolytes excretion and central hemodynamics, and arterial stiffness in hypertensive patients. *Hypertens Res.* 2017;40(8):746-51.
22. Aburto NJ. Effect of lower sodium intake on health: systematic review and meta-analyses. *BMJ.* 2013 Ar 3;346:11326.
23. Gijssbers L, Dower JL, Mensink M, Siebelink E, Bakker SJ, Geleijnse JM. Effects of sodium and potassium supplementation on blood pressure and arterial stiffness: a fully controlled dietary intervention study. *J Hum Hypertens.* 2015;29(10):592-8.
24. Jose AP, Prabhakaran D. Salt Reduction at a Population Level: To do or not to do? *Natl Med J India.* 2016;29(5):253-6.
25. Barros CL, Sousa AL, Chinem BM, Rodrigues RB, Jardim TS, Carneiro SB, et al. Impact of light salt substitution for regular salt on blood pressure of hypertensive patients. *Arq Bras Cardiol.* 2015;104(2):128-35.
26. Enkhungalag B, Batjargal J, Chinmedsuren O, Tsogzolmaa B, Anderson CS, Webster J. Developing a national salt reduction strategy for Mongolia. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2015;5(3):229-37.
27. Isma'eel H, Schoenhagen P, Webster J. Salt intake reduction efforts: advances and challenges. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2015;5(3): 169-71.
28. Rodrigues SL, Souza Junior PR, Pimentel EB, Baldo MP, Malta DC, Mill JG, et al. Relationship between salt consumption measured by 24-h urine collection and blood pressure in the adult population of Vitoria (Brazil). *Braz J Med Biol Res.* 2015;48(8):728-35.
29. Armanini D, Bordin L, Andrisani A, Ambrosini G, Dona G, Sabbadin C. Considerations for the Assessment of Salt Intake by Urinary Sodium Excretion in Hypertensive Patients. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2016;18(11):1143-5.
30. Lerchl K, Rakova N, Dahlmann A, Rauh M, Goller U, Basner M, et al. Agreement between 24-hour salt ingestion and sodium excretion in a controlled environment. *Hypertension.* 2015;66(4):850-7.



Redução de Sal na Dieta: Ilusão ou Realidade?

Dietary Salt Reduction: Illusion or Reality?

Nereida Kilza da Costa Lima¹

Universidade de São Paulo Campus de Ribeirão Preto,¹ Ribeirão Preto, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Efeito da Redução do Sal de Adição sobre a Pressão Arterial Central e Periférica

Apesar do amplo conhecimento da hipertensão arterial sistêmica como principal fator de risco para doenças cardiovasculares, as taxas de controle apresentam modesto aumento progressivo, especialmente no Brasil. Estudos brasileiros evidenciam que 50% a 60% dos hipertensos estão sob tratamento e apenas 20% a 30% do total de hipertensos estão controlados.¹

A maior dificuldade em controlar a hipertensão arterial sistêmica está em conseguir a adesão dos pacientes a longo prazo, pois a maioria é assintomática e, eventualmente, inicia sintomas decorrentes do uso de medicações anti-hipertensivas.

Se a adesão aos medicamentos é baixa, menor ainda é a adesão às mudanças no estilo de vida. Entre estas mudanças, reduzir o sal na dieta tem se apresentado como um grande desafio. É indiscutível o benefício da redução moderada do sal na redução da pressão arterial, especialmente para hipertensos, além dos efeitos na prevenção de eventos cardiovasculares, ainda que esta redução seja de pelo menos um terço do sal ingerido habitualmente ou almejando o total de 5 gramas de sal por dia, segundo a OMS.² O consumo de sal atual é muito elevado, principalmente entre os hipertensos, variando de 9 a 12 gramas por dia.³

Entre as diferentes estratégias para que se consiga a redução de sal na dieta, a mais comumente empregada pela equipe multidisciplinar, incluindo o médico, consiste na orientação para evitar alimentos industrializados (embutidos, enlatados, etc.), preferindo os alimentos não processados, associada à redução do sal no preparo das refeições e à retirada do saleiro da mesa.⁴ Também é frequente a orientação do uso de temperos como alho, cebola e orégano, que podem melhorar o paladar dos alimentos, havendo menor necessidade de utilização do sal. Em estudo recente, verificou-se que o uso de orégano associado à massa do pão comum mudou a preferência de hipertensos e normotensos, jovens ou idosos, para consumo de pães com menor teor de sódio, por melhorar o paladar.⁵ No entanto, manter esta preferência por longo tempo é um grande desafio e esta intervenção ainda não foi testada. Indivíduos de meia-idade que utilizaram de forma

randomizada e cruzada pães com sal reduzido (0,3 g de sal por 100 g) ou pães com sal habitual (1,2 g de sal por 100 g) apresentaram queda da pressão arterial sistólica e queda da excreção urinária de sódio após 5 semanas de consumo de pães com sal reduzido, quando comparados ao momento após 5 semanas de pão habitual.⁶

O que se observa, em geral, quando são orientadas as mudanças de estilo de vida, é que a adesão inicial é boa, mas as mudanças não permanecem ao longo do tempo. Acreditar que o paciente é o único responsável pela má adesão não é correto. A vida moderna trouxe o hábito das refeições fora de casa, com pouco tempo disponível, além do sal, atualmente, ser o conservante mais utilizado pela indústria alimentícia. Mesmo com orientação individualizada, dentro de um protocolo de pesquisa bem estruturado, onde todo sal de adesão era entregue embalado, Arantes et al.,⁷ não observaram redução da quantidade total de sal ingerida por voluntários de meia-idade, todos funcionários de uma universidade pública, ao longo de três meses de seguimento. Apesar da orientação de que no mínimo quatro refeições principais fossem feitas em domicílio, além da importância de escolher alimentos com menos sal, provavelmente a quantidade total de sódio excretada em 24 horas, que estima a quantidade de sal ingerido no mesmo período, não foi reduzida por ter ocorrido consumo de alimentos mais salgados em refeições realizadas fora da casa dos voluntários ou mesmo por escolha de alimentos mais salgados no próprio domicílio. Foi possível verificar a associação entre maior excreção de sal nos hipertensos com maior pressão arterial diastólica central e na medida casual.

As ações até agora implementadas para a redução da ingestão de sal em alimentos industrializados propiciaram redução de 17 toneladas de sal nos alimentos entre 2011 e 2016, principalmente nas misturas para sopas ou nas sopas instantâneas, linguiças, queijos e requeijões. Em 2017, um novo acordo entre o Ministério da Saúde e as indústrias alimentícias teve como alvo a redução de sal em pães e massas instantâneas.

Reduzir o sal dos alimentos processados, sem comprometer o sabor e sem prejudicar a conservação deles, torna o trabalho da indústria complexo. Mas a redução de sal nos alimentos industrializados precisa avançar, assim como a educação da população. Há que se considerar que os indivíduos já habituados ao maior consumo de sal possam adicionar sal aos alimentos industrializados se considerarem que eles fiquem mais saborosos desta forma e não estiverem cientes dos riscos associados a esta prática.

Um interessante estudo holandês realizou uma simulação de duas estratégias diferentes para a redução do consumo de sal, com alvo em até 6 gramas de sal por dia, baseada em

Palavras-chave

Hipertensão/prevenção e controle; Países em Desenvolvimento; Adesão a Medicação; Cloreto de Sódio na Dieta; Doenças Cardiovasculares/mortalidade.

Correspondência: Nereida Kilza da Costa Lima •
Rua Mariano Casadio, 275. CEP 14024360, Ribeirão Preto, SP – Brasil
E-mail: nereida@fmrp.usp.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200155>

dados da população nacional. Uma das estratégias seria a substituição de alimentos com mais sal por outros similares, mas com menos sal, já existentes no mercado, enquanto a outra pressupõe a mudança do conteúdo de sal de alimentos processados dentro do que seria possível. Foi observado que a redução do consumo de sal, com qualquer uma destas estratégias, seria de cerca de 30%, com queda da pressão arterial sistólica de 1,6 mmHg e potencial redução de incidência de infarto agudo do miocárdio de 4,8%.⁸

É importante a educação para a valorização das medidas saudáveis. Ainda temos, infelizmente, uma dissociação entre o que é bom para a saúde e o que é melhor aceito pela sociedade, principalmente quando observamos o comportamento de jovens em festas ou finais de semana, quando ainda se deparam com a dificuldade em ingerir menor quantidade de bebidas alcoólicas e preferir alimentos mais saudáveis, sem sofrer discriminação.

Um estudo italiano identificou que tanto o conhecimento sobre a ingestão de sal (alimentos com mais sal, habilidade de ler rótulos, etc.) como a prática deste conhecimento eram reduzidos principalmente em adolescentes e indivíduos com escolaridade mais baixa.⁹

A educação para o menor consumo de sal terá que receber amplo apoio de instâncias governamentais, indústrias, escolas, profissionais da saúde e publicitários, para que seja criada uma cultura diferente da atual. Este processo tem que começar na infância, mas toda a família precisa ser integrada e os idosos de uma comunidade podem ser importantes veiculadores de mudanças de hábitos.

Avaliando as estratégias para redução do sal em países de todas as regiões do mundo, um estudo identificou que as regiões com menores iniciativas eram a África, o sudeste asiático e o Mediterrâneo oriental.¹⁰ Somente a implementação de várias estratégias para a redução do consumo de sal, de forma concomitante e organizada, com monitoramento dos efeitos, poderá ter impacto real na redução das doenças cardiovasculares.

Portanto, a redução de sal na dieta é possível se realmente for um objetivo das políticas nacionais e regionais de saúde e educação. Entretanto, quando a realidade ainda parece distante, apesar dos esforços serem crescentes, o que permanece é a sensação de algo ilusório.

Referências

1. Scala LC, Magalhães LB, Machado A. Epidemiologia da hipertensão arterial sistêmica. In: Moreira SM, Paola AV; Sociedade Brasileira de Cardiologia. Livro Texto da Sociedade Brasileira de Cardiologia. 2ª ed. São Paulo: Manole; 2015. p. 780-5.
2. Global Action Plan for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases 2013–2020. [Cited in 2020 Feb 26]. Available online: https://www.who.int/nmh/events/ncd_action_plan/en/
3. De Keyser W, Tilleman K, Ampe J, De Henauw S, Huybrechts I. Effect of sodium restriction on blood pressure of unstable or uncontrolled hypertensive patients in primary care. *Nutr Res Pract*. 2015;9(2):180-5.
4. Malachias MVB, Souza WKS, Plavnik FL, Rodrigues CIS, Brandão AA, Neves MFT, et al., Sociedade Brasileira de Cardiologia. VII Diretriz Brasileira de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol*. 2016; 107(3Supl 3):1-83.
5. Villela PTM, de Oliveira EB, Villela PTM, Bonardi JMT, Bertani RF, Moriguti JC, et al. Salt Preference is Linked to Hypertension and not to Aging. *Arq Bras Cardiol*. 2019;113(3):392-9.
6. Cashman KD, Kenny S, Kerry JP, Leenhardt F, Arendt EK. 'Low-Salt' Bread as an Important Component of a Pragmatic Reduced-Salt Diet for Lowering Blood Pressure in Adults with Elevated Blood Pressure. *Nutrients*. 2019;11(8):1725.
7. Arantes AC, Sousa ALL, Vitorino PVO, Jardim PCBV, Jardim TSV, Rezende JM, et al. Effects of added salt reduction on central and peripheral blood pressure. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 114(3):554-561
8. Hendriksen MAH, Hoogenveen RT, Hoekstra J, Geleijnse JM, Boshuizen HC, van Raaij JMA. Potential effect of salt reduction in processed foods on health. *Am J Clin Nutr*. 2014;99(3):446-53.
9. Cairella G, Sabino P, Scalfi L, Fabbri A, Galletti F, Garbagnati F, et al on behalf of the SINU-GIRCSI Working Group. Salt and Health: Survey on Knowledge and Salt Intake Related Behaviour in Italy. *Nutrients*. 2020;12:279.
10. Trieu K, Neal B, Hawkes C, Dunford E, Campbell N, Rodriguez-Fernandez R, et al. Salt Reduction Initiatives around the World. A Systematic Review of Progress towards the Global Target. *PLoS One*. 2015; e0130247.



Os Top 10 Artigos Originais Publicados nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia e na Revista Portuguesa de Cardiologia em 2019

The Top 10 Original Articles Published in the Arquivos Brasileiros de Cardiologia and in the Revista Portuguesa de Cardiologia in 2019

Gláucia Maria Moraes de Oliveira^{1,2}, Ricardo Fontes-Carvalho^{3,4}, Lino Gonçalves^{5,6}, Nuno Cardim^{7,8}, Carlos Eduardo Rochitte^{9,10}

Faculdade de Medicina – Universidade Federal do Rio de Janeiro,¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Instituto do Coração Edson Saad – Universidade Federal do Rio de Janeiro,² Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Departamento de Cardiologia – Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia,³ Vila Nova de Gaia – Portugal

Departamento de Cirurgia e Fisiologia – Faculdade de Medicina – Universidade do Porto,⁴ Porto – Portugal

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

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

Departamento de Cardiologia do Hospital da Luz,⁷ Lisboa – Portugal

Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa,⁸ Lisboa – Portugal

Instituto do Coração (InCor) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,⁹ São Paulo, SP – Brasil

Hospital do Coração (HCOR),¹⁰ São Paulo, SP – Brasil

Introdução

Há vários séculos Portugal e Brasil têm uma longa tradição de cooperação. Na Medicina, sobretudo na área de Cardiologia, existe um longo histórico de colaboração entre as duas sociedades científicas – a Sociedade Brasileira de Cardiologia e a Sociedade Portuguesa de Cardiologia – que se estende aos respectivos periódicos.

Os *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* (*Arq Bras Cardiol*), publicação científica oficial da Sociedade Brasileira de Cardiologia, com fator de impacto de 1,679 em 2018 (JCR), é a revista de maior repercussão em Cardiologia no Brasil e da América Latina. Esse fato pode ser exemplificado pelo número crescente de artigos submetidos aos *Arq Bras Cardiol* (650 em 2017, 771 em 2018 e 734 em 2019) e pelo índice h5 de 31 e mediana h5 de 39, com taxa de aceitação inferior a 20%.

A *Revista Portuguesa de Cardiologia* (*Rev Port Cardiol*) tem uma publicação ininterrupta desde 1982, sendo o veículo oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia, membro institucional da Sociedade Europeia de Cardiologia. É um periódico de impacto global, indexado em PubMed, Elsevier, Science Direct e SCOPUS, com fator de impacto de 0.79 no ano de 2018.

Naquele ano, pela primeira vez, as duas revistas atuaram em conjunto para publicar um resumo com os trabalhos

originais mais relevantes veiculados por elas em 2018.¹ Face ao grande sucesso dessa iniciativa, os corpos editoriais dos dois periódicos decidiram cooperar novamente para selecionar as melhores publicações de 2019. Os trabalhos dos *Arq Bras Cardiol* listados neste artigo foram os selecionados para o Prêmio de Publicações da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Cabe ressaltar que, em 2019, tivemos a presença de Nuno Cardim, autor do melhor estudo da *Rev Port Cardiol* em 2019, nas premiações do 74º Congresso Brasileiro de Cardiologia, em Porto Alegre. Pretendemos assim reforçar os laços culturais das principais revistas de Cardiologia em língua portuguesa, que representam o que há de melhor nas publicações voltadas para uma população crescente de cerca de 250 milhões de pessoas no mundo.

Dada a qualidade geral dos artigos publicados, esta seleção foi uma tarefa difícil, possivelmente imperfeita, mas permite destacar vários trabalhos de grande mérito na Cardiologia. Nas Tabelas 1 e 2 estão resumidos os dez melhores artigos publicados em cada revista em 2019.

Prevenção cardiovascular

A doença cardiovascular (DCV) continua a ser a principal causa de mortalidade a nível mundial. Apesar de atualmente dispormos de várias estratégias de tratamento da DCV, no “mundo real” o grau de controle dos fatores de risco cardiovascular (RCV) é inferior ao desejável. O estudo DISGEN-LIPID,² observacional e realizado em 24 centros em Portugal, teve por objetivo avaliar o grau de controle da dislipidemia, um dos principais fatores de RCV para o desenvolvimento de doença arterial coronária (DAC). Nesse estudo, observou-se que, apesar de a maioria dos doentes ser de alto ou muito alto RCV, mais de 50% daqueles em uso de hipolipemiantes não atingiram os valores-alvo recomendados de c-LDL, e que grandes porcentagens de doentes utilizavam estatinas de baixa intensidade ou em doses baixas. Curiosamente, outro estudo, analisando os dados do estudo DISGEN-LIPID, relatou uma disparidade significativa entre gêneros, com valores de perfil lipídico significativamente maiores nas mulheres do que nos homens.³ Aquele estudo é relevante porque mostra

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares; Revistas como Assunto; Portais de Acesso à Revistas Científicas; Fator de Impacto de Revistas; Publicações Científicas e Técnicas; Publicação Periódica; Sistemas de Avaliação das Publicações.

Correspondência: Gláucia Maria Moraes de Oliveira •

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

8º. Andar – Sala 6, UFRJ. CEP 21941-913, Cidade Universitária, RJ – Brasil

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

Artigo recebido em 03/03/2020, revisado em 09/03/2020, aceito em 09/03/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200176>

Tabela 1 – Lista com a seleção dos dez melhores artigos publicados nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia em 2019

Autor	Título e link
Faria AP et al. ⁷	Proposta de um Escore Inflamatório de Citocinas e Adipocinas Plasmáticas Associado à Hipertensão Resistente, mas Dependente dos Parâmetros de Obesidade http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2019000400383&Ing=pt&nrm=iso&tlng=pt
Dippe Jr. et al. ¹⁸	Estudo de Perfusão Miocárdica em Obesos sem Doença Cardíaca Isquêmica Conhecida http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2019000200121&Ing=en&nrm=iso&tlng=pt
Reuter CP et al. ⁵	Relação entre Dislipidemia, Fatores Culturais e Aptidão Cardiorrespiratória em Escolares http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2019000600729&Ing=en&nrm=iso&tlng=pt
Villela PTM et al. ⁹	A Preferência ao Sal está Relacionada à Hipertensão e não ao Envelhecimento http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066-782X2019005015104&script=sci_arttext&tlng=pt
Barros MVL et al. ²⁷	Alteração Contrátil Segmentar Ventricular Esquerda é Preditor Independente de Cardiotoxicidade em Pacientes com Câncer de Mama em Tratamento Quimioterápico http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2019000100050&Ing=pt&nrm=iso&tlng=pt
Kiyose AT et al. ²⁸	Comparação de Próteses Biológicas e Mecânicas para Cirurgia de Válvula Cardíaca: Revisão Sistemática de Estudos Controlados Randomizados http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2019000300292&Ing=en&nrm=iso&tlng=pt
Eickemberg M et al. ⁶	Indicadores de Adiposidade Abdominal e Espessura Médio-Intimal de Carótidas: Resultados do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto - ELSA-Brasil http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2019000300220&Ing=en&nrm=iso&tlng=pt
Effting PS et al. ⁸	Exercício Resistido Modula Parâmetros de Estresse Oxidativo e Conteúdo de TNF- α no Coração de Camundongos com Obesidade Induzida por Dieta http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2019000500545&Ing=es&nrm=iso&tlng=pt
Avila WS et al. ²⁹	Gravidez em portadoras de cardiopatias congênitas complexas. Um constante desafio http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066-782X2019005019101&script=sci_arttext&tlng=pt
Barbosa JE et al. ¹⁷	Perfil da Expressão do mRNA do Nrf2, NF- κ B e PPAR β/δ em Pacientes com Doença Arterial Coronariana http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2019005001205&Ing=en&nrm=iso&tlng=pt

a necessidade de se desenharem políticas de saúde pública que possam ultrapassar as barreiras atualmente existentes na implementação dos *guidelines* na prática clínica e ainda ultrapassar os problemas de subdosagem de estatina, a inércia terapêutica e a falta de adesão do doente ao tratamento.

Em 2019, a *Rev Port Cardiol* publicou outro importante estudo que ajuda a compreender o controle dos fatores de RCV na população portuguesa. O estudo PRECISE,⁴ foi um estudo epidemiológico, transversal, que avaliou a prevalência dos vários fatores de RCV em 2848 doentes hipertensos seguidos nos cuidados primários de saúde. Os investigadores observaram que apenas 56% dos hipertensos tinham um bom controle da pressão arterial e que mais de 80% deles tinham três ou mais fatores de RCV. Esses dados mostram a importância de se fazer uma avaliação global do RCV no hipertenso e, mais uma vez, a necessidade urgente de implementar estratégias de prevenção que permitam melhorar o controle dos fatores de RCV em Portugal.

Ambos os estudos tiveram como primeiro autor o nosso colega Pedro Marques da Silva, médico ímpar, que deixa uma marca indelével na Medicina Cardiovascular. É com grande pesar que assistimos ao seu desaparecimento no início de 2020. Ficou mais pobre a Cardiologia em Portugal.

Em crianças e adolescentes também se observou dificuldade no controle dos fatores RCV. Em um estudo com 1254 crianças e adolescentes do sul do Brasil, 55% do sexo feminino, com idades entre 7 e 17 anos, foram analisadas as relações entre dislipidemia, fatores culturais e aptidão cardiorrespiratória (ACR). Os fatores culturais foram avaliados

através de questionário autorreferido pelo escolar e os níveis de ACR, pelo teste de corrida/caminhada de 12 minutos, que consistiu em percorrer a maior distância possível em uma pista previamente demarcada durante 12 minutos. Os autores observaram prevalência de cerca de 42% de dislipidemia, que foi associada com o sexo feminino e baixos níveis de ACR. Na análise multivariada, dislipidemia foi associada com crianças e não com adolescentes, e com sobrepeso e obesidade. O deslocamento sedentário para a escola, grande tempo de permanência assistindo televisão, sexo feminino e presença de sobrepeso/obesidade também se associaram com os componentes isolados do perfil lipídico. Os autores ressaltaram a necessidade de intervenções precoces que promovam hábitos de vida saudáveis nas crianças.⁵

O estudo ELSA-Brasil,⁶ com 15.105 funcionários públicos, de 35 a 74 anos, vinculados a seis instituições de ensino e pesquisa das regiões sul, sudeste e nordeste do Brasil, avaliou a magnitude da associação entre a adiposidade abdominal, segundo diferentes indicadores diagnósticos [circunferência da cintura (CC), razão cintura quadril (RCQ), índice de conicidade, produto da acumulação lipídica (LAP), índice de adiposidade visceral (IAV)], e a espessura médio-intimal da carótida (EMIC), marcador de aterosclerose subclínica e preditor de infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral (AVC). Os autores relataram, empregando regressão logística múltipla, que a adiposidade abdominal diagnosticada pela CC, mostrou importante associação com a EMIC em ambos os sexos (homens: OR = 1,47; IC95%: 1,22-1,77; mulheres:

Tabela 2 – Lista com a seleção dos dez melhores artigos publicados na *Revista Portuguesa de Cardiologia* em 2019

Autores e Referencias	Titulo do artigo
P Marques Silva et al. ²	Alterações persistentes do perfil lipídico na prática clínica nos doentes adultos portugueses com dislipidemia em tratamento com antilipidémicos. Dados do estudo DISGEN-LIPID https://www.revportcardiol.org/pt-suboptimal-lipid-levels-in-clinical-articulo-S0870255119304998
P Marques Silva et al. ⁴	Prevalência de fatores de risco cardiovascular e outras comorbilidades em doentes com hipertensão arterial assistidos nos Cuidados de Saúde Primários: estudo PRECISE https://www.revportcardiol.org/pt-prevalencia-fatores-risco-cardiovascular-e-articulo-S0870255118302762
R Calé et al. ¹²	Tempo para a reperfusão num subgrupo de doentes de alto risco com enfarte agudo do miocárdio submetidos a angioplastia primária https://www.revportcardiol.org/pt-time-reperfusion-in-high-risk-patients-articulo-S087025511930527X
J Pinto Monteiro et al. ¹³	KAsH: Uma nova ferramenta para previsão de mortalidade hospitalar em doentes com Enfarte Agudo do Miocárdio https://www.revportcardiol.org/pt-kash-a-new-tool-predict-articulo-S0870255119305785
D Bento et al. ¹⁶	Prognóstico a curto e médio prazo da síndrome de Takotsubo numa população portuguesa https://www.revportcardiol.org/pt-short-medium-term-prognosis-takotsubo-syndrome-articulo-S0870255118300933
D Bonhorst et al. ²⁰	Implantação de dispositivos de ressincronização e/ou desfibrilhação em doentes com insuficiência cardíaca: dados da vida real – o Estudo Síncrone https://www.revportcardiol.org/pt-implantacao-dispositivos-ressincronizacao-e-ou-desfibrilhacao-articulo-S0870255117306893
L Fernandes et al. ¹⁹	Acidente vascular cerebral isquémico em doentes previamente anticoagulados por fibrilhação auricular não valvular: porque acontece? https://www.revportcardiol.org/pt-acidente-vascular-cerebral-isquemico-em-articulo-S0870255118300155
C Ruivo et al. ²⁵	The SHIFT model combines clinical, electrocardiographic and echocardiographic parameters to predict Sudden Cardiac Death in Hypertrophic Cardiomyopathy
A Sousa et al. ²³	Caracterização molecular dos doentes portugueses com miocardiopatia dilatada https://www.revportcardiol.org/pt-molecular-characterization-portuguese-patients-with-articulo-S0870255118302269
C Ruivo et al. ²²	Myocardial deformation measures by cardiac magnetic resonance tissue tracking in myocarditis: relationship with systolic function and myocardial lesion

OR = 1,38; IC95%: 1,17-1,64). A adiposidade abdominal identificada pelos indicadores CC, RCQ, LAP e IAV entre as mulheres mostrou efeito de 0,02 mm sobre a EMic (CC: 0,025, IC95%: 0,016-0,035; RCQ: 0,026, IC95%: 0,016-0,035; LAP: 0,024, IC95%: 0,014-0,034; IAV: 0,020, IC95%: 0,010-0,031). Os resultados observados reforçam a importância da adiposidade abdominal, representada pela CC, especialmente nos homens, como marcador simples da adiposidade abdominal associada com a aterosclerose subclínica.

