

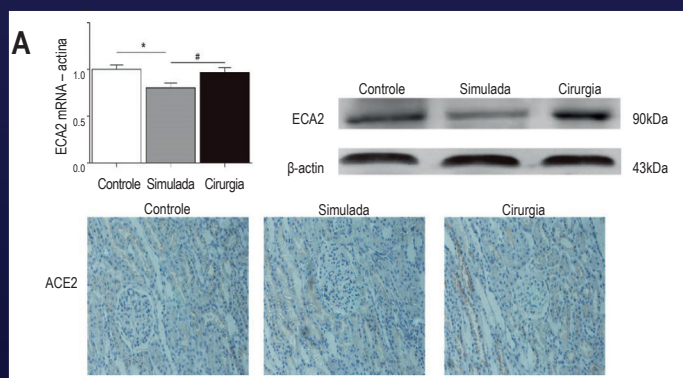


Figura 4 – Efeitos da DSR sobre a ECA2 mRNA renal e expressão proteica (A), concentração de Ang-(1-7) (B) e Mas mRNA e expressão proteica (C) de cães beagle. Os valores estão expressos em média $\pm$ EPM. * $p < 0,05$ versus grupo controle, # $p < 0,05$ versus grupo cirurgia simulada. ECA2: enzima conversora de angiotensina 2. Pág. 243

Editorial

Declaração de Gramado: o Impacto de 20 Anos de Prevenção Cardiovascular

Artigo Especial

Posicionamento sobre a Flexibilização do Jejum para o Perfil Lipídico

Artigos Originais

Níveis de MMP-9 e EIMC mostram-se Elevados em Crianças e Adolescentes Obesos em Comparação a Não Obesos

Índice Tornozelo-Braquial Como Preditor de Mortalidade em Hemodiálise: Um Estudo de Coorte de 5 Anos

Efeitos de Exercício Crônico Sobre Células Progenitoras Endoteliais e Micropartículas em Corredores Profissionais

Depressão Maior e Fatores Relacionados na Síndrome Coronariana Aguda

Uma Única Sessão de Exercício Resistido Melhora a Função Endotelial Aórtica em Ratos Hipertensos

Efeitos e Mecanismos da Denervação Simpática Renal por Radiofrequência na Anti-Hipertensão em Cães

Fatores Prognósticos na Insuficiência Cardíaca Grave de Etiologia Chagásica

Sensibilidade, Especificidade e Valor Preditivo dos Índices da Variabilidade da Frequência Cardíaca no Diabetes Mellitus Tipo 1

Artigo de Revisão

Avaliação Genética, Estudo Familiar e Exercício

Ponto de Vista

Exercício Aeróbico e Coração: Discutindo Doses

Correlação Clínico-radiográfica

Caso 2/2017 – Cor Triatriatum, sem Manifestação Clínica, em Menina de 6 Anos de Idade

Relato de Caso

Marca-passo Miniaturizado sem Eletrodo em um paciente com Dupla Prótese Mecânica

Imagem

Paciente com Mixoma Atrial e Sinais de Obstrução de Via de Saída de Ventrículo Esquerdo

Carta ao Editor

Determinantes do prognóstico após o implante de cardioversores-desfibriladores no Brasil

Errata

Força e proteção na raiz do tratamento

Naprix®
ramipril

Uma vida com qualidade começa por um coração bem protegido. A fórmula de Naprix® oferece mais proteção contra a hipertensão, reduzindo riscos e elevando o bem-estar e a confiança.⁽¹⁻⁵⁾

Pacientes com comorbidades

Dose diária
única⁽¹⁾

Proteção
CV^(2,3)

Proteção
renal^(4,5)



NAPRIX® - ramipril - 2,5; 5,0 e 10 mg com 30 comprimidos. USO ADULTO. USO ORAL.

Indicações: hipertensão arterial; insuficiência cardíaca congestiva; redução da mortalidade em pacientes pós-IM; tratamento de nefropatia glomerular; manifeste e nefropatia incipiente em pacientes portadores ou não portadores de diabetes; prevenção de IM, AVC ou morte cardiovascular e redução da necessidade de realização de procedimentos de revascularização, em pacientes com alto risco cardiovascular como coronariopatia manifesta (com ou sem antecedentes de IM), caso anterior de AVC ou de doença vascular periférica; prevenção de IM, AVC ou morte cardiovascular, em pacientes portadores de diabetes; prevenção da progressão de microalbuminúria e nefropatia manifesta. **Contraindicações:** hipersensibilidade ao ramipril, inibidores da ECA ou a qualquer componente da formulação; pacientes com história de angioedema; estenose de artéria renal hemodinamicamente relevante, bilateral ou unilateral; pacientes com quadro hipotensivo ou hemodinamicamente instável; pacientes com diabetes ou com disfunção renal moderada a severa (clearance de creatinina < 60 mL/min) que utilizam medicamento com alisquireno. Este medicamento está contraindicado para uso durante a gravidez. Deve-se evitar o uso concomitante de inibidores da ECA e tratamentos extracorpóreos (incluem diálises ou hemofiltração com certas membranas de alto fluxo e aférese de LDL com sulfato de dextrano), pois podem ocorrer reações anafilatóides graves. **Precauções e Advertências:** monitoração da função renal; principalmente nas primeiras semanas de tratamento em pacientes com insuficiência cardíaca ou doença vascular renal. **Monitoração eletrolítica:** recomenda-se monitoração regular do potássio e sódio séricos. Em pacientes com alteração da função renal, é necessária monitoração mais frequente. **Monitoração hematológica:** a contagem de leucócitos deve ser monitorada para detectar uma possível leucopenia. **Avulsões** mais frequentes são recomendadas na fase inicial do tratamento, em pacientes com alteração da função renal, naqueles com doença de colágeno ou concomitante ou naqueles tratados com outros medicamentos que podem causar alterações no perfil hematológico. **Angioedema de cabeça, pescoço ou extremidades:** Caso ocorra o desenvolvimento de angioedema durante o tratamento, a medicação deverá ser interrompida e o médico informado imediatamente. Angioedema de face, lábios, língua, glote ou laringe tem sido relatados em pacientes tratados com inibidores da ECA. O tratamento emergencial inclui administração imediata de epinefrina (subcutânea ou intravenosa lenta), acompanhado de monitoração do ECG e da pressão sanguínea. Recomenda-se hospitalização e monitoração do paciente por no mínimo 12 a 24 horas e alta hospitalar somente após o desaparecimento completo dos sintomas. **Angioedema intestinal:** pacientes apresentaram dor abdominal e, em alguns casos, angioedema facial. Os sintomas foram resolvidos após a interrupção da administração de inibidores da ECA. **Dirigir veículos ou realizar tarefas que requerem atenção:** algumas reações adversas podem prejudicar a habilidade de concentração e reação do paciente e, portanto, constituem risco em situações em que essas habilidades são importantes. **Aleloples que exigem supervisão:** hipertensão maligna, insuficiência cardíaca grave, desidratação, estenose da artéria renal, estenose aórtica, estenose mitral, disfunção hepática e hipercalcemia. Recomenda-se que, nesses casos, o tratamento seja feito com medidas adicionais que previnam redução acentuada da pressão arterial. **Gravidez e lactação:** Categoria de risco na gravidez: D. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez. **Interações medicamentosas:** Interações com medicamentos, alimentos e álcool: sais de potássio e diuréticos poupadores de potássio (espironolactona); hipercalcemia. **Agentes anti-hipertensivos (diuréticos) e outras substâncias com potencial anti-hipertensivo (nitratos, antidepressivos tricíclicos e anestésicos):** potencialização do efeito anti-hipertensivo. **Vasodilatadores simpatomiméticos:** redução do efeito anti-hipertensivo de ramipril. **Alopurinol, imunossuppressores, corticosteróides, procainamida, citostáticos e outras substâncias que podem alterar o perfil hematológico:** aumento da probabilidade de ocorrência de reações hematológicas. **Sais de lítio:** diminuição da excreção de lítio. **Agentes anti-diabéticos (insulina e derivados de sulfonilureia):** redução da resistência à insulina. **Ciclosporina:** insuficiência renal, hipercalcemia severa. **Azatioprina:** leucopenia e anemia devido à mielossupressão. **Diuréticos tiazídicos:** hipotensão postural severa. **Anti-inflamatórios não esteróides (indometacina) e ácido acetilsalicílico:** a atenuação do efeito anti-hipertensivo. Aumento do risco de deterioração da função renal e elevação do potássio sérico. **Heparina:** aumento da concentração de potássio sérico. **Alcool:** aumento da vasodilatação. **Potencialização do efeito do álcool.** Sal: pode atenuar o efeito anti-hipertensivo de Naprix®. **Terapia dessensibilizante:** a possibilidade e a gravidade das reações anafiláticas e anafilatóides causadas pelo veneno dos insetos estão aumentadas com a inibição da ECA. Esse efeito também pode ocorrer com outros alérgenos. **Alimentos:** a absorção de Naprix® não é significativamente afetada por alimentos. **Exames de laboratório:** não há dados disponíveis até o momento sobre a interferência de ramipril em exames laboratoriais. **Reações Adversas:** as reações mais frequentemente relatadas foram observadas principalmente no início do tratamento; foram, em geral, leves e desapareceram durante o tratamento. Muitas das reações adversas são efeitos secundários à redução da pressão sanguínea. **Cardíacos:** isquemia miocárdica incluindo angina pectoris ou infarto do miocárdio, taquicardia, arritmia, palpitações e edema periférico. **Sistema sanguíneo/linfático:** eosinofilia. **Sistema nervoso:** cefaleia, tontura (sensação de cabeça leve), vertigem, parêntese, agitação e distúrbios. **Visuais:** distúrbios visuais incluindo visão borrada. **Respiratórios/torácicos/mediastinais:** tosse seca não produtiva, bronquite, sinusite, dispnéia, broncoespasmo incluindo asma agravada e congestão nasal. **Gastrointestinais:** inflamação gastrointestinal, distúrbios digestivos, desconforto abdominal, diarreia, náusea, vômito, pancreatite fatal (casos de decesso fatal foram muito excepcionalmente reportados com inibidores ECA), aumento das enzimas pancreáticas, angioedema do intestino delgado, dor abdominal superior incluindo gastrite, constipação e boca seca. **Renais/urinários:** insuficiência renal incluindo falência renal aguda, aumento da excreção urinária, piora da proteinúria preexistente, aumento da urina sanguínea e aumento da creatinina sanguínea. **Dermatológicos/tecido subcutâneo:** rash particularmente maculo-papular; angioedema com resultado fatal (possivelmente torna-se potencialmente letal, raramente um caso severo pode evoluir para a fatalidade), prurido e hiperidrose (sudoreses). **Músculos esqueléticos/tecido conjuntivo:** espasmos musculares, mialgia e artralgia. **Metabólicos/nutricionais:** aumento do potássio sanguíneo, anorexia e diminuição do apetite. **Vasculares:** hipotensão, diminuição ortostática da pressão arterial, síncope e rubor. **Gerais:** dor no peito, fadiga e parestia. **Hepatobiliares:** aumento das enzimas hepáticas e/ou bilirrubinas conjugadas. **Sistema reprodutivo e mamário:** impotência e/ou transitoria e diminuição da libido. **Psiquiátricos:** humor deprimido, ansiedade, nervosismo, inquietação, distúrbio do sono incluindo sonolência (torpor). **Posologia:** hipertensão arterial: 2,5 mg uma vez/d, podendo ser aumentada para 5 mg em intervalos de duas a três semanas. Dose diária de manutenção: 2,5 mg a 5,0 mg diariamente. **ICC:** 1,25 mg uma vez/d, podendo ser dobrada em intervalos de uma a duas semanas. A dose de 2,5 mg/d ou mais de poderá ser administrada em dose única ou dividida em duas tomadas. Dose máxima permitida: 10 mg/d de Naprix®. **Após IAM:** 5,0 mg/d de ramipril, em uma ou duas tomadas (manhã e noite). Se não tolerada, recomenda-se 1,25 mg duas vezes/d durante dois dias. A dose pode ser aumentada paliativamente nos dois casos. Dose máxima permitida: 10 mg/d de ramipril. Pacientes com insuficiência cardíaca grave (NYHA III) imediatamente após IM: iniciar com 1,25 mg de ramipril uma vez/d, podendo ser aumentada mediante cuidadosa avaliação e controle. **Nefropatia manifesta ou incipiente:** 1,25 mg de ramipril uma vez/d, podendo ser dobrada em intervalos de duas a três semanas. Dose máxima permitida: 5,0 mg/d de ramipril. **Prevenção de IM, AVC ou morte cardiovascular e redução da necessidade de revascularização em pacientes de alto risco cardiovascular; prevenção de IM, AVC ou morte cardiovascular em pacientes portadores de diabetes ou prevenção da progressão de microalbuminúria e do desenvolvimento de nefropatia manifesta:** 2,5 mg uma vez/d, aumentando gradualmente em intervalos de três semanas para 5,0 mg e 10 mg de ramipril. Dose usual de manutenção: 10 mg/d de Naprix®. **Uso em insuficiência renal:** 1,25 mg de ramipril (clearance de creatinina 50-20 mL/min/1,73 m² de superfície corpórea), sendo a dose máxima permitida: 5,0 mg/d de Naprix®. Pacientes utilizando diuréticos devem interromper a terapia dois a três dias antes do início do tratamento com Naprix® ou reduzir gradativamente a dose do diurético. Dose inicial em pacientes previamente tratados com diuréticos: 1,25 mg de ramipril. **Uso em insuficiência hepática:** a dose máxima permitida: 2,5 mg/d. **Uso em idosos:** dose inicial reduzida de 1,25 mg/d de Naprix® deve ser considerada. Reg. MS 1.0033.0080/Farm. resp. Cíntia Delphino de Andrade - GRF-SP nº 25.125 LIBBS FARMACÊUTICA LTDA/CNPJ 07.230.314/0001-75/Rua Alcantara Correia, 05/Enlhu-SP/ Indústrias Brasileiras/Naprix® 2,5, 5,0 e 10 mg-MB01-14/Serviço de Atendimento LIBBS. 08000-135044. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** Naprix® é um medicamento. Durante seu uso, não dirija veículos ou opere máquinas, pois sua agilidade e atenção podem estar prejudicadas. A persistirem os sintomas, o médico deve ser consultado. Documentação Científica e informações adicionais estão à disposição da classe médica, mediante solicitação. Referências bibliográficas: 1. NAPRIX® (ramipril). São Paulo: Libbs Farmacêutica Ltda. Bula de medicamento. / 2. WARNER, G.T.; PERRY, C.M. Ramipril: a review of its use in the prevention of cardiovascular outcomes. *Drugs*, v.62, n.3, p.1301-405, 2002. / 3. YUSUF, S. et al. Effects of an angiotensin converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*, v. 342, n.3, p.145-53, 2000. / 4. ASODIA, L. et al. Effect of ramipril vs atenolol on renal outcomes in hypertensive nephropathy: a randomized controlled trial. *JAMA*, v.285, p.2719-28, 2001. / 5. RUGGENTI, P. et al. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (RIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*, v.365, p.939-46, 2005.

