

**Figura 1** – Imagens do conjunto de dados tridimensionais (3D) de volume total mostrando o átrio esquerdo (AE) em paciente com tetralogia de Fallot corrigida: (A) corte apical de quatro câmaras; (B) corte apical de duas câmaras; corte transversal do AE nos níveis basal (C3), médio (C5) e superior (C7). Apresentam-se ainda um modelo 3D do AE (D), dados volumétricos do AE (E) e curvas de tempo–volume global e tempo–strain segmentar (F) do AE. A linha pontilhada (F) representa as mudanças de volume do AE durante o ciclo cardíaco com volumes máximo ( $V_{max}$ ), mínimo ( $V_{min}$ ) e durante contração atrial ( $V_{prad}$ ). A seta branca representa strain de pico, enquanto a linha tracejada representa tensão na contração atrial (F). AE: átrio esquerdo; VE: ventrículo esquerdo. Pág. 133

## Editorial

A Falta de Aplicações Clínicas Seria a Causa para Baixo Interesse em uma Classificação de Disfunção Endotelial

## Artigo Especial

I Posicionamento Luso-Brasileiro de Pressão Arterial Central

## Artigos Originais

Seguimento Muito Tardio de Pacientes após Intervenção Coronária Percutânea com Suporte Vascular Bioabsorvível Eluidor de Everolimus

Tratamento com Resveratrol Normaliza a Função Endotelial e a Pressão Arterial em Ratas Ovariectomizadas

Segurança do Ecocardiograma sob Estresse com Dobutamina-Atropina em Pacientes com Doença de Chagas

Análise por *Speckle-Tracking* com Ecocardiografia 3D da Deformação de Átrio Esquerdo em Pacientes com Tetralogia de Fallot Corrigida (do *MAGYAR-Path Study*)

Conformidade da Prescrição Anti-Hipertensiva e Controle da Pressão Arterial na Atenção Básica

Impacto de Diferentes Limiares de Normalidade para a MAPA de 24 Horas no Nível de Atenção Primária à Saúde

Quais Lesões Coronarianas São Mais Propensas a Causar Infarto Agudo do Miocárdio?

Modulação Serotoninérgica de Respostas Cardiovasculares Basais e Induzidas pela Expansão Isotônica do Volume Extracelular em Ratos

## Artigo de Revisão

Ventilação Não Invasiva em Pacientes com Insuficiência Cardíaca: Revisão Sistemática e Meta-Análise

## Ponto de Vista

Reprocessamento de Produtos Médicos em Eletrofisiologia

## Correlação Anatomoclínica

Caso 1/2017 – Insuficiência Cardíaca Rapidamente Progressiva em Homem de 26 Anos

## Relato de Caso

Rara Associação de Duas Causas Genéticas de Morte Súbita em Jovem Sobrevivente

## Imagem

Disfagia Causada por Arco Aórtico Direito e Artéria Lusória

## Cartas ao Editor

Fibrinogênio e Aterosclerose



# CONSULTÓRIO DIGITAL



## Tenha as fichas de seus pacientes sempre com você

- ✓ Otimiza o consultório e organiza a agenda do médico
- ✓ Armazenamento dos dados em rede e na nuvem
- ✓ Velocidade na consulta das informações

**Gratuito para  
associados  
adimplentes**

Available on the iPhone  
 App Store

ANDROID APP ON  
 Google play

**WWW.CONSULTORIODIGITAL.COM.BR**

## Sumário - Contents

### Editorial

#### **A Falta de Aplicações Clínicas Seria a Causa para Baixo Interesse em uma Classificação de Disfunção Endotelial**

*The Lack of Clinical Applications Would be the Cause of Low Interest in an Endothelial Dysfunction Classification*

Livia Arcêncio e Paulo R. B. Evora

.....página 97

### Artigo Especial - Special Article

#### **I Posicionamento Luso-Brasileiro de Pressão Arterial Central**

*I Luso-Brazilian Positioning on Central Arterial Pressure*

Andréa A. Brandão, Celso Amodeo, Cristina Alcântara, Eduardo Barbosa, Fernando Nobre, Fernando Pinto, José Fernando Vilela-Martin, José Mesquita Bastos, Juan Carlos Yugar-Toledo, Marco Antônio Mota-Gomes, Mario Fritsch Toros Neves, Marcus Vinícius Bolívar Malachias, Manuel de Carvalho Rodrigues, Oswaldo Passarelli Junior, Paulo César B. Veiga Jardim, Pedro Guimarães Cunha, Rui Póvoa, Teresa Fonseca, Vitor Paixão Dias, Weimar Sebba Barroso, Wille Oigman

.....página 100

### Artigos Originais - Original Articles

#### **Angioplastia com e sem stent**

#### **Seguimento Muito Tardio de Pacientes após Intervenção Coronária Percutânea com Suporte Vascular Bioabsorvível Eluidor de Everolimus**

*Long-Term Follow-Up of Patients after Percutaneous Coronary Intervention with Everolimus-Eluting Bioresorbable Vascular Scaffold*

Rafael Alexandre Meneguz-Moreno, José de Ribamar Costa Junior, Freddy Antônio Britto Moscoso, Rodolfo Staico, Luiz Fernando Leite Tanajura, Marinella Patrícia Centemero, Auréa Jacob Chaves, Andrea Claudia Leão de Sousa Abizaid, Amanda Guerra de Moraes Rego e Sousa, Alexandre Antonio Cunha Abizaid

.....página 109

#### **Aterosclerose/Endotélio/Vascular**

#### **Tratamento com Resveratrol Normaliza a Função Endotelial e a Pressão Arterial em Ratas Ovariectomizadas**

*Resveratrol Treatment Normalizes the Endothelial Function and Blood Pressure in Ovariectomized Rats*

Victor Fabricio, Jorge Camargo Oishi, Bruna Gabriele Biffe, Leandro Dias Gonçalves Ruffoni, Karina Ana da Silva, Keico Okino Nonaka, Gerson Jhonatan Rodrigues

.....página 116

## Ecocardiografia-Adultos

### **Segurança do Ecocardiograma sob Estresse com Dobutamina-Atropina em Pacientes com Doença de Chagas**

*Dobutamine Stress Echocardiography Safety in Chagas Disease Patients*

Daniela do Carmo Rassi, Marcelo Luiz Campos Vieira, Rogerio Gomes Furtado, Fabio de Paula Turco, Luciano Henrique Melato, Viviane Tiemi Hotta, Colandy Godoy de Oliveira Nunes, Luiz Rassi Jr., Salvador Rassi  
..... página 122

### **Análise por *Speckle-Tracking* com Ecocardiografia 3D da Deformação de Átrio Esquerdo em Pacientes com Tetralogia de Fallot Corrigida (do *MAGYAR-Path Study*)**

*Left Atrial Deformation Analysis in Patients with Corrected Tetralogy of Fallot by 3D Speckle-Tracking Echocardiography (from the MAGYAR-Path Study)*

Kálmán Havasi, Péter Domsik, Anita Kalapos, Jackie S. McGhie, Jolien W. Roos-Hesselink, Tamás Forster, Attila Nemes  
..... página 129

## Hipertensão Arterial

### **Conformidade da Prescrição Anti-Hipertensiva e Controle da Pressão Arterial na Atenção Básica**

*Compliance with the Prescription of Antihypertensive Medications and Blood Pressure Control in Primary Care*

Mayra Faria Novello, Maria Luiza Garcia Rosa, Ranier Tagarro Ferreira, Icaro Gusmão Nunes, Antonio José Lagoeiro Jorge, Dayse Mary da Silva Correia, Wolney de Andrade Martins, Evandro Tinoco Mesquita  
..... página 135

## Hipertensão Arterial Sistêmica

### **Impacto de Diferentes Limiares de Normalidade para a MAPA de 24 Horas no Nível de Atenção Primária à Saúde**

*Impact of Different Normality Thresholds for 24-hour ABPM at the Primary Health Care Level*

Guilherme Brasil Grezzana, David William Moraes, Airton Tetelbon Stein, Lucia Campos Pellanda  
..... página 143

## Isquemia/Infarto do Miocárdio

### **Quais Lesões Coronarianas São Mais Propensas a Causar Infarto Agudo do Miocárdio?**

*Which Coronary Lesions Are More Prone to Cause Acute Myocardial Infarction?*

Taner Sen, Mehmet Ali Astarcioglu, Osman Beton, Lale Dinc Asarcikli, Celal Kilit  
..... página 149

## Terapia Intensiva Cardiológica/Emergências

### **Modulação Serotoninérgica de Respostas Cardiovasculares Basais e Induzidas pela Expansão Isotônica do Volume Extracelular em Ratos**

*Serotonergic Modulation of Basal Cardiovascular Responses and Responses Induced by Isotonic Extracellular Volume Expansion in Rats*

Isadora Ferraz Semionatto, Adrieli Oliveira Raminelli, Angelica Cristina Alves, Caroline Santos Capitelli, Rosangela Soares Chriguer  
..... página 154

## Artigo de Revisão - Review Article

### **Ventilação Não Invasiva em Pacientes com Insuficiência Cardíaca: Revisão Sistemática e Meta-Análise**

*Non-Invasive Ventilation in Patients with Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis*

Hugo Souza Bittencourt, Helena França Correia dos Reis, Melissa Santos Lima, Mansueto Gomes Neto

.....página 161

## Ponto de vista - Viewpoint

### **Reprocessamento de Produtos Médicos em Eletrofisiologia**

*Reprocessing of Medical Products in Electrophysiology*

Ricardo Ryoshim Kuniyoshi, Eduardo Back Sternick, Elenir Nadalin, Denise Tessariol Hachul

.....página 169

## Correlação Anatomoclínica - Anatomopathological Session

### **Caso 1/2017 – Insuficiência Cardíaca Rapidamente Progressiva em Homem de 26 Anos**

*Case 1/2017 – 26-Year-old Male with Rapidly Progressive Heart Failure*

Laís Costa Marques, Rogério Silva de Paula, Ivna Lobo Camilo, Vera Demarchi Aiello

.....página 173

## Relato de Caso - Case Report

### **Rara Associação de Duas Causas Genéticas de Morte Súbita em Jovem Sobrevivente**

*Rare Association of two Genetic Causes of Sudden Death in a Young Survivor*

Dulce Brito, Andreia Magalhães, Nuno Cortez-Dias, Gabriel Miltenberger-Miltenyi

.....página 184

## Imagem - Image

### **Disfagia Causada por Arco Aórtico Direito e Artéria Lusória**

*Dysphagia Caused by Right-Sided Aortic Arch and Lusorian Artery*

Julio Gil, Bruno Marmelo, Davide Moreira, Luís Ferreira dos Santos, José Costa Cabral

.....página 187

## Carta ao Editor - Letter to the Editor

### **Fibrinogênio e Aterosclerose**

*Fibrinogen and Atherosclerosis*

Levent Cerit

.....página 189

## Diretor Científico

Raul Dias dos Santos Filho

## Editor-Chefe

Luiz Felipe P. Moreira

## Editores Associados

### Cardiologia Clínica

José Augusto Barreto-Filho

### Cardiologia Cirúrgica

Paulo Roberto B. Évora

### Cardiologia Intervencionista

Pedro A. Lemos

### Cardiologia Pediátrica/ Congênitas

Antonio Augusto Lopes

### Arritmias/Marcapasso

Maurício Scanavacca

### Métodos Diagnósticos Não-Invasivos

Carlos E. Rochitte

### Pesquisa Básica ou Experimental

Leonardo A. M. Zornoff

### Epidemiologia/Estatística

Lucia Campos Pellanda

### 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 (GO)  
Alfredo José Mansur (SP)  
Aloir Queiroz de Araújo Sobrinho (ES)  
Amanda G. M. R. Sousa (SP)  
Ana Clara Tude Rodrigues (SP)  
André Labrunie (PR)  
Andrei Sposito (SP)  
Angelo A. V. de Paola (SP)  
Antonio Augusto Barbosa Lopes (SP)  
Antonio Carlos C. Carvalho (SP)  
Antônio Carlos Palandri Chagas (SP)  
Antonio Carlos Pereira Barretto (SP)  
Antonio Cláudio L. Nóbrega (RJ)  
Antonio de Padua Mansur (SP)  
Ari Timerman (SP)  
Armênio Costa Guimarães (BA)  
Ayrton Pires Brandão (RJ)  
Beatriz Matsubara (SP)  
Brivaldo Markman Filho (PE)  
Bruno Caramelli (SP)  
Carisi A. Polanczyk (RS)  
Carlos Eduardo Rochitte (SP)  
Carlos Eduardo Suaide Silva (SP)  
Carlos Vicente Serrano Júnior (SP)  
Celso Amodeo (SP)  
Charles Mady (SP)  
Claudio Gil Soares de Araujo (RJ)  
Cláudio Tinoco Mesquita (RJ)  
Cleonice Carvalho C. Mota (MG)  
Clerio Francisco de Azevedo Filho (RJ)  
Dalton Bertolim Prêcoma (PR)  
Dário C. Sobral Filho (PE)  
Décio Mion Junior (SP)  
Denilson Campos de Albuquerque (RJ)  
Djair Brindeiro Filho (PE)  
Domingo M. Braille (SP)  
Edmar Atik (SP)  
Emilio Hideyuki Moriguchi (RS)

Enio Buffolo (SP)  
Eulógio E. Martinez Filho (SP)  
Evandro Tinoco Mesquita (RJ)  
Expedito E. Ribeiro da Silva (SP)  
Fábio Vilas-Boas (BA)  
Fernando Bacal (SP)  
Flávio D. Fuchs (RS)  
Francisco Antonio Helfenstein Fonseca (SP)  
Gilson Soares Feitosa (BA)  
Gláucia Maria M. de Oliveira (RJ)  
Hans Fernando R. Dohmann (RJ)  
Humberto Villacorta Junior (RJ)  
Ínes Lessa (BA)  
Iran Castro (RS)  
Jarbas Jakson Dinkhuysen (SP)  
João Pimenta (SP)  
Jorge Ilha Guimarães (RS)  
José Antonio Franchini Ramires (SP)  
José Augusto Soares Barreto Filho (SE)  
José Carlos Nicolau (SP)  
José Lázaro de Andrade (SP)  
José Pérciles Esteves (BA)  
Leonardo A. M. Zornoff (SP)  
Leopoldo Soares Piegas (SP)  
Lucia Campos Pellanda (RS)  
Luís Eduardo Rohde (RS)  
Luís Cláudio Lemos Correia (BA)  
Luiz A. Machado César (SP)  
Luiz Alberto Piva e Mattos (SP)  
Marcia Melo Barbosa (MG)  
Marcus Vinícius Bolívar Malachias (MG)  
Maria da Consolação V. Moreira (MG)  
Mario S. S. de Azeredo Coutinho (SC)  
Maurício I. Scanavacca (SP)  
Max Grinberg (SP)  
Michel Batlouni (SP)  
Murilo Foppa (RS)  
Nadine O. Clausell (RS)  
Orlando Campos Filho (SP)  
Otávio Rizzi Coelho (SP)

Otoni Moreira Gomes (MG)  
Paulo Andrade Lotufo (SP)  
Paulo Cesar B. V. Jardim (GO)  
Paulo J. F. Tucci (SP)  
Paulo R. A. Caramori (RS)  
Paulo Roberto B. Évora (SP)  
Paulo Roberto S. Brofman (PR)  
Pedro A. Lemos (SP)  
Protásio Lemos da Luz (SP)  
Reinaldo B. Bestetti (SP)  
Renato A. K. Kalil (RS)  
Ricardo Stein (RS)  
Salvador Rassi (GO)  
Sandra da Silva Mattos (PE)  
Sandra Fuchs (RS)  
Sergio Timerman (SP)  
Sílvio Henrique Barberato (PR)  
Tales de Carvalho (SC)  
Vera D. Aiello (SP)  
Walter José Gomes (SP)  
Weimar K. S. B. de Souza (GO)  
William Azem Chalela (SP)  
Wilson Mathias Junior (SP)

### Exterior

Adelino F. Leite-Moreira (Portugal)  
Alan Maisel (Estados Unidos)  
Aldo P. Maggioni (Itália)  
Cândida Fonseca (Portugal)  
Fausto Pinto (Portugal)  
Hugo Grancelli (Argentina)  
James de Lemos (Estados Unidos)  
João A. Lima (Estados Unidos)  
John G. F. Cleland (Inglaterra)  
Maria Pilar Tornos (Espanha)  
Pedro Brugada (Bélgica)  
Peter A. McCullough (Estados Unidos)  
Peter Libby (Estados Unidos)  
Piero Anversa (Itália)

## Sociedade Brasileira de Cardiologia

### Presidente

Marcus Vinícius Bolívar Malachias

### Vice-Presidente

Eduardo Nagib Gaudi

### Presidente-Eleito

Oscar Pereira Dutra

### Diretor Científico

Raul Dias dos Santos Filho

### Diretora Financeira

Gláucia Maria Moraes Oliveira

### Diretor Administrativo

Denilson Campos de Albuquerque

### Diretor de Relações Governamentais

Renault Mattos Ribeiro Júnior

### Diretor de Tecnologia da Informação

Osni Moreira Filho

### Diretor de Comunicação

Celso Amodeo

### Diretor de Pesquisa

Leandro Ioshpe Zimerman

### Diretor de Qualidade Assistencial

Walter José Gomes

### Diretor de Departamentos Especializados

João David de Sousa Neto

### Diretor de Relacionamento com Estaduais e Regionais

José Luis Aziz

### Diretor de Promoção de Saúde Cardiovascular – SBC/Funcor

Weimar Kunz Sebba Barroso de Souza

### Ouvidor Geral

Lázaro Fernandes de Miranda

### Editor-Chefe dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Luiz Felipe P. Moreira

### Governador do Capítulo Brasil do ACC

Roberto Kalil Filho

### Coordenadorias Adjuntas

#### Coordenador de Relações Internacionais

David de Pádua Brasil

#### Coordenador da Universidade Corporativa

Gilson Soares Feitosa Filho

#### Coordenador de Diretrizes e Normatizações

José Francisco Kerr Saraiva

#### Coordenador de Registros Cardiovasculares

Otávio Rizzi Coelho

#### Coordenador de Valorização Profissional

Carlos Japhet da Matta Albuquerque

#### Coordenador de Novos Projetos

Fernando Augusto Alves da Costa

#### Coordenadores de Educação Continuada

Marcelo Westerlund Montera e Rui Manuel dos Santos Póvoa

#### Conselho de Planejamento Estratégico

Andrea Araújo Brandão, Ari Timeman, Dalton Bertolin Precoma, Fábio Biscegli Jatene

#### Editoria do Jornal SBC

Carlos Eduardo Suaide Silva

#### Presidentes das Soc. Estaduais e Regionais

SBC/AL – Pedro Ferreira de Albuquerque

SBC/AM – Marcelo Mouco Fernandes

SBC/BA – Nivaldo Menezes Filgueiras Filho

SBC/CE – Sandro Salgueiro Rodrigues

SBC/CO – Danilo Oliveira de Arruda

SBC/DF – José Roberto de Mello Barreto Filho

SBC/ES – Bruno Moulin Machado

SBC/GO – Aguinaldo Figueiredo Freitas Jr.

SBC/MA – Márcio Mesquita Barbosa

SBC/MG – José Carlos da Costa Zanon

SBC/MS – Delcio Gonçalves da Silva Junior

SBC/MT – Max Wagner de Lima

SBC/NNE – Claudine Maria Alves Feio

SBC/PA – Sônia Conde Cristino

SBC/PE – Paulo Sérgio Rodrigues Oliveira

SBC/PB – Miguel Pereira Ribeiro

SBC/PI – Wildson de Castro Gonçalves Filho

SBC/PR – Gerson Luiz Bredt Júnior

SBC/RJ (SOCERJ) – Ricardo Mourilhe Rocha

SBC/RN – Maria de Fátima Azevedo

SBC/RO (SOCERON) – João Roberto Gemelli

SBC/RS (SOCERGS) – Gustavo Glotz de Lima

SBC/SC – Maria Emília Lueneberg

SBC/SE – Sergio Costa Tavares Filho

SBC/SP (SOCESP) – Ibraim Masciarelli Francisco Pinto

SBC/TO – Andrés Gustavo Sánchez

## Presidentes dos Departamentos Especializados e Grupos de Estudos

SBC/DA – André Arpad Faludi

SBC/DCC – José Carlos Nicolau

SBC/DCC/CP – Maria Angélica Binotto

SBC/DCM – Elizabeth Regina Giunco Alexandre

SBC/DECAGE – José Maria Peixoto

SBC/DEIC – Luis Eduardo Paim Rohde

SBC/DERC – Salvador Manoel Serra

SBC/DFCVR – João Jackson Duarte

SBC/DHA – Eduardo Costa Duarte Barbosa

SBC/DIC – Samira Saady Morhy

SBCCV – Fabio Biscegli Jatene

SBHCI – Marcelo José de Carvalho Cantarelli

SOBRAC – Denise Tessariol Hachul

GAPO – Bruno Caramelli

GECC – Mauricio Wajngarten

GECESP – Daniel Jogaib Daher

GECETI – Gilson Soares Feitosa Filho

GECHOSP – Evandro Tinoco Mesquita

GEICIP – Gisela Martina Bohns Meyer

GEEN – Andréa Maria Gomes Marinho Falcão

GECO – Roberto Kalil Filho

GEECABE – José Antônio Marin Neto

GEECG – Nelson Samesima

GEICPED – Estela Azeka

GEMCA – Álvaro Avezum Junior

GEMIC – Felix Jose Alvarez Ramires

GERCPM – Tales de Carvalho

GERTC – Marcello Zapparoli

GETAC – João David de Souza Neto

GEVAL – Luiz Francisco Cardoso

# Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Volume 108, Nº 2, Fevereiro 2017

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](mailto:arquivos@cardiol.br)

[www.arquivosonline.com.br](http://www.arquivosonline.com.br)

SciELO: [www.scielo.br](http://www.scielo.br)

#### Departamento Comercial

Telefone: (11) 3411-5500

e-mail: [comercialsp@cardiol.br](mailto:comercialsp@cardiol.br)

#### Produção Editorial

SBC – Tecnologia da Informação e

Comunicação

Núcleo Interno de Publicações

#### Produção Gráfica e Diagramação

SBC – Tecnologia da Informação e  
Comunicação

Núcleo Interno de Design

#### Impressão

Farol Editora

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](http://www.arquivosonline.com.br).



Filiada à Associação  
Médica Brasileira

APOIO



Ministério da  
Educação

Ministério da  
Ciência e Tecnologia



## A Falta de Aplicações Clínicas Seria a Causa para Baixo Interesse em uma Classificação de Disfunção Endotelial

*The Lack of Clinical Applications Would be the Cause of Low Interest in an Endothelial Dysfunction Classification*

Livia Arcêncio e Paulo R. B. Evora

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, São Paulo, SP - Brasil

Com base no pressuposto de que um sistema de classificação é um assunto bastante crítico e que pode melhorar significativamente a predição das respostas individuais a um tratamento e a doenças relacionadas, nós propusemos há 16 anos uma classificação para a disfunção endotelial incluindo aspectos etiológicos, funcionais e evolutivos (Figura 1).<sup>1</sup>

Desde a nossa primeira publicação, nós escrevemos que uma proposta para uma classificação de disfunção endotelial poderia merecer crítica porque poderia ainda ser vista como inadequada e pretenciosa. A primeira dúvida é de natureza filosófica, pois os conceitos atuais sobre função e disfunção endotelial poderão eventualmente mudar dinamicamente ao longo do tempo. A classificação poderia também ser interpretada como um reducionismo prematuro, soando como uma proposta do tipo “fim de questão”. A falta de aplicações clínicas poderia ser a causa para baixo interesse em uma classificação de disfunção endotelial. Este editorial visa explorar as diferenças entre os três eixos da classificação e as implicações práticas e clínicas de cada categoria proposta. Aspectos relevantes para a etiologia das disfunções, além de direções de tratamento, são também considerados.

A disfunção da célula endotelial precede a disfunção celular orgânica na maioria das doenças cardiovasculares e caracteriza a disfunção endotelial primária (caracterização etiológica).<sup>2</sup> A disfunção endotelial pode ser primária (ou herdada geneticamente). Isso implica em uma necessidade de desenvolvimento de métodos diagnósticos aplicados à detecção precoce e prevenção primária da disfunção endotelial como uma medida útil para interromper o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. O tratamento, nestes casos, visa a prevenção de fatores de risco cardiovasculares através de modificações no estilo de vida, tais como controle de dieta e peso, exercício físico e cessação do tabagismo.<sup>3</sup> A partir deste ponto de vista, a disfunção endotelial deve ser considerada um problema de saúde pública. Uma disfunção endotelial secundária (ou fenotípica) pode ocorrer quando as células endoteliais perdem a capacidade de produzir óxido nítrico (NO) e aumentam a expressão de fatores vasoconstritores, proinflamatórios e protrombóticos,

configurando um cenário pró-aterosclerótico. Tais alterações fenotípicas contribuem para a formação, progressão e ruptura de lesões ateroscleróticas e são comumente encontradas na hipertensão, doença arterial coronariana e diabetes.<sup>4</sup> Neste tipo de disfunção endotelial, o tratamento farmacológico mostra resultados consistentes em termos de restabelecimento da função endotelial. Por exemplo, medicamentos anti-hipertensivos para controle da pressão arterial, tratamento com estatinas para redução dos níveis de LDL-colesterol e antidiabéticos orais para redução dos níveis de glicemia.<sup>5</sup>

Estudos na década de 90 estabeleceram definitivamente o papel do endotélio em todas as doenças cardiovasculares. Tais doenças estão associadas à disfunção endotelial devido a um prejuízo na liberação de fatores relaxantes derivados do endotélio e, conseqüentemente, risco de espasmo e trombose (doença coronariana obstrutiva aterosclerótica ou não aterosclerótica, hipertensão, diabetes, dislipidemia, aterosclerose, fenômeno de Raynaud e insuficiência cardíaca, entre outros).<sup>6,7</sup> Intervenções terapêuticas têm sido desenvolvidas para este tipo de disfunção endotelial (vasotônica), que é caracterizada por comprometimento funcional, com o objetivo de melhorar a função do endotélio e evitar sua disfunção em indivíduos assintomáticos e em pacientes com doença arterial coronariana. Betabloqueadores, estatinas, antagonistas dos receptores da angiotensina, inibidores da enzima conversora de angiotensina, antioxidantes e sensibilizadores da insulina mostram benefícios nestes casos. Outras substâncias, como a L-arginina, a tetrahidrobiopterina e o ácido fólico também estão sendo investigados devido às suas contribuições para a melhoria da função endotelial.<sup>8-10</sup>

A classificação da disfunção endotelial vasoplégica inclui as situações características de vasoplegias graves, muitas das quais são resistentes à ação de aminas vasoconstritoras. Este tipo de disfunção é caracterizado por uma produção excessiva de substâncias vasorrelaxantes produzidas pelo endotélio, especialmente o NO, e incluem, por exemplo, vasoplegias durante e após circulação extracorpórea, sepse e reações anafiláticas e anafilactoides.<sup>11</sup> A síndrome vasoplégica tem uma gênese multifatorial e, no caso de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, ocorre principalmente devido à exposição corporal a materiais não fisiológicos e ao uso de heparina/protamina,<sup>12</sup> desencadeando uma síndrome de resposta inflamatória. Durante este processo, há ativação do complemento, liberação de citocinas, ativação de leucócitos e expressão de moléculas de adesão, bem como produção de radicais livres de oxigênio, metabólitos do ácido araquidônico, fator de ativação plaquetária e endotelina. As conseqüências da síndrome da resposta inflamatória podem levar à disfunção de múltiplos órgãos e sistemas, como a que ocorre no choque séptico. A diminuição da resistência vascular sistêmica observada nas síndromes vasoplégicas está associada com excesso de produção

### Palavras-chave

Endotélio / disfunção, Classificação, Doenças Cardiovasculares, Prevenção, Fatores de Risco.

#### Correspondência: Paulo RB Evora •

Departamento de Cirurgia e Anatomia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo - Brasil, Campus Universitario s/n; Monte Alegre. CEP: 14048-900.  
E-mail: prbevora@gmail.com

DOI: 10.5935/abc.20170019

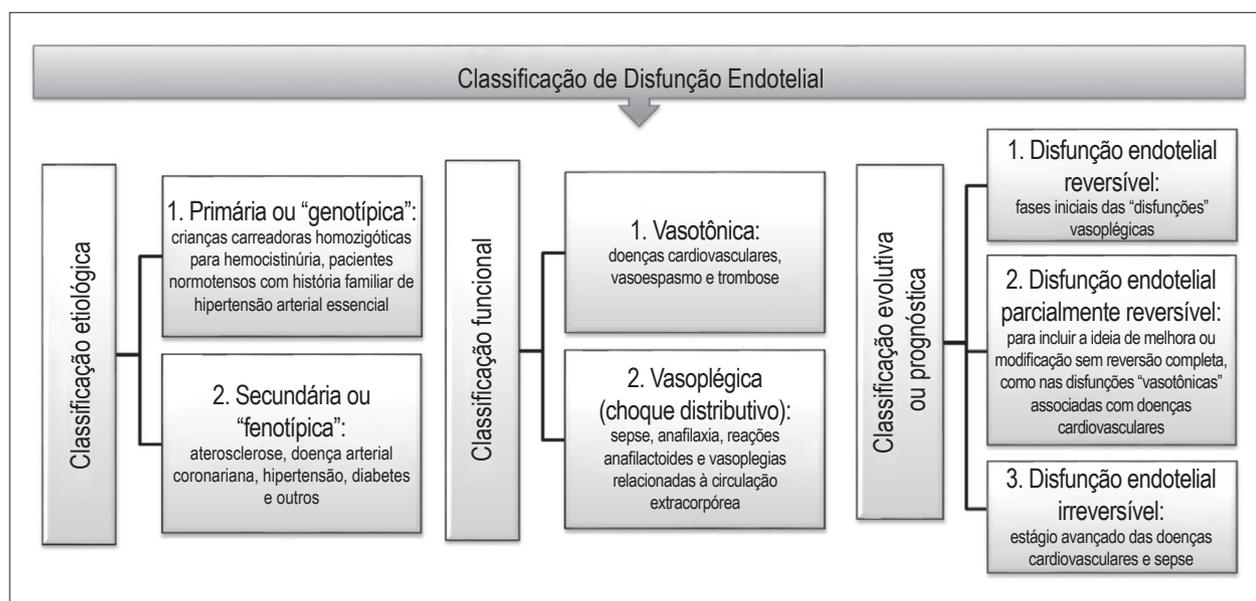


Figura 1 – Proposta de classificação de disfunção endotelial. Modificada a partir de Evora et al.<sup>1</sup>

de NO e pode ser revertida por inibidores da NO sintase (NOS) e azul de metileno.<sup>13</sup>

O termo “disfunção endotelial vasoplégica” foi criado como parte da classificação proposta e merece alguns comentários. Ao pesquisar o banco de dados MEDLINE usando palavras entre aspas, encontramos: “*endothelium dysfunction*” (disfunção endotelial; 37.640 artigos), “*endothelial dysfunction*” (disfunção endotelial; 69.115 artigos), “*vasoplegic endothelial dysfunction*” (disfunção endotelial vasoplégica; 12 artigos), “*vasoplegia*” (206 artigos) e “*vasoplegic syndrome*” (síndrome vasoplégica; 243 artigos). Partindo do princípio de que a liberação excessiva de NO é, de fato, uma disfunção endotelial, esta terminologia seria unificada para a pesquisa de choque distributivo (sepsis, anafilaxia), reações anafilatóides e vasoplegias relacionadas à circulação extracorpórea. Desta forma, este problema exige uma atenção especial por parte da comunidade científica, pelo menos em termos de unificar a terminologia.<sup>1</sup>

A disfunção endotelial pode ser reversível ou parcialmente reversível em tais casos, de acordo com o prognóstico ou classificação evolutiva. A disfunção endotelial deve ser considerada em mulheres hipertensas na pós-menopausa que apresentam anormalidades da função vascular dependente do endotélio. No entanto, uma melhoria significativa da função endotelial pode ser alcançada após 6 meses de terapia anti-hipertensiva. Estas alterações podem identificar pacientes com um prognóstico mais favorável.<sup>14</sup> A disfunção do endotélio vascular coronariano ou periférico é um preditor independente de eventos cardiovasculares e fornece uma valiosa informação prognóstica. Em tais casos, a modificação dos fatores de risco e o tratamento medicamentoso (estatinas e inibidores da enzima conversora da angiotensina) podem melhorar a função endotelial e o prognóstico.<sup>15</sup> A maioria dos fatores de risco relacionados à aterosclerose e à morbidade e mortalidade cardiovascular tem sido descrita como tendo associação com o endotélio.<sup>14</sup> Esses fatores de risco incluem hiperlipidemia, hipertensão,

diabetes e tabagismo, que podem ser revertidos pelo tratamento farmacológico ou não farmacológico. Em outras palavras, é possível melhorar a disfunção endotelial com tratamento médico e exercício, mesmo sem revertê-la totalmente.<sup>16,17</sup>

A disfunção endotelial irreversível ocorre geralmente durante a progressão das doenças cardiovasculares e sepsis.

Nós temos utilizado a classificação proposta desde 2000,<sup>1</sup> como um modelo didático, enfatizando cuidadosamente eventuais vieses relativos à sua interpretação. No entanto, a utilidade atual de uma classificação de disfunção endotelial permanece ainda “uma discussão em aberto”. Medidas semiquantitativas da disfunção endotelial podem, potencialmente, alterar a avaliação das categorias propostas. Nós esperávamos que o sistema de classificação fosse utilizado para melhorar e diagnosticar pacientes de maneira uniforme, além de fornecer um caminho para estudos colaborativos sobre a disfunção endotelial em centros acadêmicos. Porém, como já mencionamos, a falta de aplicações clínicas poderia ser a causa para o baixo interesse em uma classificação de disfunção endotelial. Talvez o desenvolvimento de biomarcadores possa reforçar o raciocínio clínico sobre as doenças cardiovasculares do ponto de vista da disfunção endotelial.<sup>17-19</sup>

#### Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

#### Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

#### Vinculação Acadêmica

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

---

## Referências

1. Evora PR. An open discussion about endothelial dysfunction: is it timely to propose a classification? *Int J Cardiol.* 2000;73(3):289-292.
2. Taddei S, Virdis A, Mattei P, Arzilli F, Salvetti A. Endothelium-dependent forearm vasodilation is reduced in normotensive subjects with familial history of hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1992;20 Suppl 12:S193-5.
3. Park KH, Park WJ. Endothelial dysfunction: clinical implications in cardiovascular disease and therapeutic approaches. *J Korean Med Sci.* 2015;30(9):1213-1225.
4. Wang M, Monticone RE, Lakatta EG. Arterial aging: a journey into subclinical arterial disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2010;19(2):201-7.
5. Matsuzawa Y, Lerman A. Endothelial dysfunction and coronary artery disease: assessment, prognosis, and treatment. *Coron Artery Dis.* 2014;25(8):713-24.
6. De Meyer GR, Herman AG. Vascular endothelial dysfunction. *Prog Cardiovasc Dis.* 1997;39(4):325-42.
7. Drexler H. Endothelial dysfunction: clinical implications. *Prog Cardiovasc Dis.* 1997;39(4):287-324.
8. Tousoulis D, Simopoulou C, Papageorgiou N, Oikonomou E, Hatzis G, Siasos G, et al. Endothelial dysfunction in conduit arteries and in microcirculation. Novel therapeutic approaches. *Pharmacol Ther.* 2014;144(3):253-267.
9. Briasoulis A, Tousoulis D, Androulakis ES, Papageorgiou N, Latsios G, Stefanadis C. Endothelial dysfunction and atherosclerosis: focus on novel therapeutic approaches. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov.* 2012;7(1):21-32.
10. Garcia MM, Varela CG, Silva PF, Lima PR, Góes PM, Rodrigues MG, et al. Endothelial effect of statin therapy at a high dose versus low dose associated with ezetimibe. *Arq Bras Cardiol.* 2016;106(4):279-88.
11. Evora PR, Ribeiro PJ, de Andrade JC. Methylene blue administration in SIRS after cardiac operations. *Ann Thorac Surg.* 1997;63(4):1212-3.
12. Viaro F, Dalio MB, Evora PR. Catastrophic cardiovascular adverse reactions to protamine are nitric oxide/cyclic guanosine monophosphate dependent and endothelium mediated: should methylene blue be the treatment of choice? *Chest.* 2002;122(3):1061-6.
13. Evora PR, Alves Junior L, Ferreira CA, Menardi AC, Bassetto S, Rodrigues AJ, et al. Twenty years of vasoplegic syndrome treatment in heart surgery. Methylene blue revised. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2015;30(1):84-92.
14. Modena MG, Bonetti L, Coppi F, Bursi F, Rossi R. Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(3):505-10.
15. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(2):168-75.
16. Mota MM, Silva TL, Fontes MT, Barreto AS, Araújo JE, Oliveira AC, et al. Resistance exercise restores endothelial function and reduces blood pressure in type 1 diabetic rats. *Arq Bras Cardiol.* 2014;103(1):25-32.
17. Menti E, Zaffari D, Galarraga T, Lessa JR, Pontin B, Pellanda LC, et al. Early markers of atherosclerotic disease in individuals with excess weight and dyslipidemia. *Arq Bras Cardiol.* 2016;106(6):457-63.
18. França CN, Izar MC, Amaral JB, Tegani DM, Fonseca FA. Microparticles as potential biomarkers of cardiovascular disease. *Arq Bras Cardiol.* 2015;104(2):169-74.
19. Cerda A, Fajardo CM, Basso RG, Hirata MH, Hirata RD. Role of microRNAs 221/222 on statin induced nitric oxide release in human endothelial cells. *Arq Bras Cardiol.* 2015;104(3):195-201.

## I Posicionamento Luso-Brasileiro de Pressão Arterial Central

### I Luso-Brazilian Positioning on Central Arterial Pressure

Andréa A. Brandão,<sup>1</sup> Celso Amodeo,<sup>1</sup> Cristina Alcântara,<sup>2</sup> Eduardo Barbosa,<sup>1</sup> Fernando Nobre,<sup>1</sup> Fernando Pinto,<sup>2</sup> José Fernando Vilela-Martin,<sup>1</sup> José Mesquita Bastos,<sup>2</sup> Juan Carlos Yugar-Toledo,<sup>1</sup> Marco Antônio Mota-Gomes,<sup>1</sup> Mario Fritsch Toros Neves,<sup>1</sup> Marcus Vinícius Bolívar Malachias,<sup>1</sup> Manuel de Carvalho Rodrigues,<sup>2</sup> Oswaldo Passarelli Junior,<sup>1</sup> Paulo César B. Veiga Jardim,<sup>1</sup> Pedro Guimarães Cunha,<sup>2</sup> Rui Póvoa,<sup>1</sup> Teresa Fonseca,<sup>2</sup> Vitor Paixão Dias,<sup>2</sup> Weimar Sebba Barroso,<sup>1</sup> Wille Oigman<sup>1</sup>

Departamento de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia<sup>1</sup>, Rio de Janeiro, RJ – Brasil; Sociedade Portuguesa de Hipertensão- Porto<sup>2</sup> – Portugal

### Envelhecimento vascular natural acelerado. Mecanismos e fatores envolvidos

#### O Processo de envelhecimento vascular

Em 2006, Dzau et al.<sup>1</sup> apresentaram o *continuum* da doença cardiovascular (DCV), representado por sucessivos eventos/etapas de progressão da doença desde a incidência de conhecidos fatores de risco até a morte.<sup>1</sup> Todo este conceito tinha como mecanismo nuclear da evolução para DCV subjacente a gênese e progressão da aterosclerose. Em 2010, Dzau et al.<sup>1</sup> deram nova ênfase à importância das alterações estruturais da camada média da parede arterial associadas à idade (arteriosclerose) como mecanismo contributivo para o risco de desenvolvimento de DCV.<sup>2</sup>

Existe um processo natural de desgaste e modificação progressiva da estrutura da parede arterial, que advém do estresse mecânico de distensão induzido a cada ciclo cardíaco em conexão com a amplitude da onda de pulso e de pressão incidente e reflexa.<sup>3</sup> Na ausência de qualquer outro fator, este mecanismo por si só produzirá desgaste da parede arterial, promovendo redução da espessura, fragmentação e desorganização das lâminas de elastina. Paralelamente, este componente elástico danificado é substituído por colágeno e matriz proteica, que apresenta menor capacidade de acomodar a pressão da onda de pulso incidente. Além disso, ocorre perda da conexão integradora e funcional entre as camadas de elastina e as células vasculares do músculo liso,<sup>4</sup> resultando em redução da distensibilidade e aumento da rigidez da parede das grandes artérias, que pode ser medido por um aumento da velocidade de transmissão da onda de pulso e do retorno da onda reflexa. Com isto, ocorre influência na pressão arterial (PA) sistólica (PAS) central, na pressão de pulso central, no “índice de incremento” e em outros índices de integração ventrículo-vascular.<sup>5</sup>

#### Palavras-chave

Pressão Arterial; Doenças Cardiovasculares/fisiopatologia; Doença das Coronárias/fisiopatologia; Fatores de Risco; Endotélio Vascular; Aterosclerose.

#### Correspondência: Rui Póvoa •

Universidade Federal de São Paulo  
Rua Loefgreen, 1350. CEP 04040-001, Vila Mariana São Paulo - SP - Brasil  
E-mail: rmspvoa@cardiol.br  
Artigo recebido em 21/10/16, revisado em 10/11/16, aceito em 10/11/16

DOI: 10.5935/abc.20170011

Os fatores aceleradores do envelhecimento arterial são múltiplos: programação fetal, fatores genéticos, hipertensão arterial, dislipidemias, diabetes mellitus, doença renal crônica, doenças crônicas com componente inflamatório, tabagismo, entre outros.

#### Envelhecimento vascular acelerado

A identificação de indivíduos com envelhecimento vascular acelerado pode permitir uma intervenção específica mais precoce, com controle dos diversos fatores de risco. Para cada aumento de 1 m/s de velocidade da onda de pulso (VOP) carotídeo-femoral (VOPcf), o risco de morte cardiovascular, evento cardiovascular ou mortalidade por outras causas aumenta entre 14 e 15%.<sup>6</sup> A publicação de valores de referência da VOPcf<sup>7</sup> para diferentes faixas etárias veio permitir uma identificação mais fácil de indivíduos que apresentam sinais precoces de rigidez arterial. Entretanto, devem ser levados em conta na definição do “normal” os aspectos étnicos e/ou de exposição ambiental que podem também contribuir para o processo de envelhecimento arterial.<sup>8</sup>

#### Envelhecimento arterial: relação entre microcirculação e macrocirculação e entre arteriosclerose e aterosclerose

Podemos identificar quatro marcos essenciais no processo de envelhecimento vascular: 1) uma progressiva redução da distensibilidade das grandes artérias musculares; 2) um progressivo aumento da onda de pressão refletida, com conseqüente aumento dos diversos componentes da pressão arterial central; 3) uma perda do gradiente de rigidez arterial entre as artérias centrais e periféricas; 4) uma progressiva eliminação do diferencial de impedância entre a macrocirculação e microcirculação arterial.<sup>9-11</sup> A este conjunto de modificações estruturais e funcionais da árvore arterial na sequência de deterioração da estrutura e função da camada média da parede arterial (arteriosclerose) junta-se o aparecimento e concomitante desenvolvimento de lesões de aterosclerose na parede do vaso, tendo como mecanismo unificador a disfunção endotelial.<sup>12</sup>

#### Medidas das pressões central e periférica: diferenças e vantagens

A PA braquial medida com esfigmomanômetro não pode ser considerada equivalente da pressão aórtica, pois esta apresenta valores invariavelmente mais baixos. A PA varia continuamente durante o ciclo cardíaco, embora na prática

sejam medidos apenas o valor máximo durante a sístole e o valor mínimo durante a diástole. Além disso, a forma da onda de pulso varia ao longo da árvore arterial. Com o avanço da onda de pulso das artérias centrais mais elásticas para as artérias periféricas mais rígidas, o pico sistólico se torna mais estreito e elevado (Figura 1). Considerando que a PA diastólica (PAD) e a PA média sejam relativamente constantes, a pressão sistólica braquial pode ser 30 mmHg maior que a pressão central aórtica sistólica em indivíduos jovens. Este fenômeno conhecido como amplificação da pressão sistólica (ou da pressão de pulso) ocorre por diversos motivos, entre eles o menor calibre e maior rigidez das artérias periféricas. Além disso, reflexões da onda de pulso ocorrem em diversos locais da rede arterial, como regiões de maior gradiente colágeno/elastina, de maior tono vasomotor e, especialmente, nos pontos de bifurcação. Múltiplas ondas de pulso refletidas se integram em uma única onda refletida que se soma à onda de pulso incidente, originada pela ejeção ventricular. Quando a onda refletida atinge mais precocemente a onda incidente, ocorre um incremento na pressão sistólica central e, conseqüentemente, uma redução na amplificação da pressão de pulso. De fato, este incremento de pressão depende de diversas variáveis, principalmente idade, gênero, altura e frequência cardíaca.<sup>13-15</sup> Sexo feminino, idade avançada, baixa estatura e bradicardia estão associados com menor amplificação da pressão de pulso. Mesmo com o controle dessas variáveis, somente cerca de 70% da variabilidade na amplificação da pressão de pulso pode ser explicada em modelos de regressão múltipla.<sup>13,16</sup> Isso indica que a pressão central não pode ser estimada com precisão a partir da pressão braquial utilizando modelos estatísticos, mas necessita realmente ser determinada diretamente através de métodos adequados.

### Vantagens

A medida da pressão central poderia resultar em benefícios em relação à maior precisão para o diagnóstico da hipertensão arterial, maior segurança na decisão terapêutica e melhor definição do prognóstico.<sup>17,18</sup> Alguns autores identificaram que a pressão central, comparada com a pressão braquial,

correlaciona-se melhor com marcadores intermediários de risco cardiovascular como espessamento médio-intimal da carótida e hipertrofia ventricular esquerda.<sup>19,20</sup> Diversos estudos relataram uma relação independente entre a pressão central e futuros eventos cardiovasculares, incluindo pacientes idosos com doença coronariana e com doença renal crônica.<sup>14,21-23</sup> Não obstante, outros estudos não encontraram um valor preditor superior da pressão central sobre a pressão braquial.<sup>24</sup> Esta controvérsia existe porque a metodologia ainda é heterogênea e a pressão periférica, necessária para o resultado final, explica mais de 90% da variação da pressão central. Além disso, a derivação da pressão central requer uma medida adicional, geralmente tonometria radial, também sujeita a erros que podem contribuir com os 10% restantes da variação.<sup>18</sup> Por isso, antes da medida da pressão central ser recomendada para amplo uso clínico, a padronização do método e do sistema de calibração e as limitações técnicas dos diversos aparelhos disponíveis devem ser resolvidas.

### Definição, avaliação e valores normais dos principais parâmetros centrais (pressão central aórtica e velocidade da onda de pulso carotídeo-femoral)

Os valores de PAS variam consideravelmente de acordo com o local de registro. A PAS é mais alta na artéria braquial quando comparada à aorta. Essa diferença de valores de pressões entre a aorta e a artéria braquial é consequência do fenômeno da amplificação periférica, que resulta da diferença de impedância entre as artérias de grande calibre e as de médio e pequeno calibre, especialmente nas bifurcações e, ainda, da presença de diversos fatores de interferência como idade, comorbidades (dislipidemia, tabagismo, diabetes mellitus etc.) e fatores ambientais (sódio).<sup>25</sup> Recentes evidências assinalam que a pressão central aórtica, o índice de incremento e a VOPcf são marcadores robustos de eventos cardiovasculares futuros.<sup>21,26</sup>

Um aspecto importante em relação à pressão sistólica central diz respeito a valores de pressão obtidos com

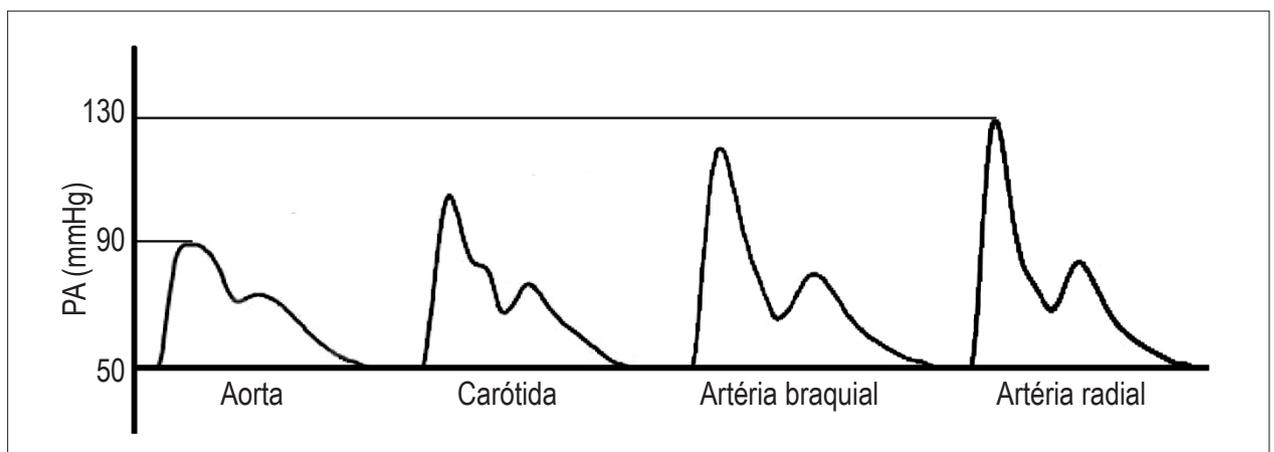


Figura 1 – Amplificação da pressão sistólica das artérias centrais para as artérias periféricas.

equipamentos comerciais por métodos não invasivos. Embora estes valores tenham boa correlação com estudos invasivos, não representam integralmente os valores da pressão sistólica central, mas refletem corretamente o fenômeno da amplificação. Essa mensuração estática é considerada insuficiente para validação definitiva desses métodos na estratificação de risco cardiovascular.<sup>27</sup>

A mensuração da VOPcf é um método apropriado de avaliação do envelhecimento arterial com excelente correlação com risco de morte cardiovascular, eventos cardiovasculares e mortalidade por outras causas.<sup>6</sup> O enrijecimento da aorta distal e das grandes artérias, como as carótidas e as íliacas, ocorre devido ao retorno precoce da onda de reflexão, secundária a alterações estruturais e funcionais da parede vascular distal.

Portanto, as grandes artérias diferem das artérias de médio e pequeno calibre em relação à histologia, fisiologia e propriedades elásticas, razão pela qual definir o alvo anatômico para ação de um medicamento e o alvo terapêutico a ser alcançado são de extrema importância. As evidências em relação ao tratamento medicamentoso apontam para uma maior facilidade de reversão das alterações em artérias de pequeno calibre (musculares) do que em grandes artérias (elásticas). Assim, resultados obtidos em um segmento arterial não podem ser extrapolados para outros segmentos da mesma árvore arterial. As Tabelas 1 e 2 mostram os valores da pressão

central aórtica sistólica, índice de incremento e VOPcf na população normal.<sup>28,29</sup>

### Metodologia de avaliação - equipamentos disponíveis e suas validações

A VOPcf, que reflete diretamente a rigidez arterial, tem valor preditivo na morbidade e mortalidade cardiovascular e é atualmente considerada o método padrão-ouro na avaliação da rigidez arterial.<sup>5</sup>

Os aparelhos utilizados para medição da VOPcf têm evoluído nas duas últimas décadas, e suas novas versões têm recebido validação sistemática. Têm sido publicados múltiplos estudos de comparação entre métodos invasivos e não invasivos em diferentes populações e entre vários aparelhos existentes de medição não invasiva da VOPcf, como oscilométricos, piezoelétricos e tonométricos. A maioria deles apresenta uma boa correlação com os métodos mais utilizados em estudos epidemiológicos, como por exemplo o Complior® ou o SphymoCor®, entre outros. Atualmente, esses métodos envolvem pouco treino do operador e a facilidade de uso e o tempo consumido no exame têm sido otimizados, de modo que vão se tornando mais disponíveis para utilização na prática clínica, com boas correlações intraobservador e interobservador.<sup>30</sup>

**Tabela 1 – Valores de pressão central aórtica sistólica e índice de incremento em indivíduos normais<sup>28</sup>**

Idade (anos)	Pressão central aórtica (mmHg)				Índice de incremento (%)			
	Feminino		Masculino		Feminino		Masculino	
	Média	Percentil (10–90)	Média	Percentil (10–90)	Média	Percentil (10–90)	Média	Percentil (10–90)
<20	97	86–109	105	96–113	14	9–20	19	11–24
20–29	95	80–110	103	92–115	12	5–19	15	6–24
30–39	98	84–119	103	88–120	8	0–17	13	4–23
40–49	102	87–123	106	90–123	6	0–15	11	2–21
50–59	110	93–127	110	96–126	5	0–13	9	2–18
60–69	114	97–129	114	97–128	6	1–12	8	2–17
>70	118	100–131	116	99–130	6	1–13	8	1–17

% = percentual de incremento.

**Tabela 2 – Valores da velocidade da onda de pulso carotídeo-femoral (m/s) em indivíduos normais<sup>29</sup>**

Idade	Média ± 2DP	Mediana (percentil 10–90)
<30 a	6,6 (4,9–8,2)	6,4 (5,7–7,5)
30–39 a	6,8 (4,2–9,4)	6,7 (5,3–8,2)
40–49 a	7,5 (5,1–10,0)	7,4 (6,2–9,0)
50–59 a	8,4 (5,1–11,7)	8,1 (6,7–10,4)
60–69 a	9,7 (5,7–13,6)	9,3 (7,6–12,1)
>70 a	11,7 (6,0–17,5)	11,1 (8,6–15,5)

DP: desvio padrão.

Algumas diferenças têm sido encontradas em estudos de comparação entre aparelhos, com valores de parâmetros hemodinâmicos sistematicamente mais elevados obtidos com um determinado equipamento. Os modelos matemáticos utilizados nos diversos equipamentos podem levar a resultados diferentes. Porém, na maior parte dos casos, isto não tem tradução na prática clínica, uma vez que não implicam em mudança na classe de risco do indivíduo. Apesar disso, é prudente que o mesmo tipo de equipamento seja utilizado em estudos multicêntricos de investigação.<sup>31</sup>

Além da validação de diferentes equipamentos, diferentes procedimentos para medição da VOPcf têm sido também propostos. Estes diferentes procedimentos, como por exemplo a medição da distância carótida-femoral, podem influenciar os resultados obtidos se não forem também padronizados. Neste caso, existem argumentos para que 80% da distância direta carótida-femoral seja a estimativa mais exata para essa mesma distância.<sup>5</sup>

### Parâmetros centrais: diferenças de acordo com idade, sexo e etnia

A melhor forma de se definir valores de normalidade para a pressão central aórtica seria por meio de uma correlação entre os níveis de pressão central aórtica obtidos e o risco cardiovascular, como conhecido para a PA obtida pelo método convencional ou braquial. Porém, esses dados não são ainda disponíveis como resultados de estudos prospectivos delineados para esse fim específico, embora algumas publicações tenham buscado obter essas correlações entre desfechos cardiovasculares e pressão central aórtica.<sup>21</sup>

Uma estratégia seria a obtenção de correlações entre valores de pressão central aórtica que correspondessem a valores convencionados de pressão na artéria braquial casual ou de consultório. Seguindo esta estratégia, estudos populacionais sugerem que uma pressão central aórtica sistólica ótima seria representada por valores < 110 mmHg, o que seria equivalente a 120 mmHg quando obtido pela medida de PA convencional. Do mesmo modo, uma pressão central aórtica < 120 mmHg corresponderia a valor de PAS braquial de 140 mmHg, configurando-se hipertensão arterial sistêmica estágio 1 a obtenção de pressão central aórtica sistólica  $\leq$  120 mmHg.<sup>32</sup>

### Aplicabilidade e relação custo-benefício da medida dos parâmetros centrais

Apesar de não fazer parte da rotina de estratificação do hipertenso, a pressão central aórtica tem atraído interesse crescente em função do seu valor preditivo para a ocorrência de eventos cardiovasculares, bem como para a avaliação diferencial dos vários medicamentos anti-hipertensivos, quando comparada com a tradicional determinação da pressão braquial.<sup>33</sup> O índice de incremento e a pressão de pulso, medidos por tonometria carotídea, foram considerados preditores independentes de mortalidade cardiovascular na doença renal terminal. Contudo, o valor preditivo da pressão central aórtica, quando comparado com o da PA braquial, não mostrou diferenças significativas.<sup>21</sup>

Entretanto, a recomendação para o seu uso de rotina exige ainda mais estudos. Admite-se como exceção e como valor acrescido, a hipertensão sistólica isolada no jovem, já que nestes indivíduos pode haver uma PAS braquial aumentada em virtude de uma exagerada amplificação da onda de pressão central, que estaria normal.<sup>34</sup>

Não existem dados que comprovem a relação custo-benefício da determinação da pressão central aórtica, extrapolando-se de pequenos estudos com o uso de bloqueador do receptor da angiotensina II (ex., losartan), que reduz a pressão central aórtica, podendo trazer algum benefício adicional no seu uso para além da redução da PA braquial.<sup>35</sup>

### Hipertensão arterial sistólica isolada no jovem: hipertensão verdadeira e hipertensão espúria

O mecanismo fisiopatológico da hipertensão arterial sistólica isolada no idoso e no jovem não é o mesmo. Adicionalmente, as informações sobre o prognóstico em ambos são escassas e as diretrizes atualmente disponíveis trazem diferentes recomendações sobre como abordar estas situações em função da faixa etária.<sup>34</sup>

A hipertensão sistólica isolada no adulto jovem (HSIJ) foi descrita em 1999 como uma elevação “espúria” da PAS ou pseudoelevação da PAS (> 140 mmHg) com valores normais de pressão diastólica (< 90 mmHg) que resulta de um fenômeno de amplificação da onda de pulso arterial a nível periférico.<sup>36</sup> A HSIJ é mais comum em atletas masculinos, em indivíduos com estatura mais elevada e naqueles com maior índice de massa corporal.<sup>37</sup> A prevalência da HSIJ apresenta uma variação significativa (entre 2% a 16%) em coortes exclusivamente masculinas e possui a obesidade e o tabaco como dois dos principais determinantes.<sup>38</sup> A avaliação não invasiva da pressão central e da amplificação da onda de pulso no membro superior tem indicação precisa nestes casos, pois permite identificar adultos jovens com hipertensão sistólica isolada “espúria”, poupando-os de serem rotulados como “pacientes hipertensos”.<sup>39</sup> A identificação dos pacientes com HSIJ deve ser complementada pela monitorização ambulatorial para a exclusão da hipertensão do avental branco.<sup>40</sup>

A HSIJ tem aumentado em prevalência e, diante da pouca informação a seu respeito, há controvérsias sobre como intervir nesta situação. Se por um lado os valores da pressão central aórtica em indivíduos com HSIJ são mais baixos que os encontrados em hipertensos verdadeiros, são mais elevados que os obtidos em normotensos.<sup>39</sup> O estudo de Yano et al.,<sup>41</sup> em 2015, mostrou maior risco cardiovascular neste grupo, quando comparado a indivíduos com pressão ótima, mas o estudo não incluiu avaliação da pressão central para uma possível diferenciação entre os grupos.<sup>41</sup> Com as informações existentes, a conduta é de acompanhamento cuidadoso com medidas não farmacológicas, com uma atuação mais agressiva reservada a situações de maior risco cardiovascular associado, pelo menos até que novos dados estejam disponíveis.<sup>42</sup>

## Valor prognóstico do índice ambulatorial de rigidez arterial (*ambulatory arterial stiffness index*)

O índice ambulatorial de rigidez arterial (*ambulatory arterial stiffness index*, AASI) é utilizado para a avaliação da rigidez arterial e calculado com base no declive da pressão diastólica versus valores da pressão sistólica na monitorização ambulatorial, avaliando a relação dinâmica entre a PAD e a PAS nas 24 horas.<sup>43</sup>

Assim, para qualquer aumento na distensão da parede da artéria, os valores da PAS e da PAD tendem a aumentar em paralelo, enquanto em uma artéria rígida, ocorre aumento do valor da PAS acompanhado de uma menor elevação, ou até de uma diminuição da PAD. Li et al.,<sup>44</sup> em uma população chinesa saudável, confirmaram haver um coeficiente de correlação significativo entre o AASI e a VOPcf, que é o método padrão-ouro.<sup>44</sup>

O AASI depende do grau de integridade funcional e estrutural das artérias, e pode depender ainda do volume sistólico ejetado e das ondas de reflexão.<sup>45</sup>

Em vista do AASI ser dependente das propriedades mecânicas das pequenas artérias e das ondas de reflexão, este índice se correlaciona bem com a pressão de pulso e com os índices de incremento, além de ter boa correlação com alguns marcadores de lesões em órgãos-alvo (hipertrofia ventricular, lesão carotídea e microalbuminúria).<sup>46</sup>

Alguns estudos mostram uma relação do AASI com a mortalidade global e cardiovascular, além de uma relação com acidente vascular encefálico em indivíduos normotensos.<sup>47</sup> Entretanto, este valor prognóstico ainda é discutível e está relacionado com o grau de descenso durante o sono e outros fatores, tais como a frequência cardíaca e a resistência vascular periférica.<sup>48</sup> Além disso, a reprodutibilidade é sofrível e está em torno de 50–68%.<sup>49</sup>

## Parâmetros centrais como preditores de hipertensão arterial

Há evidências de que o aumento da rigidez arterial seja um precursor do surgimento de hipertensão arterial e não uma consequência do aumento tensional. O aumento da VOPcf precedeu o aparecimento da hipertensão ao longo de 7 anos na análise do *Framingham Heart Study*.<sup>50</sup> O *Baltimore Longitudinal Study of Aging* também demonstrou associação entre o aumento da VOPcf e uma maior incidência de hipertensão.<sup>51</sup> Outros parâmetros centrais foram revelados como preditores de hipertensão, como o aumento da VOP braquial-tornozelo, o aumento da rigidez aórtica proximal avaliada por ecocardiografia e a maior rigidez da artéria carótida, como demonstrado no estudo *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC).<sup>52-54</sup>

O aumento da rigidez aórtica foi correlacionado a uma menor sensibilidade do barorreflexo, um mecanismo precursor do desenvolvimento de hipertensão, assim como a um aumento da variabilidade da PA.<sup>55,56</sup>

## Parâmetros centrais e risco cardiovascular

### Papel da velocidade da onda de pulso carotídeo-femoral como preditora de desfechos cardiovasculares

A VOPcf é o parâmetro central mais estudado; conseqüentemente, existe uma maior quantidade de evidências relacionadas a ela. Assim, demonstrou-se que a VOPcf tem valor preditivo independente para diferentes desfechos cardiovasculares em diferentes subgrupos, como em pacientes com hipertensão, diabetes tipo 2, idosos e naqueles com insuficiência renal terminal.<sup>57</sup> Mesmo em indivíduos aparentemente saudáveis, a VOPcf é um preditor independente de doença coronariana e acidente vascular encefálico.<sup>58,59</sup> Quando os valores preditivos da VOPcf e da pressão periférica foram comparados, a VOPcf mostrou uma superioridade infalível.<sup>60</sup> Uma revisão sistemática que incluiu 16 estudos com 17.635 participantes revelou que para cada aumento de um desvio padrão na VOPcf, a razão de risco foi de 1,35 (intervalo de confiança de 95% [IC95%] 1,22 – 1,50,  $p < 0,001$ ) para a doença coronariana, 1,54 (IC95% 1,34 – 1,78,  $p < 0,001$ ) para o acidente vascular encefálico e 1,45 (IC95% 1,30 – 1,61,  $p < 0,001$ ) para a doença cardiovascular. Estas razões de risco foram ainda maiores nos participantes mais jovens e permaneceram significativas mesmo após ajuste para a presença de fatores de risco cardiovascular convencionais.<sup>59</sup>

Pequenos estudos têm demonstrado que a elevação persistente da VOP durante o tratamento da hipertensão arterial ou de doença cardiovascular está associada com um risco elevado para um evento cardiovascular.<sup>60</sup>

### Papel da velocidade da onda de pulso carotídeo-femoral na estratificação de risco cardiovascular

Estudos demonstraram que a adição da VOPcf a fatores de risco tradicionais envolvidos em escores como o de Framingham e o SCORE, e mesmo a medidas de aterosclerose, aumenta significativamente o valor preditivo para desfechos cardiovasculares.<sup>61-64</sup> Também indicaram que a VOPcf agrega informação para a estratificação de risco cardiovascular, com potencial de aplicabilidade clínica. A utilização da VOPcf permitiu reclassificar a faixa de risco cardiovascular dos indivíduos e foi capaz de melhorar em 13% a avaliação do prognóstico de risco cardiovascular em 10 anos em indivíduos de risco intermediário, segundo uma revisão sistemática recente.<sup>59,65</sup> Sendo assim, a presença de uma medida elevada da VOPcf adicionada a fatores de risco clássicos indica excesso de risco cardiovascular e sugere a necessidade de uma abordagem multifatorial mais rigorosa.