A aterosclerose subclínica parece estar também associada com a inflamação sistémica nos portadores de hipertensão arterial resistente (HAR). Procurou-se estabelecer um escore inflamatório (EI) em uma amostra de conveniência de 224 hipertensos, metade com HAR, empregando-se citocinas e adipocinas plasmáticas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, TNF-alfa, interleucinas (IL)-6, -8, -10, leptina e adiponectina. O EI correlacionou-se positivamente com índice de massa corporal ($r = 0,40$; $p < 0,001$), CC ($r = 0,30$; $p < 0,001$) e massa gorda avaliada por bioimpedância ($r = 0,31$; $p < 0,001$) em todos os indivíduos hipertensos. Poderá fornecer informação complementar na estratificação de RCV nos obesos com HAR. No entanto, precisará ser validado em outras populações para que seja recomendado para uso clínico, que ainda ficará limitado pelo alto custo da dosagem das citocinas e da adiponectina.⁷

A obesidade, que foi associada com inflamação, também está associada com produção excessiva de espécies reativas de oxigênio. Com o objetivo de verificar os efeitos de oito semanas de treinamento resistido sobre os parâmetros de

estresse oxidativo e inflamatórios em 24 camundongos Swiss com obesidade induzida por 26 semanas de dieta hiperlipídica, foi realizado teste de tolerância à insulina, monitoramento do peso corporal e marcadores de parâmetros de estresse oxidativo e inflamação no tecido cardíaco. Os resultados do estudo demonstraram controle do peso corporal apesar da ingesta excessiva de calorias, revertendo o dano em lipídios e a produção de espécies reativas de oxigênio, assim como modulando positivamente as principais citocinas responsáveis pela ativação do processo inflamatório. Dessa forma, o exercício resistido pode auxiliar no tratamento da obesidade, necessitando-se esclarecer como ele promove esses efeitos no tecido cardíaco.⁸

Para 118 indivíduos, 77 hipertensos, foram ofertadas amostras aleatórias de pães com três concentrações de sal no tempo inicial e, após duas semanas, eles provaram os mesmos pães acrescidos de orégano, sendo aferida a pressão arterial e a excreção urinária de sódio e potássio de 24 horas. Os idosos e jovens hipertensos preferiram e consumiram mais sal do que os normotensos, tendo o pão adicionado de tempero diminuído a preferência pelo sal nos jovens e nos idosos hipertensos. As variáveis que influenciaram significativamente a preferência por amostras de pão mais salgado foram: a presença de hipertensão, o sexo masculino e o consumo de álcool. Políticas públicas para diminuição da quantidade de sódio nos alimentos, como as realizadas em Portugal, possivelmente se associarão com melhor controle da hipertensão arterial e dos desfechos com ela relacionados, como o AVC, doença renal crônica e DAC.⁹

Doença coronariana crônica e síndromes coronarianas agudas

A introdução da angioplastia primária e da via verde coronariana permitiu uma redução marcada da mortalidade por síndrome coronariana aguda (SCA).¹⁰ Contudo, é necessário continuar a melhorar a organização do sistema de angioplastia primária de forma a reduzir os tempos de atraso que são dependentes do sistema. A esse propósito, a *Rev Port Cardiol* publicou dois estudos relevantes. No primeiro,¹¹ foram avaliados 1222 doentes com infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST (IAMcEST), mostrando-se que, em comparação com a orientação direta para o laboratório de hemodinâmica, a transferência inter-hospitalar dos doentes com IAMcEST aumentou de forma significativa o intervalo de tempo até a realização da angioplastia. No segundo estudo,¹² que faz parte da iniciativa *Stent for Life*, foram analisados os dados de 1340 doentes com IAMcEST admitidos em 18 hospitais portugueses com o objetivo de avaliar os indicadores de performance na população de alto risco, nomeadamente idosos, diabéticos e mulheres. Os investigadores mostraram que os idosos têm tempos de “atraso de doente” e de “atraso de sistema” muito maiores, independentemente do gênero e da presença de diabetes, demonstrando que esse grupo de doentes deve ser um alvo prioritário de novas estratégias de sensibilização da população.

No doente com infarto do miocárdio, existem vários escores para estratificação de risco, mas muitos deles são de difícil aplicabilidade no mundo real. Na edição de outubro da *Rev Port Cardiol*, Monteiro Pinto et al.,¹³ propõem um novo escore de risco de fácil utilização clínica, intitulado escore KAsH. Esse escore é calculado através de uma fórmula simples = (classe Killip x idade x frequência cardíaca) / pressão arterial sistólica. Num grupo de 1504 doentes consecutivos com infarto do miocárdio, esse novo escore mostrou ter melhor valor preditivo que os atualmente existentes, em especial o escore de GRACE. Sendo muito promissor, é agora necessária sua maior validação em outras coortes de doentes para sua posterior implementação na prática clínica.¹⁴

A síndrome de Takotsubo é um dos diagnósticos diferenciais no doente com suspeita de SCA, sendo uma patologia que tem captado uma atenção crescente.¹⁵ Este ano, foram publicados na *Rev Port Cardiol* os resultados de um estudo multicêntrico português, que avaliou as características de 234 doentes com esse diagnóstico.¹⁶ Nesse artigo, mostrou-se que, em geral, essa síndrome tem um bom prognóstico a curto e a médio prazo (mortalidade intra-hospitalar de 2,2%), mas que a taxa de complicações intra-hospitalares (nomeadamente insuficiência cardíaca, fibrilação atrial, arritmias ventriculares e AVC) ainda é elevada (33%).

Com o objetivo de avaliar a expressão dos fatores transcricionais NF- κ B e Nrf2 e o PPAR β/δ em pacientes com síndrome coronariana crônica (SCC), 35 pacientes com DAC (17 homens, com $62,4 \pm 7,55$ anos) e 12 sem DAC (5 homens, $63,50 \pm 11,46$ anos) foram estudados. As células mononucleares do sangue periférico (PBMCs) foram isoladas e processadas para a expressão de mRNA do Nrf2, NF- κ B, NADPH: quinona oxidoreductase 1 (NQO1) e mRNAs do PPAR β/δ por meio de reação em cadeia da polimerase quantitativa em tempo real. Os autores observaram que o PPAR β/δ apresentou 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 do NF- κ B. Tais achados podem indicar possíveis terapias-alvo para pesquisas futuras na SCC.¹⁷

Ainda em relação à SCC, foram estudados 5.526 pacientes obesos sem DAC conhecida, encaminhados para avaliação por CPM-SPECT entre janeiro de 2011 e dezembro de 2016. Os fatores associados à perfusão miocárdica anormal em pacientes obesos sem doença cardíaca isquêmica conhecida, após ajuste para as variáveis relevantes (análise multivariada), foram: idade (2% de aumento no risco para cada ano a mais de idade), diabetes mellitus (57% de aumento no risco em pacientes portadores dessa doença), angina típica (245% de aumento no risco em pacientes com angina típica quando comparados aos assintomáticos), utilização de estresse farmacológico durante o exame (61% de aumento no risco quando comparado ao estresse físico por meio de teste de esforço), menor intensidade do esforço físico avaliado em equivalente metabólico (MET: 10% de redução no risco para cada MET adicional realizado durante o teste de esforço) e fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) após estresse (1% de redução no risco para cada 1% a mais na FEVE). Esses dados corroboram a associação de obesidade e SCC.¹⁸

Arritmias cardíacas e dispositivos

A associação entre a fibrilação atrial e o risco de AVC é complexa e multifatorial. Ainda mais desafiante é a compreensão dos mecanismos envolvidos na ocorrência de AVC em doentes submetidos a hipocoagulação. Num estudo muito interessante publicado por Fernandes et al.,¹⁹ os investigadores estudaram 60 doentes consecutivos com fibrilação atrial não valvular, medicados cronicamente com anticoagulação oral e que, apesar disso, sofreram um AVC isquêmico. Na grande maioria desses doentes, a ocorrência do AVC parece ser explicada por subdosagem, má adesão terapêutica ou etiologia não cardioembólica e não por ineficácia desses fármacos, já que, em cerca de 90% dos doentes em uso de antagonistas da vitamina K, o INR na admissão era < 2 e, 43% daqueles tratados com anticoagulantes diretos estavam tomando subdosagem.

A implantação de cardiodesfibriladores implantáveis (CDI) e de dispositivos de ressincronização ventricular (CRT) permite a redução do risco de morte e hospitalização e uma melhoria da qualidade de vida nos doentes com insuficiência cardíaca com FEVE reduzida. Bonhorst et al. publicaram na *Rev Port Cardiol* os resultados do estudo Síncrone,²⁰ que é um registro observacional, multicêntrico e prospetivo realizado em 16 centros portugueses e que incluiu 486 doentes com diagnóstico de insuficiência cardíaca, FEVE $< 35\%$ e indicação para implantação de CDI ou CRT. Nesse estudo, a maioria dos doentes tratados com dispositivos tinha uma recomendação de classe I dos *guidelines*, sendo as taxas de mortalidade com 1 ano baixas (apenas 3,6%), assim como o número de reinternações (11%). Esse estudo ajuda a compreender a realidade do tratamento com dispositivos para insuficiência cardíaca em Portugal, mostrando ainda a necessidade de se melhorar o tratamento farmacológico desses doentes já que as taxas de utilização de medicação foram sub-ótimas (76% inibidor da enzima conversora de angiotensina/antagonista

do receptor de aldosterona; 77% bloqueadores beta-adrenérgicos; 34% antagonista da aldosterona).

Insuficiência cardíaca e miocardiopatias

Nos doentes com miocardiopatia hipertrófica (MH), as diretrizes europeias recomendam a avaliação do risco de morte súbita de acordo com o escore ESC-SCD.²¹ Contudo, têm surgido várias críticas a esse escore, sendo necessário criar novas formas de estratificação do risco nesses doentes. Ruivo C et al.,²² publicaram na *Rev Port Cardiol* um estudo interessante baseado nos dados do registo nacional de MH, que inclui 1022 doentes com essa patologia. Após identificação dos principais determinantes de risco de morte súbita, os investigadores construíram um novo modelo de risco designado escore SHIFT, que inclui quatro variáveis: síncope inexplicada, sinais de insuficiência cardíaca, espessura do septo ≥ 19 mm e presença de complexo QRS fragmentado. Nessa população de doentes, o escore SHIFT, que integra parâmetros clínicos, eletrocardiográficos e ecocardiográficos relativamente simples de se avaliar, teve melhor valor preditivo (C-index 0.81) que o escore ESC-SCD. Por isso, no futuro, esse novo escore poderá desempenhar um papel importante para ajudar a selecionar os doentes com MH e indicação para implantação de CDI em prevenção primária.

Na área da miocardiopatia dilatada, a *Rev Port Cardiol* publicou em 2019 um estudo multicêntrico que pretendeu fazer uma caracterização molecular e genética de 107 doentes com cardiomiopatia dilatada.²³ Os investigadores observaram uma grande complexidade e diversidade genética nesses doentes com identificação de 31 variantes genéticas raras em oito genes diferentes, que envolvem sobretudo genes sarcoméricos (MYBPC3, TNNT2 e LMNA). Esse estudo reforça a importância das novas técnicas de análise genômica, sobretudo por técnicas de *next-generation sequencing*, para ajudar a compreender a etiologia dessa doença.

Nos últimos anos, a ressonância cardíaca tem desempenhado um papel crescente na avaliação dos doentes com miocardite, sendo atualmente o exame não invasivo de eleição para o diagnóstico dessa patologia.²⁴ Num estudo publicado na *Rev Port Cardiol* em 2019,²⁵ os investigadores avaliaram o papel da quantificação da deformação miocárdica por *tissue tracking* como uma medida objetiva de quantificação de função em 78 doentes com miocardite, tendo encontrado correlações significativas de todos os parâmetros de deformação (*strain*, *strain rate*, velocidade e deslocamento) com a FEVE, com as alterações segmentares e a quantidade de realce tardio. Agora o desafio será compreender de que forma esses resultados podem influenciar a abordagem clínica dos doentes com miocardite.²⁶

A avaliação do risco de cardiotoxicidade dos quimioterápicos da classe das antraciclina e dos anticorpos monoclonais humanizados é um desafio clínico, que estimula a busca por preditores de alteração contrátil segmentar ventricular esquerda (ACSVE) que sejam de fácil realização e que permitam reavaliações ao longo do tratamento. Barros et al.,²⁷ estudando 112 pacientes, média de idade de $51,3 \pm 12,9$ anos, com câncer de mama e tratamento com doxorubicina e/ou trastuzumabe, realizaram estudo ecocardiográfico para avaliar cardiotoxicidade, que foi definida por decréscimo de

10% na FEVE. A presença de cardiotoxicidade foi observada em 18 (16,1%) pacientes. Na análise multivariada, ACSVE (OR = 6,25 [IC 95%: 1,03; 37,95], $p < 0,05$), diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo (OR = 1,34 [IC 95%: 1,01; 1,79], $p < 0,05$) e *strain* longitudinal global pela técnica de *speckle tracking* (OR = 1,48 [IC 95%: 1,02; 2,12], $p < 0,05$) foram preditores significativos e independentes de cardiotoxicidade. Os autores concluíram que a ACSVE é preditor independente de cardiotoxicidade e poderá ser útil para detecção precoce da disfunção miocárdica.²⁷

Cirurgia Cardíaca

Em meta-análise de quatro estudos controlados e randomizados que buscava determinar os desfechos clínicos de 1528 pacientes portadores de próteses valvares mecânicas e biológicas, antigas e contemporâneas, seguidos entre 2 e 20 anos, não foram observadas diferenças para os desfechos morte (risco relativo, RR = 1,07; IC95%: 0,99-1,15), embolia arterial sistêmica (RR = 0,93; IC95%: 0,66-1,31) e endocardite infecciosa (RR = 1,21; IC95%: 0,78-1,88) entre os portadores de próteses mecânicas e biológicas. Por outro lado, o risco de sangramento foi um terço menor (RR = 0,64; IC95%: 0,52-0,78) e o número de reoperações (RR = 3,60; IC95%: 2,44-5,32) foi três vezes maior nos pacientes com próteses biológicas. Três estudos incluíram próteses de antiga geração, que apresentaram resultados similares às de nova geração. Os autores salientam a ausência de estudos com as novas gerações de próteses, exortando a realização de estudos que comparem próteses biológicas e mecânicas contemporâneas.²⁸

Cardiopatias congênitas

A gravidez em portadoras de cardiopatia congênita complexa (CCC) tornou-se uma realidade e o manejo materno-fetal é um desafio clínico atual. Avila et al.,²⁹ estudaram 435 gestantes portadoras de CCC, por um período de 10 anos, que foram incluídas no Registro do Instituto do Coração (Registro-InCor). Selecionaram 42 gestações em 40 mulheres com CCC ($24,5 \pm 3,4$ anos) que foram desaconselhadas a engravidar. As CCC listadas foram transposição das grandes artérias, atresia pulmonar, atresia tricúspide, ventrículo único, dupla via de saída de ventrículo direito, dupla via de entrada de ventrículo esquerdo, que foram tratadas com cirurgias Rastelli, Fontan, Jatene, Senning, Mustard e outros procedimentos combinados, como tunelização, Blalock Taussig e Glenn. Das 40 mulheres com CCC, 8 não foram submetidas a cirurgia e cerca de 48% apresentaram hipoxemia. Apesar do acompanhamento individualizado e frequente, com hospitalização a partir de 28 semanas, a maior parte das gestações, cerca de 60%, apresentou complicações maternas ou fetais. Foram relatadas complicações maternas em 31% das gestações, incluindo 2 mortes causadas por hemorragia pós-parto e pré-eclâmpsia grave, e 7 perdas fetais, 17 bebês prematuros e 2 recém-nascidos com cardiopatia congênita. Os autores reforçaram as orientações vigentes de que, apesar da melhoria no prognóstico das CCC e da necessidade de se respeitar a autonomia da intenção à concepção, as complicações maternas e fetais desaconselham a gravidez, especialmente nas pacientes que apresentam hipoxemia.

Conclusões Finais

Esta revisão dos melhores do ano, sob o ponto de vista dos editores dos *Arq Bras Cardiol* e da *Rev Port Cardiol*, é uma pequena amostra de tudo que essas publicações científicas têm a oferecer em termos de atualização e divulgação de inovações para os seus leitores. Ela coloca em evidência a relevância da ciência em língua portuguesa. Procuramos trazer para os leitores a melhor informação no melhor formato, sucinto, preciso e eficiente.

A ciência só progride quando o conhecimento é compartilhado. O papel dos *Arq Bras Cardiol* e da *Rev Port Cardiol* é publicar, circular e divulgar cada vez mais a ciência por elas veiculada e contribuir para o progresso científico global. E por que não o fazer também de forma elegante e eficiente na nossa amada língua-mãe, com o sotaque que mais lhe agrada? Esperamos que todos tenham apreciado esse resumo do melhor do ano de 2019 e os aguardamos ano que vem com o melhor de 2020. Convidamos também os nossos leitores, associados das nossas sociedades de Cardiologia, cardiologistas, médicos e cientistas em geral a se manterem conectados com nossas publicações científicas de forma constante, pelas vias digitais tradicionais (webpage), redes sociais (Facebook, Twitter e LinkedIn) e aplicativos de smartphones. Boa leitura a todos!

Referências

- Fontes-Carvalho R, Moraes de Oliveira GM, Gonçalves L, Rochitte CE. The Year in Cardiology 2018: ABC Cardiol and RPC at a glance. O ano de 2018 em Cardiologia: uma visão geral da ABC Cardiol e RPC. *Rev Port Cardiol*. 2019;38(2):73–81.
- da Silva PM, Aguiar C, Morais J; DISGEN-LIPID study Investigators. Suboptimal lipid levels in clinical practice among Portuguese adults with dyslipidemia under lipid-lowering therapy: Data from the DISGEN-LIPID study. *Rev Port Cardiol*. 2019;38(8):559–69.
- von Hafe P. Gender differences in lipid profile and therapy. *Rev Port Cardiol*. 2019;38(8):571–2.
- Marques da Silva P, Lima MJ, Neves PM, Espiga de Macedo M. Prevalence of cardiovascular risk factors and other comorbidities in patients with hypertension in Portuguese primary health care populations: The PRECISE study. Prevalência de fatores de risco cardiovascular e outras comorbidades em doentes com hipertensão arterial assistidos nos Cuidados de Saúde Primários: estudo Precise. *Rev Port Cardiol*. 2019;38(6):427–37.
- Reuter CP, Brand C, Silva PT, Reuter EM, Renner JD, Franke SI, et al. Relação entre Dislipidemia, Fatores Culturais e Aptidão Cardiorrespiratória em Escolares *Arq Bras Cardiol*. 2019; 112(6):729–36.
- Eickemberg M, Amorim LDAF, Almeida MC, Aquino EM, Fonseca MJ, Santos IS, et al. Indicadores de Adiposidade Abdominal e Espessura Médio-Intimal de Carótidas: Resultados do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto - ELSA-Brazil *Arq Bras Cardiol*. 2019; 112(3):220–7.
- Faria AP, Ritter AMV, Gasparetti CA, Correa NB, Brunelli V, Almeida A, et al. Proposta de um Escore Inflamatório de Citocinas e Adipocinas Plasmáticas Associado à Hipertensão Resistente, mas Dependente dos Parâmetros de Obesidade. *Arq Bras Cardiol*. 2019; 112(4):383–9.
- Eftting PS, Brescianini SMS, Sorato HR, Fernandes BB, Fidelis GP, Silva PR. Exercício Resistido Modula Parâmetros de Estresse Oxidativo e Conteúdo de TNF- α no Coração de Camundongos com Obesidade Induzida por Dieta. *Arq Bras Cardiol*. 2019; 112(5):545–52.
- Villela PTM, Oliveira EB, Villela PTM, Bonardi JM, Bertani RF, Moriguti JS, et al. A Preferência ao Sal está Relacionada à Hipertensão e não ao Envelhecimento. *Arq Bras Cardiol*. 2019; 113(3):392–9.
- Timóteo AT, Mimoso J; em nome dos investigadores do Registo Nacional de Síndromes Coronárias Agudas. Portuguese Registry of Acute Coronary Syndromes (ProACS): 15 years of a continuous and prospective registry. Registo Nacional de Síndromes Coronárias Agudas: 15 anos de um registo prospetivo contínuo. *Rev Port Cardiol*. 2018;37(7):563–73.
- Ferreira AS, Costa J, Braga CG, Marques J. Impact on mortality of direct admission versus interhospital transfer in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. Impacto na mortalidade da admissão direta versus transferência inter-hospitalar nos doentes com enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST submetidos a intervenção coronária percutânea primária. *Rev Port Cardiol*. 2019;38(9):621–31.
- Calé R, Pereira H, Pereira E, Vitorino S, de Mello S; centers participating in the Stent for Life Initiative Portugal. Time to reperfusion in high-risk patients with myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Rev Port Cardiol*. 2019;38(9):637–46.
- Ponte Monteiro J, Costa Rodrigues R, Neto M, et al. KASh: A new tool to predict in-hospital mortality in patients with myocardial infarction. *Rev Port Cardiol*. 2019;38(10):681–8.
- Sá ALBE. Looking into the crystal ball. Percrutando a bola de cristal. *Rev Port Cardiol*. 2019;38(10):689–90.
- Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. *Eur Heart J*. 2018;39(22):2032–46.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, obtenção de dados, análise e interpretação dos dados, análise estatística, redação do manuscrito e revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Oliveira GMM, Fontes-Carvalho R, Gonçalves L, Cardim N, Rochitte CE

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.