CONTRAINDICAÇÃO: HIPERSENSIBILIDADE AO RAMIPRIL, INIBIDORES DA ECA OU A QUALQUER COMPONENTE DA FORMULAÇÃO; **INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA:** HIPERCALEMIA. **REAÇÃO ADVERSA:** AS REAÇÕES MAIS FREQUENTEMENTE RELATADAS FORAM OBSERVADAS PRINCIPALMENTE NO INÍCIO DO TRATAMENTO; FORAM, EM GERAL, LÉVES E DESAPARECERAM DURANTE O TRATAMENTO.

NAPRIX® É UM MEDICAMENTO. DURANTE SEU USO, NÃO DIRIJA VEÍCULOS OU OPERE MÁQUINAS, POIS SUA AGILIDADE E ATENÇÃO PODERAM ESTAR PREJUDICADAS. A PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVE SER CONSULTADO. DOCUMENTAÇÃO CIENTÍFICA E INFORMAÇÕES ADICIONAIS ESTÃO À DISPOSIÇÃO DA CLASSE MÉDICA, MEDIANTE SOLICITAÇÃO.

0800-0135044
libbs@libbs.com.br

Libbs
Porque se trata da vida



Curso Auxiliar Preparatório para o
Título de Especialista em Cardiologia



Disponível
em todas as
plataformas

Inscreva-se já no
curso *online* oficial
preparatório para o **TEC**

Módulo 1

Hipertensão Arterial e Arritmias

Coordenadores: Dr. Marcus Vinícius Bolívar Malachias e Dr. Eduardo Costa Duarte Barbosa (Hipertensão Arterial), Dr. Sérgio Luiz Zimmermann e Dr. Leandro Ioschpe Zimerman (Arritmias)

Módulo 2

Aterosclerose e Doenças Coronarianas

Coordenadoras: Dra. Adriana Bertolami e Dra. Gláucia Maria Moraes de Oliveira

Módulo 3

Insuficiência Cardíaca, Endomiopericardiopatias e Valvopatias

Coordenadores: Dr. Denilson Campos de Albuquerque e Dr. Ricardo Mourilhe Rocha (Insuficiência Cardíaca), Dra. Vera Maria Curi Salemi e Dr. Evandro Tinoco Mesquita (Endomiopericardiopatias), Dr. Luiz Francisco Cardoso e Dra. Regina Elizabeth Muller (Valvopatias)

Módulo 4

Fisiologia, Semiologia, Epidemiologia e Prevenção e Exames Complementares

Coordenadores: Dra. Fernanda Marciano Consolim Colombo e Dr. Cláudio Tinoco Mesquita (Fisiologia), Dr. Márcio Vinícius Lins de Barros e Dr. Dany David Kruczan (Semiologia), Dr. Marcio Hiroshi Miname (Epidemiologia e Prevenção), Dr. Ibraim Masciarelli Francisco Pinto (Exames Complementares)

Módulo 5

Outros temas importantes

Coordenadores: Dr. Otávio Rizzi Coelho, Dr. José Francisco Kerr Saraiva (Outros temas importantes), Dr. Agnaldo Piscopo e Dr. Sérgio Timerman (Emergência Cardiovascular)



Veja a programação completa no site:

www.sbccursosonline.com.br/captec

Mais informações:

tel: (21) 3478-2700

www.facebook.com/sbc.cardiol





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



Sumário - Contents

Editorial

Declaração de Gramado: o Impacto de 20 Anos de Prevenção Cardiovascular

Gramado Declaration: The Impact of 20 Years of Cardiovascular Prevention

Aloyzio Achutti, Ricardo Stein, Lúcia Pellanda, Bruce B. Duncan

.....página 193

Artigo Especial - Special Article

Posicionamento sobre a Flexibilização do Jejum para o Perfil Lipídico

Positioning about the Flexibility of Fasting for Lipid Profiling

Marileia Scartezini, Carlos Eduardo dos Santos Ferreira, Maria Cristina Oliveira Izar, Marcello Bertoluci, Sergio Vencio, Gustavo Aguiar Campana, Nairo Massakazu Sumita, Luiz Fernando Barcelos, André A. Faludi, Raul D. Santos, Marcus Vinícius Bolívar Malachias, Jerolino Lopes Aquino, César Alex de Oliveira Galoro, Cleide Sabino, Maria Helane Costa Gurgel, Luiz Alberto Andreotti Turatti, Alexandre Hohl, Tania Leme da Rocha Martinez

.....página 195

Artigos Originais - Original Articles

Aterosclerose/Endotélio/Vascular

Níveis de MMP-9 e EIMC mostram-se Elevados em Crianças e Adolescentes Obesos em Comparação a Não Obesos

MMP-9 Levels and IMT of Carotid Arteries are Elevated in Obese Children and Adolescents Compared to Non-Obese
Claudio Andrade, Adriana Bosco, Valeria Sandrim, Francisco Silva

.....página 198

Índice Tornozelo-Braquial Como Preditor de Mortalidade em Hemodiálise: Um Estudo de Coorte de 5 Anos

Ankle-Brachial Index as a Predictor of Mortality in Hemodialysis: A 5-Year Cohort Study

Jair Baptista Miguel, Jorge Paulo Strogoff de Matos, Jocemir Ronaldo Lugon

.....página 204

Efeitos de Exercício Crônico Sobre Células Progenitoras Endoteliais e Micropartículas em Corredores Profissionais

Effects of Chronic Exercise on Endothelial Progenitor Cells and Microparticles in Professional Runners

Célia Regina de Oliveira Bittencourt, Maria Cristina de Oliveira Izar, Carolina Nunes França, Valdir Lauro Schwerz, Rui Manuel dos Santos Póvoa, Francisco Antonio Helfenstein Fonseca

.....página 212

Coronariopatia Aguda

Depressão Maior e Fatores Relacionados na Síndrome Coronariana Aguda

Major Depression and Acute Coronary Syndrome-Related Factors

Jose Henrique Cunha Figueiredo, Nelson Albuquerque de Souza e Silva, Basilio de Bragança Pereira, Gláucia Maria Moraes de Oliveira

..... página 217

Exercício

Uma Única Sessão de Exercício Resistido Melhora a Função Endotelial Aórtica em Ratos Hipertensos

A Single Resistance Exercise Session Improves Aortic Endothelial Function in Hypertensive Rats

Thaís de Oliveira Faria, Jhuli Keli Angeli, Luiz Guilherme Marchesi Mello, Gustavo Costa Pinto, Ivanita Stefanon, Dalton Valentim Vassallo, Juliana Hott de Fúcio Lizardo

..... página 228

Hipertensão Arterial

Efeitos e Mecanismos da Denervação Simpática Renal por Radiofrequência na Anti-Hipertensão em Cães

Effects and Mechanisms of Radiofrequency Ablation of Renal Sympathetic Nerve on Anti-Hypertension in Canine

Wei Chen, Xiaohong Tang, Xiaofang Yang, Chunyan Weng, Kan Yang, Juan Wen, Hong Liu, Yang Wu

..... página 237

Insuficiência Cardíaca

Fatores Prognósticos na Insuficiência Cardíaca Grave de Etiologia Chagásica

Prognostic Factors in Severe Chagasic Heart Failure

Sandra de Araújo Costa, Salvador Rassi, Elis Marra da Madeira Freitas, Natália da Silva Gutierrez, Fabiana Miranda Boaventura, Larissa Pereira da Costa Sampaio, João Bastista Masson Silva

..... página 246

Outros Testes Diagnósticos (Não de Imagem)

Sensibilidade, Especificidade e Valor Preditivo dos Índices da Variabilidade da Frequência Cardíaca no Diabetes Mellitus Tipo 1

Sensitivity, Specificity and Predictive Value of Heart Rate Variability Indices in Type 1 Diabetes Mellitus

Anne Kastelianne França da Silva, Diego Giuliano Destro Christofaro, Aline Fernanda Barbosa Bernardo, Franciele Marques Vanderlei, Luiz Carlos Marques Vanderlei

..... página 255

Artigo de Revisão - Review Article

Avaliação Genética, Estudo Familiar e Exercício

Genetic Evaluation, Familial Screening and Exercise

Ricardo Stein, Juan Pablo Trujillo, Anderson Donelli da Silveira, Arsonval Lamounier Júnior, Lorenzo Monserrat Iglesias

..... página 263

Ponto de Vista - Viewpoint

Exercício Aeróbico e Coração: Discutindo Doses

Aerobic Exercise and The Heart: Discussing Doses

Claudio Gil Soares de Araújo, Claudia Lucia Barros de Castro, João Felipe Franca, Christina Grüne de Souza e Silva

..... página 271

Correlação Clínico-radiográfica - *Clinicoradiological Session*

Caso 2/2017 – Cor Triatriatum, sem Manifestação Clínica, em Menina de 6 Anos de Idade

Case 2/2017 – Cor Triatriatum, without Clinical Manifestation, in A 6-Year-Old Girl