### Papel da pressão central aórtica como preditora de desfechos cardiovasculares

Uma das primeiras publicações a chamar a atenção da comunidade científica para o papel da pressão central aórtica nos desfechos cardiovasculares, independente dos valores periféricos da PA, foi o estudo *Conduit Artery Function Evaluation* (CAFE) em 2006. Nesta análise, os pacientes

hipertensos que apresentaram maior redução do componente sistólico da pressão central aórtica para um mesmo nível de redução dos valores de PA obtidos pela avaliação convencional, tiveram menor incidência de desfechos cardiovasculares.<sup>66</sup> Naquele mesmo ano, a Sociedade Europeia de Cardiologia publicou um posicionamento chamando a atenção para o fato de que as medidas braquiais superestimam os valores centrais da PA e que o componente sistólico da pressão central aórtica, assim como a pressão de pulso central, são melhores preditores de desfechos cardiovasculares, principalmente em pacientes portadores de hipertensão e de doença renal crônica.<sup>37</sup> Outras publicações também chamaram atenção para esta superioridade, inclusive quando foram comparadas as medidas centrais com as braquiais obtidas pela monitorização ambulatorial da PA (MAPA).<sup>67</sup> Por outro lado, uma metanálise de 11 estudos longitudinais demonstrou que tanto a pressão central aórtica sistólica quanto a pressão de pulso central foram marcadores independentes de desfechos e mortalidade cardiovascular, mas não foram superiores aos valores obtidos por medida convencional (avaliação periférica da pressão;  $p = 0,057$ ).<sup>21</sup>

### Relação dos parâmetros centrais com as lesões em órgãos-alvo e condições clínicas associadas

Inúmeros estudos demonstraram a medida da PA central como sendo promissora em termos de melhor correlação com eventos cardiovasculares.<sup>68</sup> É difícil atribuir diferenças da pulsabilidade arterial central e periférica a eventos cardiovasculares.<sup>69</sup> Nenhum estudo demonstrou, até o momento, evidência robusta que a PA central adiciona um novo modelo de estratificação de risco cardiovascular em relação à medida convencional da PAS e PAD. Uma análise recente de dados do *Framingham Offspring Cohort*<sup>70</sup> demonstrou uma forte correlação entre a pressão central aórtica e a incidência de eventos cardiovasculares. Um acompanhamento por até 6,8 anos de uma população de 2.492 indivíduos (idade média de  $66 \pm 9$  anos) mostrou que 6% apresentaram um evento cardiovascular. Em análise multivariada, a medida da pressão central aórtica nessa população se correlacionou de maneira significativa com eventos cardiovasculares.

O estudo CAFE<sup>66</sup> recrutou 2.199 pacientes a partir dos cinco centros do estudo ASCOT e realizou tonometria por aplanagem da artéria radial para análise da PA central e da onda de pulso. Apesar dos dois braços do estudo terem apresentado uma redução pressórica braquial similar (diferença de 0,7 mmHg, IC95% -0,4 – 1,7,  $p = 0,2$ ), houve uma redução da pressão central aórtica com significância estatística no grupo que fez uso de anlodipino (pressão sistólica aórtica central 4,3 mmHg, IC95% 3,3 – 5,4,  $p < 0,0001$ ; e pressão de pulso aórtica central 3,0 mmHg, IC95% 2,1 – 3,9,  $p < 0,0001$ ). Uma análise *post hoc* deste estudo demonstrou que a pressão arterial central se associou significativamente aos desfechos cardiovasculares combinados e ao desenvolvimento de insuficiência renal ( $p < 0,05$ ).

### Implicação dos parâmetros centrais na estratégia de tratamento da hipertensão arterial

Apesar da adequada redução da PA (periférica) com tratamento anti-hipertensivo, os resultados sobre desfechos clínicos mostraram diferença significativa atribuída a efeitos pleiotrópicos dos anti-hipertensivos sobre as propriedades elásticas das grandes artérias (aorta), sobre a pressão central aórtica e a VOPcf.<sup>71</sup> A Tabela 3 mostra os efeitos de diferentes classes de anti-hipertensivos sobre a hemodinâmica central.

#### Betabloqueadores

O estudo CAFE comparou efeito dos betabloqueadores sobre a pressão central para o mesmo valor de PA periférica, e o grupo atenolol/tiazida mostrou maiores valores de pressão central aórtica quando comparado ao grupo anlodipina/perindopril.<sup>66</sup>

O nebilolol (betabloqueador com efeito vasodilatador) e o carvedilol (anti-hipertensivo com efeito alfa e beta bloqueador) em comparação com atenolol promoveram uma maior redução da pressão central aórtica e da amplificação de pulso.<sup>72,73</sup> O nebilolol reduz a pressão central aórtica e o índice de incremento em hipertensos leves após 3 meses de tratamento.<sup>74</sup>

Tabela 3 – Efeito comparativo de diferentes classes de anti-hipertensivos sobre a hemodinâmica central

Classes de anti-hipertensivos	PCaS	PCaD	Amplificação	Reflexão	VOPcf	PAP
Betabloqueadores	↑↑	↔↔	↓	↑	↔↔	↓
Bloqueadores dos canais de cálcio	↓	↓/↔↔	↑	↓	↓	↓
Inibidores da enzima conversora da angiotensina	↓↓	↓	↑	↓	↓	↓
Bloqueadores dos receptores AT1 da angiotensina II	↓	↓/↔↔	↑/↔↔	↓	↓	↓
Diuréticos	↔↔	↔↔	↔↔/↓	↔↔	↔↔	↓
Nitratos	↓	↓	↓	↓	↔↔	↔↔/↓

PCaS: pressão central aórtica sistólica; PCaD: pressão central aórtica diastólica; VOPcf: velocidade da onda de pulso carotídeo-femoral; PAP: pressão arterial periférica.

### Bloqueadores dos canais de cálcio

Os bloqueadores dos canais de cálcio reduzem o estresse oxidativo em modelos experimentais e diminuem a pressão central aórtica.<sup>66</sup> O estudo AORTA comparou a adição de azelnidipina ou anlodipina em hipertensos em uso de olmesartana e demonstrou que o grupo que recebeu azelnidipina obteve uma maior redução da pressão central aórtica e do índice de incremento, e maior regressão da hipertrofia de ventrículo esquerdo e da disfunção diastólica de ventrículo esquerdo.<sup>73,76</sup>

### Inibidores da enzima conversora da angiotensina

A redução da pressão central aórtica demonstrada em estudos comparativos com inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs) pode ser atribuída a possíveis mecanismos envolvendo redução da complacência, diminuição do estresse oxidativo, recomposição estrutural da parede vascular, relação colágeno/elastina, efeito anti-inflamatório e consequente relaxamento da musculatura lisa vascular.<sup>77,78</sup>

### Bloqueadores dos receptores AT1 da angiotensina II

A valsartana e o captopril reduzem de forma semelhante a pressão central aórtica e a VOPcf.<sup>79</sup> O estudo EXPLOR comparou valsartana/anlodipina *versus* anlodipina/atenolol para redução semelhante da PA em artéria periférica. A pressão central aórtica e a VOPcf mostraram maior redução no grupo da valsartana/anlodipina.<sup>80</sup> Estudos com outros bloqueadores dos receptores AT1 mostraram resultados semelhantes.<sup>81,82</sup>

### Diuréticos

Diuréticos parecem não ter nenhum efeito benéfico sobre a hemodinâmica central.<sup>83,84</sup>

## Referências

1. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, Hayes DL, Manson JE, Plutzky J, et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part II: Clinical trial evidence (acute coronary syndromes through renal disease) and future directions. *Circulation*. 2006;114(25):2871-91.
2. O'Rourke MF, Safar ME, Dzau V. The cardiovascular continuum extended: aging effects on the aorta and microvasculature. *Vasc Med*. 2010;15(6):461-8.
3. Nichols WW. Clinical measurement of arterial stiffness obtained from noninvasive pressure waveforms. *Am J Hypertens*. 2005;18(1 Pt 2):3S-10S.
4. Laurent S. Defining vascular aging and cardiovascular risk. *J Hypertens*. 2012;30 ( Suppl):S3-8.
5. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*. 2012;30(3):445-8.
6. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(13):1318-27.
7. Miyashita H, Aizawa A, Hashimoto J, Hirooka Y, Imai Y, Kawano Y, et al. Cross-sectional characterization of all classes of antihypertensives in terms

### Nitratos

Os efeitos dos nitratos sobre a pressão central aórtica são atribuídos ao relaxamento da musculatura lisa vascular das artérias de médio calibre que resultam em redução da amplitude da onda de reflexão, redução da velocidade da onda de pulso e aumento da distância efetiva de reflexão. O mononitrato de isossorbida também foi avaliado em hipertensos e demonstrou maior redução da pressão central aórtica do que da PA periférica, e maior redução do índice de incremento sem modificação significativa da frequência cardíaca. Por outro lado, os nitratos não influenciam VOPcf; por conseguinte, o efeito sobre a rigidez arterial é mínimo.<sup>85</sup>

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Póvoa R, Vilela-Martin JF, Jardim PCBV, Brandão AA, Amodeo C, Alcântara C, Barbosa E, Pinto F, Nobre F, Yugar-Toledo JC, Mota-Gomes MA, Neves MFT, Malachias MVB, Bastos M, Rodrigues MC, Passarelli Junior O, Cunha PG, Fonseca T, Dias VP, Barroso WS, Oigman W; Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Póvoa R, Vilela-Martin JF, Jardim PCBV.

### Potencial conflito de interesse

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.

- of central blood pressure in Japanese hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2010;23(3):260-8.
8. Cunha PG, Cotter J, Oliveira P, Vila I, Boutouyrie P, Laurent S, et al. Pulse wave velocity distribution in a cohort study: from arterial stiffness to early vascular aging. *J Hypertens*. 2015;33(7):1438-45.
9. Herbert A, Cruickshank JK, Laurent S, Boutouyrie P. Establishing reference values for central blood pressure and its amplification in a general healthy population and according to cardiovascular risk factors. *Eur Heart J*. 2014;35(44):3122-33.
10. O'Rourke MF, Safar ME. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy. *Hypertension*. 2005;46(1):200-4.
11. Laurent S, Briet M, Boutouyrie P. Large and small artery cross-talk and recent morbidity-mortality trials in hypertension. *Hypertension*. 2009;54(2):388-92.
12. Humphrey JD. Mechanisms of arterial remodeling in hypertension: coupled roles of wall shear and intramural stress. *Hypertension*. 2008;52(2):195-200.
13. Camacho F, Avolio A, Lovell NH. Estimation of pressure pulse amplification between aorta and brachial artery using stepwise multiple regression models. *Physiol Measurement*. 2004;25(4):879-89.

14. Wilkinson IB, Mohammad NH, Tyrrell S, Hall IR, Webb DJ, Paul VE, et al. Heart rate dependency of pulse pressure amplification and arterial stiffness. *Am J Hypertens.* 2002;15(1Pt1):24-30.
15. McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(9):1753-60.
16. McEniery CM, Yasmin, McDonnell B, Munnerly M, Wallace SM, Rowe CV, et al. Central pressure: variability and impact of cardiovascular risk factors: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial II. *Hypertension.* 2008 Jun;51(6):1476-82.
17. Sharman JE, Laurent S. Central blood pressure in the management of hypertension: soon reaching the goal? *J Hum Hypertens.* 2013;27(7):405-11.
18. Mitchell GF. Central pressure should not be used in clinical practice. *Artery Res.* 2015;9:8-13.
19. Roman MJ, Okin PM, Kizer JR, Lee ET, Howard BV, Devereux RB. Relations of central and brachial blood pressure to left ventricular hypertrophy and geometry: the Strong Heart Study. *J Hypertens.* 2010;28(2):384-8.
20. Wohlfahrt P, Wichterle D, Seidlerova J, Filipovsky J, Bruthans J, Adamkova V, et al. Relation of central and brachial blood pressure to left ventricular hypertrophy. The Czech Post-MONICA Study. *J Hum Hypertens.* 2012;26(1):14-9.
21. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2010;31(15):1865-71.
22. Pini R, Cavallini MC, Palmieri V, Marchionni N, Di Bari M, Devereux RB, et al. Central but not brachial blood pressure predicts cardiovascular events in an unselected geriatric population: the ICARE Dicomano Study. *J Am Coll Cardiol.* 2008 24;51(25):2432-9.
23. Jankowski P, Kawecka-Jaszcz K, Czarnecka D, Brzozowska-Kiszka M, Styczkiewicz K, Loster M, et al. Pulsatile but not steady component of blood pressure predicts cardiovascular events in coronary patients. *Hypertension.* 2008;51(4):848-55.
24. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2010;121(4):505-11.
25. Benetos A, Thomas F, Joly L, Blacher J, Pannier B, Labat C, et al. Pulse pressure amplification a mechanical biomarker of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(10):1032-7.
26. Wang KL, Cheng HM, Chuang SY, Spurgeon HA, Ting CT, Lakatta EG, et al. Central or peripheral systolic or pulse pressure: which best relates to target organs and future mortality? *J Hypertens.* 2009;27(3):461-7.
27. Narayan O, Casan J, Szarski M, Dart AM, Meredith IT, Cameron JD. Estimation of central aortic blood pressure: a systematic meta-analysis of available techniques. *J Hypertens.* 2014;32(9):1727-40.
28. Herbert A, Cruickshank JK, Laurent S, Boutouyrie P. Establishing reference values for central blood pressure and its amplification in a general healthy population and according to cardiovascular risk factors. *Eur Heart J.* 2014;35(44):3122-33.
29. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *Eur Heart J.* 2010;31(19):2338-50.
30. Ring M, Eriksson MJ, Zierath JR, Caidahl K. Arterial stiffness estimation in healthy subjects: a validation of oscillometric (Arteriograph) and tonometric (SphygmoCor) techniques. *Hypertens Res.* 2014;37(11):999-1007.
31. Hickson SS, Butlin M, Broad J, Avolio AP, Wilkinson IB, McEniery CM. Validity and repeatability of the Vicorder apparatus: a comparison with the SphygmoCor device. *Hypertens Res.* 2009;32(12):1079-85.
32. Berbari E. Special issues in hypertension. In: Mancia A, editor. *Special issues in hypertension.* London: Springer; 2012.
33. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 2006;27(21):2588-605.
34. O'Rourke MF, Adji A. Guidelines on guidelines: focus on isolated systolic hypertension in youth. *J Hypertens.* 2013;31(4):649-54.
35. Mancia G. Prevention and treatment of stroke in patients with hypertension. *Clin Ther.* 2004;26(5):631-48.
36. O'Rourke MF, Vlachopoulos C, Graham RM. Spurious systolic hypertension in youth. *Vasc Med.* 2000;5(3):141-5.
37. Shim CY, Park S, Choi D, Yang WI, Cho IJ, Choi EY, et al. Sex differences in central hemodynamics and their relationship to left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(10):1226-33.
38. Grebla RC, Rodriguez CJ, Borrell LN, Pickering TG. Prevalence and determinants of isolated systolic hypertension among young adults: the 1999-2004 US National Health And Nutrition Examination Survey. *J Hypertens.* 2010;28(1):15-23.
39. Saladini F, Santonastaso M, Mos L, Benetti E, Zanatta N, Maraglino G, et al. Isolated systolic hypertension of young-to-middle-age individuals implies a relatively low risk of developing hypertension needing treatment when central blood pressure is low. *J Hypertens.* 2011;29(7):1311-9.
40. Krzesinski JM, Saint-Remy A. Spurious systolic hypertension in youth: what does it really mean in clinical practice? *J Hypertens.* 2006;24(6):999-1001.
41. Yano Y, Stamler J, Garside DB, Daviglius ML, Franklin SS, Carnethon MR, et al. Isolated systolic hypertension in young and middle-aged adults and 31-year risk for cardiovascular mortality: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry study. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(4):327-35.
42. Protogerou AD, Blacher J, Safar ME. Isolated systolic hypertension: 'to treat or not to treat' and the role of central haemodynamics. *J Hypertens.* 2013;31(4):655-8.
43. Dolan E, Thijs L, Li Y, Atkins N, McCormack P, McClory S, et al. Ambulatory arterial stiffness index as a predictor of cardiovascular mortality in the Dublin Outcome Study. *Hypertension.* 2006;47(3):365-70.
44. Li Y, Wang JG, Dolan E, Gao PJ, Guo HF, Nawrot T, et al. Ambulatory arterial stiffness index derived from 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension.* 2006;47(3):359-64.
45. Adiyaman A, Dechering DG, Boggia J, Li Y, Hansen TW, Kikuya M, et al. Determinants of the ambulatory arterial stiffness index in 7604 subjects from 6 populations. *Hypertension.* 2008;52(6):1038-44.
46. Leoncini G, Ratto E, Viazzi F, Vaccaro V, Parodi A, Falqui V, et al. Increased ambulatory arterial stiffness index is associated with target organ damage in primary hypertension. *Hypertension.* 2006;48(3):397-403.
47. Kikuya M, Staessen JA, Ohkubo T, Thijs L, Metoki H, Asayama K, et al. Ambulatory arterial stiffness index and 24-hour ambulatory pulse pressure as predictors of mortality in Ohasama, Japan. *Stroke.* 2007;38(4):1161-6.
48. Laurent S. Surrogate measures of arterial stiffness: do they have additive predictive value or are they only surrogates of a surrogate? *Hypertension.* 2006;47(3):325-6.
49. Li Y, Hansen TW, Staessen JA. More information on the reproducibility of the ambulatory arterial stiffness index. *Am J Hypertens.* 2010;23(2):113-4.
50. Kaess BM, Rong J, Larson MG, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, et al. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension. *JAMA.* 2012;308(9):875-81.
51. Najjar SS, Scuteri A, Shetty V, Wright JG, Muller DC, Fleg JL, et al. Pulse wave velocity is an independent predictor of the longitudinal increase in systolic blood pressure and of incident hypertension in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(14):1377-83.
52. Takase H, Dohi Y, Toriyama T, Okado T, Tanaka S, Sonoda H, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity predicts increase in blood pressure and onset of hypertension. *Am J Hypertens.* 2011;24(6):667-73.

53. Dernelis J, Panaretou M. Aortic stiffness is an independent predictor of progression to hypertension in nonhypertensive subjects. *Hypertension*. 2005;45(3):426-31.
54. Liao D, Arnett DK, Tyroler HA, Riley WA, Chambless LE, Szklo M, et al. Arterial stiffness and the development of hypertension. The ARIC Study. *Hypertension*. 1999;34(2):201-6.
55. Mattace-Raso FU, van den Meiracker AH, Bos WJ, van der Cammen TJ, Westerhof BE, Elias-Smale S, et al. Arterial stiffness, cardiovagal baroreflex sensitivity and postural blood pressure changes in older adults: the Rotterdam Study. *J Hypertens*. 2007;25(7):1421-6.
56. Okada Y, Galbreath MM, Shibata S, Jarvis SS, VanGundy TB, Meier RL, et al. Relationship between sympathetic baroreflex sensitivity and arterial stiffness in elderly men and women. *Hypertension*. 2012;59(1):98-104.
57. 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.
58. Sabovic M, Safar ME, Blacher J. Is there any additional prognostic value of central blood pressure wave forms beyond peripheral blood pressure? *Curr Pharm Des*. 2009;15(3):254-66.
59. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(7):636-46.
60. Orlova IA, Nuraliev EY, Yarovaya EB, Ageev FT. Prognostic value of changes in arterial stiffness in men with coronary artery disease. *Vasc Health Risk Manag*. 2010;6:1015-21.
61. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation*. 2006;113(5):664-70.
62. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension*. 2002 Jan;39(1):10-5.
63. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Wachtell K, Ibsen H, Torp-Pedersen C, et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J*. 2010;31(7):883-91.
64. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation*. 2006;113(5):657-63.
65. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cifkova R, Cosentino F, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis*. 2015;241(2):507-32.
66. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006;113(9):1213-25.
67. Huang CM, Wang KL, Cheng HM, Chuang SY, Sung SH, Yu WC, et al. Central versus ambulatory blood pressure in the prediction of all-cause and cardiovascular mortalities. *J Hypertens*. 2011;29(3):454-9.
68. Wang KL, Cheng HM, Sung SH, Chuang SY, Li CH, Spurgeon HA, et al. Wave reflection and arterial stiffness in the prediction of 15-year all-cause and cardiovascular mortalities: a community-based study. *Hypertension*. 2010;55(3):799-805.
69. Mitchell GF. Does measurement of central blood pressure have treatment consequences in the clinical praxis? *Curr Hypertens Rep*. 2015;17(8):66.
70. Cooper LL, Rong J, Benjamin EJ, Larson MG, Levy D, Vita JA, et al. Components of hemodynamic load and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2015;131(4):354-61.
71. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903-13.
72. Dhakam Z, Yasmin, McEniery CM, Burton T, Brown MJ, Wilkinson IB. A comparison of atenolol and nebivolol in isolated systolic hypertension. *J Hypertens*. 2008;26(2):351-6.
73. Shah NK, Smith SM, Nichols WW, Lo MC, Ashfaq U, Satish P, et al. Carvedilol reduces aortic wave reflection and improves left ventricular/vascular coupling: a comparison with atenolol (CENTRAL Study). *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13(12):917-24.
74. Vaz-de-Melo RO, Giollo-Junior LT, Martinelli DD, Moreno-Junior H, Mota-Gomes MA, Cipullo JP, et al. Nebivolol reduces central blood pressure in stage I hypertensive patients: experimental single cohort study. *Sao Paulo Med J*. 2014;132(5):290-6.
75. Takami T, Saito Y. Effects of Azelnidipine plus Olmesartan versus amlodipine plus olmesartan on central blood pressure and left ventricular mass index: the AORTA study. *Vasc Health Risk Manag*. 2011;7:383-90.
76. Takami T, Saito Y. Azelnidipine plus olmesartan versus amlodipine plus olmesartan on arterial stiffness and cardiac function in hypertensive patients: a randomized trial. *Drug Design, Development and Therapy*. 2013;7:175-83.
77. Protogerou AD, Stergiou GS, Vlachopoulos C, Blacher J, Achimastos A. The effect of antihypertensive drugs on central blood pressure beyond peripheral blood pressure. Part II: Evidence for specific class-effects of antihypertensive drugs on pressure amplification. *Curr Pharm Des*. 2009;15(3):272-89.
78. Manisty CH, Hughes AD. Meta-analysis of the comparative effects of different classes of antihypertensive agents on brachial and central systolic blood pressure, and augmentation index. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75(1):79-92.
79. London GM, Pannier B, Vicaut E, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME, et al. Antihypertensive effects and arterial haemodynamic alterations during angiotensin converting enzyme inhibition. *J Hypertens*. 1996;14(9):1139-46.
80. Boutouyrie P, Achouba A, Trunet P, Laurent S. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR Study. *Hypertension*. 2010;55(6):1314-22.
81. Agnoletti D, Zhang Y, Borghi C, Blacher J, Safar ME. Effects of antihypertensive drugs on central blood pressure in humans: a preliminary observation. *Am J Hypertens*. 2013;26(8):1045-52.
82. Asmar R. Effect of telmisartan on arterial distensibility and central blood pressure in patients with mild to moderate hypertension and Type 2 diabetes mellitus. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2001;2 Suppl 2:S8-11.
83. Morgan T, Lauri J, Bertram D, Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens*. 2004;17(2):118-23.
84. Mackenzie IS, McEniery CM, Dhakam Z, Brown MJ, Cockcroft JR, Wilkinson IB. Comparison of the effects of antihypertensive agents on central blood pressure and arterial stiffness in isolated systolic hypertension. *Hypertension*. 2009;54(2):409-13.
85. Stokes GS, Barin ES, Gilfillan KL. Effects of isosorbide mononitrate and AII inhibition on pulse wave reflection in hypertension. *Hypertension*. 2003;41(2):297-301.

# Seguimento Muito Tardio de Pacientes após Intervenção Coronária Percutânea com Suporte Vascular Bioabsorvível Eluidor de Everolimus

*Long-Term Follow-Up of Patients after Percutaneous Coronary Intervention with Everolimus-Eluting Bioresorbable Vascular Scaffold*

Rafael Alexandre Meneguz-Moreno, José de Ribamar Costa Junior, Freddy Antônio Britto Moscoso, Rodolfo Staico, Luiz Fernando Leite Tanajura, Marinella Patrizia Centemero, Auréa Jacob Chaves, Andrea Claudia Leão de Sousa Abizaid, Amanda Guerra de Moraes Rego e Sousa, Alexandre Antonio Cunha Abizaid

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP - Brasil

## Resumo

**Fundamento:** Os suportes vasculares bioabsorvíveis (SVB) foram desenvolvidos com o intuito de melhorar os resultados da intervenção coronária percutânea a longo prazo, restabelecendo-se a vasomotricidade.

**Objetivos:** Reportar o seguimento muito tardio do implante do SVB eluidor de everolimus Absorb® (Abbot Vascular, Santa Clara, EUA) em nosso centro.

**Métodos:** Estudo observacional, retrospectivo, em um único centro brasileiro, que incluiu 49 pacientes submetidos ao implante do SVB Absorb® entre agosto/2011 e outubro/2013. Foram analisados os desfechos de segurança e eficácia na fase hospitalar e bastante tardia (> 2 anos).

**Resultados:** Todos os 49 pacientes completaram um seguimento mínimo de 2,5 anos, sendo o máximo de 4,6 anos. A média de idade foi  $56,8 \pm 7,6$  anos, sendo 71,4% da população estudada do sexo masculino e 26,5% composta por diabéticos. Considerando a apresentação clínica, a grande maioria (94%) tinha angina estável ou isquemia silenciosa. Obteve-se sucesso do dispositivo em 100% dos casos e do procedimento, em 96%. A taxa de eventos cardiovasculares maiores foi de 4% aos 30 dias, de 8,2% em 1 ano, e de 12,2% em 2 anos, sem mais eventos até 4,6 anos. Houve 2 casos de trombose (1 subaguda e 1 tardia) até o último seguimento.

**Conclusões:** Nesta análise preliminar, o uso do SVB Absorb® mostrou-se seguro e eficaz no seguimento bastante tardio. Faz-se necessário estabelecer o perfil de eficácia e segurança destes dispositivos em cenários de maior complexidade. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(2):109-115)

**Palavras-chave:** Intervenção Coronária Percutânea; Implantes Absorvíveis / utilização; Doença Arterial Coronariana; Everolimo; Evolução Clínica.

## Abstract

**Background:** Bioresorbable vascular scaffolds (BVS) were developed to improve the long-term results of percutaneous coronary intervention, restoring vasomotion.

**Objectives:** To report very late follow-up of everolimus-eluting Absorb BVS (Abbott Vascular, Santa Clara, USA) in our center.

**Methods:** Observational retrospective study, in a single Brazilian center, from August 2011 to October 2013, including 49 patients submitted to Absorb BVS implantation. Safety and efficacy outcomes were analyzed in the in-hospital and very late follow-up phases (> 2 years).

**Results:** All 49 patients underwent a minimum follow-up of 2.5 years and a maximum of 4.6 years. Mean age was  $56.8 \pm 7.6$  years, 71.4% of the patients were men, and 26.5% were diabetic. Regarding clinical presentation, the majority (94%) had stable angina or silent ischemia. Device success was achieved in 100% of cases with 96% overall procedure success rate. Major adverse cardiovascular events rate was 4% at 30 days, 8.2% at 1 year, and 12.2% at 2 years, and there were no more events until 4.6 years. There were 2 cases of thrombosis (1 subacute and 1 late).

**Conclusions:** In this preliminary analysis, Absorb BVS showed to be a safe and effective device in the very late follow-up. Establishing the efficacy and safety profiles of these devices in more complex scenarios is necessary. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(2):109-115)

**Keywords:** Percutaneous Coronary Intervention; Absorbable Implants / utilization; Everolimus; Coronary Artery Disease; Clinical Evolution.

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

Correspondência: Rafael Alexandre Meneguz Moreno •

Av. Onze de Junho, 99 Apto 113 A. CEP 04041-050, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: rafael.meneguz@yahoo.com.br

Artigo recebido em 13/05/16, revisado em 28/09/16, aceito em 24/10/16.

DOI: 10.5935/abc.20160202

### Introdução

Na era dos *stents* eluidores de fármacos (*stents* farmacológicos - SF), a estratégia de intervenção coronária percutânea (ICP) melhorou os desfechos clínicos de forma significativa, com o efeito de redução da proliferação neointimal excessiva por meio da adição de agentes antiproliferativos. Entretanto, a presença permanente de dispositivos metálicos e polímeros duráveis intracoronários pode em alguns casos retardar a cicatrização natural dos vasos, resultando em resposta inflamatória constante e desfechos clínicos desfavoráveis.<sup>1-3</sup>

Dessa forma, os suportes vasculares bioabsorvíveis (SVB) surgiram como uma alternativa a essas próteses permanentes, já que poderiam manter as propriedades mecânicas dos SF metálicos nos primeiros meses, e em seguida serem reabsorvidos completamente, eliminando os possíveis efeitos adversos de sua presença nas coronárias.

Recentemente desenvolvido, o SVB Absorb® (Abbot Vascular, Santa Clara, EUA) visa realizar as premissas acima, mantendo o perfil de eficácia dos SF metálicos de última geração. Esse dispositivo foi avaliado em humanos pela primeira vez no ensaio clínico ABSORB (coortes A e B), com resultados promissores.<sup>4-6</sup>

Baseado nesses resultados, o estudo multicêntrico de braço único ABSORB EXTEND foi iniciado e conduzido em 56 centros de diversos países com o objetivo inicial de incluir em torno de 800 pacientes e de acessar a segurança e o desempenho do SVB Absorb® em uma população maior e mais diversificada, em comparação aos estudos iniciais, com lesões mais complexas.<sup>7</sup>

A presente análise reporta a experiência do seguimento muito tardio (>2 anos) dos primeiros pacientes submetidos ao implante do Absorb® em nosso país, como parte do registro multicêntrico ABSORB EXTEND.

### Métodos

#### Desenho do estudo e população-alvo

O presente estudo incluiu os pacientes tratados com o SVB Absorb entre agosto/2011 e outubro/2013, em um centro cardiológico terciário no Brasil, e que foram incluídos no estudo internacional, multicêntrico e de braço único ABSORB EXTEND, fazendo parte dos primeiros 512 pacientes recrutados em até 56 centros na Europa, Austrália, Nova Zelândia, Japão, Hong Kong, Malásia, Singapura, América Latina e Canadá.

É interessante observar que a participação no registro EXTEND marca o início da experiência nacional com essa nova tecnologia. Esse estudo foi custeado pela empresa Abbot Vascular, Santa Clara, EUA. O Comitê de Ética em Pesquisa da nossa instituição aprovou o protocolo e todos os pacientes assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

#### Critérios de inclusão/exclusão

Foram incluídos no estudo pacientes com idade  $\geq$  18 anos, evidência de isquemia miocárdica, i.e., angina estável ou instável, isquemia silenciosa, prova funcional ou

alterações transitórias em eletrocardiograma de 12 derivações compatíveis com isquemia.

Os pacientes possuíam até duas lesões *de novo* passíveis de tratamento percutâneo, cada uma localizada em vasos epicárdicos nativos separados; as lesões deveriam estar localizadas em um vaso coronário nativo cujo diâmetro do vaso-alvo era  $\geq$  2,0 mm e  $\leq$  3,3 mm e cuja extensão da lesão-alvo era  $\leq$  28 mm, ambas avaliadas por angiografia coronária quantitativa (ACQ) *on-line* ou ultrassom intracoronário (USIC); as lesões-alvo deveriam estar localizadas em uma artéria ou ramo de calibre significativo e com estenose visualmente estimada  $\geq$  50% e  $<$  100%, e com um fluxo TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*)  $\geq$  1; a ICP prévia em vasos não-alvo era permitida, caso realizada após um período  $\geq$  30 dias ou se planejada para 6 meses após o procedimento índice; ICP em lesões no vaso-alvo eram permitidas se realizadas  $>$  6 meses previamente ou planejada para 6 meses após o procedimento índice.

Foram excluídos do estudo pacientes com: infarto agudo do miocárdio (IAM) prévio até 3 dias antes do procedimento índice; arritmias com instabilidade hemodinâmica; fração de ejeção do ventrículo esquerdo  $<$  30%; insuficiência renal crônica; lesões em tronco de coronária esquerda; lesões localizadas em enxertos arteriais ou venosos; re-estenose *intra-stent*; lesões envolvendo bifurcação; oclusão total (fluxo TIMI 0) e calcificação importante ou excessiva tortuosidade.

#### Dispositivo

O dispositivo empregado foi o SVB Absorb: o mesmo utilizado no estudo ABSORB coorte B, já previamente descrito.<sup>8,9</sup> O Absorb tem a plataforma composta por polímero de ácido poli-L-lático (PLLA), fármaco antiproliferativo everolimus (*Novartis Pharmaceuticals Corporation*, Basel, Suíça), e uma matriz de ácido poli-D, L-lático (PDLLA), em uma relação 1:1, formando uma matriz amorfa recoberta contendo 100 $\mu$  everolimus/cm<sup>2</sup>. Ambos PLLA e PDLLA são metabolizados e absorvidos pelo organismo. É esperado que o PDLLA seja totalmente reabsorvido pelas artérias em 9 meses e o PLLA em aproximadamente 36 meses. Durante o processo de absorção, as cadeias envolvendo PLLA e PDLLA são hidrolisadas, e o último produto dessa reação é o ácido lático, biologicamente metabolizado via Ciclo de Krebs.<sup>5</sup>

No momento da inclusão dos pacientes neste estudo, os dispositivos Absorb estavam disponíveis em apenas dois diâmetros (2,5 e 3,0 mm) e dois comprimentos (18 e 28 mm).

#### Procedimento

Todos os procedimentos foram realizados de forma eletiva, de acordo com as diretrizes atuais. As lesões foram tratadas com técnicas habituais de intervenção, que incluíam pré-dilatação obrigatória com balão mais curto e com diâmetro 0,5 mm menor do que o dispositivo utilizado, e a pressão de liberação do Absorb nunca deveria exceder a referência nominal máxima do fabricante.

A pós-dilatação foi sujeita à necessidade e à avaliação do operador, e quando realizada, era por meio de balões não complacentes, dentro dos limites de expansão do SVB (balões de pós dilatação não deveriam exceder em 0,5 mm o diâmetro nominal do SVB implantado).

A terapia antiplaquetária dupla pré-procedimento foi constituída por uma dose de ataque de ácido acetilsalicílico de 300 mg e de clopidogrel 300 mg, pelo menos 24 horas antes do procedimento, ou 600 mg se < 24 horas. Após a intervenção, o ácido acetilsalicílico foi prescrito indefinidamente e o clopidogrel 75 mg/dia foi mantido por um mínimo de 6 meses.

#### Angiografia coronária quantitativa e ultrassom intracoronário

Os limites recomendados do diâmetro do vaso-alvo foram estabelecidos por meio da ACQ *on-line* nos parâmetros de diâmetro máximo luminal (Dmax) distal e proximal, referindo-se ao diâmetro luminal máximo avaliado na porção distal e proximal do segmento-alvo a ser revestido pelo SVB ou através doUSIC. A sobreposição dos SVB era permitida em lesões > 22 mm e ≤ 28 mm, com um limite recomendado de 1 a 4 mm.

#### Seguimento

O seguimento clínico, por consulta ambulatorial ou contato telefônico, era obrigatório aos 30 dias ( $\pm 7$  dias), 6 meses ( $\pm 14$  dias) e um, dois e três anos ( $\pm 28$  dias), seguindo o protocolo do estudo ABSORB EXTEND. A partir disso, seguiria a rotina de retorno do serviço. Nessa amostra, o seguimento mínimo foi de 2,5 anos. Todos os eventos adversos e sintomas, como angina, detalhes de ICP subsequentes, assim como uso e mudanças nas medicações, foram coletados nesse período. Os pacientes não foram submetidos a nova coronariografia protocolar, sendo somente reestudados em caso de indicação clínica, por sintomas ou evidência de isquemia.

#### Desfechos do estudo

Todos os desfechos foram adjudicados por um comitê clínico de eventos independente de acordo com definições protocoladas pelas definições do *Academic Research Consortium* (ARC).<sup>10</sup>

O sucesso clínico foi composto de sucesso do dispositivo (analisado de acordo com a lesão-alvo) e sucesso do procedimento (analisado em cada paciente). Incluiu ainda trombose de *stent* (TS), morte de origem cardiovascular, IAM (relacionado ou não ao vaso-alvo) e taxa de revascularização (revascularização de lesão-alvo ou de vaso-alvo, ou revascularização total). As taxas de desfecho combinado, considerando eventos cardiovasculares adversos maiores (ECAM) dirigidos por isquemia (DI) (ECAM-DI), falência de vaso-alvo-DI (FVA-DI), revascularização de vaso-alvo DI e revascularização de lesão-alvo DI (RLA-DI), também foram analisadas.

O sucesso do dispositivo foi definido como liberação com sucesso do mesmo na lesão-alvo e retirada com sucesso do sistema de entrega do SVB, com uma estenose residual < 50% avaliada por ACQ (ou estimativa visual em caso de ACQ não disponível).

O sucesso do procedimento foi definido como o sucesso do dispositivo sem a ocorrência de ECAM-DI durante a internação hospitalar com um máximo de 7 dias após o procedimento. Em caso de duas lesões, ambas deveriam atingir os critérios de sucesso.

Morte de origem cardíaca foi definida como qualquer óbito relacionado a causa cardíaca, i.e., IAM, síndrome de baixo débito e arritmia fatal. Óbito não testemunhado e óbito de causa desconhecida foram classificados como óbito de origem cardíaca. Isso incluiu os óbitos relacionados ao procedimento.

A classificação de IAM e os critérios diagnósticos foram definidos de acordo com protocolo pré-estabelecido:<sup>11</sup> IAM com onda Q caracterizou-se pelo desenvolvimento de uma nova onda Q patológica; IAM sem onda Q foi definido como elevação de níveis de creatinofosfoquinase (CK)  $\geq 2$  vezes o limite superior da normalidade com aumento concomitante de CK-MB na ausência de novas ondas Q patológicas.

Os eventos de revascularização foram definidos como:

- ECAM-DI: composto de óbito de origem cardíaca, IAM com e sem onda Q, revascularização de lesão-alvo por ICP ou cirurgia de revascularização miocárdica (CRM);

- FVA-DI: composto de óbito de origem cardíaca, IAM com e sem onda Q, revascularização de vaso-alvo por ICP ou CRM;

- RLA-DI: definido por qualquer nova ICP da lesão-alvo, seja de forma percutânea ou por CRM no vaso-alvo com isquemia funcional positiva, sintomas isquêmicos ou angiografia evidenciando diâmetro luminal de estenose  $\geq 50\%$  por ACQ ou revascularização de uma lesão-alvo com diâmetro  $\geq 70\%$  por ACQ sem sintomas isquêmicos ou prova funcional.

A TS foi categorizada como aguda (< 1 dia), subaguda (1-30 dias) e tardia (> 30 dias e < 1 ano) e muito tardia (>1 ano) e foi definida de acordo com as diretrizes ARC:<sup>10</sup> definitiva (síndrome coronária aguda e confirmação patológica ou angiográfica de trombose do SVB) ou provável (morte sem causa definida  $\leq 30$  dias ou IAM relacionado ao vaso-alvo sem confirmação angiográfica).

#### Análise estatística

As variáveis contínuas com distribuição normal foram descritas como média e desvio padrão. As variáveis categóricas foram descritas como números absolutos e percentuais. Para a tabulação dos dados, foi utilizado o programa SPSS (*Statistical Package for the Social Science*, Chicago, EUA) versão 19.

#### Resultados

O presente estudo representa a análise dos 49 pacientes (53 lesões/57 SVB) incluídos no estudo ABSORB EXTEND e submetidos a ICP com o SVB Absorb em um centro cardiológico terciário do Brasil. O seguimento clínico de 1 ano foi obtido em 100% dos casos e de 2 anos, em 97,9% dos pacientes. A média do seguimento foi de  $3,59 \pm 0,72$  anos (2,5-4,6 anos).

A Tabela 1 demonstra as características demográficas e clínicas da população estudada. A média de idade foi de  $56,8 \pm 7,6$  anos, sendo a maioria do sexo masculino (71,4%), e mais de um quarto da população estudada (26,5%) era composta por diabéticos. Além disso, apenas 6,1% dos pacientes tinham mais de uma lesão-alvo e 6,1% dos pacientes tiveram como clínica de apresentação o quadro de síndrome coronariana aguda, sendo que, na maior parte dos casos, a apresentação clínica era de angina estável (55,1%) ou isquemia silenciosa

**Tabela 1 – Características demográficas e clínicas**

	SVB ABSORB® (n = 49)
Idade (anos), média	56,8 ± 7,6
Sexo masculino, n (%)	35 (71,4)
Diabetes, n (%)	13 (26,5)
Diabetes mellitus insulino-dependente, n (%)	5 (10,2%)
Hipertensão arterial, n (%)	39 (79,6)
Dislipidemia, n (%)	38 (77,6)
Tabagismo, n (%)	30 (6,1)
Insuficiência renal (CICr < 60 mL.min), n (%)	0
Doença vascular periférica, n (%)	4 (8,1)
IAM prévio, n (%)	30 (61,2)
ICP prévia, n (%)	30 (6,1)
RMC prévia, n (%)	2 (4,1)
Apresentação clínica, n (%)	
Angina estável	27 (55,1)
SCASSST	3 (6,1)
Isquemia silenciosa	19 (38,8)

*CICr: clearance de creatinina; IAM: infarto agudo do miocárdio; ICP: intervenção coronária percutânea; RMC: revascularização miocárdica cirúrgica; SCASSST: síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST.*

(38,8%). Não houve casos de IAM com supra desnivelamento do segmento ST ou IAM recente.

A Tabela 2 ilustra as características angiográficas das lesões tratadas e do procedimento. A maioria das lesões tratadas era na artéria descendente anterior (46,9%), seguido da coronária direita (32,6%) e da circunflexa (26,5%). O grau médio de estenose foi de 76,0 ± 8,5%. As lesões, acessadas pelo ACQ *on-line* ouUSIC, tinham uma média de diâmetro de 2,92 ± 0,28 mm (variação de 2,2-3,5 mm) e uma média de extensão de 15,98 ± 5,55 mm (variação de 7-28 mm).

O sucesso do dispositivo foi de 100% e o sucesso do procedimento foi de 96% (47/49) dentre os 49 pacientes submetidos a ICP com o Absorb. Dois pacientes (4%) apresentaram IAM periprocedimento no período intra-hospitalar.

A Tabela 3 apresenta os dados de desfechos clínicos em 30 dias, 1 ano e o seguimento muito tardio dos pacientes. Aos 30 dias, a taxa de ECAM foi de 4% devido à taxa de IAM periprocedimento. A taxa de mortalidade de origem cardíaca, revascularização de vaso-alvo e revascularização de vaso-não-alvo foi de 0%.

Em 1 ano, a taxa de ECAM foi de 8,2% devido a um óbito de origem cardíaca e à necessidade de revascularização de vaso-alvo por ICP em um paciente (mas não da lesão-alvo), e a taxa de IAM global foi mantida em 0%. Aos 2 anos, a taxa de ECAM foi de 12,2% devido a um evento de IAM não-Q relacionado ao vaso-alvo e um evento de re-estenose intra-stent com necessidade de revascularização de lesão-alvo. Dos

**Tabela 2 – Características angiográficas e do procedimento**

	SVB ABSORB® (n = 49)
<b>Vaso-Alvo, n (%)</b>	
Descendente anterior	23 (46,9)
Coronária direita	16 (32,6)
Circunflexa	13 (26,5)
Multiarteriais	6 (12,2)
Diâmetro da lesão, mm	2,92 ± 0,28
Comprimento da lesão, mm	15,98 ± 5,55
Grau de estenose médio, (%)	76,0 ± 8,5
<b>Número de lesões-alvo, n (%)</b>	
Uma	39 (93,9)
Duas	3 (6,1)
Pré-dilatação, n (%)	49 (100)
Pós-dilatação, n (%)	46 (93,8)
Sucesso angiográfico, n (%)	49 (100)
Sucesso do dispositivo, n (%)	49 (100)
Sucesso do procedimento, n (%)	47 (95,9)

2 anos até o presente momento, não houve mais nenhum evento de origem cardiovascular ou cerebrovascular, e a taxa de ECAM acumulada manteve-se em 12,2% entre os pacientes com seguimento até quase 5 anos.

Com relação a trombose do dispositivo, com base nos critérios ARC, houve apenas 1 caso de trombose subaguda definitiva 13 dias após o implante, tendo o paciente sido submetido a procedimento cirúrgico vascular de urgência, reestudo angiográfico e tentativa de recanalização sem sucesso, e 1 caso de trombose tardia provável 34 dias após ICP (episódio de morte súbita). A partir de 1 ano, não houve nenhum caso adicional de trombose.

## Discussão

Nesta experiência inicial, de centro único, o SVB Absorb apresentou bom desempenho no longo prazo, com uma taxa muito baixa de falência de vaso-alvo.

Nos últimos 3 anos, mais de 60.000 pacientes foram tratados em todo o mundo com o Absorb, apesar da ausência de um estudo randomizado robusto comparando-o com os contemporâneos *stents* farmacológicos.<sup>12</sup>

A avaliação do SVB Absorb iniciou-se com os estudos coortes A e B do ensaio clínico ABSORB.<sup>13,14</sup> Após mudanças no desenho e estrutura do dispositivo, a versão atual dos dispositivos começou a ser utilizada na coorte B, que envolveu 101 pacientes e apresentou uma perda luminal tardia em 1 ano de 0,27 mm, e o seguimento de 2 anos evidenciou uma taxa de ECAM de 6,8% e nenhum evento de trombose do dispositivo.<sup>5,15</sup> Aos 5 anos, as estruturas do Absorb não eram mais discerníveis à tomografia óptica ou aoUSIC e a taxa de ECAM foi de 11%, sem evidências de trombose.<sup>16</sup>

Tabela 3 - Desfechos clínicos em seguimento precoce, a médio prazo e muito tardio

	30 dias n = 49	12 meses n = 49	24 meses n = 48	36 meses n = 30	48 meses n = 16
ECAM, n (%)	2 (4)	4 (8,2)	6 (12,2)	6 (12,2)	6 (12,2)
Mortalidade global, n (%)	0	1 (2)	1 (2)	1 (2)	1 (2)
Morte cardíaca, n (%)	0	1 (2)	1 (2)	1 (2)	1 (2)
<b>IAM, n (%)</b>					
IAM Q	0	0	0	0	0
IAM não-Q	0	0	1 (2)	1 (2)	1 (2)
IAM periprocedimento, n (%)	2 (4)	-	-	-	-
Revascularização de vaso-alvo-DI, n (%)	0	1 (2)	1 (2)	1 (2)	1 (2)
Revascularização de lesão-alvo-DI, n (%)	0	0	1 (2)	1 (2)	1 (2)
RM não relacionada a vaso- ou lesão-alvo-DI, n (%)	0	0	1 (2)	2 (4)	2 (4)
<b>Trombose do dispositivo, n (%)</b>					
Aguda	0	-	-	-	-
Subaguda	1	-	-	-	-
Tardia	-	1	-	-	-
Muito tardia	-	-	0	0	0
AVC, n (%)	0	0	0	0	0

ECAM: eventos cardiovasculares adversos maiores; IAM: infarto agudo do miocárdio; RM: revascularização miocárdica; AVC: acidente vascular cerebral.

A análise inicial dos primeiros 512 pacientes recrutados no registro do estudo ABSORB EXTEND, em um seguimento de 1 ano, confirma a eficácia do SVB Absorb com uma ocorrência muito baixa de ECAM-DI (4,8%), FVA-DI (4,4%) e trombose do dispositivo (0,8%).<sup>7</sup> Aos 3 anos, com um total de 250 pacientes, houve uma taxa de 9,3% de ECAM, 10,1% de FVA-DI e 1,2% de trombose.<sup>17</sup>

Em nosso estudo, a taxa de ECAM foi equivalente em um seguimento muito tardio, com ausência de eventos a partir dos 2 anos, o que corrobora a teoria de que o principal benefício dos SVB se dá a longo prazo, tanto na baixa taxa de eventos quanto na possibilidade de nova revascularização e avaliação do SVB por métodos de imagem não invasivos.

No contexto de comparação de resultados com *stents* farmacológicos metálicos, ainda não há estudos com resultados publicados de seguimento a longo prazo. Em uma recente meta-análise englobando os últimos 4 estudos randomizados comparando o SVB Absorb com o *stent* metálico farmacológico eluidor de everolimus Xience® (Abbot Vascular, Santa Clara, EUA), o ABSORB II,<sup>18</sup> ABSORB III,<sup>19</sup> ABSORB Japão<sup>20</sup> e ABSORB China,<sup>21</sup> as taxas relativas de desfechos combinados ao final de 1 ano não diferiram entre os grupos Absorb e Xience (11,9% vs. 10,6%, respectivamente,  $p=0,38$ ). IAM do vaso-alvo foi significativamente maior no grupo Absorb em comparação com o grupo Xience (5,1% vs. 3,3%, respectivamente,  $p=0,04$ ), em parte devido a IAM periprocedimento e em parte devido a TS (definitiva ou provável) maior com Absorb (1,3% vs. 0,6%, respectivamente,  $p=0,08$ ). Os resultados foram similares após análise multivariada ajustada para características basais e foram consistentes mesmo na análise da maioria dos subgrupos.<sup>22</sup>

O estudo EVERBIO-II (*Comparison of Everolimus- and Biolimus-Eluting Stents With Everolimus-Eluting Bioresorbable Vascular Scaffold Stents II*) foi um estudo de um único centro, envolvendo 240 pacientes randomizados numa proporção 1:1:1 para SF eluidor de everolimus, SF eluidor de biolimus ou SVB (Absorb). Em um seguimento de 2 anos, a taxa de ECAM relacionado ao dispositivo foi de 13% no grupo SF (everolimus e biolimus) vs. 21% no grupo Absorb ( $p=0,12$ ), e a taxa de ECAM relacionada foi de 32% vs. 35%, respectivamente ( $p=0,67$ ), com apenas 1 evento de TS no grupo Absorb e nenhum no grupo dos SF ( $p=0,33$ ). Dessa forma, os SF mais uma vez foram considerados não inferiores ao SVB.<sup>23,24</sup>

Com relação a outros SVB, o único com seguimento tardio é o DESolve® NX (Elixir Medical Corporation, Sunnyvale, EUA), com resultados publicados recentemente. Ao final de 2 anos, a taxa de ECAM desse novo dispositivo foi de 7,4%, sendo a taxa de óbito de origem cardíaca isolado 2,5% e a de IAM 0,8%, revascularização de lesão-alvo 4,1% e falha de lesão-alvo de 7,4%. Além disso, a taxa de trombose foi mínima (0,8%).<sup>25</sup>

Tamburino et al., através de uma análise estatística complexa, avaliaram o banco de dados do registro GHOST-EU (*Gauging coronary Healing with bioResorbable Scaffolding plaTforms in EUrope*), constando 1.189 pacientes tratados no mundo real com o SVB Absorb na Europa e 5.034 pacientes tratados com o *stent* metálico farmacológico eluidor de everolimus Xience, provindo do registro XIENCE V dos EUA. Após análise do escore de propensão, foram identificados 905 pares de pacientes com características semelhantes. No total de 1.810 pacientes, não houve diferença entre os grupos Absorb e Xience em relação ao risco de ECAM em 1 ano (5,8%

vs. 7,6%, respectivamente,  $p=0,12$ ). Morte de origem cardíaca foi menos provável de ocorrer no grupo Absorb (0,7% vs. 1,9%,  $p=0,03$ ) e houve uma tendência de redução de IAM no grupo Absorb em relação ao grupo Xience (2,4% vs. 4,0%,  $p=0,07$ ). Ademais, não houve diferenças na revascularização de vaso-alvo (4,6% vs. 3,5%,  $p=0,22$ ) e trombose definitiva ou provável (1,8% vs. 1,1%) entre os grupos Absorb e Xience, respectivamente.<sup>26</sup> Na maioria dos estudos, os casos de TS ocorreram no período mais imediato após procedimento (<30 dias), sendo raros os casos após o sexto mês, como observado na coorte relatada.

### Limitações

Este foi um estudo retrospectivo e observacional, tendo, portanto, limitações óbvias. A amostra de pacientes é pequena, e de baixa complexidade clínica e anatômica, seguindo o protocolo do estudo ABSORB EXTEND.

### Conclusões

Nesta casuística, o implante do SVB Absorb® associou-se a uma baixa incidência de eventos adversos, sobretudo no mais longo prazo (>2 anos). Entretanto, estudos com um maior número de pacientes e em cenários mais complexos são necessários para confirmar essas observações preliminares.

### Referências

1. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, Abrecht L, Vaina S, Morger C, et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet*. 2007;369(9562):667-78.
2. Finn AV, Joner M, Nakazawa G, Kolodgie F, Newell J, John MC, et al. Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialization. *Circulation*. 2007;115(18):2435-41.
3. Kotani J, Awata M, Nanto S, Uematsu M, Oshima F, Minamiguchi H, et al. Incomplete neointimal coverage of sirolimus-eluting stents: angioscopic findings. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(10):2108-11.
4. Ormiston JA, Serruys PW, Regar E, Dudek D, Thuesen L, Webster MW, et al. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system for patients with single de-novo coronary artery lesions (ABSORB): a prospective open-label trial. *Lancet*. 2008;371(9616):899-907.
5. Serruys PW, Onuma Y, Ormiston JA, de Bruyne B, Regar E, Dudek D, et al. Evaluation of the second generation of a bioresorbable everolimus drug-eluting vascular scaffold for treatment of de novo coronary artery stenosis: six-month clinical and imaging outcomes. *Circulation*. 2010;122(22):2301-12.
6. Onuma Y, Serruys PW, Gomez J, de Bruyne B, Dudek D, Thuesen L, et al. Comparison of in vivo acute stent recoil between the bioresorbable everolimus-eluting coronary scaffolds (revision 1.0 and 1.1) and the metallic everolimus-eluting stent. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2011;78(1):3-12.
7. Abizaid A, Ribamar Costa J Jr, Bartorelli AL, Whitbourn R, van Geuns RJ, Chevalier B, et al; ABSORB EXTEND investigators. The ABSORB EXTEND study: preliminary report of the twelve-month clinical outcomes in the first 512 patients enrolled. *EuroIntervention*. 2015;10(12):1396-401.
8. Oberhauser JP, Hossainy S, Rapoza RJ. Design principles and performance of bioresorbable polymeric vascular scaffolds. *EuroIntervention*. 2009;5 Suppl F:F15-22.
9. Okamura T, Garg S, Gutierrez-Chico JL, Shin ES, Onuma Y, Garcia-Garcia HM, et al. In vivo evaluation of stent strut distribution patterns in the bioabsorbable everolimus-eluting device: an OCT ad hoc analysis of the revision 1.0 and revision 1.1 stent design in the ABSORB clinical trial. *EuroIntervention*. 2010;5(8):932-8.
10. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, et al; Academic Research Consortium. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*. 2007;115(17):2344-51.
11. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33(20):2551-67.
12. Abizaid A, Costa JR Jr, Gibson CM. Bioresorbable vascular scaffolds in daily clinical practice: is the essential really invisible to the eyes? *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(8):802-4.
13. Dudek D, Onuma Y, Ormiston JA, Thuesen L, Miquel-Hebert K, Serruys PW. Four-year clinical follow-up of the ABSORB everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold in patients with de novo coronary artery disease: the ABSORB trial. *EuroIntervention*. 2012;7(9):1060-1.
14. Onuma Y, Dudek D, Thuesen L, Webster M, Nieman K, Garcia-Garcia HM, et al. Five-year clinical and functional multislice computed tomography angiographic results after coronary implantation of the fully resorbable polymeric everolimus-eluting scaffold in patients with de novo coronary artery disease: the ABSORB cohort A trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6(10):999-1009.
15. Ormiston JA, Serruys PW, Onuma Y, van Geuns RJ, de Bruyne B, Dudek D, et al. First serial assessment at 6 months and 2 years of the second generation of absorb everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold: a multi-imaging modality study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5(5):620-32.
16. Serruys PW, Ormiston J, van Geuns RJ, de Bruyne B, Dudek D, Christiansen E, et al. A polylactide bioresorbable scaffold eluting everolimus for treatment of coronary stenosis: 5-year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2016;67(7):766-76.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Meneguz-Moreno RA, Costa Junior JR, Staico R, Tanajura LFL, Centemero MP; Obtenção de dados: Meneguz-Moreno RA, Moscoso FAB; Análise e interpretação dos dados: Meneguz-Moreno RA, Costa Junior JR, Moscoso FAB, Staico R, Centemero MP, Chaves AJ, Abizaid ACLS; Análise estatística: Moscoso FAB; Obtenção de financiamento: Abizaid AAC; Redação do manuscrito: Meneguz-Moreno RA, Costa Junior JR, Chaves AJ; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Staico R, Tanajura LFL, Abizaid ACLS, Rego e Sousa AGM, Abizaid AAC.

### Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela Abbot Vascular.

### Vinculação acadêmica

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

17. Smits PC. ABSORB EXTEND: BVS Safe Out to 3 Years. In: *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics*, Washington, DC, September 13-17; 2014. [Internet]. [Accessed in 2016 Dec 15]. Available from: <http://www.practiceupdate.com/conference/145/2>
18. Serruys PW, Chevalier B, Dudek D, Cequier A, Carrie D, Iniguez A, et al. A bioresorbable everolimus-eluting scaffold versus a metallic everolimus-eluting stent for ischaemic heart disease caused by de-novo native coronary artery lesions (ABSORB II): an interim 1-year analysis of clinical and procedural secondary outcomes from a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9962):43-54.
19. Ellis SG, Kereiakes DJ, Metzger DC, Caputo RP, Rizik DG, Teirstein PS, et al; ABSORB III Investigators. Everolimus-eluting bioresorbable scaffolds for coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2015;373(20):1905-15.
20. Kimura T, Kozuma K, Tanabe K, Nakamura S, Yamane M, Muramatsu T, et al. A randomized trial evaluating everolimus-eluting Absorb bioresorbable scaffolds vs. everolimus-eluting metallic stents in patients with coronary artery disease: ABSORB Japan. *Eur Heart J*. 2015;36(47):3332-42.
21. Gao R, Yang Y, Han Y, Huo Y, Chen J, Yu B, et al. Bioresorbable vascular scaffolds versus metallic stents in patients with coronary artery disease: ABSORB China trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(21):2298-309.
22. Stone GW, Gao R, Kimura T, Kereiakes DJ, Ellis SG, Onuma Y, et al. 1-year outcomes with the Absorb bioresorbable scaffold in patients with coronary artery disease: a patient-level, pooled meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10025):1277-89.
23. Puricel S, Arroyo D, Corpataux N, Baeriswyl G, Lehmann S, Kallinikou Z, et al. Comparison of everolimus- and biolimus-eluting coronary stents with everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(8):791-801.
24. Puricel S, Arroyo D, Corpataux N, Baeriswyl G, Lehmann S, Kallinikou Z, et al. Comparison of everolimus- and biolimus-eluting coronary stents with everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds: 2-year outcomes of the EVERBIO II Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(8):79-81.
25. Abizaid A, Costa RA, Schofer J, Ormiston J, Maeng M, Witzenbichler B, et al. Serial multimodality imaging and 2-year clinical outcomes of the Novel DESolve Novolimus-Eluting Bioresorbable Coronary Scaffold System for the Treatment of Single De Novo Coronary Lesions. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(6):565-74.
26. Tamburino C, Capranzano P, Gori T, Latib A, Lesiak M, Nef H, et al. 1-year outcomes of everolimus-eluting bioresorbable scaffolds versus everolimus-eluting stents: a propensity-matched comparison of the GHOST-EU and XIENCE V USA Registries. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(5):440-9.

## Tratamento com Resveratrol Normaliza a Função Endotelial e a Pressão Arterial em Ratas Ovariectomizadas

*Resveratrol Treatment Normalizes the Endothelial Function and Blood Pressure in Ovariectomized Rats*

Victor Fabricio, Jorge Camargo Oishi, Bruna Gabriele Biffe, Leandro Dias Gonçalves Ruffoni, Karina Ana da Silva, Keico Okino Nonaka, Gerson Jhonatan Rodrigues

Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), São Carlos, SP – Brasil

### Resumo

**Fundamentos:** Apesar de se saber que o resveratrol apresenta efeitos sobre a pressão arterial e os vasos sanguíneos, e que os fitoestrógenos podem melhorar o relaxamento/vasodilatação dependente do endotélio, não há relatos do efeito direto do resveratrol sobre a pressão arterial e a função endotelial em animais com deficiência de estrógeno (mimetizando a pressão arterial aumentada pós-menopausa).

**Objetivo:** Verificar o efeito de dois diferentes períodos de tratamento preventivo com resveratrol sobre a pressão arterial e a função endotelial em ratas adultas jovens ovariectomizadas.

**Métodos:** Foram utilizadas ratas Wistar com 3 meses de idade, distribuídas em 6 grupos: grupos intactas com 60 ou 90 dias, grupos ovariectomizadas com 60 ou 90 dias, grupos ovariectomizadas e tratadas com resveratrol na dose de 10mg/kg de massa corporal por dia, durante 60 ou 90 dias, sendo o número de dias em cada grupo relativo à duração do período experimental. Foi realizado um estudo de reatividade vascular em anéis da aorta abdominal, mensurada a pressão arterial sistólica e quantificada a concentração sérica de óxido nítrico (NO).

**Resultados:** A ovariectomia induziu aumento da pressão arterial 60 e 90 dias após a cirurgia, enquanto a função endotelial decaiu apenas após 90 dias, e não houve diferença na concentração de NO entre os grupos. Apenas o tratamento prolongado com resveratrol (90 dias) foi capaz de melhorar a função endotelial e normalizar a pressão arterial.

**Conclusão:** Nossos resultados sugerem que o tratamento por 90 dias com resveratrol é capaz de melhorar a função endotelial e diminuir a pressão sanguínea em ratas ovariectomizadas. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(2):116-121)

**Palavras-chave:** Pressão Arterial; Ratos Wistar; Resveratrol; Fitoestrógenos; Ovariectomia; Endotélio Vascular.

### Abstract

**Background:** Despite knowing that resveratrol has effects on blood vessels, blood pressure and that phytoestrogens can also improve the endothelium-dependent relaxation/vasodilation, there are no reports of resveratrol's direct effect on the endothelial function and blood pressure of animals with estrogen deficit (mimicking post-menopausal increased blood pressure).

**Objective:** To verify the effect of two different periods of preventive treatment with resveratrol on blood pressure and endothelial function in ovariectomized young adult rats.

**Methods:** 3-month old female Wistar rats were used and distributed in 6 groups: intact groups with 60 or 90 days, ovariectomized groups with 60 or 90 days, and ovariectomized treated with resveratrol (10 mg/kg of body weight per day) for 60 or 90 days. The number of days in each group corresponds to the duration of the experimental period. Vascular reactivity study was performed in abdominal aortic rings, systolic blood pressure was measured and serum nitric oxide (NO) concentration was quantified.

**Results:** Ovariectomy induced blood pressure increase 60 and 90 days after surgery, whereas the endothelial function decreased only 90 days after surgery, with no difference in NO concentration between the groups. Only longer treatment (90 days) with resveratrol was able to improve the endothelial function and normalize blood pressure.

**Conclusion:** Our results suggest that 90 days of treatment with resveratrol is able to improve the endothelial function and decrease blood pressure in ovariectomized rats. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(2):116-121)

**Keywords:** Blood Pressure; Rats, Wistar; Resveratrol; Phytoestrogens; Ovariectomy; Endothelium, Vascular.

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

**Correspondência:** Victor Fabricio •

Rodovia Washington Luís, Km 235. CEP 13565-905, Jardim Guanabara, São Carlos, SP – Brasil

E-mail: vicfabricio@gmail.com, malaksoad@gmail.com

Artigo recebido em 01/07/16, revisado em 19/10/16, aceito em 21/11/16

DOI: 10.5935/abc.20170012

## Introdução

O endotélio é uma monocamada de tecido localizada no interior dos vasos sanguíneos e pode ter funções endócrinas e parácrinas, regulando a função vascular através da liberação de fatores tróficos e vasoativos que controlam o tônus vascular e até mesmo a inflamação da parede vascular.<sup>1</sup> A disfunção endotelial caracteriza-se principalmente pela diminuição, direta ou indireta, da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO).<sup>2</sup>

A liberação de NO pelo endotélio é modulada por vários fatores, incluindo o estrogênio. Este hormônio é capaz de aumentar a biodisponibilidade e a produção de NO através de fatores genômicos e não genômicos, entre os quais podemos mencionar a ação sobre o receptor  $\alpha$  estrogênico (ER $\alpha$ ) e a redução do estresse oxidativo.<sup>3,4</sup> Assim, a redução deste hormônio, que é observada após a menopausa, pode levar à disfunção endotelial, com consequente aumento da pressão arterial.