Artigo de Revisão

16. Bento D, Azevedo O, Santos R, Almeida A, Domingues K, Marmelo B, et al. Short- and medium-term prognosis of Takotsubo syndrome in a Portuguese population. *Rev Port Cardiol.* 2019;38(5):349–57.
17. Barbosa JE, Milena Stockler-Pinto MB, Cruz BO, Silva ACT. Perfil da Expressão do mRNA do Nrf2, NF- κ B e PPAR β / δ em Pacientes com Doença Arterial Coronariana. *Arq Bras Cardiol.* 2019; 113(6):1121-7.
18. Dippe Jr T, Cunha CLP, Cerci RJ, Stier Jr AL, Vitola JV. Estudo de Perfusão Miocárdica em Obesos sem Doença Cardíaca Isquêmica Conhecida *Arq Bras Cardiol.* 2019; 112(2):121-8.
19. Fernandes L, Sargento-Freitas J, Milner J, Fernandes L, Novo A, Gonçalves T, et al. Ischemic stroke in patients previously anticoagulated for non-valvular atrial fibrillation: Why does it happen? Acidente vascular cerebral isquêmico em doentes previamente anticoagulados por fibrilhação auricular não valvular: por que acontece? *Rev Port Cardiol.* 2019;38(2):117–24.
20. Bonhorst D, Guerreiro S, Fonseca C, Cardim N, Macedo F, Adragão P. Real-life data on heart failure before and after implantation of resynchronization and/or defibrillation devices - the Síncrone study. Implantação de dispositivos de ressincronização e/ou desfibrilhação em doentes com insuficiência cardíaca: dados da vida real - o Estudo Síncrone. *Rev Port Cardiol.* 2019;38(1):33–41.
21. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L, Anastakis A, Rapezzi C, et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). *Eur Heart J.* 2014;35(30):2010–20.
22. Ruivo C*, Sá FM, Correia J, Belo A, Loureiro MF, Morais J, on behalf of Portuguese National Registry of Hypertrophic Cardiomyopathy The SHIFT model combines clinical, electrocardiographic and echocardiographic parameters to predict Sudden Cardiac Death in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Rev Port Cardiol.* 2020
23. Sousa A, Canedo P, Azevedo O, Lopes L, Pinho T, Baixia M, et al. Molecular characterization of Portuguese patients with dilated cardiomyopathy. *Rev Port Cardiol.* 2019;38(2):129–39.
24. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer C, Carbono I, Sechtem U. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(24):3158–76.
25. Ruivo C, Vilela EM, Ladeiras-Lopes R, Faria R, Ferreira N, Ribeiro VG. Myocardial deformation measures by cardiac magnetic resonance tissue tracking in myocarditis: Relationship with systolic function and myocardial damage. *Rev Port Cardiol.* 2019;38(11):777-8.
26. Bettencort N. Cardiac Magnetic Resonance in Myocarditis - Do We Need More Tools? *Rev Port Cardiol.* 2020 [Epub ahead of print].
27. Barros MVL, Macedo AVS, Sarvari SJ, Faleiros MH, Felipe PT. Alteração Contrátil Segmentar Ventricular Esquerda é Preditor Independente de Cardiotoxicidade em Pacientes com Câncer de Mama em Tratamento Quimioterápico. *Arq Bras Cardiol.* 2019; 112(1):50-6.
28. Kiyose AT, Suzumura EA, Lígia Laranjeira L, Buehler AM, Espírito Santo JÁ, Berwanger O, et al. Comparação de Próteses Biológicas e Mecânicas para Cirurgia de Válvula Cardíaca: Revisão Sistemática de Estudos Controlados Randomizados. *Arq Bras Cardiol.* 2019; 112(3):292-301.
29. Avila WS, Ribeiro VM, Giusti Rossi EG, Gravidez em portadoras de cardiopatias congênicas complexas. Um constante desafio. *Arq Bras Cardiol.* 2019; 113(6):1062-9.



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

A Evolução do Cenário da Cardiogeriatría no Brasil: Novos Desafios para um Novo Mundo

The Evolving Landscape of the Geriatric Cardiology Field in Brazil: New Challenges for a New World

Caio de Assis Moura Tavares,¹[✉] André Feitosa Wanderley Cavalcanti,¹ Wilson Jacob Filho¹

Unidade de Cardiogeriatría - Instituto do Coração (InCor) - Hospital das Clínicas HCFMUSP - Faculdade de Medicina - Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, SP – Brasil

A necessidade de nos prepararmos para o atendimento da população geriátrica já é reconhecida mundialmente há duas décadas. “Nós exercemos cardiologia geriátrica?”. Assim o Dr William W. Parmley intitulou seu editorial de 1997,¹ publicado no *Journal of the American College of Cardiology* (JACC), e considerado, por boa parte dos norte-americanos, como o ponto de partida para o desenvolvimento da Cardiogeriatría naquele continente. Apesar da existência, desde 1986, de uma sociedade (Society of Geriatric Cardiology - SGC), esta não atuava sob a tutela de nenhuma das duas grandes associações de Cardiologia americanas e carecia de maior relevância. Com o envelhecimento populacional, fenômeno mundial, o encontro do cardiologista com pacientes cada vez mais longevos havia se tornado frequente. A partir desse alerta, desenvolveram-se iniciativas para suprir a nova demanda. Um currículo online de educação continuada, elaborado entre a American College of Cardiology (ACC) e a SGC foi disponibilizado, em 2007, aos seus membros e divulgado em novo editorial, de 2008, do JACC.² Em 2011, a SGC foi extinta e incorporada como Seção-Membro de Cardiologia Geriátrica da ACC.

Cabe ressaltar que, naquele período, o mundo já reconhecera a inexorabilidade do envelhecimento populacional e já percebera a importância de dotar os profissionais de uma capacitação superespecializada (a especialidade na faixa etária) e de dar a essa população cada vez mais predisposta a envelhecer, a possibilidade de ter suas demandas atendidas, conforme suas características individuais, mais do que pelas doenças que a acometiam.

No Brasil, o pioneirismo do Prof. Dr. Luís Gastão Costa Carvalho do Serro Azul, em 1982 (quatro anos antes da fundação da sociedade americana sobre o tema), iniciava a Unidade Clínica de Cardiogeriatría do Instituto do Coração (InCor), um movimento que colocou o nosso país em uma

posição de vanguarda na discussão desse tema. Na década de 90, a Cardiogeriatría foi reconhecida pela Sociedade Brasileira de Cardiologia, inicialmente, como um grupo de estudos em Cardiogeriatría (GEBRAC) e, desde 2005, como um departamento (DECAGE). Em 2006 e em 2014, dois artigos reforçaram para a sociedade médica Brasileira a importância da Cardiogeriatría – o primeiro, assinado pelo Prof. Dr Maurício Wajngarten,³ elencou os desafios que estavam por vir e a necessidade de preparação para atendimento dessa população idosa; o segundo, assinado pelo Prof. Roberto Franken e pelo Dr. Ronaldo Fernandes Rosa,⁴ destacou o progresso pela criação do DECAGE para formação de treinamento em Cardiogeriatría, parcerias com a ACC, avanços em evidência científica gerada pelo departamento, bem como elencou habilidades essenciais para o atendimento pleno do idoso. Em conformidade com essa necessidade, a Sociedade Brasileira de Cardiologia publicou diretrizes específicas de Cardiogeriatría: a primeira em 2002;⁵ a segunda, em 2010,⁶ com sua atualização em 2019,⁷ além de elencar, na I Diretriz sobre Processos e Competências para a Formação em Cardiologia no Brasil,⁸ o conteúdo necessário aos profissionais em formação para o devido atendimento de doenças cardiovasculares no paciente idoso.

A Essência da Cardiogeriatría

Por tratar-se de advento recente e ainda não totalmente difundido, muitas vezes confunde-se a Cardiogeriatría com uma Geriatría praticada pelo cardiologista ou, simplesmente, como a Cardiologia aplicada ao paciente idoso, o que, apesar de constituir parte do âmago dessa disciplina, não representa a sua totalidade. Mais adequado seria defini-la como a integração do cuidado cardiovascular com uma abordagem adequada à idade e centrada no paciente⁹ e na sua funcionalidade – conceito já exposto previamente por nossos colegas^{3, 4}, mas que, com o passar dos anos, está tomando forma, com o uso de ferramentas específicas e pré-determinadas.

De modo objetivo, pode-se considerá-la como uma prática cardiológica, integrada aos 5 Ms da Geriatría: *medication* (foco na prescrição do absolutamente necessário, visando restringir a polifarmácia, reduzir interações e efeitos adversos, respeitando os critérios de Beers na seleção de medicações adequadas ao idoso), *mentation* (vigilância, prevenção e tratamento dos distúrbios cognitivos), *mobility* (valorização e implementação de estratégias que visem manter a funcionalidade mecânica do paciente), *multimorbidity*

Palavras-chave

Geriatría/tendências; Avaliação Geriátrica; Dinâmica Populacional; Cardiologia/tendências; Idoso; Assistência à Saúde; Idoso Fragilizado; Saúde para Idosos.

Correspondência: Caio de Assis Moura Tavares •

Unidade de Cardiogeriatría do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Av. Dr Enéas de Carvalho Aguiar, 44, 2º andar, sala 06. CEP 05403-900, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: caio.tavares@usp.br

Artigo recebido em 20/05/2019, revisado em 20/08/2019, aceito em 10/09/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190292>

(abordagem do paciente não com o olhar apenas sobre o sistema cardiovascular, mas considerando-se que a ocorrência de múltiplas comorbidades é a regra, e não a exceção, nesses indivíduos) e, por último, e literalmente mais importante, *matters most* (sempre valorizar a opinião do paciente sobre os benefícios e fardos que o tratamento irá acarretar, sob a ótica da sua biografia e valores pessoais, trazendo-o para o centro das decisões). Acrescentaríamos, ainda, um sexto e último M, de multidisciplinaridade, pois o cuidado desses idosos deve estar coordenado de forma horizontal por um profissional, mas nunca isolado em sua figura, sendo importante a participação de outros especialistas e profissionais de saúde. Na Unidade de Cardiogeriatría do InCor, para todos os pacientes é realizada uma avaliação geriátrica ampla com o auxílio da ferramenta TAGA-10 (*Targeted Geriatric assesment*)^{10, 11}

A Evolução da Cardiogeriatría

Com o passar dos anos, os avanços médicos, científicos e das condições de vida fizeram com que esses indivíduos não somente chegassem em grande número a idades avançadas, mas também com condições físicas e expectativas para o futuro que excedem o que se observava no passado, mudando os conceitos do que seria “ficar velho”¹². Observamos ainda que, salvo poucas exceções, as doenças cardiovasculares são doenças do envelhecimento. No século XVII, o Dr Thomas Sydenham já havia declarado que “um homem é tão velho quanto suas artérias”. De modo que o paciente típico do atendimento cardiológico é uma pessoa mais velha que carrega consigo, além de mais esperanças e anseios, também um número cada vez maior de comorbidades e deteriorações relacionadas ao envelhecimento que complicam o gerenciamento tradicional baseado em diretrizes¹³. Sabe-se, ainda, que o envelhecimento dá ao aparelho cardiovascular características diversas da juventude¹⁴⁻¹⁶, tornando ainda mais peculiar o atendimento do idoso.

O dogma tradicional de que “depois de certa idade, o paciente é velho demais para realizar procedimentos cardíacos invasivos” não tem espaço no cenário atual. Notadamente, com o avanço tecnológico vimos juntar-se ao arsenal terapêutico em Cardiologia opções que permitiram avançar no cuidado de afecções cardiovasculares que acometem desproporcionalmente indivíduos idosos - o surgimento dos Anticoagulantes Orais Diretos, Ressincronização Cardíaca, Dispositivos de Assistência Ventricular Esquerda, TAVI e Clipes Mitrals abrem novos horizontes terapêuticos. Paradoxalmente, o risco das intervenções (clínicas ou cirúrgicas) permanece alto nos muito idosos, trazendo a avaliação geriátrica e da fragilidade como uma ferramenta útil e necessária para a decisão terapêutica, podendo inclusive identificar indivíduos que se beneficiam do procedimento e aqueles nos quais o procedimento é fútil^{9, 17}.

Vivemos na era da multimorbidade: dados do Medicare mostram que, entre seus usuários, ela ocorre em 63% dos que têm entre 65 e 75 anos, progredindo com a idade, chegando a ocorrer em 83% dos usuários acima de 85 anos¹⁸. Seu impacto econômico é igualmente impressionante, pois apenas 14% dos beneficiários (os que relatam 6 ou mais condições crônicas) consomem 46% do orçamento anual do programa (mais de U\$ 500 bilhões)¹³.

Os paradigmas atuais de tratamento das doenças cardiovasculares são limitados para esses pacientes. A abordagem atual para o atendimento do cardiologista é amplamente impulsionada por diretrizes de prática clínica de doença única - baseadas largamente em Ensaios Clínicos Randomizados que costumam excluir deliberadamente e sistematicamente idosos com multimorbidade: avaliam, predominantemente, desfechos duros e não consideram preservação física, cognição ou qualidade de vida associada à saúde em suas análises, que seriam muito mais relevantes na avaliação do paciente, nas últimas décadas ou anos de vida. Outra limitação para a aplicação dessas diretrizes, é que o enfoque na doença pode causar inadvertidamente efeitos prejudiciais no contexto da multimorbidade - a complexidade desse tema é tanto que, frequentemente, um tratamento acarreta o surgimento de uma nova doença ou descompensação de outra condição pré-existente¹⁹.

O conceito do fenômeno das “Sliding Doors”²⁰ foi proposto para descrever como, no modelo atual de atendimento, um paciente com múltiplas comorbidades tem desfechos diferentes, a depender da porta em que ele entra primeiro. Por exemplo, um paciente apresentando um câncer colorretal oculto e doença arterial coronária, **ao procurar primeiro o oncologista**, tem diagnosticada a neoplasia, realiza cirurgia/quimioterapia e durante o tratamento desenvolve insuficiência cardíaca; **ao procurar primeiro o cardiologista**, o mesmo paciente tem diagnosticada obstrução coronariana grave, é submetido à angioplastia, com uso de dupla antiagregação plaquetária e, após alguns meses, apresenta uma hemorragia digestiva significativa, sendo diagnosticado o câncer, já em fase mais avançada. Acreditamos, assim como Forman DE¹⁹, em um novo modelo, no qual o idoso com multimorbidades tenha seu cuidado centrado em um profissional com olhar geriátrico, que coordene de maneira horizontal os cuidados, com especialistas atuando pontualmente e sob comunicação, preferencialmente, com prontuários eletrônicos compartilhados. Em tal modelo, o paciente hipotético teria as duas doenças avaliadas e tratadas em momento oportuno.

Trata-se, pois, de um novo olhar para as enfermidades, tendo o paciente como foco principal, não apenas nos seus múltiplos componentes biológicos, mas também no seu universo biográfico, o que o transforma em único, mas nem por isso, excluído dos benefícios dos avanços tecnológicos que se mostraram eficazes em outras faixas etárias e que foram testados e comprovados também nessa fase avançada da vida.

Visto que nos foi dada a inestimável oportunidade de viver mais, seja esta também uma boa opção para viver melhor.

Conclusão

A Cardiogeriatría é um campo em evolução, ainda em processo de formação de sua identidade e definição do treinamento fundamental e mandatório. Em apenas duas décadas, evoluímos muito: identificamos gaps no conhecimento do idoso, demos os primeiros passos em direção ao estabelecimento de um currículo em cardiogeriatría, bem como desenvolvemos ferramentas específicas para a avaliação do idoso com doença cardiovascular – passos iniciais para uma subespecialidade ainda em formação. Programas de formação

clínica na área ainda são raros – ao nosso conhecimento, na América do Norte, apenas na New York University, Vanderbilt University, University of Pittsburgh - nos Estados Unidos - e McGill University - no Canadá. No Brasil, existem no InCor, Instituto Dante Pazzanese e Escola Paulista de Medicina, abertos a Cardiologistas e Geriatras. Felizmente, esse ano, temos 6 profissionais em treinamento na nossa instituição – maior número desde a abertura do programa. Que seja uma representação da evolução da cardiogeriatría e um incentivo para a longa jornada que ainda temos a frente, afinal os desafios não são poucos: i) estreitar os gaps de conhecimento para os idosos; ii) ampliar a participação dos idosos incluídos nos estudos clínicos; iii) avaliar desfechos que sejam relevantes para o paciente – cognição e qualidade de vida; iv) ampliar a capacidade de formar profissionais com treinamento específico em cardiogeriatría.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante:

Referências

1. Parmley WW. Do we practice geriatric cardiology? *J Am Coll Cardiol.* 1997;29(1):217-8.
2. Dove JT, Zieman SJ, Alexander K, Miller A. President's page: Cardiovascular care in older adults: the ACC and SGC partnership builds new curriculum. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(6):672-3.
3. Wajngarten M. Geriatric cardiology: a subspecialty or a need? *Arq Bras Cardiol.* 2006;87(3):e8-9.
4. Franken RA, Rosa RF. Cardiogeriatric, the future's cardiology? *Arq Bras Cardiol.* 2014;103(4):e52-4.
5. Gravina CF, Batlouni M, Sousa JEMR, Wajngarten M, Feitosa GS, Franken RA. Diretrizes do Grupo de Estudos em Cardiogeriatría da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2002;79(Supl 1):3-46.
6. Gravina CF, Franken R, Wenger N, Freitas EV, Batlouni M, Rich M, et al. [II Guidelines of Brazilian Society of Cardiology in geriatric cardiology]. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(3 Suppl 2):e16-76.
7. Feitosa-Filho GS, Peixoto JM, Pinheiro JES, Afiune Neto A, Albuquerque ALT, Cattani AC, et al. Updated Geriatric Cardiology Guidelines of the Brazilian Society of Cardiology - 2019. *Arq Bras Cardiol.* 2019;112(5):649-705.
8. Sociedade Brasileira de C, Sousa MR, Feitosa GS, Paola AA, Schneider JC, Feitosa-Filho GS, et al. [First guidelines of the Brazilian Society of Cardiology on processes and skills for education in cardiology in Brazil]. *Arq Bras Cardiol.* 2011;96(5 Suppl 1):4-24.
9. Bell SP, Orr NM, Dodson JA, Rich MW, Wenger NK, Blum K, et al. What to Expect From the Evolving Field of Geriatric Cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(11):1286-99.
10. Aliberti MJR, Covinsky KE, Apolinario D, Lee SJ, Fortes-Filho SQ, Melo JA, et al. A 10-min Targeted Geriatric Assessment Predicts Mortality in Fast-Paced Acute Care Settings: A Prospective Cohort Study. *J Nutr Health Aging.* 2019;23(3):286-90.
11. Aliberti MJR, Apolinario D, Suemoto CK, Melo JA, Fortes-Filho SQ, Saraiva MD, et al. Targeted Geriatric Assessment for Fast-Paced Healthcare Settings: Development, Validity, and Reliability. *J Am Geriatr Soc.* 2018;66(4):748-54.
12. Maurer MS. Age: a nonmodifiable risk factor? *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(8):1427-8.
13. Forman DE, Rich MW, Alexander KP, Zieman S, Maurer MS, Najjar SS, et al. Cardiac care for older adults. Time for a new paradigm. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(18):1801-10.
14. Madhavan MV, Gersh BJ, Alexander KP, Granger CB, Stone GW. Coronary Artery Disease in Patients ≥ 80 Years of Age. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(18):2015-40.
15. Curtis AB, Karki R, Hattoum A, Sharma UC. Arrhythmias in Patients ≥ 80 Years of Age: Pathophysiology, Management, and Outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(18):2041-57.
16. Kodali SK, Velagapudi P, Hahn RT, Abbott D, Leon MB. Valvular Heart Disease in Patients ≥ 80 Years of Age. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(18):2058-72.
17. Afilalo J, Lauck S, Kim DH, Lefevre T, Piazza N, Lachapelle K, et al. Frailty in Older Adults Undergoing Aortic Valve Replacement: The FRAILTY-AVR Study. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(6):689-700.
18. Royal College of General Practitioners. New Report highlights gaps in healthcare for increasing number of patients living with multiple conditions publication date: 04 November 2016. [Cited in 2018 Feb 10]. [Available from: <https://www.rcgp.org.uk/about-us/news/2016/november/new-report-shows-gaps-in-healthcare-for-increasing-number-of-patients-with-multiple-conditions.aspx>].
19. Forman DE, Maurer MS, Boyd C, Brindis R, Salive ME, Horne FM, et al. Multimorbidity in Older Adults With Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(19):2149-61.
20. Albini A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, Noonan DM. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(1):14-25.

Tavares CAM, Cavalcanti AFW, Jacob Filho W; Redação do manuscrito: Tavares CAM, Cavalcanti AFW.

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.



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

Resposta a “Reinternação de Pacientes com Síndrome Coronariana Aguda e seus Determinantes”: Uma Visão da APS

Response to “Readmission of Patients with Acute Coronary Syndrome and its Determinants”: An Overview of PHC

Laís Cruz Lima,¹ Eliane Mazzuco,¹ André Luís Prudêncio¹

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

O estudo de Oliveira et al.,¹ mostra dados de suma importância sobre reinternações de pacientes em hospitais em até um ano após internação prévia por SCA e seus determinantes. Nesse estudo, foram avaliadas inúmeras variáveis, e entre as mais determinantes destaca-se o tipo de serviço de saúde utilizado pelos pacientes durante as internações.

Dessa forma, para melhor compreensão da realidade retratada não só na cidade-sede do estudo, mas em inúmeras outras cidades por todo o Brasil, e a fim de permitir maior entendimento sobre as variáveis abordadas, gostaríamos de salientar questões anteriormente discutidas em arsenais literários.

O artigo mostra que, dos 21,46% dos pacientes que necessitaram de reinternação, a maioria utilizava serviços privados de saúde, ressaltando um dos fatores de risco utilizados no presente estudo: o perfil socioeconômico dos participantes. Já entre aqueles que dependiam do sistema público de saúde foi menor a taxa de readmissão, pois, como as vagas são limitadas, nem todos são internados, ao contrário do que se observa no serviço privado.

Palavras-chave

Atenção Primária à Saúde; Hospitalização/economia; Readmissão do Paciente/economia; Serviços de Saúde; Síndrome Coronariana Aguda; Fatores Socioeconômicos.

Correspondência: Laís Cruz Lima •

Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL) - Rua Antonio Hulse, 156.
CEP 88704220, Tubarão, SC – Brasil
E-mail: laiscruzlima@hotmail.com

Artigo recebido em 19/11/2019, revisado em 18/12/2019, aceito em 18/12/2019

O estudo afirma que a procura pelo serviço hospitalar ocorre devido à dificuldade de acesso a consultas em nível primário, evidenciando uma falha na comunicação entre a atenção básica à saúde e a população, que, a longo prazo, tem reflexo nas internações hospitalares e seus altos custos, potencialmente evitáveis. Segundo Cecílio et al.,² quando se trata do acesso da população ao serviço de saúde, a atenção básica é a porta de entrada para esse sistema, ressaltando um dos papéis fundamentais da Unidade básica: a prevenção, seja primária, secundária ou terciária.

Para Starfield³ a Atenção Básica à Saúde que deve coordenar os fluxos dos usuários entre os vários serviços de saúde, buscando garantir maior equidade no acesso. Todavia, para isso é necessária uma comunidade informada e amparada, que seja incentivada a prevenir doenças, cardiovasculares ou não, tanto antes quanto depois de internações prévias. Essa realidade é possível a partir de campanhas, projetos, rastreamento e acompanhamento feitos pela unidade de saúde responsável em cada região.