Edmar Atik e Gláucia M. P. Tavares

.....página 276

Relato de Caso - *Case Report*

Marca-passo Miniaturizado sem Eletrodo em um paciente com Dupla Prótese Mecânica

Miniaturized Transcatheter Leadless Pacemaker in a Patient with Double Mechanical Prosthesis

Marta Pachón, Alberto Puchol, Finn Akerström, Andrés Sánchez-Pérez, Miguel A. Arias

.....página 279

Imagem - *Image*

Paciente com Mixoma Atrial e Sinais de Obstrução de Via de Saída de Ventrículo Esquerdo

Patient with Atrial Myxoma and Signs of Obstruction of the Left Ventricular Outflow Tract

Antonio Fernando Diniz Freire, Alexandre Anderson de Sousa Soares, Tatiana de Carvalho Andreucci Torres Leal, Mucio Tavares de Oliveira Junior, Alexandre de Matos Soeiro

.....página 281

Carta ao Editor - *Letter to the Editor*

Determinantes do prognóstico após o implante de cardioversores-desfibriladores no Brasil

Prognosis Determinants after Cardioverter-Defibrillators Implantation in Brazil

Arn Migowski e Regina Maria de Aquino Xavier

.....página 283

Errata - *Erratum*

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. Evora

Cardiologia

Intervencionista

Pedro A. Lemos

Cardiologia Pediátrica/ Congênitas

Antonio Augusto Lopes

Arritmias/Marcapasso

Mauricio 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 Précoma (PR)

Dário C. Sobral Filho (PE)

Décio Mion Junior (SP)

Denilson Campos de Albuquerque (RJ)

Djair Brindeiro Filho (PE)

Domingo M. Braile (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)

Silvio 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 Emilia 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

GECIP – Gisela Martina Bohns Meyer

GEEN – Andréa Maria Gomes Marinho Falcão

GECO – Roberto Kalil Filho

GECCABE – José Antônio Marin Neto

GECCG – 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 3, Março 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

www.arquivosonline.com.br

SciELO: www.scielo.br

Departamento Comercial

Telefone: (11) 3411-5500

e-mail: comercialsp@cardiol.br

Produção Editorial

SBC – Tecnologia da Informação e

Comunicação

Núcleo Interno de Publicações

Produção Gráfica e Diagramação

SBC – 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



Filiada à Associação
Médica Brasileira

APOIO



Ministério da
Educação

Ministério da
Ciência e Tecnologia



Declaração de Gramado: o Impacto de 20 Anos de Prevenção Cardiovascular

Gramado Declaration: The Impact of 20 Years of Cardiovascular Prevention

Aloyzio Achutti,¹ Ricardo Stein,¹ Lúcia Pellanda,² Bruce B. Duncan¹

Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS);¹ Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFSCPA),² Porto Alegre, RS – Brasil

De 1º a 10 de maio de 1997, realizou-se, na cidade de Gramado (RS), o Primeiro Seminário Brasileiro de Epidemiologia Cardiovascular,¹ nos moldes em que a Federação Mundial de Cardiologia vinha promovendo em várias partes do mundo desde 1968 com o título *Seminários Didáticos Internacionais de Dez Dias sobre Epidemiologia Cardiovascular e Prevenção*.²

A iniciativa partiu da Assessoria Científica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e do Departamento de Cardiologia Clínica e do Comitê de Epidemiologia e Saúde Pública da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), sob patrocínio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), da *World Heart Federation* (na época ainda chamada *International Society and Federation of Cardiology*) e da Fundação Interamericana do Coração.

Junto aos dois coordenadores, Aloyzio Achutti e Bruce Duncan, vários professores nacionais (Annick Fontbonne, Eduardo de Azeredo Costa, Emílio Moriguchi, Jorge Pinto Ribeiro, Maria Inês Reinert Azambuja, Maria Inês Schmidt, Paulo Lotufo, Rosely Sichieri e Sérgio Bassanesi), e três convidados internacionais (Teri Manolio, Diretor de Epidemiologia e Biometria do *National Heart, Lung and Blood Institute*; Ulrich Grueninger, chefe de Pesquisa e Educação Médica do *Swiss Federal Office of Public Health*; e Woody Chambless, do Departamento de Bioestatística da *University of North Carolina*) ministraram as atividades. Os 40 participantes eram de 10 Estados brasileiros.

Além de conceitos básicos de epidemiologia e estatística, e de tópicos relacionados à etiologia e à prevenção das doenças cardiovasculares, fizeram parte do programa temas que, embora atualmente consagrados, eram novos no Brasil naquele momento, como medicina baseada em evidências e revisão sistemática/metanálise. Em época do início da implantação do Sistema Único de Saúde (SUS) e da preocupação com as doenças crônicas não transmissíveis como problema de saúde pública, este encontro singular capacitou e incentivou líderes

brasileiros no campo de prevenção cardiovascular – vários dos quais posteriormente assumiram posições de liderança nacional. Houve amplo debate e, desde o primeiro dia, dedicou-se um tempo para a elaboração de um documento que apresentou três diferentes perspectivas de prevenção: individual, local e populacional. Este documento recebeu a denominação de Declaração de Gramado³ e teve ampla divulgação nacional e internacional.

Para a consolidação do documento, foi realizada uma discussão pela internet, por meio de e-mail – o qual, naquela ocasião, era usado por somente 23 dos participantes. A partir desta experiência, com mensagens que começavam com a saudação “prezados amigos do coração”, teve início um grupo social que foi denominado AMICOR, por sugestão de Eduardo de Azeredo Costa.⁴ No decorrer do tempo, criou-se um site, e a designação AMICOR também foi utilizada pela ProCOR, lançada 2 meses depois, durante a Terceira Conferência Internacional sobre Cardiologia Preventiva, por iniciativa do Professor Bernard Lown (Boston, Estados Unidos). O nome AMICOR também foi adotado durante algum tempo pela SBC em seu site, com o nome de ProCOR/AMICOR, e posteriormente em 2004, como um *blog* de nome AMICOR.

De lá para cá, muita coisa aconteceu, em termos de saúde pública brasileira. No entanto, a doença isquêmica do coração se mantém como principal causa de morbimortalidade no Brasil,⁵ e as desigualdades sociais continuam tendo enorme impacto direto na mortalidade precoce por doenças cardiovasculares em nosso país.⁶⁻⁸ Em pleno início de 2017, quando a Declaração de Gramado completa 20 anos, algumas mazelas que acometem a saúde pública brasileira evidenciam que há muito a ser feito a curto, médio e longo prazo, para enfrentar com maior êxito a carga avassaladora da doença cardiovascular no Brasil.

Por outro lado, como já estava evidente no Seminário e é cada vez mais claro hoje, na maioria das vezes, as doenças cardiovasculares podem ser prevenidas por ações de saúde pública que envolvem o controle de fatores de risco, assim como pelo manejo clínico otimizado dos pacientes. Ao se conferir o site do *Global Burden of Disease*, observa-se que a mortalidade padronizada pelas doenças cardiovasculares no Brasil de 1995 para 2015 caiu 36%.⁹ Cálculos recentes utilizando metodologia levemente diferente sugerem até declínio maior – acima de 2% ao ano.¹⁰ Esta redução pode ser observada em diferentes estudos brasileiros, em vários contextos e faixas etárias.¹¹⁻¹⁵

Atribuir causas para mudanças na incidência da doença ao nível populacional é sempre difícil. No entanto, melhoras como as que foram vistas certamente são em parte resultado de milhares

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares / prevenção & controle; Doenças Cardiovasculares / epidemiologia; Doenças Cardiovasculares / tendências.

Correspondência: Lúcia Pellanda •

Av. Princesa Isabel, 370, 3º andar. CEP 99620-000, Santana, Porto Alegre, RS – Brasil

E-mail: pellanda.pesquisa@gmail.com

DOI: 10.5935/abc.20170040

de pequenos avanços decorrentes de múltiplas ações e atores no setor de saúde. Gostaríamos de considerar que o Seminário de Gramado, realizado no já longínquo ano de 1997, foi uma destas ações e que pode ter contribuído para os avanços de impacto prático vistos na saúde cardiovascular da população.

A redução das doenças cardiovasculares no Brasil e no mundo é uma tarefa complexa, que depende de inúmeros agentes e de um esforço continuado. Assim, em 2012, foi publicada, nos *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* a “Carta do Rio de Janeiro”,¹⁶ elaborada sob os auspícios da SBC durante o *III Brasil Prevent/ I América Latina Prevent*, referendando a meta global de redução de 25% na mortalidade precoce por doenças não transmissíveis até 2025, estabelecida na *World Health Assembly* (WHA). A carta foi assinada pela SBC, *Sociedad Interamericana de Cardiologia*, *American Heart Association*, *European Society of Cardiology* e *World Heart Federation*, e avançou em estabelecer deliberações de ações concretas para atingir metas globais.

Entre estas deliberações, muitas já podiam ser observadas como fundamentais desde a Declaração de Gramado, como “Implementar ações para aquisição de informação epidemiológica, incluindo mortalidade e morbidade cardiovascular, execução e manutenção de registros já existentes em alguns dos signatários, visando o desenvolvimento

de estratégias que promovam o planejamento das ações de saúde” e “Criar um fórum internacional de discussão permanente para monitorar as ações voltadas para prevenção, diagnóstico e tratamento dos fatores de risco cardiovascular na América Latina”, do qual o grupo AMICOR poderia ser considerado um embrião.

Como consta no final da Declaração do Gramado:³ “Por fim, mesmo tendo em vista os enormes avanços científicos e tecnológicos já alcançados ou em perspectiva na cardiologia, é cada vez mais necessária a construção de um paradigma de saúde e doença que viabilize o benefício de tais conquistas a toda a população. Para tanto, se fazem necessárias uma reforma na educação médica e na educação dos demais profissionais da saúde, paralelamente a uma ampla discussão na qual participe a cultura popular, contribuindo para a evolução do modelo assistencial, do tradicional biomédico, para o biopsicosocial, com ênfase na saúde e não somente na doença”.

Assim, cabe a todos nós manter a mobilização por uma prevenção cardiovascular efetiva e baseada em evidências, considerando os valores da sociedade. Ações como a do *Seminário Brasileiro*, com discussão profunda de tópicos relevantes e objetivos estratégicos, podem se multiplicar e ter impacto significativo no longo prazo.

Referências

1. Seminário de Gramado. 01-10 maio 1997: comemoração 10 anos do Primeiro Seminário Nacional de dez dias sobre Epidemiologia e Prevenção das doenças cardiovasculares. [Acesso em 2016 nov 30]. Disponível em: <https://amicor.blogspot.com.br/2007/05/seminario-de-gramado-01-10-maio-ded-2007.html>
2. Ten days Teaching Seminar 2016. [Access in 2016 Nov 30]. Available from: https://professional.heart.org/professional/EducationMeetings/MeetingsLiveCME/TENDAY/UCM_320861_Ten-Day-Seminar-on-the-Epidemiology-and-Prevention-of-Cardiovascular-Disease.jsp
3. Sociedade Brasileira de Cardiologia. FUNCOR. Declaração de Gramado – FUNCOR. [Acesso em 2016 nov 30]. Disponível em: <http://www.cardiol.br/funcor/epide/gramado.htm>
4. AMICOR.blogspot. [Acesso em 2016 nov 30]. Disponível em: <http://www.amicor.blogspot.com.br>
5. GBD 2015 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1603–58.
6. Bassanesi SL, Azambuja MI, Achutti A. *Premature mortality due to cardiovascular disease and social inequalities in Porto Alegre: from evidence to action*. *Arq Bras Cardiol*. 2008;90(6):370–9.
7. Achutti A. Saúde cardiovascular no Brasil: como poderemos melhorá-la? [Acesso em 2016 nov 30]. Disponível em: <http://jornal.cardiol.br/2008/mai-jun/outras/cardiovascular.asp>
8. AMICOR. Proposta do GEECAB sobre áreas potenciais de desenvolvimento relacionadas com saúde pública e cardiovascular. [Acesso em 2016 nov 30]. Disponível em: <http://amicor.blogspot.com.br/2008/06/geecab-sbc-sade-pblica-cv-no-br.html>
9. Institute for Health Metrics and Evaluation. GBD Compare 2015. [Access in 2016 Nov 30]. Available from: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>
10. Ribeiro AL, Duncan BB, Brant LC, Lotufo PA, et al. Cardiovascular health in Brazil: trends and perspectives. *Circulation*. 2016;133(4):422–33.
11. Mansur AP, Favarato D. Trends in mortality rate from cardiovascular disease in Brazil, 1980–2012. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(1):20–5.
12. Villela PB, Klein CH, Oliveira GM. Trends in mortality from cerebrovascular and hypertensive diseases in Brazil between 1980 and 2012. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(1):26–32.
13. Mansur Ade P, Favarato D. Mortality due to cardiovascular diseases in women and men in the five Brazilian regions, 1980–2012. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(2):137–46.
14. Soares GP, Klein CH, Silva NA, Oliveira GM. Evolution of cardiovascular diseases mortality in the countries of the state of Rio de Janeiro from 1979 to 2010. *Arq Bras Cardiol*. 2015;104(5):356–65.
15. Piuvezam G, Medeiros WR, Costa AV, Emerenciano FF, Santos RC, Seabra DS. Mortality from cardiovascular diseases in the elderly: comparative analysis of two five-year periods. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(4):371–80.
16. Andrade JP, Arnett DK, Pinto F, Piñeiro D, Smith SC Jr, Mattos LA, et al. Brazilian Society of Cardiology: letter from Rio de Janeiro - III Brazil Prevent / I Latin American Prevent. *Arq Bras Cardiol*. 2013;100(1):3–5.