A fim de reduzir alguns efeitos negativos da deficiência estrogênica, geralmente se indica a terapia de reposição hormonal (TRH). No entanto, estudos indicam que este tratamento pode estar associado a eventos cardiovasculares adversos, aumento do risco de desenvolvimento de câncer de mama e trombose venosa profunda em mulheres com predisposição para estas doenças.<sup>3,5,6</sup>

Numa tentativa de encontrar alternativas à TRH com menos efeitos colaterais, o resveratrol (3,4,5'-trihidroxiestilbeno) tem mostrado efeito promissor devido à sua semelhança com o dietilestilbestrol (um estrogênio sintético), podendo ser considerado um fitoestrogênio. Além disso, o resveratrol pode exercer sua ação sobre os receptores de estrogênio, podendo ser considerado um modulador seletivo do receptor de estrogênio (MSRE).<sup>7-9</sup>

Apesar de se saber que há relatos na literatura tanto dos fitoestrogênos quanto dos MSRE como melhoradores agudos do relaxamento/vasodilatação endotélio-dependente<sup>4</sup> e que há estudos mostrando o efeito do resveratrol sobre a pressão arterial e os vasos sanguíneos,<sup>10,11</sup> não há muitos relatos de seu efeito direto sobre a função endotelial e a pressão arterial em animais com deficiência isolada de estrogênos. Assim, o objetivo deste estudo foi verificar o efeito de dois diferentes protocolos de tratamento preventivo com resveratrol sobre a pressão arterial e a função endotelial em ratas jovens ovariectomizadas.

## Métodos

### Animais e tratamentos

O protocolo experimental foi realizado de acordo com as diretrizes do Colégio Brasileiro para Experimentos em Animais (COBEA), tendo sido aprovado pelo comitê de ética da Universidade Federal de São Carlos – UFSCar (2-043/2013).

Sessenta ratas Wistar (*Rattus norvegicus albinus*) (90 dias de vida no início do experimento) foram abrigadas sob ciclos claro-escuro (14h/10h das 18:00 às 8:00 horas) e temperatura (22  $\pm$  2 °C) controlados, recebendo dieta padrão à vontade durante 60 ou 90 dias.

Os animais foram randomicamente distribuídos em seis grupos experimentais: intactas – 60 dias (INT 60); ovariectomizadas – 60 dias (OVX 60); ovariectomizadas + resveratrol – 60 dias (OVX + RES 60); intactas – 90 dias (INT 90); ovariectomizadas – 90 dias (OVX 90); e ovariectomizadas + resveratrol – 90 dias (OVX + RES 90), sendo que o número de dias em cada grupo representou a duração do período experimental. Os animais dos grupos intactas não receberam nenhuma intervenção; as ratas dos grupos ovariectomizadas foram ovariectomizadas e tratadas com soro fisiológico a 0,9% (0,1 mL/100 g de peso corporal por dia) por gavagem até o fim do período experimental; e as dos grupos ovariectomizadas + resveratrol foram ovariectomizadas e tratadas diariamente com uma solução de resveratrol a 10mg/kg de peso corporal por dia (solubilizado em etanol e diluído em água destilada, com a concentração final de etanol a 5%), igualmente por gavagem, durante 60 ou 90 dias. Ao final do período experimental, as ratas foram anestesiadas com isoflurano e submetidas a eutanásia por decapitação, sendo coletados sangue e a aorta para análise.

### Pressão arterial

A pressão arterial sistólica (PAS) foi medida por plétismografia de cauda com manguito (modelo Power Lab 8/35, AD Instruments, Pty Ltd, Colorado Springs, CO) com os animais não anestesiados, conforme descrito anteriormente por Rodrigues et al.,<sup>12</sup> dois dias antes de os animais serem mortos por decapitação ao final de cada período experimental. A média de quatro medidas sucessivas foi considerada como a média da pressão arterial sistólica de cada animal.

### Estudos da reatividade vascular

As aortas torácicas foram isoladas, sendo removido o tecido conjuntivo nelas aderido, e colocadas em solução de Krebs, como descrito anteriormente.<sup>13</sup> As aortas foram cuidadosamente dissecadas e montadas em anéis ( $\cong$  4 mm de extensão), sendo colocadas em câmaras de banho (5 mL) contendo solução de Krebs à 37 °C (NaCl 130mM, KCl 47 mM, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1,2 mM, CaCl 1,6; MgSO<sub>4</sub> 1,2mM; NaHCO<sub>3</sub> 14,9 mM; glicose 5,5 mM) continuamente borbulhada com 95% de O<sub>2</sub> e 5% de CO<sub>2</sub>, pH 7,4, em miógrafo isométrico Mulvany-Halpern (modelo 610 DMT-USA, Marietta, GA), com registro através de um sistema de aquisição de dados PowerLab8/SP (AD Instruments Pty Ltd., Colorado Springs, Colorado). Os anéis aórticos foram submetidos a uma tensão de 1,5g, que foi reajustada a cada 15 minutos durante um período de equilíbrio de 60 minutos antes de ser adicionada a droga especificada. Os experimentos foram realizados em anéis aórticos com endotélio intacto e também em anéis aórticos desprovidos de endotélio. A integridade endotelial foi avaliada através do grau de relaxamento induzido por acetilcolina (Acl) a 1  $\mu$ mol/L na presença de tônus ccontrátil induzido por fenilefrina (0.1  $\mu$ M). Considerava-se que o anel possuía endotélio intacto se o relaxamento com acetilcolina fosse maior que 80%. Em aortas desprovidas de endotélio, o relaxamento com Acl foi menor que 5%. Após o teste de integridade endotelial, os anéis aórticos foram pré-contraídos

com fenilefrina (0,1µM). Após o platô de contração ser atingido, curvas concentração-efeito foram construídas para acetilcolina (0,1nM a 0,1mM) em anéis aórticos com endotélio intacto, ou para o nitroprussiato de sódio (NPS) em anéis aórticos sem endotélio. A potência (pD2) e o efeito relaxante máximo (EM) foram mensurados

### Nitrito e Nitrato Séricos (NO<sub>x</sub>)

Foram obtidos os níveis de óxido nítrico sérico através da medida das concentrações séricas de seus produtos finais estáveis nitrito (NO<sub>2</sub><sup>-</sup>) e nitrato (NO<sub>3</sub><sup>-</sup>), coletivamente conhecidos como NO<sub>x</sub>. O método de quimioluminescência de NO/ozônio foi realizado através do aparelho *NO Analyzer 280i* (Sievers, Boulder, CO, EUA). A concentração de NO<sub>x</sub> foi corrigida pelo fator obtido pelo quociente entre o NO<sub>x</sub> medido e as concentrações esperadas de nitrato de sódio (5, 10, 25, 50 e 100 µM), que fornecessem uma curva padrão.<sup>14</sup>

### Análise estatística

Foi verificada a distribuição normal das variáveis estudadas (todas quantitativas e contínuas) através do teste de Kolmogorov-Smirnof.

As diferenças das médias entre os grupos em cada período experimental foram comparadas através da análise de variância de uma via (ANOVA). Quando havia significância, foi usada a análise de Newman-Keul post hoc, sendo o nível de significância estatística estabelecido a p<0,05 (Software Statistica 7.0, StatSoft. Inc, Tulsa, EUA).

### Drogas e substâncias químicas

A acetilcolina, fenilefrina e nitroprussiato de sódio foram adquiridas de Sigma-Aldrich (St Louis, MO, EUA). O resveratrol foi adquirido de Cayman Chemical (Ann Arbor, MI, EUA).

## Resultados

Na Tabela 1, pode-se observar que 60 dias de ovariectomia não alteraram o relaxamento vascular endotélio dependente e independente dos anéis aórticos, sendo que a suplementação com resveratrol não teve nenhum efeito no grupo OVX. O efeito relaxante máximo (EM) não se alterou nos anéis aórticos com ou sem endotélio para todos os grupos. Além disso, 90 dias após a ovariectomia, observou-se uma queda na potência de relaxamento à acetilcolina (pD2 OVX 90: 6,99 ± 0,10) em comparação com os animais intactos (pD2 INT 90: 7,51 ± 0,07, p<0,05). A suplementação com resveratrol por 90 dias foi capaz de aumentar o pD2 (pD2: OVX+RES: 7,50 ± 0,15, p <0,05) trazendo-o ao nível dos do grupo de intactas, normalizando a função endotelial. Em anéis aórticos desprovidos de endotélio, não foram observadas mudanças no efeito de relaxamento independente de endotélio em valores de pD2 para todos os grupos. Não houve mudança no EM 90 dias após a ovariectomia ou suplementação com resveratrol no relaxamento endotélio dependente ou independente induzido por acetilcolina ou nitroprussiato de sódio, respectivamente.

Na tabela 2, podemos observar que a ovariectomia induziu a um aumento na pressão arterial sistólica (PAS) 60 e 90 dias após a cirurgia. O tratamento com resveratrol por 60 dias não preveniu o aumento na pressão arterial. No entanto, o tratamento com resveratrol por 90 dias preveniu esse aumento, e normalizou a pressão arterial. Ainda, não foram observadas diferenças na concentração de NO sérica (Figuras 1 e 2) em ambos os períodos de tratamento (60 e 90 dias).

## Discussão

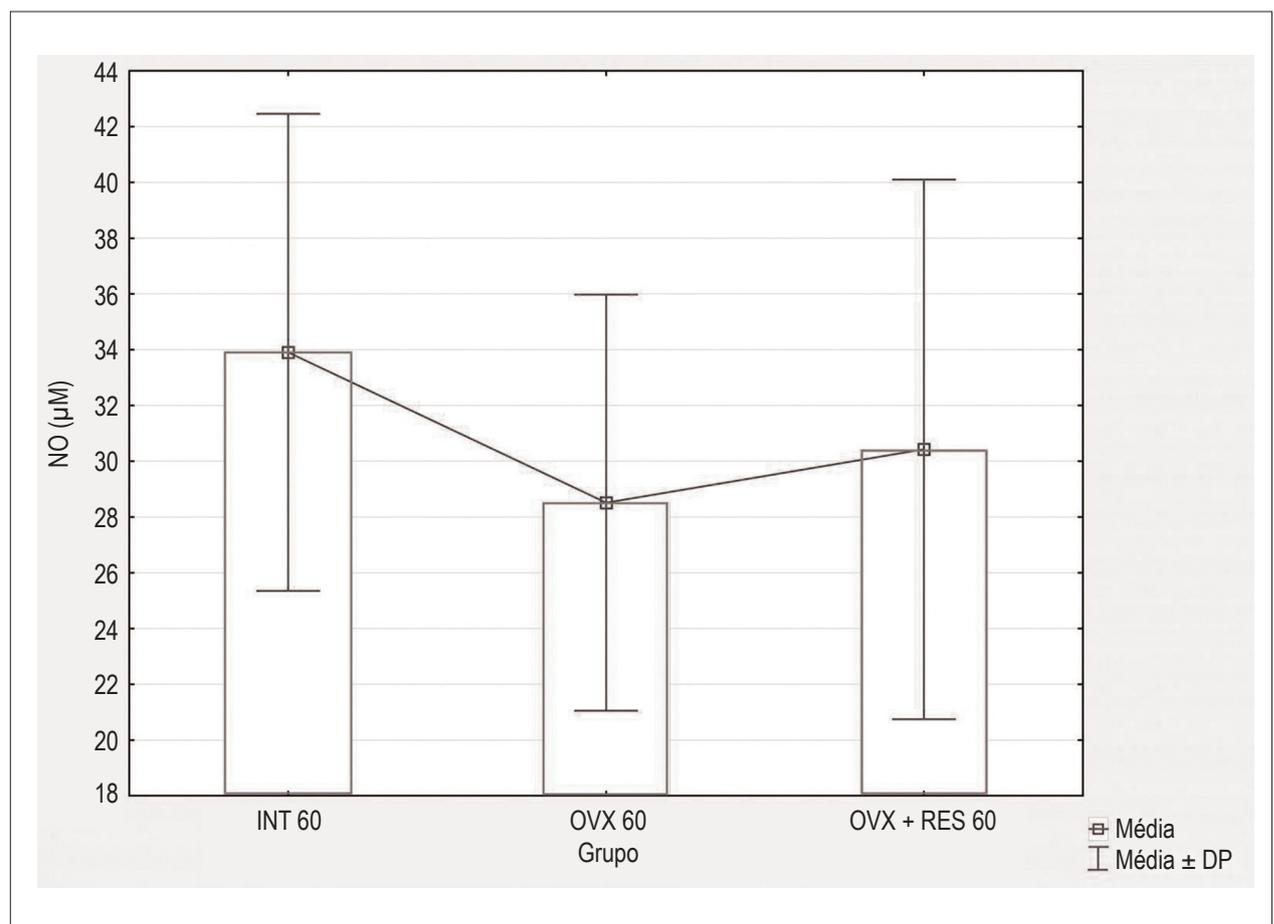
O principal achado deste estudo foi que o tratamento com resveratrol durante 90 dias preveniu alterações na pressão arterial e na função endotelial induzidas por deficiência estrogênica. Neste período experimental, verificamos que a

**Tabela 1 – Valores de potência (pD2) e efeito relaxante máximo (EM) para relaxamento induzido por acetilcolina e nitroprussiato de sódio em anéis aórticos com (E+) ou sem (E-) endotélio dos grupos intacta (INT), ovariectomizada (OVX) e ovariectomizada + resveratrol (OVX + RES) nos dois períodos experimentais. Os valores são expressos como média ± DP. As comparações foram feitas através de ANOVA de uma via seguida de teste de Newman-Keuls post-hoc. \*p<0,05 comparado com o grupo INT 60; +p<0,05 comparado com o grupo INT 90; # p< 0,05 comparado com o grupo OVX 90**

Relaxamento induzido por acetilcolina (E+) e nitroprussiato de sódio (E-)			
60 DIAS	INT 60	OVX 60	OVX+ RES 60
pD2 E+	7,69 ± 0,15	7,43 ± 0,18	7,63 ± 0,16
EM E+	94,28 ± 4,80	84,66 ± 4,93	89,00 ± 4,43
pD2 E-	8,55 ± 0,09	8,51 ± 0,11	8,56 ± 0,09
EM E-	105,40 ± 2,12	103,30 ± 2,17	105,50 ± 2,71
90 DIAS	INT 90	OVX 90	OVX+ RES 90
pD2 E+	7,51 ± 0,07	7,00 ± 0,10*	7,50 ± 0,15#
EM E+	86,18 ± 4,32	85,50 ± 2,45	81,67 ± 3,61
pD2 E-	8,45 ± 0,02	8,45 ± 0,02	8,43 ± 0,01
EM E-	105,70 ± 2,62	105,20 ± 1,76	102,20 ± 4,21

**Tabela 2 – Pressão arterial sistólica (PAS) e concentração sérica de óxido nítrico (NO) nos grupos intacta (INT), ovariectomizada (OVX) e ovariectomizada + resveratrol (OVX + RES) nos dois períodos experimentais. Os valores são expressos como média  $\pm$ DP. As comparações foram feitas por ANOVA de uma via seguida de teste de Newman-Keuls post-hoc.  $p < 0,05$  comparado com o grupo INT 60;  $+p < 0,05$  comparado com o grupo INT 90; #  $p < 0,05$  comparado com o grupo OVX 90**

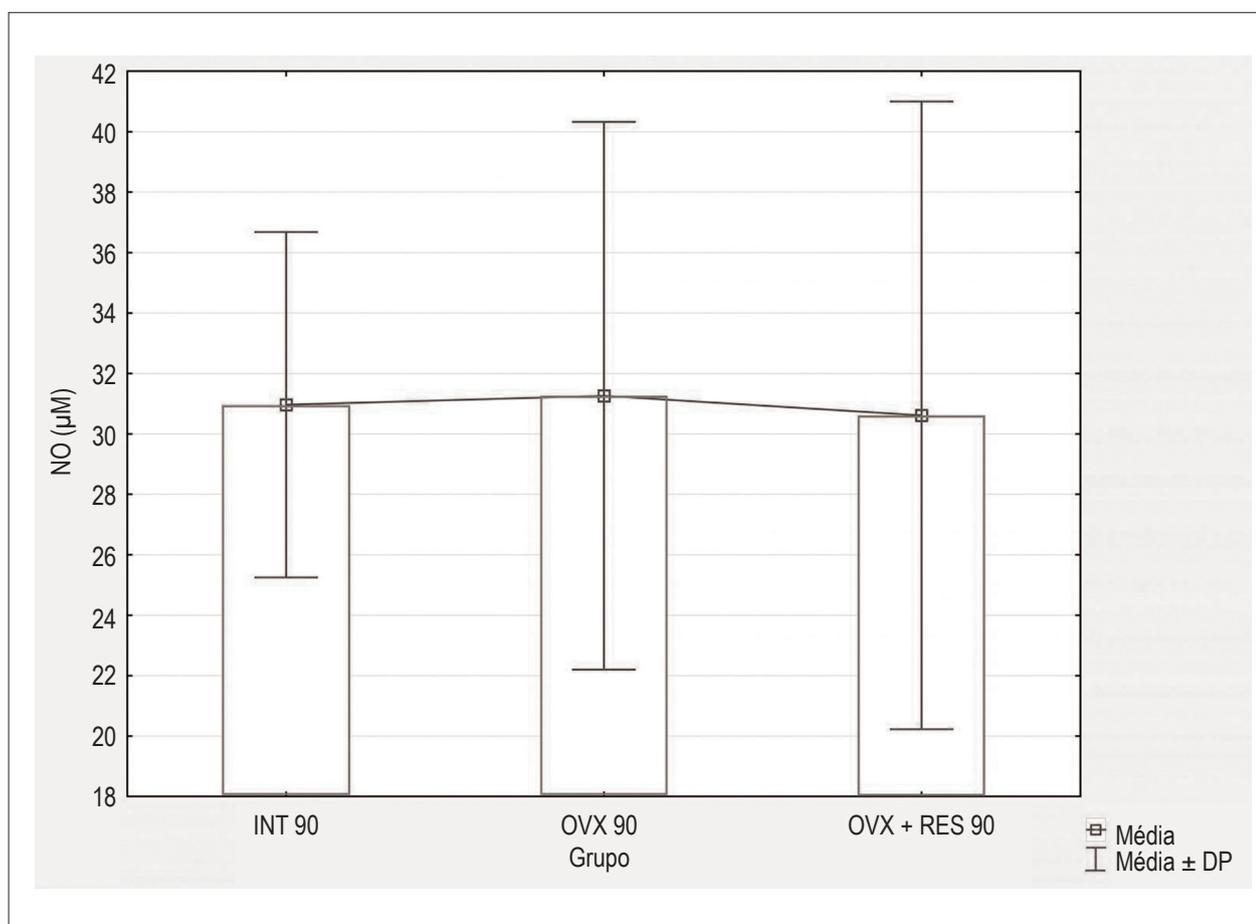
60 DIAS	INT 60	OVX 60	OVX+ RES 60
PAS (mmHg)	120,39 $\pm$ 4,58	138,16 $\pm$ 5,42*	135,18 $\pm$ 5,42*
NO ( $\mu$ M)	33,91 $\pm$ 8,55	28,51 $\pm$ 7,47	30,42 $\pm$ 9,68
90 DIAS	INT 90	OVX 90	OVX+ RES 90
PAS (mmHg)	123,92 $\pm$ 4,98	145,21 $\pm$ 9,79*	123,33 $\pm$ 3,66#
NO ( $\mu$ M)	30,96 $\pm$ 5,17	31,26 $\pm$ 9,06	30,61 $\pm$ 10,38



**Figura 1 – Concentração de óxido nítrico sérico em  $\mu$ M nos grupos intacta - 60 dias (INT 60), ovariectomizada - 60 dias (OVX 60) e ovariectomizada + resveratrol - 60 dias (OVX + RES 60). Os valores são apresentados como média  $\pm$ DP. As comparações foram feitas com ANOVA de uma via seguida de teste de Newman-Keuls post-hoc. Não foram observadas diferenças entre os grupos.**

ovariectomia foi eficaz em induzir disfunção endotelial e aumento de pressão arterial. A deficiência estrogênica por 60 dias não foi suficiente para induzir mudanças na função endotelial em anéis aórticos de ratos; no entanto, este período foi capaz de aumentar o valor de pressão arterial, sendo que o tratamento com resveratrol não modificou a função endotelial nem a pressão arterial.

O aumento na pressão arterial decorrente de ovariectomia e subsequente redução da pressão no grupo tratado com resveratrol no protocolo experimental de 90 dias já havia sido anteriormente observado por Patki et al,<sup>15</sup> que trataram ratas Wistar ovariectomizadas com pó de uva congelada (no qual um dos componentes é o resveratrol). Ainda assim, os autores sugerem que o efeito da ovariectomia



**Figura 2** – Concentração de óxido nítrico sérico em  $\mu\text{M}$  nos grupos intacta - 90 dias (INT 90), ovariectomizada - 90 dias (OVX 90) e ovariectomizada + resveratrol - 90 dias (OVX + RES 90). Os valores são expressos como média  $\pm$  DP. As comparações foram feitas através de ANOVA de uma via seguida de teste de Newman-Keuls post-hoc. Não foram observadas diferenças entre os grupos.

na pressão arterial seja induzido pelo aumento do estresse oxidativo desencadeado pelo déficit de estrógeno e que o efeito do pó de uva congelada possa estar relacionado a seu grande efeito antioxidante,<sup>15</sup> característica que também foi verificada com o resveratrol.<sup>16</sup>

A diminuição do relaxamento dependente do endotélio em anéis aórticos e seu consequente aumento com o tratamento com resveratrol no protocolo experimental de 90 dias também foi encontrado por Mizutani et al.<sup>10</sup> em ratas ovariectomizadas espontaneamente hipertensas com predisposição a AVC, dieteticamente suplementadas com resveratrol (5mg/kg de peso corporal). Entretanto, esses autores indicam que o efeito da substância sobre o endotélio se dá através da biodisponibilidade aumentada de NO, como relatado por outros estudos,<sup>17,18</sup> o que não foi confirmado em nosso estudo.

Um resultado interessante foi que apenas o tratamento prolongado com resveratrol (90 dias) foi capaz de melhorar a função endotelial e normalizar a pressão arterial. Sessenta dias após a cirurgia, não se verificou disfunção endotelial, nem foi induzida nenhuma melhora com o resveratrol. Assim, nossos resultados sugerem que a melhora na função endotelial induzida pelo resveratrol normaliza a

pressão arterial em ratas OVX através de um mecanismo independente de NO.

Vanhoute et al.<sup>4</sup> mostram que além do NO há outros fatores endoteliais que podem induzir vasodilatação, incluindo o fator hiperpolarizante derivado de endotélio. Além disso, Dolinsky et al.<sup>11</sup> sugeriram que o efeito do resveratrol sobre a pressão arterial pode ser diferente de acordo com o modelo experimental usado, e essas diferenças poderiam ser decorrentes dos mecanismos distintos de hipertensão em desenvolvimento. Considerando-se que há uma escassez de estudos avaliando o efeito da deficiência de estrógeno sobre a pressão arterial e a função endotelial em modelos animais jovens/adultos, os resultados deste estudo apresentam uma importante contribuição sobre o resveratrol como tratamento preventivo de efeitos cardiovasculares pós-menopausa.

## Conclusão

Nossos resultados sugerem que o tratamento com resveratrol por 90 dias (10 mg/kg de peso corporal por dia) é capaz de normalizar a função endotelial e a pressão

arterial de ratas ovariectomizadas através de um mecanismo independente de NO.

### Limitações

Não houve orçamento suficiente para realizar outras análises que pudessem consolidar melhor as causas de comprometimento e/ou melhora na pressão arterial sistólica e na reatividade vascular, como a quantificação de NO e de marcadores de estresse oxidativo nos vasos sanguíneos.

### Agradecimentos

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Evelin Capellari Carnio e Marcelo Eduardo Batalhão (Especialista em Laboratório) da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto (USP) pela realização das análises de Óxido Nítrico.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Fabricio V, Nonaka KO, Rodrigues GJ; Obtenção de dados: Fabricio V, Oishi JC,

Biffe BG, Ruffoni LDC, Silva KA; Análise e interpretação dos dados: Fabricio V, Oishi JC, Nonaka KO, Rodrigues GJ; Análise estatística: Fabricio V, Oishi JC; Obtenção de financiamento: Nonaka KO, Rodrigues GJ; Redação do manuscrito: Fabricio V, Oishi JC, Nonaka KO, Rodrigues GJ; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Oishi JC, Biffe BG, Ruffoni LDC, Silva KA, Nonaka KO, Rodrigues GJ.

### Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela CAPES e parcialmente pela FAPESP (2012/24477-8).

### Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Victor Fabricio pela Universidade Federal de São Carlos.

### Referências

1. Belin de Chantemele EJ, Stepp DW. Influence of obesity and metabolic dysfunction on the endothelial control in the coronary circulation. *J Mol Cell Cardiol.* 2012;52(4):840-7.
2. Cerqueira NF, Yoshida WB. Óxido nítrico: revisão. *Acta Cir Bras.* 2002;17(6):417-23.
3. Usselman CW, Stachenfeld NS, Bender JR. The molecular actions of estrogen in the regulation of vascular health. *Exp Physiol.* 2016;101(3):356-61.
4. Vanhoutte PM, Shimokawa H, Feletou M, Tang EH. Endothelial dysfunction and vascular disease – a 30th anniversary update. *Acta Physiol (Oxf).* 2017;219(1):22-96.
5. Macedo JM, Macedo CR, Elkis H, De Oliveira IR. Meta-analysis about efficacy of anti-resorptive drugs in post-menopausal osteoporosis. *J Clin Pharm Ther.* 1998;23(5):345-52.
6. Ghazal S, Pal L. Perspective on hormone therapy 10 years after the WHI. *Maturitas.* 2013;76(3):208-12.
7. Gehm BD, McAndrews JM, Chien PY, Jameson JL. Resveratrol, a polyphenolic compound found in grapes and wine, is an agonist for the estrogen receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997;94(25):14138-43.
8. Bhat KP, Kosmeder JW 2<sup>nd</sup>, Pezzuto JM. Biological effects of resveratrol. *Antioxid Redox Signal.* 2001;3(6):1041-64.
9. Su JL, Yang CY, Zhao M, Kuo ML, Yen ML. Forkhead proteins are critical for bone morphogenetic protein-2 regulation and anti-tumor activity of resveratrol. *J Biol Chem.* 2007;282(27):19385-98.
10. Mizutani K, Ikeda K, Kawai Y, Yamori Y. Resveratrol attenuates ovariectomy-induced hypertension and bone loss in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2000;46(2):78-83.
11. Dolinsky VW, Chakrabarti S, Pereira TJ, Oka T, Levasseur J, Beker D, et al. Resveratrol prevents hypertension and cardiac hypertrophy in hypertensive rats and mice. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1832(10):1723-33.
12. Rodrigues GJ, Pereira AC, Vercesi JA, Lima RG, Silva RS, Bendhack LM. Long-lasting hypotensive effect in renal hypertensive rats induced by nitric oxide released from a ruthenium complex. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2012;60(2):193-8.
13. Oishi JC, Buzinari TC, Pestana CR, De Moraes TF, Vatanabe IP, Wink DA Jr, et al. In vitro treatment with cis-[Ru(H-dcbpy)<sub>2</sub>(Cl)(NO)] improves the endothelial function in aortic rings with endothelial dysfunction. *J Pharm Pharm Sci.* 2015;18(5):696-704.
14. Pereira FH, Batalhão ME, Cárnio EC. Correlation between body temperature, blood pressure and plasmatic nitric oxide in septic patients. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2014;22(1):123-8.
15. Patki G, Allam FH, Atrooz F, Dao AT, Solanki N, Chugh G, et al. Grape powder intake prevents ovariectomy-induced anxiety-like behavior, memory impairment and high blood pressure in female Wistar rats. *PLoS One.* 2013;8(9):e74522.
16. Frombaum M, Le Clanche S, Bonnefont-Rousselot D, Borderie D. Antioxidant effects of resveratrol and other stilbene derivatives on oxidative stress and \*NO bioavailability: potential benefits to cardiovascular diseases. *Biochimie.* 2012;94(2):269-76.
17. Breen DM, Dolinsky VW, Zhang H, Ghanim H, Guo J, Mroziwicz M, et al. Resveratrol inhibits neointimal formation after arterial injury through an endothelial nitric oxide synthase-dependent mechanism. *Atherosclerosis.* 2012;222(2):375-81.
18. Yamagata K, Tagami M, Yamori Y. Dietary polyphenols regulate endothelial function and prevent cardiovascular disease. *Nutrition.* 2015;31(1):28-37.

## Segurança do Ecocardiograma sob Estresse com Dobutamina-Atropina em Pacientes com Doença de Chagas

*Dobutamine Stress Echocardiography Safety in Chagas Disease Patients*

Daniela do Carmo Rassi,<sup>1,2,3</sup> Marcelo Luiz Campos Vieira,<sup>4</sup> Rogerio Gomes Furtado,<sup>2</sup> Fabio de Paula Turco,<sup>2</sup> Luciano Henrique Melato,<sup>2</sup> Viviane Tiemi Hotta,<sup>4</sup> Colandy Godoy de Oliveira Nunes,<sup>2</sup> Luiz Rassi Jr.,<sup>2</sup> Salvador Rassi<sup>1</sup>

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (UFG);<sup>1</sup> Centro de Diagnóstico por Imagem (CDI),<sup>2</sup> Goiânia, GO; Hospital São Francisco de Assis;<sup>3</sup> Goiânia, GO; Instituto do Coração (InCor) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,<sup>4</sup> São Paulo, SP - Brasil

### Resumo

**Fundamento:** Até poucas décadas atrás, os pacientes chagásicos eram predominantemente trabalhadores rurais, com baixo perfil de risco para doença obstrutiva coronária. Com a crescente urbanização, passaram a ter os mesmos fatores de risco para doença aterosclerótica que indivíduos não infectados. O ecocardiograma sob estresse com dobutamina (EED) é uma importante ferramenta no diagnóstico de coronariopatia. É referido, porém, como um método potencialmente arritmogênico, mas seguro, em pacientes coronarianos não chagásicos. Entretanto, há insegurança na prática clínica de indicá-lo no paciente chagásico, devido ao potencial arritmogênico já intrínseco nesta cardiopatia.

**Objetivos:** Analisar a segurança do EED em uma população de chagásicos com suspeita clínica de coronariopatia.

**Métodos:** Análise retrospectiva de um banco de dados de pacientes encaminhados para a realização do EED entre maio/2012 e fevereiro/2015. Avaliou-se pacientes consecutivos portadores de doença de Chagas e com suspeita de coronariopatia. Confirmou-se a sorologia para doença de Chagas em todos os pacientes.

**Resultados:** A média etária dos 205 pacientes analisados foi de  $64 \pm 10$  anos, sendo a maioria do sexo feminino (65,4%). Nenhum paciente apresentou eventos adversos significativos, como infarto agudo do miocárdio, fibrilação ventricular, assistolia, acidente vascular encefálico, ruptura cardíaca ou morte. Quanto às arritmias, extrassístoles ventriculares frequentes ocorreram em 48% dos pacientes, taquicardia ventricular não sustentada em 7,3%, bigeminismo em 4,4%, taquicardia supraventricular e taquicardia ventricular sustentada em 1% e fibrilação atrial em 0,5%.

**Conclusão:** O EED mostrou ser um exame seguro nessa população de pacientes chagásicos, onde nenhum desfecho grave foi encontrado. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(2):122-128)

**Palavras-chave:** Doença de Chagas; Ecocardiografia sob Estresse; Atropina; Trypanosoma cruzi / efeitos de drogas; Segurança.

### Abstract

**Background:** A few decades ago, patients with Chagas disease were predominantly rural workers, with a low risk profile for obstructive coronary artery disease (CAD). As urbanization has increased, they became exposed to the same risk factors for CAD of uninfected individuals. Dobutamine stress echocardiography (DSE) has proven to be an important tool in CAD diagnosis. Despite being a potentially arrhythmogenic method, it is safe for coronary patients without Chagas disease. For Chagas disease patients, however, the indication of DSE in clinical practice is uncertain, because of the arrhythmogenic potential of that heart disease.

**Objectives:** To assess DSE safety in Chagas disease patients with clinical suspicion of CAD, as well as the incidence of arrhythmias and adverse events during the exam.

**Methods:** Retrospective analysis of a database of patients referred for DSE from May/2012 to February/2015. This study assessed 205 consecutive patients with Chagas disease suspected of having CAD. All of them had their serology for Chagas disease confirmed.

**Results:** Their mean age was  $64 \pm 10$  years and most patients were females (65.4%). No patient had significant adverse events, such as acute myocardial infarction, ventricular fibrillation, asystole, stroke, cardiac rupture and death. Regarding arrhythmias, ventricular extrasystoles occurred in 48% of patients, and non-sustained ventricular tachycardia in 7.3%.

**Conclusion:** DSE proved to be safe in this population of Chagas disease patients, in which no potentially life-threatening outcome was found. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(2):122-128)

**Keywords:** Chagas Disease; Echocardiography, Stress; Atropine; Trypanosoma cruzi / drug effects.

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

Correspondência: Daniela do Carmo Rassi •

Rua 1, 352 Apto 901 - Ed Reserva dos Buritis Setor Oeste. CEP 74115-040, Setor Oeste, Goiânia, GO – Brasil

E-mail: danirassi@cardiol.br, dani.rassi@hotmail.com

Artigo recebido em 05/01/16, revisado em 08/06/16, aceito em 31/08/16.

DOI: 10.5935/abc.20170002

## Introdução

A doença de Chagas continua sendo um grave problema de saúde e econômico na maioria dos países da América Latina. Recente estimativa da Organização Mundial de Saúde indica que 18 milhões de pessoas estão cronicamente infectadas pelo *Trypanosoma cruzi*, com cerca de 200 mil novos casos diagnosticados por ano.<sup>1</sup>

Até poucas décadas atrás, os pacientes chagásicos eram predominantemente trabalhadores rurais, com baixo perfil de risco para doença arterial coronariana (DAC). Com a crescente urbanização, a partir de 1980, passaram a ser expostos aos mesmos fatores de risco para DAC que os indivíduos não infectados. Assim, é natural que a prevalência de DAC, como causa de infarto agudo do miocárdio, seja semelhante em chagásicos e não chagásicos.<sup>2</sup>

A prevalência de DAC nos pacientes chagásicos, contudo, é controversa.<sup>3-7</sup> Deve-se reconhecer a inerente dificuldade diagnóstica quanto à dor precordial, que pode ser atípica ou intensa.<sup>8,9</sup> A coronariografia só deve ser indicada em situações especiais, como dor anginosa típica e presença de fatores de risco clássicos para DAC, ou grande área isquêmica demonstrada em testes não invasivos.<sup>9</sup>

Há 25 anos o ecocardiograma sob estresse demonstra ser uma importante ferramenta para o diagnóstico de coronariopatia. O uso do protocolo com dobutamina-atropina [ecocardiograma sob estresse com dobutamina -EED] é seguro e possui acurácia semelhante aos outros métodos diagnósticos não invasivos, com uma especificidade superior.<sup>10</sup>

A dobutamina é o agente mais comumente utilizado na maioria dos testes farmacológicos de estresse.<sup>11,12</sup> Arritmias ventriculares graves durante o exame podem ocorrer, porém são raras, confirmando assim a segurança do uso de dobutamina no ecocardiograma sob estresse.<sup>13,14</sup>

Entretanto, na prática clínica, há insegurança quanto à indicação do EED na cardiopatia chagásica crônica (CCC), devido ao potencial arritmogênico da droga, em uma cardiopatia também arritmogênica. Não há na literatura um estudo desenhado com o objetivo específico de avaliar a segurança do EED em um grupo de pacientes chagásicos. Daí a relevância desta pesquisa, no sentido de contribuir para o esclarecimento sobre a segurança do emprego do EED para o diagnóstico de insuficiência coronária, neste grupo de pacientes.

## Métodos

### Seleção dos pacientes e local do estudo

Esta é uma análise retrospectiva de um banco de dados para formulação da hipótese. Foi avaliada uma população de pacientes consecutivos portadores de CCC, com suspeita de insuficiência coronária. Foram encaminhados para a realização do EED no período entre maio/2012 e fevereiro/2015, em dois laboratórios de ecocardiografia, sendo um deles não hospitalar.

Foi necessária a confirmação da sorologia para doença de Chagas em todos os pacientes. Os que apresentaram espontaneamente duas ou mais sorologias positivas no

momento do exame de EED, foram confirmados como chagásicos. Os que não apresentaram as sorologias foram convidados, por contato telefônico, a realizar os testes sorológicos, com assinatura do termo de consentimento, no local da coleta sanguínea. Foram submetidos a pelo menos dois testes sorológicos de princípios diferentes, que comprovaram a existência de anticorpos anti-T. cruzi. Os testes sorológicos empregados foram os convencionais: ensaio imunoenzimático (ELISA), imunofluorescência indireta (IFI) ou hemaglutinação indireta (HAI). Os pacientes que se recusaram a realizá-los foram excluídos da análise.

### Avaliação ecocardiográfica, análise de segurança e de arritmias

Antes do início do EED, os pacientes foram questionados sobre a presença de doenças cardiovasculares prévias, inclusive doença de Chagas, os procedimentos cardiológicos a que já haviam sido submetidos e de quais medicamentos faziam uso regular.

A avaliação ecocardiográfica foi realizada com auxílio do ecocardiógrafo modelo HD-11 (Philips Ultrasound Systems, Andover, MA, EUA). Os exames foram realizados por um ecocardiografista de um grupo de quatro profissionais, com o mesmo treinamento, de forma padronizada e uniforme, de acordo com as recomendações da ASE.<sup>15</sup> Os ecocardiografistas desse grupo possuem uma grande experiência com ecocardiograma sob estresse (realização média de 200 exames/mês cada um). Os exames foram realizados de maneira sistemática, em todos os pacientes, independentemente da confirmação da sorologia para doença de Chagas.

Os pacientes foram submetidos, inicialmente, a um estudo ecocardiográfico basal, com medidas lineares das estruturas cardíacas e dos fluxos valvares. Para a avaliação da fração de ejeção, foi utilizado o método de Teichholz ou Simpson, dependendo da extensão da alteração da contração segmentar. Quando esse último método foi usado, em alguns casos não se mediu o diâmetro sistólico final. Após aquisição das imagens padrão no estado basal nos planos paraesternal longitudinal, transversal, apical quatro e duas câmaras, foi iniciada a infusão endovenosa de dobutamina, com dose inicial de 5 µg/kg/min, com incrementos crescentes de 10, 20, 30 e 40 µg/kg/min a cada 3 minutos. Caso o paciente não apresentasse sinais ecocardiográficos de isquemia miocárdica e não tivesse atingido a frequência cardíaca de no mínimo 100 bpm no estágio de 20 µg/kg/min, administrou-se atropina em doses de 0,25 mg/min, a cada 1 minuto, até a dose máxima acumulativa de 2mg. Não houve uma padronização quanto ao tempo de monitorização após o término da infusão. Aguardou-se o tempo necessário para a frequência cardíaca retornar ao valor inferior a 100 batimentos por minuto.

Os pacientes foram mantidos sob monitorização clínica, eletrocardiográfica e pressórica contínuas, e foram registradas as medidas de pressão arterial, frequência cardíaca e eletrocardiograma em 12 derivações antes, no estado basal, ao final de cada estágio e durante a fase de recuperação. A sintomatologia dos pacientes foi registrada de acordo

com questionamento direto ou queixa direta do paciente, a qualquer momento do estudo.

O EED foi considerado eficaz quando o estudo alcançou um dos objetivos seguintes: mínimo de 85% da frequência cardíaca máxima, predita para a idade, calculada de acordo com a equação de Karvonen ( $220 - \text{idade} = \text{frequência cardíaca máxima}$ )<sup>16</sup> ou presença de sinais ecocardiográficos de isquemia (novas alterações na motilidade do ventrículo esquerdo) ou término do protocolo de infusão.

Os critérios submáximos de interrupção do teste, considerados então não diagnósticos foram: sintomas intoleráveis, efeitos colaterais limitantes incluindo hipertensão arterial (pressão arterial sistólica  $> 230$  mmHg ou pressão arterial diastólica  $> 120$  mmHg), hipotensão relativa ou absoluta (queda da pressão sistólica  $> 30$  mmHg de repouso ou pressão arterial sistólica  $< 80$  mmHg), arritmias supraventriculares (taquicardia supraventricular sustentada e fibrilação atrial) e arritmias ventriculares (taquicardia ventricular não sustentada e sustentada).<sup>17</sup>

Os critérios de segurança do exame foram estabelecidos como as complicações graves, que potencialmente causam risco de vida, definidos na meta-análise realizada por Geleijnse et al.<sup>18</sup> como ruptura cardíaca, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, assistolia, fibrilação ventricular e taquicardia ventricular sustentada.

Quanto às arritmias cardíacas registradas durante o exame, definiram-se: taquicardia supraventricular, a presença de complexos QRS estreitos ( $< 120$ ms), na ausência de distúrbio de condução, bem definidos, regulares e semelhantes entre si; fibrilação atrial, a ausência de onda P, associada com ritmo irregular, complexos QRS estreitos ( $< 120$  ms), na ausência de distúrbio de condução; extrassístoles ventriculares frequentes, a presença de complexos ventriculares prematuros e com frequência maior que 6 complexos por minuto; bigeminismo ventricular, a presença de extrassístoles ventriculares alternadas com complexos QRS normais; taquicardia ventricular não sustentada, a presença de mais de três batimentos ventriculares complexos prematuros, com duração menor que 30 segundos e com frequência cardíaca maior que 100 batimentos por minuto; e taquicardia ventricular sustentada, a presença de mais de três batimentos ventriculares complexos prematuros, com duração maior que 30 segundos e frequência cardíaca maior que 100 batimentos por minuto.<sup>19</sup>

O ventrículo esquerdo foi dividido em 17 segmentos miocárdicos, segundo as recomendações da ASE.<sup>15</sup> A análise qualitativa da contração segmentar miocárdica foi baseada na avaliação visual do espessamento miocárdico e no grau de motilidade da parede graduada em um índice de contração segmentar, dando a cada um dos segmentos a seguinte pontuação: 1 - normal; 2 - hipocinesia; 3 - acinesia; e 4 - discinesia. O valor normal desse índice é 1 (17 pontos/17 segmentos). Qualquer valor maior que 1 foi considerado índice de contração segmentar alterado. Considerou-se contração miocárdica segmentar positiva para isquemia a presença nítida de alteração de motilidade miocárdica segmentar em um ou mais segmentos do ventrículo esquerdo, durante o estresse farmacológico.<sup>13,15</sup>

## Análise estatística

Decidiu-se por uma amostra não probabilística por conveniência composta por pacientes portadores de doença de Chagas, com suspeita de insuficiência coronária, encaminhados para a realização do ecocardiograma sob estresse no período pré-determinado da pesquisa. O tamanho da amostra foi limitado à capacidade operacional do estudo.

Análise multivariada via regressão logística binária múltipla foi utilizada para identificar covariáveis associadas com a ocorrência de desfecho binário. Quando indicado, dado o reduzido número de eventos do desfecho binário, considerou-se a utilização do método de máxima verossimilhança penalizada.

Modelos de regressão múltipla foram determinados com introdução simultânea (*full model*) de variáveis que apresentaram  $p < 0,05$  na análise de regressão univariada e que não apresentaram multicolinearidade ou percentual de perda maior que 10%.

Variáveis categóricas foram descritas com contagens e proporções. Variáveis quantitativas de distribuição normal e assimétrica foram descritas como média  $\pm$  desvio-padrão ou mediana (intervalo interquartil), respectivamente.

Normalidade foi avaliada com a inspeção visual de histogramas. O software R (R Foundation, Viena, Áustria) foi utilizado na análise estatística de dados. Todas as probabilidades de significância apresentadas são do tipo bilateral e valores menores que 0,05 foram considerados estatisticamente significantes.

## Resultados

Foram realizados 23.935 exames de EED na população geral, encaminhada para a realização do exame. Dessa amostra, foram selecionados 415 pacientes, que referiram ser portadores de doença de Chagas. Foram excluídos 210 pacientes devido à não confirmação da sorologia, resultando em um grupo final de 205 pacientes para serem avaliados.

A média etária dos 205 pacientes analisados foi de  $64 \pm 10$  anos, sendo a maioria do sexo feminino (65,4%). Em relação ao tratamento medicamentoso, as drogas mais utilizadas eram os bloqueadores do receptor da angiotensina II (35,1%) e a amiodarona (29,3%). Dos fatores de risco referidos para DAC, a dislipidemia foi a mais frequente (33,2%). Quanto à presença de evento coronariano prévio, 6,3% relataram infarto do miocárdio e 5,9% algum tipo de revascularização (cirúrgica ou angioplastia). Todas as características clínicas do grupo e tratamento medicamentoso estão na Tabela 1, e os fatores de risco para DAC na Tabela 2.

Quanto aos parâmetros ecocardiográficos e sinais vitais (Tabela 3), a maioria dos pacientes possuía fração de ejeção preservada, pressão sistólica e diastólica dentro da normalidade, porém frequência cardíaca tendendo para o limite inferior da normalidade.

Mais da metade do grupo (105 pacientes - 51,2%) apresentava alguma alteração da contração segmentar em repouso: nos segmentos apicais do ventrículo, 30 pacientes; nos segmentos basais das paredes inferior e/ou inferolateral, 35; associação das duas alterações

Tabela 1 – Características clínicas da amostra total

Característica	
Idade (anos)	64 ± 10 (Média ± DP)
Sexo	n= 205
Feminino	65,4%
Tratamento medicamentoso	n = 205
BCC	9,8%
iECA	9,8%
BRA	35,1%
Betabloqueador	12,2%
Nitrato	0,5%
Amiodarona	29,3%
Marca-passo	2,9%
Fibrilação atrial em repouso	1,5%
Cl ao uso de atropina	2,4%

DP: desvio padrão, BCC: bloqueador de canal de cálcio; iECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina, BRA: bloqueador do receptor de angiotensina II; Cl: contraindicação.

Tabela 2 – Fatores de risco para doença aterosclerótica

Fator de risco	n= 205
HAS	64,3%
DM	12,7%
Tabagismo	7,8%
Dislipidemia	33,2%
IAM prévio	6,3 %
RM	5,9%
HF	11,7%

HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes melito; IAM: infarto agudo do miocárdio; RM: revascularização prévia; HF: história familiar de doença aterosclerótica.

anteriormente descritas, 32; e hipocinesia difusa, 8. Quanto às alterações eletrocardiográficas do grupo, 98 pacientes apresentavam as seguintes alterações nos traçados em repouso: bloqueio de ramo direito isolado, 60 pacientes; associação de bloqueio de ramo direito com bloqueio divisional anterossuperior esquerdo, 27; bloqueio de ramo esquerdo, 5; ritmo de fibrilação atrial, 3; e ritmo de marca-passo, 3. Somente alteração de contração segmentar, alteração eletrocardiográfica, ou associação das duas estava presente em 50, 43 e 55 pacientes, respectivamente.

O resultado negativo para isquemia do miocárdio foi o mais frequente e ocorreu em 139 exames (67,9%). O resultado foi positivo em 29 exames (14,1%) e inconclusivo em 37 (18%). Dos pacientes com resultado inconclusivo (não atingiram a frequência cardíaca submáxima), 22 (59,5%) usaram dose máxima de dobutamina, passando por todos os estágios

do protocolo, 1 (2,7%) teve o exame interrompido por dor torácica intensa, 1 (2,7%) devido aumento importante da pressão arterial (valor maior que 230/120 mmHg), 2 devido cefaleia intensa (5,4%) e 11 (29,7%) devido arritmias cardíacas. Extrassístoles ventriculares frequentes e polimórficas e taquicardia ventricular não sustentada foram as arritmias mais comumente relacionadas com a interrupção do exame. Grande parte dos pacientes que apresentaram extrassístoles ventriculares frequentes durante o exame, apresentava extrassístoles isoladas no repouso. Da mesma forma, a maioria das arritmias apresentadas foi dose-dependente, e ocorreu no pico do estresse farmacológico. Dos pacientes que receberam dose máxima de dobutamina, 16 (72,7%) usavam drogas cronotrópicas negativas como betabloqueador ou amiodarona.

As arritmias induzidas durante o EED estão na Tabela 4. Dos 205 pacientes, 18 (8,7%) apresentaram mais de um tipo de arritmia durante o exame.

Foi interrompido o protocolo diante do surgimento de arritmias significativas (fibrilação atrial, taquicardia supraventricular sustentada, taquicardia ventricular não sustentada e taquicardia ventricular sustentada). Não foi necessária a utilização de qualquer medicação específica ou cardioversão elétrica para esses pacientes. Em nenhum caso houve instabilidade hemodinâmica. Realizou-se observação rotineira para todos os pacientes.

A cefaleia foi o sintoma indesejável mais frequente (2,4%) durante o exame, seguida de dor precordial (2,0%). Nenhum paciente apresentou hipotensão durante o exame e apenas um paciente (0,5%) teve resposta hipertensiva.

Nenhum paciente apresentou eventos adversos significativos como infarto agudo do miocárdio, fibrilação ventricular, assistolia, acidente vascular encefálico, ruptura cardíaca ou morte.

## Discussão

O emprego do EED para o diagnóstico de DAC em pacientes com limitação ao teste ergométrico tem aumentado ao longo dos anos. Além disso, protocolos mais agressivos com altas doses de dobutamina e atropina têm sido aplicados com maior frequência.<sup>20</sup>

Ao nosso conhecimento, esse é o primeiro estudo desenhado para a avaliação da segurança do EED, com enfoque também na ocorrência de arritmias, em uma população exclusiva de pacientes chagásicos.

Apesar do risco potencial de surgimento de complicações, principalmente as arritmogênicas, o método foi seguro quando realizado nos 205 pacientes. Nenhum paciente apresentou complicações significativas como morte, infarto agudo do miocárdio, ruptura cardíaca, acidente vascular encefálico, fibrilação ventricular ou assistolia. A maioria dos estudos prévios de segurança relatou uma incidência muito baixa desses eventos, como a meta-análise publicada por Geleijnse et al.<sup>18</sup> com 55.071 pacientes, onde a incidência de morte, ruptura cardíaca e acidente vascular cerebral foi menor que 0,01% e a de infarto agudo do miocárdio, de 0,02%, com uma taxa de incidência de complicações

**Tabela 3 – Características ecocardiográficas, pressão arterial e frequência cardíaca**

Variável	n	Média	DP	IC 95%	Mediana	IQR	Min	Max
AE (mm)	205	36,02	5,402	(35,28; 36,77)	36	(32; 40)	25	52
SEP (mm)	205	8,698	1,504	(8,49; 8,905)	8	(8; 9)	5	14
PP (mm)	205	8,517	1,363	(8,329; 8,705)	8	(8; 9)	4	14
DDFVE (mm)	205	49,81	7,388	(48,79; 50,83)	50	(45; 54)	29	75
DSFVE (mm)	171	30,13	5,566	(29,29; 30,97)	29	(26; 34)	20	61
FE (%)	205	62,36	11,16	(60,82; 63,89)	63	(58; 70)	28	88
IECS REP*	205	1,23	0,362	(1,18; 1,279)	1,06	(1; ,29)	1	2,47
IECS PICO*	205	1,249	0,415	(1,192; 1,306)	1	(1; 1,29)	1	2,8
PAS (mmHg)	205	123,8	18,74	(121,2; 126,3)	120	(110;140)	80	180
PAD* (mmHg)	205	74,54	9,518	(73,23; 75,85)	80	(70; 80)	60	110
FC (batimento/min)	205	67,88	12,43	(66,17; 69,59)	66	(59; 75)	45	103

\* Significativo: variáveis que não apresentam distribuição normal. FE: fração de ejeção; DDFVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; DSFVE: diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo; AE: medida anteroposterior do átrio esquerdo; SEP: espessura do septo interventricular; PP: espessura da parede posterior; IECS REP: índice de escore de contração segmentar no repouso; IECS PICO: índice de escore contração segmentar no pico; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FC: frequência cardíaca em repouso; IQR: intervalo interquartil; DP: desvio padrão; IC 95%: intervalo de confiança 95%.

**Tabela 4 – Arritmias induzidas durante o ecocardiograma sob estresse**

Arritmias	n (%)
FA	1 (0,5%)
TSV	2 (1%)
EV	100 (48%)
Bigeminismo	9 (4,4%)
TVNS	15 (7,3%)
TVS	2 (1%)

FA: fibrilação atrial; TSV: taquicardia supraventricular sustentada; EV: extrassístole ventricular; TVNS: taquicardia ventricular não sustentada; TVS: taquicardia ventricular sustentada.

maiores de 1:475 (acrescentando a taquicardia ventricular sustentada, assistolia e fibrilação ventricular). Esse número, também está de acordo com as complicações encontradas no registro internacional de complicações em ecocardiograma sob estresse (*International Stress Echo Complication Registry*),<sup>21</sup> com taxa de 1:595 na avaliação de 35.103 pacientes.

A população estudada por nós possui a mesma faixa etária se comparada com os diversos estudos de segurança do EED avaliados na meta-análise anteriormente citada.<sup>20</sup> Recentemente, um estudo conduzido por O’Driscoll et al.<sup>22</sup> com 550 pacientes octogenários demonstrou que o EED foi um exame seguro nessa população e capaz de identificar indivíduos com alto risco de evento cardiovascular.

Os fatores de risco referidos para DAC nos pacientes chagásicos apresentaram uma prevalência menor quando comparados à de não chagásicos, em estudos prévios.<sup>20,23,24</sup> Os fatores de risco referidos mais prevalentes foram

hipertensão e dislipidemia, sendo esses os únicos que se aproximaram daqueles das populações não chagásicas já estudadas, como por exemplo no grupo avaliado por San Roman et al.,<sup>25</sup> com as seguintes prevalências: hipertensão, 61%; diabetes melito, 29%; dislipidemia, 46%; tabagismo, 23%; história de infarto prévio, 23%; e revascularização, 31%.

Quanto ao tratamento medicamentoso, o grupo de pacientes chagásicos utilizou, em menor frequência, terapêutica antianginosa como betabloqueador, nitratos e bloqueadores de canais de cálcio, quando comparado com estudos prévios.<sup>20,25</sup> Em contrapartida, 30% dos pacientes utilizaram amiodarona, uma droga antiarrítmica e cronotrópica negativa, que foi talvez um dos responsáveis pelo não alcance da frequência cardíaca submáxima na maioria dos resultados inconclusivos.

O resultado positivo para isquemia na nossa população foi menos frequente do que nos outros estudos, talvez pela menor quantidade de fatores de risco referidos para DAC presentes nesse grupo de pacientes chagásicos.<sup>20,23,24</sup> Uma coorte de 4.033 pacientes conduzida por Mathias et al.<sup>26</sup> apresentou resultado positivo em 37% dos pacientes e resultado inconclusivo em 10%. Sicari et al.,<sup>27</sup> em sua coorte de 7.333 pacientes, obteve resultado positivo para isquemia em 39% dos exames.

O único trabalho publicado na literatura, em que foram avaliados pacientes chagásicos submetidos ao EED, foi o conduzido por Aquatella.<sup>28</sup> Nesse estudo, o objetivo era avaliar se a estimulação com dobutamina poderia desencadear uma resposta de contração anormal como visto no miocárdio isquêmico. Nessa pequena coorte (24 pacientes chagásicos vs 10 controles), concluiu-se que a dobutamina evidenciou uma incompetência cronotrópica existente e uma resposta contrátil diminuída, mesmo naqueles sem manifestação cardíaca aparente. Esse

estudo pode explicar parte dos resultados inconclusivos encontrados em nossa amostra, devido a esse provável déficit cronotrópico.

Nos pacientes chagásicos estudados, a maioria apresentava algum grau de comprometimento segmentar, frequente nessa patologia.<sup>29</sup> O índice de contração segmentar, que reflete o grau de comprometimento segmentar miocárdico, foi discretamente alterado, sendo seu valor mediano de 1,06, refletindo discretas alterações e poucos segmentos comprometidos.

Quanto às arritmias, as extrasístoles ventriculares foram as mais frequentes, de forma semelhante aos estudos de segurança já realizados e analisados na meta-análise publicada por Geleijnse et al.<sup>18</sup> Porém, a incidência foi superior àquela da maioria dos estudos, sendo o estudo conduzido por Takeuchi et al.,<sup>30</sup> o que mais se aproximou. Esse estudo, com 1090 pacientes, avaliou diferentes protocolos de dobutamina-atropina, tendo a incidência de extrasístoles ventriculares sido de 43,6%.<sup>30</sup> A segunda maior incidência foi de taquicardia ventricular não sustentada: 15 pacientes (7,3%). Essa incidência também foi maior do que nos estudos já publicados, onde a média foi de 2,19% (variando de 0,2% a 7,3%).<sup>18</sup> O estudo conduzido por Bremer et al.,<sup>31</sup> com 4.035 pacientes, que avaliou a segurança do ecocardiograma sob estresse conduzido por enfermeiras, foi o único que apresentou incidência semelhante à daquele grupo. A taquicardia ventricular sustentada ocorreu em 2 (1%) pacientes, sendo essa incidência também superior aos estudos prévios em pacientes não chagásicos, onde a média foi de 0,15% (variando de 0,0% a 0,78%). Quanto às arritmias supraventriculares, a incidência foi semelhante à dos demais estudos, onde a fibrilação atrial teve uma incidência média de 0,9% e a taquicardia supraventricular sustentada de 1,3%.<sup>18</sup> Nossos pacientes apresentaram 0,5% e 1,0%, respectivamente.

Efeitos adversos indesejáveis, como dor precordial, tiveram uma incidência menor do que nos estudos prévios, como naqueles conduzidos por Mathias et al.,<sup>32</sup> San Roman et al.<sup>25</sup> e Mertes et al.,<sup>20</sup> onde a precordialgia ocorreu em 12,6%, 8,5% e 12,7%, respectivamente. Cefaleia ocorreu na mesma frequência que nos outros estudos, como demonstrado por Mathias et al.,<sup>32</sup> Mertes et al.<sup>20</sup> e San Roman et al.,<sup>25</sup> com incidência de 1,9%, 4% e 1,9%, respectivamente.

A incidência de resposta hipertensiva e hipotensão também foi inferior à dos estudos de segurança avaliados na meta-análise publicada por Geleijnse et al.,<sup>18</sup> onde a incidência média de hipertensão como causa de interrupção do protocolo foi 1,3%, e de hipotensão como um critério para interrupção do exame, 1,7%. Uma recente análise retrospectiva publicada por Abram et al.,<sup>33</sup> com 2968 pacientes sem doença cardiovascular e com exames de ecocardiograma sob estresse normais, demonstrou que a variação da pressão arterial durante o exame depende da idade, sexo e uso de atropina. Houve um maior incremento da pressão sistólica nos homens e jovens, com efeito da atropina mais pronunciado nos jovens.

### Limitações do estudo

Este é um estudo de análise retrospectiva de um banco de dados, o que implica nas limitações inerentes a essa qualidade de análise. Contudo, os exames foram realizados de forma sistemática, por uma mesma equipe médica e de enfermagem, treinada e com grande experiência nesse tipo de exame.

Este banco de dados é pequeno, quando comparado aos de estudos de segurança de ecocardiograma de estresse, porém a identificação desse tipo de paciente é limitada.

Não possuímos os estudos de cineangiografia dos pacientes que referiram história de infarto agudo do miocárdio. Portanto, pode-se questionar se a alteração da contração segmentar desses pacientes, quando presente, deve ser atribuída ao infarto agudo do miocárdio ou à cardiopatia chagásica. Esse o número de pacientes em nossa amostra, porém, foi reduzido.

Não foi possível a análise da variação interobservador dos dados do ecocardiograma, pois as imagens digitais não foram arquivadas.

### Conclusões

O ecocardiograma de estresse com dobutamina e atropina demonstrou ser um exame seguro nessa população de pacientes chagásicos, onde nenhum desfecho grave foi encontrado.

A incidência de arritmias durante o exame foi maior do que a encontrada em estudos em populações de não chagásicos.

A incidência de efeitos adversos, como dor precordial, hipertensão arterial e hipotensão, foi menor do que a encontrada em estudos de populações de não chagásicos.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Rassi DC, Vieira MLC, Furtado RG, Turco FP, Melato LH, Hotta VT, Nunes CGO, Rassi Jr. L, Rassi S; Obtenção de dados: Rassi DC, Furtado RG, Turco FP, Melato LH, Nunes CGO, Rassi Jr. L; Análise estatística: Rassi DC, Vieira MLC, Rassi S; Redação do manuscrito: Rassi DC, Vieira MLC, Hotta VT, Rassi S.

### Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Daniela do Carmo Rassi pela Universidade Federal de Goiás.

## Referências

1. World Health Organization (WHO). World Health Tech Rep. Ser. 2002;905 1-vi, 1-109.
2. Marin-Neto JA, Simões MV, Ayres-Neto EM, Attab-Santos JL, Gallo L Jr, Amorim DS, et al. Studies of the coronary circulation in Chagas' heart disease. *Sao Paulo Med J*. 1995;113(2):826-34.
3. Melo EF, Melo RM, Aiello VD. Case 6 / 2011: decompensated heart failure in man of 65 years of age, suffering from cardiomyopathy of Chagas disease and coronary artery disease. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(6):e121-7.
4. Garzon SA. Doença de Chagas associada a outras cardiopatias. In: Cançado JR, Chuster M. (editores). *Cardiopatía chagásica*. Belo Horizonte, (MG): Fundação Carlos Chagas; 1985. p. 255-65.
5. Rassi Jr A, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas heart disease: pathophysiologic mechanisms, prognostic factors and risk stratification. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009;104 Suppl 1:152-8.
6. Marin-Neto JA, Simões MV, Ayres-Neto EM, Attab-Santos JL, Gallo L Jr, Amorim DS, et al. Studies of the coronary circulation in Chagas' heart disease. *Sao Paulo Med J*. 1995;113(2):826-34.
7. Carvalho G, Rassi S, Bastos JM, Câmara SS. Asymptomatic coronary artery disease in chagasic patients with heart failure: prevalence and risk factors. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(5):408-12.
8. Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simões MV. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. *Circulation*. 2007;115(9):1109-23.
9. Andrade JP, Marin-Neto JA, Paola AA, Vilas-Boas F, Oliveira GM, Bacal F, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. [Latin American guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas cardiomyopathy]. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(2 Suppl 3):1-48.
10. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, et al; European Association of Echocardiography. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiogr*. 2008;9(4):415-37.
11. Vieira C. Ecocardiografia sob estresse: algumas décadas depois. *Rev Bras Ecocardiogr*. 2008;21(1):36-44.
12. Bhattacharyya S, Chehab O, Khattar R, Lloyd G, Senior S; British Society of Echocardiography. Stress echocardiography in clinical practice: a United Kingdom National Health Service Survey on behalf of the British Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(2):158-63.
13. Picano E. *Stress echocardiography*. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Springer; 2009.p.175-88.
14. Gottdiener JS. Overview of stress echocardiography: uses, advantages and limitations. *Prog Cardiovasc Dis*. 2001;43(4):315-34.
15. Pellikka PA, Nagueh SF, Elhendy AA, Kuehl CA, Sawada SG; American Society of Echocardiography. American Society of Echocardiography recommendations for performance, interpretation, and application of stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007;41(9):1021-34.
16. Karvonen NJ, Kentala E, Mustala O. The effects of training on heart rate: a "longitudinal" study. *Ann Med Exp Biol Fenn*. 1957;35(3):307-15.
17. Mathias Jr W, Tsutsui JM. (eds). *Ecocardiografia*. Barueri (SP): Manole; 2012.
18. Geleijnse M, Krenning B, Nemes A, Van Dalen B, Soliman O, Cate F. Incidence, pathophysiology, and treatment of complications during dobutamine-atropine stress echocardiography. *Circulation*. 2010;121(15):1756-67.
19. Pastore CA, Pinho C, Germiniani H, Samesima N, Mano R, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre análise e emissão de laudos eletrocardiográficos. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(3 supl.2):1-19.
20. Mertes H, Sawada SG, Ryan T, Segar DS, Kovacs R, Foltz J, et al. Symptoms, adverse effects, and complications associated with dobutamine stress echocardiography. Experience in 1118 patients. *Circulation*. 1993;8(1):15-9.
21. Varga A, Garcia MA, Picano E; International Stress Echo Complication Registry. Safety of stress echocardiography (from the International Stress Echo Complication Registry). *Am J Cardiol*. 2006;98(4):541-3.
22. O'Driscoll JM, Marciniak A, Ray KK, Schmid K, Smith R, Sharma R. The safety and clinical usefulness of dobutamine stress echocardiography among octogenarians. *Heart*. 2014;100(13):1001-7.
23. Kane GC, Hepinstall MJ, Kidd GM, Kuehl CA, Murphy AT, Nelson JM, et al. Safety of stress echocardiography supervised by registered nurses: results of a 2-year audit of 15,404 patients. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(4):337-41.
24. Fennich N, Ellouali F, Abdelali S, Chaara A, Berrada A, Elhajjaji I, et al. Stress echocardiography: safety and tolerability. *Cardiovasc Ultrasound*. 2013;11:30.
25. San Roman JA, Sanz-Ruiz R, Ortega JR, Perez-Paredes M, Rollan MJ, Munoz AC, et al. Safety and predictors of complications with a new accelerated dobutamine stress echocardiography protocol. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(1):53-7.
26. Mathias W Jr, Arruda A, Santos FC, Arruda AL, Mattos E, Osorio A, et al. Safety of dobutamine atropine stress echocardiography: a prospective experience of 4,033 consecutive studies. *J Am Soc Echocardiogr*. 1999;12(10):785-91.
27. Sicari R, Pasanisi E, Venneri L, Landi P, Cortigiani L, Picano E; Echo Persantene International Cooperative (EPIC) Study Group; Echo Dobutamine International Cooperative (EDIC) Study Group. Stress echo results predict mortality: a large-scale multicenter prospective international study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(4):589-95.
28. Acquatella H, Perez JE, Condado JA, Sanchez I. Limited myocardial contractile reserve and chronotropic incompetence in patients with chronic Chagas' disease. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(2):522-9.
29. Acquatella H. Echocardiography in Chagas heart disease. *Circulation*. 2007;115(9):1124-31.
30. Takeuchi M, Miura Y, Sonoda S, Kuroiwa A. Comparison of three different protocols for dobutamine stress echocardiography: does the addition of atropine increase complications, and does it improve diagnostic accuracy? *Echocardiography*. 1999;16(4):347-55.
31. Bremer ML, Monahan KH, Stussy VL, Miller FA Jr, Seward JB, Pellikka PA. Safety of dobutamine stress echocardiography supervised by registered nurse sonographers. *J Am Soc Echocardiogr*. 1998;11(6):601-5.
32. Mathias Junior W, Beneti LP, dos Santos FC, Duprat R, Beraldo A, Gil MA, et al. [Safety and feasibility of dobutamine-atropine stress echocardiography]. *Arq Bras Cardiol*. 1997;69(1):31-4.
33. Abram S, Arruda-Olson AM, Scott CG, Pellikka PA, Nkomo VT, OhJK, et al. Typical blood pressure response during dobutamine stress echocardiography of patients without known cardiovascular disease who have normal stress echocardiograms. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(5):557-63.