Desse modo, é de suma importância que os profissionais de saúde informem a população sobre os serviços oferecidos pela Atenção Básica de Saúde e suas funções em relação a prevenção de doenças e hospitalização. Assim agindo, garantem uma alternativa potencialmente capaz de reduzir as taxas de internação, pelo serviço público de saúde, durante e após a vigência de SCA. Desta forma, será possível fazer jus à aplicação da Lei 8.080,⁴ de 19/9/1990, da Constituição brasileira, que visa à promoção de saúde para todos.

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190817>

Referências

1. Oliveira LMSM, Costa IMNBC, Silva DG, Barreto Filho JA, Almeida Santos MA, Oliveira JM, et al. Reinternação de pacientes com síndrome coronariana aguda e seus determinantes. *Arq Bras Cardiol*. 2019;113(1):42-9.
2. Cecílio LCO, Andrezza R, Carapineiro C, Araujo EC, Oliveira LA, Andrade MG, et al. A atenção básica à saúde e a construção das redes temáticas de saúde: qual pode ser o seu papel? *Ciênc saúde coletiva*. 2012;17(11):2893-901.
3. Starfield B. Atenção Primária: equilíbrio entre necessidades de saúde, serviços e tecnologia. Brasília: Unesco, Ministério da Saúde; 2002.
4. Brasil. Leis, etc. Lei n.8080 de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Brasília (DF), 1990.

Carta-resposta

Somos gratos pelos comentários e pelo interesse por nossa pesquisa, que versa sobre um tema relevante, no qual se destaca a reinternação de portadores de síndrome coronariana aguda (SCA) e seus determinantes, em usuários dos serviços de saúde, tanto da rede pública (SUS) como da rede privada. Um melhor entendimento das constatações a que chegamos, que certamente refletem o que acontece no País, resultará em benefícios na abordagem terapêutica de quem padece dessa importante enfermidade.

A expressiva taxa de reinternações observada, que seguramente tem impacto significativo nos custos com saúde, decorre não só de fatores clínicos, mas também do tipo de assistência recebida pelo paciente, tanto durante a internação no hospital como após a alta. É oportuno salientar que cerca de 72% da população brasileira dependem exclusivamente do SUS. Por conseguinte, conforme ressaltamos, a Atenção Básica à Saúde (ABS) pode desempenhar papel crucial na adoção e no reforço de medidas de prevenção secundárias que seguramente lograrão êxito para quem padece particularmente de SCA. Segundo a Portaria no 2.436 do Ministério da Saúde, publicada em 21/9/2017, constitui diretriz da Política Nacional

de Atenção Básica a longitudinalidade do cuidado, com prestação de acompanhamento dos efeitos das intervenções em saúde e coordenação do cuidado. Portanto, o cuidado centrado na pessoa, também defendido nessa portaria, faz com que a ABS exerça papel fundamental no auxílio dos pacientes para que desenvolvam conhecimentos, aptidões e competência para melhor cuidarem da própria saúde. As ações de educação em saúde são fundamentais para reforçar o autocuidado e a prevenção de reinternações subsequentes. Por fim, a corresponsabilização entre profissionais de saúde e pacientes na implementação de ações de prevenção de complicações da doença, promoção de saúde e adequada adesão terapêutica pode influir positivamente na redução das taxas de reinternação.

Atenciosamente,
Larissa Marina Santana Mendonça de Oliveira
Danielle Góes da Silva
Antônio Carlos Sobral Sousa



Posicionamento Brasileiro sobre Hipertensão Arterial Resistente – 2020

Realização: Departamento de Hipertensão Arterial (DHA) da Sociedade Brasileira de Cardiologia

Conselho de Normatizações e Diretrizes (2020-2021): Brivaldo Markman Filho, Antonio Carlos Sobral Sousa, Aurora Felice Castro Issa, Bruno Ramos Nascimento, Harry Correa Filho, Marcelo Luiz Campos Vieira

Coordenador de Normatizações e Diretrizes (2020-2021): Brivaldo Markman Filho

Autores do Posicionamento: Juan Carlos Yugar-Toledo,¹^{id} Heitor Moreno Júnior,² Miguel Gus,³ Guido Bernardo Aranha Rosito,⁴ Luiz César Nazário Scala,⁵ Elizabeth Silaid Muxfeldt,⁶ Alexandre Alessi,⁷ Andrea Araújo Brandão,⁸ Osni Moreira Filho,⁹ Audes Diógenes de Magalhães Feitosa,¹⁰ Oswaldo Passarelli Júnior,¹¹ Dilma do Socorro Moraes de Souza,¹² Celso Amodeo,¹¹ Weimar Kunz Sebba Barroso,¹³ Marco Antônio Mota Gomes,¹⁴ Annelise Machado Gomes de Paiva,¹⁴ Eduardo Costa Duarte Barbosa,¹⁵ Roberto Dischinger Miranda,¹⁶ José Fernando Vilela-Martin,¹ Wilson Nadruz Júnior,² Cibele Isaac Saad Rodrigues,¹⁷ Luciano Ferreira Drager,¹⁸ Luiz Aparecido Bortolotto,¹⁸ Fernanda Marciano Consolim-Colombo,¹⁸ Márcio Gonçalves de Sousa,¹¹ Flávio Antonio de Oliveira Borelli,¹¹ Sérgio Emanuel Kaiser,⁸ Gil Fernando Salles,⁶ Maria de Fátima de Azevedo,¹⁹ Lucélia Batista Neves Cunha Magalhães,²⁰ Rui Manoel dos Santos Póvoa,¹⁶ Marcus Vinícius Bolívar Malachias,²¹ Armando da Rocha Nogueira,²² Paulo César Brandão Veiga Jardim,^{23,24} Thiago de Souza Veiga Jardim²³

Faculdade Estadual de Medicina de São José do Rio Preto,¹ São José do Rio Preto, SP – Brasil

Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas,² Campinas, SP – Brasil

Hospital Moinhos de Vento,³ Porto Alegre, RS – Brasil

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre,⁴ Porto Alegre, RS – Brasil

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso,⁵ Cuiabá, MT – Brasil

Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro,⁶ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Universidade Federal do Paraná,⁷ Curitiba, PR – Brasil

Universidade do Estado do Rio de Janeiro,⁸ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Pontifícia Universidade Católica do Paraná,⁹ Curitiba, PR – Brasil

Universidade Federal de Pernambuco,¹⁰ Recife, PE – Brasil

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,¹¹ São Paulo, SP – Brasil

Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Pará,¹² Belém, PA – Brasil

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás,¹³ Goiânia, GO – Brasil

Centro Universitário CESMAC,¹⁴ Maceió, AL – Brasil

Liga de Combate à Hipertensão de Porto Alegre,¹⁵ Porto Alegre, RS – Brasil

Universidade Federal de São Paulo,¹⁶ São Paulo, SP – Brasil

Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde Pontifícia Universidade Católica de São Paulo,¹⁷ São Paulo, SP – Brasil

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina Universidade de São Paulo,¹⁸ São Paulo, SP – Brasil

Universidade Federal do Rio Grande do Norte,¹⁹ Natal, RN – Brasil

Faculdade de Tecnologia e Ciências da Universidade Federal da Bahia,²⁰ Salvador, BA – Brasil

Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais,²¹ Belo Horizonte, MG – Brasil

Universidade Federal do Rio de Janeiro,²² Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás,²³ Goiânia, GO – Brasil

Hospital do Coração de Goiás, Goiânia,²⁴ GO – Brasil

Este posicionamento deverá ser citado como:

Yugar-Toledo JC, Moreno Júnior H, Gus M, Rosito GBA, Scala LCN, Muxfeldt ES, et al. Posicionamento Brasileiro sobre Hipertensão Arterial Resistente – 2020. Arq Bras Cardiol. 2020; 114(3):576-596

Nota: estes posicionamentos se prestam a informar e não a substituir o julgamento clínico do médico que, em última análise, deve determinar o tratamento apropriado para seus pacientes.

Correspondência: Sociedade Brasileira de Cardiologia – Av. Marechal Câmara, 360/330 – Centro – Rio de Janeiro – CEP: 20020-907. E-mail: diretrizes@cardiol.br

Posicionamento

Declaração de potencial conflito de interesses dos autores/colaboradores do Posicionamento Brasileiro sobre Hipertensão Arterial Se nos últimos 3 anos o autor/colaborador do Posicionamento:

Nomes Integrantes do Posicionamento	Participou de estudos clínicos e/ou experimentais subvencionados pela indústria farmacêutica ou de equipamentos relacionados à diretriz em questão	Foi palestrante em eventos ou atividades patrocinadas pela indústria relacionados à diretriz em questão	Foi (é) membro do conselho consultivo ou diretor da indústria farmacêutica ou de equipamentos	Participou de comitês normativos de estudos científicos patrocinados pela indústria	Recebeu auxílio pessoal ou institucional da indústria	Elaborou textos científicos em periódicos patrocinados pela indústria	Tem ações da indústria
Alexandre Alessi	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Andrea Araújo Brandão	Não	Abbott, EMS, Merck	Não	Não	Servier, Medley	Servier, Abbott	Não
Annelise Machado Gomes de Paiva	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Armando da Rocha Nogueira	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Audes Diógenes de Magalhães Feitosa	Não	Omron	Omron	Não	Não	Não	Não
Celso Amodeo	Medtronic	Não	Não	Não	Novo Nordisk	Não	Não
Cibele Isaac Saad Rodrigues	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Dilma do Socorro Moraes de Souza	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Eduardo Costa Duarte Barbosa	Não	Não	Não	Não	EMS, Servier	EMS, Novartis, Medley	Não
Elizabeth Silaid Muxfeldt	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Fernanda Marciano Consolim-Colombo	Não	Servier, Merck	Não	Não	Servier, Merck, Daiichi Sankyo	Servier, Merck	Não
Flavio Antonio de Oliveira Borelli	Não	Não	Não	Não	Não	Libbs	Não
Gil Fernando Salles	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Guido Bernardo Aranha Rosito	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Heitor Moreno Júnior	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
José Fernando Vilela-Martin	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Juan Carlos Yugar-Toledo	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Luciano Ferreira Drager	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Lucélia Batista Neves Cunha Magalhães	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Luiz Aparecido Bortolotto	Não	Não	Não	Não	Não	Servier, Merck	Não
Luiz César Nazário Scala	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Márcio Gonçalves de Sousa	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Marco Antônio Mota Gomes	Não	Não	Servier, Torrent, Abbott, Omron, Novartis, Astrazeneca	Não	Servier, Torrent, Abbott, Omron, Novartis, Astrazeneca	Servier, Torrent, Abbott, Omron, Novartis, Astrazeneca	Não
Marcus Vinícius Bolívar Malachias	Não	Abbott, Biolab, Libbs, Novo Nordisk, Takeda	Não	Não	Não	Abbott, Biolab, Farmoquímica, Libbs, Novo Nordisk	Não
Maria de Fátima de Azevedo	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Miguel Gus	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Osni Moreira Filho	Não	Servier, Merck	Não	Não	Não	Não	Não

Posicionamento

Oswaldo Passarelli Júnior	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Paulo César Brandão Veiga Jardim	Não	Não	Não	Não	Não	Biolab, Aché, Libbs	Não
Roberto Dischinger Miranda	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Rui Manoel dos Santos Póvoa	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Sérgio Emanuel Kaiser	Não	Não	Não	Não	Não	Novartis	Não
Thiago de Souza Veiga Jardim	Não	Torrent	Não	Não	Libbs, Torrent, Novartis	Torrent	Não
Weimar Kunz Sebba Barroso	Amgen, AstraZeneca, Torrent, EMS, Novartis	Não	Não	Não	EMS, Sandoz, Servier, Novartis	Medley, Sandoz, EMS	Não
Wilson Nadruz Júnior	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não

Posicionamento

Sumário

1. Definição e Epidemiologia	580
1.1. Definição/Novos Conceitos	580
1.2. Controle da Hipertensão Arterial no Brasil e no Mundo	580
1.3. Incidência e Prevalência de Hipertensão Arterial Resistente	580
1.4. Fatores Relacionados à Hipertensão Arterial Resistente	580
2. Aspectos Prognósticos	581
2.1. Introdução	581
2.2. Pressão Arterial de Consultório e Monitoramento Ambulatorial da Pressão Arterial	581
2.3. Lesões de Órgãos-Alvo	581
2.3.1. Pressão Arterial Central e Rigidez Arterial	581
2.3.2. Hipertrofia Ventricular Esquerda	581
2.3.3. Albuminúria	581
2.3.4. Biomarcadores Inflamatórios	581
3. Fluxograma de Avaliação de Hipertensão Arterial Resistente	581
3.1. Fluxograma na Abordagem Diagnóstica da Hipertensão Arterial Resistente	581
4. Medida da Pressão Arterial	582
4.1. Pressão Arterial de Consultório na Hipertensão Arterial Resistente	582
4.2. Monitoramento Ambulatorial da Pressão Arterial em Hipertensão Arterial Resistente	582
4.3. Monitoramento Residencial da Pressão Arterial e Automedida da Pressão Arterial	583
4.4. Medida da Pressão Arterial Central	583
5. Lesões de Órgãos-Alvo	583
5.1. Introdução	583
5.2. Alterações Vasculares	583
5.3. Alterações Cerebrais	583
5.4. Alterações Cardíacas	584
5.5. Alterações Renais	584

6. Fenótipo do Paciente com Hipertensão Arterial Resistente	585
6.1. Introdução	585
6.2. Fenótipo do Paciente com Hipertensão Arterial Resistente	585
6.3. Fenótipo da Hipertensão Arterial Resistente Controlada e da Não Controlada	585
6.3.1. Aspectos Fisiopatológicos	585
6.3.2. Diferenças Clínicas	585
6.3.3. Prognóstico	585
6.4. Fenótipo do Paciente com Hipertensão Arterial Refratária	585
7. Causas Secundárias de Hipertensão Arterial Resistente	586
7.1. Introdução	586
7.2. Hipertensão Arterial Secundária de Causas Não Endócrinas	586
7.2.1. Apneia Obstrutiva do Sono	586
7.2.2. Doença do Parênquima Renal	586
7.2.3. Estenose da Artéria Renal	587
7.3. Hipertensão Arterial Secundária de Causas Endócrinas	587
7.3.1. Hiperaldosteronismo Primário	587
7.3.2. Feocromocitoma	587
7.3.3. Hipotireoidismo e Hipertireoidismo	588
8. Tratamento Não Farmacológico	589
8.1. Perda Ponderal	589
8.2. Restrição de Sal	589
8.3. Ingestão de Álcool	589
8.4. Atividade Física	589
9. Tratamento Farmacológico da Hipertensão Arterial Resistente	589
10. Novos Tratamentos da Hipertensão Arterial Resistente	590
10.1. Introdução	590
10.2. Estimulação Direta do Seio Carotídeo	590
10.3. Denervação Simpática Renal	591
10.4. Uso de Pressão Positiva Contínua em Vias Aéreas	591
10.5. Fístula Arteriovenosa	591
Referências	591

1. Definição e Epidemiologia

Coordenador: Heitor Moreno Júnior.

Autores: Juan Carlos Yugar-Toledo, Heitor Moreno Júnior, Miguel Gus, Guido Bernardo Aranha Rosito e Luiz César Nazário Scala.

1.1. Definição/Novos Conceitos

A hipertensão arterial resistente (HAR) é definida quando a pressão arterial (PA) permanece acima das metas recomendadas com o uso de três anti-hipertensivos de diferentes classes, incluindo um bloqueador do sistema renina-angiotensina (inibidor da enzima conversora da angiotensina [IECA] ou bloqueador do receptor de angiotensina [BRA]), um bloqueador dos canais de cálcio (BCC) de ação prolongada e um diurético tiazídico (DT) de longa ação em doses máximas preconizadas e toleradas, administradas com frequência, dosagem apropriada e comprovada adesão.

Outros fármacos podem ser associados aos primeiros em caso de falha deles (antagonistas da aldosterona, betabloqueadores e α -metildopa); entretanto, especialistas conflitam sobre o assunto em alguns pontos referentes à dose/potência, embora a maior discussão seja quanto ao uso da clortalidona ou da hidroclorotiazida como principais DT.¹

Nesta definição está incluído o subgrupo de pacientes hipertensos resistentes, cuja PA é controlada com quatro ou mais medicamentos anti-hipertensivos, chamada de HAR controlada (HAR-C).^{2,3} A classificação da doença em HAR-C e HAR não controlada (HAR-NC),⁴ incluindo a HAR refratária (HAR-Ref), um fenótipo extremo de HAR-NC em uso de cinco ou mais anti-hipertensivos,⁵ é uma proposta que ganha espaço na literatura.^{6,7}

Assim, HAR-NC é definida como uma PA que permanece acima do nível desejado (140/90 mmHg), apesar do uso concomitante de quatro ou mais agentes anti-hipertensivos de diferentes classes e um quarto fármaco, que geralmente é um antagonista do receptor mineralocorticoide ou um bloqueador simpático central (Quadro 1).

Quadro 1 – Classificação da hipertensão arterial resistente

Número de anti-hipertensivos		
N		
Hipertensão resistente controlada	6	Hipertensão resistente não controlada
	5	
	4	
Hipertensão resistente	3	
	2	
	1	
< 140/90	Pressão arterial (mmHg)	≥ 140/90
Normotensão		Hipertensão

1.2. Controle da Hipertensão Arterial no Brasil e no Mundo

A análise de 135 estudos populacionais com 1 milhão de indivíduos indica que 31,1% da população adulta é hipertensa (IC 95%; 30 a 32%), com valor estimado em 28,5 e 31,5% nos países de maior e menor condição socioeconômica, respectivamente. O controle pressórico varia dependendo das condições socioeconômicas, chegando a 28,4% nos países mais desenvolvidos e apenas 7,7% naqueles com menor grau de desenvolvimento.⁸ No Brasil, a taxa de controle varia de 10,4 a 35,2% nas populações estudadas em três regiões do país.⁹

Um estudo envolvendo 291 centros das cinco regiões brasileiras e 2.810 pacientes avaliou a taxa de controle conforme perfil de risco e metas pressóricas. Para pacientes de menor risco e meta < 140/90 mmHg, o controle foi de 61,7%, enquanto para hipertensos de alto risco com meta < 130/80 mmHg o valor correspondente foi de 41,8%.¹⁰

1.3. Incidência e Prevalência de Hipertensão Arterial Resistente

A prevalência de HAR no mundo é estimada entre 10 e 20% dos hipertensos, o que significa aproximadamente 200 milhões de hipertensos resistentes.¹¹ A variabilidade deve-se, principalmente, à diferença de critérios para HAR e às características das populações estudadas.

O National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) demonstrou uma prevalência de cerca de 9% dos hipertensos tendo HAR, correspondendo a 12,8% daqueles que utilizam anti-hipertensivos nos EUA.¹²

No entanto, a real prevalência de HAR não é conhecida. Uma metanálise de Achelrod et al.¹¹ avaliando populações de hipertensos tratados encontrou uma prevalência de 13,72% (IC 95%; 11,19 a 16,24%), de acordo com 20 estudos observacionais, e 16,32% (IC 95%; 10,68 a 21,95%) para quatro ensaios clínicos randomizados.¹¹ No Brasil, um estudo multicêntrico e utilizando o monitoramento ambulatorial da pressão arterial (MAPA) (ReHOT study) mostrou uma prevalência de HAR de 11,7%.¹³

Daugherty et al.¹⁴ analisaram a incidência de HAR em 205.750 hipertensos que iniciaram tratamento anti-hipertensivo entre 2002 e 2006. A taxa foi de 1,9% com um ano e meio de acompanhamento (0,7 por 100 pacientes ao ano), acarretando um risco cardiovascular (CV) 1,47 maior em 3,8 anos.¹⁴

1.4. Fatores Relacionados à Hipertensão Arterial Resistente

A HAR é mais prevalente em idosos, obesos e afrodescendentes, bem como em pacientes com hipertrofia ventricular esquerda, diabetes melito, nefropatia crônica, síndrome metabólica, elevada ingestão de álcool e/ou sal e sedentarismo.^{1,15-17} Os fatores relacionados à HAR abrangem inúmeros aspectos, como: 1) diagnósticos: técnica inadequada de aferição da PA, efeito do avental branco;^{1,15} 2) causais: maior sensibilidade ao sal, expansão volêmica por ingestão

Posicionamento

excessiva de sal ou doença renal crônica (DRC), uso de anti-inflamatórios não hormonais, esteroides anabólicos, contraceptivos orais, simpaticomiméticos (descongestionantes nasais, inibidores do apetite, cocaína), quimioterápicos, antidepressivos, eritropoietina, imunodepressores, álcool;^{1,15} 3) causas secundárias de hipertensão, destacando-se: hiperaldosteronismo primário, apneia obstrutiva do sono (AOS), DRC, estenose de artéria renal, doenças tireóideas;¹⁵ 4) terapêuticos: fármacos inapropriados ou em doses insuficientes, inércia médica, baixa aderência.^{16,17} Tanto a hipertensão sistólica quanto a diastólica podem ser resistentes, sendo a primeira mais prevalente.¹

2. Aspectos Prognósticos

Coordenadora: Elizabeth Silaid Muxfeldt.

Autores: Alexandre Alessi, Andrea Araújo Brandão, Osni Moreira Filho e Elizabeth Silaid Muxfeldt.

2.1. Introdução

A HAR está relacionada a uma alta morbimortalidade CV, apresentando um risco 47% maior de desenvolver eventos CV quando comparados aos hipertensos em geral.¹⁴

2.2. Pressão Arterial de Consultório e Monitoramento Ambulatorial da Pressão Arterial

A HAR verdadeira, diagnosticada pelo MAPA, tem o dobro do risco CV em comparação à HAR relacionada a efeito do avental branco.¹⁸ De modo geral, as médias de PA obtidas nos três períodos do MAPA são fortes preditoras de risco CV, enquanto a PA de consultório não demonstrou nenhum valor prognóstico.^{18,19} Estudos longitudinais destacaram a PA no sono elevada e a ausência de descenso noturno como importantes preditores de risco CV.¹⁸⁻²⁰ A importância prognóstica do comportamento noturno da PA também já foi demonstrada em metanálises.²¹

2.3. Lesões de Órgãos-Alvo

2.3.1. Pressão Arterial Central e Rigidez Arterial

A velocidade de onda de pulso (VOP) tem valor preditivo independente em vários subgrupos de pacientes hipertensos.²² Nos resistentes, foi observado maior rigidez arterial que nos controlados, sendo um marcador de prognóstico e de resposta terapêutica anti-hipertensiva.²³ Em hipertensos existe um valor aditivo quando a VOP é agregada a escores de risco CV.²⁴

2.3.2. Hipertrofia Ventricular Esquerda

O diagnóstico eletrocardiográfico de hipertrofia ventricular esquerda (HVE) foi preditor de risco para doença coronariana (índice de Cornell) e cerebrovascular (índice de Sokolow-Lyon), e a regressão desses dois índices reduziu o risco de eventos CV em 35 e 40%, respectivamente.²⁵

2.3.3. Albuminúria

Na HAR há implicações prognósticas tanto da albuminúria inicial como do seu padrão evolutivo. Em uma grande coorte

prospectiva com 531 hipertensos resistentes, a albuminúria moderadamente elevada (AME) inicial foi um preditor independente de eventos compostos e mortalidade total.²⁶ Uma nova análise do mesmo grupo, porém envolvendo 1.048 pacientes, identificou que a AME aumenta em 40% o risco de eventos CV fatais e não fatais e de mortalidade total.²⁷

Evolutivamente, a persistência da AME em 2 anos foi um fator de risco para eventos CV, enquanto a normoalbuminúria persistente foi fator de proteção.²⁶ Outra coorte envolvendo 143 pacientes com HAR, analisados no momento basal e após 6 anos de seguimento, mostrou que o desenvolvimento de AME ou a sua persistência estavam relacionados a maior risco de eventos CV. Em contrapartida, a persistência de normoalbuminúria, ou a regressão da AME, se associou a menor risco de eventos maiores.²⁸

2.3.4. Biomarcadores Inflamatórios

A proteína C reativa elevada foi preditora independente de doença coronariana e cerebrovascular, sendo um marcador mais importante para hipertensos resistentes mais jovens, obesos, com MAPA não controlado e padrão não *dipper* (descenso noturno ausente ou atenuado).²⁹

3. Fluxograma de Avaliação de Hipertensão Arterial Resistente

Coordenador: Audes Diógenes de Magalhães Feitosa.