Posicionamento sobre a Flexibilização do Jejum para o Perfil Lipídico

Positioning about the Flexibility of Fasting for Lipid Profiling

Marileia Scartezini,¹ Carlos Eduardo dos Santos Ferreira,² Maria Cristina Oliveira Izar,³ Marcello Bertoluci,⁴ Sergio Vencio,⁵ Gustavo Aguiar Campana,² Nairo Massakazu Sumita,² Luiz Fernando Barcelos,¹ André A. Faludi,³ Raul D. Santos,³ Marcus Vinícius Bolívar Malachias,³ Jerolimo Lopes Aquino,¹ César Alex de Oliveira Galoro,² Cleide Sabino,⁴ Maria Helane Costa Gurgel,⁴ Luiz Alberto Andreotti Turatti,⁵ Alexandre Hohl,⁴ Tania Leme da Rocha Martinez³

Sociedade Brasileira de Análises Clínicas (SBAC),¹ Rio de Janeiro, RJ; Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML),² Rio de Janeiro, RJ; Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC),³ Rio de Janeiro, RJ; Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM),⁴ Rio de Janeiro, RJ; Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD),⁵ São Paulo, SP – Brasil

Justificativas

A revisão da necessidade do jejum para determinação do perfil lipídico (colesterol total, LDL-C, HDL-C, não-HDL-C e triglicérides [TG]) baseia-se nas seguintes justificativas:

- Como o estado alimentado predomina durante a maior parte do dia, o paciente está mais exposto aos níveis de lipídeos nesta condição em comparação ao estado de jejum. Portanto, a condição pós-prandial pode representar mais eficazmente o potencial impacto dos níveis lipídicos no risco cardiovascular de um indivíduo.
- As dosagens no estado pós-prandial são mais práticas, viabilizando maior acesso do paciente ao laboratório, com menor perda de dias de trabalho, abandono de consultas médicas por falta de exames e maior acesso à avaliação do risco cardiovascular.
- A coleta de sangue no estado pós-prandial é mais segura em diversas situações e pode ajudar a prevenir a hipoglicemia por uso de insulina em pacientes com diabetes mellitus, ou por jejum prolongado no caso de gestantes, crianças e idosos, minimizando intercorrências e aumentando a adesão para realização de exames e o comparecimento às consultas médicas.
- As determinações do colesterol total, HDL-C, não-HDL-C e LDL-C não diferem significativamente se realizadas no estado pós-prandial ou de jejum. Há aumento nos níveis de TG no estado alimentado; porém, este aumento é pouco relevante desde que se considere uma refeição usual não sobrecarregada em gordura, havendo a possibilidade de se ajustar os valores de referência.¹⁻⁷
- Com a flexibilidade do jejum para o perfil lipídico, há maior amplitude de horários, reduzindo assim o congestionamento nos laboratórios, especialmente no início da manhã, o que traz mais conforto para o paciente.

Palavras-chave

Jejum / metabolismo; Pós-prandial; Perfil Lipídico; Valores referenciais; Categoria de risco.

Correspondência: Marileia Scartezini •

Rua Paulo Gorski, 1837 Apto 701 C, Mossunguê. CEP 81210-220, Curitiba, PR – Brasil
E-mail: marileiasca@hotmail.com, marileiascar@gmail.com

DOI: 10.5935/abc.20170039

- Com os avanços tecnológicos nas metodologias diagnósticas, os principais ensaios disponíveis mitigaram as interferências causadas pela maior turbidez nas amostras, decorrentes de elevadas concentrações de TG. Contudo, há potenciais limitações, especialmente referentes ao cálculo da LDL-C, onde estudos de desempenho entre diferentes metodologias têm demonstrado a necessidade de revisão das práticas de utilização das fórmulas adotadas.

Aspectos Clínicos e Laboratoriais na Flexibilização do Jejum para a Avaliação do Perfil Lipídico

Com o processo de flexibilização do jejum na coleta da amostra para avaliar o perfil lipídico, algumas recomendações clínicas e laboratoriais são importantes.

Recomendações para o atendimento do paciente no laboratório clínico

- Coleta de amostra sem jejum para o perfil lipídico: poderá ser realizada pelo laboratório com a presença da informação do estado de jejum, no momento da coleta da amostra, no laudo laboratorial.
- Solicitação médica sem definição do tempo de jejum e que não contenha outros exames sabidamente requerentes de jejum: recomenda-se incluir o tempo informado de jejum no momento da coleta no laudo laboratorial.
- Presença na mesma solicitação de outros exames que necessitem de jejum: o laboratório clínico poderá definir que o perfil lipídico seja coletado com jejum de 12h quando outros exames laboratoriais, solicitados na mesma requisição, também necessitem desse período de jejum. Recomenda-se que o laboratório especifique a necessidade ou não do jejum para cada exame: sem jejum, com jejum de 12h, ou conforme a definição do laboratório.
- Quando houver a indicação de um tempo específico de jejum: se na solicitação do médico houver um tempo específico de jejum, o laboratório deverá seguir tal recomendação. Poderá ser utilizado o cálculo de horas de jejum pelo "SIL" (Sistema de Informação Laboratorial) com base na informação do tempo da última refeição.
- Quando os níveis de TG no estado pós-prandial se encontrarem > 440 mg/dL ou na presença de situações especiais como recuperação de pancreatite por hipertrigliceridemia ou no início de tratamento com

Artigo Especial

drogas que causem hipertrigliceridemia grave, será recomendado ao médico solicitante a prescrição de uma nova avaliação de TG com jejum de 12h e será considerado este teste como sendo um novo exame de TG pelo laboratório clínico.¹

- Quando ocorrer a segunda coleta de amostra para TG: ficará a critério de cada laboratório clínico, dependendo de seu sistema e estratégia, utilizar o mesmo código ou outro específico para o exame de TG sem jejum e TG com jejum de 12h.

Recomendações de um modelo para o laudo laboratorial

O laudo laboratorial é de responsabilidade do laboratório clínico e de seu responsável técnico. Com o intuito de alinhamento e harmonização entre as instituições, recomenda-se a adoção das seguintes informações no laudo:

- os valores referenciais e de alvo terapêutico do perfil lipídico (adultos > 20 anos) de acordo com a avaliação de risco cardiovascular estimado pelo médico solicitante estão descritos na Tabela 1.^{1,8,9}
- Inserção de observação no laudo referenciando que os valores de perfil lipídico devem ser interpretados conforme avaliação e evolução clínica do paciente. Recomenda-se a seguinte frase: “A interpretação clínica dos resultados deverá levar em consideração o motivo da indicação do exame, o estado metabólico do paciente e a estratificação do risco para estabelecimento das metas terapêuticas”.
- Os valores referenciais desejáveis do perfil lipídico para crianças e adolescentes são indicados na Tabela 2.^{10,11}
- Pacientes com diabetes e sem fatores de risco ou sem evidência de aterosclerose subclínica devem manter o nível de LDL-C abaixo de 100 mg/dL. Pacientes com fatores de risco ou doença aterosclerótica subclínica devem manter o nível de LDL-C abaixo de 70 mg/dL. Pacientes com

história de infarto agudo do miocárdio; acidente vascular cerebral (AVC); revascularização coronariana, carotídea ou periférica; ou história de amputação devem manter o nível de LDL-C abaixo de 50 mg/dL.^{12,13}

- Fica a critério do laboratório a inclusão de uma observação específica para o rastreamento da hipercolesterolemia familiar (HF). Recomenda-se a utilização da seguinte frase: “Valores de colesterol total $\geq$ 310 mg/dL em adultos ou $\geq$ 230 mg/dL em crianças e adolescentes podem ser indicativos de hipercolesterolemia familiar, se excluídas as dislipidemias secundárias”.¹⁴

Recomendações sobre fórmulas e dosagem direta de LDL-C

A avaliação do LDL-C pode ser realizada por dosagem direta ou estimada por cálculo com base nas fórmulas de Friedewald¹⁵ ou de Martin.¹⁶ Recomenda-se que os laboratórios clínicos adotem as seguintes orientações:

- Observar, na utilização da fórmula de Friedewald, as limitações da falta de jejum e de valores de TG > 400 mg/dL para estimar o LDL-C, podendo nestes casos ser aplicada a fórmula de Martin, ou utilizada a dosagem direta.
- Na coleta de amostra pós-prandial, a avaliação do LDL-C pode ser realizada por dosagem direta ou cálculo através da fórmula de Martin.¹⁶
- Incluir o cálculo do não-HDL-C junto aos demais resultados do perfil lipídico para adultos, mesmo sem jejum, pois os níveis de TG não interferem neste cálculo. Fica a critério do laboratório reportar ou não o cálculo do VLDL-C.

A principal finalidade desse documento é padronizar condutas clínicas e laboratoriais em relação à flexibilidade do jejum na avaliação do perfil lipídico em todo território nacional, contribuindo para que os médicos e os laboratórios clínicos tenham segurança em suas tomadas de decisões, com o respaldo de evidências científicas.

Tabela 1 – Valores referenciais e de alvos terapêuticos para adultos > 20 anos conforme avaliação de risco cardiovascular do paciente pelo médico solicitante do perfil lipídico

Lípides	Com jejum (mg/dL)	Sem jejum (mg/dL)	Categoria referencial
Colesterol total*	< 190	< 190	Desejável
HDL-C	> 40	> 40	Desejável
Triglicérides**	< 150	< 175	Desejável
Categoria de risco			
LDL-C	< 130	< 130	Baixo
	< 100	< 100	Intermediário
	< 70	< 70	Alto
	< 50	< 50	Muito alto
Não-HDL-C	< 160	< 160	Baixo
	< 130	< 130	Intermediário
	< 100	< 100	Alto
	< 80	< 80	Muito alto

* Colesterol total > 310 mg/dL: considerar a probabilidade de hipercolesterolemia familiar; **Quando os níveis de triglicérides estiverem acima de 440 mg/dL (sem jejum), o médico solicitante deverá fazer uma nova requisição para a avaliação de triglicérides com jejum de 12h e o laboratório clínico deverá considerar este teste como sendo um novo exame de triglicérides.