**Nesina**<sup>®</sup>  
alogliptina

**Nesina Met**<sup>®</sup>  
alogliptina+cloridrato de metformina

**Em breve  
Nova combinação!**

Quando tratamos pacientes  
com diabetes tipo 2 e risco  
cardiovascular, cada peça  
é fundamental.



\* Maior **SELETIVIDADE** vs. outros iDPP-4<sup>1</sup>

\* **EFICÁCIA:** o único inibidor da DPP-4 que demonstrou superioridade do controle glicêmico vs. sulfonilureia\* em 2 anos<sup>2-6</sup>

\* **SEGURANÇA**

- O único inibidor da DPP-4 com segurança cardiovascular comprovada em pacientes diabéticos **Tipo 2** que apresentaram **Síndrome Coronariana Aguda RECENTE**<sup>7-13</sup>
- **Segurança comprovada** para pacientes com **insuficiência cardíaca**<sup>14</sup>



**Preço acessível** em todas as farmácias,  
sem necessidade de cadastro em  
programas de desconto ou quantidade  
mínima de compra<sup>17</sup>

**Referências bibliográficas:** 1. Capuano A, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes therapy—focus on alogliptin. Drug Des Devel Ther. 2013;7:989-1001. 2. Del Prato S, Carrasasca R, Wilson C, et al. Durability of the efficacy and safety of alogliptin compared with glipizide in type 2 diabetes mellitus: a 2-year study. Int J Clin Pract. 2010 Apr;64(5):562-76. 3. Goke B, Gallwitz B, Eriksson JG, et al. Saxagliptin vs. glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: long-term (52-week) randomised controlled trial. Int J Clin Pract. 2013 Apr;67(4):307-16. 4. Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, et al. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet. 2012 Aug 4;380(9840):475-83. 5. Matthews DR, DeJager S, Ahren B, et al. Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study. Diabetes Obes Metab. 2010 Sep;12(9):780-9. 6. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2013;369(14):1327-35. 7. Scirica BM, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2013 Oct 3;369(14):1317-26. 8. Galvus<sup>®</sup>. [Bula]. São Paulo: Novartis Biofarmácia S.A. 10. Onglyza<sup>®</sup>. [Bula]. São Paulo: Bristol-Myers Squibb Farmacêutica S.A. 11. Travençolo<sup>®</sup>. [Bula]. São Paulo: Boehringer Ingelheim do Brasil Quim. e Farm. Ltda. 12. Januvia<sup>®</sup>. [Bula]. São Paulo: Merck Sharp and Dohme Farmacêutica Ltda. 13. Green JB, et al. TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015;373(3):232-42. 14. Zarnad F, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. Lancet. 2015;385(9882):2067-76. 15. Nesina<sup>®</sup>[bula]. São Paulo: Takeda Pharma Ltda. 16. Nesina<sup>®</sup>Met<sup>®</sup>[bula]. São Paulo: Takeda Pharma Ltda. 17. Lista de Preço. Revista ABC Farm. Maio/2015.

**NESINA<sup>®</sup> (alogliptina), USO ADULTO. Apresentações:** comprimidos revestidos de 6,25 mg, 12,5 mg ou 25 mg. **Indicações:** adjuvante à dieta e à prática de exercícios para melhorar o controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 em vários cenários clínicos. **Contraindicações:** indivíduos que apresentem histórico de hipersensibilidade à alogliptina ou aos demais componentes da fórmula. **Advertências e precauções:** NESINA<sup>®</sup> não deve ser utilizado para o tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 1 ou para o tratamento da cetoacidose diabética. Existem relatos pós-comercialização de pancreatite aguda. Se houver suspeita de pancreatite, NESINA<sup>®</sup> deverá ser descontinuado. Cautela ao associar NESINA<sup>®</sup> com agentes que sabidamente causam hipoglicemia como insulina e sulfonilureias. Dose menor de insulina ou sulfonilureia pode ser necessária. Categoria "B" de risco para a gravidez. NESINA<sup>®</sup> não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. **Interações medicamentosas:** não foram observadas interações medicamentosas com substratos ou inibidores da CYP testados ou com medicamentos excretados pela via renal. **Reações adversas:** monoterapia com alogliptina nos ensaios clínicos pivotais combinados e controlados de fase 3 - Frequentes (≥ 1/100 a < 1/10): infecções no trato respiratório, nasofaringite, cefaleia, dor abdominal, doença de refluxo gastroesofágico, prurido, erupção cutânea. Pós-comercialização - Frequência desconhecida: hipersensibilidade, pancreatite aguda, disfunção hepática (incluindo insuficiência), doenças estomatológicas de pele, incluindo síndrome de Stevens- angioedema, urticária. **Posologia e modo de usar:** 25 mg uma vez ao dia. NESINA<sup>®</sup> pode ser administrado com ou sem alimentos. Em pacientes com insuficiências renais moderada e grave ajuste de dose é necessário. MS - 1.0639.0266. **SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. MEDICAMENTO SOB PRESCRIÇÃO.** NS\_0414\_0115\_VPS.

**CONTRAINDICAÇÃO:** NESINA<sup>®</sup> não deve ser usado por indivíduos que apresentem histórico de alergia (hipersensibilidade) à NESINA<sup>®</sup> ou aos demais componentes da fórmula.

**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** não foram observadas interações medicamentosas com substratos ou inibidores da CYP testados ou com medicamentos excretados pela via renal.

**NESINA<sup>®</sup> MET<sup>®</sup> (alogliptina + cloridrato de metformina), USO ADULTO. USO ORAL. Apresentações:** comprimidos revestidos de 12,5 mg + 500 mg, 12,5 mg + 850 mg ou 12,5 mg + 1.000 mg. **Indicações:** adjuvante à dieta e à prática de exercício, para melhorar o controle glicêmico em pacientes adultos, a partir dos 18 anos, com diabetes mellitus tipo 2: que não conseguem o controle adequado com a dose máxima tolerada de metformina isolada; em combinação com a pioglitazona, em pacientes que não conseguem o controle adequado com a dose máxima tolerada de metformina e pioglitazona; em combinação com a insulina, quando a insulina numa dose estável e a metformina isolada não assegurarem o controle glicêmico. **Contraindicações:** hipersensibilidade à alogliptina, ou outro inibidor de DPP4, à metformina ou aos demais componentes da fórmula; cetoacidose diabética, pré-coma diabético; comprometimentos renais moderado e grave e doença renal em fase terminal (depuração da creatinina <60 ml/min); doenças agudas e crônicas com potencial para alterar a função renal ou causar hipoxia tecidual; comprometimento hepático; intoxicação alcoólica aguda, alcoolismo; **Advertências e precauções:** não deve ser utilizado em pacientes com diabetes mellitus tipo 1. Caso suspeito de acidose metabólica, a administração de NESINA<sup>®</sup> MET<sup>®</sup> deve ser suspensa e o paciente deve ser imediatamente hospitalizado. NESINA<sup>®</sup> MET<sup>®</sup> não é recomendada em pacientes com comprometimento renal moderado e grave e doença renal em fase terminal (depuração da creatinina <60 ml/min). Alogliptina não foi estudada em pacientes com comprometimento hepático grave (> 9 na escala de Child-Pugh), portanto, a sua utilização não é recomendada nestes pacientes. Como NESINA<sup>®</sup> MET<sup>®</sup> contém metformina, o tratamento deve ser suspenso 48 horas antes de uma cirurgia eletiva ou epidural ou realização de exames contrastados. Devido ao risco acrescido de hipoglicemia em associação com a pioglitazona ou insulina, pode ser considerada uma dose mais baixa de pioglitazona ou insulina quando em associação com NESINA<sup>®</sup> MET<sup>®</sup>. Se houver suspeita de pancreatite, deve-se interromper o tratamento. NESINA<sup>®</sup> MET<sup>®</sup> é categoria "B" de risco para a gravidez e, portanto, não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Recomenda-se cautela ao se administrar NESINA<sup>®</sup> MET<sup>®</sup> a lactantes. **Interações medicamentosas:** não foram observadas interações medicamentosas com substratos ou inibidores da CYP testados ou com medicamentos excretados pela via renal para alogliptina. A acidose láctica pode ocorrer quando administrada metformina com agentes de contraste iodado ou álcool. A metformina pode diminuir as concentrações de vitamina B12. **Reações adversas:** monoterapia com alogliptina nos ensaios clínicos pivotais combinados e controlados de fase 3 - Frequentes (≥ 1/100 a < 1/10): infecções no trato respiratório, nasofaringite, cefaleia, dor abdominal, doença de refluxo gastroesofágico, prurido, erupção cutânea. Sintomas gastrointestinais ocorrem mais frequentemente durante o início do tratamento e se resolvem espontaneamente na maioria dos casos. Foram relatados casos isolados de hepatite ou anormalidade dos testes de função hepática que se resolvem com a descontinuação da metformina. **Posologia e modo de usar:** duas vezes ao dia com uma refeição. A dose pode ser ajustada com base na eficácia e tolerabilidade, sem exceder a dose máxima diária recomendada de 25 mg de alogliptina e 2000 mg de cloridrato de metformina. Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado. MS - 1.0639.0272. **SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. MEDICAMENTO SOB PRESCRIÇÃO.** NM\_0614\_1115\_VPS

**CONTRAINDICAÇÃO:** hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na composição.

**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** pode ocorrer perda do controle glicêmico quando administrado com diuréticos, corticosteroides ou simpaticomiméticos.

EM CASO DE DÚVIDAS LIGUE GRATUITAMENTE

**SAC: 0800-7710345**

www.takedabrasil.com/br

Rua do Estílo Barroco, 721 - 04709-011 - São Paulo - SP.  
Mais informações poderão ser obtidas diretamente com nosso  
departamento de assuntos científicos ou por meio de nossos representantes.  
Este material é de uso exclusivo médico. Agosto/2016



## Análise por *Speckle-Tracking* com Ecocardiografia 3D da Deformação de Átrio Esquerdo em Pacientes com Tetralogia de Fallot Corrigida (do *MAGYAR-Path Study*)

*Left Atrial Deformation Analysis in Patients with Corrected Tetralogy of Fallot by 3D Speckle-Tracking Echocardiography (from the MAGYAR-Path Study)*

Kálmán Havasi,<sup>1</sup> Péter Domsik,<sup>1</sup> Anita Kalapos,<sup>1</sup> Jackie S. McGhie,<sup>2</sup> Jolien W. Roos-Hesselink,<sup>2</sup> Tamás Forster,<sup>1</sup> Attila Nemes<sup>1</sup>  
2nd Department of Medicine and Cardiology Center – Medical Faculty - Albert Szent-Györgyi Clinical Center – University of Szeged – Szeged - Hungary;<sup>1</sup> Department of Cardiology – Erasmus MC – Rotterdam – The Netherlands<sup>2</sup>

### Resumo

**Fundamento:** Ecocardiografia tridimensional (3D) acoplada à técnica de *speckle-tracking* (3DSTE) é uma nova metodologia útil para a avaliação de volumes e propriedades funcionais do átrio esquerdo (AE). Há crescente interesse científico na análise da deformação miocárdica em adultos com tetralogia de Fallot corrigida (cTOF).

**Objetivos:** Comparar os volumes de AE, propriedades funcionais baseadas no volume e parâmetros de *strain* entre pacientes com cTOF e controles saudáveis pareados por idade e sexo.

**Métodos:** A população do estudo consistiu em 19 adultos com cTOF consecutivos, em ritmo sinusal, acompanhados na Universidade Szeged, Hungria (idade média: 37,9 ± 11,3 anos; 8 homens; com correção cirúrgica aos 4,1 ± 2,5 anos de idade). Todos foram submetidos a ecocardiografia transtorácica bidimensional com Doppler padrão e 3DSTE. Os resultados foram comparados aos de 23 controles saudáveis pareados por idade e sexo (idade média: 39,2 ± 10,6 anos; 14 homens).

**Resultados:** Aumento dos volumes de AE e redução das frações de esvaziamento de AE em relação ao ciclo cardíaco foram demonstrados em pacientes com cTOF em comparação aos dos controles. Os volumes de ejeção de AE caracterizando todas as funções do AE não diferiram entre os dois grupos. *Strains* de AE global e segmentar médio uni- e multidimensional, caracterizando função de reservatório de AE, estavam diminuídos em adultos com cTOF em comparação aos de controles. À semelhança dos *strains* de pico, reduzidos *strains* de AE global e segmentar médio na contração atrial, caracterizando função de bomba atrial, foram demonstrados em pacientes com cTOF em comparação aos de controles.

**Conclusões:** Demonstrou-se significativa deterioração das funções de AE em adultos com cTOF em fase tardia após correção. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(2):129-134)

**Palavras-chave:** Ecocardiografia Tridimensional / métodos; Átrios do Coração / anormalidades; Tetralogia de Fallot; Cardiopatias Congênitas.

### Abstract

**Background:** Three-dimensional (3D) echocardiography coupled with speckle-tracking echocardiographic (STE) capability is a novel methodology which has been demonstrated to be useful for the assessment of left atrial (LA) volumes and functional properties. There is increased scientific interest on myocardial deformation analysis in adult patients with corrected tetralogy of Fallot (cTOF).

**Objectives:** To compare LA volumes, volume-based functional properties and strain parameters between cTOF patients and age- and gender-matched healthy controls.

**Methods:** The study population consisted of 19 consecutive adult patients with cTOF in sinus rhythm nursing at the University of Szeged, Hungary (mean age: 37.9 ± 11.3 years, 8 men, who had repair at the age of 4.1 ± 2.5 years). They all had undergone standard transthoracic two-dimensional Doppler echocardiographic study extended with 3DSTE. Their results were compared to 23 age- and gender-matched healthy controls (mean age: 39.2 ± 10.6 years, 14 men).

**Results:** Increased LA volumes and reduced LA emptying fractions respecting cardiac cycle could be demonstrated in cTOF patients compared to controls. LA stroke volumes featuring all LA functions showed no differences between the 2 groups examined. LA global and mean segmental uni- and multidirectional peak strains featuring LA reservoir function were found to be diminished in adult patients with cTOF as compared to controls. Similarly to peak strains reduced global and mean segmental LA strains at atrial contraction characterizing atrial booster pump function could be demonstrated in cTOF patients as compared to controls.

**Conclusions:** Significant deterioration of all LA functions could be demonstrated in adult patients with cTOF late after repair. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(2):129-134)

**Keywords:** Echocardiography, Three-Dimensional / methods; Heart Atria / abnormalities; Tetralogy of Fallot; Heart Defects, Congenital.

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

Correspondência: Attila Nemes •

Semmelweis street 6, 6725, Szeged – Hungria

E-mail: nemes@in2nd.szote.u-szeged.hu, nemes.attila@med.u-szeged.hu

Artigo recebido em 01/04/16, revisado em 05/09/16, aceito em 13/09/16

DOI: 10.5935/abc.20170004

## Introdução

Atualmente, a análise da deformação miocárdica pela técnica de rastreamento de pontos (*speckle tracking*) pela ecocardiografia (STE) de maneira ângulo-independente é um dos principais focos da ultrassonografia cardíaca.<sup>1</sup> A ecocardiografia tridimensional (3D) acoplada à STE (3DSTE) é uma nova metodologia que se mostrou útil para a avaliação dos volumes e propriedades funcionais das câmaras cardíacas.<sup>2</sup> A 3DSTE permite uma complexa avaliação da morfologia e da função dos átrios e ventrículos, como as medidas volumétricas e de *strain* do mesmo conjunto de dados 3D adquiridos.

Há grande interesse científico na análise da deformação miocárdica em adultos com tetralogia de Fallot corrigida (cTOF).<sup>3-5</sup> Recentemente, alterações nas propriedades funcionais de ventrículo direito (VD),<sup>3,4</sup> ventrículo esquerdo (VE)<sup>4</sup> e átrio direito (AD)<sup>5</sup> foram demonstradas por 3DSTE. Entretanto, avaliação quantitativa da deformação do átrio esquerdo (AE) não foi realizada em pacientes com cTOF. Assim, o presente estudo visou a detectar alterações de volume de AE, propriedades funcionais com base em volume e parâmetros de *strain* em pacientes com cTOF em comparação a controles saudáveis pareados por idade e sexo.

## Métodos

### População de pacientes

Desde 1961, mais de 2.700 pacientes com cardiopatia congênita foram tratados e/ou operados no Departamento de Pediatria, Departamento de Cirurgia Cardíaca, e no Segundo Departamento de Medicina e Centro de Cardiologia da Universidade Szeged. A partir dessa população de pacientes, criou-se um registro (CSONGRAD Registry),<sup>6</sup> do qual 19 pacientes adultos consecutivos com cTOF e em ritmo sinusal quiseram participar do presente estudo (idade média: 37,9 ± 11,3 anos; 8 homens), tendo sido submetidos à correção na idade de 4,1 ± 2,5 anos. No nosso departamento, várias centenas de controles saudáveis sem fatores de risco ou distúrbios conhecidos, de diferentes grupos etários, foram examinadas por 3DSTE para avaliar os valores normais dos parâmetros obtidos com 3DSTE. Desse conjunto, 20 indivíduos saudáveis pareados para idade e sexo (idade média: 39,2 ± 10,6 anos; 14 homens) foram selecionados e serviram como grupo controle deste estudo. Todos os pacientes com cTOF e os controles foram examinados por ecocardiografia bidimensional (2D) com Doppler, ecocardiografia com Doppler tecidual (TDI) e 3DSTE. O presente estudo é parte do **MAGYAR-Path Study (Motion Analysis of the heart and Great vessels by three-dimensional speckle-tracking echocardiography in Pathological cases)**, organizado pelo nosso departamento para examinar o significado diagnóstico e prognóstico das variáveis obtidas através de 3DSTE. O comitê de pesquisa em seres humanos da instituição aprovou o estudo, que atendeu às exigências da Declaração de Helsinque de 1975. O termo de consentimento livre e esclarecido foi assinado por todos os pacientes com cTOF e os controles.

### Ecocardiografia bidimensional com Doppler e com Doppler tecidual

Todos os estudos ecocardiográficos em M-modo (MME), 2D com Doppler e com TDI foram realizados em decúbito lateral esquerdo com equipamento de ecocardiografia comercialmente disponível Toshiba Artida™ (Toshiba Medical Systems, Tokyo, Japão), usando um transdutor “*phased-array*” PST-30SBP em todos os pacientes. As dimensões do VE foram avaliadas por MME usando o método de Teichholz.<sup>7</sup> Regurgitações valvulares foram confirmadas por gradação visual na ecocardiografia com Doppler colorido. Em seguida à avaliação com Doppler de E/A, mediou-se a razão da velocidade transmitral E para a velocidade diastólica inicial do anel mitral (E/E’) por TDI.

### Ecocardiografia tridimensional com *speckle-tracking*

As aquisições de todos os dados de ecocardiografia 3D foram realizadas usando-se um transdutor *phased-array* 1-4 MHz PST-25SX matrix (Toshiba Medical Systems, Tóquio, Japão).<sup>2</sup> Durante uma única apneia, criaram-se conjuntos de dados 3D de volume total a partir do corte apical de 6 subvolumes “*wedge-shaped*”, usando aquisições com sincronização com ECG de 6 batimentos. O AE foi quantificado pelo programa 3D Wall Motion Tracking, versão 2.7 (Toshiba Medical Systems, Tóquio, Japão).<sup>8</sup> Cada conjunto de dados 3D foi exibido em corte de cinco planos, principalmente cortes apicais de duas (AP2CH) e quatro câmaras (AP4CH), e três cortes de eixo curto em diferentes níveis do AE. Após posicionar a linha do eixo principal passando pelo centro da cavidade do AE, o observador traçou a margem endocardial do AE nos dois cortes ortogonais de eixo longo. Primeiro, traçou-se a borda do lado septal do anel valvar mitral, estabelecendo-se os marcadores no sentido anti-horário em torno do AE até a borda da face lateral do anel valvar mitral. Em seguida, realizou-se automaticamente o rastreamento 3D da motilidade da parede por todo o ciclo cardíaco.

### 3DSTE para medidas volumétricas do AE

Para caracterizar as fases de reservatório sistólico, conduto diastólico e contração ativa da função do AE, o cálculo das propriedades funcionais baseadas no volume em relação ao ciclo cardíaco é uma opção (Figura 1).<sup>8-12</sup> O volume sistólico final do AE [maior volume do AE antes da abertura da valva mitral ( $V_{max}$ )], o volume diastólico final do AE [menor volume do AE antes do fechamento da valva mitral ( $V_{min}$ )] e o volume diastólico do AE antes da contração atrial [na ocasião da onda P no ECG ( $V_{preA}$ )] foram medidos usando um modelo 3D do AE, a partir do qual as seguintes propriedades funcionais foram calculadas:

- Função reservatório:
- Volume de ejeção atrial total (TASV):  $V_{max} - V_{min}$ .
  - Fração de esvaziamento atrial total (TAEF):  $TASV / V_{max} \times 100$ .
- Função conduto:
- Volume de ejeção atrial passivo (PASV):  $V_{max} - V_{preA}$ .
  - Fração de esvaziamento atrial passivo (PAEF):  $PASV / V_{max} \times 100$ .

Contração ativa:

- Volume de ejeção atrial ativo (AASV):  $V_{preA} - V_{min}$ .

- Fração de esvaziamento atrial ativo (AAEF):  $AASV / V_{preA} \times 100$ .

### 3DSTE para medidas de strain do AE

Vários parâmetros unidirecionais [strain radial (RS), longitudinal (LS) e circunferencial (CS)] e complexos [strain de área (AS) e 3D (3DS)] de strain do AE foram calculados a partir do mesmo modelo 3D, como já demonstrado.<sup>10-14</sup> Não apenas strains de pico global e segmentar médio referentes à função de reservatório do AE foram medidos para cada paciente, mas também strains da contração atrial, característicos da contração ativa do AE (Figura 1).

### Análise estatística

As variáveis contínuas são apresentadas como médias  $\pm$  desvio padrão, e as categóricas, como contagem e porcentagem. Para a comparação das variáveis, usaram-se os testes t de Student, qui-quadrado e exato de Fisher. Todos os testes estatísticos foram bicaudais, sendo o significado estatístico definido como  $p < 0,05$ . Recentemente, as concordâncias intra- e interobservador para volumes e propriedades funcionais do AE foram realizadas em trabalhos derivados dos estudos MAGYAR-Healthy e MAGYAR-Path.<sup>8,11</sup> Os dados foram analisados com o programa Medcalc (MedCalc, Mariakerke, Bélgica).

## Resultados

### Dados clínicos

Os fatores de risco, medicações usadas e dados de ecocardiografia 2D são apresentados na Tabela 1. Regurgitações mitral e tricúspide significativas (> grau 2) foram detectadas em 2 (11%) e 8 (42%) pacientes com cTOF. Nenhum controle saudável apresentou regurgitação significativa. Os valores de TAPSE e RV-FAC dos pacientes com cTOF foram  $18,2 \pm 4,6$  mm e  $34,2 \pm 3,9\%$ , respectivamente.

### Volumes do AE e propriedades funcionais baseadas no volume obtidas na 3DSTE

Aumento dos volumes do AE e redução das frações de esvaziamento do AE com relação a um ciclo cardíaco foram demonstrados em pacientes com cTOF em comparação aos de controles. Os volumes de ejeção do AE caracterizando todas as funções do AE não mostraram diferenças entre os grupos examinados (Tabela 2).

### Parâmetros de strain de pico do AE obtidos na 3DSTE

Strains de pico de AE global e segmentar médio uni- e multidirecionais caracterizando função de reservatório de AE estavam diminuídos em adultos com cTOF em comparação aos de controles (Tabela 3).

**Tabela 1 – Dados demográficos e clínicos dos pacientes com tetralogia de Fallot e dos controles**

	Pacientes com cTOF (n=19)	Controles (n=23)	Valor de p
<b>Fatores de risco</b>			
Idade (anos)	37,9 $\pm$ 11,3	39,2 $\pm$ 10,6	0,70
Sexo masculino (%)	8 (42)	14 (61)	0,35
Hipertensão (%)	3 (16)	0 (0)	0,08
Hipercolesterolemia (%)	1 (5)	0 (0)	0,45
Diabetes mellitus (%)	0 (0)	0 (0)	1,00
<b>Medicações</b>			
$\beta$ -bloqueadores (%)	5 (26)	0 (0)	0,01
Inibidores da ECA (%)	3 (16)	0 (0)	0,08
Diuréticos (%)	3 (16)	0 (0)	0,08
<b>Ecocardiografia bidimensional</b>			
Diâmetro do AE (mm)	42,4 $\pm$ 6,8	33,2 $\pm$ 3,8	<0,0001
Diâmetro diastólico final do VE (mm)	54,6 $\pm$ 19,6	48,3 $\pm$ 6,9	0,16
Volume diastólico final do VE (ml)	113,7 $\pm$ 31,7	102,2 $\pm$ 21,1	0,17
Diâmetro sistólico final do VE (mm)	32,7 $\pm$ 7,1	30,4 $\pm$ 4,1	0,20
Volume sistólico final do VE (ml)	43,8 $\pm$ 23,2	35,6 $\pm$ 10,6	0,14
Septo interventricular (mm)	9,9 $\pm$ 1,5	9,5 $\pm$ 2,0	0,46
Parede posterior do VE (mm)	9,8 $\pm$ 1,5	9,4 $\pm$ 2,3	0,55
Fração de ejeção do VE (%)	62,7 $\pm$ 11,5	65,4 $\pm$ 6,5	0,34

ECA: enzima de conversão da angiotensina; AE: átrio esquerdo; VE: ventrículo esquerdo; cTOF: Tetralogia de Fallot corrigida.

**Tabela 2 – Comparação dos volumes obtidos através de 3DSTE e propriedades funcionais com base no volume entre pacientes com tetralogia de Fallot corrigida e controles**

	Volumes calculados (ml)			Volumes de ejeção (ml)			Frações de esvaziamento (%)		
	V <sub>max</sub>	V <sub>min</sub>	V <sub>preA</sub>	TASV	PASV	AASV	TAEF	PAEF	AAEF
Pacientes cTOF	53,3 ± 28,1	35,1 ± 24,4	42,7 ± 26,0	18,2 ± 7,4	10,6 ± 6,4	7,6 ± 4,4	37,1 ± 11,7	21,4 ± 11,6	20,1 ± 10,8
Controles	36,8 ± 6,6	18,2 ± 6,3	26,3 ± 8,1	18,6 ± 4,1	10,5 ± 4,6	8,1 ± 3,2	51,4 ± 11,4	29,5 ± 13,3	31,1 ± 9,1
p valor	0,009	0,003	0,006	0,84	0,96	0,71	0,0003	0,04	0,0009

V<sub>max</sub>: volume atrial esquerdo máximo; V<sub>min</sub>: volume atrial esquerdo mínimo; V<sub>preA</sub>: volume atrial esquerdo antes da contração atrial; TASV: volume de ejeção atrial total; TAEF: fração de esvaziamento atrial total; AASV: volume de ejeção atrial ativo; AAEF: fração de esvaziamento atrial ativo; PASV: volume de ejeção atrial passivo; PAEF: fração de esvaziamento atrial passivo; cTOF: Tetralogia de Fallot corrigida.

### Parâmetros de strain do AE durante contração atrial obtidos na 3DSTE

À semelhança dos *strains* de pico, reduzidos *strains* de AE global e segmentar médio na contração atrial, caracterizando função de bomba atrial, foram demonstrados em pacientes com cTOF em comparação aos de controles (Tabela 3).

### Discussão

A 3DSTE, uma técnica ecocardiográfica baseada no algoritmo *block-matching* de *speckles* miocárdicos,<sup>2</sup> vem sendo cada vez mais usada como ferramenta para avaliação volumétrica e funcional dos átrios<sup>5,8-14</sup> e ventrículos.<sup>3,15-21</sup> Estudos recentes realizaram avaliação complexa da função de AE com 3DSTE, incluindo avaliação de propriedades funcionais baseadas em volume e *strains*.<sup>8-14</sup> O presente estudo é o primeiro a analisar a deformação de AE através de 3DSTE em adultos com cTOF. Aumento de volume de AE e diminuição de fração de esvaziamento de AE e de *strains* foram demonstrados em análise detalhada. Os resultados sugerem significativa deterioração das funções de AE (reservatório, conduto e bomba) em adultos com cTOF numa fase tardia após reparo.

A técnica de STE mostrou-se uma ferramenta valiosa para avaliação volumétrica e funcional das câmaras cardíacas em adultos com cTOF.<sup>3-5</sup> Estudo recente mostrou diminuição do *strain* da parede livre do VD e da taxa de *strain* em adultos numa fase tardia após correção de TOF, especialmente no segmento apical, sugerindo que a função apical seja mais afetada nesse VD.<sup>4</sup> Com relação ao VE, houve diminuição do *strain* septal, indicando que a disfunção do VD tem efeito adverso na função do VE, provavelmente devido ao acoplamento mecânico dos ventrículos. Em outro estudo, a maioria dos adultos com cTOF apresentou redução da torção do VE.<sup>22</sup> Vale ressaltar que um quarto desses pacientes tinha uma rotação apical anormal, que se mostrou associada à diminuição da função sistólica de VE e VD. Tais achados sugerem que a rotação apical anormal pudesse ser um novo critério diagnóstico objetivo para a detecção de disfunção ventricular em cTOF.

A complexidade da disfunção de AD também foi demonstrada através de 3DSTE em pacientes com cTOF.<sup>5</sup>

Quando comparado ao presente estudo, os volumes de AD e AE pareceram aumentados em adultos com cTOF. Além disso, grande semelhança na deformação de AD e de AE pode ser demonstrada: enquanto as frações de esvaziamento AD/AE mostraram-se diminuídas, os volumes de ejeção AD/AE permaneceram inalterados. Todos os *strains* de AE de pico e *strains* de AE na contração atrial mostraram-se reduzidos, sendo tal redução mais pronunciada na cTOF se comparada aos valores relatados para o AD. Parece, portanto, ser o AE muito importante. Outros estudos também provaram a importância do AE.<sup>23</sup>

Vários fatores podem desempenhar um papel na alteração da função atrial na cTOF, como a interação entre os dois átrios, a presença de regurgitação mitral/tricúspide, arritmias e mudanças nas características dos dois ventrículos, como anteriormente demonstrado. Estudos adicionais são necessários para esclarecer o real fundamento fisiopatológico desses achados.

### Limitação do estudo

O presente estudo consistiu na análise de um número relativamente pequeno de pacientes de um único centro e por um único observador (DP). Portanto, estudos multicêntricos com maior número de pacientes são necessários. Outra limitação foi a taxa de volume relativamente lenta da aquisição de imagem por 3DSTE. Durante a criação do modelo 3D do AE, o septo foi considerado parte do AE, à semelhança de outros estudos avaliando o AD.<sup>5</sup> Por fim, o apêndice do AE e as veias pulmonares foram excluídos, o que teoricamente pode ter afetado os resultados. O presente estudo não teve por objetivo realizar a caracterização funcional de VE, VD e AD.

### Conclusões

Significativa deterioração das funções de AE foi demonstrada em adultos com cTOF em fase tardia após correção.

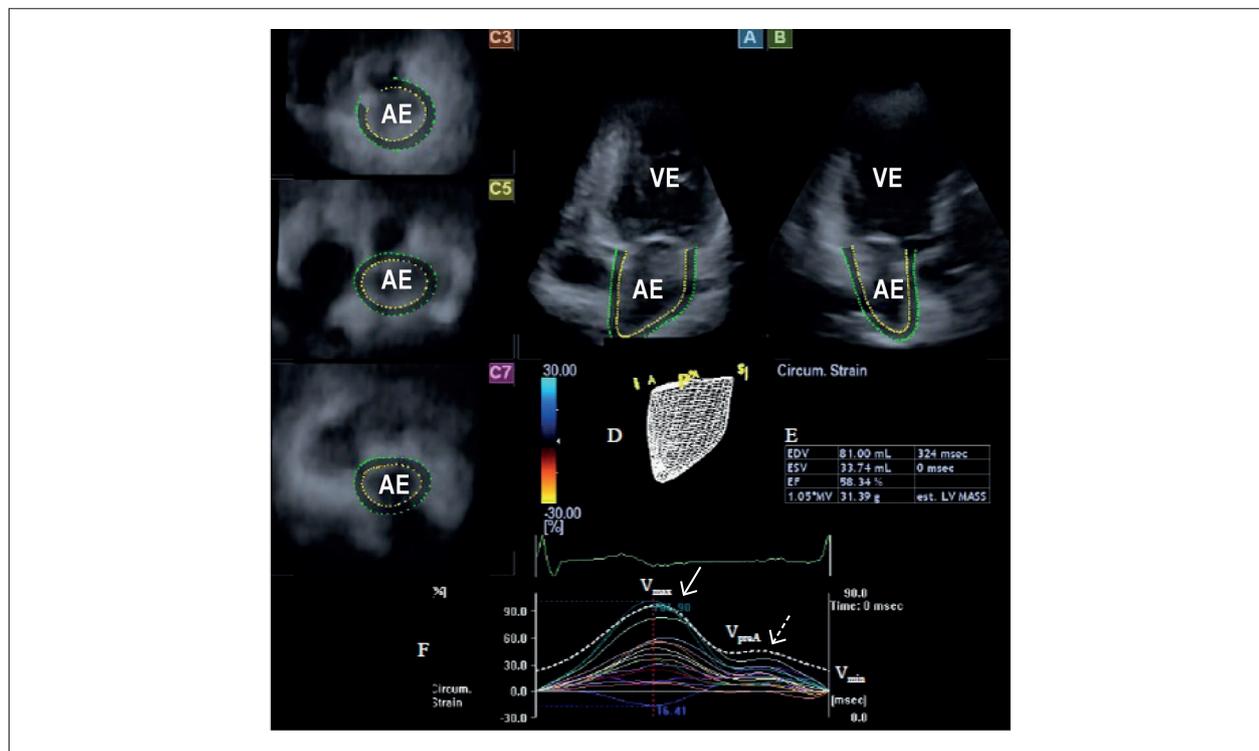
### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: H Kálmán, Nemes A; Obtenção de dados: H Kálmán, Domsik P, Kalapos A;

**Tabela 3 – Comparação dos strains de pico obtidos na 3DSTE e strains durante contração atrial entre pacientes com tetralogia de Fallot e controles (parâmetros global e segmentar médio)**

	Strain radial (%)		Strain circunferencial (%)		Strain longitudinal (%)		Strain tridimensional (%)		Strain de área (%)	
	Global	Segmentar médio	Global	Segmentar médio	Global	Segmentar médio	Global	Segmentar médio	Global	Segmentar médio
<b>Strains de pico</b>										
Pacientes com cTOF	-12,8 ± 9,5	-17,0 ± 8,5	13,2 ± 9,2	18,3 ± 8,8	17,4 ± 8,3	19,7 ± 8,1	-7,0 ± 6,3	-11,5 ± 6,2	33,1 ± 14,2	38,9 ± 13,7
Controles	-18,0 ± 9,9	-21,7 ± 8,9	29,0 ± 13,4	34,2 ± 13,1	26,3 ± 7,7	29,6 ± 7,4	-11,0 ± 8,2	-15,1 ± 6,9	59,7 ± 22,0	67,9 ± 21,7
Valor de p	0,10	0,09	0,0001	0,0001	0,0008	0,0002	0,09	0,09	0,0001	<0,0001
<b>Strains durante contração atrial</b>										
Pacientes com cTOF	-2,8 ± 4,6	-6,5 ± 5,6	4,5 ± 5,0	7,3 ± 5,0	2,9 ± 4,6	4,7 ± 3,9	-1,7 ± 6,4	-4,7 ± 4,8	8,1 ± 9,7	12,4 ± 8,9
Controles	-7,2 ± 7,9	-8,2 ± 5,5	11,2 ± 10,4	13,9 ± 9,2	8,1 ± 8,8	9,0 ± 5,8	-5,5 ± 5,1	-6,4 ± 4,8	16,7 ± 16,1	20,3 ± 14,2
Valor de p	0,03	0,33	0,01	0,008	0,03	0,10	0,04	0,24	0,04	0,04

cTOF: Tetralogia de Fallot corrigida.



**Figura 1 -** Imagens do conjunto de dados tridimensionais (3D) de volume total mostrando o átrio esquerdo (AE) em paciente com tetralogia de Fallot corrigida: (A) corte apical de quatro câmaras; (B) corte apical de duas câmaras; corte transversal do AE nos níveis basal (C3), médio (C5) e superior (C7). Apresentam-se ainda um modelo 3D do AE (D), dados volumétricos do AE (E) e curvas de tempo–volume global e tempo–strain segmentar (F) do AE. A linha pontilhada (F) representa as mudanças de volume do AE durante o ciclo cardíaco com volumes máximo ( $V_{max}$ ), mínimo ( $V_{min}$ ) e durante contração atrial ( $V_{preA}$ ). A seta branca representa strain de pico, enquanto a linha tracejada representa tensão na contração atrial (F). AE: átrio esquerdo; VE: ventrículo esquerdo.

Análise e interpretação dos dados e Análise estatística: Domsik P, Kalapos A; Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: H Kálmán, McGhie JS, Roos-Hesselink JW, Forster T, Nemes A.

#### Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

#### Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

#### Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Pós-Doutorado de Kálmán Havasi pela University of Szeged.

## Referências

1. Abduch MC, Alencar AM, Mathias W Jr, Vieira ML. Cardiac mechanics evaluated by speckle tracking echocardiography. *Arq Bras Cardiol.* 2014;102(4):403-12.
2. Nemes A, Kalapos A, Domsik P, Forster T. [Three-dimensional speckle-tracking echocardiography -- a further step in non-invasive three-dimensional cardiac imaging]. *Orv Hetil.* 2012;153(40):1570-7.
3. Yu HK, Li SJ, Ip JJ, Lam WW, Wong SJ, Cheung YF. Right ventricular mechanics in adults after surgical repair of tetralogy of Fallot: insights from three-dimensional speckle-tracking echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27(4):423-9.
4. Menting ME, van den Bosch AE, McGhie JS, Eindhoven JA, Cuypers JA, Witsenburg M, et al. Assessment of ventricular function in adults with repaired Tetralogy of Fallot using myocardial deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(12):1347-57.
5. Nemes A, Havasi K, Domsik P, Kalapos A, Forster T. Evaluation of right atrial dysfunction in patients with corrected tetralogy of Fallot using 3D speckle-tracking echocardiography. Insights from the CSONGRAD Registry and MAGYAR-Path Study. *Herz.* 2015;40(7):980-8.
6. Havasi K, Kalapos A, Berek K, Domsik P, Kovács G, Bogáts G, et al. [More than 50 years' experience in the treatment of patients with congenital heart disease at a Hungarian university hospital. The basics of the CSONGRAD Registry]. *Orv Hetil.* 2015;156(20):794-800.
7. Teichholz LE, Cohen MV, Sonnenblick EH, Gorlin R. Study of left ventricular geometry and function by B-scan ultrasonography in patients with and without asynergy. *N Engl J Med.* 1974;291(23):1220-6.
8. Nemes A, Domsik P, Kalapos A, Lengyel C, Orosz A, Forster T. Comparison of three-dimensional speckle tracking echocardiography and two-dimensional echocardiography for evaluation of left atrial size and function in healthy volunteers (results from the MAGYAR-Healthy study). *Echocardiography.* 2014;31(7):865-71.
9. Nagaya M, Kawasaki M, Tanaka R, Onishi N, Sato N, Ono K, et al. Quantitative validation of left atrial structure and function by two-dimensional and three-dimensional speckle tracking echocardiography: a comparative study with three-dimensional computed tomography. *J Cardiol.* 2013;62(3):188-94.
10. Domsik P, Kalapos A, Chadaide S, Sepp R, Hausinger P, Forster T, et al. Three-dimensional speckle tracking echocardiography allows detailed evaluation of left atrial function in hypertrophic cardiomyopathy - Insights from the MAGYAR-Path Study. *Echocardiography.* 2014;31(10):1245-52.
11. Nemes A, Piros GA, Lengyel C, Domsik P, Kalapos A, Várkonyi TT, et al. Complex evaluation of left atrial dysfunction in patients with type 1 diabetes mellitus by three-dimensional speckle tracking echocardiography: Results from the MAGYAR-Path Study. *Anatol J Cardiol.* 2016;16(8):587-93.
12. Nemes A, Piros GA, Domsik P, Kalapos A, Forster T. Left atrial volumetric and strain analysis by three-dimensional speckle-tracking echocardiography in noncompaction cardiomyopathy: Results from the MAGYAR-Path Study. *Hellenic J Cardiol.* 2016;57(1):23-9.
13. Mochizuki A, Yuda S, Oi Y, Kawamukai M, Nishida J, Kouzu H, et al. Assessment of left atrial deformation and synchrony by three-dimensional speckle-tracking echocardiography: comparative studies in healthy subjects and patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26(2):165-74.
14. Chadaide S, Domsik P, Kalapos A, Ságghy L, Forster T, Nemes A. Three-dimensional speckle tracking echocardiography-derived left atrial strain parameters are reduced in patients with atrial fibrillation (Results from the MAGYAR-Path Study). *Echocardiography.* 2013;30(9):1078-83.
15. Nesser HJ, Mor-Avi V, Gorissen W, Weinert L, Steringer-Mascherbauer R, Niel J, et al. Quantification of left ventricular volumes using three-dimensional echocardiographic speckle tracking: Comparison with MRI. *Eur Heart J.* 2009;30(13):1565-73.
16. Kleijn SA, Brouwer WP, Aly MF, Rüssel IK, de Roest GJ, Beek AM, et al. Comparison between three-dimensional speckle-tracking echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging for quantification of left ventricular volumes and function. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2012;13(10):834-9.
17. Kleijn SA, Aly MF, Terwee CB, van Rossum AC, Kamp O. Reliability of left ventricular volumes and function measurements using three-dimensional speckle tracking echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2012;13(2):159-68.
18. Saito K, Okura H, Watanabe N, Hayashida A, Obase K, Imai K, et al. Comprehensive evaluation of left ventricular strain using speckle tracking echocardiography in normal adults: Comparison of three-dimensional and two-dimensional approaches. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(9):1025-30.
19. Seo Y, Ishizu T, Enomoto Y, Sugimori H, Yamamoto M, Machino T, et al. Validation of 3-dimensional speckle tracking imaging to quantify regional myocardial deformation. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2009;2(6):451-9.
20. Maffessanti F, Nesser HJ, Weinert L, Steringer-Mascherbauer R, Niel J, Gorissen W, et al. Quantitative evaluation of regional left ventricular function using three-dimensional speckle tracking echocardiography in patients with and without heart disease. *Am J Cardiol.* 2009;104(12):1755-62.
21. Atsumi A, Ishizu T, Kameda Y, Yamamoto M, Harimura Y, Machino-Ohtsuka T, et al. Application of 3-dimensional speckle tracking imaging to the assessment of right ventricular regional deformation. *Circ J.* 2013;77(7):1760-8.
22. Menting ME, Eindhoven JA, van den Bosch AE, Cuypers JA, Ruys TP, van Dalen BM, et al. Abnormal left ventricular rotation and twist in adult patients with corrected tetralogy of Fallot. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014;15(5):566-74.
23. Roos-Hesselink J, Perloth MC, McGhie J, Spitaels S. Atrial arrhythmias in adults after repair of tetralogy of Fallot: correlations with clinical, exercise, and echocardiographic findings. *Circulation.* 1995;91(8):2214-9.

## Conformidade da Prescrição Anti-Hipertensiva e Controle da Pressão Arterial na Atenção Básica

*Compliance with the Prescription of Antihypertensive Medications and Blood Pressure Control in Primary Care*

Mayra Faria Novello,<sup>1</sup> Maria Luiza Garcia Rosa,<sup>2</sup> Ranier Tagarro Ferreira,<sup>2</sup> Icaro Gusmão Nunes,<sup>2</sup> Antonio José Lagoeiro Jorge,<sup>1</sup> Dayse Mary da Silva Correia,<sup>3</sup> Wolney de Andrade Martins,<sup>1</sup> Evandro Tinoco Mesquita<sup>1</sup>

Departamento de Medicina Clínica - Universidade Federal Fluminense;<sup>1</sup> Departamento de Epidemiologia e Bioestatística - Universidade Federal Fluminense;<sup>2</sup> Departamento de Fundamentos de Enfermagem e Administração - Universidade Federal Fluminense,<sup>3</sup> Niterói, RJ - Brasil

### Resumo

**Fundamento:** A hipertensão arterial é o fator de risco mais prevalente para a doença cardiovascular e seu controle adequado pode prevenir a elevada morbi-mortalidade associada a esta doença.

**Objetivo:** Avaliar o grau de conformidade das prescrições de anti-hipertensivos com as VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão e a taxa de controle pressórico na atenção básica.

**Métodos:** Estudo transversal conduzido entre agosto de 2011 e novembro de 2012, incluindo 332 adultos  $\geq 45$  anos cadastrados no Programa Médico de Família de Niterói e selecionados aleatoriamente. Foram analisadas as classes de anti-hipertensivos prescritos, suas doses e frequências, bem como a pressão arterial (PA) dos indivíduos.

**Resultados:** A taxa de conformidade das prescrições foi de 80%. Diuréticos foram as medicações mais prescritas e a terapia dupla foi o tratamento mais utilizado. As não conformidades mais comuns foram subdoses e subfrequências. A meta de PA para todos os casos foi  $< 140/90$  mmHg, exceto para diabéticos, que foi  $< 130/80$  mmHg. As taxas de controle de acordo com essas metas foram de 44,9% e 38,6%, respectivamente. Não houve correlação entre conformidade da prescrição e controle pressórico.

**Conclusões:** O grau de conformidade foi considerado satisfatório. O alcance das metas foi compatível com estudos nacionais e internacionais, sugerindo que o modelo de saúde da família é efetivo no manejo da PA, embora ainda necessite aprimoramento. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(2):135-142)

**Palavras-chave:** Hipertensão; Pressão Arterial; Controle; Prescrição de Medicamentos; Anti-Hipertensivos.

### Abstract

**Background:** Hypertension is the most prevalent risk factor for cardiovascular disease, and its proper control can prevent the high morbidity and mortality associated with this disease.

**Objective:** To assess the degree of compliance of antihypertensive prescriptions with the VI Brazilian Guidelines on Hypertension and the blood pressure control rate in primary care.

**Methods:** Cross-sectional study conducted between August 2011 and November 2012, including 332 adults  $\geq 45$  years registered in the Family Doctor Program in Niteroi and selected randomly. The analysis included the prescribed antihypertensive classes, doses, and frequencies, as well as the blood pressure (BP) of the individuals.

**Results:** The rate of prescription compliance was 80%. Diuretics were the most prescribed medications, and dual therapy was the most used treatment. The most common non-compliances were underdosing and underfrequencies. The BP goal in all cases was  $< 140/90$  mmHg, except for diabetic patients, in whom the goal was set at  $< 130/80$  mmHg. Control rates according to these goals were 44.9% and 38.6%, respectively. There was no correlation between prescription compliance and BP control.

**Conclusions:** The degree of compliance was considered satisfactory. The achievement of the targets was consistent with national and international studies, suggesting that the family health model is effective in BP management, although it still needs improvement. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(2):135-142)

**Keywords:** Hypertension; Arterial Pressure; Control; Drug Prescription; Antihypertensive Agents.

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

Correspondência: Mayra Faria Novello •

Rua José Higino, 142, CEP 20520-202. Tijuca, RJ – Brasil

E-mail: mayranovello@gmail.com, mluizagr@gmail.com

Artigo recebido em 09/05/16, revisado em 09/10/16, aceito em 18/10/16.

DOI: 10.5935/abc.20170009

## Introdução

A hipertensão arterial (HA) é altamente prevalente nas populações ocidentais, facilmente identificável e passível de tratamento, consistindo em um dos fatores de risco mais importantes para a doença cardiovascular.<sup>1</sup> A prevalência da HA vem crescendo concomitantemente ao aumento da expectativa de vida e às mudanças no estilo de vida, com destaque para o crescimento do sobrepeso e da obesidade.<sup>1</sup> Há previsão de que em 2025, um terço da população mundial será hipertensa, fato que inexoravelmente trará sérias consequências para a saúde pública mundial, sobretudo através de lesões em órgãos-alvo.<sup>1,2</sup>

Apesar de sólidas evidências científicas a respeito dos benefícios do tratamento anti-hipertensivo na redução do risco cardiovascular,<sup>3,4</sup> a pressão arterial (PA) é controlada em valores abaixo de 140/90 mmHg em menos de um quarto dos indivíduos diagnosticados com HA e em um terço daqueles sob tratamento para HA, mesmo nos países com sistemas de saúde bem estruturados.<sup>5-7</sup> No Brasil, a taxa de controle efetivo da PA está entre 10% e 57%.<sup>8</sup> As deficiências no sistema de saúde, a baixa adesão do paciente ao tratamento e a inércia para se iniciar e intensificar o tratamento e atingir metas terapêuticas contribuem para a ineficácia no controle desta doença.<sup>6,9</sup>

O controle pressórico dos pacientes hipertensos dentro dos parâmetros das diretrizes é uma das formas de se avaliar a qualidade assistencial na HA.<sup>10-12</sup> Embora a maioria dos médicos considere as diretrizes de HA válidas, o grau de adesão às recomendações é muito variável, com baixa implementação destas recomendações na prática clínica acarretando prejuízo à qualidade assistencial.<sup>13-17</sup> A conformidade da prescrição dos anti-hipertensivos às recomendações vigentes também tem sido utilizada como forma de se avaliar a qualidade do atendimento.<sup>18</sup>

O presente estudo teve como objetivo mensurar a qualidade do atendimento a hipertensos entre 45 e 99 anos de idade cadastrados no Programa Médico de Família (PMF) de Niterói, RJ, através da avaliação da conformidade da prescrição dos anti-hipertensivos de acordo com a VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (DBH) e da taxa de controle pressórico.

## Métodos

O presente estudo é parte do Estudo Digitalis, um estudo transversal conduzido entre agosto de 2011 e novembro de 2012 com uma amostra aleatória da população cadastrada no PMF de Niterói (Estado do Rio de Janeiro, Brasil), de ambos os sexos, com idades entre 45 e 99 anos. Detalhes da metodologia do Estudo Digitalis foram publicados anteriormente.<sup>19</sup>

Os indivíduos foram convidados a comparecerem na unidade do PMF próxima de sua residência. Os pesquisadores foram treinados e testados em um estudo piloto realizado em uma unidade não incluída na análise.

Todos os pacientes foram submetidos à anamnese, exame físico completo (incluindo antropometria) e exames complementares. A PA foi medida com o paciente na posição

sentada com utilização de um esfigmomanômetro digital (Omron 711 HC, Omron, Kioto, Japão)<sup>20</sup> através de três medidas com intervalo de 1 minuto entre elas. Uma quarta medida era realizada no caso de diferença maior que 5 mmHg. A média da PA foi obtida considerando-se todas as medidas realizadas. As precauções tomadas antes e durante as mensurações da PA seguiram as recomendações da Sociedade Brasileira de Cardiologia.<sup>21</sup>

Dentre as avaliações realizadas no estudo, verificou-se o nível de atividade física dos indivíduos, classificando-os de acordo com o Questionário Internacional de Atividade Física (*International Physical Activity Questionnaire*, IPAQ), em quatro itens: sedentário, irregularmente ativo, ativo e muito ativo.<sup>22</sup> Foram considerados sedentários os indivíduos que não realizaram nenhuma atividade física por pelo menos 10 minutos contínuos durante a semana na qual o questionário foi aplicado. Para avaliar o consumo de álcool, considerou-se consumo de risco quando a média diária excedeu duas doses para os indivíduos do gênero masculino e uma dose para os do gênero feminino.<sup>23</sup>

Os critérios de inclusão foram: declarar-se hipertenso e/ou estar sob tratamento farmacológico anti-hipertensivo, e saber fornecer informações sobre os medicamentos em uso (receita médica e/ou a embalagem da medicação e/ou informação verbal completa sobre a prescrição).

As metas preconizadas pelas VI DBH<sup>21</sup> foram adotadas e, desta forma, definiu-se o valor de PA < 140/90 mmHg como ponto de corte para eficácia terapêutica. Excetuaram-se os diabéticos cuja meta da PA foi definida em < 130/80 mmHg. Os indicadores de conformidade da prescrição foram definidos após revisão das VI DBH,<sup>21</sup> estabelecendo-se as classes de medicações que deveriam ser idealmente prescritas (isoladamente ou em associação), bem como as doses e as frequências recomendadas. Nos casos de monoterapia, foram consideradas conformes as prescrições que continham as seguintes classes: inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA); bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA); betabloqueadores adrenérgicos; diuréticos tiazídicos, de alça e poupadores de potássio; ou bloqueadores dos canais de cálcio. Nos casos de associação, avaliou-se se esta é reconhecidamente eficaz e se não houve associação de medicamentos da mesma classe, com exceção dos diuréticos de alça ou tiazídicos com a espironolactona. Nos casos de tríplex terapia, observou-se se a prescrição incluía um diurético, conforme recomendam as VI DBH.<sup>21</sup> Foram consideradas "subdoses" as prescrições com medicamentos abaixo da dose mínima recomendada pelas VI DBH<sup>21</sup> e como "subfrequências" as prescrições que continham medicamentos prescritos em uma frequência de tomada abaixo da mínima recomendada. Critérios opostos foram utilizados para definir as "superdoses" e as "superfrequências". Uma tabela com todas as doses e frequências recomendadas que consta nas VI DBHs foi utilizada para classificar as prescrições.

A análise da prescrição foi inicialmente realizada considerando-se somente os medicamentos prescritos, sem considerar a eficácia do tratamento (controle da PA). De acordo com esta análise, as prescrições foram categorizadas como "conforme" ou "não conforme".

Em uma análise consolidada considerando tanto a conformidade da prescrição quanto a adequação do controle da PA, foram quantificados os pacientes que apresentavam um “tratamento conforme”, definido por prescrição conforme associada à PA controlada.

### Análise estatística

As características dos indivíduos e das prescrições estão apresentadas em frequências absolutas e relativas. Empregou-se o teste do qui-quadrado de Pearson para comparação entre os grupos. O nível de significância estatística foi estabelecido em 5%. Todas as análises foram feitas com auxílio do pacote estatístico SPSS, versão 21 (IBM Corp., Armonk, NY, EUA).

### Considerações éticas

Este estudo foi conduzido de acordo com os princípios estabelecidos na Resolução 466/2012 da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). O protocolo do estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Antônio Pedro e aprovado na reunião plenária de 11 junho de 2010 sob o nº CAAE: 0077.0.258.000-10. Todos os sujeitos da pesquisa assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

### Resultados

O Estudo Digitalis avaliou 633 pessoas; destas, foram incluídas na presente análise 332 pessoas (53%) que preencheram os critérios de inclusão. A Tabela 1 apresenta as características demográficas e clínicas dos pacientes estudados. As prescrições foram analisadas na maioria dos casos através de verificação direta das receitas médicas (56,4%), seguida de informação precisa do paciente ou familiar (34,3%) e a partir de embalagens apresentadas pelo paciente ou familiar (9,3%). A Tabela 2 exhibe as principais medicações prescritas, categorizadas por classes. Na Tabela 3 são apresentadas as formas de prescrição, se monoterapia ou associações.

Em 80,72% dos casos (268 prescrições), as prescrições encontraram-se em concordância com as VI DBH<sup>21</sup> no que diz respeito à medicação escolhida, doses e frequências prescritas pelo médico de família.

A Tabela 4 mostra as principais não conformidades encontradas. Ressalta-se que somente 1,8% (seis prescrições) apresentaram mais de uma não conformidade simultânea. Observou-se que as não conformidades relativas a subdoses e subfrequências das medicações foram as mais encontradas. O uso da losartana potássica duas vezes ao dia, prescrita em cerca de 30% dos casos, não foi considerado uma não conformidade apesar das VI DBH recomendarem seu uso único diário, uma vez que a prescrição de duas tomadas diárias apresenta amparo farmacológico<sup>24</sup> e é recomendada em outras diretrizes.

A taxa de alcance das metas de controle pressórico foi de 44,9%, considerando-se as recomendações das VI DBH.<sup>21</sup> Quando se considerou um ponto de corte mais baixo no caso dos diabéticos (meta de 130/80 mmHg), o controle caiu para

38,6%. O controle pressórico não apresentou uma associação significativa com a conformidade da prescrição (Tabela 5). O alcance da meta de controle pressórico entre os pacientes com prescrição conforme foi de 32,5% quando a meta foi PA < 140/90 mmHg e 28,6% no caso dos diabéticos com meta < 130/80 mmHg.

Foram realizadas análises de subgrupos para identificar se existiram diferenças relacionadas com as características da população. Não foi encontrada nenhuma correlação significativa entre taxa de conformidade e controle pressórico nos diversos subgrupos (idosos, mulheres, sedentários, etilistas, tabagistas, negros e obesos). Somente no grupo dos idosos (> 60 anos) foi observada uma taxa de controle pressórico mais baixa, corroborando dados da literatura.<sup>25</sup>

### Discussão

No presente estudo, verificou-se que a taxa de conformidade das prescrições médicas de anti-hipertensivos com as recomendações das VI DBH<sup>21</sup> foi de 80%. Não foram encontradas publicações nas bases consultadas que avaliassem diretamente o grau de conformidade da prescrição médica de anti-hipertensivos. Um estudo sobre avaliação dos padrões de prescrição de IECA para usuários do SUS mostrou que as doses médias prescritas de captopril e maleato de enalapril seguiram as recomendações das doses preconizadas pelas VI DBH,<sup>21</sup> sendo que somente 0,3% dos pacientes utilizaram superdose de captopril e 0,65% utilizaram superdose de enalapril.<sup>26</sup> Um estudo sobre adesão às diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia em relação à insuficiência cardíaca<sup>27</sup> evidenciou uma importante lacuna entre a prática na rede primária e as diretrizes brasileiras, diferentemente do que foi observado no presente estudo em relação à HA.

Diversos estudos avaliaram as medicações anti-hipertensivas mais utilizadas no Brasil<sup>28,29</sup> e demonstraram a preferência pelos diuréticos tiazídicos, em particular à hidroclorotiazida. Outros estudos também demonstraram preferência pela prescrição de IECA nas unidades públicas de saúde do Brasil.<sup>26,30</sup> Os achados do presente estudo seguem a mesma direção: as principais medicações prescritas pelos médicos de família foram os diuréticos e os IECA.

Quanto ao número de medicamentos utilizados, verificou-se que a monoterapia e a terapia dupla foram as formas de prescrição mais frequentes, dados compatíveis com estudos de HA brasileiros e internacionais.<sup>28,31</sup> A associação mais frequente entre classes de medicamentos foi a de diuréticos com IECA, fato que também está de acordo com a literatura.<sup>32</sup> Entre as não conformidades encontradas, predominaram as subdoses e subfrequências, sugerindo que o médico é, muitas vezes, lento ou cauteloso demais para intensificar o tratamento anti-hipertensivo, possivelmente pelo receio de efeitos adversos. Destaca-se a subfrequência com que foram prescritos o captopril e a nifedipina de liberação prolongada. Embora as VI DBH recomendem uma tomada mínima diária de duas vezes, observa-se na prática que muitos médicos prescrevem essas medicações apenas uma vez ao dia.<sup>33</sup>

Tabela 1 – Características dos pacientes

Características	Indivíduos analisados, n (%)
<b>Sexo</b>	
Masculino	103 (31,0)
Feminino	229 (69,0)
<b>Idade (anos)</b>	
45 – 59	167 (50,3)
60 – 69	90 (27,1)
≥ 70	75 (22,6)
<b>Cor autodeclarada<sup>§</sup></b>	
Branca	108 (32,7)
Parda	126 (38,2)
Negra	96 (29,1)
<b>Tabagismo</b>	
Nunca fumou	168 (50,6)
Ex-tabagista	108 (32,5)
Tabagista	56 (16,9)
<b>Ingestão excessiva de álcool</b>	
Sim	24 (7,2)
Não	308 (92,8)
<b>Atividade física<sup>&amp;</sup></b>	
Sedentário	77 (27,9)
Irregular	40 (14,5)
Ativo	140 (50,7)
Muito ativo	19 (6,9)
<b>Obesidade<sup>#</sup></b>	
IMC < 26 (peso ideal)	106 (32,1)
IMC 26 – 29,99 (sobrepeso)	104 (31,5)
IMC ≥ 30	120 (36,4)
<b>Diabetes</b>	
Sim	107 (32,2)
Não	225 (67,8)

IMC: índice de massa corporal. (§) A cor não foi informada por dois indivíduos. (&) O nível de atividade física não foi verificado em 56 indivíduos. (#) O IMC (kg/m<sup>2</sup>) não foi avaliado em duas pessoas.

Tabela 2 – Principais medicações prescritas (n=332)

Nome	N (%)
<b>Diuréticos</b>	209 (63,0)
Hidroclorotiazida	178 (53,7)
Furosemida	16 (4,8)
Clortalidona	10 (3,0)
Espironolactona	3 (0,9)
Indapamida	2 (0,6)
<b>IECA</b>	192 (57,8)
Enalapril	108 (32,5)
Captopril	81 (24,4)
Lisinopril	1 (0,3)
Ramipril	1 (0,3)
Cilazapril	1 (0,3)
<b>BB</b>	89 (26,8)
Atenolol	53 (16,0)
Propranolol	27 (8,1)
Carvedilol	7 (2,1)
Metoprolol	1 (0,3)
Bisoprolol	1 (0,3)
<b>BCC</b>	84 (25,3)
Anlodipina	41 (12,3)
Nifedipina	37 (11,2)
Diltiazem	4 (1,2)
Verapamil	1 (0,3)
Lercanidipina	1 (0,3)
<b>BRA</b>	61 (18,4)
Losartana	52 (15,7)
Valsartana	9 (2,7)
<b>Outros</b>	14 (4,2)
Clonidina	8 (2,4)
Hidralazina	4 (1,2)
Alisquireno	1 (0,3)
Alfa-metildopa	1 (0,3)

IECA: inibidores da enzima conversora da angiotensina; BB: betabloqueadores; BCC: bloqueadores dos canais de cálcio; BRA: bloqueadores dos receptores da angiotensina.

Dentre os pacientes que utilizavam subdose de inotrópicos negativos (propranolol e diltiazem), nenhum apresentou frequência cardíaca menor que 60 bpm, sugerindo que a progressão da dose era possível. Uma possível não conformidade relacionada aos betabloqueadores seria o uso desta classe de medicamentos (especialmente o de atenolol) em idosos e em pacientes sem coronariopatia. Entretanto, estes medicamentos encontravam-se na lista de opções para tratamento da HA, segundo a diretriz vigente

na época da coleta dos dados e, inclusive, fazem parte do grupo de medicamentos distribuídos gratuitamente pelo governo. Embora saiba-se atualmente que estes não são medicamentos anti-hipertensivos de escolha, esta opção foi considerada conforme.

Observamos uma menor taxa de prescrição de medicamentos menos usuais, como a hidralazina, diltiazem ou clonidina; além disto, mais de 50% dos casos de erros de prescrição de qualquer tipo envolveram esses medicamentos.

**Tabela 3 – Principais associações de medicações (n=332)**

Tipo de terapia	Prescrições N (%)	Diuréticos N (%)	IECA N (%)	BB N (%)	BCC N (%)	BRA N (%)
Monoterapia	115 (34,6)	25 (21,7)	61 (53,0)	8 (7,0)	7 (6,1)	14 (12,2)
Terapia dupla	136 (41,0)	112 (41,6)	85 (31,6)	30 (11,2)	24 (8,9)	18 (6,7)
Terapia tríplice	60 (18,1)	50 (28,8)	34 (19,5)	34 (19,5)	35 (20,1)	21 (12,1)
> 3 medicações	21 (6,3)	21 (27,6)	12 (15,8)	17 (22,4)	18 (23,7)	8 (10,5)

IECA: inibidores da enzima conversora da angiotensina; BB: betabloqueadores; BCC: bloqueadores dos canais de cálcio; BRA: bloqueadores dos receptores da angiotensina.