Autores: Oswaldo Passarelli Júnior, Dilma do Socorro Moraes de Souza e Audes Diógenes de Magalhães Feitosa.

3.1. Fluxograma na Abordagem Diagnóstica da Hipertensão Arterial Resistente

Diante da suspeita clínica de HAR, é necessário verificar a confirmação diagnóstica, e a primeira etapa na investigação é a exclusão das causas de pseudoresistência, tais como falta de adesão ao tratamento (farmacológico e não farmacológico), posologia inadequada, técnica imprópria de aferição da PA e efeito do avental branco (Figura 1). O MAPA e o monitoramento residencial da pressão arterial (MRPA) são os exames para confirmação do controle inadequado da PA.³⁰⁻³²

Uma vez afastada a pseudoresistência, confirma-se a existência da HAR e inicia-se uma investigação diagnóstica com exames específicos, conforme a orientação das Diretrizes de Hipertensão em relação ao comprometimento de lesões em órgãos-alvo e hipertensão secundária.^{33,34} A ocorrência de comorbidades associadas deve ser detectada com exames especializados de acordo com a suspeita clínica.

A medida da PA fora do consultório é fundamental, pois ela costuma ser mais elevada em relação à medida domiciliar; desse modo, o efeito do avental branco é frequente nessa população. A adesão ao tratamento é sempre um grande desafio, especialmente nos serviços públicos.

Alguns problemas relacionados aos pacientes podem ocorrer, como: rejeição a número excessivo de fármacos em posologias complexas (muitas tomadas e comprimidos), efeitos colaterais dos medicamentos, problemas socioculturais e desconhecimento da história natural da doença, além de

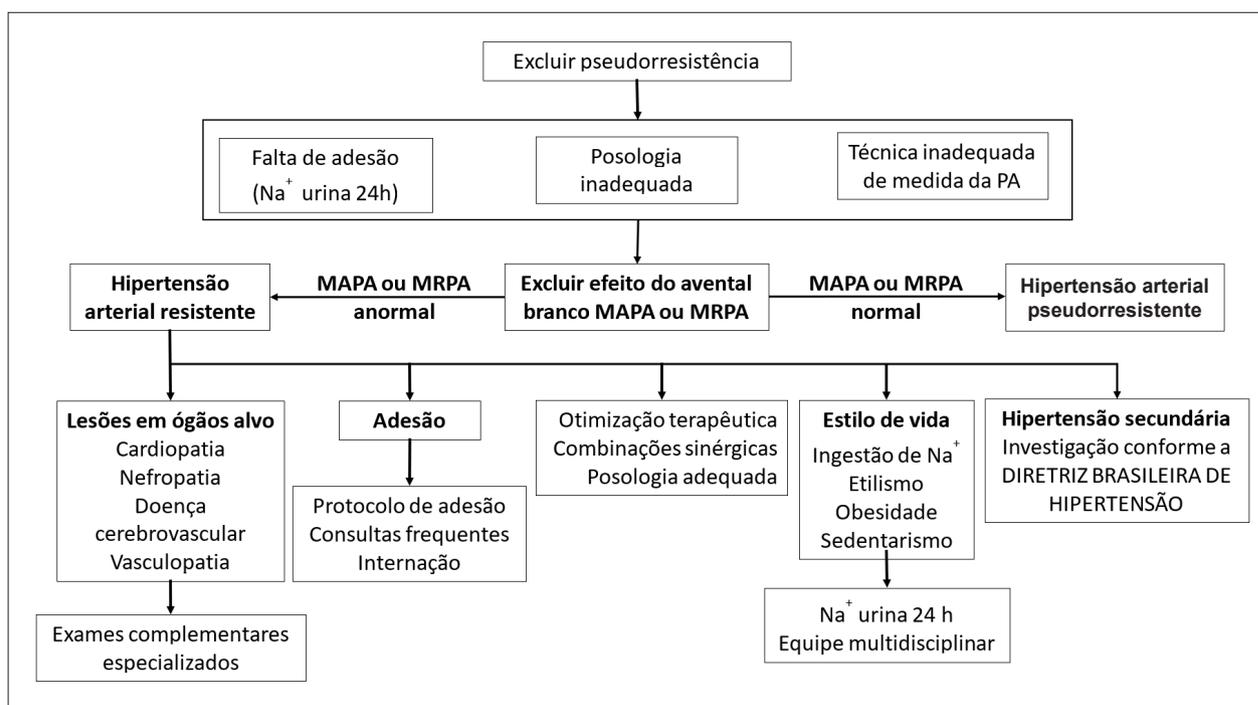


Figura 1 – Fluxograma de avaliação da hipertensão arterial resistente. MAPA: monitoramento ambulatorial da pressão arterial; MRPA: monitoramento residencial da pressão arterial; Na⁺: sódio; PA: pressão arterial.

outros referentes ao médico, como: relação médico-paciente ruim, posologias não sinérgicas ou doses equivocadas e omissão ou desconhecimento na investigação das causas secundárias tratáveis. Um problema relacionado aos serviços de saúde pode ser a dificuldade de acesso aos médicos, medicamentos e exames complementares.

Todos esses fatores dificultam a adesão ao tratamento farmacológico e não farmacológico; por isso, devem ser verificados e contornados.

A ingestão de sal precisa sempre ser conferida, se possível com a verificação do sódio em urina de 24 horas, pois frequentemente a ingestão é excessiva em função do consumo de alimentos industrializados e do desconhecimento dos pacientes em relação ao consumo excessivo de sal.

A otimização terapêutica deve ser realizada preferencialmente com o mesmo médico, por um período mínimo de 6 meses, para o fortalecimento da relação médico-paciente. Somam-se a isso orientação constante em relação ao estilo de vida saudável e a verificação contínua da adesão ao tratamento, com esquemas posológicos sinérgicos e ajustes medicamentosos adequados, respeitando a existência de comorbidades que indiquem ou contraindiquem determinada classe de fármaco anti-hipertensivo.

4. Medida da Pressão Arterial

Coordenador: Celso Amodeo.

Autores: Weimar Kunz Sebba Barroso, Marco Antônio Mota Gomes, Annelise Machado Gomes de Paiva e Eduardo Costa Duarte Barbosa.

4.1. Pressão Arterial de Consultório na Hipertensão Arterial Resistente

A verificação da PA de consultório, apesar de não ser diagnóstica para HAR, deve ser realizada, e o procedimento de aferição precisa seguir as orientações da VII Diretriz Brasileira de Hipertensão.³³ A verificação da PA pode ser feita com esfigmomanômetros manuais, semiautomáticos ou automáticos. A recomendação é realizá-la várias vezes com o paciente sentado em ambiente calmo e confortável, para melhorar a reprodutibilidade e aproximar os valores obtidos no consultório àqueles fornecidos pelo MAPA na vigília.

Deve ser observada a possibilidade de ocorrer efeito do avental branco, fenômeno que envolve duas situações. A primeira é a hipertensão do avental branco, quando a PA está elevada em medidas isoladas no consultório e normais no MAPA ou no MRPA. A segunda situação é o efeito do avental branco, caracterizado por PA de consultório elevada em relação à média de pressão de vigília no MAPA ou à média semanal do MRPA, sem haver alteração do diagnóstico, seja de hipertensão ou normotensão.³⁵

Essas duas situações podem levar ao falso diagnóstico de HAR, acarretando a realização de exames e o uso de medicação de modo desnecessário. É possível referir-se à hipertensão do avental branco como uma causa de hipertensão arterial pseudoresistente.³⁶

4.2. Monitoramento Ambulatorial da Pressão Arterial em Hipertensão Arterial Resistente

Esse exame é necessário para afastar a hipótese de hipertensão do avental branco, que falsamente sugere

Posicionamento

HAR.³⁷ O diagnóstico se confirma quando as médias pressóricas nos períodos de vigília e de 24 h estão abaixo de 135/85 mmHg e de 130/80 mmHg, respectivamente. Quando comparados com as medidas casuais da PA, os valores obtidos são mais fortemente relacionados com os riscos decorrentes da hipertensão arterial, principalmente nos exames de MAPA nos quais se identifica uma ausência ou atenuação do descenso da pressão com o sono, como também um aumento no diferencial de pressão sistólica-diafólica.³⁷ O Quadro 2 apresenta as principais aplicabilidades do MAPA em hipertensão arterial, exame fundamental na avaliação, no diagnóstico e na evolução da HAR.

4.3. Monitoramento Residencial da Pressão Arterial e Automedida da Pressão Arterial

As medidas domiciliares da PA são mais precisas do que a medida casual e apresentam melhor predição de risco para os desfechos CV, contribuindo para maior adesão ao tratamento medicamentoso.^{35,38,39} Nesse contexto, a MRPA e a automedida da PA (AMPA) se apresentam como alternativas viáveis e eficazes tanto para o diagnóstico adequado quanto para a melhora na adesão.^{40,41}

4.4. Medida da Pressão Arterial Central

A rigidez arterial é reconhecida como um importante índice prognóstico e potencial alvo terapêutico em pacientes hipertensos. Em função disso, a pressão sistólica central (PSc) e a VOP foram investigadas recentemente em uma população de pacientes com HAR.⁴² A idade média dessa população era de $58,7 \pm 15,3$ anos, e 65% (n = 53) eram do sexo feminino. A pressão braquial e central estavam aumentadas em todos os pacientes, e o valor de VOP foi superior ao valor de referência para a idade, sendo essa diferença estatisticamente maior para VOP no sexo feminino.

Outro estudo²³ tratou de observar se existia uma associação entre HAR e rigidez arterial e mostrou que os pacientes com HAR apresentaram maior rigidez vascular do que o grupo com hipertensão bem controlada. A VOP aumentou com a rigidez arterial e foi correlacionada aos níveis de PA, justificando a necessidade de um controle adequado dela.

Quadro 2 – Principais informações obtidas com o monitoramento ambulatorial da pressão arterial

- Múltiplas medidas ao longo de um período de observação
- Avaliação pressórica durante o período de vigília
- Correlação das medidas de vigília com atividades e sintomas
- Avaliação pressórica durante o sono
- Possibilidade de correlação da variabilidade pressórica com sintomas, atividades e fármacos
- Complementação diagnóstica e prognóstica do paciente
- Avaliação do efeito anti-hipertensivo

5. Lesões de Órgãos-Alvo

Coordenador: Roberto Dischinger Miranda.

Autores: José Fernando Vilela-Martin, Juan Carlos Yugar-Toledo, Wilson Nadruz Júnior e Cibele Isaac Saad Rodrigues.

5.1. Introdução

A HAR, controlada ou não, está associada a maior prevalência de lesão de órgãos-alvo (LOA) e a maior risco CV e de mortalidade, quando comparada à hipertensão arterial controlada.⁴³⁻⁴⁵ Por isso, a investigação de LOA na HAR é fundamental para complementar a estratificação de risco e estabelecer o prognóstico.⁴⁴

5.2. Alterações Vasculares

Hipertensos resistentes apresentam alterações vasculares funcionais e estruturais decorrentes não só da hipertensão arterial não controlada, mas também do envelhecimento vascular precoce. Esse é um processo complexo que envolve alterações bioquímicas, enzimáticas e celulares que modificam a função e a estrutura do vaso, culminando com a degeneração precoce e progressiva da saúde arterial.⁴³⁻⁴⁷

Os mecanismos fisiopatológicos incluem aumento do estresse oxidativo, disfunção endotelial, remodelamento vascular, hipertrofia de células musculares lisas, aumento da rigidez arterial por alterações na distribuição de colágeno/elastina, inflamação vascular e maior expressão de mediadores inflamatórios e metaloproteinases de reparação de matriz, além de aumento dos produtos finais da glicação avançada e calcificação parietal.^{48,49}

Entre os mecanismos moleculares do envelhecimento vascular, citam-se as alterações genéticas de segmentos envolvidos na proteção e reparação do DNA⁵⁰ e na atividade metabólica mitocondrial.⁵¹

Na microcirculação, a disfunção endotelial promove vasoconstrição, remodelamento eutrófico (aumento da relação média/lúmen [M/L] sem modificação externa), diminuição da reserva vasodilatadora e rarefação vascular, esta última avaliada por capilaroscopia *in vivo*,⁵² biópsia de glúteo ou, ainda, por mensuração da relação M/L com Dopplerfluxometria a laser de artérias retinianas⁵³ e videomicroscopia óptica. Nas grandes artérias, o remodelamento parietal leva ao aumento da rigidez arterial.^{49,54-56}

A rigidez arterial é estimada pela VOP carótida-femoral (VOP c-f), e o cálculo do índice de incremento (*augmentation index (AIx)*), por tonometria de aplanção.^{57,58} Essas alterações de parâmetros hemodinâmicos e biomarcadores celulares da rigidez arterial estão associadas ao aumento da morbimortalidade.^{59,60}

O comprometimento macrovascular é caracterizado ainda pelas doenças aterosclerótica carotídea, cerebral, coronariana e periférica.^{61,62}

5.3. Alterações Cerebrais

O comprometimento cerebrovascular na HAR ocorre de maneira sutil e insidiosa. Lesões microscópicas da substância branca têm início precoce e podem evoluir de modo

irreversível, promovendo déficit cognitivo e progressão para demência vascular.^{63,64}

Pacientes com HAR têm maior risco de infarto cerebral e isquemia cerebral transitória, fato apontado pelos estudos KAISER Permanente¹⁶ e REGARDDS,⁶⁵ que mostram um aumento de risco de 17 e 14%, respectivamente. Aterosclerose carotídea e dos pequenos vasos cerebrais são responsáveis por fenômenos isquêmicos e tromboembólicos. A oclusão de artéria retiniana é um marcador de lesão de pequenos vasos e tem sido associada a maior risco de evento cerebral.⁶⁶

Hipertensão não controlada é a principal causa de acidente vascular hemorrágico. Pacientes com HAR apresentam microangiopatia (aneurismas de Charcot-Bouchard), que afetam as artérias penetrantes do cérebro e causam hemorragia intraparenquimatosa.⁶⁷

Alterações na rigidez de grandes artérias também estão associadas a maior ocorrência de alterações microvasculares e maior predisposição para eventos cerebrovasculares.⁶⁸

5.4. Alterações Cardíacas

Diversas alterações cardíacas, tais como HVE, disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (DDVE) e isquemia miocárdica, podem ser observadas em pacientes com HAR.⁶⁹ A HVE é um preditor independente de insuficiência cardíaca, doença arterial coronária (DAC), arritmias e acidente vascular encefálico.⁷⁰

No Brasil, a prevalência de HVE em pacientes com HAR, avaliada por ecocardiografia, varia de 68 a 87%,^{71,72} sendo a HVE concêntrica ao padrão geométrico mais encontrado nesses indivíduos.^{72,73}

A DDVE predispõe a eventos cardiovasculares e insuficiência cardíaca, independentemente da massa cardíaca e dos níveis de PA.⁷⁴ A prevalência exata de DDVE em pacientes com HAR é incerta, mas a forte associação entre essa condição e a HVE⁷⁴ sugere que a DDVE é bastante frequente nessa

população. Cerca de um terço dos pacientes com HAR têm diagnóstico de DAC.⁷¹ Contudo, mesmo na ausência de DAC manifesta, até 28% dos pacientes com HAR apresentam isquemia miocárdica,⁷² a qual pode resultar de diminuições na reserva coronária, de aumentos no consumo de oxigênio miocárdico, especialmente nos portadores de HVE, e de aumentos na rigidez arterial.^{70,74}

5.5. Alterações Renais

A associação entre HAR e DRC está bem estabelecida, podendo ser causa ou consequência. O substrato anatomopatológico é a nefrosclerose hipertensiva, decorrente de alterações hemodinâmicas (hiperfiltração e hipertrofia glomerular) que culminam em glomerulosclerose. A nefrosclerose, denominada erroneamente como “benigna”, caracteriza-se por arteriosclerose e arteriolosclerose, hialinose, lesões tubulointersticiais e glomerulosclerose segmentar focal e global.

São fatores de risco conhecidos para progressão da DRC: idade > 50 anos, sexo masculino, predisposição genética, história familiar, afrodescendência, duração e estágio da hipertensão arterial, baixo nível socioeconômico, intensidade da albuminúria, grau de disfunção renal, dislipidemia, obesidade, diabetes, estilo de vida (dieta hipersódica, hiperproteica e fumo), uso de substâncias nefrotóxicas, entre outros.⁷⁵ Albuminúria e redução do ritmo de filtração glomerular estimado (RFG-e) identificam pacientes de alto risco CV e renal, e a diminuição da albuminúria pode ser objetivo terapêutico na HAR.²⁶⁻²⁸

Na avaliação e no acompanhamento da lesão renal, são recomendados: exame de urina, creatinina sérica para estimar o RFG pelas fórmulas MDRD ou CKD-EPI, disponíveis no site <http://ckdepi.org/equations/gfr-calculator/>, ultrassonografia renal e de vias urinárias e cálculo da razão albuminúria ou proteinúria/creatininúria visando à classificação do estágio de DRC⁷⁵ (Figura 2).

Prognóstico de DRC de acordo com a categoria do RFG e a albuminúria: KDIGO 2012				Categorias de albuminúria persistente		
				Descrição e intervalos		
				A1	A2	A3
				Normal a levemente aumentada	Moderadamente aumentada	Gravemente aumentada
				< 30 mg/g < 3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	> 300 mg/g > 30 mg/mmol
Categorias de RFG (ml/min/1,73m ²) Descrição e intervalo	G1	Normal ou alto	≥ 90			
	G2	Levemente diminuído	60-89			
	G3a	Leve a moderadamente diminuído	45-59			
	G3b	Moderado a extremamente diminuído	30-44			
	G4	Extremamente diminuído	15-29			
	G5	Doença renal terminal	≤ 15			

Figura 2 – Prognóstico da doença renal crônica de acordo com os graus de albuminúria e de declínio do RFG-e.⁷⁶ Verde: baixo risco; amarelo: risco moderado; laranja: alto risco; vermelho: risco muito alto.

Posicionamento

6. Fenótipo do paciente com Hipertensão Arterial Resistente

Coordenador: Luciano Ferreira Drager

Autores: Heitor Moreno Júnior, Juan Carlos Yugar-Toledo e Luiz Aparecido Bortolotto

6.1. Introdução

Nesta seção, serão descritas inicialmente as características que distinguem um hipertenso resistente de um não resistente. Posteriormente, serão discutidas as diferenças entre os hipertensos resistentes controlados e os não controlados, finalizando com a abordagem do fenótipo extremo dos pacientes com hipertensão resistente, que é o hipertenso refratário.

6.2. Fenótipo do paciente com Hipertensão Arterial Resistente

O paciente com HAR apresenta comumente algumas características que o distinguem daqueles com a não resistente, tais como: idade mais avançada; obesidade; perfil de alta ingestão de sal; DRC; diabetes; presença de LOA, como a hipertrofia ventricular esquerda; sexo feminino e raça negra.¹ O estudo multicêntrico brasileiro ReHOT mostrou que diabetes, história prévia de acidente vascular encefálico e PA na entrada do estudo $\geq 180/110$ mmHg (estágio 3 da hipertensão arterial) foram preditores independentes da verdadeira resistência.¹³ Enquanto algumas dessas características são intuitivas, outras como ser do sexo feminino, ainda não têm explicações bem definidas para a predição na HAR.

6.3. Fenótipo da Hipertensão Arterial Resistente Controlada e da Não Controlada

6.3.1. Aspectos Fisiopatológicos

A HAR-C evidencia maior dependência do *status* volêmico que a HAR-NC, devido a importante persistência de retenção hídrica, sensibilidade aumentada ao sódio, hiperaldosteronismo e disfunção renal. Além disso, maior expansão de conteúdo plasmático avaliado por bioimpedância torácica,⁷⁷ maior concentração de aldosterona plasmática e urinária, supressão da atividade de renina,⁷⁸ elevada relação aldosterona/renina plasmática, assim como altos níveis de peptídeo natriurético atrial (ANP) e cerebral (BNP) são observados nesses indivíduos.⁷⁹⁻⁸³ Essa relação entre volume e pressão elevados é a base fisiopatológica demonstrada em vários estudos^{81,84,85} e justifica o uso de diuréticos em pacientes com HAR-C.^{86,87}

Em contraste, portadores de HAR-NC frequentemente têm hiperatividade do sistema simpático, evidenciada por elevação de metanefrinas urinárias (24 h) e da frequência cardíaca de repouso e redução da sua variabilidade em 24 h (análise espectral), além de maior rigidez vascular (aumento da VOP).^{88,89} Esses marcadores de atividade simpática aumentada, em conjunto com outros fatores ligados ao hiperaldosteronismo,^{78,90-92} estão vinculados a mecanismos

que mantêm a PA alta mesmo com o uso de quatro ou mais agentes anti-hipertensivos, caracterizando a HAR-NC. Valores mais elevados de VOP denotam rigidez arterial exacerbada,⁴ e níveis elevados de citocinas, incluindo o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α),^{48,56,93} provavelmente assinalam o dano vascular em pacientes com HAR.⁴⁹

Outros fatores e mecanismos, como idade, obesidade, AOS,^{4,94,95} afrodescendência, adipocitocinas alteradas,⁹⁶ disfunção endotelial, maior atividade das metaloproteinasas-2 e 9 e das moléculas de adesão⁹⁷⁻⁹⁹ também estão envolvidos nesse processo.

Polimorfismos genéticos, especialmente do sistema renina-angiotensina-aldosterona e da sintase endotelial do óxido nítrico (eNOS) vêm sendo correlacionados à HAR^{100,101} (Figura 3); todavia, grandes estudos convenientemente caracterizados em indivíduos com a doença são necessários para definir a importância da genética nesse grupo de pacientes.

6.3.2. Diferenças Clínicas

Em 2011, Martins et al. publicaram um estudo comparativo entre pacientes com HAR-C e HAR-NC,⁴ mais exatamente sobre fatores biológicos que contribuiriam para a resistência aos anti-hipertensivos. Os índices de massa corporal, rigidez arterial (VOP), índice de massa ventricular esquerda (IMVE) e concentração de aldosterona plasmática (AP) foram maiores no grupo da HAR-NC, quando comparados com o grupo da HAR-C. Além disso, por análise multivariada, os autores demonstraram que a VOP era dependente da idade nos grupos, embora sua influência fosse mais importante nos pacientes com HAR-NC.

Eles também demonstraram que o grupo da HAR-NC apresentava maiores valores de espessura íntima média de carótidas (EIMC) e VOP.¹⁰² Finalmente, o descenso do sono (*dipping pattern*) foi menos pronunciado no grupo da HAR-NC.¹⁰³

6.3.3. Prognóstico

Pierdomenico et al.¹⁰⁴ avaliaram desfechos CV em indivíduos com HAR-C e HAR-NC. A ocorrência de eventos CV fatais e não fatais foi investigada em 340 pacientes com HAR-C (PA < 140/90 mmHg ou PA diurna < 135/85 mmHg) e 130 com HAR-NC (PA ≥ 140 ou 90 mmHg e PA diurna > 135 ou 85 mmHg). Durante o seguimento (4,98 \pm 2,9 anos), as taxas de eventos por 100 pacientes/ano foram de 0,87 e 4,1, respectivamente. Esses dados mostraram também que pacientes com HAR-NC têm maior risco de DAC, acidente vascular encefálico, arteriopatia, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), doença renal e mortes de todas as causas quando comparados a pacientes com HAR-C.