Tabela 2 – Valores referenciais desejáveis do perfil lipídico para crianças e adolescentes

Lípides	Com jejum (mg/dL)	Sem jejum (mg/dL)
Colesterol total*	< 170	< 170
HDL-C	> 45	> 45
Triglicérides (0-9 anos) **	< 75	< 85
Triglicérides (10-19 anos) **	< 90	< 100
LDL-C	< 110	< 110

* Colesterol total > 230 mg/dL: considerar a probabilidade de hipercolesterolemia familiar; **Quando os níveis de triglicérides estiverem acima de 440 mg/dL (sem jejum) o médico solicitante deverá fazer uma nova requisição para avaliação de triglicérides com jejum de 12h e o laboratório clínico deverá considerar este teste como sendo um novo exame de triglicérides.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Scartezini M, Ferreira CES, Izar MCO, Bertoluci M, Vencio S, Campana GA, Sumita NM, Barcelos LF, Faludi AA, Santos RD, Malachias MVB, Aquino JL, Galoro CAO, Sabino C, Gurgel MHC, Turatti LAA, Hohl A, Martinez TLR.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Referências

- Nordestgaard BC, Langsted A, Mora S, Kolovou G, Baum H, Bruckert R, et al; European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) joint consensus initiative. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points—a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Eur Heart J*. 2016;37(25):1944-58.
- Driver SL, Martin SS, Gluckman TJ, Clary JM, Blumenthal RS, Stone NJ. Fasting or nonfasting lipid measurements. it depends on the question. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(10):1227-34.
- Rifai N, Young IS, Nordestgaard BG, Wierzbicki AS, Vesper H, Mora S, et al. Nonfasting sample for the determination of routine lipid profile: is it an idea whose time has come? *Clin Chem*. 2016;62(3):428-35.
- Langsted A, Nordestgaard BG. Nonfasting lipid profiles: the way of the future. *Clin Chem*. 2015;61(9):1123-5.
- Doran B, Guo Y, Xu J, Weintraub H, Mora S, Maron DJ, et al. Prognostic value of fasting versus nonfasting low-density lipoprotein cholesterol levels on long-term mortality: insight from the National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES-III). *Circulation*. 2014; 130 (7): 546-53.
- Sabaka P, Kruzliak P, Gaspar L, Caprnda M, Bendzala M, Balaz D, et al. Postprandial changes of lipoprotein profile: effect of abdominal obesity. *Lipids Health Dis*. 2013;12:179.
- Sidhu D, Naugler C. Fasting time and lipid levels in a community-based population: a cross-sectional study. *Arch Intern Med*. 2012;172(22):1707-10.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387-97.
- Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. [V Brazilian Guidelines on Dyslipidemias and Prevention of Atherosclerosis]. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(4 Suppl 1):1-20.
- Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents, National Heart Lung and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011;128 Suppl 5:S213-56.
- Steiner MJ, Skinner AC, Perrin EM. Fasting might not be necessary before lipid screening: A Nationally Representative Cross-sectional Study. *Pediatrics*. 2011;128(3):463-70.
- Cholesterol Treatment Trialist (CTT) Collaborators: Efficacy of cholesterol lowering therapy in 18.686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371:117-125.
- Colhoun HM1, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH, CARDS investigators: Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicenter randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364 (9435):685-696.
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *European Heart Journal*. 2013; 34 (45): 3478-90.
- Friedewald WT, Lavy RI, Fredrickson DS. Estimation to density lipoprotein without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499-502.
- Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, Toth PP, Kwiterovich PO, Blumenthal RS et al. Comparison of a novel method vs the Friedewald equation for estimating low-density lipoprotein cholesterol levels from the standard lipid profile. *JAMA*. 2013; 310(19): 2061-681.

Níveis de MMP-9 e EIMC mostram-se Elevados em Crianças e Adolescentes Obesos em Comparação a Não Obesos

MMP-9 Levels and IMT of Carotid Arteries are Elevated in Obese Children and Adolescents Compared to Non-Obese

Claudio Andrade, Adriana Bosco, Valeria Sandrim, Francisco Silva

Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte – Núcleo de Pós-Graduação e Pesquisa, Belo Horizonte, MG – Brasil

Resumo

Fundamento: A obesidade infantil está associada a um aumento do risco de aterosclerose e doenças cardiovasculares na fase adulta. O aumento da espessura da íntima-média carotídea (EIMC) está associado ao início e progresso do processo inflamatório crônico envolvido em doenças cardiovasculares. A metaloproteinase-9 da matriz (MMP-9) tem um papel importante na degradação da matriz extracelular e, consequentemente, no desenvolvimento, morfogênese, reparação e remodelação de tecidos conjuntivos.

Objetivos: (i) determinar e comparar as concentrações de MMP-9, inibidor de tecido de metaloproteinase-1 (TIMP-1) e a razão MMP-9/TIMP-1 em crianças e adolescente obesos e não obesos; (ii) investigar a associação desses marcadores com a EIM das carótidas interna e comum.

Métodos: Estudo transversal com 32 indivíduos obesos e 32 não obesos (controle) entre 8 e 18 anos de idade.

Resultados: Foram detectados valores significativamente mais altos ($p < 0,05$) de concentrações de MMP-9 e da razão MMP-9/TIMP-1 no grupo de obesos em comparação ao grupo de não obesos. Valores de EIM das carótidas comum e interna mostraram-se significativamente mais altos ($p < 0,001$) no grupo de obesos em comparação ao grupo controle. Correlações positivas foram observadas entre os valores de EIM da carótida comum e concentrações de MMP-9 e razão MMP-9/TIMP-1.

Conclusões: Nossos dados demonstram que crianças e adolescente obesos apresentam valores médios mais altos de EIMC, MMP-9 plasmática e da razão MMP-9/TIMP-1 em comparação aos não obesos. Portanto, esses achados indicam que esse grupo apresenta maior risco de aterosclerose precoce. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(3):198-203)

Palavras-chave: Obesidade Infantil; Biomarcadores; Aterosclerose; Inibidor Tecidual de Metaloproteinase.

Abstract

Background: Childhood obesity is associated with increased risk of atherosclerosis and cardiovascular disease in adulthood. Increased intima-media thickness (IMT) of the carotid artery is linked to the initiation and progression of the chronic inflammatory processes implicated in cardiovascular disease. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) plays an important role in the degradation of the extracellular matrix and, consequently, in the development, morphogenesis, repair and remodeling of connective tissues.

Objectives: (i) to determine and compare the concentrations of MMP-9, tissue inhibitor of metalloproteinase -1 (TIMP-1), and MMP-9/TIMP-1 ratio in obese and non-obese children and adolescents; (ii) to investigate the association of these markers with common and internal IMT of carotid arteries.

Methods: Cross-sectional study involving 32 obese and 32 non-obese (control) individuals between 8 - 18 years of age.

Results: Significantly ($p < 0.05$) higher values of MMP-9 concentration, as well as a higher MMP-9/TIMP-1 ratio were detected in the obese group compared to control counterparts. Common and internal carotid IMT values were significantly higher ($p < 0.001$) in the obese group compared to the control group. Positive correlations were observed between the common carotid IMT values and MMP-9 concentrations as well as MMP-9/TIMP-1 ratio.

Conclusions: Our data demonstrate that obese children and adolescents present higher mean IMT values, plasma MMP-9 and MMP-9/TIMP-1 ratio compared to the non-obese. Thus, these findings indicate that this group presents a risk profile for early atherosclerosis. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(3):198-203)

Keywords: Pediatric Obesity; Biomarkers; Atherosclerosis; Tissue Inhibitor of Metalloproteinase.

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

Correspondência: Valeria Sandrim •

R Prof. Dr. Antônio Celso Wagner Zanin, 250 Bairro: Distrito de Rubião Junior, CEP 18618-689 – Botucatu, SP – Brasil

E-mail: valsandrim@yahoo.com.br

Artigo recebido em 17/11/15, revisado em 30/05/16, aceito em 09/06/16.

DOI: 10.5935/abc.20170025

Introdução

A obesidade infantil é um sério problema de saúde devido a sua associação ao aumento do risco de aterosclerose e doenças cardiovasculares na fase adulta.¹ A obesidade está relacionada ao aumento da espessura da íntima-média carotídea (EIMC), que, por sua vez, está associada ao início e progressão do processo inflamatório crônico envolvido em doenças cardiovasculares.¹⁻⁷ O aumento da EIMC começa na infância,^{8,9} e quase todas as crianças apresentam, aos três anos de idade,¹⁰ depósitos de gordura nessas artérias. Um estudo de Dawson et al.,¹¹ com 635 adolescentes e jovens, mostrou que a EIMC está significativamente correlacionada a escores de risco da artéria coronária; portanto, a avaliação precoce desse parâmetro por meio de métodos não invasivos pode ajudar na identificação de indivíduos com maior risco de doença cardiovascular.

A metaloproteinase-9 da matriz (MMP-9) tem um papel importante na degradação da matriz extracelular e, consequentemente, no desenvolvimento, morfogênese, reparação e remodelação de tecidos conectivos.^{12,13} Considerando-se que a atividade da MMP-9 é regulada primariamente pelo inibidor de tecido de metaloproteinase-1 (TIMP-1), um desequilíbrio entre MMP-9 e TIMP-1 pode levar à degradação descontrolada da matriz extracelular, conforme visto em diversos distúrbios patológicos, incluindo doenças cardiovasculares.^{13,14} Portanto, alguns estudos em adultos correlacionam valores de EIMC e concentrações de MMP-9/TIMP-1 em circulação;^{15,16} contudo, até onde sabemos, não há estudo que tenha avaliado essas correlações em crianças e adolescentes. Além disso, valores elevados de EIMC estão ligados ao processo inflamatório crônico em doenças cardiovasculares,¹⁻⁷ e esse processo envolve a ativação da MMP-9.

Portanto, desenvolvemos a hipótese de que crianças e adolescentes obesos apresentam maiores concentrações plasmáticas de MMP-9 e maior razão MMP-9/TIMP-1 em comparação ao grupo de não obesos, e que essas concentrações estão positivamente correlacionadas aos valores de EIM das artérias carótidas interna e comum. Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi comparar níveis plasmáticos de MMP-9 e TIMP-1 e correlacionar essas concentrações a valores de EIM das artérias carótidas comum e interna em crianças e adolescentes obesos e não obesos.

Métodos

População do estudo e design experimental

Detalhes do estudo transversal foram apresentados e aprovados pelo Comitê de Ética do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte (Belo Horizonte, MG, Brasil). Antes da investigação, termos de consentimento livre e esclarecido foram obtidos de todos os participantes e/ou seus representantes legais.

Participantes potenciais foram recrutados no ambulatório da Divisão de Endocrinologia e Metabolismo da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte, e foram incluídos participantes do sexo masculino e feminino entre 8 e 18 anos de idade. Indivíduos com hipertensão ou doenças metabólicas, endócrinas, autoimunes, neoplásicas ou infecciosas foram

excluídos do estudo. Os participantes foram classificados como obesos ($n = 32$) ou não obesos ($n = 32$; grupo controle) de acordo com o índice de massa corporal (IMC) com base nos gráficos de crescimento de acordo com IMC-para-idade, ajustados por gênero de 2000 dos Centros de Controle de Doenças e Prevenção, com o ponto de corte para obesidade definido como $\geq 95^{\circ}$ percentil.^{17,18} Hipertensão foi definida pela IV Diretrizes de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia, e para crianças e adolescentes, os percentis foram usados como base. Os grupos obesos e não-obesos não estavam sob nenhum medicamento. Um tamanho mínimo de amostra de 23 indivíduos por grupo foi calculado considerando-se erro alfa de 0,05% e poder de teste de 90%. Os dados foram coletados entre março de 2010 e março de 2012.

Avaliações antropométricas, clínicas e bioquímicas

Parâmetros antropométricos (peso, altura e IMC), clínicos (EIMC) e bioquímicos (TSH, MMP-9, TIMP-1, MMP-9/TIMP-1) foram coletados para todos os indivíduos selecionados. Medidas antropométricas foram tiradas com os participantes descalços e com roupas leves. O peso corporal foi medido com balanças digitais portáteis (capacidade de 180 kg, sensibilidade de 100 g), e a altura foi determinada por estadiômetro portátil (fita métrica não estendível de 2 m graduada em divisões de 0,1 cm) com o indivíduo na posição ortostática. A pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) foi medida pelo menos três vezes após 15 minutos em repouso, e hipertensão foi definida como PAS e/ou PAD acima do 95° percentil.¹⁹

O TSH sérico foi estimado com um kit de ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) (Quibasa Química Básica, Belo Horizonte, MG, Brasil). O plasma foi coletado em tubos com anticoagulante EDTA, testes de MMP-9 e TIMP-1 foram feitos com *Human MMP-9/TIMP-1 complex DuoSet kit* (R&D Systems, Minneapolis, MN, EUA).