**Tabela 4 – Principais não conformidades encontradas**

Medicação Prescrita	Total	Subdose	Superdose	Subfrequência	Superfrequência	Terapia tríplice sem diurético	Associação errada
	N (%)	N (%) medicamento	N (%) medicamento	N (%) medicamento	N (%) medicamento	N (%)	N (%) medicamento
Diuréticos	11(16)	0	0	0	2 (18) HCTZ	8 (73)	1 (9) HCTZ + Clortalidona
IECA	20 (29)	1 (5) Enalapril	0	10 (50) Captopril	3 (15) Enalapril	-	6 (30) IECA + BRA
BB	15 (21,7)	3 (20) PPL	0	3 (20) Carvedilol 7 (47) PPL	2 (13) Atenolol	-	-
BCC	18 (26,1)	3 (16,7) Nifedipina 3 (16,7) Diltiazem	4 (22,2) Anlodipina	8 (44,4) Nifedipina	0	-	-
BRA	0	0	0	0	0	-	BRA + IECA #
OUTROS (Clonidina / Hidralazina / Alfa-metildopa)	5 (7,2)	2 (40) Hidralazina	0	2 (40) Hidralazina	0	-	1 (20) Clonidina + HCTZ
TOTAL	69 (100)	12 (17,4%)	4 (5,8%)	30 (43,5%)	7 (10,1%)	8 (11,6%)	8 (11,6%)

IECA: inibidores da enzima conversora da angiotensina; BB: betabloqueadores; BCC: bloqueadores dos canais de cálcio; BRA: bloqueadores dos receptores da angiotensina; PPL: propranolol; HCTZ: hidroclorotiazida. #: A associação IECA + BRA (seis prescrições) só foi considerada uma vez, embora tenha sido descrita como não conformidade relativa aos IECA e aos BRA.

**Tabela 5 – Relação entre controle da pressão arterial (PA) e conformidade da prescrição, segundo pontos de corte**

	PA < 140 / 90 mmHg Todos os pacientes			PA < 140 / 90 mmHg PA < 130 / 80 mmHg – diabéticos		
	C	NC	p	C	NC	p
Prescrição	N(%)	N(%)	0,75	N(%)	N(%)	0,6
Não conforme	24 (16,1)	40 (21,9)		22 (17,2)	42 (20,6)	
Conforme	125 (83,9)	143 (78,1)		106 (82,8)	162 (79,4)	
Total	149 (44,9)	183 (55,1)		128 (38,6)	204 (61,4)	

C: controlada; NC: não controlada; p: valor de p (teste do qui-quadrado de Pearson).

Todos os pacientes que utilizavam subdose de hidralazina apresentavam PA sistólica  $\geq 160$  mmHg e poderiam ter as doses desse medicamento ajustadas.

Observou-se a associação não recomendada de IECA com BRA em 3,7% do total de prescrições de IECA. Tal valor corresponde a 11,5% do total de prescrições de BRA. Esta associação atualmente não é mais aceita,<sup>34</sup> porém era tolerada quando indicada com cautela nos pacientes portadores de proteinúria, segundo as VI DBH.<sup>21</sup> Cabe ressaltar que não foi avaliada a presença de proteinúria nos indivíduos incluídos neste estudo. Entretanto, entre os pacientes que utilizavam IECA associado a BRA, apenas um era portador de doença renal crônica, corroborando o fato de que a associação desses medicamentos realmente constituía uma não conformidade.

Dentre os pacientes tratados com três ou mais medicamentos, cerca de 90% fazia uso de diurético, mostrando que os médicos de família costumam associar um diurético nos casos de terapia múltipla, conforme recomendam as diretrizes.<sup>7,21</sup> Com relação ao diurético escolhido, notou-se que 4,8% dos pacientes estavam em uso de furosemida. A menos que esses indivíduos apresentassem algum estado edematoso associado e justificável (como insuficiência cardíaca, doença renal crônica, insuficiência hepática, glomerulopatias, etc.), esta escolha pode ter sido mal indicada. Entretanto, esta também não foi considerada uma não conformidade, uma vez que este medicamento encontrava-se na lista de opções para tratamento da hipertensão, segundo as VI DBH.

Com relação ao controle da PA, verificou-se que 44,9% dos pacientes apresentaram níveis de PA dentro da meta de níveis  $< 140/90$  mmHg. Obviamente, houve menores taxas de controle da PA quando se reduziu a meta para  $< 130/80$  mmHg nos hipertensos diabéticos. Uma pesquisa norte-americana<sup>35</sup> mostrou uma estimativa de controle pressórico de 50,1% em 2008. Por outro lado, um estudo com 5.023 adultos em 2003 em Portugal revelou controle pressórico em apenas 11,2% dos pacientes,<sup>36</sup> enquanto um estudo com mais de 120.000 pacientes entre 2005 e 2011 na Itália evidenciou uma taxa de controle de 33,6%.<sup>37</sup> Já no Canadá em 2009, o percentual de hipertensos com PA  $< 140/90$  mmHg foi de 64,6%.<sup>38</sup> Os níveis de controle pressórico encontrados no presente estudo são compatíveis com outros estudos brasileiros.<sup>8</sup> Uma revisão recente mostrou grande variação nas taxas de conhecimento (22% a 77%), tratamento (11,4% a 77,5%) e controle (10,1% a 35,5%) da PA, dependendo da população estudada.<sup>39</sup> Cabe ressaltar que dentre todos os estudos de controle pressórico citados, apenas dois estudos brasileiros<sup>8</sup> incluíram participantes na faixa etária acima dos 45 anos, como no presente estudo. Sabendo-se que a manutenção da PA  $< 140/90$  mmHg é mais difícil em idades mais avançadas, pode-se dizer que neste estudo a frequência de controle da PA atingiu valores próximos aos maiores já relatados no Brasil, apesar de ter estado abaixo de 50%.

Não houve correlação estatisticamente significativa entre a conformidade da prescrição e o controle da PA, sugerindo que a prescrição, ainda que com doses e frequências diferentes das

preconizadas pela VI DBH,<sup>21</sup> não foi um fator determinante no alcance das metas de PA.

Por tratar-se de um estudo transversal, a avaliação da conformidade baseou-se na prescrição feita em um momento anterior à mensuração da PA. Ou seja, uma prescrição considerada conforme pode não ter estado com as doses otimizadas e com o número de medicamentos suficiente para atingir a meta de PA desejada. Também por causa do desenho transversal, a PA foi mensurada em um só momento, o que pode ter deixado de detectar um controle pressórico insatisfatório ao longo do tempo, ou um efeito do jaleco branco.<sup>40</sup> Da mesma maneira, um outro fator limitante pode ter sido a identificação de um controle pressórico adequado em indivíduos na verdade portadores de HA mascarada.<sup>41</sup>

Cabe destacar que o presente estudo avaliou a assistência médica prestada a hipertensos baseada em dois aspectos da qualidade: o tratamento prescrito e o controle pressórico. Entretanto, é difícil estabelecer uma correlação direta entre conformidade da prescrição e controle pressórico, considerando que o controle adequado da PA resulta de um sistema bastante complexo, no qual estão envolvidos fatores biológicos, genéticos e socioeconômicos, além de aspectos culturais e de estrutura sanitária. Além disso, não se pode deixar de mencionar a importância das medidas não farmacológicas no controle da PA. Neste estudo, não foi avaliada a prescrição não medicamentosa que, possivelmente, contribuiria para um melhor controle pressórico. Além disso, pode-se inferir que possíveis falhas não avaliadas na adesão ou a necessidade de um tratamento mais intensivo, com um número maior ou com doses maiores das medicações, sejam os fatores que contribuiriam para um melhor controle pressórico nesses indivíduos. Não foi considerada a adesão no controle da PA por não ser o objetivo do estudo analisar a eficácia do tratamento, e sim sua efetividade. Possivelmente, a análise desse conjunto de fatores envolvidos no controle pressórico ajudaria a encontrar uma melhor correlação entre tratamento e metas de PA. Por outro lado, muito se evoluiu nos últimos anos acerca da otimização do tratamento anti-hipertensivo, de maneira que medicações outrora recomendadas e abundantemente prescritas já não são mais consideradas de primeira linha no tratamento da hipertensão, motivo pelo qual pode ter havido falha na correlação entre conformidade da prescrição e controle da PA neste estudo.

Novos estudos devem ser realizados para tentar elucidar outros fatores envolvidos no controle adequado da PA, possibilitando a definição dos indicadores de qualidade que melhor se correlacionam com o controle pressórico.

## Conclusão

O grau de conformidade foi considerado satisfatório. A taxa de alcance das metas preconizadas de PA foi compatível com valores encontrados em estudos internacionais e se aproximam dos maiores valores relatados no Brasil. Entretanto, atingir as metas em 44,9% da população na atenção básica, onde a maioria dos pacientes são enquadrados em estágios 1 e 2 da HA, sem lesões em órgãos-alvo, mostra que há um longo caminho a ser percorrido e que o melhor investimento para melhoria deste parâmetro seja possivelmente a educação

permanente dos médicos e demais profissionais envolvidos na assistência ao hipertenso.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Novello MF, Rosa MLG, Jorge AJL, Correia DMS, Martins WA; Obtenção de dados: Novello MF, Rosa MLG, Ferreira RT, Nunes IG, Jorge AJL, Correia DMS; Análise e interpretação dos dados: Novello MF, Rosa MLG, Ferreira RT, Nunes IG, Jorge AJL, Martins WA; Análise estatística: Novello MF, Rosa MLG, Ferreira RT, Nunes IG, Jorge AJL; Redação do manuscrito: Novello MF, Rosa MLG, Jorge AJL, Martins WA; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual

importante: Novello MF, Rosa MLG, Ferreira RT, Nunes IG, Jorge AJL, Correia DMS, Martins WA.

### Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de Dissertação de Mestrado de Mayra Faria Novello pela Universidade Federal Fluminense.

### Referências

1. Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 9<sup>th</sup> ed. Saint Louis: Elsevier; 2012.
2. Schramm JM, Oliveira AF, Leite IC, Valente JG, Gadelha AM, Portela MC, et al. Epidemiological transition and the study of burden of disease in Brazil. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2004;9(4):897-908.
3. Kostis JB. The importance of managing hypertension and dyslipidemia to decrease cardiovascular disease. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2007;21(4):297-309.
4. Lackland DT, Roccella EJ, Deutsch AF, Fornage M, George MG, Howard G, et al; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Quality of Care and Outcomes Research; Council on Functional Genomics and Translational Biology. Factors influencing the decline in stroke mortality: a statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(1):315-53.
5. Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, Banegas JR, Giampaoli S, Joffres MR, et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension*. 2004;43(1):10-7.
6. Heneghan C, Perera R, Mant D, Glasziou P. Hypertension guideline recommendations in general practice: awareness, agreement, adoption, and adherence. *Br J Gen Pract*. 2007;57(545):948-52.
7. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure.; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. 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. Erratum in: *JAMA*. 2003;290(2):197.
8. Pinho Nde A, Pierin AM. Hypertension control in Brazilian publications. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(3):e65-73.
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). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159-219.
10. Masterson E, Patel P, Kuo YH, Francis CK. Quality of cardiovascular care in an internal medicine resident clinic. *J Grad Med Educ*. 2010;2(3):467-73.
11. Serumaga B, Ross-Degnan D, Avery AJ, Elliott RA, Majumdar SR, Zhang F, et al. Effect of pay for performance on the management and outcomes of hypertension in the United Kingdom: interrupted time series study. *BMJ*. 2011;342:d108.
12. Shi L, Lebrun LA, Zhu J, Hayashi AS, Sharma R, Daly CA, et al. Clinical quality performance in U.S. health centers. *Health Serv Res*. 2012 (6):2225-49.
13. Reinecke H, Unrath M, Freisinger E, Bunzemeier H, Meyborg M, Lüders F, et al. Peripheral arterial disease and critical limb ischaemia: still poor outcomes and lack of guideline adherence. *Eur Heart J*. 2015;36(15):932-8.
14. Williams SC, Schmaltz SP, Morton DJ, Koss RG, Loeb JM. Quality of care in U.S. hospitals as reflected by standardized measures, 2002-2004. *N Engl J Med*. 2005;353(3):255-64.
15. Jha AK, Li Z, Orav EJ, Epstein AM. Care in U.S. hospitals - the Hospital Quality Alliance program. *N Engl J Med*. 2005;353(3):265-74.
16. Fonarow GC, Peterson ED. Heart failure performance measures and outcomes: real or illusory gains. *JAMA*. 2009;302(7):792-4.
17. Calvert MJ, Shankar A, McManus RJ, Ryan R, Freemantle N. Evaluation of the management of heart failure in primary care. *Fam Pract*. 2009;26(2):145-53.
18. Petersen LA, Simpson K, Pietz K, Urech TH, Hysong SJ, Profit J, et al. Effects of individual physician-level and practice-level financial incentives on hypertension care: a randomized trial. *JAMA*. 2013;310(10):1042-50.
19. Garcia Rosa ML, Mesquita ET, Jorge AJ, Correia DM, Lugon JR, Kang HC, et al. Prevalence of chronic diseases in individuals assisted by the family health program in Niterói, Brazil: evaluation of selection bias and protocol. *Int J Med Res Health Sci*. 2015;4(3):587-92.
20. O'Brien E, van Montfrans G, Palatini P, Tochikubo O, Staessen J, Shirasaki O, et al. Task Force I: methodological aspects of blood pressure measurement. *Blood Press Monit*. 2001;6(6):313-5.
21. Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Hipertensão; Sociedade Brasileira de Nefrologia. [VI Brazilian Guidelines on Hypertension]. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(1 Suppl):1-51. Erratum in: *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(4):553.
22. Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M, Bauman A, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35(8):1381-95.
23. World Health Organization. (WHO). Centers For Disease Control And Prevention. Behavioral risk factor surveillance system survey questionnaire. Atlanta, Georgia: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. International guide for monitoring alcohol consumption and related harm. Geneva; 2000.
24. Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG. Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. 10<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2001.

25. Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000. *JAMA*. 2003;290(2):199-206.
26. Olivera CM, Cesarino EJ, Freitas O, Pereira LR. Prescription patterns of angiotensin converting enzyme inhibitors for Unified Health System users. *Rev Bras Cardiol*. 2010;23(3):171-7.
27. Moscovitch SD, Garcia JL, Rosa LF, Pestana PR, Moraes LV, da Silva CO, et al. Are the heart failure guidelines being implemented in primary care? *Rev Port Cardiol*. 2009;28(6):683-96.
28. Santos Jr EB, Melo TF, Cavalcanti e Silva DG, Cavalcanti Jr GB. Perfil da Terapêutica anti-hipertensiva em uma Unidade Básica de Saúde no município de Santa Cruz-RN. *Biofár*. 2011;5(2):107-15
29. Akashi D, Issa FK, Pereira AC, Tannuri AC, Fucciolo DQ, Lobato ML, et al. [Antihypertensive treatment. Prescription and cost of drugs. Survey in a tertiary care hospital]. *Arq Bras Cardiol*. 1998;71(1):55-7.
30. Linarelli MC, Massarotto AC, Andrade AM, Joaquim AP, Meyer LG, Guimarães L, et al. Análise do uso racional de medicamentos anti-hipertensivos utilizados em hospital-escola. *Rev Ciênc Méd*. 2009;18(4):193-200.
31. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, Margolis KL, Davis BR, Grimm RH, et al; ALLHAT Collaborative Research Group. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2002;4(6):393-404.
32. Luppen LS, Sampaio FH, Zandoná B, Nicoletti CT, Pires MC. Prevalence of use of antihypertensive drugs in patients followed in a Basic Health Unit of Canoas, RS, Brazil. *Rev AMRIGS*. 2011;55(1):42-7.
33. Gusso G, Ceratti JML. Tratado de medicina de família e comunidade: princípios, formação e prática. São Paulo: Artmed; 2012.
34. Póvoa R, Barroso WS, Brandão AA, Jardim PC, Barroso O, Passarelli O Jr, et al. I brazilian position paper on antihypertensive drug combination. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(3):203-10.
35. Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988-2008. *JAMA*. 2010;303(20):2043-50.
36. Macedo ME, Lima MJ, Silva AO, Alcântara PD, Ramalho VD, Carmona J. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Portugal: the PAP study. *J Hypertens*. 2005;23(9):1661-6.
37. Tocci G, Ferrucci A, Pontremoli R, Ferri C, Rosei EA, Morganti A, et al. Blood pressure levels and control in Italy: comprehensive analysis of clinical data from 2000-2005 and 2005-2011 hypertension surveys. *J Hum Hypertens*. 2015;29(11):696-701.
38. McAlister FA, Wilkins K, Joffres M, Leenen FH, Fodor G, Gee M, et al. Changes in the rates of awareness, treatment and control of hypertension in Canada over the past two decades. *CMAJ*. 2011;183(9):1007-13.
39. Scala LC, Magalhães LBNC, Machado CA; Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão. Epidemiologia e prevenção da hipertensão arterial. Rio de Janeiro: SBC/SBH; 2015. p. 861-8.
40. MacDonald MB, Laing GP, Wilson MP, Wilson TW. Prevalence and predictors of white-coat response in patients with treated hypertension. *CMAJ*. 1999;161(3):265-9.
41. Bombelli M, Sega R, Facchetti R, Corrao G, Polo Friz H, Vertemati AM, et al. Prevalence and clinical significance of a greater ambulatory versus Office blood pressure ("reverse white coat" condition) in a general population. *J Hypertens*. 2005; 23(3):513-20.

## Impacto de Diferentes Limiares de Normalidade para a MAPA de 24 Horas no Nível de Atenção Primária à Saúde

*Impact of Different Normality Thresholds for 24-hour ABPM at the Primary Health Care Level*

Guilherme Brasil Grezzana,<sup>1</sup> David William Moraes,<sup>2</sup> Airton Tetelbon Stein,<sup>2,3</sup> Lucia Campos Pellanda<sup>1,2</sup>

Instituto de Cardiologia - Fundação Universitária de Cardiologia;<sup>1</sup> Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA;<sup>2</sup> Porto Alegre, RS; Universidade Luterana do Brasil (ULBRA),<sup>3</sup> Canoas, RS - Brasil

### Resumo

**Fundamentos:** A hipertensão arterial sistêmica é um fator de risco importante para desfechos cardiovasculares. Médicos da atenção primária à saúde (APS) devem estar preparados para atuar adequadamente na prevenção de fatores de risco cardiovascular. No entanto, as taxas de pacientes com pressão arterial (PA) controlada continuam baixas. O impacto da reclassificação do diagnóstico de hipertensão pela utilização da monitorização ambulatorial da PA (MAPA) de 24 horas pode levar a diferentes decisões médicas na APS.

**Objetivo:** Avaliar a concordância entre as PAs medidas por método convencional por médicos da APS e por MAPA de 24 horas, considerando diferentes limiares de normalidade para a MAPA de 24 horas de acordo com as recomendações da V Diretriz Brasileira de MAPA e da Diretriz da Sociedade Europeia de Hipertensão.

**Métodos:** Estudo transversal com 569 pacientes hipertensos. A PA foi medida inicialmente por médicos da APS e, posteriormente, pela MAPA de 24 horas. As medidas foram obtidas de forma independente entre os dois métodos. Os alvos terapêuticos para a PA convencional seguiram as orientações do *Eighth Joint National Committee (JNC 8)*, das V Diretrizes Brasileiras de MAPA e das Diretrizes Europeias de Hipertensão de 2013.

**Resultados:** Foi observada uma acurácia de 54,8% (intervalo de confiança de 95% [IC95%] 0,51 – 0,58%) para a PA aferida de forma convencional quando comparada à obtida com a MAPA de 24 horas, além de uma sensibilidade de 85% (IC95% 80,8 – 88,6%), especificidade de 31,9% (IC95% 28,7 – 34,7%) e kappa de 0,155, quando consideradas as Diretrizes Europeias de Hipertensão. Quando utilizados limiares mais rígidos para caracterizar a PA como “normal” pela MAPA, foi identificada uma acurácia de 45% (IC95% 0,41 – 0,47%) pela medida convencional quando comparada à obtida pela MAPA de 24 horas, além de uma sensibilidade de 86,7% (IC95% 0,81 – 0,91%), especificidade de 29% (IC95% 0,26 – 0,30%) e kappa de 0,103.

**Conclusão:** As medidas de PA avaliadas pelos médicos da APS apresentaram baixa acurácia quando comparadas às medidas pela MAPA de 24 horas, independente do limiar utilizado pelas diferentes diretrizes. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(2):143-148)

**Palavras-chave:** Hipertensão; Fatores de Risco; Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA); Atenção Primária à Saúde; Anti-Hipertensivos.

### Abstract

**Background:** Hypertension is an important risk factor for cardiovascular outcomes. Primary health care (PHC) physicians should be prepared to act appropriately in the prevention of cardiovascular risk factors. However, the rates of patients with control of blood pressure (BP) remain low. The impact of the reclassification of high BP by 24-hour ambulatory BP monitoring (ABPM) can lead to different medical decisions in PHC.

**Objective:** To evaluate the agreement between the BP measured by a conventional method by PHC physicians and by 24-hour ABPM, considering different BP normal thresholds for the 24-hour ABPM according to the V Brazilian ABPM Guidelines and the European Society of Hypertension Guidelines.

**Methods:** A cross-sectional study including 569 hypertensive patients. The BP was initially measured by the PHC physicians and, later, by 24-hour ABPM. The BP measurements were obtained independently between the two methods. The therapeutic targets for the conventional BP followed the guidelines by the Eighth Joint National Committee (JNC 8), the V ABPM Brazilian Guidelines, and the 2013 European Hypertension Guidelines.

**Results:** There was an accuracy of 54.8% (95% confidence interval [95%CI] 0.51 – 0.58%) for the BP measured with the conventional method when compared with the 24-hour ABPM, with a sensitivity of 85% (95%CI 80.8 – 88.6%), specificity of 31.9% (95%CI 28.7 – 34.7%), and kappa value of 0.155, when considering the European Hypertension Guidelines. When using more stringent thresholds to characterize the BP as “normal” by ABPM, the accuracy was 45% (95%CI 0.41 – 0.47%) for conventional measurement when compared with 24-hour ABPM, with a sensitivity of 86.7% (95%CI 0.81 – 0.91%), specificity of 29% (95%CI 0.26 – 0.30%), and kappa value of 0.103.

**Conclusion:** The BP measurements obtained by PHC physicians showed low accuracy when compared with those obtained by 24-hour ABPM, regardless of the threshold set by the different guidelines. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(2):143-148)

**Keywords:** Hypertension; Risk Factors; Blood Pressure Monitoring, Ambulatory; Primary Health Care; Antihypertensive Agents.

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

Correspondência: Guilherme Brasil Grezzana •

Rua Osvaldo Hampe, 258. CEP 95250-000, Centro, Antônio Prado, RS - Brasil

E-mail: gbgrezzana@bol.com.br; gbgrezzana@yahoo.com.br

Artigo recebido em 28/02/16; revisado em 11/08/16; aceito em 13/09/16.

DOI: 10.5935/abc.20160204

## Introdução

A hipertensão arterial sistêmica (HAS), doença crônica com prevalência estimada de 40–45% em adultos, é um reconhecido problema de saúde pública e a principal causa de mortalidade geral,<sup>1</sup> para a qual as taxas de controle ainda permanecem baixas.<sup>2</sup> O paciente hipertenso requer cuidados médicos periódicos associados à terapêutica farmacológica adequada e mudanças de hábito de vida ao longo da vida.<sup>3</sup> A contribuição da avaliação de 24 horas da pressão arterial (PA) pela monitorização ambulatorial da PA (MAPA) no diagnóstico, monitoramento e estratificação prognóstica da HAS está claramente definida na literatura.<sup>4</sup>

Um estudo nacional comparou a classificação da PA de acordo com novos limiares estabelecidos pelas VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão / V Diretrizes Brasileiras de MAPA em relação aos previamente estabelecidos pelas IV Diretrizes Brasileiras de MAPA.<sup>5</sup> Os autores observaram que os novos limiares reclassificaram a hipertensão de maneira substancial, aumentando a porcentagem de pacientes hipertensos, em especial para a variável PA sistólica do sono.<sup>5</sup> Quando considerados os diferentes limiares para a PA limítrofe / hipertensão e PA normal / PA limítrofe de 24 horas, e a reclassificação de hipertensos quanto ao seu controle, foi observado que as amostras de pacientes dos estudos apresentaram similaridades quanto ao tratamento anti-hipertensivo. Já com referência ao estudo IDACO,<sup>6</sup> as diretrizes da *European Society of Cardiology* (ESC) mantêm como limiares de PA para definição de hipertensão pela MAPA de 24 horas valores maiores ou iguais a 130 mmHg para PA sistólica e 80 mmHg para PA diastólica.<sup>7</sup>

Duas questões de aplicação na prática clínica em relação ao atendimento do paciente hipertenso permanecem pouco exploradas: a aplicabilidade e a importância de limiares mais rigorosos como critérios de normalidade para a PA, e a avaliação prospectiva da acurácia diagnóstica entre os diferentes métodos de aferição da PA.<sup>8</sup> Essas indagações decorrem da necessidade de estudos prospectivos e elaboração de bancos de dados, preferencialmente nacionais, que permitam uma avaliação mais adequada dos limiares de normalidade da MAPA para a população hipertensa, em especial a atendida pelo sistema de atenção primária à saúde (APS).

O presente estudo se propôs a avaliar a acurácia diagnóstica da medida da PA pelo método convencional, realizada por médicos da APS, e a concordância destas medidas com as obtidas pela MAPA de 24 horas, balizadas por diretrizes como limites de normalidade.

## Métodos

### Delineamento e participantes

Os participantes deste estudo transversal realizado em dois postos de saúde incluíram pacientes hipertensos de Antônio Prado (RS), uma cidade do sul no Brasil com 12.883 habitantes.<sup>9</sup> Todos os pacientes eram hipertensos cadastrados no Programa de Saúde da Família (PSF) e estavam em acompanhamento clínico regular no ambulatório

de hipertensão das duas unidades básicas de saúde (UBS) do município e em tratamento anti-hipertensivo por pelo menos 6 meses.

As amostras foram selecionadas de forma aleatória a partir do conjunto total de pacientes hipertensos cadastrados nas UBSs, através da geração de números aleatórios pelo programa Microsoft Excel 2010. Os pacientes foram avaliados pelos seus próprios médicos da APS durante consultas de rotina no ambulatório de hipertensão entre o período de janeiro de 2013 a outubro de 2014. Pacientes que haviam participado de um estudo transversal anterior,<sup>8</sup> que incluiu avaliação com MAPA de 24 horas, foram contatados por telefone e/ou carta para participar neste novo estudo. Foram excluídos os pacientes que não estavam aptos a responder o questionário, gestantes, indivíduos com eletrocardiograma com ritmo não sinusal, moradores de fora da área de cobertura das UBSs, pacientes que trocaram de município ou que não foram encontrados, e aqueles que não toleraram a utilização da MAPA ou que apresentaram alguma dificuldade técnica na aplicação do método. Assim, do total de 639 pacientes, 28 foram excluídos do estudo por intercorrências relacionadas a problemas técnicos na leitura e falhas no ajuste da braçadeira do manguito da MAPA (18 pacientes), distúrbios do sono que impediram medidas adequadas da PA (8 pacientes) e intolerância ao equipamento devido a ansiedade (2 pacientes).

Todos os sujeitos concordaram com a participação no estudo e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido. Os resultados dos exames bioquímicos e da MAPA realizados durante o estudo foram entregues aos pacientes. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do IC/FUC - 4278.08.

### Aferições utilizadas

A PA foi verificada pelos médicos da APS através de três medidas com esfigmomanômetro de mercúrio (a utilização do esfigmomanômetro com coluna de mercúrio é permitida no estado do Rio Grande do Sul, o qual segue as orientações da Resolução da Diretoria Colegiada no. 63, de 25 de novembro de 2011, artigo 23) com orientação para ajuste individualizado do manguito, com o paciente em posição sentada e pés apoiados no chão e após um período de descanso mínimo de 5 minutos. Os médicos dos postos de saúde receberam orientação para aferir a PA em ambos os braços, tomando como referência o maior valor obtido após um intervalo aproximado de 3 minutos entre as medidas. A primeira medida era descartada e a média das duas medidas subsequentes era calculada e anotada no prontuário do paciente. Em seguida, durante a mesma visita, o paciente era encaminhado a uma enfermeira treinada para este estudo para colocação do aparelho para a MAPA de 24 horas, aplicação de um questionário padronizado e obtenção das medidas antropométricas. Posteriormente, realizava-se revisão do prontuário do paciente, solicitação dos exames bioquímicos e preparo do laudo da MAPA de forma cega pelo médico pesquisador. O dispositivo da MAPA foi aplicado durante um dia normal de atividade laboral do paciente, excluindo os dias de final de semana e feriados. Com base em evidências prognósticas, foi selecionada a MAPA como

a referência padrão para as medidas da PA e para avaliação da acurácia diagnóstica da medida convencional da PA.<sup>10</sup>

Os monitores da MAPA utilizados no estudo foram devidamente validados e calibrados de acordo com recomendações internacionais.<sup>11</sup> O gravador da MAPA utilizado foi o DMS Brasil modelo TM 2430 e o modelo do esfigmomanômetro de mercúrio foi o MDF 800. A MAPA foi programada para registrar uma medida de PA a cada 15 minutos durante o período de vigília e a cada 30 minutos durante o sono. Os horários foram ajustados de acordo com uma individualização dos hábitos de sono e despertar de cada paciente. Foi considerada como adequada a obtenção de dados de pelo menos 60 registros no período de 24 horas, com pelo menos dois registros a cada hora no período de sono. Os parâmetros avaliados pela MAPA foram a PA média sistólica e diastólica do período de 24 horas, vigília e noturno. Para as medidas convencionais, foi definida como hipertensão não controlada a obtenção de valores  $\geq 140/90$  mmHg, de acordo com as principais diretrizes de hipertensão. Para o grupo de pacientes com idade  $\geq 60$  anos, foram também adotadas as orientações do *Eighth Joint National Committee* (JNC 8).<sup>1</sup>

### Parâmetros e classificação

Para classificar a hipertensão como não controlada, foram adotados os critérios da MAPA das Diretrizes Europeias de Hipertensão e das Diretrizes Brasileiras de Hipertensão da Sociedade Brasileira de Cardiologia.<sup>12,13</sup> Desta forma, foram considerados como tendo hipertensão não controlada os pacientes que apresentavam PA média  $\geq 130/80$  mmHg em 24 horas,  $\geq 135/85$  mmHg no período de vigília e  $\geq 120/70$  mmHg para a média noturna da PA para o primeiro critério.<sup>12</sup> Já quando observadas as orientações das Diretrizes Brasileiras de Hipertensão,<sup>13</sup> os valores para PA utilizados no estudo foram os limítrofes considerados normais como ponto de corte para as médias de 24 horas:  $> 125 / 75$  mmHg,  $> 130 / 85$  mmHg para o período de vigília e  $> 110 / 70$  mmHg para a média da PA durante o sono.<sup>14</sup>

Foi definida como ausência de descenso noturno uma redução  $\leq 10\%$  da PA média noturna em relação à média diurna na MAPA.<sup>3</sup> O efeito do avental branco (EAB) foi considerado presente quando um paciente em tratamento anti-hipertensivo apresentava PA elevada na medida em ambiente de consultório e/ou sob vigilância, porém controlada em outras situações.<sup>15</sup> A hipertensão mascarada (HM) foi caracterizada na presença de PA controlada em uma medida convencional, mas elevada na MAPA ou em medidas domiciliares.<sup>16</sup> “Efeito mascarado” foi o termo utilizado quando a HM foi observada em pacientes hipertensos em uso de tratamento anti-hipertensivo. Os mesmos valores para os critérios de normalidade para a PA de 24 horas foram considerados para pacientes diabéticos e não diabéticos.

### Avaliação laboratorial

Além das aferições da PA pelo método convencional e pela MAPA de 24 horas, foi avaliado o perfil bioquímico dos pacientes neste estudo. Os exames laboratoriais realizados incluíram colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol,

triglicerídeos, creatinina, hemograma, hemoglobina glicosilada (fração A1c), microalbuminúria e glicemia de jejum. Dados antropométricos, como massa corporal, estatura, relação cintura-quadril e índice de massa corporal, também foram avaliados. O questionário de rastreamento incluiu ainda instrumentos validados para avaliação da dependência de tabagismo e nicotina (teste de Fagerström), consumo abusivo de álcool (*Alcohol Use Disorders Identification Test*, AUDIT) e adesão ao tratamento através da escala de autorrelato de Morisky (*Morisky Medication Adherence Scale*).<sup>8</sup>

### Métodos estatísticos

A entrada e a análise dos dados foram realizadas com o programa estatístico SPSS, versão 21.0. Foi realizada estatística descritiva com variáveis contínuas (médias e desvio padrão) e categóricas (distribuição de frequências). O tamanho estimado da amostra foi de 398 pacientes e teve como base o estudo transversal prévio realizado no mesmo local do estudo atual e taxas de controle da PA de 55% pela MAPA e 41% pelas medidas convencionais realizadas pelos médicos da APS para um intervalo de confiança de 95% (IC95%) e poder de 80%. A amostra foi considerada representativa do serviço de APS do município de Antônio Prado (RS) por ter sido selecionada de maneira aleatória nos dois postos de saúde com ambulatórios de HAS, de um total de 1216 pacientes cadastrados nesse sistema. As unidades de atendimento ao hipertenso, onde o estudo foi realizado, são unidades referenciais da APS no município.

A comparação entre os subgrupos foi realizada com o teste do qui-quadrado, teste U de Mann-Whitney (para variáveis contínuas com variâncias não homogêneas) e teste *t* de Student (para variáveis com variâncias homogêneas). Para análise da concordância entre as técnicas de avaliação da PA, foi utilizada estatística kappa. Foram também realizadas análise multivariada para os fatores de risco cardiovascular e de concordância de controle da PA segundo a MAPA de 24 horas em comparação à PA convencional. Valores de  $p < 0,05$  foram considerados significantes.

### Resultados

Entre janeiro de 2013 e outubro de 2014, foi selecionada uma amostra consecutiva de 639 pacientes hipertensos cadastrados no ambulatório de hipertensão de dois postos de saúde do município de Antônio Prado (RS), de um total de 1216 pacientes. A MAPA foi aplicada em 611 pacientes que permaneceram no estudo após aplicação dos critérios de exclusão, logo após a tomada das medidas convencionais da PA pelos médicos da APS. A amostra final foi de 569 pacientes após exclusão de pacientes que abandonaram o protocolo de pesquisa ou que apresentaram inadequação das aferições da MAPA. Nenhum paciente necessitou de cuidados médicos decorrentes da ação compressiva do manguito da MAPA, cujos eventos relatados foram: desconforto local (22 pacientes), discreto eritema local (6 pacientes) e parestesia fugaz no membro utilizado para colocação do manguito (2 pacientes). A Tabela 1 sumariza o perfil demográfico e o estilo de vida dos pacientes.

Tabela 1 – Perfil demográfico e estilo de vida dos pacientes da amostra

Variável	Total (n = 569)*
- Sexo feminino n (%)	339 (59,6%)
- Idade (anos)	60,32 +/- 13,58 (20-89)
- Cor branca	504 (88,1%)
- IMC **	28,54 +/- 4,57 (19-46)
- Glicemia de jejum (mg/dL)	100 +/- 26,89 (47-279)
- Hemoglobina glicosilada	6,14 +/- 4,52 (2,7-11,2)
- Colesterol total (mg/dL)	203,9 +/- 40,28 (88-453)
- HDL-colesterol (mg/dL)	52,73 +/- 12,51 (39,1-66,2)
- LDL-colesterol (mg/dL)	121,36 +/- 33,78 (14-241)
- Triglicerídeos (mg/dL)	155,98 +/- 136,55 (35-2446)
- Creatinina (mg/dL)	0,88 +/- 0,27 (0,41-3,09)
- Tabagismo n (%)	32 (5,6%)
- Consumo de álcool n (%) (> 30 g/dia)	174 (30,6%)
- Microalbuminúria > 30 mg/dL n (%)	151 (26,4%)
- Atividade física n (%)	276 (48,5%)
- Atividade física > 150 min/semana n (%)	148 (53,6%)

\* Desvio padrão, percentual e valores máximos e mínimos; \*\* Índice de massa corporal (kg/m<sup>2</sup>). IMC: índice de massa corporal; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade

Em relação à PA medida pelo método convencional quando comparada à medida pela MAPA de 24 horas, observamos uma acurácia de 54,8% (IC95% 0,51 – 0,58%) e, quando consideradas a Diretrizes da Sociedade Europeia de Hipertensão, uma sensibilidade de 85% (IC95% 80,8 – 88,6%), especificidade de 31,9% (IC95% 28,7 – 34,7%) e kappa de 0.155. Quando foram utilizados limiares mais rígidos para caracterizar a PA como “normal” pela MAPA, identificamos uma acurácia de 45% (IC95% 0,41 – 0,47%) pela medida convencional quando comparada com a MAPA de 24 horas, além de uma sensibilidade de 86,7% (IC95% 0,81 – 0,91%), especificidade de 29% (IC95% 0,26 – 0,30%) e kappa de 0.103 (Tabela 2).

A prevalência do EAB e do efeito mascarado nos pacientes hipertensos tratados foi de 3,1% e 46,9%, respectivamente, quando consideradas as Diretrizes Europeias de Hipertensão para a MAPA. Já a prevalência do EAB e da HM foi de 2% e 56,1%, respectivamente, segundo os diferentes critérios de ponto de corte para normalidade da MAPA. Quando consideramos as recomendações do JNC 8 para medidas convencionais, a prevalência do EAB e da HM apresentou discreta variação. As prevalências segundo os diversos parâmetros da MAPA e aferição convencional podem ser vistas na Tabela 3.

## Discussão

O presente estudo, realizado em hipertensos atendidos na APS, mostrou diferenças de acurácia e concordância entre aferições da PA realizadas por médicos da própria APS

de acordo com os diferentes parâmetros de normalidade para a MAPA de 24 horas, balizados pelas Diretrizes Europeias de Hipertensão e pelas V Diretrizes Brasileiras de MAPA, respectivamente. O principal resultado observado foi a baixa acurácia das medidas convencionais quando comparadas às obtidas pela MAPA de 24 horas, independente das diretrizes ou do ponto de corte adotado para normalidade da MAPA de 24 horas. Em relação às diferenças de limiares de normalidade para a MAPA de 24 horas, quando utilizados alvos de controle da PA mais rigorosos, a acurácia das medidas convencionais foi ainda menor.

A grande maioria dos pacientes hipertensos é atendida pelo sistema de APS,<sup>17</sup> na qual os médicos têm um papel relevante na busca de melhores resultados de controle da PA. Além disso, a utilização de métodos auxiliares de medidas da PA para avaliar a adequação do tratamento anti-hipertensivo não tem sido adotada amplamente na APS.<sup>15</sup> Em um estudo nacional com a utilização da MAPA, observou-se um grau elevado de reprodutibilidade entre medidas casuais realizadas por profissionais não médicos com outras realizadas em um ambiente com alto rigor de padronização da aferição pressórica.<sup>18</sup> Porém, apesar da medida casual da PA ainda ser padrão para o diagnóstico e controle da HAS, a sua adoção com o rigor de estudos controlados não é uma realidade na prática clínica atual exercida na APS. Adicionalmente, a avaliação de 24 horas da PA é o padrão de referência para avaliação prognóstica, redução de falsos diagnósticos e avaliações de controle da PA.

Em um outro estudo nacional de análise retrospectiva de exames de MAPA,<sup>5</sup> foi avaliado o impacto da reclassificação de limiares de controle da PA segundo a aplicação das duas últimas Diretrizes Brasileiras de MAPA. Com a adoção da atual diretriz, todos os limiares modificados reclassificaram os exames de forma significativa. O presente estudo contudo, procurou avaliar de forma prospectiva o impacto da adoção de diferentes limiares de normalidade para a MAPA em comparação com medidas realizadas por médicos da APS. Os resultados, em termos de acurácia, foram semelhantes aos de outros estudos que apontaram baixa acurácia da PA obtida por medidas convencionais em comparação à obtida pela MAPA,<sup>8</sup> mas com resultados singulares ao comparar diferentes diretrizes para limiares de média pressórica de 24 horas.

As atuais diretrizes de hipertensão recomendam um controle satisfatório da PA com objetivo de proteção cardiovascular tanto na prevenção primária como secundária.<sup>19</sup> A extensão da concordância entre a classificação da PA controlada e não controlada, baseada em medidas convencionais e comparadas à MAPA de 24 horas, tem importância estratégica na APS. A busca por limiares de normalidade para a MAPA de 24 horas tem por base desfechos cardiovasculares,<sup>14</sup> tendo o banco de dados do estudo IDACO um exemplo de referencial populacional. Estes resultados nortearam os alvos de normalidade para a MAPA nas diferentes diretrizes de HAS. Desta forma, a adoção de critérios de normalidade para a MAPA como um método auxiliar padrão-ouro para o controle, avaliação e estratificação prognóstica da HAS<sup>4</sup> deveria ser idealmente

**Tabela 2 - Acurácia geral da aferição convencional da pressão arterial (PA) segundo os diversos limiares de normalidade para a monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) de 24 horas \***

	Acurácia	Sensibilidade	Especificidade	IC95%	kappa
MAPA 130/80 mmHg X PA Método Convencional	54,8%	85%	31,9%	0,513-0,580	0,155
MAPA 125/75 mmHg X PA Método Convencional	45%	86,7%	29%	0,418 – 0,475	0,103
MAPA 130/80 mmHg * X PA JNC 8**	51,8%	88,5%	23,8%	0,485 – 0,546	0,111
MAPA 125/75 mmHg X PA JNC 8**	40,6%	89,8%	21,6%	0,377 – 0,428	0,072

ESH 2013\* mmHg \*\* PAS normal ≤ 150 mmHg. IC95%: intervalo de confiança de 95%; JNC 8: Eighth Joint National Committee.

**Tabela 3 – Efeito do avental branco e hipertensão mascarada segundo os diversos parâmetros de monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) de 24 horas e aferição convencional da pressão arterial (PA)\***

	Efeito do Avental Branco	Hipertensão Mascarada
MAPA 130/80 mmHg* X PA Método Convencional	6,5% (37)	38,7% (220)
MAPA 125/75 mmHg X PA Método Convencional	3,7% (21)	51,3% (292)
MAPA 130/80 mmHg * X PA JNC 8**	5% (28)	43,3% (244)
MAPA 125/75 mmHg X PA JNC 8**	2,8% (16)	56,6% (319)

\* ESC 2013 e Joint 8 \*\* PAS normal ≤ 150 mmHg. JNC 8: Eighth Joint National Committee.

respaldada por um banco de dados que refletisse as especificidades populacionais.

O estudo *Systolic Blood Pressure Intervention Trial* (SPRINT)<sup>20</sup> apresenta evidências de benefícios do controle pressórico em pacientes hipertensos com medidas mais rígidas para a pressão sistólica (< 120 mmHg) em comparação a um controle mais flexível (< 140 mmHg). Portanto, evidências de redução de desfechos com pontos de corte mais rigorosos para o controle da PA poderão acarretar mudanças substanciais em futuras revisões das diretrizes de HAS.<sup>20</sup> Assim, esta necessidade está de acordo com a avaliação do impacto na acurácia diagnóstica de métodos usuais de PA em comparação aos diferentes limiares de normalidade para o padrão-ouro de avaliação da PA.

A utilização da MAPA de 24 horas através de uma medida única na amostra pode ser considerada uma limitação do

presente estudo. Isto pode implicar em uma limitação na reprodutibilidade das aferições, principalmente quando considerada a avaliação do padrão de descenso noturno da PA. Contudo, para mitigar essa potencial limitação, foram tomadas precauções como individualização do período de sono e despertar, bem como uma rigidez quanto ao número mínimo de aferições e qualidade das medidas durante as 24 horas como critérios de inclusão ao estudo. Essas medidas seguiram as orientações e recomendações da Sociedade Italiana de Hipertensão.<sup>21</sup>

A utilização da MAPA na APS, bem como o impacto da reclassificação da HAS de acordo com os diferentes limiares de normalidade para a PA de 24 horas, podem ter implicações na tomada de decisões pelos médicos da APS. Desta forma, um número mais significativo de estudos nacionais poderá referenciar a elaboração de futuras diretrizes e indicar limiares de PA para definição terapêutica.

## Conclusão

O presente estudo avaliou a utilização da MAPA de 24 horas no âmbito da APS. As medidas da PA avaliadas pelos médicos da APS apresentaram baixa acurácia quando comparadas com as obtidas pela MAPA de 24 horas, independente do limiar utilizado como critério de normalidade.

### Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Guilherme Brasil Grezzana pela Fundação Universitária de Cardiologia do Rio Grande do Sul.

## Referências

- James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311(5):507-20. Erratum in: *JAMA*. 2014;311(17):1809.
- Mion D Jr, Pierin AM, Bensensor IM, Marin JC, Costa KR, Henrique LF, et al. Hypertension in the city of São Paulo: self-reported prevalence assessed by telephone surveys. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(1):99-106.
- Pessanha P, Viana M, Ferreira P, Bertoquini S, Polónia J. Diagnostic value and cost-benefit analysis of 24 hours ambulatory blood pressure monitoring in primary care in Portugal. *BMC Cardiovasc Disord*. 2013;13:57.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al; Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension.; European Society of Cardiology. 2007 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). *J Hypertens* 2007;25(6):1105-87. Erratum in: *J Hypertens*. 2007;25(8):1749.
- Forestiero D, Mauad JL, Forestiero C, Peixoto ML, Ganassin FP, Gonzaga C, et al. Impact on hypertension reclassification by Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM) according to the V Brazilian Guidelines on ABPM. *Arq Bras Cardiol*. 2013;100(2):175-9.
- Kikuya M, Hansen TW, Thijs L, Björklund-Bodegård K, Kuznetsova T, Ohkubo T, et al; IDACO investigators. Diagnostic thresholds for ambulatory blood pressure monitoring based on 10-year cardiovascular risk. *Blood Press Monit*. 2007;12(6):393-5.
- Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts. *Eur Heart J*. 2012;33(13):1635-1701. Erratum in: *Eur Heart J*. 2012;33(17):2126.
- Grezzana GB, Pellanda LC, Stein AT. Impact on hypertension reclassification by Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM) according to the V Brazilian Guidelines on ABPM. *Arq Bras Cardiol*. 2013;100(4):372.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. (IBGE). (homepage internet). Análise de dados demográficos – cidades no Brasil. [Acesso em 2015 fev 25]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br>
- Piper MA, Evans CV, Burda BU, Margolis KL, O'Connor E, Whitlock EP. Diagnostic and predictive accuracy of blood pressure screening methods with consideration of rescreening intervals: a systematic review for the U.S. preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2015;162(3):192-204.
- Pickering T. Recommendations for the use of home (self) and ambulatory blood pressure monitoring. American Society of Hypertension Ad Hoc Panel. *Am J Hypertens*. 1996;9(1):1-11.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159-219.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Hipertensão; Sociedade Brasileira de Nefrologia. [VI Brazilian Guidelines on Hypertension]. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(1 Suppl):1-51. Erratum in: *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(4):553.
- Kikuya M, Hansen TW, Thijs L, Björklund-Bodegård K, Kuznetsova T, Ohkubo et al; International Database on Ambulatory Blood pressure monitoring in relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) Investigators. Diagnostic thresholds for ambulatory blood pressure monitoring based on 10-year cardiovascular risk. *Circulation*. 2007;115(16):2145-52.
- Rodriguez-Roca GC, Alonso-Moreno FJ, Garcia-Jimenez A, Hidalgo-Vega A, Llisterri-Caro JL, Barrios-Alonso V, et al. Cost-effectiveness of ambulatory blood pressure monitoring in the follow-up of hypertension. *Blood Press*. 2006;15(1):27-36.
- de la Sierra A. Blood pressure control in the hypertensive population. What else the doctor can do? *J Hypertens*. 2010;28(6):1129-30.
- Filippi A, Sangiorgi D, Buda S, Esposti LD, Nati G, Paolini I, et al. How many hypertensive patients can be controlled in "real life": an improvement strategy in primary care. *BMC Fam Pract*. 2013;14:192.
- Nascimento LR, Molina Mdel C, Faria CP, Cunha Rde S, Mill JG. [Reproducibility of arterial pressure measured in the ELSA-Brasil with 24-hour pressure monitoring]. *Rev Saude Publica*. 2013;47 Suppl 2:113-21.
- Zanienelli A, Parati G, Cricelli C, Bignamini AA, Modesti PA, Pamparana F, et al; MARTE Investigators. Office and 24-h ambulatory blood pressure control by treatment in general practice: the 'Monitoraggio della pressione ARteriosa nella medicina Territoriale' study. *J Hypertens*. 2010;28(5):910-7.
- Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, et al; SPRINT research group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103-16.
- Omboni S, Platini P, Parati G; Working Group on Blood Pressure Monitoring of the Italian Society of Hypertension. Standards for ambulatory blood pressure monitoring clinical reporting in daily practice: recommendations from the Italian Society of Hypertension. *Blood Pressure Monit*. 2015;20(5):241-4.

## Quais Lesões Coronarianas São Mais Propensas a Causar Infarto Agudo do Miocárdio?

*Which Coronary Lesions Are More Prone to Cause Acute Myocardial Infarction?*

Taner Sen<sup>1</sup>, Mehmet Ali Astarcioglu<sup>1</sup>, Osman Beton<sup>2</sup>, Lale Dinc Asarcikli<sup>3</sup>, Celal Kilit<sup>1</sup>

Dumlupinar University Kutahya Evliya Celebi Education and Research Hospital<sup>1</sup>, Kutahya - Turquia; Sivas Cumhuriyet University<sup>2</sup>, Sivas - Turquia; Diskapi Education and Research Hospital<sup>3</sup>, Kutahya - Turquia

### Resumo

**Fundamento:** Há uma crença geral de que a maioria dos infartos agudos do miocárdio (IAM) ocorrem devido à ruptura de placas vulneráveis, não graves, com obstrução < 70%. Dados de ensaios recentes desafiam esta crença, sugerindo que o risco de oclusão coronariana é, na realidade, muito maior após estenose grave. O objetivo deste estudo foi investigar se a presença ou não de IAM com supradesnível do segmento ST resulta de estenoses de alto grau através da avaliação da presença de circulação colateral coronariana (CCC).

**Métodos:** Nós incluímos retrospectivamente 207 pacientes consecutivos submetidos à intervenção coronariana percutânea primária devido à ocorrência de IAM com supradesnível do segmento ST. O fluxo sanguíneo colateral distal à lesão culpada foi avaliado por dois investigadores com utilização do sistema de escores de Rentrop.

**Resultados:** Dos 207 pacientes incluídos no estudo, 153 (73,9%) apresentavam vasos coronarianos colaterais (Rentrop 1–3). Os escores Rentrop foram de 0, 1, 2 e 3 em 54 (26,1%), 50 (24,2%), 51 (24,6%) e 52 (25,1%) pacientes, respectivamente. Triglicérides, volume plaquetário médio (VPM), contagem de células brancas (CCB) e contagem de neutrófilos estiveram significativamente mais baixos no grupo com bons vasos colaterais ( $p = 0,013$ ,  $p = 0,002$ ,  $p = 0,003$  e  $p = 0,021$ , respectivamente).

**Conclusão:** Mais de 70% dos pacientes com IAM apresentaram CCC com escores de Rentrop de 1–3 durante angiografia coronariana primária. Isto demonstra que a maioria dos casos de IAM em nosso estudo originou a partir de estenoses subjacentes de alto grau, contrariamente à sabedoria comum. Níveis séricos mais elevados de triglicérides, maior VPM e elevação na CCB e na contagem de neutrófilos estiveram independentemente associados com comprometimento no desenvolvimento de vasos colaterais. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(2):149-153)

**Palavras-chave:** Placa Aterosclerótica; Ruptura; Infarto do Miocárdio; Reestenose da Coronária; Circulação Colateral.

### Abstract

**Background:** According to common belief, most myocardial infarctions (MIs) are due to the rupture of nonsevere, vulnerable plaques with < 70% obstruction. Data from recent trials challenge this belief, suggesting that the risk of coronary occlusion is, in fact, much higher after severe stenosis. The aim of this study was to investigate whether or not acute ST-elevation MIs result from high-grade stenoses by evaluating the presence of coronary collateral circulation (CCC).

**Methods:** We retrospectively included 207 consecutive patients who had undergone primary percutaneous coronary intervention for acute ST-elevation MI. Collateral blood flow distal to the culprit lesion was assessed by two investigators using the Rentrop scoring system.

**Results:** Out of the 207 patients included in the study, 153 (73.9%) had coronary collateral vessels (Rentrop 1–3). The Rentrop scores were 0, 1, 2, and 3 in 54 (26.1%), 50 (24.2%), 51 (24.6%), and 52 (25.1%) patients, respectively. Triglycerides, mean platelet volume (MPV), white cell (WBC) count, and neutrophil count were significantly lower in the group with good collateral vessels ( $p = 0.013$ ,  $p = 0.002$ ,  $p = 0.003$ , and  $p = 0.021$ , respectively).

**Conclusion:** More than 70% of the patients with acute MI had CCC with Rentrop scores of 1–3 during primary coronary angiography. This shows that most cases of acute MI in our study originated from underlying high-grade stenoses, challenging the common believe. Higher serum triglycerides levels, greater MPV, and increased WBC and neutrophil counts were independently associated with impaired development of collateral vessels. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(2):149-153)

**Keywords:** Plaque, Atherosclerotic; Rupture; Myocardial Infarction; Coronary Restenosis; Collateral Circulation.

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

**Correspondência:** Taner •

Dumlupinar University Kutahya Evliya Celebi Education and Research Hospital. Kutahya - Turquia

E-mail: [medicineman\\_tr@hotmail.com](mailto:medicineman_tr@hotmail.com), [tanersen1980@gmail.com](mailto:tanersen1980@gmail.com)

Artigo recebido em 03/03/16; revisado em 21/06/16; aceito em 13/09/16.

DOI: 10.5935/abc.20170003

## Introdução

O infarto agudo do miocárdio (IAM) com supradesnível do segmento ST (IAMCSST) resulta de uma ruptura abrupta de uma placa aterosclerótica coronariana e subsequente trombose. Considera-se que a maioria dos IAMs ocorra após uma ruptura de placas vulneráveis consideradas não severas e com menos de 70% de obstrução.<sup>1-3</sup> Esta crença encontra fundamento principalmente em estudos antigos e, como resultado, tem sido debatida nos últimos anos. Nesses ensaios mais antigos, o tempo entre a angiografia e o caso índice foi longo; isso pode ser problemático, já que lesões não críticas podem progredir para estenoses mais graves com o tempo. Refletindo esta questão, Alderman et al.<sup>4</sup> publicaram em 1993 um estudo prospectivo com seguimento de 5 anos (ensaio CASS) no qual sugeriram que o risco de oclusão coronariana foi muito maior para estenoses graves em comparação às não graves.

Vasos colaterais se desenvolvem distalmente à área de isquemia para compensar a diminuição do suprimento sanguíneo distal às lesões. Esses vasos colaterais podem preservar a função miocárdica no caso de estenose grave. Neste estudo, nós utilizamos a circulação colateral coronariana (CCC) como um marcador de estenose grave. Nossa hipótese foi de que o encontro de colaterais coronarianas distais à lesão culpada significaria que a lesão responsável pela oclusão aguda já era grave antes do IAM. O objetivo deste estudo foi investigar em pacientes com um episódio de IAMCSST se este episódio originou ou não de estenoses de alto grau.

## Métodos

Nós incluímos retrospectivamente 207 pacientes que haviam sido submetidos à intervenção coronariana percutânea (ICP) primária por IAMCSST no *Dumlupinar University Kutahya Evliya Celebi Education and Research Hospital* durante um período de 6 meses entre janeiro de 2012 e junho de 2012. Os pacientes foram selecionados a partir do banco de dados do nosso laboratório de hemodinâmica. Ao menos dois médicos verificaram duas vezes o banco de dados para garantir a acurácia dos dados.

A definição de IAMCSST incluiu a presença de supradesnível do segmento ST maior que 1 mm em duas ou mais derivações precordiais contíguas, ou duas ou mais derivações adjacentes de membros, ou um novo ou presumidamente novo bloqueio de ramo esquerdo com angina. A lesão culpada foi definida como a lesão que recebeu a intervenção. O fluxo sanguíneo colateral distal à lesão culpada foi avaliado por dois investigadores utilizando o sistema de escores de Rentrop.<sup>5</sup>

Rentrop 0 — Sem enchimento visível dos vasos colaterais;

Rentrop 1 — Enchimento dos vasos colaterais sem qualquer enchimento epicárdico da artéria a ser dilatada;

Rentrop 2 — Enchimento epicárdico parcial por vasos colaterais da artéria a ser dilatada;

Rentrop 3 — Enchimento epicárdico completo por vasos colaterais da artéria a ser dilatada.

Apenas os pacientes que haviam sido submetidos à ICP primária devido à ocorrência de IAMCSST foram incluídos no estudo. Pacientes com síndromes coronarianas agudas

sem supradesnível de ST e pacientes não submetidos à ICP primária foram excluídos.

O número e a porcentagem de pacientes que apresentaram CCC de acordo com o sistema de escores de Rentrop foram calculados. Em seguida, dividimos os pacientes em dois grupos de acordo com a classificação dos vasos colaterais e os escores de Rentrop; pacientes com vasos colaterais considerados “pobres” (Rentrop 0–1) foram incluídos no grupo 1 e aqueles com vasos colaterais considerados “bons” (Rentrop 1-3) foram incluídos no grupo 2.

## Análise estatística

As variáveis contínuas estão expressas como média  $\pm$  desvio padrão (DP) e as variáveis categóricas são apresentadas como números e porcentagens. A normalidade dos dados foi analisada com o teste de Kolmogorov-Smirnov. Os preditores numéricos foram estimados com o teste U de Mann-Whitney, enquanto preditores categóricos foram estimados com o teste do qui-quadrado de Pearson. As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas quando  $p < 0,05$ . As variáveis com um valor de  $p$  menor que 0,1 foram incluídas em uma análise de regressão logística múltipla.

## Resultados

Dos 207 pacientes incluídos no estudo, 138 eram do sexo masculino (67%) e 69 eram do sexo feminino (33%). A média de idade dos pacientes foi de  $63 \pm 11$  anos. No total, 153 pacientes (73,9%) apresentaram CCC (Rentrop 1–3). Os escores de Rentrop foram de 0, 1, 2 e 3 em 54 (26,1%), 50 (24,2%), 51 (24,6%) e 52 (25,1%) pacientes, respectivamente (Tabela 1). A artéria descendente anterior foi a artéria culpada mais comum (48,3%), seguida pelas artérias coronária direita (30,9%) e circunflexa (20,8%). O tipo mais comum de IAMCSST foi o IAM inferior (52%).

Quando agrupamos os pacientes de acordo com a adequação do desenvolvimento de vasos colaterais em “pobre” (Rentrop 0–1) e “bom” (Rentrop 2–3), não encontramos diferenças significativas entre os grupos em relação às características basais demográficas e clínicas. Triglicérides, volume plaquetário médio (VPM), contagem de células brancas (CCB) e contagem de neutrófilos se mostraram significativamente inferiores no grupo com “bom” desenvolvimento de vasos colaterais ( $p = 0,013$ ,  $p = 0,002$ ,  $p = 0,003$  e  $p = 0,021$ , respectivamente).

**Tabela 1 – Distribuição dos pacientes de acordo com os escores de Rentrop**

Escore de Rentrop	Número de pacientes	%
0	54	26,1
1	50	24,2
2	51	24,6
3	52	25,1
1-3	153	73,9

A análise de regressão logística múltipla mostrou que os níveis de triglicérides (*odds ratio* [OR] 1,005, intervalo de confiança de 95% [IC95%] 1,001–1,008), VPM (OR 1,271, IC95% 1,084–1,490), CCB (OR 1,142, IC95% 1,020–1,278) e contagem de neutrófilos (OR 1,159, IC95% 1,040–1,292) foram preditores independentes de CCC (Tabela 2).

## Discussão

Nosso estudo mostrou que a maioria dos episódios de IAMCSST se originaram a partir de segmentos de artérias coronárias com estenose grave. No total, 73,9% dos nossos pacientes apresentavam vasos colaterais coronarianos, indicando que a maioria dos IAMs se originaram a partir de lesões estenóticas graves. Este achado desafia a crença histórica de que o IAM ocorre como resultado da ruptura abrupta de lesões coronarianas não significativas (< 50% de obstrução).

Esta é uma área com muitas controvérsias. Estudos mais antigos apoiam a ideia de que lesões estenóticas coronarianas não significativas dão origem à oclusão coronariana e ao IAMCSST devido à ruptura súbita de placas.<sup>6,7</sup> Little et al.<sup>1</sup> realizaram um desses estudos, no qual monitoraram 29 pacientes após angiografia coronariana até que apresentassem IAM. O tempo médio de seguimento foi de 706 dias. Como resultado, a estenose inicial era inferior a 70% em 97% dos pacientes. Os autores concluíram que a maioria dos casos de IAM surgiu de estenoses coronarianas não significativas.<sup>1</sup> A principal limitação do estudo desses autores foi o fato de que o tempo entre a angiografia inicial e o IAM foi tão longo que lesões coronarianas não significativas podem ter evoluído para estenoses de alto grau durante o seguimento. Em um outro estudo realizado por Hackett et al.,<sup>8</sup> os autores encontraram que a média de estenose residual esteve abaixo de 70% em pacientes com IAM após uma terapia trombolítica bem-sucedida. Em 1993, Alderman et al.<sup>4</sup> relataram resultados de um estudo prospectivo mostrando que as lesões graves foram as mais prováveis de progredir para oclusão total do que as lesões leves após um período de seguimento de 5 anos.

Resultados de estudos mais recentes disputam esses achados. Frobert et al.<sup>9</sup> realizaram um estudo com 156 pacientes com IAM que apresentaram recanalização espontânea ou após passagem do fio-guia na primeira angioplastia. Utilizando programas de análise coronariana quantitativa (ACQ) para medir a gravidade da lesão culpada, esses autores encontraram que a gravidade da lesão subjacente foi > 50% em 151 (96%)

pacientes e > 70% em 103 (66%) deles.<sup>9</sup> No entanto, a principal desvantagem desse método é a exclusão da presença de trombo, já que a presença destes mostra as lesões como sendo mais graves do que realmente são. Manoharan et al.<sup>10</sup> realizaram aspiração do trombo após passagem do fio-guia em lesões culpadas em pacientes com IAMCSST submetidos à angioplastia coronariana primária. Eles mediram com ACQ a gravidade da estenose coronariana subjacente e verificaram que apenas 11% das estenoses de lesões culpadas estiveram abaixo de 50%.<sup>10</sup>

Em nosso estudo, utilizamos a CCC e o sistema de escores de Rentrop para avaliar a gravidade da lesão subjacente, ao invés de utilizarmos aplicação de trombolítico, aspiração de trombo e recanalização (espontânea ou após passagem do fio-guia), como outros estudos anteriores.

Em um estudo semelhante ao nosso, Khoo et al.<sup>11</sup> investigaram o desenvolvimento de vasos colaterais utilizando o sistema de escores de Rentrop em 159 pacientes com IAM. De todos os pacientes, 95 (60%) apresentavam vasos colaterais.<sup>11</sup> O estudo desses autores apoia os nossos achados e foi o primeiro ensaio com utilização da CCC como um marcador substituto de gravidade de lesão subjacente. Nosso estudo é o segundo ensaio utilizando este método, mas o tamanho de nossa amostra é maior do que a do estudo de Khoo et al.<sup>11</sup>

Vasos colaterais são conexões vasculares de um vaso coronariano para outros vasos com estenose de alto grau.<sup>12</sup> Esta é uma adaptação à isquemia. Embora o mecanismo exato para essa ocorrência seja desconhecido, tem sido sugerido que possa ocorrer através da liberação de alguns fatores de crescimento em resposta à isquemia.<sup>13</sup> Os vasos colaterais têm alguns efeitos benéficos, incluindo a redução do tamanho do infarto, preservação da função de ejeção e redução de complicações pós-infarto, como ruptura e aneurisma.<sup>14-16</sup> Enquanto o fluxo de sangue fornecido por essas colaterais coronarianas possa ser suficiente durante o repouso, pode ser insuficiente durante o exercício.<sup>17</sup>

O grau de desenvolvimento de colaterais varia entre pacientes. Não está claro o porquê de alguns pacientes terem um escore de Rentrop de 3 para vasos colaterais, enquanto outros têm Rentrop 1. Vários fatores e marcadores têm sido identificados como contribuintes para o desenvolvimento de vasos colaterais coronarianos. A gravidade da estenose coronariana subjacente, proximal à localização da lesão, a duração dos sintomas e um

**Tabela 2 – Preditores univariados e multivariados de circulação colateral coronariana (CCC) inadequada (Rentrop 0 e 1)**

Variável	Análise univariada			Análise multivariada		
	OR	p	IC95%	OR	p	IC95%
Triglicérides (TG)	1,005	0,006	1,001-1,008	1,004	0,018	1,001-1,008
Volume plaquetário médio (VPM)	1,271	0,003	1,084-1,490	1,215	0,021	1,030-1,434
Contagem de neutrófilos	1,159	0,007	1,040-1,292			
Contagem de células brancas (CCB)	1,142	0,022	1,020-1,278	1,142	0,020	1,021-1,278

TG, VPM, contagem de neutrófilos e CCB foram analisados com análise regressão logística múltipla com método *stepwise forward*. IC: intervalo de confiança; OR: *odds ratio*.

batimento cardíaco lento são descritos como fatores clínicos que influenciam o desenvolvimento de colaterais.<sup>18-20</sup> O fator estimulador de colônias de granulócitos-monócitos (GM-CSF) e o fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF), o exercício físico e a contrapulsação externa também têm sido considerados como afetando positivamente o desenvolvimento de colaterais, enquanto o envelhecimento, a obesidade e os níveis de ácido úrico e proteína C reativa foram descritos como tendo efeitos negativos.<sup>21-28</sup>

Encontramos em nosso estudo que concentrações séricas mais elevadas de triglicérides, maior VPM, e aumento do CCB e contagem de neutrófilos estiveram independentemente associados com comprometimento no desenvolvimento de vasos colaterais. Akin et al.<sup>29</sup> relataram que o nível sérico de triglicérides e a relação de neutrófilos / linfócitos (N/L) estiveram independentemente associados com um desenvolvimento pobre de CCC após análise de regressão multivariada. O VPM e o CCB não diferiram entre os grupos com desenvolvimento pobre ou bom de CCC em seu estudo. Em nosso estudo, não encontramos uma associação significativa entre a relação N/L e a CCC, exceto em relação à contagem de neutrófilos.