6.4. Fenótipo do Paciente com Hipertensão Arterial Refratária

A hipertensão arterial refratária parece ser um fenótipo extremo do hipertenso resistente. Recentemente, a caracterização fenotípica mostrou que esses pacientes são mais jovens do que os resistentes em geral, mais comumente mulheres, com maior frequência de insuficiência cardíaca

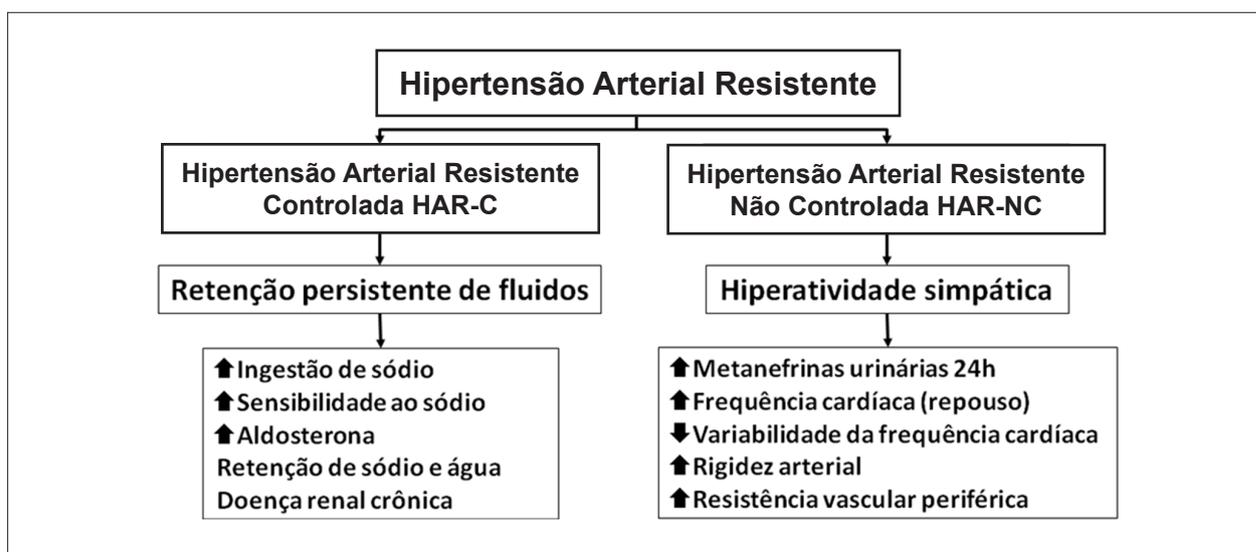


Figura 3 – Mecanismos fisiopatológicos predominantes na hipertensão resistente controlada (HAR-C) e não controlada (HAR-NC). Hipertensão arterial refratária (não controlada com cinco fármacos ou mais) é incluída no grupo da HAR-NC.

e, de maneira destacada, têm maior atividade simpática do que os pacientes resistentes.⁵ Esses achados são importantes pilares para a fisiopatologia da refratariedade, constituindo potencialmente um alvo terapêutico para procedimentos como a desnervação renal. Estudos nesta área estão atualmente em desenvolvimento.

7. Causas Secundárias de Hipertensão Arterial Resistente

Coordenadora: Fernanda Marciano Consolim-Colombo

Autores: Márcio Gonçalves de Sousa, Flávio Antonio de Oliveira Borelli, Cibele Isaac Saad Rodrigues e Fernanda Marciano Consolim-Colombo

7.1. Introdução

A hipertensão arterial secundária (HASec) é definida como um aumento da PA devido a uma causa identificável.^{33,105} Frente a um paciente com HAR, torna-se imperativa a investigação das causas mais prevalentes de HASec “não endócrina” e “endócrina” após exclusão de uso de fármacos que podem interferir com os valores pressóricos: anti-inflamatórios, glicocorticoides, descongestionantes nasais, inibidores de apetite, antidepressivos, imunossupressores, eritropoietina, contraceptivos e drogas ilícitas.^{33,105}

7.2. Hipertensão Arterial Secundária de Causas Não Endócrinas

7.2.1. Apneia Obstrutiva do Sono

Definida como cessação total ou parcial do fluxo respiratório durante o sono, esta síndrome promove dessaturação da oxi-hemoglobina e microdespertares durante o sono. Estima-se que a prevalência de AOS seja de 17% dos

adultos americanos¹⁰⁶ e 30% da população de hipertensos, podendo afetar 60 a 80% dos hipertensos resistentes.⁹⁴ Uma recente metanálise¹⁰⁷ concluiu que a presença de AOS está relacionada a maior risco de HAR.¹⁰⁷

A ativação do sistema nervoso simpático e as alterações humorais são responsáveis por modificações na integridade do endotélio vascular, e suas consequências nos pacientes com AOS incluem aumento da PA, desenvolvimento de doença aterosclerótica, arritmias cardíacas, dentre outras.¹⁰⁸ A suspeita clínica pode ser rastreada a partir do questionário de Berlin.¹⁰⁹

O diagnóstico é feito com o exame de polissonografia, que registra os índices de apneia/hipopneia superiores a cinco eventos/hora.

No tratamento, devem ser instituídas orientações sobre higiene do sono e perda de peso, dentre outras; para a desobstrução das vias de respiração, o uso de equipamento que produz pressão positiva contínua nas vias respiratórias (CPAP, *continuous positive airway pressure*) é o mais difundido. No entanto, o impacto desse tratamento na redução dos valores de PA ainda é matéria de debate.^{110,111}

7.2.2. Doença do Parênquima Renal

A doença do parênquima renal (DPR) é uma das causas mais prevalentes de HASec. Seu diagnóstico é relativamente simples, pois a investigação da função dos rins faz parte da abordagem de rotina do hipertenso. A hipertensão arterial tem alta prevalência nos pacientes em diálise e nos transplantados renais, e os eventos CV são os responsáveis pela alta morbimortalidade dessa população.¹¹²

A progressão da disfunção renal nos portadores de DPR é diretamente relacionada aos valores pressóricos, e as metas pressóricas devem ser alcançadas para reduzir a morbimortalidade CV. Nos portadores de DPR e nos transplantados renais, os IECA e os antagonistas dos receptores da angiotensina II demonstraram proteção adicional aos rins,

Posicionamento

além da obtida pela redução do nível pressórico, sendo, por isso, os fármacos preferenciais.^{33,105,113}

7.2.3. Estenose da Artéria Renal

A doença renovascular é o termo usado para definir o acometimento das artérias renais por diferentes patologias, como doença aterosclerótica, displasia fibromuscular e vasculites, que podem levar à obstrução dos vasos. Quando há discreta obstrução arterial, comumente não há sintomas associados; porém, quando há obstruções superiores a 70% da artéria, pode ocorrer hipertensão arterial grave e até mesmo nefropatia isquêmica.

A estenose da artéria renal (EAR) de origem aterosclerótica está presente em 12,5% dos pacientes hipertensos resistentes com idade acima de 50 anos.¹¹⁴ O diagnóstico deve sempre ser feito, mas o manejo dessa condição ainda é muito discutido na literatura.^{115,116} O controle pressórico adequado e o bloqueio na progressiva deterioração da função renal são os objetivos principais do tratamento desses pacientes. Para isso, duas são as possibilidades terapêuticas nesta população: clínica ou intervencionista (cirúrgica ou percutânea, com ou sem implante de próteses vasculares [stents]).

As intervenções são recomendadas para os pacientes com HAR ou hipertensão arterial acelerada com perda progressiva da função renal, com estenose bilateral ou com estenose em rim “único”, ou com graves complicações (ICC e edema agudo de pulmão de repetição).^{33,115,116}

Outras potenciais indicações cirúrgicas são: obstrução total da artéria renal, grandes fístulas arteriovenosas, lesão de aorta englobando as artérias renais e insucesso no tratamento clínico ou endovascular.¹¹⁷

7.3. Hipertensão Arterial Secundária de Causas Endócrinas

7.3.1. Hiperaldosteronismo Primário

Considerado no passado como um tipo raro de HASec (prevalência na ordem de 1%), atualmente, julga-se que o hiperaldosteronismo pode chegar até 22% em populações com HAR.^{118,119} O adenoma da suprarrenal é a causa mais frequente, sendo a hiperplasia uni ou bilateral menos detectadas. Carcinomas, apesar de infrequentes, ou formas genéticas, também podem ser responsáveis pela instalação da doença.

A aldosterona, por meio da ativação dos receptores mineralocorticoides, está relacionada à resistência insulínica e à disfunção endotelial; consequentemente, ela participa do desenvolvimento da síndrome metabólica e das lesões CV e renais associadas ao quadro de HAR. Assim, o bloqueio desses receptores mineralocorticoides promove melhora da disfunção endotelial e contribui para melhor resposta ao tratamento da HAR e das LOA.^{118,119}

Na realização do diagnóstico, todos os portadores de HAR (não apenas aqueles que apresentem hipocalemia) devem ser avaliados quanto à ocorrência de hiperaldosteronismo.³³ A triagem inclui avaliação da razão aldosterona plasmática (expressa em ng/dL) pela atividade de renina plasmática (expressa ng/mL/h) (AP/ARP). Esse método tem grande sensibilidade, mas pode apresentar resultados falso-positivos.

Desse modo, recomenda-se utilizar como valores mínimos de AP e de ARP, respectivamente, 15 ng/dL e 0,5 ng/mL/h. Se a razão AP/ARP for ≥ 100 , o diagnóstico será de hiperaldosteronismo; valores < 20 a 30 indicam baixa probabilidade; e valores entre esses extremos detectam “potenciais portadores” dessa condição.¹²⁰ Nesse último caso, testes para avaliação do eixo renina-aldosterona (prova de infusão de volume, caminhada, uso de diuréticos) podem ser realizados.

Para identificação de adenomas ou hiperplasia na suprarrenal por imagem, usa-se a tomografia ou a ressonância magnética. A ausência de um tumor visível à tomografia não exclui um microadenoma, daí a importância da procura de um excesso na produção de aldosterona. Imagens funcionais, obtidas pela cintilografia de adrenal, podem ser úteis na detecção dos adenomas, podendo diferenciá-los das hiperplasias nodulares em até 90% dos casos. A coleta de amostra de sangue na veia suprarrenal pode ser utilizada para confirmar a lateralização na secreção de aldosterona e a presença de adenoma unilateral.^{120,121}

Quanto ao tratamento, na presença de adenoma unilateral, a ressecção unilateral geralmente corrige a produção excessiva de aldosterona e a perda de potássio. A resposta da PA ao tratamento cirúrgico é variável. As hiperplasias são beneficiadas com o bloqueio dos receptores de aldosterona.¹²¹

7.3.2. Feocromocitoma

O feocromocitoma é um tumor neuroendócrino raro, originário de células cromafins (produtoras de catecolaminas), cuja manifestação clínica mais comum é a elevação da PA, podendo ser originário da medula adrenal ou de paragânglios extra-adrenais (paragangliomas). Seu pico de exacerbação clínica está entre a terceira e quarta décadas de vida, mas 10% dos casos surgem na infância.

O tumor pode apresentar-se de modo esporádico ou associado a síndromes genéticas.^{122,123} Geralmente é unilateral; porém, nas síndromes familiares, pode ser bilateral, múltiplo e extra-adrenal, benigno ou maligno (5 a 26% dos casos). Essa etiologia deve ser investigada em todos os pacientes que apresentem HAR e/ou sintomas ou sinais sugestivos de liberação adrenérgica. A hipertensão paroxística ocorre em 30% dos casos, sendo desencadeada por atividades físicas habituais, exercícios mais intensos, procedimentos cirúrgicos e pelo uso de algumas substâncias, como antidepressivos tricíclicos, histamina e opiáceos. Os paroxismos podem ser acompanhados de cefaleia (60 a 90%), sudorese (55 a 75%) e palpitações (50 a 70%). Sintomas de insuficiência cardíaca e alterações no eletrocardiograma podem ser indicativos de miocardite induzida por excesso de catecolaminas.

No diagnóstico, a dosagem de metanefrinas (metabólitos das catecolaminas), tanto no plasma quanto na urina de 24 h, apresenta maior sensibilidade e especificidade que a dosagem direta de catecolaminas. Quando os exames laboratoriais não forem elucidativos, o teste de supressão com clonidina pode ser realizado (administração de 0,2 mg de clonidina com dosagem de catecolaminas 1 h antes e 2 h após a ingestão do fármaco).

Para o diagnóstico topográfico dos tumores e eventualmente de metástases, os métodos de imagens recomendados são

tomografia computadorizada e ressonância magnética, ambas com sensibilidade próxima a 100% para tumores adrenais. O mapeamento de corpo inteiro com metaiodobenzilguanidina (MIBG) 131 ou 121 apresenta sensibilidade de 56 a 85% (tumores malignos) e alta especificidade. O octreoscan, o mapeamento ósseo e o PET scan (com diferentes marcadores) podem ser decisivos quando os exames de localização anteriores são negativos ou na investigação de doença maligna.

O tratamento é cirúrgico. Porém, na terapia medicamentosa pré-operatória ou crônica, são usados inicialmente alfabloqueadores (prazosin, doxazocin e dibenzilina), combinados ou não a outros agentes, como betabloqueadores (após alfabloqueio efetivo), IECA e BCC. Para a intervenção

cirúrgica, recomenda-se controle prévio dos níveis de PA e reposição volêmica.¹²⁴ Em crises agudas e durante a cirurgia, nitroprussiato de sódio pode ser utilizado.¹²⁴

7.3.3. Hipotireoidismo e Hipertireoidismo

A hipertensão arterial pode estar presente em 40% dos portadores de distúrbios da tireoide, pois a correção da disfunção glandular geralmente é responsável pelo controle da PA.¹²⁵ Uma vez corrigido o hipo ou o hipertireoidismo, e persistindo níveis elevados de PA, está indicado o uso de fármacos anti-hipertensivos.^{32,126}

As causas de HASec em pacientes com HAR são sumarizadas na Tabela 1.

Tabela 1 – Prevalência, achados clínicos e estudos adicionais das causas mais comuns de hipertensão arterial secundária em pacientes com hipertensão arterial resistente

Causa secundária	Prevalência geral	Prevalência na HAR	Achados clínicos	Investigação diagnóstica
Apneia obstrutiva do sono ^{94,107,109}	> 5 a 15%	> 30%	Ronco, sonolência diurna, cefaleia matinal, síndrome metabólica	Questionário de Berlim, <i>stop-bang</i> , Escala de sonolência de Epworth Polissonografia (padrão-ouro) ou polissonografia residencial. Diagnóstico. Índice apneia e/ou hipopneia > 5 eventos por hora de sono
Doença do parênquima renal ¹¹³	1,6 a 8%	2 a 10%	Edema, anorexia, nictúria, fadiga, anemia, ureia e creatinina elevadas, alterações do sedimento urinário	Exame de urina (densidade baixa, hematúria glomerular ou albuminúria), cálculo do RFG estimado, US renal, Pesquisa de albuminúria e relação proteinúria/creatininúria em amostra isolada
Estenose da artéria renal ^{115,116}	1 a 8%	2,5 a 20%	Sopro abdominal, edema agudo de pulmão, alteração da função renal por medicamentos que bloqueiam o SRAA, rins assimétricos	Rastreio: US com Doppler de artérias renais (operador dependente) e/ou renograma com ou sem captopril, angiressonância, tomografia computadorizada, arteriografia renal convencional (padrão-ouro)
Hiperaldosteronismo primário ¹¹⁹⁻¹²¹	1,4 a 10%	6 a 23%	Maioria assintomática HAR hipotassemia (não obrigatória e não habitual) Nódulo adrenal incidental	Relação AP/ARP > 30 na ausência de antagonistas de aldosterona. Testes confirmatórios (supressão com fludrocortisona ou infusão salina) Exames de imagem: tomografia computadorizada helicoidal com cortes finos (preferencial) ou ressonância magnética
Doenças da tireoide ³² Hipotireoidismo	1 a 2%	1 a 3%	Fadiga, ganho de peso, perda de cabelo, hipertensão arterial sistólica, fraqueza muscular.	TSH e T4 Livre
Hipertireoidismo			Intolerância ao calor, perda de peso, hipertensão arterial diastólica, palpitações, exoftalmia, tremores, taquicardia	
Síndrome de Cushing ³²	0,5%	< 1%	Ganho de peso, fadiga, hirsutismo, amenorreia, "fácies em lua cheia", "corcova dorsal", estrias purpúricas, obesidade central, hipotassemia	Cortisol salivar Cortisol urinário de 24 horas Cortisol matinal (8 horas) e 8 horas após administração de dexametasona (1 mg) às 24 h. Ressonância magnética
Feocromocitoma ^{127,128}	0,2 a 0,5%	< 1%	Hipertensão arterial episódica, lábil ou resistente, paroxismos de cefaleia, sudorese profusa e palpitações, palidez	Metanefrinas plasmáticas livres e/ou urinárias de 24 h (valores o dobro ou triplo do normal), catecolaminas plasmáticas e/ou urinárias de 24 h e/ou tomografia computadorizada e ressonância magnética
Coarctação de aorta ¹²⁹	< 1%	< 1%	Diferença de PAS/PAD > 20/10 mmHg entre membros superiores e inferiores; sopro ejetivo em região interescapular	Entalhe da borda inferior da costela na radiografia de tórax, rastreio com ecodopplercardiograma, ressonância magnética ou angiografia da aorta torácica

Adaptada de Rimoldi SF et al.¹⁰⁵ AP/ARP: aldosterona plasmática/atividade de renina plasmática; HAR: hipertensão arterial resistente; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica; RFG: ritmo de filtração glomerular; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; US: ultrassonografia.

Posicionamento

8. Tratamento Não Farmacológico

Coordenador: Sérgio Emanuel Kaiser

Autores: Gil Fernando Salles, Maria de Fátima de Azevedo e Lucélia Batista Neves Cunha Magalhães.

8.1. Perda Ponderal

Vários mecanismos favorecem a manutenção de uma PA elevada em hipertensos obesos, como AOS, hiperatividade simpática, disfunção endotelial, modificação da microbiota intestinal, todos capazes de promover um fenótipo inflamatório e perpetuar um ciclo vicioso.¹³⁰ Pacientes com índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m² têm 50% mais chances de apresentar PA não controlada do que aqueles com IMC normal (< 25 kg/m²).¹³¹ Um IMC > 40 kg/m² triplica as chances de se requererem múltiplos fármacos para controle da PA.¹³²

Uma perda ponderal de 10 kg associa-se a uma redução média de 6,0 mmHg na PA sistólica e 4,0 mmHg na PA diastólica.¹³³ Surpreendentemente, não há evidências consistentes sobre o efeito da perda de peso induzida por dieta em hipertensos resistentes, mas essa recomendação atende ao bom senso e às evidências disponíveis nos demais subgrupos. Também não existem dados sobre o efeito da cirurgia bariátrica sobre a PA nesse subgrupo. Recente estudo aleatorizado demonstrou redução de ao menos 30% no número de anti-hipertensivos em 84% dos pacientes operados, em comparação a 12,4% do grupo tratado clinicamente.¹³⁴

8.2. Restrição de Sal

O controle no consumo de sal é especialmente eficaz em idosos, afrodescendentes e indivíduos com filtração glomerular diminuída.¹³⁵ Nessas situações, restringe-se a capacidade de excreção de água e sódio pelos rins, tornando a PA mais dependente de variações volêmicas. Não por acaso, a sensibilidade ao sódio e a sobrecarga volêmica respondem pelo principal mecanismo fisiopatológico da maioria dos casos de HAR.¹³⁶ Uma revisão sistemática e metanálise envolvendo 34 estudos com 3.230 participantes, sobre o efeito da redução em longo prazo na ingestão de sódio, revelou queda na PA sistólica de 5,8 mmHg (2,5 a 9,2; $p = 0,001$) associada a redução da excreção urinária de sódio até 100 mmol em 24 h, o que corresponde a uma diminuição da ingestão de sal de aproximadamente 6 g/dia.¹³⁷ Em hipertensos resistentes, uma dieta hipossódica com 2,5 g diários de sal foi capaz de reduzir a PA em até 23,0/9,0 mmHg, em clara demonstração da eficácia dessa medida, não obstante a possibilidade de comprometimento da aderência a longo prazo a tão acentuada restrição no consumo de sal.⁷⁹

8.3. Ingestão de Álcool

Fruto da relação direta entre a quantidade de álcool consumida e os níveis pressóricos, o consumo excessivo de álcool contribui significativamente para a dificuldade no controle da PA;¹³⁸ afinal, o consumo diário de mais de dois “drinks” (cerca de 24 g/dia) associa-se à elevação dos níveis pressóricos.¹³⁹ Recente metanálise de 36 estudos com 2.865 participantes revelou que a redução de 50% na ingestão diária de álcool entre os consumidores de seis ou mais “drinks”

(72 g) promoveu queda de 5,50 mmHg na PA sistólica (IC 95%; 6,70 a 4,30) e de 3,97 mmHg na PA diastólica (IC 95%; 4,70 a 3,25).¹⁴⁰ Não há estudos publicados em hipertensos resistentes; porém, com base nas informações disponíveis, recomenda-se a restrição do consumo diário de álcool a menos de dois “drinks-padrão” (cerca de 24 g) ou até sua cessação.

8.4. Atividade Física

Apesar de avaliada apenas em pequenos grupos de hipertensos resistentes, a atividade física é provavelmente tão ou mais benéfica nestes do que em não resistentes.^{40,141} Exercício aeróbico regular diminui a PA de consultório e a ambulatorial em hipertensos resistentes,¹⁴²⁻¹⁴⁵ além de atenuar a característica ativação neuro-humoral.¹⁴⁶ Não obstante a inexistência de estudos sobre exercício resistido nesse subgrupo, supõe-se haver vantagem ao menos semelhante à observada em hipertensos não resistentes.¹⁴⁷ Além disso, a melhor capacidade cardiorrespiratória obtida com atividade física parece reduzir a mortalidade de hipertensos resistentes.¹⁴⁸ Portanto, essa categoria de pacientes deve ser incentivada a realizar atividade física regular de moderada intensidade sob supervisão adequada. Naqueles com PA muito elevada (PA sistólica ≥ 180 mmHg ou PA diastólica ≥ 110 mmHg), a atividade física deve ser adiada até que a otimização do tratamento medicamentoso promova a redução da PA.^{40,141}

9. Tratamento Farmacológico da Hipertensão Arterial Resistente

Coordenador: Rui Manoel dos Santos Póvoa

Autores: Marcus Vinícius Bolívar Malachias, Armando da Rocha Nogueira e Paulo César Brandão Veiga Jardim

O objetivo do tratamento medicamentoso na HAR é detectar as causas do não controle e encontrar a melhor combinação de fármacos, visando o alcance das metas pressóricas com menor ocorrência de efeitos adversos e maior adesão.