Medições de EIM

Artéria carótida comum: medição média da espessura de ambos os lados, projeção longitudinal, exatamente 1 cm antes da bifurcação. Artéria carótida interna: medição média da espessura de ambos os lados, projeção longitudinal na origem.

Medições foram feitas com sistema de ultrassom portátil Vivid i (GE Healthcare, Milwaukee, WI, EUA) com o indivíduo na posição supina e com o pescoço girado (45°) para o lado oposto do lado em exame.²⁰ Todos os exames foram feitos por um único médico certificado em diagnóstico por imagem.

Análise estatística

As análises estatísticas foram feitas com o SPSS, versão 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). O teste *t* de Student foi usado para comparar os valores médios dos dois grupos com relação às variáveis distribuídas normalmente, e o teste de Mann Whitney foi aplicado para comparar variáveis que não foram normalmente distribuídas. O teste χ^2 foi empregado para avaliar a relação entre a EIMC e variáveis independentes. As correlações entre biomarcadores plasmáticos e EIM das carótidas comum e interna foram analisadas por meio da correlação de Spearman. Em todos os testes, a significância estatística foi estabelecida em 5% (0,05).

Resultados

Características clínicas e bioquímicas dos indivíduos participantes no estudo estão demonstradas na Tabela 1. Embora os dois grupos tenham apresentado valores de TSH sérico dentro da normalidade, o valor médio desse parâmetro no grupo obeso mostrou-se significativamente mais alto ($p < 0,05$) do que no grupo não-obeso ($2,7 \pm 0,8$ vs $2,0 \pm 0,8 \mu\text{IU/mL}$, $p < 0,05$). Concentrações plasmáticas de MMP-9 mostraram-se significativamente mais altas no grupo obeso em comparação ao não-obeso ($p < 0,05$), ao passo que concentrações plasmáticas de TIMP-1 se mostraram similares ($p > 0,05$) em ambos os grupos. A média da razão MMP-9/TIMP-1 mostrou-se significativamente mais alta ($p < 0,05$) no grupo obeso em comparação ao grupo não-obeso. Valores médios de EIM das artérias carótidas interna e comum de indivíduos obesos estavam significativamente mais altos ($p < 0,001$) do que os de indivíduos não obesos.

Foi detectada uma correlação direta e estatisticamente significativa entre a concentração plasmática de MMP-9, a razão MMP-9/TIMP-1 e valores de EIM da artéria carótida comum ($p = 0,02$ e $p = 0,04$, respectivamente: Figura 1, A e E). Contudo, não houve correlação significativa entre concentrações plasmáticas de TIMP-1 e EIMs das artérias carótidas interna e comum (Figura 1, C e D) ou entre MMP-9 e EIM das artérias carótidas internas (Figura 1B).

Discussão

Até onde sabemos, este é o primeiro estudo a correlacionar níveis plasmáticos de MMP-9 e TIMP-1 e EIM da carótida interna em crianças e adolescentes obesos e não obesos.

Após uma avaliação da metaloproteínase da matriz em crianças e adolescentes obesos e não obesos, Glowinska-Olszewska et al.¹² relataram altas concentrações do marcador de aterosclerose MMP-9 no grupo de obesos, e concentrações ainda mais elevadas em indivíduos obesos hipertensos. Os autores relataram que concentrações anormalmente elevadas de MMP-9 podem indicar modificações no metabolismo da matriz extracelular de vasos sanguíneos e do músculo cardíaco, e que tais alterações podem acelerar o processo aterosclerótico. Além disso, a mesma equipe de pesquisa descreveu que as concentrações de MMP-9 e TIMP-9 estavam elevadas em crianças e adolescentes obesos, e que os valores desse parâmetro aumentaram ainda mais quando a obesidade vem acompanhada de hipertensão.¹² Além disso, Belo et al.²¹ relataram que genótipos e haplótipos do gene MMP-9 modulam níveis de MMP-9 em circulação em crianças e adolescentes obesos. No presente estudo, níveis plasmáticos de MMP-9 e a razão MMP-9/TIMP-1 mostraram-se significativamente mais altos em indivíduos obesos em comparação ao grupo controle; porém, os grupos não apresentaram diferença estatística nos níveis plasmáticos de TIMP-1. Apesar de fraco, foi possível demonstrar uma relação direta entre concentrações de MMP-9 e a razão MMP-9/TIMP-1, porém, não entre TIMP-1 e valores de EIM das artérias carótidas comuns, o que sugere uma potencial participação dessa gelatinase na remodelação arterial. Além disso, não foi possível estabelecer tal relação com a carótida interna. Essa diferença de correlações pode ser explicada pela magnitude da EIM da carótida interna, que é menor do que a da carótida comum; portanto, a diferença de magnitude pode ter interferido na correlação. É importante notar que concentrações plasmáticas de MMP-9 refletem a produção sistêmica de MMP-9, e não apenas a produção vascular, o que pode reduzir a magnitude das correlações entre esse biomarcador e EIM.

Tabela 1 – Características demográficas, anatômicas e bioquímicas das crianças e adolescentes obesos e não-obesos recrutados no ambulatório da Divisão de Endocrinologia e Metabolismo da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte (Belo Horizonte, MG, Brasil)

Variável	Grupo obeso [n = 32]				Grupo não-obeso [n = 32]			
	Mínimo	Máximo	Média/%	DP	Mínimo	Máximo	Média/%	DP
Idade [anos]	8	17	13	2	12	18	15*	2
Altura [m]	1,28	1,79	1,57	0,13	1,52	1,84	1,63*	0,08
Peso [kg]	47	120	73	17	35	71	56*	9
IMC [kg/m ²]	26	40	29	5	15	23	22*	2
PAS (mmHg)	90	120	103	6	90	110	103	6
PAD (mmHg)	50	70	60	7	50	80	63	7
Gênero (% Meninas)	–	–	59	–	–	–	47	–
TSH [$\mu\text{IU/mL}$]	1,5	4,6	2,7	0,8	0,7	4,2	2,0*	0,8
EIM da carótida comum [mm]	0,38	0,58	0,45	0,04	0,38	0,45	0,42*	0,02
EIM da carótida interna [mm]	0,36	0,46	0,42	0,03	0,37	0,44	0,40*	0,02
MMP-9 [ng/mL]	127	1208	343	249	92	925	246*	151
TIMP-1 [ng/mL]	322	1165	677	214	207	1522	709	284
Razão MMP-9/ TIMP-1	0,15	1,47	0,48	0,25	0,11	1,59	0,41*	0,31

IMC: índice de massa corporal; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; TSH: hormônio estimulante da tireoide; EIM: espessura da íntima-média; MMP-9: metaloproteínase-9 da matriz; TIMP-1: inibidor de tecido de metaloproteínase-1; DP: desvio padrão. *Diferenças significativas $p < 0,05$ em comparação ao grupo obeso.

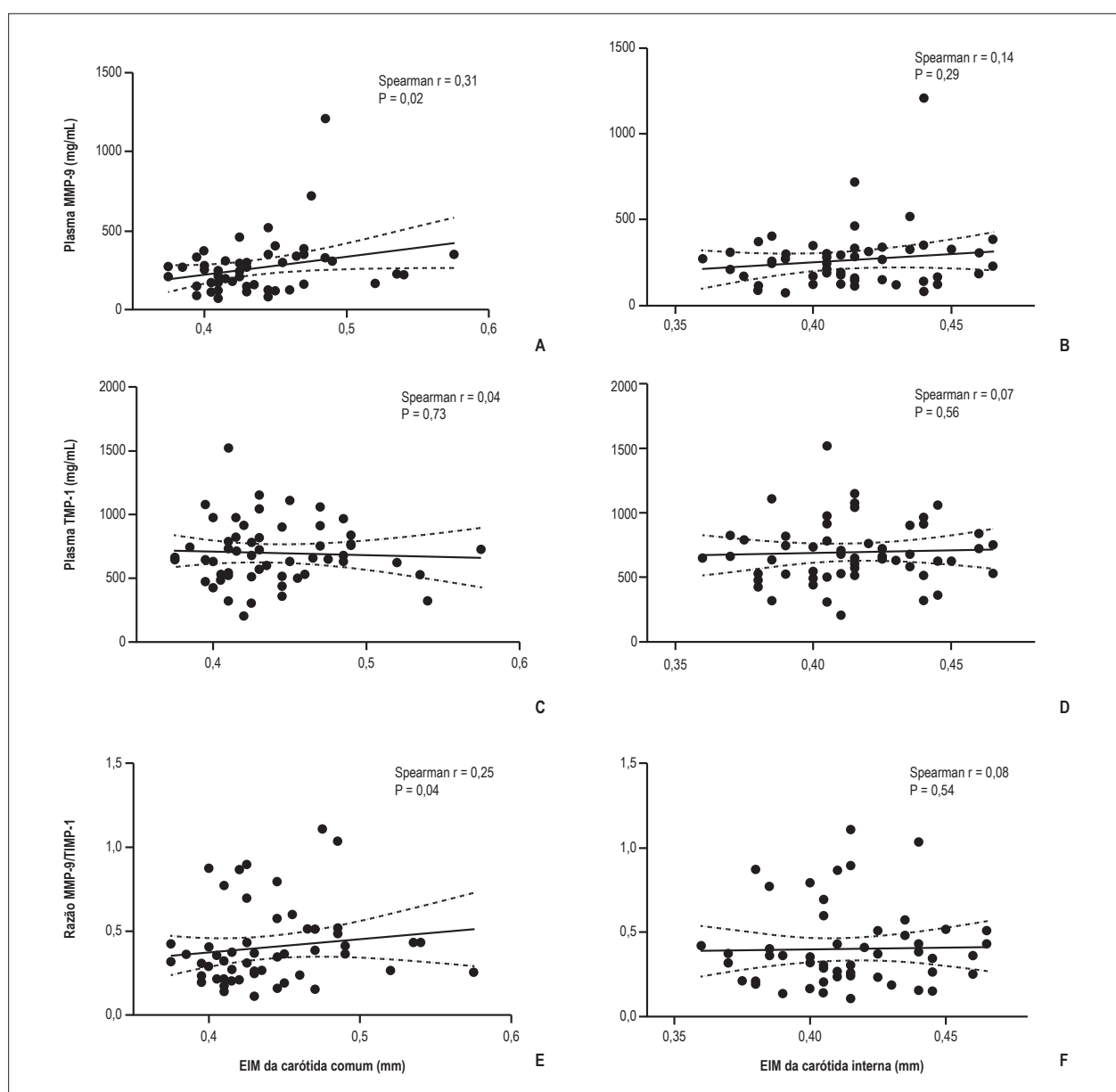


Figura 1 – Correlações entre biomarcadores [MMP-9 (A,B), TIMP-1(C,D) e razão MMP-9/TIMP-1 (E,F)] e EIM das carótidas comum (A,C,E) e interna (B,D,F). As correlações entre biomarcadores plasmáticos e EIM das artérias carótidas comum e interna foram analisadas com a correlação de Spearman

No presente estudo, os valores médios de EIM das artérias comum e interna do grupo obeso (0,47 e 0,43 mm, respectivamente) mostraram-se significativamente aumentados ($p < 0,001$) em comparação ao grupo controle (0,42 e 0,40 mm, respectivamente); resultado esse que está de acordo com relatos prévios.^{22,23} Portanto, em um estudo caso-controle feito na Bélgica por Beauloye et al.,²³ envolvendo indivíduos saudáveis entre 8 e 18 anos de idade, o valor médio da EIMC do grupo obeso (0,470 mm) estava significativamente mais alto do que o do grupo controle de não obesos (0,438 mm), apesar de a idade média dos dois grupos não diferir significativamente.