A associação entre VPM e CCC não é clara. Ege et al.<sup>30</sup> relataram que os níveis de VPM estiveram significativamente mais altos em pacientes com CCC pobre e doença arterial coronariana (DAC). Por outro lado, Duran et al.<sup>31</sup> relataram que os níveis elevados de VPM foram preditores independentes de um bom desenvolvimento de CCC em pacientes com síndrome coronariana aguda. Enquanto Kadı et al.<sup>32</sup> encontraram que os níveis de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C) estiveram relacionados com um bom desenvolvimento de CCC, nós observamos que o nível sérico de triglicérides esteve positivamente associado com o desenvolvimento de CCC.

A presença de vasos coronarianos colaterais pode sugerir que a estenose subjacente é grave. Em nosso estudo, consideramos pacientes com desenvolvimento de vasos colaterais coronarianos Rentrop 1–3 como tendo isquemia subjacente de alto grau causando estenose. A nossa utilização do desenvolvimento de vasos colaterais como um marcador substituto de isquemia pode refletir mais fielmente a realidade fisiológica do que os métodos para medir o cálculo da gravidade da lesão anatômica utilizado em estudos anteriores.

## Referências

1. Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, Kutcher MA, Burrows MT, Kahl FR, et al. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation*. 1988;78(5 Pt 1):1157-66.
2. Giroud D, Li JM, Urban P, Meier B, Rutishauer W. Relation of the site of acute myocardial infarction to the most severe coronary arterial stenosis at prior angiography. *Am J Cardiol*. 1992;69(8):729-32.
3. Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, Hjemdahl-Monsen CE, Leavy J, Weiss M, et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1988;12(1):56-62.
4. Alderman EL, Corley SD, Fisher LD, Chaitman BR, Faxon DP, Foster ED, et al. Five-year angiographic follow-up of factors associated with progression of coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS). CASS Participating Investigators and Staff. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22(4):1141-54.
5. Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, Phillips RA. Changes in collateral filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects. *J Am Coll Cardiol*. 1985;5(3):587-92.
6. Shah PK. Mechanisms of plaque vulnerability and rupture. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(4 Suppl S):15S-22S.

## Limitações do estudo

Vasos colaterais de pequeno calibre podem não ter estado visíveis durante a angiografia coronariana. Com isso, podemos ter subestimado a presença de vasos coronarianos colaterais.

O sistema de escores de Rentrop é um método subjetivo de avaliação do desenvolvimento de vasos colaterais. O índice de fluxo coronariano é um método melhor para esta estimativa, por ser uma técnica mais objetiva e sensível na determinação da CCC, mas enquanto pode permitir uma avaliação mais precisa da CCC do que o Rentrop, é uma técnica invasiva e de difícil incorporação na prática clínica rotineira.

## Conclusão

A maioria dos casos de isquemia miocárdica aguda se origina a partir de estenoses subjacentes de alto grau, contrariamente à crença antiga. Mais de 70% dos pacientes com IAM apresentaram CCC com escores de Rentrop de 1–3 durante angioplastia coronariana primária. Níveis séricos mais elevados de triglicérides, maior VPM, e elevação na CCB e na contagem de neutrófilos se mostraram independentemente associados com comprometimento no desenvolvimento de vasos colaterais.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Sen T; Obtenção de dados: Sen T, Astarcioğlu MA, Beton O, Asarcikli LD, Kilit C; Análise e interpretação dos dados: Sen T, Astarcioğlu MA, Beton O; Análise estatística: Sen T, Beton O.

## Potencial conflito de interesse

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.

7. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation*. 1995;92(3):657-71.
8. Hackett D, Davies G, Maseri A. Pre-existing coronary stenoses in patients with first myocardial infarction are not necessarily severe. *Eur Heart J*. 1988;9(12):1317-23.
9. Frobert O, van't Veer M, Aarnoudse W, Simonsen U, Koolen JJ, Pijls NH. Acute myocardial infarction and underlying stenosis severity. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2007;70(7):958-65.
10. Manoharan G, Ntalianis A, Muller O, Hamilos M, Sarno G, Melikian N, et al. Severity of coronary arterial stenoses responsible for acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2009;103(9):1183-8.
11. Khoo V, Shen L, Zhao L, Khoo V, Loo G, Richards AM, et al. Determination of the severity of underlying lesions in acute myocardial infarction on the basis of collateral vessel development. *Coron Artery Dis*. 2014;25(6):493-7.
12. Tayebjee MH, Lip GY, MacFadyen RJ. Collateralization and the response to obstruction of epicardial coronary arteries. *QJM*. 2004;97(5):259-72.
13. Fujita M, Ikemoto M, Kishishita M, Otani H, Nohara R, Tanaka T, et al. Elevated basic fibroblast growth factor in pericardial fluid of patients with unstable angina. *Circulation*. 1996;94(4):610-3.
14. Habib GB, Heibig J, Forman SA, Brown BG, Roberts R, Terrin ML, et al. Influence of coronary collateral vessels on myocardial infarct size in humans: results of phase I thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial. The TIMI Investigators. *Circulation*. 1991;83(3):739-46.
15. Nicolau JC, Pinto MA, Nogueira PR, Lorga AM, Jacob JL, Garzon SA. The role of antegrade and collateral flow in relation to left ventricular function post-thrombolysis. *Int J Cardiol*. 1997;61(1):47-54.
16. Hirai T, Fujita M, Nakajima H, Asanoi H, Yamanishi K, Ohno A, et al. Importance of collateral circulation for prevention of left ventricular aneurysm formation in acute myocardial infarction. *Circulation*. 1989;79(4):791-6.
17. Bache RJ, Schwartz JS. Myocardial blood flow during exercise after gradual coronary occlusion in the dog. *Am J Physiol*. 1983;245(1):H131-8.
18. Piek JJ, van Liebergen RA, Koch KT, Peters RJ, David GK. Clinical, angiographic and hemodynamic predictors of recruitable collateral flow assessed during balloon angioplasty coronary occlusion. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(2):275-82.
19. Werner GS, Ferrari M, Betge S, Gastmann O, Richartz BM, Figulla HR. Collateral function in chronic total coronary occlusions is related to regional myocardial function and duration of occlusion. *Circulation*. 2001;104(23):2784-90.
20. deMarchi SF, Gloekler S, Meier P, Traupe T, Steck H, Cook S, et al. Determinants of preformed collateral vessels in the human heart without coronary artery disease. *Cardiology*. 2011;118(3):198-206.
21. Seiler C, Pohl T, Wustmann K, Hutter D, Nicolet PA, Windecker S, et al. Promotion of collateral growth by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with coronary artery disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Circulation*. 2001;104(17):2012-7.
22. Meier P, Gloekler S, de Marchi S, Indermuehle A, Rutz T, Traupe T, et al. Myocardial salvage through coronary collateral growth by granulocyte colony-stimulating factor in chronic coronary artery disease: a controlled randomized trial. *Circulation*. 2009;120(14):1355-63.
23. Zbinden R, Zbinden S, Meier P, Hutter D, Billinger M, Wahl A, et al. Coronary collateral flow in response to endurance exercise training. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14(2):250-7.
24. Gloekler S, Meier P, de Marchi SF, Rutz T, Traupe T, Rimoldi SF, et al. Coronary collateral growth by external counterpulsation: a randomised controlled trial. *Heart*. 2010;96(3):202-7.
25. Epstein SE, Lassance-Soares M, Faber JE, Burnett MS. Effects of aging on the collateral circulation, and therapeutic implications. *Circulation*. 2012;125(25):3211-9.
26. Duran M, Ornek E, Murat SN, Turfan M, Vatankulu MA, Ocak A, et al. High levels of serum uric acid impair development of coronary collaterals in patients with acute coronary syndrome. *Angiology*. 2012;63(6):472-5.
27. Kadı H, Ceyhan K, Karayakalı M, Koç F, Celik A, Onalan O. [The relationship between coronary collateral circulation and blood high-sensitivity C-reactive protein levels]. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2011;39(1):23-8.
28. Yılmaz MB, Biyikoglu SF, Akin Y, Guray U, Kisacik HL, Korkmaz S. Obesity is associated with impaired coronary collateral vessel development. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27(12):1541-5.
29. Akin F, Ayça B, Çelik Ö, Şahin C. Predictors of poor coronary collateral development in patients with stable coronary artery disease: neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelets. *Anatol J Cardiol*. 2015;15(3):218-23.
30. Ege MR, Acıkgöz S, Zorlu A, Sincer I, Guray Y, Guray U, et al. Mean platelet volume: an important predictor of coronary collateral development. *Platelets*. 2013;24(3):200-4.
31. Duran M, Gunebakmaz O, Uysal OK, Ocak A, Yılmaz Y, Arinc H, et al. Relation between mean platelet volume and coronary collateral vessels in patients with acute coronary syndromes. *J Cardiol*. 2013;61(4):295-8.
32. Kadı H, Özyurt H, Ceyhan K, Koç F, Çelik A, Burucu T. The relationship between high-density lipoprotein cholesterol and coronary collateral circulation in patients with coronary artery disease. *J Investig Med*. 2012;60(5):808-12.

## Modulação Serotoninérgica de Respostas Cardiovasculares Basais e Induzidas pela Expansão Isotônica do Volume Extracelular em Ratos

*Serotonergic Modulation of Basal Cardiovascular Responses and Responses Induced by Isotonic Extracellular Volume Expansion in Rats*

Isadora Ferraz Semionatto,<sup>1</sup> Adrieli Oliveira Raminelli,<sup>1</sup> Angelica Cristina Alves,<sup>1</sup> Caroline Santos Capitelli,<sup>1</sup> Rosângela Soares Chriguer<sup>2</sup>

Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM),<sup>1</sup> Uberaba, MG; Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP),<sup>2</sup> São Paulo, SP - Brasil

### Resumo

**Fundamento:** Expansão de volume extracelular (EVEC) promove alterações da atividade simpática e parassimpática no coração e vasos sanguíneos, os quais podem ser moduladas por vias serotoninérgicas.

**Objetivo:** Avaliar o efeito da administração de salina ou agonista serotoninérgico (DOI) nos núcleos paraventriculares hipotalâmico (NPV) sobre respostas cardiovasculares após EVEC.

**Métodos:** Foram obtidos registros da pressão arterial pulsátil, por meio da artéria femoral, para obtenção dos valores da pressão arterial média (PAM), sistólica (PAS), diastólica (PAD), frequência cardíaca (FC) e razão simpático-vagal (LF/HF) de ratos Wistar antes e após receberem microinjeções bilaterais no NPV de salina ou DOI seguida de EVEC.

**Resultados:** Não foram observadas diferenças significativas dos valores das variáveis estudadas nos diferentes tratamentos do grupo controle. Entretanto, quando os animais são tratados com DOI seguida de EVEC ocorre aumento significativo em relação ao grupo controle com EVEC em todas as variáveis estudadas: PAM ( $114,42 \pm 7,85$  vs  $101,34 \pm 9,17$ ), PAS ( $147,23 \pm 14,31$  vs  $129,39 \pm 10,70$ ), PAD ( $98,01 \pm 4,91$  vs  $87,31 \pm 8,61$ ), FC ( $421,02 \pm 43,32$  vs  $356,35 \pm 41,99$ ) e LF/HF ( $2,32 \pm 0,80$  vs  $0,27 \pm 0,32$ ).

**Discussão:** O presente estudo mostrou que a indução de EVEC isotônica não promoveu alterações na PAM, PAD, PAS, FC e LF/HF. Por outro lado, os animais que receberam microinjeção de DOI no NPV seguida de EVEC apresentaram aumento significativo de todas as variáveis.

**Conclusão:** Esses resultados sugerem que a serotonina exerce uma neuromodulação em nível do NPV, e essa promove uma inibição da resposta barorreflexa frente à EVEC. Assim, o presente trabalho sugere o envolvimento serotoninérgico na neuromodulação no nível do NPV na resposta reflexa vagal em ratos normotensos. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(2):154-160)

**Palavras-chave:** Serotoninérgicos; Serotonina; Ratos; Núcleo Paraventricular do Hipotálamo; Pressão Arterial; Líquido Extracelular.

### Abstract

**Background:** Isotonic blood volume expansion (BVE) induced alterations of sympathetic and parasympathetic activity in the heart and blood vessels, which can be modulated by serotonergic pathways.

**Objective:** To evaluate the effect of saline or serotonergic agonist (DOI) administration in the hypothalamic paraventricular nucleus (PVN) on cardiovascular responses after BVE.

**Methods:** We recorded pulsatile blood pressure through the femoral artery to obtain the mean arterial pressure (MAP), systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP), heart rate (HR) and the sympathetic-vagal ratio (LF/HF) of Wistar rats before and after they received bilateral microinjections of saline or DOI into the PVN, followed by BVE.

**Results:** No significant differences were observed in the values of the studied variables in the different treatments from the control group. However, when animals are treated with DOI followed by BVE there is a significant increase in relation to the BE control group in all the studied variables: MBP ( $114.42 \pm 7.85$  vs  $101.34 \pm 9.17$ ); SBP ( $147.23 \pm 14.31$  vs  $129.39 \pm 10.70$ ); DBP ( $98.01 \pm 4.91$  vs  $87.31 \pm 8.61$ ); HR ( $421.02 \pm 43.32$  vs  $356.35 \pm 41.99$ ); and LF/HF ratio ( $2.32 \pm 0.80$  vs  $0.27 \pm 0.32$ ).

**Discussion:** The present study showed that the induction of isotonic BVE did not promote alterations in MAP, HR and LF/HF ratio. On the other hand, the injection of DOI into PVN of the hypothalamus followed by isotonic BVE resulted in a significant increase of all variables.

**Conclusion:** These results suggest that serotonin induced a neuromodulation in the PVN level, which promotes an inhibition of the baroreflex response to BVE. Therefore, the present study suggests the involvement of the serotonergic system in the modulation of vagal reflex response at PVN in the normotensive rats. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(2):154-160)

**Keywords:** Serotonin; Serotonin Agents; Rats; Midline Thalamic Nuclei; Arterial Pressure; Extracellular Fluid.

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

Correspondência: Rosângela Soares Chriguer •

Rua Silva Jardim, 136. CEP 11015-020, Vila Mathias, Santos, SP – Brasil

E-mail: rochriguer@hotmail.com

Artigo recebido em 16/06/16, revisado em 28/07/16, aceito em 19/09/16.

DOI: 10.5935/abc.20160205

## Introdução

A expansão de volume extracelular (EVEC) induz a ativação de várias áreas cerebrais importantes nos ajustes cardiovasculares e neuroendócrinos.<sup>1,2</sup> A EVEC ativa o barorreflexo, o qual promove hipotensão e bradicardia através da excitação de duas vias neurais. A hipotensão envolve projeções excitatórias do núcleo do trato solitário (NTS) para a área ventrolateral caudal da medula oblonga, e quando ativada, promove inibição da área ventrolateral rostral da medula oblonga, via simpato-inibitória, a qual resulta na diminuição do tônus simpático para o coração, redução da resistência periférica total e aumento da capacitância venosa. A bradicardia envolve uma projeção excitatória do NTS para os neurônios pré-ganglionares parassimpáticos no núcleo motor dorsal do vago e núcleo ambíguo, resultando em aumento de eferentes vagais para o coração.<sup>3,4</sup>

A EVEC também promove aumento das concentrações plasmáticas de ocitocina (OT), sintetizada principalmente nos núcleos paraventriculares (NPV) e supraóptico do hipotálamo (NSO).<sup>4</sup> Evidências de que a OT age como um importante neuromodulador do controle autônomo da circulação surgiram a partir de estudos nos quais foram observadas projeções do NPV para o NTS, que foi reforçada pela observação de que manipulações no sistema ocitocinérgico do NPV resultavam em profundas alterações das respostas cardiovasculares em relação a estímulos estressores e peptidérgicos.<sup>5-8</sup>

A participação de mecanismos serotoninérgicos (5-HT) nas respostas do NPV também tem sido estudada, principalmente sobre a ação de 5-HT em receptores 5-HT<sub>1A</sub> e 5-HT<sub>2A</sub>. Autores demonstraram a presença de receptores 5-HT<sub>1A</sub> e 5-HT<sub>2A</sub> e seus respectivos RNAm no NPV. Adicionalmente, verificou-se a co-expressão de receptores 5-HT<sub>1A</sub> e 5-HT<sub>2A</sub> nas regiões do NPV, e uma sub-população desses neurônios apresentou dupla marcação, 5-HT<sub>2A</sub>/OT, demonstrando evidência da participação de 5-HT na ativação desses receptores no NPV.<sup>9,10</sup> Aferências do núcleo dorsal da rafe para regiões do NPV e significativa densidade de receptores 5-HT nesses núcleos hipotalâmicos têm sido descritas por vários autores e esses resultados evidenciam que respostas neuroendócrinas frente à alteração de volume podem ser moduladas por 5-HT ativando receptores 5-HT<sub>1A</sub> e/ou 5-HT<sub>2A</sub> no NPV.<sup>11,12</sup>

Com base nas evidências neuro-anatômicas de projeções ocitocinérgicas do NPV para o NTS e em trabalhos que têm demonstrado a neuromodulação da serotonina sobre a secreção de OT, estando esta aumentada durante a EVEC isotônica, objetivamos avaliar a neuromodulação serotoninérgica, sobre receptores 5-HT<sub>2</sub>, nas respostas cardiovasculares do NPV em condições basais ou induzidas por EVEC.

## Métodos

### Animais

Treze Ratos Wistar machos pesando 250-300g no início dos experimentos foram obtidos e mantidos no Biotério da Disciplina de Fisiologia da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), aclimatados à temperatura ambiental controlada (23 ± 2°C), em regime de luz com ciclo claro-

escuro de 12h (luz 7:00-19:00 h) com ração e água "ad libitum". Esses animais foram divididos em dois grupos: Controle (N=8) e DOI (N=5). Todos os experimentos foram realizados entre 8:00 e 13:00 h. Todos os experimentos foram previamente aprovados pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal (CEUA/UFTM) sob o número de protocolo 273.

### Habituação dos animais aos procedimentos experimentais

Para diminuir a influência de fatores que promovam o estresse no momento dos experimentos, os ratos foram diariamente manipulados e treinados, durante sete dias, com as manobras utilizadas no protocolo experimental tais como: limpeza da cânula e leve massagem na região supra-púbica por pelo menos uma semana antes do experimento.

### Protocolo experimental

#### Cânulas no NPV

Os ratos foram anestesiados com tribromoetanol (150 mg/kg) e fixados a um aparelho estereotáxico (Insight Equipamentos – modelo ETX3/99, SP, Brasil). Dois pontos antropométricos do crânio - o bregma (ponto de união das suturas sagital e coronal) e o lâmbda (ponto de união das suturas sagital e lambdóide) - foram utilizados como referência para nivelar a cabeça dos animais no plano horizontal. Utilizando-se o bregma, foram determinados os pontos de introdução das cânulas bilateralmente no NPV dos ratos. Nesses pontos, foram feitas trepanações dos ossos do crânio com uma broca esférica, abrindo-se dois orifícios de aproximadamente 1,5 mm de diâmetro. No NPV, cânulas de aço inoxidável (12 x 0,55 mm d.i) foram posicionadas bilateralmente no cérebro conforme as coordenadas: 1,2 mm caudal ao bregma, 0,5 mm lateral à linha mediana e 5,0 mm abaixo da dura-máter de acordo com as coordenadas do Atlas de Paxinos e Watson.<sup>13</sup> As cânulas foram posicionadas 2 mm acima do NPV e fixadas ao crânio usando-se parafusos e resina acrílica dental. Mandris metálicos (0,3 mm d.i) foram utilizados para obliteração das cânulas. Os ratos receberam injeções profiláticas de penicilina (20.000 unidades, intramuscular). Durante os seis dias de recuperação dos animais, previamente à canulação das veias e artéria femorais, os ratos foram manipulados e treinados diariamente para o procedimento e limpeza do mandril visando reduzir as possíveis influências de respostas estressoras decorrentes da manipulação animal.

#### Canulação da artéria e veia femorais

Para o registro cardiovascular dos animais acordados, no dia que antecedeu ao experimento, os animais foram submetidos à anestesia com tribromoetanol (150 mg/kg) para implantação de cateteres de polietileno (PE-50 e PE-10) na aorta abdominal através da artéria femoral, para registro da PA e na veia femoral para a realização da EVEC. Após o implante, as cânulas foram devidamente preenchidas com solução fisiológica e exteriorizadas subcutaneamente na região posterior do pescoço. Antes do início dos registros, as cânulas foram heparinizadas (heparina 2% em solução fisiológica) para evitar a formação de coágulos.

### Registros cardiovasculares

Após 24 horas de recuperação cirúrgica, as cânulas foram lavadas com solução de salina heparinizada (0,1 mL de heparina sódica 25000UI, Liquevine®, Roche, RJ, Brasil, dissolvida em 20 mL de salina 0,9 %). O cateter arterial foi conectado a um transdutor de PA (P23Db, Gould-Statham), e os sinais da PA pulsátil foram gravados em condições basais por um período de trinta minutos, e o sinal foi convertido por placa análogo-digital (CODAS, com frequência de amostragem – 4-kHz, Di220 Dataq Instruments, Inc., Akron, OH, USA). Durante o procedimento experimental, a PAM e a FC foram derivadas da PA pulsátil. Durante o registro, os animais permaneceram em uma sala, com controle de ruído, a uma temperatura de 27°C. Após o posicionamento dos animais e conexão ao equipamento, eles passaram por um período de adaptação de 15 minutos para, em seguida, realizarem os registros. Após o período de adaptação do animal e adequação da captação do sinal, iniciou-se o registro contínuo da PA pulsátil por 30 minutos para obtenção dos valores basais da PA e FC.

### Microinjeções de salina ou fármaco no cérebro

Trinta minutos após o início dos registros, salina (1,0 µg/200 µL; n=8 animais) ou agonista hidrocloreto de dimetoxi-4-iodoanfetamina (DOI - 1,0 µg/200 µL; n=5 animais) serotonérgico (5-HT<sub>2</sub>) dissolvidos em solução salina fisiológica foram injetados bilateralmente no NPV dos ratos utilizando-se uma seringa Hamilton (5 µL) conectada por um tubo de polietileno PE-10 a uma agulha injetora introduzida no cérebro pela cânula guia previamente fixada ao cérebro. A cânula injetora (0,3 mm d.i.) era 2,0 mm mais longa do que a cânula guia. Durante e após as microinjeções intracerebroventriculares, os registros dos animais foram realizados em um período de trinta minutos.

### Expansão de volume extracelular (EVEC)

Sessenta minutos após o início dos registros, os animais foram submetidos ou não à EVEC realizada por meio da infusão intravenosa (veia femoral) de solução de NaCl isotônica (0,15 M) em volume de 2 ml/100 g de peso corporal

durante 60 segundos. Durante e após a EVEC, os registros dos animais foram realizados em um período de quinze minutos.

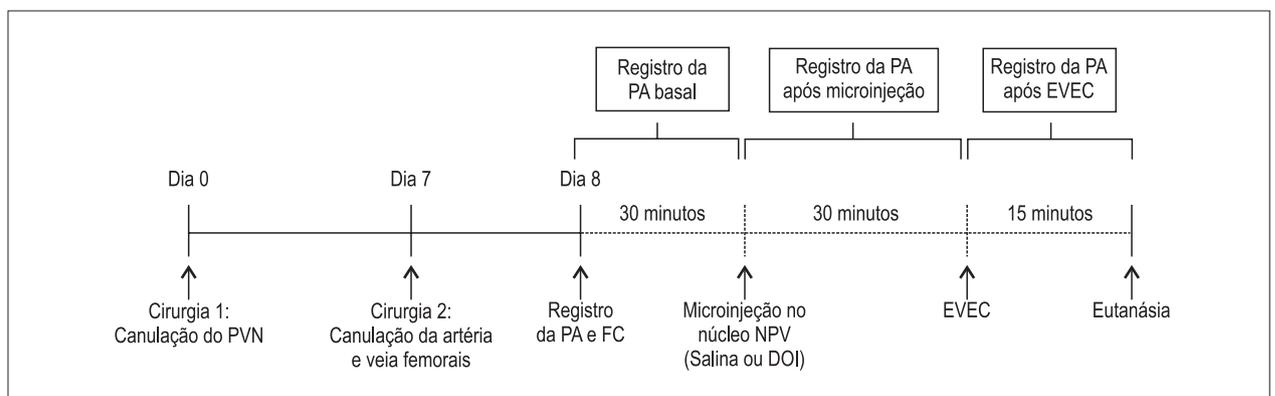
### Registro da PA pulsátil

No dia do experimento, entre oito e nove da manhã, os animais foram pesados e a cânula arterial conectada a um transdutor de pressão; a PA pulsátil basal foi registrada durante 30 minutos. Decorrido esse período, os animais receberam microinjeções no NPV de DOI (1,0 µg/200 µL; n=5 animais) ou mesmo volume de veículo (salina isotônica; n=8 animais). Após 30 minutos, os animais foram submetidos à EVEC isotônica (NaCl 0,15 M; 2 ml/100 g de peso), e a pressão foi continuamente registrada por mais 15 minutos (Figura 1). Concluídos setenta e cinco minutos de registro, os animais foram eutanasiados com tiopental sódico (100 mg/Kg), e o cérebro de cada um removido e fixado em formalina 10% por alguns dias. Cortes transversais (40 µm de espessura) foram realizados nos pontos de injeção do NPV com o auxílio de um micrótomo de congelamento (MICROM, modelo HM 5000 M). Os cortes histológicos, montados em lâminas, foram corados pelo Método Nissl e analisados quanto aos pontos das injeções no NPV de acordo com o Atlas de Paxinos e Watson.<sup>13</sup>

### Estudo da variabilidade da PA e da FC

A PA pulsátil foi processada por um software específico que determina, batimento-a-batimento, valores da PAS e FC. A variabilidade da FC, PAS e PAD foi também avaliada no domínio da frequência, empregando-se o método de análise espectral autorregressivo.<sup>14,15</sup>

Séries temporais de Intervalos de Pulso, PAS e PAD, coletadas durante os 30 minutos basais, foram divididas em segmentos seriados de 300 batimentos, sendo que todo segmento sucessivo sobreponha-se em 50% ao segmento anterior (método de Welch). Usando-se segmentos estacionários das séries temporais, parâmetros autorregressivos foram estimados por meio do método de Levinson-Durbin, e a ordem do modelo foi escolhida de acordo com o critério de Akaike.<sup>15</sup> Em seguida, sobre cada segmento estacionário individual de 300 batimentos, a decomposição espectral foi realizada. A normalização dos valores minimiza a interferência



**Figura 1** – Esquema representativo dos sete dias do protocolo experimental dos grupos Controle e Agonista Serotonérgico (DOI). NPV, núcleos paraventriculares do hipotálamo; PA, PA pulsátil; FC, FC EVEC, expansão de volume extracelular com salina isotônica.

da potência total sobre os componentes, o procedimento de normalização foi realizado pela divisão da potência do componente de baixa frequência (low frequency – LF; 0,15-0,4 Hz) ou de alta frequência (high frequency – HF; 0,4–0,15 Hz) pela potência espectral total, da qual se subtraiu a potência da banda de muito baixa frequência (very low frequency – VLF, 0,01-0,20 Hz) multiplicando-se o resultado por 100.<sup>15</sup> Os parâmetros espectrais obtidos para cada segmento estacionário individual de 300 batimentos foram medidos, e valores médios resultantes para os 30 minutos basais foram coletados para cada animal. O quociente entre LF e HF (razão LF/HF) foi utilizado para expressar o balanço simpato-vagal.<sup>16</sup>

### Análise estatística

A análise estatística foi realizada pelo software R versão 3.3.0. Os resultados obtidos foram apresentados como média ± desvio padrão da média. Para confirmar que todas as variáveis contínuas eram normalmente distribuídas, utilizamos o teste de Kolmogorov- Smirnov e, posteriormente, para avaliar o efeito dos grupos e avaliações em relação às variáveis PAS, PAD, PAM, FC e LF/HF, foi empregado o modelo de análise de variância (ANOVA) de duas vias com medidas e o método de comparações múltiplas de Bonferroni. O nível de significância estatística adotado foi de 5%.

### Resultados

A Tabela 1 apresenta os resultados (média ± desvio padrão da média) das variáveis cardiovascular dos animais do grupo controle (C) e do grupo DOI (D). Não foram observadas diferenças significantes no grupo controle entre os valores obtidos no período basal (Cb), após microinjeção com salina (Cm) e esta seguida de EVEC isotônica (Ce) em todas as variáveis investigadas. Os animais do grupo DOI basal (Db) não apresentaram diferença significativa em relação aos animais do grupo controle após microinjeção com salina (Cm) e esta seguida da EVEC isotônica (Ce) nas variáveis PAM, PAS, PAD. A microinjeção de DOI (Dm) e esta seguida de EVEC (De) promoveu aumento significativo na LF/HF em relação ao mesmo grupo em condições basais

(Db) (2,45±0,82 vs 0,67±0,68 e 2,45±0,82 vs 0,67±0,68, respectivamente). A microinjeção de DOI seguida de EVEC (De) aumentou, significativamente, a PAM (Figura 2), PAS e PAD em relação ao grupo controle (Ce) (114,42±7,85 vs 101,34±9,17; 147,23±14,31 vs 129,39±10,70 e 98,01±4,91 vs 87,31±8,61, respectivamente).

Os animais do grupo controle apresentaram diferença significativa nos valores da FC basal (Cb), com microinjeção de salina (Cm) e esta seguida de EVEC, em relação ao Grupo DOI com os mesmos tratamentos (Db, Dm e De) (354,14±29,53 vs 399,40±25,09; 356,14±32,09 vs 405,08±41,09 e 356,35±41,99 vs 421,02±43,32, respectivamente). A microinjeção de DOI (Dm), e esta seguida de EVEC (De), aumentou a relação LF/HF em relação aos animais controles que receberam microinjeção de salina (Cm) e esta seguida de EVEC isotônica (Ce) (2,45±0,82 vs 0,55±0,22 e 2,32±0,80 vs 0,27±0,32, respectivamente).

Todos os valores de p obtidos das análises estatísticas das variáveis estudadas estão apresentados na Tabela 2.

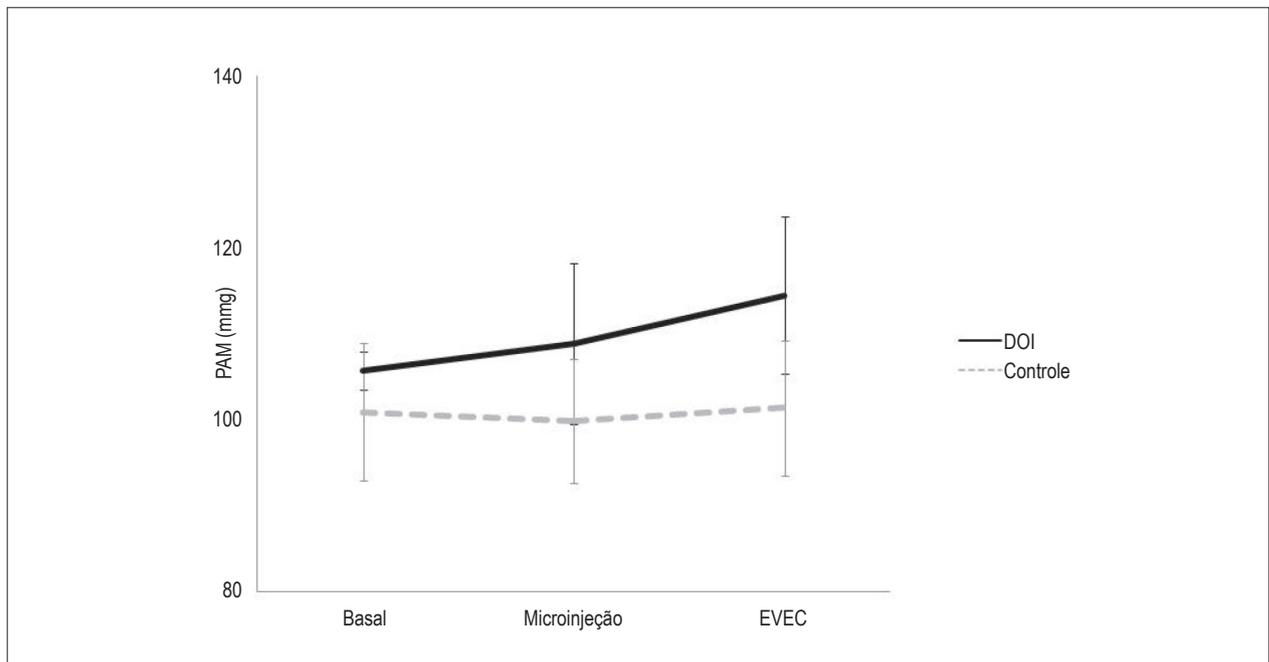
### Discussão

Nosso estudo mostrou que a EVEC isotônica não promoveu alteração nas pressões PAM, PAS e PAD, como também na FC e relação simpático-vagal (LF/HF). Como mostrado anteriormente por outros autores, a EVEC aguda induz uma série de eventos hemodinâmicos, incluindo um aumento na pressão venosa central, pressão atrial direita, volume sanguíneo central e periférico, débito cardíaco e volume sistólico. Por outro lado, a FC diminui acentuadamente, e a resistência periférica total diminui ligeiramente durante a sobrecarga de volume, enquanto a PAM não se altera.<sup>17</sup> Esses achados contradizem Godino et al., 2005, que realizaram EVEC por infusão de um grande volume intra atrial por um minuto e observaram não só uma redução na FC como também na PAM. Essa hipotensão pode ser mediada por uma rápida e pronunciada liberação de ocitocina e do peptídeo natriurético atrial que possuem efeito diurético e vasodilatador.<sup>18</sup> Adicionalmente, esses peptídeos estão envolvidos no controle barorreflexo da FC facilitando a resposta vagal no aumento da bradicardia reflexa durante a descarga dos barorreceptores.<sup>19-23</sup>

**Tabela 1 - Valores médios (± desvio padrão da média) das pressões arteriais média (PAM), sistólica (PAS) e diastólica (PAD), frequência cardíaca (FC), componente de baixa frequência (LF) e componente de alta frequência (HF) dos animais dos grupos controle basal (Cb), controle após microinjeção de salina nos núcleos paraventriculares do hipotálamo (Cm), controle após expansão de volume extracelular (Ce) e dos tratados com DOI, no estado basal (Db), após microinjeção de DOI nos núcleos paraventriculares do hipotálamo (Dm) e posterior à expansão do volume extracelular (De)**

Variáveis	Cb	Cm	Ce	Db	Dm	De
PAM (mmHg)	100,83 ± 7,98	99,79 ± 7,24	101,34 ± 9,17	105,65 ± 2,25	108,79 ± 9,31	114,42 ± 7,85 <sup>#</sup>
PAS (mmHg)	130,28 ± 7,62	129,66 ± 6,49	129,39 ± 10,70	136,05 ± 2,74	141,11 ± 14,95	147,23 ± 14,31 <sup>#</sup>
PAD (mmHg)	86,10 ± 8,53	84,86 ± 7,97	87,31 ± 8,61	90,46 ± 3,63	92,63 ± 6,50	98,01 ± 4,91 <sup>#</sup>
FC (bpm)	354,14 ± 29,53	356,14 ± 32,09	356,35 ± 41,99	399,40 ± 25,09 <sup>s</sup>	405,08 ± 41,09 <sup>e</sup>	421,02 ± 43,32 <sup>s</sup>
Razão LF/HF	0,36 ± 0,20	0,55 ± 0,22	0,27 ± 0,32	0,67 ± 0,68	2,45 ± 0,82 <sup>**</sup>	2,32 ± 0,80 <sup>##</sup>

<sup>#</sup>p=0,018 vs PAM Ce; <sup>1</sup>p=0,016 vs PAM Db; <sup>4</sup>p=0,010 vs PAS Ce; <sup>\*</sup>p=0,035 vs PAS Db; <sup>2</sup>p=0,047 vs PAD Ce; <sup>5</sup>p=0,022 vs PAD Db; <sup>6</sup>p=0,034 vs FC Cb; <sup>7</sup>p=0,033 vs FC Cm; <sup>8</sup>p=0,010 vs FC Ce; <sup>\*\*</sup>p=0,001 vs razão LF/HF Cm e Db; <sup>##</sup>p=0,001 vs LF/HF Ce e Db.



**Figura 2** – Valores médios ( $\pm$  desvio padrão da média) da pressão arterial média (PAM) dos animais dos grupos controle basal (Cb), controle após microinjeção de salina (Cm), controle após expansão de volume extracelular (Ce) e dos tratados com DOI, no estado basal (Db), após microinjeção de DOI (Dm), e posterior à expansão do volume extracelular (De). <sup>#</sup> $p=0,018$  vs PAM Ce; <sup>†</sup> $p=0,016$  vs PAM Db.

**Tabela 2** – Valores de p obtidos após comparações entre os grupos Controle (n=8) e DOI (dimetoxi-4-iodoanfetamina) (n=5) das variáveis estudadas: pressões arteriais média (PAM), sistólica (PAS) e diastólica (PAD), frequência cardíaca (FC), componente de baixa frequência (LF) e componente de alta frequência (HF) dos animais dos grupos controle basal (Cb), controle após microinjeção de salina nos núcleos paraventriculares do hipotálamo (Cm), controle após expansão de volume extracelular (Ce) e dos tratados com DOI, no estado basal (Db), após microinjeção de DOI nos núcleos paraventriculares do hipotálamo (Dm) e posterior à expansão do volume extracelular (De). Análise da Variância com medidas repetidas e método de comparações múltiplas de Bonferroni foram empregados no estudo. Nível de significância foi fixado em  $p<0,05$

Comparações	PAM	PAS	PAD	FC	LF/HF
Cb vs Cm	0,827	0,937	0,568	0,987	0,704
Cb vs Ce	0,828	0,930	0,568	0,988	0,755
Cm vs Ce	0,820	0,934	0,560	0,980	0,704
Db vs Dm	0,293	0,234	0,418	0,730	0,001
Db vs De	0,016	0,035	0,022	0,503	0,001
Dm vs De	0,096	0,230	0,075	0,500	0,711
Cb vs Db	0,287	0,316	0,308	0,034	0,290
Cm vs Dm	0,077	0,076	0,110	0,033	0,001
Ce vs De	0,018	0,010	0,047	0,010	0,001

No presente trabalho, os animais que receberam microinjeção intracerebroventricular do agonista serotoninérgico DOI no NPV seguida de EVEC, apresentaram aumento significativo da PAM, PAS, PAD, FC e LF/HF, sugerindo que o agonista serotoninérgico DOI leva à inibição da secreção de OT frente à EVEC quando microinjetado bilateralmente no NPV, ou mesmo que exerça uma neuromodulação no nível do NPV, e esta promova uma inibição na resposta barorreflexa frente à EVEC.

A administração intravenosa de 8-OHDPAT (agonista de receptor 5-HT<sub>1A</sub>) ou de DOI (agonista de receptor 5-HT<sub>2A</sub>) promove aumento das concentrações plasmáticas de OT. Ambas as respostas são significativamente atenuadas quando os animais recebem pré-tratamento intravenoso com antagonistas desses mesmos receptores, sugerindo que esse aumento ocorre por ativação serotoninérgica desses receptores em vez da estimulação por interneurônios.<sup>11,12,24,25</sup> A estimulação de receptores 5-HT<sub>2A</sub> no sistema nervoso

central pode induzir a um aumento da PA, em parte pelo aumento da atividade simpática vasoconstritora decorrente da ativação de neurônios pré-motores simpáticos na medula oblonga ventrolateral rostral, e também pela libertação de vasopressina.<sup>26</sup>

O NPV é reciprocamente conectado a várias outras áreas cerebrais envolvidas no controle da função cardiovascular.<sup>27</sup> O NPV também contém neurônios pré-autonômicos, que projetam para neurônios pré-ganglionares simpáticos dentro da coluna celular intermediolateral da medula espinhal, ambos, direta e indiretamente, via medula oblonga ventrolateral rostral.<sup>28</sup>

Diversos estudos precedentes têm relatado a contribuição de neurônios parvocelulares do NPV na resposta autonômica compensatória durante o treinamento físico para a sobrecarga de volume, sugerindo que a sobrecarga de volume causa estimulação de receptores cardíacos vagais, principalmente pela ativação de neurônios parvocelulares no NPV que, sucessivamente, induz a inibição da atividade nervosa simpática.<sup>29-35</sup> Vários trabalhos têm sugerido que o aumento da atividade de neurônios no NPV está associado à excitação simpática durante o colapso cardíaco.<sup>36-38</sup> Adicionalmente, trabalhos encontraram que um mecanismo GABAérgico alterado no NPV pode estar envolvido na regulação do aferente simpático no colapso cardíaco, e que alterações desse mecanismo inibitório podem contribuir para o aumento da atividade simpática.<sup>39,40</sup>

Este estudo é o primeiro a explorar a neuromodulação serotoninérgica, via receptores 5-HT<sub>2A</sub> em nível do NPV sobre as respostas cardiovasculares frente à EVEC isotônica, que se mostrou inibitória. Porém, vale ressaltar que é necessário um estudo mais aprofundado para verificar se essa neuromodulação afeta diretamente a atividade simpática e/ou barorreflexa ou vem acompanhada ou não com alterações

neuroendócrinas, principalmente no que se refere à secreção de OT, arginina, vasopressina e peptídeo natriurético atrial.

### Conclusão

O presente trabalho fornece evidências de que a serotonina exerce uma neuromodulação no nível do NPV e essa promove uma inibição da resposta barorreflexa frente à EVEC. Assim, o presente trabalho sugere o envolvimento serotoninérgico na neuromodulação no nível do NPV na resposta reflexa vagal em ratos normotensos.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Análise estatística: Semionatto IF, Capitelli CS, Chrigger RS; Obtenção de dados e Análise e interpretação dos dados: Semionatto IF, Alves AC, Capitelli CS, Chrigger RS; Redação do manuscrito: Semionatto IF, Raminelli AO, Capitelli CS, Chrigger RS; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Capitelli CS, Chrigger RS.

### Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação acadêmica

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

## Referências

1. Guynet PG. Role of the ventral medulla oblongata in blood pressure regulation. In: Loewy AD, Saper KM. Central regulation of autonomic functions. New York: Oxford University Press; 1990. p. 145-67.
2. Urbanski RW, Sapru HN. Evidence for a sympathoexcitatory pathway from the nucleus tractus solitarius to the ventrolateral medullary pressor area. *J Auton Nerv System*. 1988;23(2):161-74.
3. Dampney RA. Functional organization of central pathways regulating the cardiovascular system. *Physiol Rev*. 1994;74(2):323-64.
4. Swanson LW, Kuypers HG. The paraventricular nucleus of the hypothalamus: cytoarchitectonic subdivisions and organization of projections to the pituitary, dorsal vagal complex, and spinal cord as demonstrated by retrograde fluorescence double-labeling methods. *J Comp Neurol*. 1980;194(3):555-70.
5. Michelini LC. Differential effects of vasopressinergic and oxytocinergic pre-autonomic neurons on circulatory control: reflex mechanisms and changes during exercise. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007;34(4):369-76.
6. Callahan MF, Thore CR, Sundberg DK, Gruber KA, O'Steen K, Morris M. Excitotoxin paraventricular nucleus lesions: stress and endocrine reactivity and oxytocin mRNA levels. *Brain Res*. 1992;597(1):8-15.
7. Maier T1, Dai WJ, Csikós T, Jirikowski GF, Unger T, Culman J. Oxytocin pathways mediate the cardiovascular and behavioral responses to substance P in the rat brain. *Hypertension*. 1998;31(1 Pt 2):480-6.
8. Morris M, Callahan MF, Li P, Lucion, AB. Central oxytocin mediates stress-induced tachycardia. *J Neuroendocrinol*. 1995;7(6):455-9.
9. Wright DE, Seroogy KB, Lundgren KH, Davis BM, Jennes L. Comparative localization of serotonin 1A, 1C and 2 receptor subtype mRNAs in rat brain. *J Comp Neurol*. 1995;351(3):357-73.
10. Gundlach C, Pecins-Thompson M, Schutzer WE, Bethea CL. Ovarian steroid effects on serotonin 1A, 2A and 2C receptor mRNA in macaque hypothalamus. *Brain Res Mol Brain Res*. 1999;63(2):325-39.
11. Zhang Y, Damjanoska KJ, Carrasco GA, Dudas B, D'Souza DN, Tetzlaff J, et al. Evidence that 5-HT<sub>2A</sub> receptors in the hypothalamic paraventricular nucleus mediate neuroendocrine responses to (-)DOI. *J Neurosci*. 2002;22(21):9635-42.
12. Zhang Y, Gray TS, D'Souza DN, Carrasco GA, Damjanoska KJ, Dudas B, et al. Desensitization of 5-HT<sub>1A</sub> receptors by 5-HT<sub>2A</sub> receptors in neuroendocrine neurons in vivo. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004;310(1):59-66.

13. Paxinos G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. 3<sup>rd</sup> ed. San Diego: Academic Press; 1997.
14. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res*. 1986;59(2):178-93.
15. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation*. 1991;84(2):482-92.
16. Grans CF, Feriani DJ, Absamra ME, Rocha LY, Carrozzi NM, Mostarda C, et al. Resistance training after myocardial infarction in rats: its role on cardiac and autonomic function. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(1):60-8.
17. Ricksten SE, Yao T, Thorén P. Peripheral and central vascular compliances in conscious normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Acta Physiol Scand*. 1981;112(2):169-77.
18. Godino A1, Giusti-Paiva A, Antunes-Rodrigues J, Vivas L. Neurochemical brain groups activated after an isotonic blood volume expansion in rats. *Neuroscience*. 2005;133(2):493-505.
19. Thomas CJ1, Rankin AJ, Head GA, Woods RL. ANP enhances bradycardic reflexes in normotensive but not spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 1997;29(5):1126-32.
20. Thomas CJ, May CN, Sharma AD, Woods RL. ANP, BNP, and CNP enhance bradycardic responses to cardiopulmonary chemoreceptor activation in conscious sheep. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2001;280(1):282-8.
21. Thomas CJ, Allen AM, McAllen RM, Woods RL. ANP potentiates nonarterial baroreflex bradycardia: evidence from sinoaortic denervation in rats. *Auton Neurosci*. 2002;97(2):89-98.
22. Higa KT, Mori E, Viana FF, Morris M, Michelini LC. Baroreflex control of heart rate by oxytocin in the solitary-vagal complex. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2002;282(2):R537-45.
23. Michelini LC, Marcelo MC, Amico J, Morris M. Oxytocinergic regulation of cardiovascular function: studies in oxytocin-deficient mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;284(6):2269-76.
24. Bagdy G, Kalogeras KT. Stimulation of 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>2/5-HT<sub>1C</sub></sub> receptors induce oxytocin release in the male rat. *Brain Res*. 1993;611(2):330-2.
25. Osei-Owusu P, James A, Crane J, Scrogin KE. 5-Hydroxytryptamine 1A receptors in the paraventricular nucleus of the hypothalamus mediate oxytocin and adrenocorticotropin hormone release and some behavioral components of the serotonin syndrome. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005;313(3):1324-30.
26. Watts SW, Morrison SF, Davis RP, Barman SM. Serotonin and blood pressure regulation. *Pharmacol Rev*. 2012;64(2):359-88.
27. Kannan H, Yamashita H. Connections of neurons in the region of the nucleus tractus solitarius with the hypothalamic paraventricular nucleus: their possible involvement in neural control of the cardiovascular system in rats. *Brain Res*. 1985;329(1-2):205-12.
28. Shafton AD, Ryan A, Badoer E. Neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus send collaterals to the spinal cord and to the rostral ventrolateral medulla in the rat. *Brain Res*. 1998;801(1-2):239-43.
29. Patel KP, Salgado HC, Liu X, Zheng H. Exercise training normalizes the blunted central component of the baroreflex in rats with heart failure: role of the NPV. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013;305(2):173-81.
30. Lovick TA, Malpas S, Mahony MT. Renal vasodilatation in response to acute volume load is attenuated following lesions of parvocellular neurones in the paraventricular nucleus in rats. *J Auton Nerv Syst*. 1993;43(3):247-55.
31. Haselton JR, Goering J, Patel KP. Parvocellular neurons of the paraventricular nucleus are involved in the reduction in renal nerve discharge during isotonic volume expansion. *J Auton Nerv Syst*. 1994;50(1):1-11.
32. Randolph RR, Li Q, Curtis KS, Sullivan MJ, Cunningham JT. Fos expression following isotonic volume expansion of the unanesthetized male rat. *Am J Physiol*. 1998;274(5 Pt 2):R1345-52.
33. Deering J, Coote JH. Paraventricular neurones elicit a volume expansion-like change of activity in sympathetic nerves to the heart and kidney in the rabbit. *Exp Physiol*. 2000;85(2):177-86.
34. Pyner S, Deering J, Coote JH. Right atrial stretch induces renal nerve inhibition and c-fos expression in parvocellular neurones of the paraventricular nucleus in rats. *Exp Physiol*. 2002;87(1):25-32.
35. Higa KT, Mori E, Viana FF, Morris M, Michelini LC. Baroreflex control of heart rate by oxytocin in the solitary-vagal complex. *Am J Physiol*. 2002;282(2):R537-45.
36. Patel KP, Zhang PL, Krukoff TL. Alterations in brain hexokinase activity associated with heart failure in rats. *Am J Physiol*. 1993;265(4 Pt 2):R923-8.
37. Vahid-Ansari F, Leenen FHH. Pattern of neuronal activation in rats with CHF after myocardial infarction. *Am J Physiol*. 1998;275(6 Pt 2):H2140-6.
38. Zhang ZH, Francis J, Weiss RM, Felder RB. The renin-angiotensin-aldosterone system excites hypothalamic paraventricular nucleus neurons in heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002;283(1):H423-33.
39. Zhang K1, Li YF, Patel KP. Reduced endogenous GABA-mediated inhibition in the NPV on renal nerve discharge in rats with heart failure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2002;282(4):R1006-15.
40. Hassan Z, Sattar MZ, Suhaimi FW, Yusoff NH, Abdulla MH, Yusof AP, et al. Blunted endogenous GABA-mediated inhibition in the hypothalamic paraventricular nucleus of rats with streptozotocin-induced diabetes. *Acta Neurologica Belgica*. 2013;113(3):319-25.

## Ventilação Não Invasiva em Pacientes com Insuficiência Cardíaca: Revisão Sistemática e Meta-Análise

*Non-Invasive Ventilation in Patients with Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis*

Hugo Souza Bittencourt,<sup>1</sup> Helena França Correia dos Reis,<sup>2</sup> Melissa Santos Lima,<sup>2</sup> Mansueto Gomes Neto<sup>1,2</sup>

Programa de Pós Graduação em Medicina e Saúde,<sup>1</sup> Departamento de Fisioterapia - Curso de Fisioterapia da Universidade Federal da Bahia,<sup>2</sup> Bahia, BA - Brasil

### Resumo

A ventilação não invasiva (VNI) pode aperfeiçoar o desempenho cardíaco e respiratório dos pacientes com insuficiência cardíaca (IC).

O objetivo do estudo é estabelecer, por meio de revisão sistemática e meta-análise, a influência da VNI na capacidade funcional (CF) de indivíduos com IC.

Foi realizada uma revisão sistemática com meta-análise de estudos randomizados através da pesquisa nas bases de dados Biblioteca Cochrane, SciELO, Pubmed e PEDro, utilizando-se as palavras-chave: insuficiência cardíaca, ventilação não invasiva, tolerância ao exercício; e os termos livres: pressão positiva em dois níveis nas vias aéreas (BIPAP), pressão positiva contínua em vias aéreas (CPAP), CF e seus correlatos na língua inglesa, com a combinação dos operadores booleanos (AND e OR). A avaliação da qualidade metodológica se deu via escala de PEDro. Foram calculadas as médias ponderadas e o intervalo de confiança (IC) de 95%. Meta-análise foi realizada com software Review Manager versão 5.3 (Colaboração Cochrane).

Foram incluídos quatro ensaios clínicos randomizados. Estudos individuais sugerem que a VNI contribuiu para melhora da CF. VNI resultou em melhora na distância do teste de caminhada de seis minutos (TC6) (68,7m 95% IC: 52,6 a 84,9) comparado ao grupo controle.

Concluimos que a VNI é uma intervenção que promove efeitos importantes na melhora da CF de pacientes com IC. No entanto, há uma lacuna na literatura de quais são os parâmetros mais adequados para aplicação dessa técnica.

### Introdução

A IC é uma síndrome clínica na qual o coração tem dificuldade de bombear sangue gerando limitação funcional com importantes alterações cardiovasculares,

### Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Ventilação não Invasiva; Tolerância ao Exercício; Revisão; Meta-análise.

#### Correspondência: Hugo Souza Bittencourt•

Av. Reitor Miguel Calmon s/n – Vale do Canela. CEP 40.110-100, Salvador, Bahia – Brasil

E-mail: fisiobittencourt@hotmail.com; moni.chiara@globo.com

Artigo recebido em 21/11/15; revisado em 15/12/15; aceito em 13/05/16.

DOI: 10.5935/abc.20170001

hemodinâmicas e metabólicas.<sup>1-3</sup> Pacientes com IC têm redução da CF, o que pode gerar limitação do desempenho nas atividades da vida diária (AVDs) e redução da qualidade de vida (QV).<sup>4-6</sup> Essas alterações contribuem para o aumento dos sintomas e intolerância ao exercício reduzindo progressivamente a CF.<sup>7</sup>

A realização de programas de reabilitação cardíaca está sendo cada vez mais recomendada para essa população, com o objetivo de minimizar as consequências da IC e melhorar a QV do paciente. A Reabilitação Cardíaca é definida como forma de tratamento não farmacológico com ênfase na prática de exercício físico.<sup>8</sup>

Atualmente, alguns recursos utilizados na fisioterapia vêm complementando um programa de reabilitação cardíaca para pacientes que inicialmente não toleram os exercícios. A VNI com administração de CPAP é uma das técnicas utilizadas. A VNI pode aperfeiçoar o desempenho cardíaco e respiratório dos pacientes com IC, uma vez que melhora a oxigenação e a mecânica pulmonar, podendo melhorar também a CF.<sup>7</sup>

Classicamente, a VNI tem sido utilizada em situações de insuficiência respiratória e em pacientes com IC com o objetivo de reverter situações de edema pulmonar e falência respiratória. A utilização da VNI e seu efeito na tolerância ao exercício passaram a ser investigados recentemente, mas há controvérsia sobre sua eficácia e utilização na prática clínica. A revisão sistemática com meta-análise pode resolver conflitos de estudos individuais e fornecer estimativas mais confiáveis da eficácia do uso da VNI em pacientes com IC. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão sistemática com meta-análise sobre a utilização da VNI na melhora da CF em pacientes com IC.

### Métodos

Foi realizada uma revisão sistemática observando-se os critérios estabelecidos pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guideline*.<sup>9</sup>

#### Critérios de elegibilidade

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados (ECR) que testaram a utilização da VNI em pacientes com idade superior a 18 anos, de ambos os sexos, com IC e sem doença pulmonar obstrutiva ou restritiva associada.

As medidas de avaliação incluídas foram: tolerância ao esforço; duração do exercício; percepção do esforço; espirometria; lactacemia.

### Fonte de dados e pesquisas

A pesquisa dos artigos aconteceu na base de dados PubMed, *Cochrane Library*, SciELO e *Physiotherapy Evidence Database* (PEDro). Na pesquisa, foram incluídos artigos originais publicados em inglês, espanhol e português até agosto de 2015.

A estratégia de busca inicial foi composta por quatro palavras-chave (desenho do estudo, participantes, intervenção e medida dos resultados). As palavras-chave utilizadas foram descritas a partir dos termos de busca Medical Subject Headings (MeSH) e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) nas quais foram incluídas para o desenho de estudo: ensaio clínico randomizado e estudo controlado. O grupo de participantes utilizou palavras referentes à doença como IC, disfunção cardíaca ou disfunção ventricular. As palavras-chave utilizadas para intervenção foram: VNI e tolerância ao exercício. Os termos utilizados para medidas dos resultados foram: TC6, ergometria, ergoespirometria, espirometria.

Um revisor experiente realizou a busca e a seleção inicial para identificar os títulos e resumos dos estudos potencialmente relevantes. Cada resumo foi avaliado por dois revisores de forma independente. Se ao menos um revisor considerasse uma referência elegível, o artigo era obtido na íntegra. De forma independente, os dois autores analisaram os artigos para selecionar os que seriam incluídos na revisão. Em caso de discordância, a decisão era realizada por consenso dos autores. Foi realizado, também, um rastreamento manual de citações nos artigos selecionados.

### Avaliação da qualidade metodológica dos estudos

A qualidade dos estudos foi avaliada utilizando-se a escala PEDro - a mais utilizada na área da reabilitação. Essa escala é baseada na lista Delphi<sup>10</sup> com objetivo de mensurar a validade interna por meio da presença ou ausência de critérios metodológicos.<sup>11</sup> A escala de PEDro é composta pelos seguintes critérios: 1) especificação dos critérios de inclusão (item não pontuado); 2) alocação aleatória; 3) sigilo na alocação; 4) similaridade dos grupos na fase inicial ou basal; 5) mascaramento dos sujeitos; 6) mascaramento do terapeuta; 7) mascaramento do avaliador; 8) medida de pelo menos um desfecho primário em 85% dos sujeitos alocados; 9) análise da intenção de tratar; 10) comparação entre grupos de pelo menos um desfecho primário; 11) relatos de medidas de variabilidade e estimativas do parâmetro de pelo menos uma variável primária. Para cada critério definido na escala, um ponto (1) é atribuído à presença de indicadores da qualidade de evidências apresentada e zero (0) ponto é atribuído à ausência desses indicadores.<sup>11</sup>

### Avaliação estatística

Meta-análise foi realizada devido à similaridade entre estudos quanto à intervenção utilizada, as características dos pacientes e a variável distância percorrida no TC6. Estimativas de efeito combinados foram expressos como a diferença da média entre os grupos. A heterogeneidade estatística entre os estudos foi avaliada usando-se o teste Q

de Cochran e teste de inconsistência  $I^2$ , em que valores acima de 25 e 50% foram considerados indicativos de heterogeneidade moderada e alta, respectivamente. Os cálculos foram feitos usando-se um modelo de efeito fixo, devido à baixa heterogeneidade. Um valor  $\alpha$  de 0,05 foi considerado significativo. A análise foi realizada utilizando-se o *Review Manager* versão 5.3 (*Cochrane Collaboration*).

## Resultados

Inicialmente foi identificado um total de 37 artigos nas pesquisas nas bases de dados selecionadas, sendo 21 na PubMed, nove na SciELO e sete na Biblioteca Cochrane. Após leitura criteriosa, 30 artigos foram excluídos de títulos e/ou resumos e três por duplicata. Os quatro artigos restantes preencheram os critérios de inclusão e foram selecionados, na íntegra, para a leitura (Figura 1).

### Análise da qualidade metodológica dos estudos

A análise da qualidade metodológica dos estudos que cumpriram o critério de inclusão foi realizada por dois pesquisadores de forma independente, na qual o valor de média 6,2 foi encontrada utilizando-se a escala de PEDro (Tabela 1).

### Características dos estudos

Os quatro estudos avaliaram o impacto da VNI na tolerância ao exercício de pacientes com IC. Os participantes de todos os estudos selecionados eram indivíduos portadores de IC.<sup>7,12-14</sup> O período de publicações dos estudos se deu de 1999 a 2011, e o tamanho da população estudada nos artigos variou de 12<sup>7,12,13</sup> a 22<sup>14</sup> pacientes, totalizando 58 indivíduos estudados. A média de idade dos participantes variou entre 46<sup>7</sup> e 61<sup>12</sup> anos. Os quatro estudos foram realizados com população de ambos os sexos.<sup>7,12-14</sup> Em três dos estudos, os participantes pertenciam à classe funcional II a III segundo a NYHA<sup>7,13,14</sup> e um estudo variou a classe funcional de II a IV.<sup>12</sup>

Três dos estudos utilizaram o TC6 como indicador da CF de indivíduos com IC<sup>7,13,14</sup> sendo que um único estudo utilizou o teste de esforço em cicloergômetro<sup>12</sup> como instrumento de avaliação.

### Características do suporte ventilatório não invasivo

Dois estudos<sup>13,14</sup> escolheram como interface para aplicação da VNI a máscara nasal, um estudo<sup>7</sup> utilizou a máscara facial e o outro estudo optou por utilizar a bocal.<sup>12</sup>

Três dos estudos optaram pela CPAP<sup>7,13,14</sup> e um estudo utilizou CPAP e a pressão suporte (PS).<sup>12</sup> Wittmer et al.<sup>14</sup> usaram CPAP de 8 cmH<sub>2</sub>O; Chermont et al.<sup>13</sup> utilizaram a pressão de 3 cmH<sub>2</sub>O por 10 minutos no grupo CPAP progredindo para 4 a 6 cmH<sub>2</sub>O, enquanto no grupo placebo foi fixada uma pressão de 0 a 1 cmH<sub>2</sub>O; Lima et al.<sup>7</sup> aplicaram uma pressão de 10 cmH<sub>2</sub>O, já O'Donnell et al.<sup>12</sup> usaram CPAP e PS com pressão positiva expiratória final (PEEP) de 4,8 cm de H<sub>2</sub>O comparando com um controle que utilizou apenas 1 cmH<sub>2</sub>O.

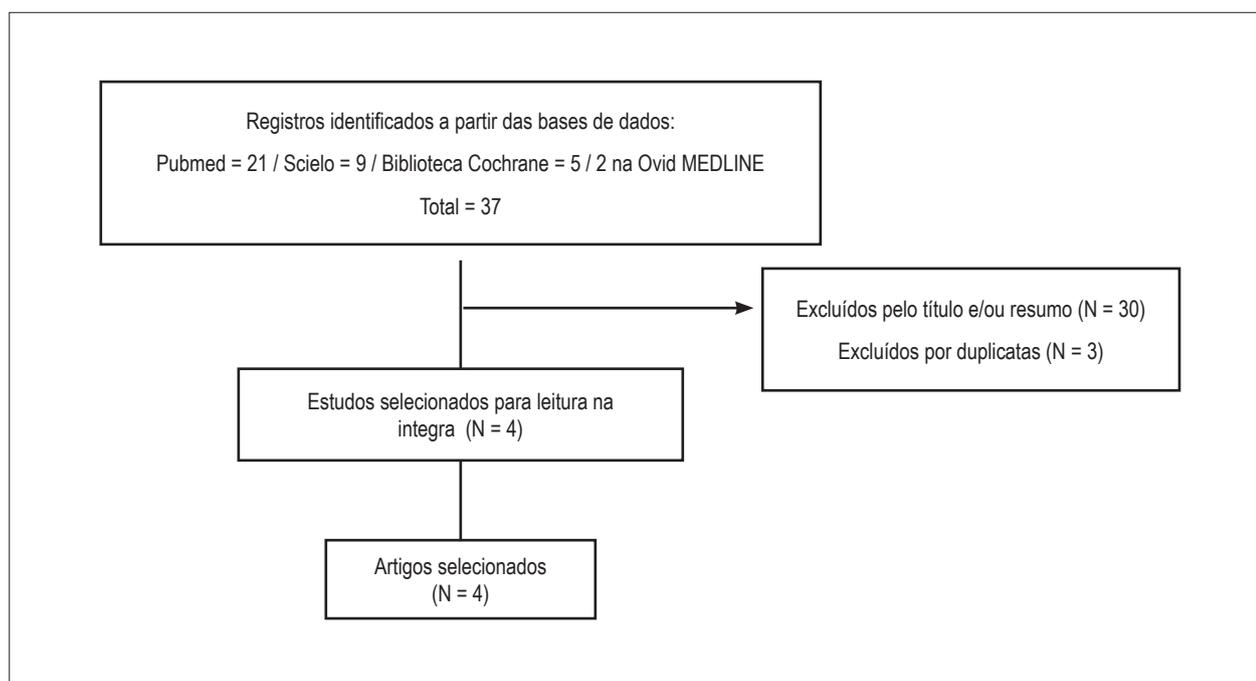


Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos artigos.