Em geral, busca-se otimizar o tratamento tríplice com os fármacos preferenciais, que são: IECA ou BRA, BCC dihidropiridínico e DT.^{33,149}

Os IECA ou BRA, por serem mais bem tolerados, precisam ser elevados às doses máximas na HAR. Deve ser utilizado um DT de longa ação e maior potência, como a clortalidona em lugar da hidroclorotiazida, em doses adequadas ao controle da volemia, de 12,5 a 50 mg, em dose única pela manhã.^{1,33,40,150} A indapamida constitui uma segunda opção de DT na HAR.¹⁵⁰ A furosemida deve ser utilizada em casos de DRC, com RFG igual ou inferior a 30 ml/min.^{1,33} Na HAR, o BCC deve ser preferencialmente, tomado à noite, para que haja alternância de picos de ação dos anti-hipertensivos.⁴⁰

A intolerância aos BCC, devido a efeitos colaterais, muitas vezes é uma das causas de resistência ao tratamento. Nesses casos, pode ser tentada a utilização de BCCs lipofílicos (manidipino, lercanidipino, manidipino) ou o levanlodipino,

em baixas doses, ou, em casos selecionados, um BCC não di-hidropiridínico, como diltiazem e verapamil.³³ Na impossibilidade de uso de um BCC, pode ser considerada a introdução de um betabloqueador, preferencialmente com ação vasodilatadora, como nebivolol ou carvedilol.^{33,151} Betabloqueadores também podem ser considerados em associação a um ou mais anti-hipertensivos preferenciais – IECA ou BRA, DT, BCC – em condições especiais como insuficiência cardíaca, coronariopatia, frequência cardíaca basal elevada, entre outras.^{33,150,151}

O não alcance da meta pressórica com o esquema tríplice exige a utilização de um 4º fármaco, cuja opção preferencial atual é a espironolactona, de 25 a 50 mg ao dia.^{13,152-154} Em casos de intolerância à espironolactona, cujo efeito adverso principal é a ocorrência de ginecomastia em homens, pode ser tentada a utilização de 12,5 mg ao dia. Como não há disponibilidade de eplerenone em nosso meio, caso persista a intolerância à espironolactona, mesmo em baixas doses, deverá ser avaliada a sua substituição por um simpático central, preferencialmente a clonidina, de 0,100 a 0,200 mg, duas vezes ao dia,¹⁵² ou um diurético poupador de potássio, preferencialmente a amilorida (só disponível em nosso meio de forma isolada em formulações magistrais), de 10 a 20 mg,¹⁵⁵ ou um betabloqueador, preferencialmente com ação vasodilatadora, se não tiver sido ainda empregado;⁴⁰ ou um alfa bloqueador, preferencialmente a doxazosina, em dosagem de 1 a 16 mg, em uma tomada (noturna) ou duas tomadas diárias.^{33,40,155}

Todos esses anti-hipertensivos podem ser utilizados em associações, quando necessário, para o controle pressórico.³³ Caso não se obtenha o controle com a adição do 4º fármaco ou com combinações das opções subsequentes, deve-

se utilizar um vasodilatador direto, preferencialmente a hidralazina, em doses diárias de 50 a 150 mg, fracionadas em 2 a 3 tomadas.⁴⁰ O vasodilatador minoxidil, em face de seus frequentes efeitos adversos, deve ser reservado para situações muito resistentes, quando há falha de todas as alternativas anteriores^{40,150} (Figura 4).

No tratamento da HAR, deve-se estar atento aos possíveis efeitos adversos de cada um dos fármacos empregados, assim como às suas possíveis interações medicamentosas.

10. Novos Tratamentos da Hipertensão Arterial Resistente

Coordenador: Luiz Aparecido Bortolotto

Autores: Luiz Aparecido Bortolotto, Luciano Ferreira Drager e Thiago de Souza Veiga Jardim

10.1. Introdução

Nos últimos anos, novas formas de tratamento intervencionista têm sido avaliadas para pacientes com HAR, tais como:

10.2. Estimulação Direta do Seio Carotídeo

O estímulo dos barorreceptores carotídeos leva ao aumento da atividade dos mesmos e, consequente, redução do fluxo simpático, resultando em diminuição da PA.¹⁵⁶ Intervenções que promovem esta estimulação têm sido usadas para o tratamento de pacientes com HAR não responsivos a tratamento clínico.¹⁵⁶⁻¹⁵⁹ A terapia de ativação do barorreflexo (TAB) é um procedimento cirúrgico onde eletrodos são implantados cirurgicamente na porção

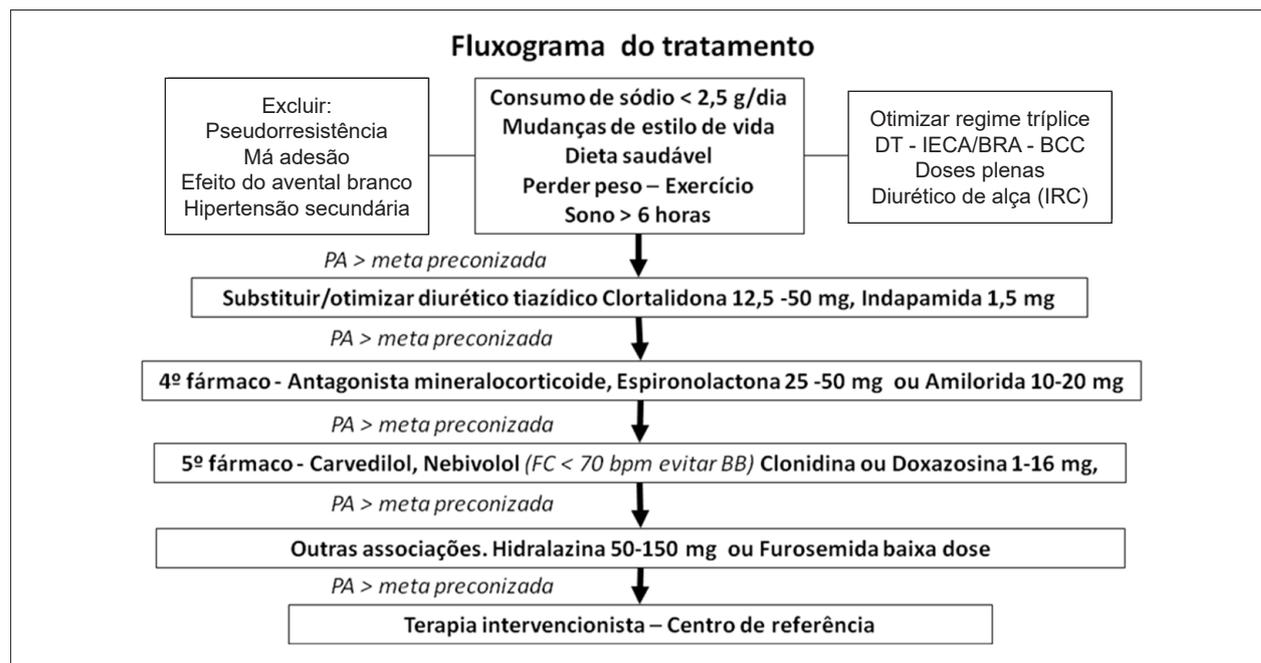


Figura 4 – Fluxograma de tratamento de HA. BCC: bloqueador dos canais de cálcio; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina; FC: frequência cardíaca; IECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina; IRC: insuficiência renal crônica; PA: pressão arterial.

Posicionamento

externa do seio carotídeo bilateral ou unilateral.^{157,159} A TAB mostrou reduções significativas da PA, que persistem por até 3 anos em estudos randomizados e controlado.^{157,159} Entretanto, o procedimento é invasivo, de alto custo e apresenta efeitos colaterais, que restringem sua indicação na prática clínica.^{156,159} Outra forma de estímulo é a amplificação do barorreflexo endovascular (implante de dispositivo expansível dentro da carótida), que demonstrou resultados promissores no controle da PA na HAR, com maior segurança.¹⁵⁶ Estes procedimentos não estão disponíveis no Brasil.

10.3. Denervação Simpática Renal

A denervação simpática renal (DSR) por cateter de ablação reduz a atividade eferente renal, com consequente aumento do fluxo sanguíneo renal, diminuição da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e da retenção de água, e também da atividade aferente renal que, através de sinais cerebrais, diminui ação simpática sobre coração e vasos.¹⁶⁰

Dados obtidos em estudos não controlados mostraram reduções de até 30 mmHg na PA sistólica de consultório em pacientes com HAR, sem complicações do procedimento.¹⁶¹ Entretanto, o estudo SYMPPLICITY HTN-3,¹⁶² randomizado e controlado com procedimento *sham*, não mostrou efeito significativamente superior de redução da PA após 6 meses com a DSR. Uma metanálise com 11 estudos controlados comparando DSR com tratamento medicamentoso otimizado ou procedimento *sham* em pacientes com HAR não demonstrou superioridade da DSR em reduzir a PA, havendo heterogeneidade de respostas nos estudos devido principalmente a falta de controle *sham* na maioria das publicações e heterogeneidade na avaliação da adesão ao tratamento.¹⁶³

O desenvolvimento de novos cateteres circunferenciais com aplicações distais nas artérias renais pode promover DSR mais completa, e efeitos de redução da PA têm sido demonstrados em pacientes hipertensos não tratados.¹⁶⁴

No posicionamento de 2018 da Sociedade Europeia de Hipertensão, DSR não é recomendada em geral para o tratamento de hipertensão arterial, mas há recomendações para a sua realização no contexto de estudos clínicos controlados com procedimento *sham* e terapia otimizada para avaliação da segurança e da eficácia em população com grande número de indivíduos.¹⁶⁰

Com base nessas evidências, no momento, a DSR seria uma alternativa apenas para pacientes com HAR-NC com tratamento farmacológico otimizado e comprovada adesão terapêutica ou com importantes efeitos adversos das medicações, sempre em centros de referência treinados para o procedimento.¹⁶⁴

10.4. Uso de Pressão Positiva Contínua em Vias Aéreas

A AOS é uma condição clínica presente em mais da metade dos pacientes com HAR⁹⁴ e seu principal tratamento é o CPAP, um compressor de ar que provoca pressão positiva contínua na via aérea do paciente. Até o momento, sete estudos randomizados analisaram o efeito do tratamento da AOS com CPAP em pacientes com HAR.¹⁶⁵⁻¹⁷¹ Com exceção de um deles,¹⁷⁰ os demais encontraram reduções significativas de PA (5 mmHg em média; um dos estudos mostrou reduções ≥ 10 mmHg após uso do CPAP).¹⁶⁹

No entanto, a proporção de pacientes que alcançou a meta de PA ($< 140/90$ mmHg) com o CPAP é baixa, possivelmente explicada pela pouca adesão ao CPAP. Na prática clínica observa-se que a resposta da PA ao CPAP pode ser variável, mesmo em pacientes com boa adesão. Recente estudo mostrou biomarcadores preditores de melhor resposta da PA ao uso do CPAP em pacientes com HAR.¹⁷² A validação e a aplicação em larga escala desses biomarcadores podem ajudar a selecionar melhor os pacientes que terão mais benefícios com a redução da PA.

10.5. Fístula Arteriovenosa

A aplicação de uma fístula arteriovenosa (FAV) pode promover diminuição da PA por mecanismos relacionados a: redução na resistência periférica total e no volume sanguíneo, inibição de barorreflexo e liberação de peptídeos natriuréticos.¹⁷³ Em estudo prospectivo randomizado e controlado, a criação de FAV ilíaca-central por um dispositivo implantável em 44 pacientes com HAR foi acompanhada de significativa redução da PA sistólica de consultório e ambulatorial de 24 h, quando comparada a tratamento medicamentoso.¹⁷⁴ Entretanto, houve uma taxa elevada de complicações devido a estenose venosa ipsilateral, necessitando de intervenção no grupo com a FAV.

Novos estudos com maior número de pacientes e comparações da FAV com o procedimento *sham* estão sendo realizados para comprovar os benefícios dela na HAR.¹⁷³

Errata

No Posicionamento “Posicionamento Brasileiro sobre Hipertensão Arterial Resistente – 2020”, com número de DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200198>, publicado no periódico Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 114(3): 576-596, na página 582: na figura 1 da versão português, onde é mencionado “hipertensão secundária”, o correto é “Hipertensão arterial pseudoresistente”. Na versão em inglês, onde “anormal” é mencionado, lado direito da figura 1, o correto é “normal”. Na versão em inglês, onde “abnormal” é mencionado, lado direito da figura 1, o correto é “normal”.

Referências

- Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension*. 2008;51(6):1403-19.
- Modolo R, de Faria AP, Almeida A, Moreno H. Resistant or refractory hypertension: are they different? *Curr Hypertens Rep*. 2014;16(10):485.
- Modolo R, de Faria AP, Sabbatini AR, Moreno H. Resistant hypertension revisited: definition and true prevalence. *J Hypertens*. 2014;32(7):1546.
- Martins LC, Figueiredo VN, Quinaglia T, Boer-Martins L, Yugar-Toledo JC, Martin JF, et al. Characteristics of resistant hypertension: ageing, body mass index, hyperaldosteronism, cardiac hypertrophy and vascular stiffness. *J Hum Hypertens*. 2011;25(9):532-8.
- Dudenbostel T, Siddiqui M, Oparil S, Calhoun DA. Refractory Hypertension: A Novel Phenotype of Antihypertensive Treatment Failure. *Hypertension*. 2016;67(6):1085-92.
- Moreno H, Jr, Coca A. Resistant and refractory hypertension: reflections on pathophysiology and terminology. *Blood Press*. 2012;21(4):209-10.
- Yugar-Toledo JC, Brunelli V, Vilela-Martin JF, Fattori A, Moreno H. Controlled Versus Uncontrolled Resistant Hypertension: Are They in the Same Bag? *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(3):1-6.
- Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, et al. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation*. 2016;134(6):441-50.
- Scala LC, Magalhães LB, Machado A. Epidemiologia da hipertensão arterial sistêmica. In: Sociedade Brasileira de Cardiologia. Livro texto da SBC. 2a ed. São Paulo:Manole;2015. São Paulo; 2015. p. 780-5.
- Nobre F, Ribeiro AB, Mion D Jr. [Control of arterial pressure in patients undergoing anti-hypertensive treatment in Brazil: Controlar Brazil]. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(5):663-70.
- Achelrod D, Wenzel U, Frey S. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of resistant hypertension in treated hypertensive populations. *Am J Hypertens*. 2015;28(3):355-61.
- Bangalore S, Davis BR, Cushman WC, Pressel SL, Muntner PM, Calhoun DA, et al. Treatment-Resistant Hypertension and Outcomes Based on Randomized Treatment Group in ALLHAT. *Am J Med*. 2017;130(4):439-48 e9.
- Krieger EM, Drager LF, Giorgi DMA, Pereira AC, Barreto-Filho JAS, Nogueira AR, et al. Spironolactone Versus Clonidine as a Fourth-Drug Therapy for Resistant Hypertension: The ReHOT Randomized Study (Resistant Hypertension Optimal Treatment). *Hypertension*. 2018;71(4):681-90.
- Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Margolis KL, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation*. 2012;125(13):1635-42.
- Sarafidis PA, Bakris GL. Resistant hypertension: an overview of evaluation and treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(22):1749-57.
- Sim JJ, Bhandari SK, Shi J, Liu IL, Calhoun DA, McGlynn EA, et al. Characteristics of resistant hypertension in a large, ethnically diverse hypertension population of an integrated health system. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(10):1099-107.
- Cai A, Calhoun DA. Resistant Hypertension: An Update of Experimental and Clinical Findings. *Hypertension*. 2017;70(1):5-9.
- Lazaridis AA, Sarafidis PA, Ruilope LM. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in the Diagnosis, Prognosis, and Management of Resistant Hypertension: Still a Matter of our Resistance? *Curr Hypertens Rep*. 2015;17(10):78.
- Salles GF, Cardoso CR, Muxfeldt ES. Prognostic influence of office and ambulatory blood pressures in resistant hypertension. *Arch Intern Med*. 2008;168(21):2340-6.
- Muxfeldt ES, Cardoso CR, Salles GF. Prognostic value of nocturnal blood pressure reduction in resistant hypertension. *Arch Intern Med*. 2009;169(9):874-80.
- Roush GC, Fagard RH, Salles GF, Pierdomenico SD, Reboldi G, Verdecchia P, et al. Prognostic impact from clinic, daytime, and night-time systolic blood pressure in nine cohorts of 13,844 patients with hypertension. *J Hypertens*. 2014;32(12):2332-40; discussion 40.
- Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001;37(5):1236-41.
- Chung CM, Cheng HW, Chang JJ, Lin YS, Hsiao JF, Chang ST, et al. Relationship between resistant hypertension and arterial stiffness assessed by brachial-ankle pulse wave velocity in the older patient. *Clin Interv Aging*. 2014 Sep 5;9:1495-502.
- Brandao AA, Amodeo C, Alcantara C, Barbosa E, Nobre F, Pinto F, et al. I Luso-Brazilian Positioning on Central Arterial Pressure. *Arq Bras Cardiol*. 2017;108(2):100-8.
- Salles GF, Cardoso CR, Fiszman R, Muxfeldt ES. Prognostic impact of baseline and serial changes in electrocardiographic left ventricular hypertrophy in resistant hypertension. *Am Heart J*. 2010;159(5):833-40.
- Salles GF, Cardoso CR, Fiszman R, Muxfeldt ES. Prognostic importance of baseline and serial changes in microalbuminuria in patients with resistant hypertension. *Atherosclerosis*. 2011;216(1):199-204.
- da Costa PM, Cortez AF, de Souza F, Mares GS, Dos Santos BDM, Muxfeldt ES. Prognostic impact of baseline urinary albumin excretion rate in patients with resistant hypertension: a prospective cohort study. *J Hum Hypertens*. 2018;32(2):139-49.
- Oliveras A, Armario P, Sierra C, Arroyo JA, Hernandez-del-Rey R, Vazquez S, et al. Urinary albumin excretion at follow-up predicts cardiovascular outcomes in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 2013;26(9):1148-54.
- Cortez AF, Muxfeldt ES, Cardoso CR, Salles GF. Prognostic Value of C-Reactive Protein in Resistant Hypertension. *Am J Hypertens*. 2016;29(8):992-1000.
- de la Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Armario P, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 2011;57(5):898-902.
- White WB. Ambulatory blood pressure monitoring as an investigative tool for characterizing resistant hypertension and its rational treatment. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2007;9(1 Suppl 1):25-30.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104.
- Malachias M, Plavnik FL, Machado CA, Malta D, Scala LCN, Fuchs S. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 1 - Concept, Epidemiology and Primary Prevention. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(3 Suppl 3):1-6.
- Mancia G, Fagard R. Guidelines for the management of hypertension and target organ damage: reply. *J Hypertens*. 2013; 31(12):2464-5.
- Nobre FMJ, Gomes MAM, Barbosa ECD, Rodrigues CIS, Neves MFT et al. 6ª Diretrizes de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial e 4ª Diretrizes de Monitorização Residencial da Pressão Arterial. *Arq Bras Cardiol* 2018; 2018;110(5 Supl.1):1-29.
- Silva GV, Mion D. Papel da MAPA e da MRPA na avaliação de pacientes com hipertensão de difícil controle. *Rev Bras Hipertens*. 2008;15(1):17-20.
- Muxfeldt ES, Bloch KV, Nogueira AR, Salles GF. Twenty-four hour ambulatory blood pressure monitoring pattern of resistant hypertension. *Blood Press Monit*. 2003;8(5):181-5.
- Souza WKS, Jardim PCB, Porto LB, Araújo FA, Sousa ALL, Salgado CM. Comparação e correlação entre automedida, medida casual e monitorização ambulatorial da pressão arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(2):148-55.

Posicionamento

39. Breaux-Shropshire TL, Judd E, Vucovich LA, Shropshire TS, Singh S. Does home blood pressure monitoring improve patient outcomes? A systematic review comparing home and ambulatory blood pressure monitoring on blood pressure control and patient outcomes. *Integr Blood Press Control*. 2015;8:43-9.
40. Alessi A, Brandao AA, Coca A, Cordeiro AC, Nogueira AR, Diogenes de Magalhaes F, et al. First Brazilian position on resistant hypertension. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(1):576-85.
41. Souza WKS, Jardim PCB, Brito LP, Araújo FA, Sousa ALL. Automedida da pressão arterial para o controle das cifras tensionais e para a adesão ao tratamento. *Arq Bras Cardiol*. 2012;98(2):167-74.
42. Vamsi V, Golub A, Mija P, Fekete P, Findri F, Prkacin I. Central blood pressure and pulse wave velocity in patients with resistant hypertension. *Signa Vitae*. 2018;14(Suppl 1):28-30.
43. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, Michev I, Salerno M, Fusi V, et al. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens*. 2001;19(11):2063-70.
44. de la Sierra A, Banegas JR, Oliveras A, Gorostidi M, Segura J, de la Cruz JJ, et al. Clinical differences between resistant hypertensives and patients treated and controlled with three or less drugs. *J Hypertens*. 2012;30(6):1211-6.
45. Sim JJ, Bhandari SK, Shi J, Reynolds K, Calhoun DA, Kalantar-Zadeh K, et al. Comparative risk of renal, cardiovascular, and mortality outcomes in controlled, uncontrolled resistant, and nonresistant hypertension. *Kidney Int*. 2015;88(3):622-32.
46. Nilsson PM. Hemodynamic Aging as the Consequence of Structural Changes Associated with Early Vascular Aging (EVA). *Aging Dis*. 2014;5(2):109-13.
47. Papakatsika S, Stabouli S, Antza C, Kotsis V. Early Vascular Aging: A New Target for Hypertension Treatment. *Curr Pharm Des*. 2016;22(1):122-6.
48. Barbaro NR, de Araujo TM, Tanus-Santos JE, Anhe GF, Fontana V, Moreno H. Vascular Damage in Resistant Hypertension: TNF-Alpha Inhibition Effects on Endothelial Cells. *Biomed Res Int*. 2015;2015:631594.
49. Barbaro NR, Fontana V, Modolo R, De Faria AP, Sabbatini AR, Fonseca FH, et al. Increased arterial stiffness in resistant hypertension is associated with inflammatory biomarkers. *Blood Pressure*. 2015;24(1):7-13.
50. Camici CG, Savarese G, Akhmedov A, Luscher TF. Molecular mechanism of endothelial and vascular aging: implications for cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2015;36(48):3392-403.
51. Harvey A, Montezano AC, Touyz RM. Vascular biology of ageing-Implications in hypertension. *J Mol Cell Cardiol*. 2015 Jun;83:112-21.
52. Rizzoni D, Agabiti Rosei C, De Ciuceis C, Semeraro F, Rizzoni M, Docchio F. New Methods to Study the Microcirculation. *Am J Hypertens*. 2018;31(3):265-73.
53. Lehmann MV, Schmieder RE. Remodeling of retinal small arteries in hypertension. *Am J Hypertens*. 2011;24(12):1267-73.
54. Cecelja M, Chowienczyk P. Molecular Mechanisms of Arterial Stiffening. *Pulse (Basel)*. 2016;4(1):43-8.
55. Mikael LR, Paiva AMC, Gomes MM, Sousa ALL, Jardim P, Vitorino PVO, et al. Vascular Aging and Arterial Stiffness. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(3):253-8.
56. Mozos I, Malainer C, Horbanczuk J, Gug C, Stoian D, Luca CT, et al. Inflammatory Markers for Arterial Stiffness in Cardiovascular Diseases. *Front Immunol*. 2017;8:1058.
57. Balduino Mendes AB, Giollo-Junior LT, de Andrade DO, Gregorio ML, Yugar-Toledo JC, Vilela-Martin JF. How to Investigate the Vascular Changes in Resistant Hypertension. *Curr Hypertens Rev*. 2016;12(2):139-47.
58. Virdis A. Arterial Stiffness and Vascular Aging: From Pathophysiology to Treatment, with a Look at the Future. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2018;25(2):135-6.
59. Joly L. Arterial stiffness and cognitive function. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2017;15(1):83-8.
60. Hughes TM, Wagenknecht LE, Craft S, Mintz A, Heiss G, Palta P, et al. Arterial stiffness and dementia pathology: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)-PET Study. *Neurology*. 2018;90(14):e1248-e56.
61. Muntner P, Davis BR, Cushman WC, Bangalore S, Calhoun DA, Pressel SL, et al. Treatment-resistant hypertension and the incidence of cardiovascular disease and end-stage renal disease: results from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Hypertension*. 2014;64(5):1012-21.
62. Lotufo PA, Pereira AC, Vasconcellos PS, Santos IS, Mill JG, Bensenor IM. Resistant Hypertension: Risk Factors, Subclinical Atherosclerosis, and Comorbidities Among Adults—The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *J Clin Hypertens*. 2015;17(1):74-80.
63. Iadecola C. Hypertension and Dementia. *Hypertension*. 2014;64(1):3-5.
64. Laurent S, Boutouyrie P. The structural factor of hypertension: large and small artery alterations. *Circ Res*. 2015;116(6):1007-21.
65. Howard VJ, Tanner RM, Anderson A, Irvin MR, Calhoun DA, Lackland DT, et al. Apparent Treatment-resistant Hypertension Among Individuals with History of Stroke or Transient Ischemic Attack. *Am J Med*. 2015;128(7):707-14.e2.
66. Hong J-H, Sohn S-I, Kwak J, Yoo J, Ahn SJ, Woo SJ, et al. Retinal artery occlusion and associated recurrent vascular risk with underlying etiologies. *PLoS One*. 2017;12(6):e0177663.
67. Hong D, Stradling D, Dastur CK, Akbari Y, Groysman L, Al-Khoury L, et al. Resistant Hypertension after Hypertensive Intracerebral Hemorrhage Is Associated with More Medical Interventions and Longer Hospital Stays without Affecting Outcome. *Front Neurol*. 2017;8:184.
68. Chen Y, Shen F, Liu J, Yang CY. Arterial stiffness and stroke: de-stiffening strategy, a therapeutic target for stroke. *Stroke Vasc Neurol*. 2017;2(2):65-72.
69. Cuspidi C, Vaccarella A, Negri F, Sala C. Resistant hypertension and left ventricular hypertrophy: an overview. *J Am Soc Hypertens*. 2010;4(6):319-24.
70. Nadruz W. Myocardial remodeling in hypertension. *J Hum Hypertens*. 2015;29(1):1-6.
71. Muxfeldt ES, Salles GF. Pulse pressure or dipping pattern: which one is a better cardiovascular risk marker in resistant hypertension? *J Hypertens*. 2008;26(5):878-84.
72. Modolo R, de Faria AP, Paganelli MO, Sabbatini AR, Barbaro NR, Nascimento BB, et al. Predictors of silent myocardial ischemia in resistant hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2015;28(2):200-7.
73. Muxfeldt ES, de Souza F, Margallo VS, Salles GF. Cardiovascular and renal complications in patients with resistant hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2014;16(9):471.
74. Nadruz W, Shah AM, Solomon SD. Diastolic Dysfunction and Hypertension. *Med Clin North Am*. 2017;101(1):7-17.
75. Rodrigues CIS CR, Almeida FA. Hipertensão arterial resistente. In: Moura LRR, Alves MAR, Santos DR, Pecoits Filho R. *Tratado de Nefrologia*. São Paulo: Atheneu; 2018.
76. Summary of Recommendation Statements. *Kidney Int Suppl*. 2013;3(1):5-14.
77. Taler SJ, Textor SC, Augustine JE. Resistant hypertension: comparing hemodynamic management to specialist care. *Hypertension*. 2002;39(5):982-8.
78. Gaddam KK, Nishizaka MK, Pratt-Ubunama MN, Pimenta E, Aban I, Oparil S, et al. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion. *Arch Intern Med*. 2008;168(11):1159-64.
79. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, Aban I, Husain S, Dell'Italia LJ, et al. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *Hypertension*. 2009;54(3):475-81.
80. Agarwal R. Resistant hypertension and the neglected antihypertensive: sodium restriction. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(11):4041-5.
81. Shimomura T. Salt, the renin-angiotensin-aldosterone system and resistant hypertension. *Hypertens Res*. 2013;36(8):657-60.
82. Calhoun DA. Refractory and Resistant Hypertension: Antihypertensive Treatment Failure versus Treatment Resistance. *Korean Circ J*. 2016;46(5):593-600.
83. Eirin A, Textor SC, Lerman LO. Emerging concepts for patients with treatment-resistant hypertension. *Trends Cardiovasc Med*. 2016;26(8):700-6.