Ademais, os autores puderam demonstrar uma correlação positiva significativa entre EIMC e IMC relativo. Além disso,

estudando adolescentes brasileiros, Silva et al.²⁴ demonstraram, em 35 indivíduos obesos e 18 não obesos entre 10 e 16 anos de idade, que valores de EIMC, triglicérides, HOMA-IR, insulina e CRP mostravam-se mais altos, enquanto valores de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C), adiponectina e VO_{2max} mostravam-se mais baixos no grupo de obesos do que no grupo de não obesos.²⁴

Com base em valores médios de EIM da artéria carótida comum determinados nos grupos obeso e não-obeso do presente estudo, um ponto de corte de 0,44 mm foi estabelecido. Uma avaliação ultrassonográfica das artérias carótidas comuns e femorais de 247 indivíduos saudáveis entre 10 e 20 anos de idade²⁵ revelou que os valores médios de

EIM aumentavam quase linearmente de 0,38 para 0,40 mm com o aumento da idade. Considerando-se que o ponto de corte adotado era consideravelmente mais alto do que valores previamente atribuídos a indivíduos saudáveis com idade entre 18 e 20 anos, é possível afirmar que crianças e adolescente que compõe o grupo obeso do presente estudo exibiram valores de EIM anormalmente elevados. Além disso, foi possível estimar, por meio dos dados obtidos, que o risco do grupo de obesos que exibe EIM da carótida comum elevada estava entre 2 e 5 vezes mais alto do que o grupo controle, ao passo que o risco representado pela EIM elevada da carótida interna estava entre 1,5 e 4 vezes maior.

Técnicas não invasivas são ferramentas confiáveis para a identificação de adultos com maior risco de aterosclerose e risco cardiovascular, mas para crianças e adolescentes, essas técnicas têm sido observadas principalmente em pesquisas. A imagem ultrassonográfica parece ser uma técnica confiável para estimar valores de EIM de artérias humanas *in vivo*, já que Pignoli et al.²⁶ puderam confirmar que não havia diferenças significativas entre a EIM das artérias carótidas comuns determinada por ultrassom em modo B avaliada em exame patológico e aquela avaliada *in vivo* em indivíduos jovens. Além disso, enquanto a análise da EIM é frequentemente usada em estudos transversais, apenas alguns ensaios clínicos com crianças empregam esse parâmetro.²⁰ O estudo *Cardiovascular Risk in Young Finns* (Risco Cardiovascular em Jovens Finlandeses),²⁷ que incluiu uma investigação longitudinal com follow-up de 21 anos, sugeriu que índices de obesidade, como IMC, dobra cutânea, lipoproteínas séricas, insulina, glicose e pressão arterial, medidas na juventude, estão significativamente associadas à EIM elevada e à diminuição da elasticidade da artéria carótida na fase adulta. Esses achados enfatizam a importância do controle de peso da juventude à idade adulta na redução do risco cardiovascular. Embora os valores médios de TSH do grupo obeso mostraram-se mais altos do que os do grupo controle (2,85 versus 1,98 μ IU/mL), não foram diagnosticados casos de hipotireoidismo em participantes obesos. Convencionalmente, uma concentração de TSH sérica de 4 a 5 μ IU/mL é considerada elevada; porém, dados recentes de grandes estudos populacionais indicam que um ponto de corte de TSH mais baixo, entre 2 e 2,5 μ IU/mL estaria mais apropriado.²⁸ Da mesma forma, a *National Academy of Clinical Biochemistry* (Academia Nacional de Bioquímica Clínica dos Estados Unidos) recomenda um limite superior de 2,5 μ IU/mL²⁹ para TSH sérica, valor esse que está abaixo da concentração média do grupo obeso determinada no presente estudo. Contudo, não é possível afirmar com certeza que não houve casos de hipotireoidismo clínico no grupo de obesos do presente estudo.

Além disso, diversos estudos já revelaram uma associação positiva entre medições de obesidade e concentrações do hormônio estimulante da tireoide (TSH), embora os mecanismos responsáveis por essa associação requeiram maior elucidação,³⁰ propõe-se que variações no hormônio da tireoide podem afetar lipoproteínas e estágios de oxidação que contribuem para a

remodelação vascular e função endotelial.³¹ É interessante notar que também foi demonstrada uma correlação significativa entre valores de EIMC e TSH dentro da normalidade, sugerindo um maior risco cardiovascular em indivíduos com baixa função normal da tireoide.³¹

Yap e Jasul³² encontraram uma correlação positiva entre TSH sérico e IMC, e inferiram que um aumento na concentração de TSH, mesmo que dentro dos limites geralmente aceitáveis, pode contribuir para problemas com o peso. O presente estudo demonstrou que o grupo de crianças e adolescente obesos apresentou concentrações elevadas de TSH, embora as concentrações estivessem dentro do normal, assim como em achados prévios relatados por Aypak et al.³³ Porém, esse problema requer, claramente, maiores investigações, já que o hipotireoidismo pode estar associado a marcadores de aterosclerose e, conseqüentemente, com EIMC elevada.^{34,35} Uma limitação do presente estudo é o baixo número de indivíduos inscritos.

Conclusão

Nossos dados demonstram que crianças e adolescentes obesos apresentam valores médios de EIM, concentrações plasmáticas de MMP-9 e TIMP-1 e razão MMP-9/TIMP-1 mais altos do que os não obesos. Portanto, esses achados indicam que o grupo de obesos tem perfil de risco para aterosclerose precoce.

Agradecimentos

Este estudo foi financiado pela IEP – Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte, MG, Brasil e pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Andrade C; Obtenção de dados: Bosco A, Sandrim V; Análise e interpretação dos dados: Andrade C, Bosco A, Sandrim V, Silva F; Análise estatística: Bosco A, Sandrim V; Redação do manuscrito: Andrade C, Bosco A, Sandrim V; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Silva F.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de Dissertação de Mestrado de Claudio Andrade pela Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte.

Referências

- Oren A, Vos LE, Uiterwaal CS, Gorissen WH, Grobbee DE, Bots ML. Change in body mass index from adolescence to young adulthood and increased carotid intima-media thickness at 28 years of age: the Atherosclerosis Risk in Young Adults study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27(11):1383-90.
- Iannuzzi A, Licenziati MR, Acampora C, Renis M, Agrusta M, Romano L, et al. Carotid artery stiffness in obese children with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 2006;97(4):528-31.
- Heiss G, Sharrett AR, Barnes R, Chambless LE, Szklo M, Alzola C. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study. *Am J Epidemiol* 1991;134(3):250-6.
- Davis PH, Dawson JD, Riley WA, Lauer RM. Carotid intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age: the Muscatine Study. *Circulation*. 2001;104(23):2815-9.
- Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007;115(4):459-67.
- Olza J, Aquilera CM, Gil-Campos M, Leis R, Bueno G, Martínez-Jiménez MD, et al. Myeloperoxidase is an early biomarker of inflammation and cardiovascular risk in obese prepubertal children. *Diabetes Care*. 2012;35(11):2373-76.
- Verçoza AM, Baldisserotto M, de los Santos CA, Poli-de-Figueiredo CE, d'Ávila DO. Cardiovascular risk factors and carotid intima-media thickness in asymptomatic children. *Pediatr Cardiol*. 2009;30(8):1055-60.
- McGill HC Jr. George Lyman Duff memorial lecture. Persistent problems in the pathogenesis of atherosclerosis. *Arteriosclerosis*. 1984;4(5):443-51.
- Ishizu T, Ishimitsu T, Yanagi H, Seo Y, Obara K, Moriyama N, et al. Effect of age on carotid arterial intima-media thickness in childhood. *Heart Vessels*. 2004;19(4):189-95.
- Napoli C, Pignalosa O, de Nigris F, Sica V. Childhood infection and endothelial dysfunction: A potential link in atherosclerosis? *Circulation*. 2005;111(13):1568-70.
- Dawson JD, Sonka M, Blecha MB, Lin W, Davis PH. Risk factors associated with aortic and carotid intima-media thickness in adolescents and young adults: the Muscatine Offspring study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(24):2273-9.
- Głowińska-Olszewska B, Urban M, Florys B. [Selected matrix metalloproteinases (MMP-2, MMP-9) in obese children and adolescents. *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw*. 2006;12(3):179-83.
- Nagase H, Visse R, Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovasc Res*. 2006;69(3):562-73.
- Zhou S, Feely J, Spiers JP, Mahmud A. Matrix metalloproteinase-9 polymorphism contributes to blood pressure and arterial stiffness in essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 2007;21(11):861-7.
- Romero JR, Vasas RS, Beiser AS, Polak JF, Benjamin EJ, Wolf PA, et al. Association of carotid artery atherosclerosis with circulating biomarkers of extracellular matrix remodeling: Framingham Offspring Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2008;17(6):412-7.
- Tan C, Liu Y, Li W, Deng F, Liu X, Wang X, et al. Associations of matrix metalloproteinase-9 and monocyte chemoattractant protein-1 concentrations with carotid atherosclerosis, based on measurements of plaque and intima-media thickness. *Atherosclerosis*. 2014;232(1):199-3.
- Daniels SR, Khoury PR, Morrison JA. The utility of body mass index as a measure of body fatness in children and adolescents: differences by race and gender. *Pediatrics*. 1997;99(6):804-07.
- Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, Johnson CL. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000. *JAMA*. 2002;288(14):1728-32.
- Update on the 1987 task force report on high blood pressure in children and adolescents: a working group report from the National High Blood Pressure Education Program. National high blood pressure education program working group on hypertension control in children and adolescents. *Pediatrics* 1996;98(4 Pt 1):649-58.
- Urbina EM, Williams RV, Alpert BS, Collins RT, Daniels SR, Hayman L, et al; American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young. Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents: recommendations for standard assessment for clinical research: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2009;54(5):919-50. Erratum in: *Hypertension*. 2010;56(3):e36.
- Belo VA, Souza-Costa DC, Luizon MR, Lanna CM, Carneiro PC, Izidoro-Toledo TC, et al. Matrix metalloproteinase-9 genetic variations affect MMP-9 levels in obese children. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36(1):69-75.
- Iannuzzi A, Licenziati MR, Acampora C, Salvatore V, Auriemma L, Romano ML, et al. Increased carotid intima-media thickness and stiffness in obese children. *Diabetes Care*. 2004;27(10):2506-8.
- Beauloye V, Zech F, Tran HT, Clapuyt P, Maes M, Brichard SM. Determinants of early atherosclerosis in obese children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(8):3025-32.
- Silva LR, Cavaglieri C, Lopes WA, Pizzi J, Coelho-e-Silva MJ, Leite N. Endothelial wall thickness, cardiorespiratory fitness and inflammatory markers in obese and non-obese adolescents. *Braz J Phys Ther*. 2014;18(1):47-55.
- Jourdan C, Wühl E, Litwin M, Fahr K, Trelewicz J, Jobs K, et al. Normative values for intima-media thickness and distensibility of large arteries in healthy adolescents. *J Hypertens*. 2005;23(9):1707-15.
- Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986;74(6):1399-406.
- Raitakari OT, Juonala M, Viikari JS. Obesity in childhood and vascular changes in adulthood: insights into the Cardiovascular Risk in Young Finns study. *Int J Obes (Lond)*. 2005; 29 Suppl 2:S101-4.
- Brabant G, Beck-Peccoz P, Jarzab B, Laurberg P, Orgiazzi J, Szabolcs I, et al. Is there a need to redefine the standard upper limit of TSH? *Eur J Endocrinol*. 2006;154(5):633-7.
- Zöphel K, Wunderlich G, Kotzerke J. Should we really determine a reference population for the definition of thyroid stimulating hormone reference interval? *Clin Chem*. 2006;52(2):329-30.
- de Moura Souza A, Sichieri R. Association between serum TSH concentration within the normal range and adiposity. *Eur J Endocrinol*. 2011;165(1):11-5.
- Takamura N, Akilzhanova A, Hayashida N, Kadota K, Yamasaki H, Usa T, et al. Thyroid function is associated with carotid intima-media thickness in euthyroid subjects. *Atherosclerosis*. 2009;204(2): e77-81.
- Yap SE, Jasul G. Correlation of thyroid-stimulating hormone concentrations with body mass index among adult patients seen at the weight management center in a tertiary hospital. *Philippine J Internal Med*. 2012;50(2):1-6.
- Aypak C, Türedi O, Yüce A, Görpelioglu S. Thyroid-stimulating hormone [TSH] concentration in nutritionally obese children and metabolic comorbidity. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2013;26(7-8):703-8.
- Valentina VN, Marijan B, Chedo D, Branka K. Subclinical hypothyroidism and risk to carotid atherosclerosis. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2011;55(7):475-80.
- Gunduz M, Gunduz E, Kircelli F, Okur N, Ozkaya M. Role of surrogate markers of atherosclerosis in clinical and subclinical thyroidism. *Int J Endocrinol*. 2012;2012:109797.