Tabela 1 – Avaliação da qualidade dos estudos através da escala PEDRo

	O'Donnell et al. <sup>12</sup>	Wittmer et al. <sup>14</sup>	Chermont et al. <sup>13</sup>	Lima et al. <sup>7</sup>
1		✓		✓
2	✓	✓	✓	✓
3				✓
4		✓		✓
5				
6				
7		✓	✓	
8	✓	✓	✓	✓
9				
10	✓	✓	✓	✓
11	✓	✓	✓	✓
Total:	4	6	5	6
				Média: 6,2

Os quatro artigos selecionados que fizeram parte da revisão utilizaram um grupo controle e avaliaram o uso do suporte ventilatório na CF de pacientes com IC.<sup>7,12-14</sup> Dois artigos utilizaram CPAP em uma única sessão antes dos exercícios,<sup>7,13</sup> um artigo utilizou CPAP durante 14 dias,<sup>14</sup> e apenas um artigo utilizou os dois modos de suporte ventilatório (CPAP e PS) no decorrer do exercício.<sup>12</sup>

As características dos ECRs incluídos e da intervenção estão descritas nas Tabelas 2 e 3.

#### Efeitos da VNI na CF e na função pulmonar

Todos os trabalhos avaliaram o impacto da VNI na CF de pacientes com IC, sendo que todos os estudos encontraram, após o uso da VNI,<sup>7,12-14</sup> um incremento da tolerância ao exercício.

O estudo de Chermont et al.<sup>13</sup> observou um aumento na tolerância ao exercício físico com maior distância percorrida no TC6 em pacientes com IC quando submetidos a 30 minutos de CPAP a 6 cmH<sub>2</sub>O antes do teste.

Tabela 2 – Características dos estudos incluídos na revisão

Estudo	Participantes	Avaliação	Métodos de avaliação			Resultados		
			Duração do exercício	Capacidade aeróbica	Dispneia	Duração do exercício	Capacidade aeróbica	Dispneia
O'Donnell et al. <sup>12</sup>	12 pacientes Homens (11) Mulheres (1) FEVE 35% CF/II/IV NYHA	Duração do exercício dispneia	Tempo em minutos	Não	Escala de BORG	10,1±1,5 PS p < 0,01 8,7±1,1 CPAP p = 0,08 7,2 ± 1,0 controle	Não	p > 0,005
Wittmer et al. <sup>14</sup>	22 pacientes Homens (12) Mulheres (10) FEVE 45% CF/II/III NYHA	Capacidade aeróbica	Não	TC6	Não	Não	↑TC6 (p<0,05)	Não
Chermont et al. <sup>13</sup>	12 pacientes Homens (8) Mulheres (4) FEVE 45% CF/II/III NYHA	Capacidade aeróbica	Não	TC6	Não	Não	↑TC6 (p<0,05)	Não
Lima et al. <sup>7</sup>	12 pacientes Homens (8) Mulheres (4) FEVE 35% CF/II/III NYHA	Capacidade aeróbica	Não	TC6	Escala de BORG	Não	↑TC6 (p<0,05)	p: 0,009

TC6: teste de caminhada de seis minutos; OS: pressão suporte; CPAP: pressão positiva contínua em vias aéreas; NYHA: New York Heart Association.

Tabela 3 – Características das intervenções dos estudos incluídos na revisão

Estudo	Tempo de intervenção	Tempo de Aplicação	Exercícios respiratórios	PEEP	SVNI (CPAP) antes do exercício	SVNI (CPAP/PS) durante o exercício
O'Donnell et al. <sup>12</sup>	Sessão (1)	Durante o exercício	Não	PS/CPAP 4,8 cmH <sub>2</sub> O Controle 1 cmH <sub>2</sub> O	Não	Sim
Wittmer et al. <sup>14</sup>	Sessão (14)	30 minutos	3 x 10 repetições EA/IP/SI	CPAP 8 cmH <sub>2</sub> O	Sim	Não
Chermont et al. <sup>13</sup>	Sessão (1)	30 minutos	Não	CPAP 4-6 cmH <sub>2</sub> O Controle 0-1 cmH <sub>2</sub> O	Sim	Não
Lima et al. <sup>7</sup>	Sessão (1)	30 minutos	Não	CPAP 10 cmH <sub>2</sub> O	Sim	Não

SVNI: suporte ventilatório não invasivo; PEEP: pressão positiva expiratória final; PS: pressão suporte; CPAP: pressão positiva contínua em vias aéreas; EA: expiração abreviada; IP: inspiração profunda; SI: soluções inspiratórios.

Esses resultados confirmam os achados de Wittmer et al.<sup>14</sup> em seu estudo clínico cego, randomizado, prospectivo em que 22 pacientes (12 homens e 10 mulheres) foram divididos aleatoriamente para realizar 30 minutos de tratamento com CPAP, exercícios respiratórios e exercícios de caminhada (grupo CPAP) ou exercício respiratório e exercícios de caminhada (grupo controle) por 14 dias. Por meio da avaliação do TC6 realizada um dia antes do tratamento (dia 0) e no 4<sup>o</sup>, 9<sup>o</sup> e 14<sup>o</sup> dias de tratamento, os autores observaram que os pacientes do grupo CPAP tiveram uma melhora progressiva

na distância percorrida no TC6 atingindo cerca de 28% dos valores de base ao final do tratamento, mas sem alterações significativas no grupo de controle. Apesar de ter encontrado melhora na distância percorrida, os autores não identificaram ao certo, se esse desfecho positivo ocorreu devido à melhora da função pulmonar ou por alterações hemodinâmicas.

No estudo de O'Donnell et al.,<sup>12</sup> o tempo total de exercício aumentou significativamente durante o exercício com PS (p = 0,004), mas apenas modestamente com o uso do CPAP (p = 0,079) em comparação ao controle.

Conforme Lima et al.,<sup>7</sup> houve melhora significativa na distância percorrida através do TC6 após a utilização do CPAP em apenas uma sessão de aplicação com o tempo de 30 minutos.

Dos quatro estudos encontrados, três avaliaram a função pulmonar.<sup>12-14</sup> No estudo de O'Donnell et al.,<sup>12</sup> os parâmetros basais da função pulmonar estavam dentro dos limites normais, exceto por uma discreta redução da capacidade vital forçada (CVF) e uma redução do volume de reserva expiratório (VRE), contudo, durante o exercício, os pacientes apresentaram aumentos significativos no volume pulmonar expiratório final. O estudo de Chermont et al.,<sup>13</sup> embora cite que os pacientes foram submetidos a teste de função pulmonar, não descreveu os resultados. Wittmer et al.<sup>14</sup> observaram um aumento na CVF dos pacientes tratados com CPAP, atingindo um valor máximo de 16% do valor basal no nono dia de tratamento em comparação ao grupo controle. Da mesma forma, os valores de VEF1 aumentaram progressivamente atingindo um valor máximo de 14% no 14º dia de tratamento.

#### Efeitos da VNI na concentração de lactato

Apenas o estudo de Lima et al.<sup>7</sup> avaliou a concentração de lactato nos pacientes com IC após o TC6 com aplicação prévia do CPAP. Os pacientes que foram submetidos à VNI obtiveram, comparado ao grupo controle, uma menor concentração de lactato no final do teste.

#### Efeitos da VNI na duração do exercício

Os pacientes que utilizaram CPAP antes do TC6 caminharam uma distância superior em metros comparado ao grupo controle.<sup>7,13</sup> O uso do CPAP, somado aos exercícios respiratórios e de caminhada, induziu um aumento

significativo também na distância percorrida no TC6 comparado a um grupo controle que realizou somente exercícios respiratórios e de caminhada.<sup>14</sup> A utilização da PS associada ao exercício no ciclo ergômetro, comparado ao CPAP e ao placebo, foi mais eficaz na avaliação do tempo de permanência no exercício no ciclo ergômetro e na avaliação da percepção subjetiva de esforço pela escala de BORG.<sup>12</sup> Houve também diferenças na utilização do CPAP comparado ao placebo. O modo CPAP aumentou o tempo de duração do exercício, com um menor índice de esforço pela de BORG.

Três estudos avaliaram o TC6. Desses, dois avaliaram o efeito de uma sessão de VNI, enquanto o terceiro avaliou o efeito de 14 sessões de VNI. A meta-análise dos três estudos mostrou (Figura 2) uma diferença significativa na distância do TC6 (68,7 m 95% IC: 52,6 to 84,9; N=58) para participantes do grupo VNI comparado ao grupo controle. Quando combinados somente os dois estudos que utilizaram a VNI em somente uma sessão, a meta-análise mostrou (Figura 2) uma diferença significativa na distância do TC6 (65,2 m 95% IC: 38,8 a 91,7; N=36) para participantes do grupo VNI comparado ao grupo controle.

## Discussão

Essa revisão sistemática teve como objetivo identificar as evidências científicas sobre o impacto da VNI na CF de pacientes com IC. Os resultados indicam uma melhora significativa na tolerância ao exercício nos pacientes com IC após intervenção com VNI, em comparação ao grupo controle.

A VNI tem sido utilizada como importante ferramenta no tratamento de pacientes com IC para melhora da eficiência ventilatória durante o exercício.<sup>15,16</sup> Esse fato pode estar

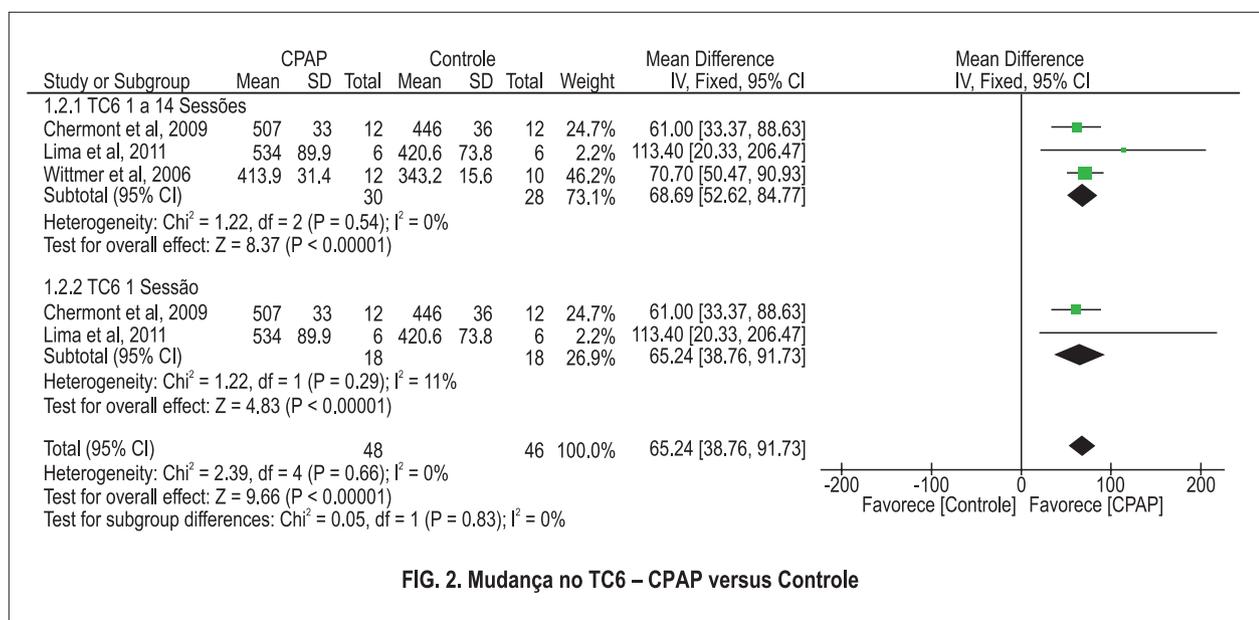


FIG. 2. Mudança no TC6 – CPAP versus Controle

Figura 2 – CPAP versus Controle: TC6. Review Manager (RevMan). Version 5.2 The Cochrane Collaboration, 2013.

associado a fatores como a melhora da oxigenação, atenuação do metaborreflexo, melhora da relação ventilação/perfusão (V/Q), desobstrução da via aérea e consequente diminuição do trabalho ventilatório e fadiga.<sup>7,12,17</sup>

Os pacientes com IC apresentam tolerância diminuída aos esforços associada a um aumento da dispneia e fadiga muscular.<sup>18</sup> A utilização prévia do CPAP aumentou a distância percorrida dos pacientes no TC6 e prolongou o tempo de duração no exercício no ciclo ergômetro, quando utilizado simultaneamente ao exercício.<sup>7,12-14</sup>

A avaliação da CF dos pacientes é de extrema relevância, desse modo, o teste de esforço cardiopulmonar (TCP) é o padrão de referência e o mais específico para avaliação ventilatória no exercício físico, pois além de mensurar a CF que está diretamente ligada à gravidade da IC, tem o poder de avaliar o consumo de oxigênio (VO<sub>2</sub>) do paciente. Porém, pelo fato de o teste cardiopulmonar ser complexo e possuir alto custo, o TC6 revela-se eficaz ferramenta na avaliação da CF.<sup>19</sup>

O TC6 correlaciona-se às atividades físicas diárias, portanto é um teste submáximo de simples execução e baixo custo. O TC6 é uma excelente opção capaz de avaliar a CF, sendo também um preditor de mortalidade nessa população.<sup>17-19</sup> Além disso, estudos reportam que a distância percorrida no teste está associada à classificação funcional da NYHA.<sup>20-24</sup>

O TC6 foi utilizado em três estudos para avaliar a distância percorrida pelos pacientes.<sup>7,13,14</sup> Lima et al.<sup>7</sup> encontraram diferenças significativas na distância percorrida no TC6 em pacientes submetidos à VNI com o CPAP, comparado ao grupo controle. Os resultados do estudo corroboram o trabalho realizado por Chermont et al.,<sup>13</sup> em que VNI promoveu aumento da distância percorrida (VNI: 507 m; placebo: 446 m; p = 0,001) pelos pacientes com aumento da tolerância ao exercício.

A administração prévia do CPAP na IC diminui o desconforto respiratório nos pacientes gerando um menor trabalho cardíaco durante o exercício.<sup>12,25</sup> Quantidades menores de lactato também foram atribuídas ao uso do CPAP em pacientes após TC6.<sup>7</sup>

A VNI tem sido um importante instrumento utilizado para aperfeiçoar o tratamento de pacientes com melhora significativa no desempenho das atividades físicas.<sup>26</sup> A função pulmonar pode estar diminuída na IC tendo uma relação direta com a diminuição da CF e do desempenho nas AVDs.<sup>27,28</sup> Wittmer et al.,<sup>14</sup> demonstraram que o tratamento com CPAP aumentou progressivamente a CVF e VEF1 em pacientes com IC quando comparados ao grupo controle. Essa melhora pode ter ocorrido em função do aumento da capacidade residual funcional e da abertura dos alvéolos colapsados.<sup>7,12-14</sup>

No estudo de Wittmer et al.<sup>14</sup> foi observada uma implicação clínica em relação à CVF como componente de desfecho associada à CF após repercussão da aplicação da VNI. O grupo tratado com CPAP mostrou aumento progressivo da CVF atingindo um máximo de 16% do valor basal no nono dia de tratamento, sem melhora adicional no 14º dia de tratamento. Os valores de VEF1 aumentaram progressivamente e atingiram um máximo de 14% no 14º dia de tratamento com CPAP, sem alteração significativa no grupo controle. Os autores concluíram que o tratamento com CPAP, por duas

semanas, aumentou a função pulmonar de pacientes com IC melhorando, conseqüentemente, a tolerância às atividades.

O aumento do trabalho respiratório na IC está associado a uma menor perfusão do diafragma. Por causa desse evento, pacientes descompensados pela doença evoluem com fadiga muscular em membros inferiores ocasionada por um aumento da resistência vascular periférica.<sup>12,25</sup> A obtenção de uma menor resistência à passagem de ar nas vias aéreas com a administração da pressão positiva,<sup>7,12,19</sup> e a redução da sensação de desconforto respiratório ou fadiga em membros inferiores<sup>7,12-14</sup> são fatores que também podem explicar a melhora da CF com o uso da VNI associado ao exercício.

Pacientes que utilizaram o suporte ventilatório não-invasivo (SVNI) aumentaram a CF quando usaram uma PEEP superior a 4 cmH<sub>2</sub>O. Estudos que fizeram a comparação do uso da PEEP de um menor valor ou modo placebo demonstraram sua ineficácia quando equiparados a uma PEEP de maior valor.<sup>12,13,29</sup>

O aumento da área cardíaca gera uma sobrecarga de volume nas cavidades cardíacas. A VNI diminui, momentaneamente, essa sobrecarga de volume com o aumento da contratilidade cardíaca, que acontece com o advento da diminuição da pressão transmural.<sup>7,30,31</sup> Além disso, a VNI favorece a uma condição pressórica, que promove uma melhora na troca gasosa por simples recrutamento e estabilização das unidades alveolares.<sup>32</sup>

Apesar dos resultados positivos, é necessário cuidado e monitoramento do paciente durante a aplicação da VNI. A diminuição do débito cardíaco e a hipoperfusão parecem ser complicadores para a utilização da técnica. Porém, a pressão positiva intratorácica ofertada pela VNI influencia na condição hemodinâmica do paciente, com a diminuição da pré-carga e pós-carga cardíaca em consequência da diminuição da pressão transmural.<sup>33</sup>

Tkacova et al.<sup>34</sup> observaram, após o tratamento com CPAP durante três meses, uma diminuição significativa do peptídeo natriurético atrial (ANP) no plasma em pacientes com IC. Pacientes submetidos ao CPAP obtiveram diminuição da pressão de pulso correlacionado há um aumento da fração de ejeção originado pela diminuição da pressão transmural.<sup>35</sup>

A presença de vieses nesses estudos induz a conclusões que sistematicamente tendem a não ser totalmente fidedignas.<sup>36</sup> Todos os estudos selecionados apresentaram alto risco de viés no quesito sigilo de alocação, sendo de extrema importância o sigilo da lista de alocação. O'Donnell et al.,<sup>12</sup> por exemplo, apresentaram risco incerto de mascaramento, um dos fatores que podem alterar de maneira significativa o resultado do estudo.

## Conclusão

Essa revisão sistemática com meta-análise mostrou que a VNI é um método eficaz para a melhora na tolerância ao exercício de pacientes do IC. No entanto, há uma lacuna na literatura sobre quais os parâmetros que são mais adequados para a aplicação dessa técnica, e que promovem melhor resultado no desempenho da CF. Pesquisas futuras se tornam necessárias para determinar uma padronização quanto à aplicação da VNI, de

forma que essa técnica contribua, de maneira mais eficiente, com o tratamento de pacientes com IC.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Obtenção de dados: Bittencourt HS, Reis HFC, Gomes Neto M; Análise e interpretação dos dados e Análise estatística: Bittencourt HS, Gomes Neto M; Obtenção de financiamento: Gomes Neto M; Redação do manuscrito: Bittencourt HS, Reis HFC, Lima MS; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Reis HFC, Lima MS, Gomes Neto M.

### Referências

1. Jessup M, Brozena S. Heart Failure. *N Engl J Med*. 2003;348(20):2007-18.
2. Zannad F, Stough WG, Pitt B, Cleland JG, Adams KF, Geller NL, et al. Heart failure as an endpoint in heart failure and non-heart failure cardiovascular clinical trials: the need for a consensus definition. *Eur Heart J*. 2008;29(3):413-21.
3. Solomon SD, Zelenkofske S, McMurray JJ, Finn PV, Velazquez E, Ertl G, et al; Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT) Investigators. Sudden death in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both. *N Engl J Med*. 2005;352(25):2581-8. Erratum in: *N Engl J Med*. 2005;353(7):744.
4. Ministério da Saúde. Datasus. Morbidade hospitalar. [Acesso em 2015 dez 10]. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br/>
5. Stewart AL, Greenfield S, Hays RD, Wells K, Rogers WH, Berry SD, et al. Functional status and well-being of patients with chronic conditions: results from the medical outcomes study. *JAMA*. 1989;262(7):907-13. Erratum in: *JAMA*. 1989;262(18):2542.
6. Bocchi EA, Vilas-Boas F, Perrone S, Caamaño AG, Clausell N, Moreira Mda C, et al; Grupo de Estudos de Insuficiência Cardíaca; Brazilian Society of Cardiology; Argentine Federation of Cardiology; Argentine Society of Cardiology; Chilean Society of Cardiology; Costa Rican Association of Cardiology; Colombian Society of Cardiology; Equatorian Society of Cardiology; Guatemalan Association of Cardiology; Peruvian Society of Cardiology; Uruguayan Society of Cardiology; Venezuelan Society of Cardiology; Mexican Society of Cardiology; Mexican Society of Heart Failure; Interamerican Society of Heart Failure. Latin American Guidelines for the Assessment and Management of Decompensated Heart Failure. *Arq Bras Cardiol*. 2005;85 Suppl 3:1-48.
7. Lima Eda S, Cruz CG, Santos FC, Gomes-Neto M, Bittencourt HS, Reis FJ, et al. Effect of ventilatory support on functional capacity in patients with heart failure: a pilot study. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(3):227-32.
8. Sociedade Brasileira de Cardiologia. [Guidelines for cardiac rehabilitation]. *Arq Bras Cardiol*. 2005;84(5):431-40.
9. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2009;151(4):W65-94.
10. Verhagen, AP, de Vet, HC, de Bie RA, Kessels AG, Boers M, Bouter LM, et al. The Delphi list: a criteria list for quality assess of randomized clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi consensus. *J Clin Epidemiol*. 1998;51(12):1235-41.
11. Maher CG, Sherrington C, Hebert RD, Moseley AM, Elkins M. Reliability of the PEDro scale for rating quality of randomized controlled trials. *Phys Ther*. 2003;83(8):713-21.

### Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de Dissertação de Mestrado de Hugo Souza Bittencourt pela Universidade Federal da Bahia.

12. O'Donnell DE, D'Arsgny C, Raj S, Abdollah H, Webb KA. Ventilatory assistance improves exercise endurance in stable congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(6):1804-11.
13. Chermont S, Quintão MM, Mesquita ET, Rocha NN, Nóbrega AC. Noninvasive ventilation with continuous positive airway pressure acutely improves 6-minute walk distance in chronic heart failure. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2009;29(1):44-8.
14. Wittmer VL, Simões GM, Sogame LC, Vasquez EC. Effects of continuous positive airway pressure on pulmonary function and exercise tolerance in patients with congestive heart failure. *Chest*. 2006;130(1):157-63.
15. Arzt M, Schulz M, Wensel R, et al. Nocturnal continuous positive airway pressure improves ventilatory efficiency during exercise in patients with chronic heart failure. *Chest*. 2005;127(3):794-802.
16. Quintão M, Bastos FA, Silva ML, Bernardez S, Martins WA, Mesquita ET, et al. Noninvasive ventilation on heart failure. *Rev. SOCERJ*. 2009;22(6):387-97.
17. Reis HV, Borghi-Silva A, Catai AM, Reis MS. Impact of CPAP on physical exercise tolerance and sympathetic-vagal balance in patients with chronic heart failure. *Braz J Phys Ther*. 2014;18(3):218-27.
18. Piepoli M, Clark AL, Volterrani M, Adamopoulos S, Sleight P, Coats AJ. Contribution of muscle afferents to the hemodynamic, autonomic, and ventilatory responses to exercise in patients with chronic heart failure effects of physical training. *Circulation*. 1996;93(5):940-52.
19. Carvalho EE, Costa DC, Crescêncio JC, Santi GL, Papa V, Marques F, et al. Heart failure: comparison between six-minute walk test and cardiopulmonary test. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(1):59-64.
20. Berisha V, Bajraktari G, Dobra D, Haliti E, Bajrami R, Elezi S. Echocardiography and 6-minute walk test in left ventricular systolic dysfunction. *Arq Bras Cardiol*. 2009;92(2):127-34.
21. Rubim VS, Neto Drumond C, Romeo JL, Monteiro MW. [Prognostic value of the six-minute walk test in heart failure]. *Arq Bras Cardiol*. 2006;86(2):120-5.
22. Valadares YD, Corrêa KS, Silva BO, Araujo CL, Karçpç M, Mayer AF. Applicability of activities of daily living tests in individuals with heart failure. *Rev Bras Med Esporte*. 2011;17(5):310-4.
23. Di Naso FC, Pereira JS, Beatricci SZ, Bianchi RG, Dias AS, Monteiro MB. The relationship between NYHA class and the functional condition and quality of life in heart failure. *Fisioter Pesqui*. 2011;18(2):157-63.
24. Santos JJ, Brofman PR. Six minute walk test and quality of life in heart failure a correlative study with a Brazilian sample. *Insuf Card*. 2008;3(2):72-5.
25. Callegaro CC, Ribeiro JP, Tan CO, Taylor JA. Attenuated inspiratory muscle metaboreflex in endurance-trained individuals. *Respir Physiol Neurobiol*. 2011;177(1):24-9.

26. Costa D, Toledo A, Borghi-Silva A, Sampaio LM. Influence of noninvasive ventilation by BIPAP® on exercise tolerance and respiratory muscle strength in chronic obstructive pulmonary disease patients (COPD). *Rev Latino-am Enfermagem*. 2006;14(3):1-5.
27. Forgiarini LA Jr, Rubleski A, Douglas G, Tieppo J, Vercelino R, Dal Bosco A, et al. Evaluation of respiratory muscle strength and pulmonary function in heart failure patients. *Arq Bras Cardiol*. 2007;89(1):36-41.
28. Yan AT, Bradley TD, Liu PP. The role of continuous positive airway pressure in the treatment of congestive heart failure. *Chest*. 2001;120(5):1675-85.
29. Soriano JB, Rigo F, Guerrero D, Yañez A, Forteza JF, Frontera G, et al. High prevalence of undiagnosed airflow limitation in patients with cardiovascular disease. *Chest*. 2010;137(2):333-40.
30. Naughton MT, Rahman MA, Hara K, Floras JS, Bradley D. Effect of continuous positive airway pressure in intrathoracic and left ventricular transmural pressures in patients with congestive heart failure. *Circulation*. 1995;91(6):1725-31.
31. Xu XH, Xu J, Xue L, Cao HL, Liu X, Chen YJ. VEGF attenuates development from cardiac hypertrophy to heart failure after aortic stenosis through mitochondrial mediated apoptosis and cardiomyocyte proliferation. *J Cardiothorac Surg*. 2011;6:54.
32. Kallet RH, Diaz JV. The physiologic effects of noninvasive ventilation. *Respir Care*. 2009;54(1):102-15.
33. Coimbra VR, Lara Rde A, Flores EG, Nozawa E, Auler Jr JO, Feltrim MI. Application of noninvasive ventilation in acute respiratory failure after cardiovascular surgery. *Arq Bras Cardiol*. 2007;89(5):270-6, 298-305.
34. Tkacova R, Liu PP, Naughton MT, Bradley TD. Effects of continuous positive airway pressure on mitral regurgitant fraction and atrial natriuretic peptide in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(3):739-45.
35. Quintão M, Chermont S, Marchese L, Brandão L, Bernardez SP, Mesquita ET, et al. Acute effects of continuous positive air way pressure on pulse pressure in chronic heart failure. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(2):181-6.
36. De Carvalho AP, Silva V, Grande AJ. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. *Diagn Tratamento*. 2013;18(1):38-44.

## Reprocessamento de Produtos Médicos em Eletrofisiologia

### *Reprocessing of Medical Products in Electrophysiology*

Ricardo Ryoshim Kuniyoshi, Eduardo Back Sternick, Elenir Nadalin, Denise Tessariol Hachul

Sociedade Brasileira de Arritmias Cardíacas, São Paulo, SP - Brasil

Os procedimentos eletrofisiológicos invasivos utilizam cateteres multipolares manufaturados de alto custo, passíveis de reprocessamento. A sua reutilização ou reúso tem sido realizada em centros da Europa, Estados Unidos, América Latina e também em nosso meio. De fato, estudos prévios comprovaram uma efetiva redução de custos<sup>1,2</sup> e também atestaram a segurança e eficácia desta prática,<sup>3-12</sup> observando taxas de complicações e resultados terapêuticos semelhantes aos obtidos com materiais de primeiro uso. A crescente preocupação com a sustentabilidade e o não desperdício, associados à eficácia e segurança já demonstradas, estimulam cada vez mais o exercício do reprocessamento de materiais ao redor do mundo.

A Sociedade Americana de Arritmias Cardíacas emitiu parecer favorável ao reprocessamento de materiais eletrofisiológicos ao FDA – Food And Drug Administration<sup>13</sup> assim como o GAO - *Government Accountability Office*, entidade de fiscalização federal dos Estados Unidos.<sup>14</sup>

No Brasil, o reprocessamento desses materiais foi regulamentado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) por meio da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 156<sup>15</sup> e Resolução Especial (RE) 2605,<sup>16</sup> ambas publicadas em 2006. A primeira regula a autorização para o reprocessamento de materiais, determinando que este enquadramento seja feito no momento do seu registro para uso no Brasil.<sup>15</sup> A despeito da maioria dos fabricantes recomendar que esses materiais sejam de uso único, a ANVISA exige que sejam apresentados documentos que fundamentem os motivos para o não reprocessamento. Uma vez comprovada e aceita a argumentação do fabricante, os dizeres “Proibido Reprocessar” devem ser incluídos no rótulo daquele determinado produto. A RE 2605<sup>16</sup> enumera, ainda, uma lista de 66 materiais enquadrados como de reprocessamento invariavelmente proibido, sendo, nesses casos, desnecessária a consulta ao rótulo do produto. Ressalta-se que, nesta lista, não consta nenhum produto utilizado na rotina de procedimentos eletrofisiológicos.

Em 2013, a ANVISA emitiu uma Nota Técnica - n° 001/2013<sup>17</sup> reiterando a validade das regras de reprocessamento publicadas em 2006, em resposta às dúvidas recorrentes

### Palavras-chave

Reciclagem; Técnicas Eletrofisiológicas Cardíacas; Ablação por Cateter; Redução de Custos.

Correspondência: Ricardo Ryoshim Kuniyoshi •

Rua Alfeu Alves Pereira, 60. CEP 29050-285, Enseada do Sua, Vitória, ES – Brasil  
E-mail: kuniyoshi@cardiol.br, r.r.k@uol.com.br

Artigo recebido em 26/09/16, revisado em 11/10/16, aceito em 27/10/16

e demandas dos usuários por esclarecimentos, conforme o seguinte trecho da resolução “*tem sido cada vez mais frequente a demanda de questionamentos sobre a correta interpretação a ser dada ao conteúdo dos rótulos de produtos para uso único disponíveis no mercado*”. Atualmente, a despeito desse comunicado, dúvidas ainda persistem no entendimento das normas vigentes. Por esse motivo, fizemos uma análise detalhada dos rótulos de materiais utilizados rotineiramente na eletrofisiologia em nosso meio, com o intuito de avaliar possíveis incongruências que justifiquem mal-entendidos e erros de interpretação.

Para tal análise, aferimos os conteúdos dos rótulos de materiais utilizados nos procedimentos eletrofisiológicos, escritos em língua portuguesa, disponíveis no banco de dados da ANVISA no endereço eletrônico: [http://www.anvisa.gov.br/scriptsweb/correlato/correlato\\_rotulagem.htm](http://www.anvisa.gov.br/scriptsweb/correlato/correlato_rotulagem.htm). Incluíram-se rótulos de 7 fabricantes que registraram produtos voltados à eletrofisiologia junto à ANVISA. Uma vez acessado o *website*, digitou-se o nome dos fabricantes no campo “Nome do Fornecedor” obtendo-se a lista completa dos produtos de cada um dos fornecedores. A seguir, selecionaram-se apenas os rótulos dos produtos utilizados em procedimentos eletrofisiológicos. Os rótulos foram então impressos, numerados e agrupados de acordo com a sua similaridade em características físicas e aplicabilidade técnica, sendo classificados como: 1) cateter diagnóstico curva fixa; 2) cateter diagnóstico curva deflectível; 3) cateter circular ou mapeamento de alta densidade; 4) cateter de ablação com ponta seca; 5) cateter de ablação com ponta irrigada; 6) introdutores e bainhas; 7) agulha transeptal e 8) sonda para ecocardiograma intracardiaco. Rótulos e/ou registros que englobavam mais de um tipo de produto foram anexados mais de uma vez, ou seja, uma para cada um dos produtos aos quais correspondiam, de acordo com sua aplicabilidade e característica.

Os produtos foram então classificados em 5 grupos:

1) G1 – de reprocessamento permitido;

2) G2 – de reprocessamento proibido;

3) G3 – condição irregular, por não atender as recomendações de rotulagem constantes na RDC 156;

4) G4 – informações conflituosas; e

5) G5 – ausência de rótulos no banco de dados da ANVISA.

Essa classificação baseou-se na RDC 156, a qual recomenda que os rótulos contenham apenas os dizeres “Proibido Reprocessar” ou “O Fabricante Recomenda Uso Único”.<sup>15</sup> Assim, definiram-se como G1 os produtos cujos rótulos não apresentavam a expressão “Proibido Reprocessar”, podendo

DOI: 10.5935/abc.20170010

ou não conter os dizeres “O Fabricante Recomenda Uso Único”. No G2 incluíram-se produtos cuja rotulagem apresentasse a expressão “Proibido Reprocessar”, a despeito da presença de qualquer outro dizer ou informação. No G3 incluíram-se rótulos que apresentavam as expressões “Uso Único”, “Produto de Uso Único”, “Não Re-esterilizar”, “Descartar após o uso” e “Destruir após o uso,” mesmo que acompanhadas da expressão “O Fabricante Recomenda Uso Único”, uma vez que, conforme Nota Técnica 001/2013,<sup>17</sup> essas frases são consideradas em não conformidade com as normas da agência reguladora. Foram classificados como G4 os produtos que apresentavam 2 ou mais rótulos, com recomendações divergentes entre si e/ou irregulares. E, finalmente, foram classificados como G5, os produtos ausentes no banco de dados da ANVISA.

Os produtos inseridos em G1 e G2 foram considerados como tendo rotulagem em conformidade com as regras da ANVISA, enquanto os classificados como G3, G4 e G5 foram considerados como em não conformidade.

Avaliou-se, também, em cada grupo de produtos com mesma aplicabilidade e característica e que tinham rotulagem em conformidade com a ANVISA (G1 e G2), se havia uniformidade quanto à proibição ou não ao reprocessamento.

Finalmente, compararam-se por amostragem rótulos físicos com os rótulos do banco de dados da ANVISA, para avaliar se as informações contidas em ambas as fontes eram coincidentes.

A pesquisa de rotulagem foi realizada de 25 de julho a 25 de agosto de 2016 e identificou 121 produtos utilizados em procedimentos eletrofisiológicos, registrados no banco de dados da ANVISA em um total de 116 rótulos (Tabela 1). Quarenta e cinco rótulos (37,2%) foram classificados como de reprocessamento permitido (G1); 41 (33,9%) como de reprocessamento proibido (G2); 28 (23,1%) estavam irregulares (G3); 3 (2,5%) possuíam dois ou mais rótulos e com informações conflituosas (G4) e, finalmente, quatro

produtos (3,3%) não tinham rótulos no banco de dados da ANVISA (G5). Pôde-se então observar que 86 (71,1%) rótulos estavam em conformidade enquanto 34 (28,9%) estavam em não conformidade com a RDC 156.

A análise de subgrupos de produtos com características semelhantes e mesma aplicabilidade incluídos em G1 e G2 (rótulos em conformidade com a RDC 156), demonstrou que apenas para a sonda de ecocardiograma intracardiaco havia uniformidade nas recomendações quanto ao reprocessamento. Nesse caso específico, todos os seis tipos existentes apresentavam em seus rótulos apenas os dizeres “O fabricante recomenda uso único”, caracterizando, portanto, permissão ao reprocessamento. Os demais produtos não apresentaram paridade no conteúdo de seus rótulos. (Tabela 1).

Três produtos foram classificados como G4 sendo um cateter diagnóstico de curva fixa, um cateter diagnóstico com curva deflectível e outro cateter de ablação com ponta seca e curva bidirecional, sendo todos de fabricantes distintos. Os três produtos apresentavam mais de um rótulo catalogado no banco de dados da ANVISA, sob um mesmo número de registro e com recomendações diferentes. Para o cateter diagnóstico de curva fixa (registro ANVISA 10192030102), foram encontrados três rótulos com as seguintes informações “Proibido Reprocessar”, “O Fabricante Recomenda o Uso Único” e “Produto de Uso Único” que, segundo a RDC 156, significam, respectivamente, proibido reprocessar, permitido reprocessar e informação irregular. Já o cateter diagnóstico de curva deflectível (registro ANVISA 10341350368) e o de ablação (registro ANVISA 10332340206) apresentavam rótulos em duplicidade e com dizeres “Proibido Reprocessar” e “O Fabricante Recomenda o Uso Único” que são orientações antagônicas.

Analysaram-se, por fim, nove rótulos físicos de produtos utilizados em eletrofisiologia (Tabela 2). Em seis deles, não se encontrou nenhuma informação relacionada ao reprocessamento. Ao se avaliar esses seis rótulos no banco

**Tabela 1 – Rótulos de produtos médicos agrupados de acordo com a similaridade em características e aplicabilidade**

Produtos médicos em eletrofisiologia	Em conformidade com a RDC 156		Em não conformidade com a RDC 156			Total
	G1	G2	G3	G4	G5	
Agulha transeptal	1 (20%)	4 (80%)	0	0	0	5
Cateter de ablação ponta seca	7 (36,8%)	4 (21%)	7 (36,8%)	1 (5,3%)	0	19
Cateter de ablação ponta irrigada	9 (33,3%)	15 (55,5%)	3 (11,1%)	0	0	27
Cateter diagnóstico curva deflectível	9 (50%)	4 (22,2%)	3 (16,7%)	1 (5,5%)	1 (5,5%)	18
Cateter diagnóstico curva fixa	2 (22,2%)	4 (44,4%)	1 (11,1%)	1 (11,1%)	1 (11,1%)	9
Cateter circular, mapeamento de alta densidade	7 (58,3%)	2 (16,7%)	2 (16,7%)	0	1 (8,3%)	12
Introdutores e bainhas	4 (16%)	8 (32%)	12 (48%)	0	1 (4%)	25
Sonda de eco intracardiaco	6 (100%)	0	0	0	0	6
Total	45 (37,1%)	41 (33,9%)	28 (23,1%)	3 (2,5%)	4 (3,3%)	121 (100%)

G1: reprocessamento permitido; G2: reprocessamento proibido; G3: irregular com as recomendações da RDC 156; G4: informações conflitantes; G5: rótulos ausentes no banco de dados da ANVISA.

Tabela 2 – Análise comparativa de rótulos físicos vs. rótulos do banco de dados da ANVISA

Produto	Registro ANVISA	Rótulo Físico	Rótulo no “Website”
Cateter de Ablação Ponta Seca	10332340098	O fabricante recomenda uso único	O fabricante recomenda uso único
Cateter Diagnóstico Deflectível	10332340161	O fabricante recomenda uso único	O fabricante recomenda uso único
Cateter Circular	10332340332	Nenhuma expressão	Produto de uso único
Cateter de Ablação Ponta Irrigada	10332340361	Nenhuma expressão	O fabricante recomenda uso único
Introdutor Deflectível	10332340207	Nenhuma expressão	Produto de uso único Proibido reprocessar Destruir após o uso
Cateter de Ablação Ponta Seca	10332340226	O fabricante recomenda uso único	O fabricante recomenda uso único
Agulha Transeptal	10332340151	Nenhuma expressão	Produto de uso único Proibido reprocessar Destruir após o uso
Introdutor Hemostático	10332340107	Nenhuma expressão	Produto de uso único Proibido reprocessar Destruir após o uso
Introdutor Transeptal	10332340208	Nenhuma expressão	Não encontrado

de dados da ANVISA, se pôde constatar que em um deles havia as inscrições “O Fabricante Recomenda o Uso Único”; em três, “Proibido Reprocessar”, em outro, as informações estavam em não conformidade com a RDC 156, além de um produto (introdutor longo para acesso transeptal com registro ANVISA 10332340208) não possuir rótulo no banco de dados da ANVISA.

Como pudemos observar nessa análise, apesar de o reprocessamento de materiais utilizados em procedimentos eletrofisiológicos ser permitido e regulamentado pela ANVISA, há incongruências importantes nas rotulagens em uma proporção não desprezível de produtos, o que pode gerar interpretações equivocadas por parte dos usuários e, conseqüentemente, o reprocessamento indevido desses materiais.

Os conteúdos de 34 rótulos (28,9%) do banco de dados da ANVISA que não se encontram em conformidade com a RDC 156, precisam de urgente readequação.

Consideramos de suma importância que essas informações, definidas na ocasião do registro do produto, sejam claras e irrefutáveis, garantindo, assim, a rápida e correta identificação de produtos médicos quanto ao seu reúso. Nesse sentido, os rótulos deveriam conter uma única expressão definindo claramente a situação de cada produto médico: “proibido reprocessar” ou “permitido reprocessar”. Julgamos também que os critérios utilizados para o enquadramento do produto sejam padronizados e

garantam a equidade de informações contidas nos rótulos físicos e no banco de dados da ANVISA.

Também é nossa opinião que as informações técnicas apresentadas à ANVISA pelos fabricantes, justificando a proibição do reprocessamento de um determinado produto por ocasião do seu registro, deveriam ser acessíveis para ciência dos usuários.

Por essas razões, a Sociedade Brasileira de Arritmias Cardíacas (SOBRAC) reuniu-se com os fornecedores de materiais eletrofisiológicos disponíveis no mercado nacional e sugeriu uma revisão imediata das informações contidas nos rótulos, a fim de adequá-las às normas da ANVISA e tornar a informação inequívoca.

Em suma, após a realização desta pesquisa, foi possível chegar às seguintes conclusões e sugestões:

1) O reprocessamento e reúso de produtos médicos em eletrofisiologia é permitido no Brasil e regulado pela ANVISA por meio da RDC 156;

2) A análise criteriosa das rotulagens constatou incongruências que podem gerar interpretações equivocadas e decisões indevidas aos usuários quanto ao cumprimento da RDC 156, mesmo que de forma não intencional.

3) No cenário atual, enquanto essas incongruências não forem retificadas, é necessário que os serviços de saúde que praticam o reprocessamento desses produtos façam uma rigorosa e sistemática avaliação de ambas as rotulagens dos produtos, a física e a do banco de dados da ANVISA,

com o objetivo de identificarem aqueles que estão em não conformidade com a RDC 156, bem como aqueles que contenham orientações divergentes, evitando, assim, equívocos no cumprimento das determinações da ANVISA.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Kuniyoshi RR, Sternick EB, Nadalin E, Hachul DT; Obtenção de dados: Kuniyoshi RR; Análise e interpretação dos dados: Kuniyoshi RR, Sternick EB, Hachul DT; Redação do manuscrito: Kuniyoshi RR, Sternick EB.

### Referências

1. Tessarolo F, Disertoric M, Caola I, Guarrera GM, Favaretti C, Nollo G. Health technology assessment on reprocessing single-use catheters for cardiac electrophysiology: results of a three-years study. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2007;2007:1758-61.
2. Medical Data Institute. International Institute for Health Economics [internet]. [Accessed in 2016 Aug 16]. Available from: <http://www.md.institute.com/cms/ressorts/medizintechnologie/aufbereitung-medizinprodukte/Pressemitteilung-Gutachten-bestaetigt-Wiederaufbereitung-von-Einwegprodukten-senkt-Kosten-EN.pdf>
3. Avitall B, Khan M, Krum D, Zajayeri M, Hare J. Repeated use of ablation catheters: a prospective study. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22(5):1367-72.
4. Dunnigan A, Roberts C, McNamara M, Benson DW Jr, Benditt DG. Success of reuse of cardiac electrode catheters. *Am J Cardiol.* 1987;60(10):807-10.
5. Mickelsen S, Mickelsen C, MacIndoe C, Jaramillo J, Bass S, West G, et al. Trends and patterns in electrophysiologic and ablation catheter reuse in the United States. *Am J Cardiol.* 2001;87(3):351-3.
6. O'Donoghue S, Platia EV. Reuse of pacing catheters: a survey of safety and efficacy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1988;11(9):1279-80.
7. Ross DL. Re-use of electrode catheters labeled as single use for clinical cardiac electrophysiological studies. *Aust N Z J Med.* 1997;26(5):632-5.
8. Blomstrom-Lundqvist, C. The safety of reusing ablation catheters with temperature control and the need for a validation protocol and guidelines for reprocessing. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1998;21(12):2563-70.
9. Bank, Alan J, Berry James M, Wilson RF, Lester BR. Acceptance criteria for reprocessed AcuNav catheters: comparison between functionality testing and clinical image assessment. *Ultrasound Med Biol.* 2009;35(3):507-14.
10. Lester BR, Boser NP, Miller K, Schnapf M, Jacques BA, Sullivan BF, et al. Reprocessing and sterilization of single-use electrophysiological catheters: removal of organic carbon and protein surface residues. *J AOAC Int.* 2009;92(4):1165-73.
11. Druce, JD, Russell JS, Birch CJ, Yates LA, Harper RW, Smolich JJ. A decontamination and sterilization protocol employed during reuse of cardiac electrophysiology catheters inactivates human immunodeficiency virus. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003;24(3):184-90.
12. Lindsay BD, Kutalek SP, Cannom DS, Hammill SC, Naccarelli GV; NASPE Task Force on Reprocessing of Electrophysiological Catheters. North American Society of Pacing and Electrophysiology. Reprocessing of electrophysiology catheters: clinical studies, regulations, and recommendations. A report of the NASPE Task Force on Reprocessing of Electrophysiological Catheters. North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2001;24(8 Pt1):1297-305.
13. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Division of Dental, Infection Control, and General Hospital Devices. Reprocessing and reuse of single use devices: review prioritization scheme and enforcement priorities for single use devices reprocessed by third parties and hospitals" Docket n° 0053 [internet]. [Accessed in 2016 Sep 13]. Available from: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dailys/00/apr00/041300/c000021.pdf>
14. U.S. Government Accountability Office Single-use medical devices: little available evidence of harm from reuse, but oversight warranted [Internet]. [Accessed in 2016 Aug 13]. Available from: <http://www.gao.gov/new.items/he00123.pdf>
15. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (ANVISA). Resolução - RDC n° 156, de 11 de agosto de 2006. Reprocessamento de produtos para a saúde [Internet]. 2015 set. 17 [Acesso em 2016 jun 01]. Disponível em: <http://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/legislacao/item/resolucao-rdc-n-156-de-11-de-agosto-de-2006>
16. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (ANVISA). RE n° 2605, de 11 de agosto de 2006. Reprocessamento de produtos para a saúde [Internet]. 2015 set. 17 [Acesso em 2016 jun 01]. Disponível em: <http://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/legislacao/item/resolucao-re-n-2605-de-11-de-agosto-de-2006>
17. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (ANVISA). Nota Técnica n° 001/2013/GEMAT/GGTPS/ANVISA. Informações de rotulagem de produtos para saúde [Internet]. 2013 out. 03 [Acesso em 2016 jun 01]. Disponível em: <http://profissional.sbhci.org.br/reprocessamento-de-materiais/>

### Potencial conflito de interesse

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.

## Caso 1/2017 – Insuficiência Cardíaca Rapidamente Progressiva em Homem de 26 Anos

Case 1/2017 – 26-Year-old Male with Rapidly Progressive Heart Failure

Laís Costa Marques, Rogério Silva de Paula, Ivna Lobo Camilo, Vera Demarchi Aiello

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

Paciente do sexo masculino de 26 anos de idade, natural de Medina, MG e procedente de Barueri, SP, foi internado por dispneia e edema (19 abr 2013).

Aos 24 anos de idade (18 jul 2011), foi encaminhado ao InCor com história de dispneia aos esforços grandes havia 2 meses. Previamente era assintomático do sistema cardiovascular e, após início de medicação específica, apresentou melhora do quadro clínico. O paciente negou outros sintomas cardiovasculares, diabetes mellitus, hipertensão arterial, dislipidemia, tabagismo. Revelou uso de drogas ilícitas (anfetaminas e maconha) e uso abusivo de bebidas alcoólicas em finais de semanas (20 latas de cerveja). Referia ter feito profilaxia para febre reumática com uso mensal de penicilina benzatina dos 12 até aos 17 anos.

As avaliações clínicas e laboratoriais antes do encaminhamento revelaram cardiopatia com dilatação ventricular.

A sorologia para doença de Chagas foi negativa. A cinecoronariografia foi normal. O ecocardiograma revelou ventrículo esquerdo com diâmetros sistólico e diastólico de 60 mm e 44 mm, respectivamente, e fração de ejeção de 51%.

O exame físico em 18 jul 2011 revelou: peso de 99,7 kg; altura de 1,70 m; índice de massa corporal de 31,14 kg/m<sup>2</sup>; frequência cardíaca de 60 bpm; pressão arterial 116/70 mmHg; ausculta pulmonar normal. A ausculta cardíaca revelou presença de 3<sup>a</sup> bulha e sopro sistólico ++/6+ em foco mitral, assim como ictus palpado no 5<sup>o</sup> espaço intercostal, 2 cm para fora da linha médio-clavicular esquerda e com extensão de 2 polpas digitais. O exame do abdome e dos membros inferiores foi normal e não havia aumento da pressão venosa jugular.

O eletrocardiograma (ECG) em 14 jul 2011 revelou ritmo de flutter atrial, com alto bloqueio atrioventricular, frequência

cardíaca média de 40 bpm, duração de QRS de 100 ms, SÂQRS -30°, provável bloqueio divisional anterossuperior (BDAS) e distúrbio final de condução (rsr') V<sub>1</sub> e V<sub>2</sub> (Figura 1).

Radiografia de tórax: campos pulmonares e hilos normais, aorta normal e área cardíaca normal.

Os exames laboratoriais (14 jul 2011) revelaram: hemoglobina 17,9 g/dl; hematócrito 51%; leucócitos 7640/mm<sup>3</sup>; creatinina 1,3 mg/dl; sódio 137 mEq/l; potássio 4,7 mEq/l; colesterol total 189 mg/dl; HDL-C 45 mg/dl; LDL-C 117 mg/dl; triglicérides 136 mg/dl; AST 28 U/l; ALT 44 U/l; TSH 1,38 UI/ml; T4 livre 1,03 ng/dl; TP(INR) 1,2; TTPA(rel) 1,01; urina 1 normal; sorologia para doença de Chagas negativa.

Foram prescritos: ácido acetilsalicílico 300 mg, carvedilol 12,5 mg, losartana 25 mg, espironolactona 25 mg e furosemida 40 mg diários.

Novo ecocardiograma (set 2011) revelou dimensões de ventrículo esquerdo de 53x40 mm, fração de ejeção 48%, com espessura de septo e parede posterior de 11 mm e diâmetro de átrio esquerdo de 34 mm. Havia hipocinesia difusa do ventrículo esquerdo (Tabela 1).

O ECG contínuo de 24 horas pelo sistema Holter revelou ritmo de fibrilação atrial persistente, com frequência média de 62 bpm, e maior pausa de 3,2 s, 330 extrassístoles ventriculares (14 EV/h), 1 par e 1 taquicardia ventricular com 3 batimentos.

O ácido acetilsalicílico foi substituído por varfarina e programada cardioversão elétrica após 3 semanas de efetiva anticoagulação.

A primeira cardioversão foi realizada em 13 dez 2011, porém houve recorrência da fibrilação atrial alguns minutos após e a frequência cardíaca era muito baixa.

O ecocardiograma transesofágico (4 dez 2012) revelou: aorta 44 mm; átrio esquerdo 47 mm; septo interventricular 11 mm; parede posterior 11 mm; ventrículo esquerdo (sístole/diástole) 56/49 mm; fração de ejeção 27%; aumento biatrial e biventricular, com insuficiência valvar mitral moderada e tricúspide acentuada; ectasia de aorta e ausência de trombos intracavitários (Tabela 1) (Figura 2).

Foi realizada nova cardioversão elétrica no dia seguinte (5 dez 2012), novamente com recorrência da fibrilação atrial alguns minutos após a sua realização.

Procurou atendimento médico de urgência em 19 abril 2013 relatando piora da dispneia nos últimos 4 meses, com progressão até o repouso, ortopneia, aumento do volume abdominal e edema de membros inferiores. Referia ainda, tosse seca na última semana e acentuado agravamento da dispneia nos últimos dois dias.

### Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Cardiomiopatia Dilatada; Drogas Ilícitas; Flutter Atrial.

Editor da Seção: Alfredo José Mansur (ajmansur@incor.usp.br)

Editores Associados: Desidério Favarato (dclfavarato@incor.usp.br)

Vera Demarchi Aiello (anpvera@incor.usp.br)

Correspondência: Vera Demarchi Aiello •

Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, subsolo, bloco I, Cerqueira César. CEP 05403-000, São Paulo, SP - Brasil  
E-mail: demarchi@cardiol.br, vera.aiello@incor.usp.br

DOI: 10.5935/abc.20170018

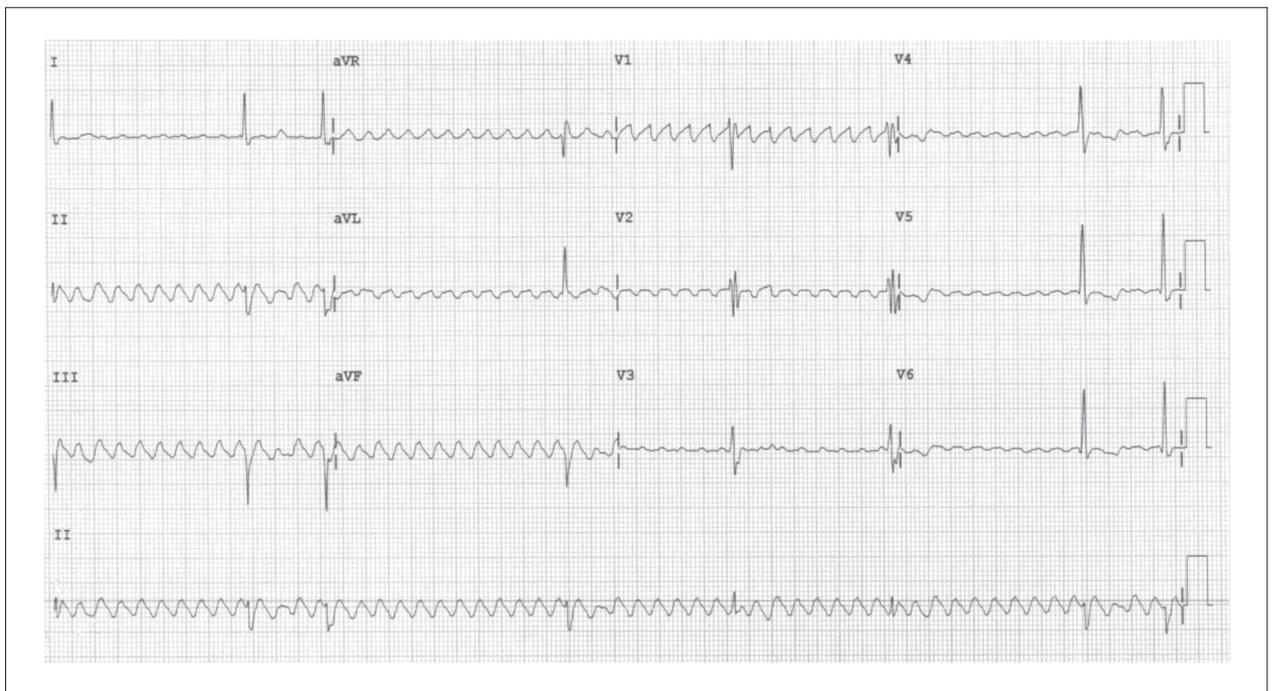


Figura 1 – ECG: Flutter atrial com alto grau de bloqueio atrioventricular, BDAS e distúrbio de condução pelo ramo direito.

Tabela 1 – Evolução ecocardiográfica

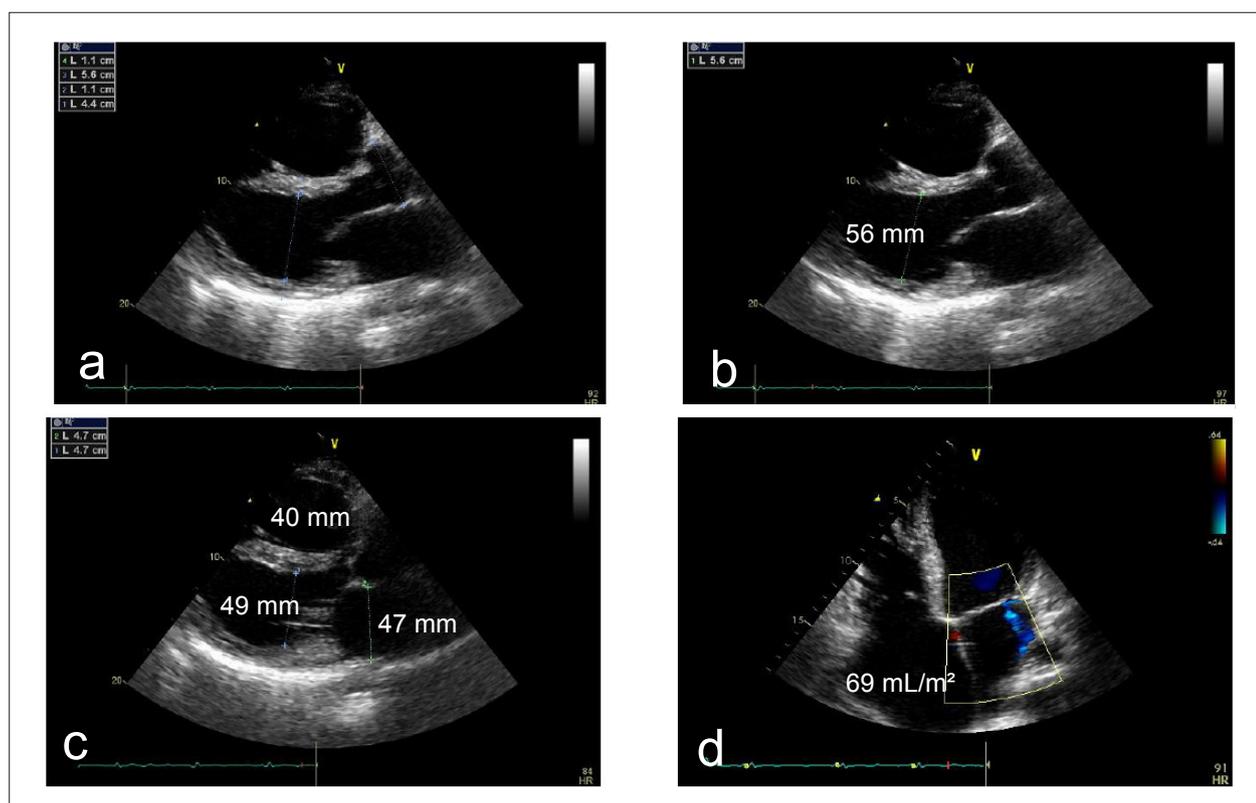
	set 2011	dez 2012	abr 2013
Seio aórtico (mm)	41	44	45
Átrio esquerdo (mm)	34	47	50
VD (mm)	-	40	55
Septo ventricular (mm)	11	11	11
Parede posterior VE (mm)	11	11	8
DDVE (mm)	53	56	66
DSVE (mm)	40	49	-
Fração de ejeção (%)	48	27	20
Índice de massa (g/m <sup>2</sup> )	100	112	125
VE, motilidade	Redução discreta	Redução acentuada	Hipo acentuada
VD, motilidade	Redução discreta	Redução moderada	Hipo moderada
Valva mitral	normal	Insuficiência leve/moderada	Insuficiência moderada
Valva tricúspide	normal	Insuficiência acentuada	Insuficiência acentuada
Valva aórtica	normal	Normal	Normal
Átrio direito	-	Aumentado	aumentado

VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo; DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo.

O exame físico revelou: paciente dispneico; frequência cardíaca de 100 bpm; pressão arterial de 100/80 mmHg; ausculta pulmonar com estertores em bases. A ausculta cardíaca revelou ritmo irregular, sopro sistólico +++ em área mitral e tricúspide. No abdome, o fígado foi palpado a 3 cm do rebordo costal direito, havendo ainda edema ++++/4+ em membros inferiores.

A tosse foi atribuída a insuficiência cardíaca (IC) já que não havia febre, nem leucocitose ou imagens sugestivas de pneumonia nas radiografias de tórax, que revelaram cardiomegalia global com retificação do arco médio (Figura 3). Foram administradas furosemida intravenosa e dobutamina, 5 µg/kg/min.

## Correlação Anatomoclínica



**Figura 2** – Ecocardiograma transtorácico, plano de corte paraesternal longitudinal do ventrículo esquerdo (a, b, c) e quatro câmaras (d). Nota-se aumento de átrios e ventrículo direito.

Os exames laboratoriais (Tabela 2) mostraram piora da função renal e grande elevação do peptídeo natriurético cerebral (BNP) e da proteína C reativa (PCR).

Foi indicada nova cardioversão elétrica e pedido novo ecocardiograma transesofágico para afastar trombos intracavitários.

Como houve piora da tosse, agora com esputo purulento, foi introduzida associação de tazobactama, piperacilina e azitromicina.

O ecocardiograma (26 abr 2013) revelou aumento de ambos os átrios e ambos os ventrículos, disfunção acentuada do ventrículo esquerdo e moderada do ventrículo direito, insuficiência mitral moderada e tricúspide acentuada, não havendo detecção de trombos intracavitários (Tabela 1) (Figura 4).

Logo após o exame, apresentou rebaixamento do nível de consciência e hipotensão arterial e necessitou intubação orotraqueal para suporte respiratório e elevação das doses de aminas vasoativas.

Apresentou hipertermia (38,6°C) em 26 abril 2013. Foi introduzida vancomicina, com nova radiografia de tórax inalterada (Figura 5).

O paciente evoluiu com quadro de choque apesar da administração de doses crescentes de aminas vasoativas e apresentou parada cardíaca recuperada na madrugada de 27 abril 2013. Evoluiu com hipotensão e bradicardia,

apresentando parada irreversível em assistolia na tarde do mesmo dia.

### Aspectos clínicos

Paciente do sexo masculino com 26 anos de idade e antecedentes de profilaxia para febre reumática dos 12 aos 17 anos, evoluiu aos 24 anos de idade com quadro de dispnéia aos grandes esforços, apresentando melhora após medicação. Após dois anos, houve piora da dispnéia e do edema (19 abr 2013).

As avaliações clínicas e laboratoriais antes do encaminhamento revelaram cardiopatia com dilatação ventricular. O ecocardiograma revelou ventrículo esquerdo com diâmetros sistólico e diastólico de 60 mm e 44 mm, respectivamente, e fração de ejeção de 51%. A sorologia para Chagas foi negativa e a cinecoronariografia, normal. Ao exame físico, apresentava 3ª bulha e sopro sistólico +2/+6 em foco mitral e ECG com flutter atrial e bloqueio atrioventricular com provável BDAS e frequência cardíaca de 40 bpm.

O paciente no decorrer dos dois anos evoluiu com cardiopatia com dilatação ventricular. Como tinha história prévia de profilaxia para febre reumática, pensou-se em cardiopatia reumática como uma possível etiologia; a evolução progressiva e rápida do quadro, porém, não é observada comumente em pacientes que não apresentam descrição de lesão valvar como seqüela do evento agudo de febre reumática. O ecocardiograma prévio revelava ventrículo esquerdo



Figura 3 – Radiografia de Tórax PA. Cardiomegalia acentuada, com retificação de arco médio, campos pulmonares livres.

com diâmetros sistólico e diastólico de 60 mm e 44 mm, respectivamente, e fração de ejeção de 51%. Em setembro de 2011, apresentava dimensões de ventrículo esquerdo de 53x40 mm, fração de ejeção de 48%, espessura de septo e parede posterior de 11 mm, e diâmetro de átrio esquerdo de 34 mm, com hipocinesia difusa do ventrículo esquerdo sem alterações valvares.<sup>1</sup> Era, portanto, fundamental pensarmos nas outras etiologias de cardiomiopatia dilatada (CMPD) para este caso.

A CMPD é uma doença miocárdica primária progressiva de causa desconhecida e que se caracteriza por diminuição da contratilidade do ventrículo esquerdo ou de ambos os ventrículos.<sup>2</sup> Aproximadamente um em cada três casos de IC congestiva origina-se de CMPD.<sup>3</sup> Além da dilatação ventricular esquerda ou biventricular, caracteriza-se ainda por disfunção da contratilidade, o que resulta em IC congestiva. Muitos Pacientes com CMPD têm a massa miocárdica aumentada e aumento do colágeno intersticial,<sup>4</sup> o que é referido como remodelação miocárdica, levando, eventualmente, a IC. Reverter esse processo para reduzir morbimortalidade continua a ser um dos maiores desafios na prática da saúde.<sup>5</sup> Em seu relato, o paciente evoluiu com alterações ao ecocardiograma compatíveis com CMPD e quadro clínico de IC. No ecocardiograma transesofágico de 4 dezembro de 2012, a aorta média 44 mm, o átrio esquerdo 47 mm, o septo interventricular 11 mm, a parede posterior 11 mm, o ventrículo esquerdo (sístole/diástole) 56/49 mm, e a fração

de ejeção 27%, com aumento biatrial e biventricular e insuficiência valvar mitral moderada e tricúspide acentuada. O paciente procurou atendimento médico em 19 abril 2013 com queixa de piora da dispneia havia 4 meses, que progrediu até ocorrer em repouso, ortopneia, aumento do volume abdominal e edema de membros inferiores. O exame físico revelou IC congestiva com congestão pulmonar, hepatomegalia, edema e insuficiência valvar atrioventricular bilateral.