84. Eide IK, Torjesen PA, Drolsum A, Babovic A, Lilledahl NP. Low-renin status in therapy-resistant hypertension: a clue to efficient treatment. *J Hypertens.* 2004;22(11):2217-26.
85. Laragh JH, Sealey JE. The Plasma Renin Test Reveals the Contribution of Body Sodium-Volume Content (V) and Renin-Angiotensin (R) Vasoconstriction to Long-Term Blood Pressure. *Am J Hypertens.* 2011;24(11):1164-80.
86. Calhoun DA, Booth JN, 3rd, Oparil S, Irvin MR, Shimbo D, Lackland DT, et al. Refractory hypertension: determination of prevalence, risk factors, and comorbidities in a large, population-based cohort. *Hypertension.* 2014;63(3):451-8.
87. Judd EK, Calhoun DA, Warnock DG. Pathophysiology and Treatment of Resistant Hypertension: The Role of Aldosterone and Amiloride-Sensitive Sodium Channels. *Semin Nephrol.* 2014;34(5):532-9.
88. Tsioufis C, Kordalis A, Flessas D, Anastasopoulos I, Tsiachris D, Papademetriou V, et al. Pathophysiology of resistant hypertension: the role of sympathetic nervous system. *Int J Hypertens.* 2011;2011:642416.
89. Dudenbostel T, Acelajado MC, Pisoni R, Li P, Oparil S, Calhoun DA. Refractory Hypertension: Evidence of Heightened Sympathetic Activity as a Cause of Antihypertensive Treatment Failure. *Hypertension.* 2015;66(1):126-33.
90. Mahmud A, Mahgoub M, Hall M, Feely J. Does aldosterone-to-renin ratio predict the antihypertensive effect of the aldosterone antagonist spironolactone? *Am J Hypertens.* 2005;18(12 Pt 1):1631-5.
91. Pimenta E, Calhoun DA. Resistant hypertension and aldosteronism. *Curr Hypertens Rep.* 2007;9(5):353-9.
92. Wang C, Xiong B, Huang J. Efficacy and Safety of Spironolactone in Patients with Resistant Hypertension: A Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *Heart Lung Circ.* 2016;25(10):1021-30.
93. Jain S, Khera R, Corrales-Medina VF, Townsend RR, Chirinos JA. "Inflammation and arterial stiffness in humans". *Atherosclerosis.* 2014;237(2):381-90.
94. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LK, Amaro AC, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension.* 2011;58(5):811-7.
95. Florczak E, Prejbisz A, Szwench-Pietrasz E, Sliwinski P, Bielen P, Klisiewicz A, et al. Clinical characteristics of patients with resistant hypertension: the RESIST-POL study. *J Hum Hypertens.* 2013;27(11):678-85.
96. de Faria AP, Modolo R, Fontana V, Moreno H. Adipokines: novel players in resistant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2014;16(10):754-9.
97. Lacerda L, Faria AP, Fontana V, Moreno H, Sandrim V. Role of MMP-2 and MMP-9 in resistance to drug therapy in patients with resistant hypertension. *Arq Bras Cardiol.* 2015;105(2):168-75.
98. de Faria AP, Ritter AM, Sabbatini AR, Correa NB, Brunelli V, Modolo R, et al. Deregulation of Soluble Adhesion Molecules in Resistant Hypertension and Its Role in Cardiovascular Remodeling. *Circ J.* 2016;80(5):1196-201.
99. Sabbatini AR, Barbaro NR, de Faria AP, Ritter AMV, Modolo R, Correa NB, et al. Matrix metalloproteinase-2 -735C/T polymorphism is associated with resistant hypertension in a specialized outpatient clinic in Brazil. *Gene.* 2017;620:23-9.
100. Lacchini R, Sabha M, Coeli FB, Favero FF, Yugar-Toledo J, Izidoro-Toledo TC, et al. T allele of -344 C/T polymorphism in aldosterone synthase gene is not associated with resistant hypertension. *Hypertens Res.* 2009;32(2):159-62.
101. Yugar-Toledo JC, Martin JF, Krieger JE, Pereira AC, Demacq C, Coelho OR, et al. Gene variation in resistant hypertension: multilocus analysis of the angiotensin 1-converting enzyme, angiotensinogen, and endothelial nitric oxide synthase genes. *DNA Cell Biol.* 2011;30(8):555-64.
102. Figueiredo VN, Yugar-Toledo JC, Martins LC, Martins LB, de Faria AP, de Haro Moraes C, et al. Vascular stiffness and endothelial dysfunction: Correlations at different levels of blood pressure. *Blood Press.* 2012;21(1):31-8.
103. Quinaglia T, Martins LC, Figueiredo VN, Santos RC, Yugar-Toledo JC, Martin JF, et al. Non-dipping pattern relates to endothelial dysfunction in patients with uncontrolled resistant hypertension. *J Hum Hypertens.* 2011;25(11):656-64.
104. Pierdomenico SD, Lapenna D, Bucci A, Di Tommaso R, Di Mascio R, Manente BM, et al. Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant, and true resistant hypertension. *Am J Hypertens.* 2005;18(11):1422-8.
105. Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? *Eur Heart J.* 2014;35(19):1245-54.
106. Braam B, Taler SJ, Rahman M, Fillaus JA, Greco BA, Forman JP, et al. Recognition and Management of Resistant Hypertension. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(3):524-35.
107. Hou H, Zhao Y, Yu W, Dong H, Xue X, Ding J, et al. Association of obstructive sleep apnea with hypertension: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health.* 2018;8(1):010405.
108. Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(5):613-8.
109. Senaratna CV, Perret JL, Matheson MC, Lodge CJ, Lowe AJ, Cassin R, et al. Validity of the Berlin questionnaire in detecting obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2017;36:116-24.
110. Fava C, Dorigoni S, Dalle Vedove F, Danese E, Montagnana M, Guidi GC, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with OSA/hypopnea a systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2014;145(4):762-71.
111. Guo J, Sun Y, Xue LJ, Huang ZY, Wang YS, Zhang L, et al. Effect of CPAP therapy on cardiovascular events and mortality in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep Breath.* 2016;20(3):965-74.
112. Horl MP, Horl WH. Hemodialysis-associated hypertension: pathophysiology and therapy. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2):227-44.
113. Wolley MJ, Stowasser M. Resistant Hypertension and Chronic Kidney Disease: a Dangerous Liaison. *Curr Hypertens Rep.* 2016;18(5):36.
114. van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, Derck FH, Deinum J, Postma CT, et al. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis. Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group. *N Engl J Med.* 2000;342(14):1007-14.
115. Bavishi C, de Leeuw PW, Messerli FH. Atherosclerotic Renal Artery Stenosis and Hypertension: Pragmatism, Pitfalls, and Perspectives. *Am J Med.* 2016;129(6):e5-e14.
116. Van der Niepen P, Rossignol P, Lengele JP, Berra E, Sarafidis P, Persu A. Renal Artery Stenosis in Patients with Resistant Hypertension: Stent It or Not? *Curr Hypertens Rep.* 2017;19(1):5.
117. Mulherin JL, Jr., Edwards WH. Alternative methods of renal revascularization. *Ann Surg.* 1987;205(6):740-6.
118. Calhoun DA. Is there an unrecognized epidemic of primary aldosteronism? *Pro. Hypertension.* 2007;50(3):447-53; discussion -53.
119. Kline GA, Prebtani APH, Leung AA, Schiffrin EL. Primary aldosteronism: a common cause of resistant hypertension. *CMAJ.* 2017;189(22):E773-E8.
120. Young JWF, Calhoun DA, Lenders JWM, Stowasser M, Textor SC. Screening for Endocrine Hypertension: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Rev.* 2017;38(2):103-22.
121. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(5):1889-916.

Posicionamento

122. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet*. 2005;366(9486):665-75.
123. Pillai S, Gopalan V, Smith RA, Lam AK. Updates on the genetics and the clinical impacts on pheochromocytoma and paraganglioma in the new era. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;100:190-208.
124. Naranjo J, Dodd S, Martin YN. Perioperative Management of Pheochromocytoma. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017;31(4):1427-39.
125. Saito I, Ito K, Saruta T. Hypothyroidism as a cause of hypertension. *Hypertension*. 1983;5(1):112-5.
126. Levey GS, Klein I. Catecholamine-thyroid hormone interactions and the cardiovascular manifestations of hyperthyroidism. *Am J Med*. 1990;88(6):642-6.
127. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):1915-42.
128. Pappachan JM, Tun NN, Arunagirinathan G, Sodi R, Hanna FWF. Pheochromocytomas and Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(1):3.
129. Kenny D, Polson JW, Martin RP, Paton JF, Wolf AR. Hypertension and coarctation of the aorta: an inevitable consequence of developmental pathophysiology. *Hypertens Res*. 2011;34(5):543-7.
130. Cohen JB. Hypertension in Obesity and the Impact of Weight Loss. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19(10):98.
131. Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, O'Donnell CJ, Roccella EJ, Levy D. Differential control of systolic and diastolic blood pressure : factors associated with lack of blood pressure control in the community. *Hypertension*. 2000;36(4):594-9.
132. Bramlage P, Pittrow D, Wittchen HU, Kirch W, Boehler S, Lehnert H, et al. Hypertension in overweight and obese primary care patients is highly prevalent and poorly controlled. *Am J Hypertens*. 2004;17(10):904-10.
133. Aucott L, Poobalan A, Smith WC, Avenell A, Jung R, Broom J. Effects of weight loss in overweight/obese individuals and long-term hypertension outcomes: a systematic review. *Hypertension*. 2005;45(6):1035-41.
134. Schiavon CA, Bersch-Ferreira AC, Santucci EV, Oliveira JD, Torreglosa CR, Bueno PT, et al. Effects of Bariatric Surgery in Obese Patients With Hypertension: The GATEWAY Randomized Trial (Gastric Bypass to Treat Obese Patients With Steady Hypertension). *Circulation*. 2018;137(11):1132-42.
135. Edwards DG, Farquhar WB. Vascular effects of dietary salt. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015;24(1):8-13.
136. White WB, Turner JR, Sica DA, Bisognano JD, Calhoun DA, Townsend RR, et al. Detection, evaluation, and treatment of severe and resistant hypertension. In: *Congress of American Society of Hypertension Interactive (forum)* Bethesda, MD, October 10th 2013. *Proceedings. J Am Soc Hypertens*. 2014;8(10):743-57.
137. He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2013;346:f1325.
138. Wildman RP, Gu D, Muntner P, Huang G, Chen J, Duan X, et al. Alcohol intake and hypertension subtypes in Chinese men. *J Hypertens*. 2005;23(4):737-43.
139. Sarwar MS, Islam MS, Al Baker SM, Hasnat A. Resistant hypertension: underlying causes and treatment. *Drug Res (Stuttg)*. 2013;63(5):217-23.
140. Roerecke M, Kaczorowski J, Tobe SW, Gmel G, Hasan OSM, Rehm J. The effect of a reduction in alcohol consumption on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Publ Health*. 2017;2(2):e108-e20.
141. Ribeiro F, Costa R, Mesquita-Bastos J. Exercise training in the management of patients with resistant hypertension. *World J Cardiol*. 2015;7(2):47-51.
142. Dimeo F, Pagonas N, Seibert F, Arndt R, Zidek W, Westhoff TH. Aerobic exercise reduces blood pressure in resistant hypertension. *Hypertension*. 2012;60(3):653-8.
143. Guimaraes GV, de Barros Cruz LG, Fernandes-Silva MM, Dorea EL, Bocchi EA. Heated water-based exercise training reduces 24-hour ambulatory blood pressure levels in resistant hypertensive patients: a randomized controlled trial (HEX trial). *Int J Cardiol*. 2014;172(2):434-41.
144. Santos LP, Moraes RS, Vieira PJ, Ash GI, Waclawovsky G, Pescatello LS, et al. Effects of aerobic exercise intensity on ambulatory blood pressure and vascular responses in resistant hypertension: a crossover trial. *J Hypertens*. 2016;34(7):1317-24.
145. Kruk PJ, Nowicki M. Effect of the physical activity program on the treatment of resistant hypertension in primary care. *Prim Health Care Res Dev*. 2018; 22:1-9.
146. Cruz LG, Bocchi EA, Grassi G, Guimaraes GV. Neurohumoral and Endothelial Responses to Heated Water-Based Exercise in Resistant Hypertensive Patients. *Circ J*. 2017;81(3):339-45.
147. Cornelissen VA, Fagard RH, Coeckelberghs E, Vanhees L. Impact of resistance training on blood pressure and other cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension*. 2011;58(5):950-8.
148. Narayan P, Doumas M, Kumar A, Faselis CJ, Myers JN, Pittaras A, et al. Impact of Cardiorespiratory Fitness on Mortality in Black Male Veterans With Resistant Systemic Hypertension. *Am J Cardiol*. 2017;120(9):1568-71.
149. Povoia R, Barroso WS, Brandao AA, Jardim PC, Barroso O, Passarelli O, Jr., et al. Brazilian position paper on antihypertensive drug combination. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(3):203-10.
150. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Jr., Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):e13-e115.
151. Salles GF, Cardoso CR, Fonseca LL, Fiszman R, Muxfeldt ES. Prognostic significance of baseline heart rate and its interaction with beta-blocker use in resistant hypertension: a cohort study. *Am J Hypertens*. 2013;26(2):218-26.
152. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015;386(10008):2059-68.
153. Liu G, Zheng XX, Xu YL, Lu J, Hui RT, Huang XH. Effect of aldosterone antagonists on blood pressure in patients with resistant hypertension: a meta-analysis. *J Hum Hypertens*. 2015;29(3):159-66.
154. Dahal K, Kunwar S, Rijal J, Alqatahni F, Panta R, Ishak N, et al. The Effects of Aldosterone Antagonists in Patients With Resistant Hypertension: A Meta-Analysis of Randomized and Nonrandomized Studies. *Am J Hypertens*. 2015;28(11):1376-85.
155. Williams B, MacDonald TM, Morant SV, Webb DJ, Sever P, McInnes GT, et al. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(6):464-75.
156. van Kleef MEAM, Bates MC, Spiering W. Endovascular Baroreflex Amplification for Resistant Hypertension. *Curr Hypertens Report*. 2018;20(5):46.
157. Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, Sanchez L, Kroon AA, Schafer J, et al. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled reo pivotal trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(7):765-73.

158. Heusser K, Tank J, Brinkmann J, Menne J, Kaufeld J, Linnenweber-Held S, et al. Acute Response to Unilateral Unipolar Electrical Carotid Sinus Stimulation in Patients with Resistant Arterial Hypertension. *Hypertension*. 2016;67(3):585-91.
159. Wallbach M, Lehnig LY, Schroer C, Luders S, Bohning E, Muller GA, et al. Effects of Baroreflex Activation Therapy on Ambulatory Blood Pressure in Patients With Resistant Hypertension. *Hypertension*. 2016;67(4):701-9.
160. Schmieder RE, Mahfoud F, Azizi M, Pathak A, Dimitriadis K, Kroon AA, et al. European Society of Hypertension position paper on renal denervation. *J Hypertens*. 2018;391(10137):2335-45.
161. Oparil S, Schmieder RE. New approaches in the treatment of hypertension. *Circ Res*. 2015;116(6):1074-95.
162. Bakris GL, Townsend RR, Flack JM, Brar S, Cohen SA, D'Agostino R, et al. 12-month blood pressure results of catheter-based renal artery denervation for resistant hypertension: the SYMPPLICITY HTN-3 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(13):1314-21.
163. Pappaccogli M, Covella M, Berra E, Fulcheri C, Di Monaco S, Perlo E, et al. Effectiveness of Renal Denervation in Resistant Hypertension: A Meta-Analysis of 11 Controlled Studies. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2018;25(2):167-76.
164. Morganti A, Mancia G. Resistant hypertension: Renal denervation or intensified medical treatment? *Eur J Intern Med*. 2018;50:6-11.
165. Lozano L, Tovar JL, Sampol G, Romero O, Jurado MJ, Segarra A, et al. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea patients with resistant hypertension: a randomized, controlled trial. *J Hypertens*. 2010;28(10):2161-8.
166. Pedrosa RP, Drager LF, de Paula LKG, Amaro ACS, Bortolotto LA, Lorenzi-Filho G. Effects of OSA treatment on BP in patients with resistant hypertension: a randomized trial. *Chest*. 2013;144(5):1487-94.
167. Martinez-Garcia MA, Capote F, Campos-Rodriguez F, Lloberes P, Diaz de Aza MJ, Somoza M, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310(22):2407-15.
168. de Oliveira AC, Martinez D, Massierer D, Gus M, Goncalves SC, Ghizzoni F, et al. The antihypertensive effect of positive airway pressure on resistant hypertension of patients with obstructive sleep apnea: a randomized, double-blind, clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(3):345-7.
169. Muxfeldt ES, Margallo V, Costa LM, Guimaraes G, Cavalcante AH, Azevedo JC, et al. Effects of continuous positive airway pressure treatment on clinic and ambulatory blood pressures in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a randomized controlled trial. *Hypertension*. 2015;65(4):736-42.
170. Litvin AY, Sukmarova ZN, Elfimova EM, Aksenova AV, Galitsin PV, Rogoza AN, et al. Effects of CPAP on "vascular" risk factors in patients with obstructive sleep apnea and arterial hypertension. *Vasc Health Risk Manag*. 2013;9:229-35.
171. Joyeux-Faure M, Baguet JP, Barone-Rochette G, Faure P, Sosner P, Mounier-Vehier C, et al. Continuous Positive Airway Pressure Reduces Night-Time Blood Pressure and Heart Rate in Patients With Obstructive Sleep Apnea and Resistant Hypertension: The RHOOSAS Randomized Controlled Trial. *Front Neurol*. 2018;9:318.
172. Sanchez-de-la-Torre M, Khalyfa A, Sanchez-de-la-Torre A, Martinez-Alonso M, Martinez-Garcia MA, Barcelo A, et al. Precision Medicine in Patients With Resistant Hypertension and Obstructive Sleep Apnea: Blood Pressure Response to Continuous Positive Airway Pressure Treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(9):1023-32.
173. Bertog SC, Sobotka NA, Sobotka PA, Lobo MD, Sievert K, Vaskelyte L, et al. Percutaneous Creation of a Central Iliac Arteriovenous Anastomosis for the Treatment of Arterial Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(3):18.
174. Lobo MD, Sobotka PA, Stanton A, Cockcroft JR, Sulke N, Dolan E, et al. Central arteriovenous anastomosis for the treatment of patients with uncontrolled hypertension (the ROX CONTROL HTN study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9978):1634-41.



Vol. 114, Nº 4, Abril 2020

Cirurgia Cardíaca – Adultos

Análise de >100.000 Cirurgias Cardiovasculares Realizadas no Instituto do Coração e a Nova Era com Foco nos Resultados

Omar A.V. Mejia, Luiz Augusto Ferreira Lisboa, Luiz Fernando Caneo, Elisandra Trevisan Arita, Carlos Manuel de Almeida Brandão, Ricardo Ribeiro Dias, Roberto Costa, Marcelo Biscegli Jatene, Pablo Maria Alberto Pomerantzeff, Luís Alberto Oliveira Dallon, Fabio Biscegli Jatene

Eletrofisiologia/Arritmias

A Extensão das Lesões de Ablação no Átrio Esquerdo e a Recorrência de Fibrilação Atrial após Ablação por Cateter - Uma Revisão Sistemática e Metanálise

Eduardo Thadeu de Oliveira Correia, Letícia Mara dos Santos Barbeta, Evandro Tinoco Mesquita

Ecocardiografia Adultos

Disfunção Ventricular Direita e Rejeição em Transplante

Luciana J. B. M. Carrion, Alice Sperotto, Raffaella Nazario, Livia A. Goldraich, Nadine Oliveira Clausell, Luís Eduardo Rohde, Angela Barreto Santiago Santos

Cardiopatía e Gravidez

A Hidroterapia Reduz a Rigidez Arterial em Gestantes Hipertensas

Giovana Macêdo Linhares, Antonio Vieira Machado, Marcus Vinícius Bolívar Malachias