A CMPD é atualmente responsável por cerca de 10.000 mortes e 46.000 internações por ano nos Estados Unidos. Além disso, é a principal indicação de transplante cardíaco.<sup>6</sup> Embora em muitos casos não exista uma causa evidente, a CMPD ou tem origem familiar ou é resultado final de lesões miocárdicas produzidas por diversos agentes tóxicos, metabólicos ou infecciosos conhecidos ou não. Pode ser consequência tardia de miocardite viral aguda, possivelmente mediada em parte por mecanismo imunológico. Embora possa ocorrer em qualquer idade, o mais comum é que se torne clinicamente aparente na terceira ou quarta décadas de vida. Formas reversíveis de cardiopatia com dilatação podem ser encontradas em casos de uso abusivo de bebidas alcoólicas, gravidez, doença da tireoide, uso de cocaína e taquicardia crônica não controlada.<sup>3</sup> As causas da cardiopatia com dilatação distribuem-se do seguinte modo: idiopática, 50% dos casos; secundária a miocardite, 9%; secundária a doença isquêmica do coração, 7%; consequente a doença

## Correlação Anatomoclínica

Tabela 2 – Exames da última internação

	19 abr	23 abr	26 abr	27 abr
Plaquetas/mm <sup>3</sup>	163000	135000	146000	22000
Hematócrito (%)	51	44	44	53
Hemoglobina (g/dl)	16,4	14,4	14,2	16,2
Leucócitos/mm <sup>3</sup>	6280	6160	6910	10820
Neutrófilos (%)	67	69	76	73
Segmentados (%)	65	-	-	66
Colesterol (mg/dl)	189	-	-	-
HDL-C (mg/dl)	45	-	-	-
LDL-C (mg/dl)	117	-	-	-
Triglicérides (mg/dl)	136	-	-	-
TSH (mUI/l)	-	3,79	-	-
T4 livre (µg/dl)	-	1,50	-	-
TP(INR)	2,6	2,4	2,0	
TTPA (rel)	1,16	1,17	1,12	
Ureia (mg/dl)	46	38	45	62
Creatinina (mg/dl)	1,33	1,60	1,60	3,07
FG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	69	56	56	26
Sódio (mEq/l)	140	141	138	143
Potássio (mEq/l)	4,2	4,0	3,7	5,2
AST (U/l)	86	-	539	2808
ALT (U/l)	84	-	205	983
Gama GT (U/l)	93	-	-	104
FA (U/l)	57	-	-	69
Bilirrubinas tot (mg/dl)	2,67	-	-	6,98
Bilirrubina D (mg/dl)	0,69	-	-	4,70
Proteínas tot (g/dl)	7,3	-	-	-
Albumina (g/dl)	3,5	-	-	-
Lactato (mg/dl)	-	62	-	122
BNP (pg/ml)	3540	2968	-	-
PCR (mg/l)	7,83	12,29	25,84	28,82
Gasometria arterial				
pH	-	-	-	7,10
pO <sub>2</sub> (mmHg)	-	-	-	36,5
Saturação O <sub>2</sub> (%)	-	-	-	50
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	-	-	-	43,6
HCO <sub>3</sub> (mEq/l)	-	-	-	13,1
BE (mEq/l)	-	-	-	(-) 16,7

HDL: lipoproteínas de alto peso molecular, LDL: lipoproteínas de baixo peso molecular, TSH: hormônio estimulante da tireoide, TP: tempo de protrombina, TTPA: tempo de protrombina parcial ativada, FG: filtração glomerular, AST: aspartato aminotransferase, ALT: alanina aminotransferase, FA: fosfatase alcalina, BNP: peptídeo natriurético cerebral, PCR: proteína C reativa, BE: excesso de bases.

## Correlação Anatomoclínica

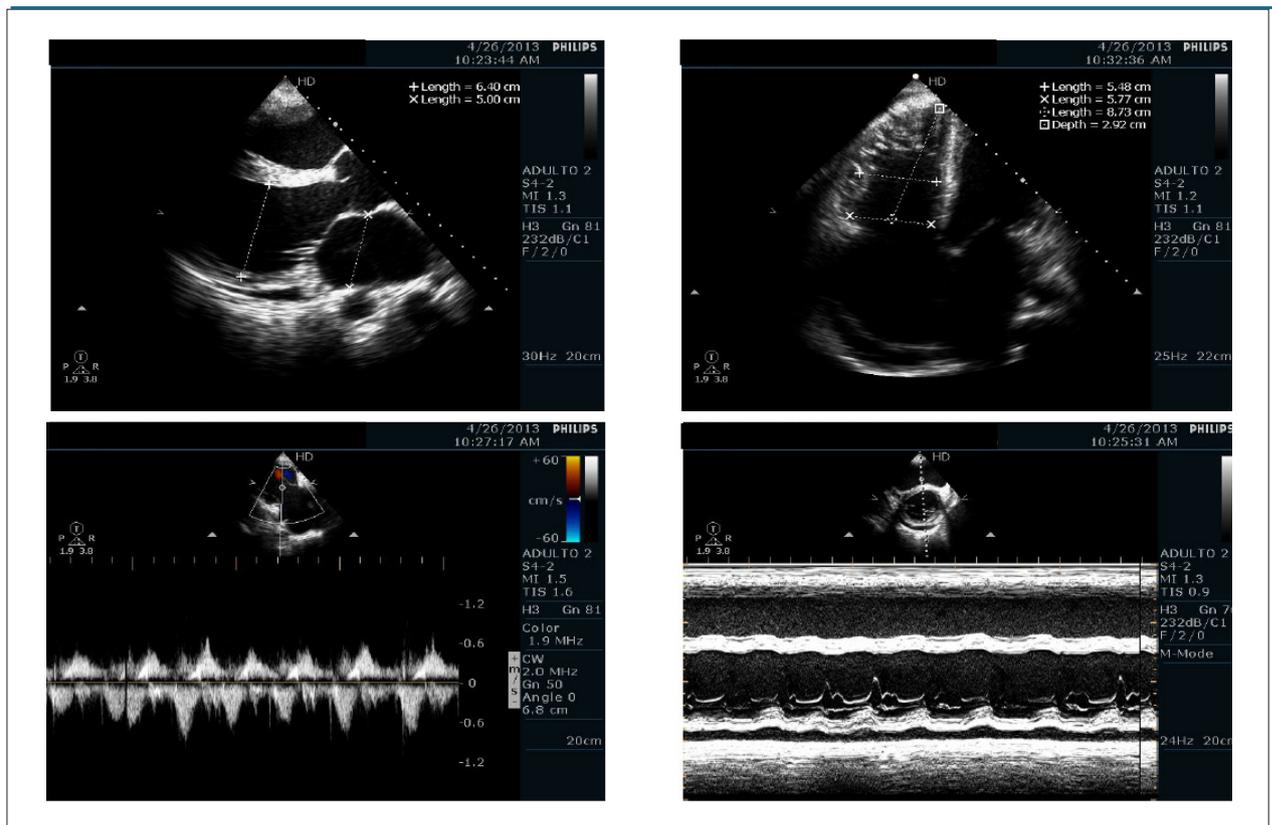


Figura 4 – Ecocardiograma transtorácico (abr 2013): aumentos de ambos ventrículos e átrios.

infiltrativa (como amiloidose e sarcoidose), 5%; cardiopatia periparto, 4%; secundária a hipertensão arterial sistêmica, 4%; associada a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), 4%; pós doença do tecido conjuntivo, 3%; abuso de substâncias, 3%; uso de doxorubicina, 1%; e os demais 10%, doença de Chagas, doença de Lyme, causas genéticas, não compactação do ventrículo esquerdo e cardiopatia mediada por taquicardia.

A febre reumática continua a ser a principal causa de cardiopatia adquirida em muitas regiões, como a América do Sul, África e Índia. É frequentemente assintomática, em particular a miocardite reumática. As manifestações clínicas mais comuns são artrite e febre. A febre reumática e a miocardite reumática aguda, em particular, estão sub-representadas na literatura médica porque são raras na Europa e nos Estados Unidos.<sup>7</sup>

Embora o primeiro episódio de febre reumática aguda às vezes possa levar a lesões valvares persistentes, a cardiopatia reumática mais frequentemente resulta dos danos cumulativos das valvas atribuíveis a episódios recorrentes de febre reumática aguda, que podem, por vezes, até ser silenciosos (sem sintomas clínicos). Isso torna a identificação desafiadora. A cardiopatia reumática quase sempre afeta as valvas cardíacas do lado esquerdo. É raro o dano direto das valvas direitas, que, em geral, são afetadas como consequência do mau funcionamento das valvas esquerdas. O estreitamento da valva mitral também

pode se desenvolver, com obstrução do fluxo sanguíneo, por fusão das cúspides ou diminuição da sua mobilidade por calcificação.<sup>8</sup> Dilatação do ventrículo esquerdo e IC foram observadas predominantemente em portadores de doença valvar acentuada. Embora a miocardite seja comum em casos de autópsia, a principal causa de dilatação do ventrículo esquerdo e IC parece ser insuficiência mitral grave com ou sem regurgitação aórtica.<sup>9</sup> Os achados eletrocardiográficos podem incluir qualquer grau de bloqueio cardíaco, inclusive a dissociação atrioventricular. A radiografia de tórax pode demonstrar cardiomegalia. A ecocardiografia permite avaliar intensidade da lesão valvar, derrame pericárdico, dilatação ventricular e atrial e disfunção ventricular.<sup>10</sup> Diante do exposto, a febre reumática não parece ser o diagnóstico etiológico mais provável para esta cardiopatia com dilatação e piora rapidamente progressiva. Além disso, os achados clínicos e de imagem do caso atual não são aqueles dessa cardiopatia.

A sarcoidose, outra causa de cardiopatia com dilatação, pode ser aventada no caso atual. Trata-se de desordem granulomatosa, não caseosa, heterogênea e de etiologia desconhecida, que pode envolver qualquer órgão. O envolvimento cardíaco pode ser detectado isoladamente ou pode preceder ou ocorrer concomitantemente com o de outros órgãos (por exemplo, pulmão).<sup>11</sup> As manifestações clínicas da sarcoidose cardíaca dependem da localização e extensão da inflamação granulomatosa. Outras manifestações cardíacas incluem distúrbios de

## Correlação Anatomoclínica

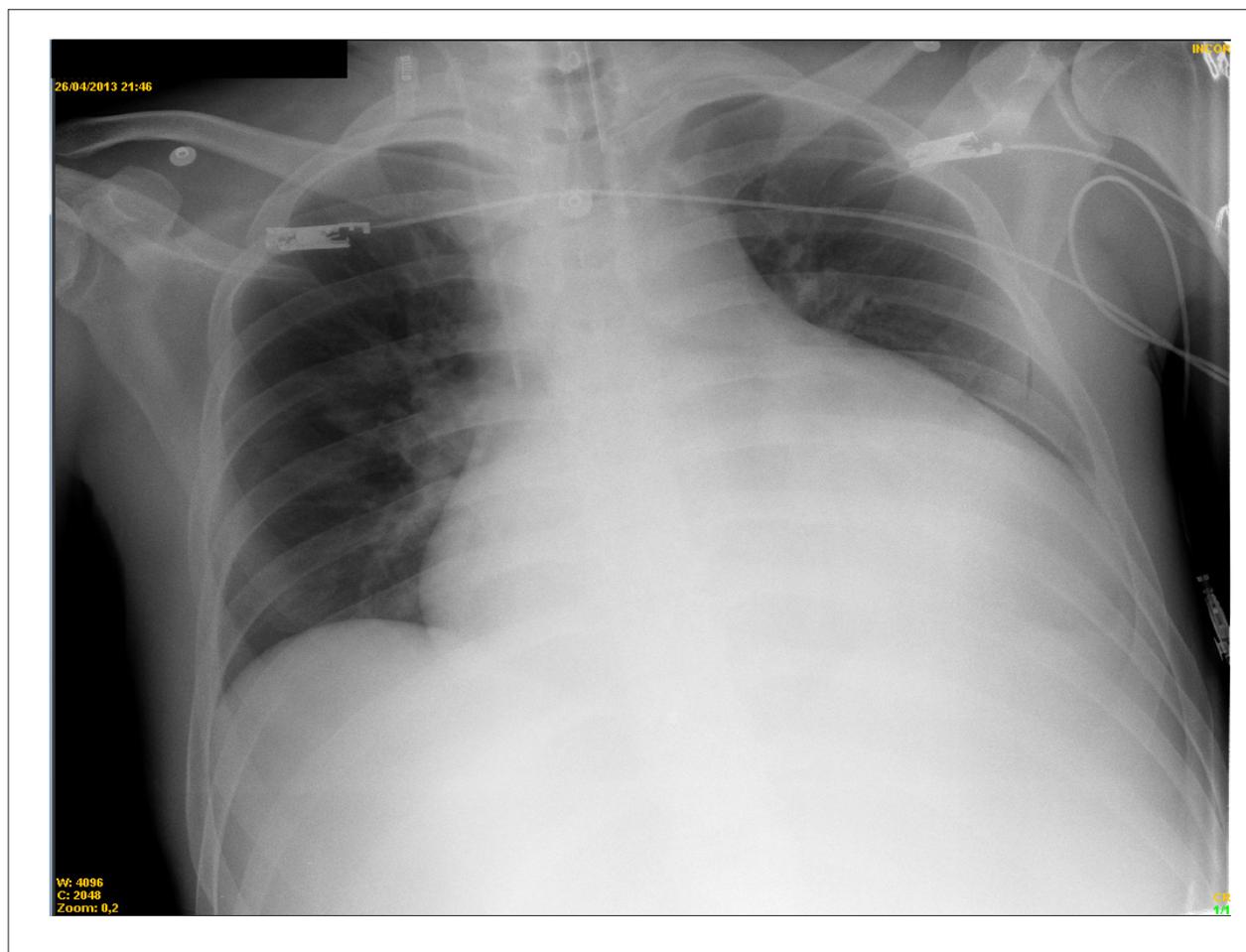


Figura 5 – Radiografia de tórax AP (leito). Cardiomegalia acentuada, campos pulmonares livres.

condução, arritmias ventriculares e supraventriculares, pericardite e disfunção valvular. Além disso, o envolvimento dos músculos papilares pode levar a apresentação com sintomas agudos semelhantes aos da cardiomiopatia hipertrófica com hipertrofia septal assimétrica, causada, contudo, pelo edema, ao invés de hipertrofia de miócitos. Devemos considerar a possibilidade de doença cardíaca por sarcoidose quando confrontados com uma pessoa jovem ou de meia-idade saudável com sintomas cardíacos ou um paciente com sarcoidose conhecida que desenvolva arritmias, doença de condução ou IC. Essa é uma importante etiologia para o caso em questão, que evoluiu com piora rápida e progressiva, arritmia, dilatação ventricular e quadro clínico de IC, sem história familiar de doença genética e com demais exames de investigação para doença cardíaca normal.<sup>12,13</sup>

(Dr. Rogério Silva de Paula e  
Dra. Ivna Lobo Camilo)

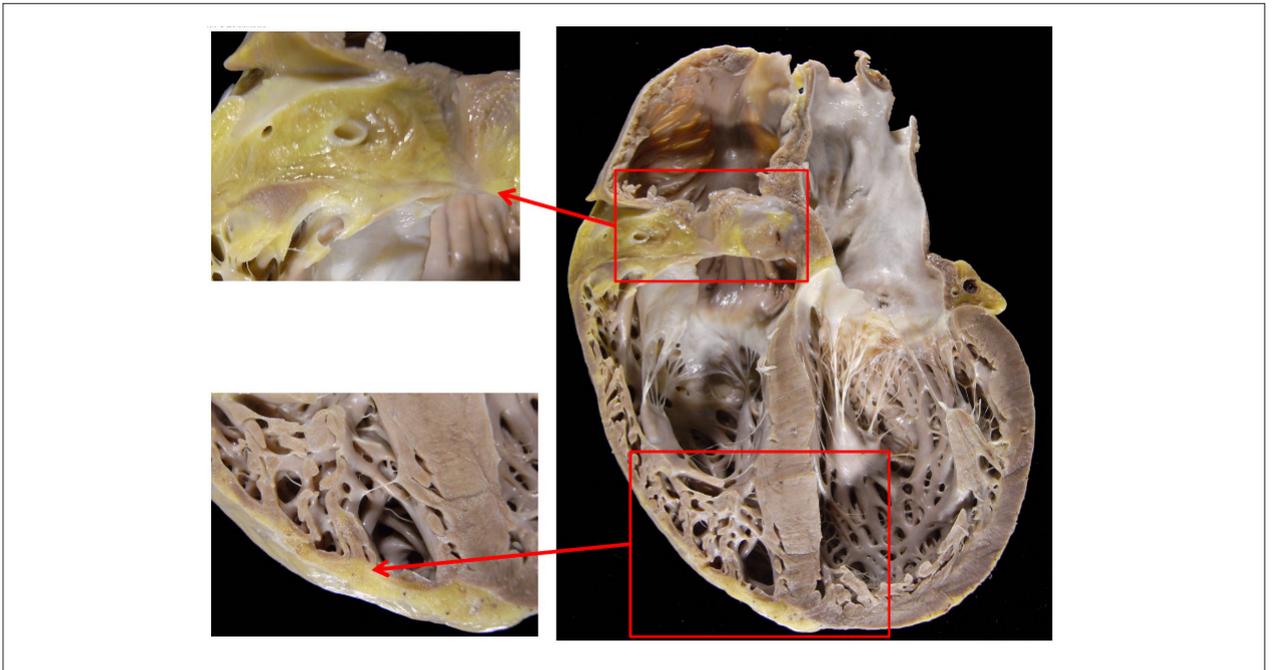
**Hipótese diagnóstica:** Insuficiência cardíaca por cardiopatia por sarcoidose.

(Dr. Rogério Silva de Paula e  
Dra. Ivna Lobo Camilo)

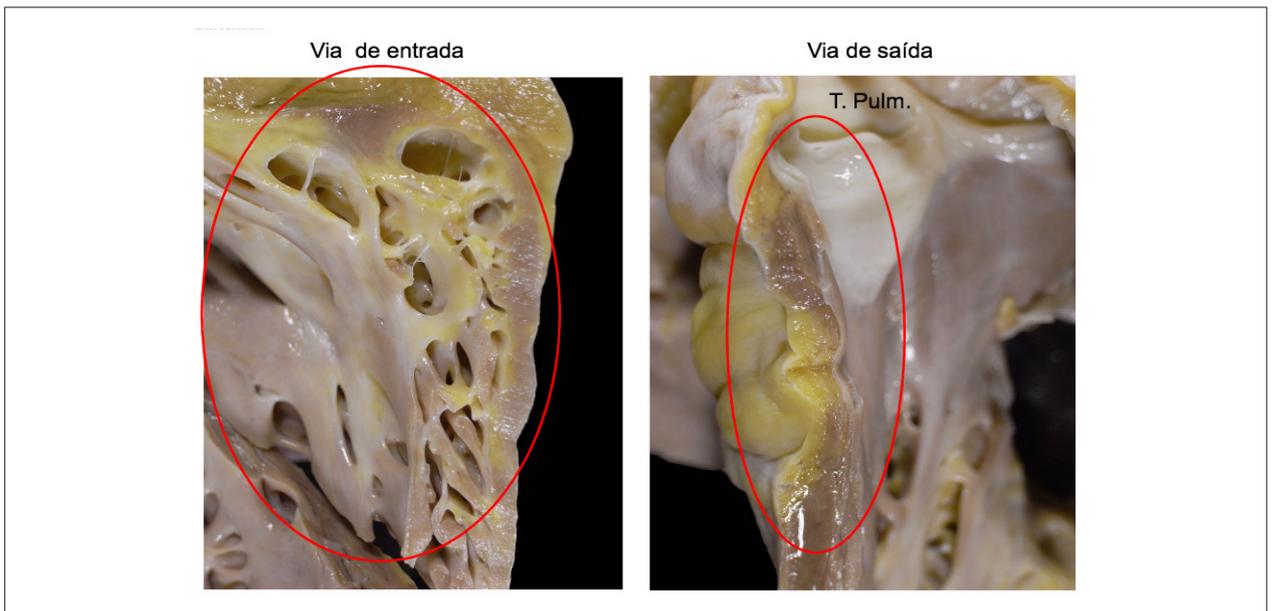
### Necropsia

O coração pesou 680 g e apresentava dilatação das quatro câmaras (Figura 6). A superfície epicárdica era lisa com placas opacas esbranquiçadas esparsas. O corte longitudinal no plano dos ventrículos exibiu difuso afinamento das paredes ventriculares e coloração amarelada devido à substituição adiposa focal do miocárdio ventricular direito, principalmente em via de entrada, ápice, face diafragmática e parede livre do infundíbulo subpulmonar (Figuras 6 e 7). Não havia trombos cavitários. O exame histológico do miocárdio revelou, além da infiltração adiposa no ventrículo direito, fibrose e infiltrado linfo-histiocitário focais, sinais de lesão prévia de cardiomiócitos (Figuras 8 e 9). Havia ainda hipertrofia de cardiomiócitos em todas as paredes ventriculares. Os cortes histológicos do miocárdio septal apresentavam espessamento da parede e artérias musculares às custas de hipertrofia da túnica média (Figura 9B).

O estudo dos demais órgãos revelou sinais de congestão passiva crônica pulmonar e hepática em decorrência da IC congestiva com choque terminal. Havia tromboembolismo em pequenos ramos das bases pulmonares e hemorragia alveolar. Também foram observados ascite serosa (3200 ml)



**Figura 6** - Aspecto macroscópico do coração em corte do tipo quatro câmaras. Observa-se infiltração adiposa expressiva do miocárdio em base e ápice de ventrículo direito, melhor evidenciada nas ampliações (painéis da esquerda). Além disto, nota-se a cardiomegalia global com afilamento das paredes cardíacas e dilatação biventricular.



**Figura 7** - Foto macroscópica do coração em corte longitudinal da via de entrada e de saída do ventrículo direito. Ambas evidenciam substituição focal do miocárdio por de tecido gorduroso e fibrose. T.pulm- tronco pulmonar

e derrame pericárdio (120 ml). Outros sinais de falência cardíaca terminal incluem necrose tubular aguda renal focal, edema de células tubulares renais e edema cerebral.

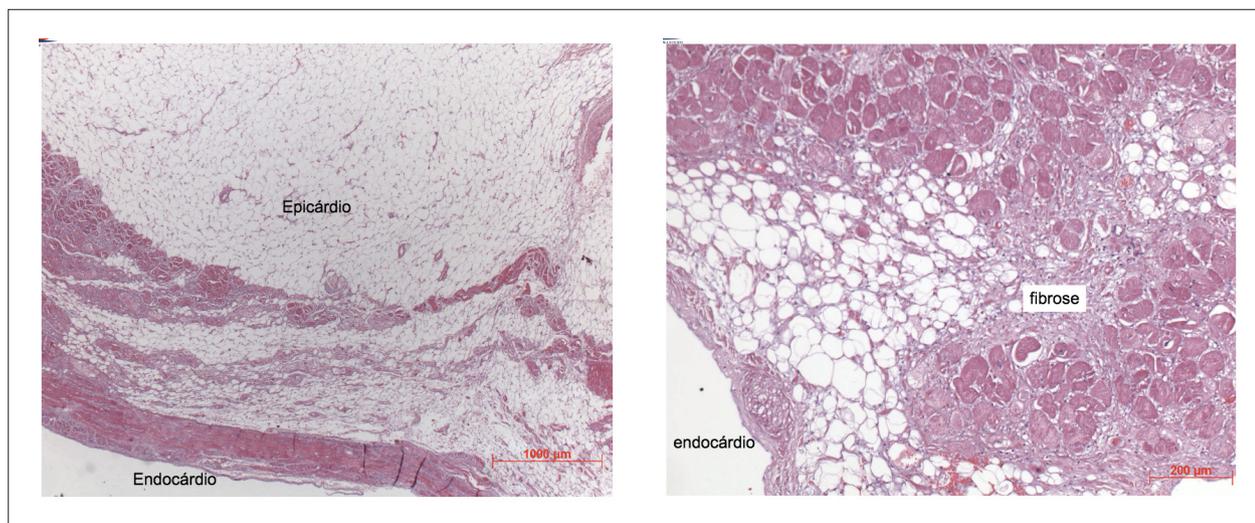
**Diagnósticos anatomopatológicos:** Cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito (displasia arritmogênica

do ventrículo direito). Insuficiência cardíaca congestiva e sinais morfológicos de choque terminal.

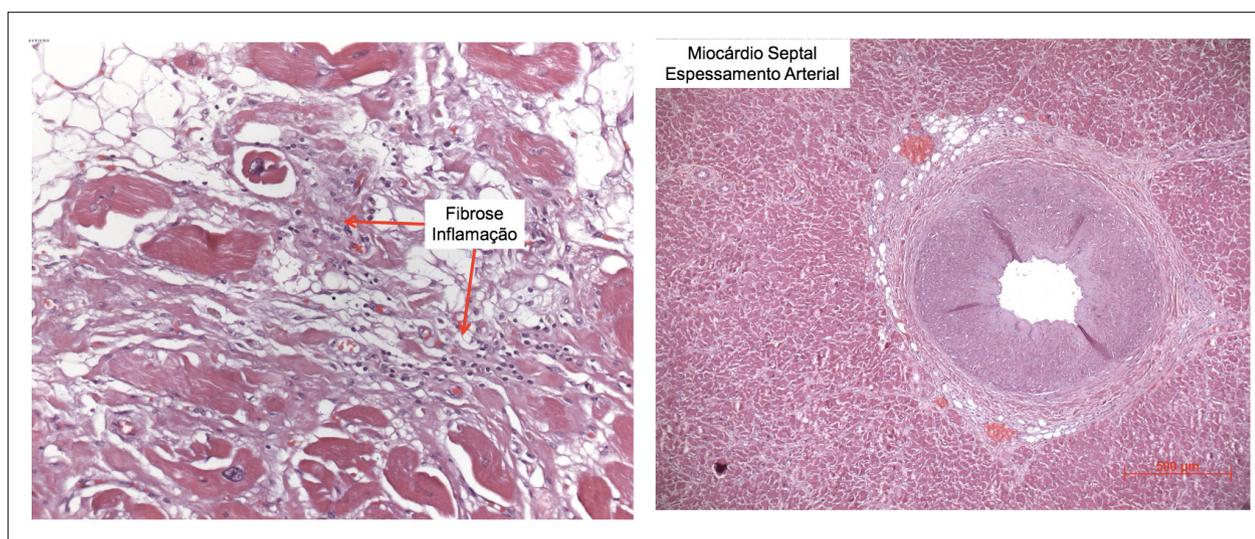
**Causa de óbito:** Choque cardiogênico

(Acadêmica Laís Costa Marques e  
Dra. Vera Demarchi Aiello)

## Correlação Anatomoclínica



**Figura 8** - Fotomicrografias de parede de ventrículo direito. Observa-se no painel da esquerda que há substituição de tecido muscular por tecido fibrótico e gorduroso. No painel da direita, o componente fibrótico é melhor evidenciado. Coloração pela hematoxilina-eosina, aumentos das objetivas respectivamente 2,5X esquerda e 10X direita.



**Figura 9** – Fotomicrografias da parede do ventrículo direito painel da esquerda, e do septo ventricular painel da direita. Nota-se no painel da esquerda infiltrado inflamatório linfo-histiocitário focal e fibrose entre os cardiomiócitos. Além do componente fibrótico, é possível observar tecido gorduroso no canto superior esquerdo da imagem. No painel da direita, evidencia-se espessamento arterial em miocárdio septal às custas de hipertrofia de túnica média. Coloração pela hematoxilina-eosina, aumentos das objetivas respectivamente 20X esquerda e 5X direita.

### Comentários

A entidade descrita inicialmente como “displasia” arritmogênica do ventrículo direito é hoje conhecida como cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito (CAVD), de acordo com o consenso sobre miocardiopatias da Sociedade Europeia de Cardiologia.<sup>14</sup>

O diagnóstico é baseado em critérios maiores e menores, incluindo achados clínicos, eletrofisiológicos, hemodinâmicos e anatomopatológicos.

No caso aqui discutido, esse diagnóstico não foi feito clinicamente. Todavia, do ponto de vista anatomopatológico,

tanto o quadro macro quanto o microscópico são típicos, com infiltração adiposa, além de fibrose e inflamação focais. Em geral, o comprometimento predomina no ventrículo direito, com pouco ou nenhum envolvimento do esquerdo. Além disso, a presença de cardiomegalia global também não é habitual.

É provável que a sobreposição de fenótipos (dilatação global associada à substituição fibrogordurosa do miocárdio) tenha dificultado a determinação do diagnóstico durante a internação do paciente.

Os critérios diagnósticos para CAVD estabelecidos por força-tarefa e publicados em 1994 foram separados em

maiores e menores. Esses critérios incluem a presença de alterações estruturais globais e segmentares do ventrículo direito, alterações histológicas e eletrocardiográficas, arritmias e fatores genéticos. Em 2010, uma revisão desses critérios foi publicada para facilitar o reconhecimento e diagnóstico precoce em familiares dos pacientes.<sup>15</sup> Para o diagnóstico da doença é necessária a associação de dois critérios maiores ou de um critério maior e dois menores ou ainda quatro critérios menores.

No caso aqui discutido, a biópsia endomiocárdica não foi realizada em vida, porém tivemos a comprovação morfológica da doença à necropsia, com o quadro típico de substituição fibrogordurosa segmentar da parede do ventrículo direito e também a presença de artérias espessas no septo ventricular, achado anteriormente descrito nessa doença.<sup>16</sup>

O comprometimento do ventrículo esquerdo na CAVD foi descrito em um estudo de 42 corações provenientes de necropsia ou de receptores de transplante cardíaco. O trabalho revelou que, em cerca de 50%, havia comprometimento macroscópico do ventrículo esquerdo e, em 75%, comprometimento histológico. Além da substituição fibrogordurosa do miocárdio em região sub-epicárdica ou médio-mural, havia dilatação dessa câmara em todos os casos com doença macroscópica, sendo acentuada em um quarto deles.<sup>17</sup>

### Patogênese e genética

Como descrito acima, a CAVD consiste na substituição de miocárdio por tecido fibrogorduroso. A atrofia do miocárdio é progressiva e não está presente ao nascimento. O processo miocárdico é consequência de morte dos cardiomiócitos a partir do nascimento.<sup>18</sup> Estudos de autópsias observaram evidência de apoptose nessa cardiomiopatia.<sup>19</sup> Também em biópsias (in vivo), o mesmo mecanismo foi detectado.<sup>20</sup>

A substituição tecidual ocorre de forma gradativa, do epicárdio em direção ao endocárdio, tornando-se transmural. Como consequência, há um enfraquecimento da parede livre do ventrículo direito, causando dilatação e aneurismas, com localização característica entre as paredes inferior, apical e infundibular, formando o triângulo da displasia.<sup>18</sup>

Além de enfraquecer uma parede, essas alterações, associadas ao fator inflamatório, comprometem a condução elétrica intraventricular com atraso de condução, e repercutem em potenciais tardios, onda épsilon e bloqueio de ramo direito. Como consequência desse distúrbio, uma arritmia ventricular pode se instalar pelo fenômeno de reentrada.<sup>18</sup>

Há duas teorias patogênicas descritas.<sup>21</sup> A primeira é de que a doença teria um componente genético e que o distúrbio de desenvolvimento do miocárdio já se inicia durante o período intrauterino.

Estudos genéticos<sup>22</sup> evidenciaram que há dois tipos de herança para o fenótipo de CAVD. O primeiro tipo compreende herança autossômica dominante com penetrância variável, e o segundo tipo é representado por formas recessivas, porém associadas a doenças de pele. Foram detectados 10 loci genéticos, porém apenas

5 genes com mutações. O primeiro gene encontrado relacionado à CAVD foi na doença de Naxos, uma síndrome recessiva rara relacionada a uma mutação na proteína desmossomal chamada placoglobina. Essa síndrome, porém, foi caracterizada como a variante 2 da CAVD. A primeira forma de mutação autossômica dominante encontrada nessa variante foi no gene que decodifica o receptor cardíaco de rianodina (RyR2). Esse receptor é responsável pela homeostase de cálcio e coordena o mecanismo de excitação-contração dos cardiomiócitos. As mutações refletem-se na alteração do mecanismo de fechamento dos canais de cálcio e assim, uma alta estimulação simpática por estresse emocional ou físico pode causar aumento excessivo de cálcio intracelular, o que acarretará severas arritmias. Além de CAVD, mutações no gene que decodifica RyR2 podem causar outras duas doenças: taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica e taquicardia ventricular polimórfica familiar. A descoberta da variante 2 da CAVD é considerada a chave para a resposta das patogêneses de CAVD. Outra descoberta mais recente pelo grupo de pesquisa liderado por Rampazzo<sup>22</sup> foi, na chamada variante 1 da CAVD, a mutação dos genes que decodificam o TGF-beta3. Essa citocina estimula a proliferação de células mesenquimais. Experimentos *in vitro* mostraram que as mutações desses genes que codificam TGF-beta3 podem causar fibrose miocárdica.

Existe também uma teoria que especula se a CAVD seria consequência de uma infecção prévia (miocardite, pericardite). A teoria leva em consideração uma etiologia viral que poderia ser agravada ou não por uma reação autoimune. A reação autoimune ou viral ajudaria a explicar o fenômeno inflamatório, que não ocorreria apenas devido à apoptose dos cardiomiócitos. Essa última teoria<sup>21</sup> poderia ajudar a explicar o acometimento do ventrículo esquerdo e os distúrbios de ritmo atrial. A suspeita de etiologia viral foi considerada em um estudo<sup>23</sup> em que houve a detecção de genoma viral no miocárdio de alguns pacientes com CAVD. Tal teoria, porém, foi refutada em outro trabalho<sup>24</sup> que defende que os vírus estão presentes de forma inocente, como expectadores ou *bystanders*, e que a degradação tecidual favorece a colonização viral.

A presença de infiltração de gordura não é por si só suficiente para caracterizar a CAVD, pois há corações com certa quantidade de gordura em parede anterior e apical no ventrículo direito e que não apresentam alterações degenerativas em cardiomiócitos. Portanto, para estabelecer o diagnóstico dessa doença é necessário observar o padrão de substituição de tecido fibrótico associado à degeneração do miocárdio.<sup>18</sup>

Embora clinicamente se reconheça a CAVD como causa de morte súbita cardíaca em jovens<sup>25</sup> durante exercício físico, existe um subgrupo onde, como no paciente que aqui descrevemos, há falência biventricular com evolução desfavorável e indicação para transplante cardíaco.

A ressonância nuclear magnética cardíaca é uma ferramenta útil no reconhecimento morfológico da doença e até no estabelecimento de prognóstico.<sup>26</sup> (Acadêmica Laís Costa Marques e Dra. Vera Demarchi Aiello)

### Referências

1. World Health Organization. (WHO). Rheumatic fever and rheumatic heart disease: report of a WHO expert Panel. Geneva; 2001. (Technical Report Series nº 764).
2. Jefferies JL, Towbin JA. Dilated cardiomyopathy. *Lancet*. 2010;375(9716):752-62.
3. Bocchi EA. Heart Failure in South America. *Curr Cardiol Rev*. 2013;9(2):147-56.
4. Chan BT, Abu Osman NA, Lim E, Chee KH, Abdul Aziz YF, Abed AA, et al. Sensitivity analysis of left ventricle with dilated cardiomyopathy in fluid structure simulation. *PLoS One*. 2013;8(6):e67097.
5. Jiao R, Liu Y, Yang WJ, Zhu XY, Li J, Tang QZ. Effects of stem cell therapy on dilated cardiomyopathy. *Saudi Med J* 2014;35(12):1463-8.
6. Weigner M, Morgan JP. Causes of dilated cardiomyopathy. UptoDate, 2016. [Internet]. [Accessed in 2016 DEc 20]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/causes-of-dilated-cardiomyopathy>
7. Reményi B, Wilson N, Steer A, Ferreira B, Kado J, Kumar K, et al. World Heart Federation criteria for echocardiographic diagnosis of rheumatic heart disease – an evidence-based guideline. *Nat Rev Cardiol*. 2012;9(5):297-309.
8. Mirabel M, Narayanan K, Jouven X, Marijon E. Cardiology patient page. Prevention of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Circulation*. 2014;130(5):e35-7.
9. Tibazarwa KB, Volmink JA, Mayosi BM. Incidence of acute rheumatic fever in the world: a systematic review of population-based studies. *Heart*. 2008;94(12):1534-40.
10. Xavier JL Jr, Matos Soeiro Ad, Lopes AS, Spina GS, Serrano CV Jr, Oliveira MT Jr. Clinically manifested myocarditis in acute rheumatic fever. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(2):e17-20.
11. Schulte W, Kirsten D, Drent M, Costabel U. Cardiac involvement in sarcoidosis. *Eur Respir Mon*. 2005;32:130-49.
12. Youssef G, Beanlands RS, Birnie DH, Nery PB. Cardiac sarcoidosis: applications of imaging in diagnosis and directing treatment. *Heart*. 2011;97:2078-87.
13. McKenna WJ. Cardiac sarcoidosis. [Internet]. [Accessed in 2016 DEc 15]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/cardiac-sarcoidosis>
14. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2008;29(2):270-6.
15. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J*. 2010;31(7):806-14.
16. Gutierrez PS, Ferreira SM, Lopes EA, Ebaid M. Intramural coronary vessels in partial absence of the myocardium of the right ventricle. *Am J Cardiol*. 1989;63(15):1152-4.
17. Corrado D, Basso C, Thiene G, McKenna WJ, Davies MJ, Fontaliran F, et al. Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(6):1512-20.
18. Thiene G, Corrado D, Basso C. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/ dysplasia. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:45.
19. Mallat Z, Tedgui A, Fontaliran F, Frank R, Durigon M, Fontaine G. Evidence of apoptosis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *N Engl J Med*. 1996;335(16):1190-6.
20. Valente M, Calabrese F, Thiene G, Angelini A, Basso C, Nava A, et al. In vivo evidence of apoptosis in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Pathol*. 1998;152(2):479-84.
21. Elias J, Tonet J, Frank R, Fontaine G. [Arrhythmogenic right ventricular dysplasia]. *Arq Bras Cardiol*. 1998;70(6):449-56.
22. Rampazzo A. Genetic bases of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart Int*. 2006;2(1):17.
23. Bowles NE, Ni J, Marcus F, Towbin JA. The detection of cardiotropic viruses in the myocardium of patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/ cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(5):892-5.
24. Calabrese F, Basso C, Carturan E, Valente M, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: is there a role for viruses? *Cardiovasc Pathol*. 2006;15(1):11-7
25. Thiene G, Nava A, Corrado D, Rossi L, Pennelli N. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med* 1988;318(3):129-33.
26. Castaños Gutiérrez SL, Kamel IR, Zimmerman SL. Current concepts on diagnosis and prognosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/ dysplasia. *J Thorac Imaging*. 2016;31(6):324-35.



www.cardiol.br

# Publicações científicas em ambiente eletrônico

Disponíveis em aplicativos para Tablets, Smartphones e em PDF no site.



Conteúdo científico a qualquer hora, em qualquer lugar.

## Rara Associação de Duas Causas Genéticas de Morte Súbita em Jovem Sobrevivente

*Rare Association of two Genetic Causes of Sudden Death in a Young Survivor*

Dulce Brito,<sup>1</sup> Andreia Magalhães,<sup>1</sup> Nuno Cortez-Dias,<sup>1</sup> Gabriel Miltenberger-Miltenyi<sup>2</sup>

Serviço de Cardiologia - Hospital Universitário de Santa Maria, Centro Cardiovascular da Universidade de Lisboa (CCUL),<sup>1</sup> Instituto de Medicina Molecular (IMM) - Faculdade de Medicina de Lisboa,<sup>2</sup> Portugal

### Introdução

A morte súbita cardíaca (MSC) no jovem tem como causa frequente doenças cardíacas genéticas, nomeadamente canalopatia e cardiomiopatia.<sup>1</sup> Assim sendo, os testes genéticos podem ser essenciais no acompanhamento dos sobreviventes. Atualmente, os diagnósticos genéticos podem incluir a análise paralela de diversos genes relacionados à MSC, mais comumente aqueles associados à canalopatia e à cardiomiopatia hipertrófica (CMH).

O presente relato apresenta o caso de um jovem sobrevivente de MSC, indivíduo duplo-heterozigoto para as mutações nos genes *SCN5A* e *MYBPC3*, ilustrando a complexidade das associações genótipo-fenótipo e as dificuldades das decisões relacionadas às intervenções terapêuticas nas cardiopatias genéticas.

### Relato de Caso

Um jovem saudável de 19 anos de idade sofreu MSC enquanto jogava futebol. Foi feita a reanimação cardiopulmonar pela namorada, estudante de medicina, até a chegada da ambulância. Foi documentada taquicardia ventricular polimórfica degenerando para fibrilação ventricular (Figura 1A), com a desfibrilação realizada com sucesso (Figura 1B). Em internação subsequente, o eletrocardiograma (ECG) detectou ritmo sinusal (95 bpm), com intervalo PR de 0,26-0,28 seg. e intervalo QTc de 0,45 seg. (Figura 1C). O estudo ecocardiográfico (eco) foi normal, sendo excluídas as causas reversíveis de MSC, como iônica, infecciosa e tóxica. O paciente apresentou um exame clínico normal e nenhum histórico pessoal de enfermidade grave, e não tomava medicação. Não havia histórico familiar de doença cardíaca ou morte súbita. A radiografia de tórax, a ressonância magnética cardíaca, o teste ergométrico (esteira) e a angiografia coronária tiveram resultados normais.

### Palavras-chave

Morte Súbita Cardíaca; Cardiomiopatia Hipertrófica Familiar; Adolescente; Síndrome de Brugada.

#### Correspondência: Dulce Brito •

Cardiology Department - Hospital Universitário de Santa Maria, CHLN, E.P.E., Faculdade de Medicina de Lisboa

Av. Prof. Egas Moniz. Postal Code 1649-035, Lisboa, Portugal.

E-mail: dulcebrito59@gmail.com

Artigo recebido em 25/08/15, revisado em 12/10/15, aceito em 01/03/16.

DOI: 10.5935/abc.20170016

O estudo eletrofisiológico (EEF) apresentou um intervalo HV prolongado (80 ms) e a estimulação ventricular (ciclo de 600 ms – 250-220-220 no ápice do ventrículo direito) induziu taquicardia ventricular polimórfica sem pulso (interrompida com sucesso por cardioversão externa). Foi prorrogado o teste provocativo para a Síndrome de Brugada (SBr).

Após consentimento livre e esclarecido por escrito, foi realizada triagem genética em um grupo de nove genes: *MYBPC3*, *MYH7*, *MYL2*, *SCN5A*, *TNNI3*, *TNNT2*, *KCNQ1*, *KCNH2* e *LQT5*. Todas as regiões de codificação foram testadas por PCR e sequenciamento direto. Identificou-se a mutação c.3622G>T; p.Glu1208\* no gene *SCN5A* (NM\_198056.2), já descrita na Síndrome de Brugada. Ademais, detectou-se outra variante de sequência, c.446C>A; p.Ala149Asp, no gene *MYBPC3* (NM\_000256.3) (Figura 2B). Esta alteração foi relatada como uma rara variação genética no sarcômero em um único caso do coorte dos descendentes do Estudo de Framingham, incluindo 1.637 indivíduos sem parentesco.<sup>2</sup> Embora o único indivíduo não tenha mostrado alteração da espessura da parede do ventrículo esquerdo, somente foi medido um segmento da parede, sem outras informações detalhadas e, portanto, não se pode descartar CMH. Além disso, não foram apresentadas informações quanto à possibilidade de que o caso índice da família também estaria portando esta variante de sequência no *MYBPC3*.

A mutação p.Ala149Asp no *MYBPC3* afeta um aminoácido conservado evolutivamente e estava ausente nas 100 amostras de controle portuguesas pareadas por idade. Em relação aos diversos programas de predição “in silico” de mutações, o PolyPhen2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>) previu esta alteração como possivelmente prejudicial, com score de 0,65 (sensibilidade: 0,87, especificidade: 0,91). O programa SNPs&Go (<http://snps.biofold.org/snps-and-go/snps-and-go.html>) previu esta variante como estando associada a patologia (0,696).

Análises subsequentes da família mostraram que o pai do paciente era portador de mutações nos genes *SCN5A* e *MYBPC3* (Figura 2A), sendo submetido a EEF com teste provocativo com flecainida. O teste apresentou resultados negativos. A irmã deste paciente referenciado era portadora somente da mutação no gene *SCN5A*. Devido à pouca idade, optou-se por não executar testes provocativos ou EEF.

Foi implementado um desfibrilador cardioversor no paciente referenciado. Os testes farmacológicos provocativos foram sistematicamente recusados pelo paciente em momento posterior. Os ECGs em série durante a internação mostraram padrões normais, exceto quanto a um leve prolongamento do intervalo PR que persistiu também durante o acompanhamento ambulatorial. A triagem familiar (pais e irmã) revelou exame clínico, ECG e estudo ecocardiográficos normais.



**Figura 1** – A: Taquicardia ventricular polimórfica degenerando para fibrilação ventricular (faixas de ritmo em sequência); B: Faixa de ritmo após desfibrilação; C: ECG na internação (intervalo PR: 0,26-0,28 seg; QTc: 0,45 seg).

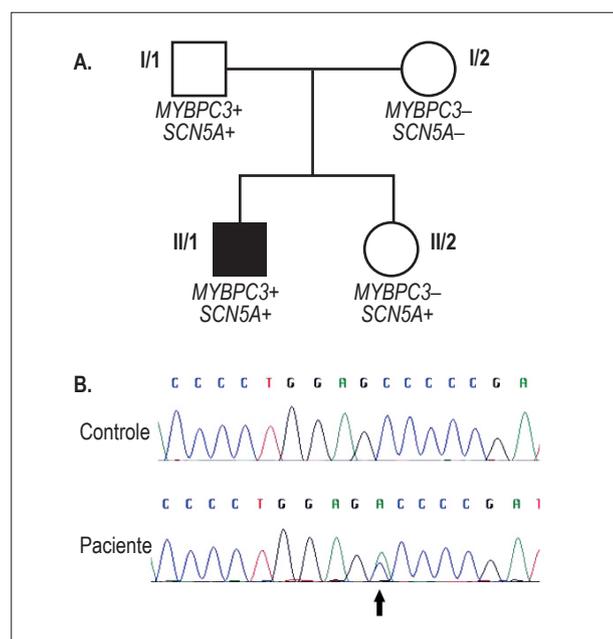
## Discussão

No paciente do presente relato, o prolongamento persistente do intervalo PR nos ECGs em série, que se explica pelo intervalo H-V prolongado durante o EEF, a indução de taquicardia ventricular polimórfica constante durante o EEF (que teve de ser interrompida por cardioversor-desfibrilador externo) e a identificação de uma mutação patogênica *non-sense* no gene *SCN5A* (já descrita como causa de significativa redução nas correntes de sódio – INa)<sup>3</sup> favorecem o diagnóstico de canalopatia com perda de função dos canais de sódio, como a Síndrome de Brugada ou distúrbio de condução cardíaca progressiva. Essas condições genéticas

podem se sobrepor e coexistir na mesma família e, ainda, no mesmo indivíduo, sugerindo-se que elas podem, de fato, representar aspectos distintos da mesma doença e não entidades patológicas separadas. No entanto, sem indícios de Síndrome de Brugada no ECG e com a recusa do paciente em realizar teste provocativo, não se confirmou um diagnóstico claro de SBr.<sup>4</sup>

A penetrância e a expressividade são altamente variáveis nessas doenças e ainda não está claramente estabelecida a relação causal das mutações no *SCN5A* na Síndrome de Brugada. O pai do paciente era saudável, embora com a mesma mutação, com o teste para SBr apresentando

## Relato de Caso



**Figura 2** – A: Genealogia da família. MYBPC3+: portando a mutação no MYBPC3, SCN5A+: portando a mutação no SCN5A; B: mutação no MYBPC3 p.Ala149Asp. Faixa superior: indivíduo saudável; faixa inferior: paciente referenciado.

resultado negativo. A irmã mais nova do paciente também tinha um fenótipo normal, mas não foram realizados testes invasivos. Ademais, tanto o paciente quanto o pai são portadores de uma mutação non-sense no gene *MYBPC3*, um gene mutado comum em CMH, e uma doença autossômica dominante hereditária que pode causar arritmias ventriculares e MSC, sobretudo nos mais jovens. A mutação identificada corroborou a probabilidade de patogenicidade. Nos portadores de CMH com mutação genética, o fenótipo

pode se desenvolver ao longo da vida, particularmente com mutações no gene *MYBPC3*. E uma vez acionado o “gatilho”, como o exercício físico extenuante no caso do paciente em questão, a morte súbita pode ser a primeira manifestação da doença. Este é o primeiro relato conhecido sobre mutações duplas nos genes *SCN5A* e *MYBPC3*.

As ferramentas e os protocolos genéticos estão em rápida evolução.<sup>5</sup> A nova era dos testes genéticos, com a fácil possibilidade de triagem de uma grande quantidade de genes, como o *next generation sequencing*, está aumentando consideravelmente as perspectivas de diagnóstico genético em cardiomiopatias hereditárias de forma rápida e acessível. Contudo, há também um aumento na complexidade da interpretação, especialmente no contexto de um fenótipo incompleto ou ausente, exigindo ponderação nas decisões clínicas.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Brito D; Obtenção de dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Brito D, Magalhães A, Cortez-Dias N, Miltenberger-Miltenyi G; Análise e interpretação dos dados: Brito D, Cortez-Dias N, Miltenberger-Miltenyi G; Redação do manuscrito: Brito D, Miltenberger-Miltenyi G.

### Potencial conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação acadêmica

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

## Referências

1. Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS, Tierney DM, Mueller FO. Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980-2006. *Circulation*. 2009;119(8):1085-92.
2. Bick AG, Flannick J, Ito K, Cheng S, Vasan RS, Parfenov MG, et al. Burden of rare sarcomere gene variants in the Framingham and Jackson Heart Study cohorts. *Am J Hum Genet*. 2012;91(3):513-9.
3. Meregalli PG, Tan HL, Probst V, Koopmann TT, Tanck MW, Bhuiyan ZA, et al. Type of SCN5A mutation determines clinical severity and degree of conduction slowing in loss-of-function sodium channelopathies. *Heart Rhythm*. 2009;6(3):341-8.
4. Berne P, Brugada J. Brugada syndrome 2012. *Circ J*. 2012;76(3):1563-71.
5. Faïta F, Vecoli C, Foffa I, Andreassi MG. Next generation sequencing in cardiovascular diseases. *World J Cardiol*. 2012;4(10):288-95.

## Disfagia Causada por Arco Aórtico Direito e Artéria Lusória

*Dysphagia Caused by Right-Sided Aortic Arch and Lusorian Artery*

*Julio Gil, Bruno Marmelo, Davide Moreira, Luís Ferreira dos Santos, José Costa Cabral*

*Serviço de Cardiologia, Centro Hospitalar Tondela Viseu*

Doente do sexo masculino, 75 anos, com quadro arrastado de tosse. Fez Radiografia do tórax que demonstra opacificação paratraqueal direita. Fez TC Torácica (Figura 1 e Vídeo 1) para melhor caracterização que mostrou a denominada Anomalia Vascular de Neuhauser com arco aórtico direito e artéria lusória, correspondendo à imagem descrita na radiografia.

A artéria lusória, também conhecida como artéria subclávia direita aberrante, é uma variante anatômica na qual o tronco braquicefálico está ausente, resultando na presença de 4 artérias com origem no arco aórtico: as artérias carótidas comuns direita e esquerda e subclávias direita e esquerda. A prevalência da artéria lusória varia de 0,16 a 0,8%, dependendo do país. A anomalia é clinicamente assintomática em mais de 90% dos casos, sendo que a presença de sintomas é mais frequente em idades avançadas em provável relação com fenômenos ateroscleróticos. Os sintomas mais frequentes são: disfagia, dispneia, dor retroesternal, tosse e perda ponderal. A artéria lusória coexiste com o arco aórtico direito em 9,2% dos casos.



Figura 1 – Anomalia vascular de Neuhauser.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados e Análise e interpretação dos dados: Gil J, Marmelo B, Moreira D; Redação do manuscrito: Gil J; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Moreira D, Santos LF, Cabral JC.

### Palavras-chave

Transtornos de Deglutição / complicações; Aorta Torácica; Tosse; Síndrome Artéria Subclavia.

#### Correspondência: Julio Gil •

Av. Rei D Duarte, lote 12, 3º Dto. 3500-643, Viseu

E-mail: juliogilpereira@gmail.com, remolh@hotmail.com

Artigo recebido em 16/09/16, revisado em 13/10/16, aceito em 13/10/16

DOI: 10.5935/abc.20160203

### Potencial conflito de interesse

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.

## Imagem



**Vídeo 1** – Acesse o vídeo aqui: <http://www.arquivosonline.com.br/2017/10802/video.asp>

## Fibrinogênio e Aterosclerose

### *Fibrinogen and Atherosclerosis*

*Levent Cerit*

Near East University – Nicosia – Chipre

#### **Ao Editor,**

Li, com grande interesse, o artigo intitulado “Marcadores Precoces de Doença Aterosclerótica em Indivíduos com Excesso de Peso e Dislipidemia”, de Menti et al.,<sup>1</sup> recentemente publicado nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia 2016;106:457-63. Os investigadores relataram que o fibrinogênio está associado a aterosclerose subclínica em indivíduos com excesso de peso.

Vários estudos mostraram que níveis aumentados de fibrinogênio sérico estão fortemente associados a doença arterial coronariana.<sup>2,3</sup> Altos níveis de fibrinogênio podem contribuir para doenças vasculares através do aumento da viscosidade sanguínea, do estímulo à formação de fibrina, ou do aumento da interação plaqueta-plaqueta.<sup>2,3</sup>

Catena et al.<sup>4</sup> relataram que o nível de homocisteína plasmática (Hcy) estava diretamente correlacionado à idade, circunferência abdominal e aos níveis de glicemia de jejum,

triglicérides, ácido úrico e fibrinogênio, e inversamente correlacionado ao *clearance* de creatinina e aos níveis de colesterol lipoproteína de alta densidade, vitamina B12 e folato. A baixa concentração de vitamina B12 e a hiperhomocisteinemia são comuns e podem afetar o nível de fibrinogênio sérico.

A deficiência de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] com risco aumentado de doença cardiovascular e tromboembolismo venoso pode estar associada a respostas hemostáticas e inflamatórias adversas. Blondon et al.<sup>5</sup> relataram que baixos níveis de 25(OH)D sérica estavam transversalmente associados a altos níveis de interleucina-6, homocisteína, inibidor da via do fator tecidual e inibidor-1 do ativador do plasminogênio.

Em vista desses achados, pode ser útil avaliar os níveis séricos de vitamina B12, Hcy e [25(OH)D] devido à sua íntima associação com o nível de fibrinogênio.

### **Palavras-chave**

Fibrinogênio; Doença Arterial Coronariana; Obesidade; Dislipidemias.

#### **Correspondência: Levent Cerit •**

Near East University, 07100, Nicosia – Chipre

E-mail: drcerit@hotmail.com, drcerit@yahoo.com

Artigo recebido em 06/06/16, revisado em 16/06/16, aceito em 06/09/16

**DOI:** 10.5935/abc.20170017

### **Referências**

1. Menti E, Zaffari D, Galarraga T, Lessa JR, Pontin B, Pellanda LC, et al. Early markers of atherosclerotic disease in individuals with excess weight and dyslipidemia. *Arq Bras Cardiol.* 2016;106(6):457-63.
2. Folsom AR, Wu KK, Rosamond WD, Sharrett AR, Chambless LE. Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation.* 1997;96(4):1102-8.
3. Heinrich J, Balleisen L, Schulte H, Assmann G, Loo J. Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk: results from the PROCAM study in healthy men. *Arterioscler Thromb.* 1994;14(1):54-9. Erratum in: *Arterioscler Thromb.* 1994;14(8):1392.
4. Catena C, Colussi G, Nait F, Capobianco F, Sechi LA. Elevated homocysteine levels are associated with the metabolic syndrome and cardiovascular events in hypertensive patients. *Am J Hypertens.* 2015;28(7):943-50.
5. Blondon M, Cushman M, Jenny N, Michos ED, Smith NL, Kestenbaum B, de Boer IH. Associations of serum 25-hydroxyvitamin D with hemostatic and inflammatory biomarkers in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(6):2348-57.

### Carta-resposta

Ficamos honrados pelo interesse demonstrado pelo nosso artigo intitulado “Marcadores Precoces de Doença Aterosclerótica em Indivíduos com Excesso de Peso e Dislipidemia” publicado nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia.

A observação de níveis elevados de fibrinogênio em paciente com doença aterosclerótica produziu um grande volume de evidências clínicas nas últimas décadas, sendo considerado um marcador de risco para eventos cardiovasculares. Sabe-se, ainda, que níveis elevados de fibrinogênio podem promover doença aterosclerótica por aumentar a viscosidade sanguínea, estimular a formação de fibrina e aumentar a agregação plaquetária. Em um status inflamatório, como o que ocorre em indivíduos com excesso de peso, a maior produção hepática de fibrinogênio regulada pelas citocinas inflamatórias pode ser um importante elo na evolução da doença aterosclerótica em seus diferentes estágios subclínicos e clínicos. O nosso estudo contou com uma pequena amostra dessa população de indivíduos, mas foi o suficiente para trazer à luz essa associação.<sup>1</sup>

Quanto à avaliação dos níveis séricos de vitamina B12 e vitamina D, em um pequeno estudo recente, Baser et al.<sup>2</sup> observaram a associação entre a deficiência de vitamina D

com níveis elevados de fibrinogênio e marcadores séricos pró-oxidantes. A deficiência de vitamina B12, pela indução da hiperhomocisteinemia, também possui um papel no desenvolvimento da doença cardiovascular. Cada aumento de 5  $\mu\text{mol/L}$  acima de 10  $\mu\text{mol/L}$  nos níveis séricos de homocisteína está associado com uma elevação de 20% nos riscos de problemas circulatórios.<sup>3</sup>

Embora não tenha sido contemplada em nosso estudo, a avaliação das alterações da função endotelial em pacientes com deficiência de vitamina B12 e vitamina D é um campo promissor de pesquisas. Em um pequeno estudo que avaliou a função endotelial através da dilatação da artéria braquial mediada pelo fluxo em pacientes com deficiência de vitamina B12, observou-se acréscimo da dilatação após adequada reposição de vitamina B12.<sup>4</sup> O mesmo foi observado em uma amostra de indivíduos em hemodiálise após a reposição de vitamina D.<sup>5</sup>

Agradecemos as colocações do Dr. Cerit e sentimo-nos satisfeitos em promover discussão nessa área tão importante da cardiologia clínica, que tem sido frequente preocupação na prática diária, em vista da crescente incidência de obesidade em nossa sociedade.

**Eduardo Menti**

### Referências

1. Menti E, Zaffari D, Galarraga T, Lessa JR, Pontin B, Pellanda LC, et al. Early markers of atherosclerotic disease in individuals with excess weight and dyslipidemia. *Arq Bras Cardiol.* 2016;106(6):457-63.
2. Baser H, Can U, Baser S, Hidayetoglu BT, Aslan U, Buyuktorun I, et al. Serum total oxidant/anti-oxidant status, ischemia-modified albumin and oxidized-low density lipoprotein levels in patients with vitamin D deficiency. *Arch Endocrinol Metab.* 2015;59(4):318-24.
3. Pawlak R. Is vitamin B12 deficiency a risk factor for cardiovascular disease in vegetarians? *Am J Prev Med.* 2015;48(6):e11-26.
4. Kwok T, Chook P, Qiao M, Tam L, Poon YK, Ahuja AT, et al. Vitamin B-12 supplementation improves arterial function in vegetarians with subnormal vitamin B-12 status. *J Nutr Health Aging.* 2012;16(6):569-73.
5. Karakas Y, Sahin G, Urfali FE, Bal C, Degirmenci NA, Sirmagul B. Effect of vitamin D supplementation on endothelial dysfunction in hemodialysis patients. *Hemodial Int.* 2016 Jun 29. [Epub ahead of print].

## Calendário

### **ACC Scientific Sessions**

17 a 19 de março de 2017  
Washington/DC (USA)  
<https://accscientificsession.acc.org/>

### **X Congresso Norterio-grandense de Cardiologia**

7 a 8 de abril de 2017  
Natal (RN)  
<http://www.sbcarn.org.br/congressosbc2017/>

### **VIII Congresso Piauiense de Cardiologia**

27 a 29 de abril de 2017  
Teresina (PI)  
<http://sociedades.cardiol.br/pi/>

### **34º Congresso de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro – SOCERJ**

3 a 5 de maio de 2017  
Rio de Janeiro (RJ)  
<http://socerj.org.br/>

### **29º Congresso de Cardiologia do Estado da Bahia**

10 a 13 de maio de 2017  
Salvador (BA)  
<http://sociedades.cardiol.br/ba/>

### **XXXVII Congresso Norte Nordeste de Cardiologia**

12º Congresso Alagoano de Cardiologia  
8 a 10 de junho 2017  
Maceió (AL)  
<http://sociedades.cardiol.br/nn/>

### **XXXVIII Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo – SOCESP**

15 a 17 de junho de 2017  
São Paulo (SP)  
<http://socesp2017.com.br/>

### **XXII Congresso Paraibano de Cardiologia**

30 de junho a 1 de julho de 2017  
Campina Grande (PB)  
<http://sociedades.cardiol.br/pb/>

### **XLIV Congresso Paranaense de Cardiologia**

28 e 29 de julho de 2017  
Curitiba (PR)  
<http://congresso.prcardio.org/>

### **XXIX Congresso da Sociedade Brasileira de Cardiologia do Espírito Santo**

17 a 19 de agosto de 2017  
Domingos Martins (ES)  
<http://sociedades.cardiol.br/es/>

### **Cardio Pernambuco - 26º Congresso Pernambucano de Cardiologia**

Simpósio de Cardiopediatria Fernanda Wanderley  
I Congresso Acadêmico de Cardiologia  
17 a 19 de agosto de 2017  
Porto de Galinhas (PE)  
<http://sociedades.cardiol.br/pe/2010/>

### **ESC Congress**

26 a 30 de agosto de 2017  
Barcelona (Espanha)  
<https://www.escardio.org/Congresses-&-Events/ESC-Congress>

### **4th World Summit on Echocardiography**

**7º Congresso Brasileiro de Imagem Cardiovascular**  
5 a 7 de outubro de 2017  
Rio de Janeiro (RJ)  
<http://departamentos.cardiol.br/dic/>

### **XIII Congresso Sergipano de Cardiologia**

19 a 21 de outubro de 2017  
Aracaju (SE)  
<http://sociedades.cardiol.br/sbc-se/>

### **72º Congresso Brasileiro de Cardiologia**

3 a 5 de novembro de 2017  
São Paulo (SP)  
<http://www.cardiol.br/>

### **AHA Scientific Sessions**

11 a 15 de novembro de 2017  
Anaheim (USA)  
[http://professional.heart.org/professional/EducationMeetings/MeetingsLiveCME/ScientificSessions/UCM\\_316900\\_Scientific-Sessions.jsp](http://professional.heart.org/professional/EducationMeetings/MeetingsLiveCME/ScientificSessions/UCM_316900_Scientific-Sessions.jsp)

Vol. 108, Nº 3, Março 2017

## Hipertensão Arterial

### Efeitos e Mecanismos da Denervação Simpática Renal por Radiofrequência na Anti-Hipertensão em Cães

Wei Chen, Xiaohong Tang, Xiaofang Yang, Chunyan Weng, Kan Yang, Juan Wen, Hong Liu, Yang Wu

## Relato de caso

### Marca-passo Miniaturizado sem Eletrodo em um paciente com Dupla Prótese Mecânica

Marta Pachón, Alberto Puchol, Finn Akerström, Andrés Sánchez-Pérez, Miguel A. Arias

## Imagem

### Paciente com Mixoma Atrial e Sinais de Obstrução de Via de Saída de Ventrículo Esquerdo

Antonio Fernando Diniz Freire, Alexandre Anderson de Sousa Soares, Tatiana de Carvalho Andreucci Torres Leal, Mucio Tavares de Oliveira Junior, Alexandre de Matos Soeiro



# Universidade Corporativa SBC

Projetos de Educação Continuada a distância com a qualidade da Sociedade Brasileira de Cardiologia!



Cursos de atualização em Cardiologia e áreas multidisciplinares



Palestras e Cursos gratuitos



Periódicos Internacionais



Congresso SBC Virtual



Palestras SBC On Demand



Pesquisas às Publicações e Diretrizes da SBC

E muito mais!

Acesse já o site e comece hoje mesmo a se atualizar:

[www.cardiol.br/universidade](http://www.cardiol.br/universidade)





Um programa de descontos na aquisição de produtos ou serviços em diferentes segmentos.

Conheça os nossos parceiros e comece a usufruir de mais um benefício para os associados.

Cartão  
SBC Clube:  
sua nova  
identidade!



**Associado SBC**

Nome do associado SBC: Seu Nome  
Filiação: 212351354  
Email: seuemail@cardiol.br

Email: seuemail@cardiol.br

Filiação: 212351354  
Nome do associado SBC: Seu Nome

Acesse já!  
[cardiol.br/sbc-clube](http://cardiol.br/sbc-clube)