Índice Tornozelo-Braquial Como Preditor de Mortalidade em Hemodiálise: Um Estudo de Coorte de 5 Anos

Ankle-Brachial Index as a Predictor of Mortality in Hemodialysis: A 5-Year Cohort Study

Jair Baptista Miguel, Jorge Paulo Strogoff de Matos, Jocemir Ronaldo Lugon

Universidade Federal Fluminense (UFF), Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Resumo

Fundamento: O índice tornozelo-braquial (ITB) foi apontado como um forte preditor de mortalidade em algumas populações de pacientes em hemodiálise em estudos com períodos relativamente curtos de acompanhamento (inferior a 2 anos).

Objetivo: Avaliar o valor preditivo do ITB anormal como um fator de risco de morte em pacientes em hemodiálise após 5 anos de acompanhamento.

Métodos: Um total de 478 pacientes em hemodiálise por pelo menos 12 meses foram incluídos no estudo. A medida de ITB foi realizada usando-se esfigmomanômetro com coluna de mercúrio e Doppler portátil. Os pacientes foram divididos em 3 grupos de acordo com o ITB (baixo: < 0,9; normal: 0,9 – 1,3; e alto: > 1,3), e acompanhados por um período de 60 meses.

Resultados: As prevalências de ITB baixo, normal e alto foram 26,8%, 64,6% e 8,6%, respectivamente. A taxa de sobrevivência de 5 anos foi menor nos grupos com ITB baixo (44,1%, $p < 0,0001$) e ITB alto (60,8%, $p = 0,025$) que no grupo com ITB normal (71,7%). A regressão de Cox foi usada para avaliar a associação entre ITB e mortalidade, ajustando para potenciais fatores de confusão. Usando o ITB normal como referência, um baixo ITB, mas não um alto ITB foi identificado como um fator de risco independente para mortalidade por todas as causas (HR2,57; IC95%, 1,84-3,57 e HR 1,62; 95% CI, 0,93-2,83, respectivamente).

Conclusões: as taxas de sobrevivência em longo prazo de pacientes com um ITB baixo ou alto foram menores que de pacientes com um ITB normal. No entanto, após ajuste por fatores de confusão, somente o ITB baixo manteve-se como um fator de risco independente para mortalidade por todas as causas entre pacientes em hemodiálise. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(3):204-211)

Palavras-chave: Índice Tornozelo-Braço / mortalidade; Medidas; Diálise Renal; Insuficiência Renal Crônica; Pressão Arterial; Estudo de Coortes.

Abstract

Background: Abnormal ankle-brachial index (ABI) has been found to be a strong predictor of mortality in some hemodialysis populations in studies with relatively short periods of follow-up, lower than 2 years.

Objective: This study aimed to assess the predictive value of abnormal ABI as a risk factor for death among patients on maintenance hemodialysis after a 5-year follow-up.

Methods: A total of 478 patients on hemodialysis for at least 12 months were included in the study. ABI measurement was performed using a mercury column sphygmomanometer and portable Doppler. Patients were divided into 3 groups according to ABI (low: <0.9; normal: 0.9 to 1.3; and high: >1.3) and followed for a 60-month period.

Results: The prevalence rates of low, normal and high ABI were 26.8%, 64.6% and 8.6%, respectively. The 5-year survival rate was lower in the groups with low ABI (44.1%, $P < 0.0001$) and high ABI (60.8%, $P = 0.025$) than in the group with normal ABI (71.7%). Cox regression was used to evaluate the association between ABI and mortality, adjusting for potential confounders. Using normal ABI as reference, a low, but not a high ABI was found to be an independent risk factor for all-cause mortality (HR2.57; 95% CI, 1.84-3.57 and HR 1.62; 95% CI, 0.93-2.83, respectively).

Conclusions: long-term survival rates of patients with either low or high ABI were lower than the one from those with normal ABI. However, after adjustment for potential confounders, only low ABI persisted as an independent risk factor for all-cause mortality among hemodialysis patients. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(3):204-211)

Keywords: Ankle Brachial Index / mortality; Measures; Renal Dialysis; Renal Insufficiency, Chronic; Arterial Pressure; Cohort Studies.

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

Correspondência: Jair Miguel •

Rua Bromélias, 100. CEP 28470-000, Monte Líbano, Santo Antônio de Pádua, RJ - Brasil

E-mail: jairbaptista.miguel@hotmail.com; jair.miguel@cdrcinefron.com.br

Artigo recebido em 18/01/16; revisado em 26/02/16; aceito em 02/06/16.

DOI: 10.5935/abc.20170026

Introdução

A taxa de mortalidade de pacientes com insuficiência renal crônica (IRC) ainda é elevada, e as doenças cardiovasculares (DCV) são responsáveis por aproximadamente 50% das mortes.¹⁻⁴ Além da cardiopatia isquêmica e doença cerebrovascular, a doença arterial periférica (DAP) é altamente prevalente em pacientes em tratamento dialítico, e sua presença está associada com alta morbimortalidade.⁵⁻⁸ O índice tornozelo-braquial (ITB) é um teste simples, barato e não invasivo,⁷⁻⁹ com alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de DAP quando comparado à angiografia, o método considerado padrão-ouro para o diagnóstico.¹⁰ Esse índice baseia-se no fato de que a pressão sanguínea sistólica nas pernas é geralmente igual ou ligeiramente maior que a nos membros superiores em indivíduos saudáveis. Na presença de estenose arterial, ocorre uma redução na pressão em local distante à lesão.¹¹ Além disso, um valor baixo de ITB está fortemente correlacionado com doença arterial em outros sítios e demonstrou-se um bom preditor de mortalidade na população geral.^{12,13} Ainda, tanto um baixo ITB como um alto ITB são fortes preditores de morte em pacientes em hemodiálise.⁶⁻⁹

Considerando que a utilidade do ITB já foi demonstrada em populações de pacientes em hemodiálise com uma média de acompanhamento inferior a 2 anos,^{7,8} o presente estudo teve como objetivo avaliar o valor preditivo do ITB como um fator de risco independente para morte em pacientes em hemodiálise após um período de 5 anos de acompanhamento.

Métodos

Este é um estudo observacional prospectivo, com um período de acompanhamento de 5 anos, conduzido em seis centros de diálise no estado do Rio de Janeiro, Brasil. Todos os pacientes com idade entre 18 e 75 anos, submetidos à hemodiálise por no mínimo 12 meses foram considerados elegíveis. O protocolo do estudo foi aprovado pelo comitê de ética (CEP 23/06), e o consentimento livre e esclarecido foi aprovado pelo comitê de ética e obtido dos participantes. Pacientes com câncer, HIV positivos, pacientes com fibrilação atrial, com amputação bilateral de membros inferiores ou demência, e aqueles que se recusaram a participar do estudo foram excluídos. As medidas de ITB foram obtidas entre março de 2006 e setembro de 2007.

Índice tornozelo-braquial

O ITB, definido como a razão entre a pressão sanguínea sistólica do tornozelo e a do braço, foi medido uma vez, na entrada do paciente ao estudo, antes da sessão de hemodiálise e após cinco minutos, na posição supino. Nos membros inferiores, foi usada a artéria posterior tibial, uma vez que a artéria dorsal do pé está congenitamente ausente em 4 a 12% da população.¹⁴ A pressão arterial sistólica foi medida duas vezes em cada local, de maneira rápida e alternada, para se obter um valor médio. Manguitos padrões, conectados a uma coluna de mercúrio, foram usados no braço e em cada tornozelo (com a extremidade inferior do manguito posicionada logo acima dos maléolos). Um gel de ultrassom foi aplicado, e um estetoscópio Doppler (10 MHz, Super Duplex, Huntleigh

Technology Inc., Manalapan NJ, EUA) foi utilizado para avaliar a pressão sanguínea sistólica. A pressão sanguínea sistólica no membro superior foi medida na artéria braquial do braço contralateral ao acesso vascular. Para calcular o ITB, a menor média dos tornozelos foi dividida pela média do braço. Todas as medidas foram realizadas por três observadores treinados (um médico e dois estudantes de Medicina), considerando que a variabilidade interobservador e intraobservador para a medida de pressão arterial por Doppler é mínima.^{5,15}

Para avaliar a relação do ITB com dados demográficos, clínicos e laboratoriais, a população foi dividida em três grupos segundo valores de ITB: baixo ITB (<0,9), ITB normal (0,9-1,3) e alto ITB (>1,3).

Dados demográficos, clínicos e laboratoriais

Os dados clínicos e demográficos foram obtidos a partir de uma entrevista estruturada e um banco de dados disponíveis nos seis centros de hemodiálise. Esses dados incluíam sexo, idade, raça, tempo de diálise, doença renal primária, acesso vascular e tabagismo. As comorbidades foram definidas como: diabetes, hipertensão (pressão sanguínea pré-diálise ≥ 140 mmHg e/ou pressão diastólica ≥ 90 mmHg e/ou uso de drogas anti-hipertensivas); doença arterial coronariana (angina estável, uso de drogas anti-hipertensivas, infarto do miocárdio prévio, e cirurgia de revascularização do miocárdio ou intervenção coronária percutânea); sequela de acidente vascular cerebral (AVC); DAP (uso atual de vasodilatador periférico, história de cirurgia de revascularização do membro inferior, angioplastia ou amputação não traumática de membro inferior); e sorologia positiva para hepatite C. Níveis de proteína C reativa foram medidos por imunoturbidimetria ultrasensível, especificamente para o estudo, e os valores foram determinados na ocasião da medida do ITB. Os demais dados laboratoriais – valores basais de hemoglobina, creatinina sérica, nitrogênio ureico sanguíneo (BUN), Kt/V de ureia equilibrado (eKt/V), e albumina – foram obtidos dos prontuários médicos dos pacientes. Para melhor estimar o impacto dos distúrbios minerais ósseos sobre nossos achados, foi avaliada a exposição acumulada, calculando-se os valores séricos médios de cálcio, fósforo e paratormônio intacto (PTHi) medidos ao longo de 36 meses anteriores à avaliação do ITB, conforme descrito previamente.¹⁶ Os níveis séricos de cálcio e fósforo foram medidos mensalmente, e o PTHi a cada seis meses. Todas as análises sanguíneas de rotina foram realizadas no laboratório central.

Análise estatística

As variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas em média $\pm$ DP, e aquelas sem distribuição normal foram expressas em mediana e intervalo interquartil. As variáveis categóricas foram apresentadas em frequência. Comparação das médias entre os grupos foi realizada pela análise de variância (ANOVA), seguida do teste de Bonferroni, ou pelo teste de Kruskal-Wallis seguido do teste de Dunn, conforme apropriado. As frequências foram comparadas pelo teste exato de Fisher. O teste de Kaplan-Meier foi usado para análise de sobrevida, e as curvas foram comparadas pelo teste log-rank.

Artigo Original

Com base em um estudo piloto prévio, nós estimamos que a prevalência de um ITB baixo, normal e alto seria de aproximadamente 30%, 60% e 10%, respectivamente. O estudo foi delineado para se obter um poder estatístico de 0,8 para detectar uma diferença na taxa de sobrevida entre ITB baixo e normal de 30%, com nível de alfa bicaudal de 5%. Portanto, após considerar uma taxa de 20% de abandono por razões diferentes de morte, o número mínimo de participantes foi estimado em 450.

Associações dos grupos ITB (baixo, normal e alto) com o risco de morte foram analisadas pelos modelos de regressão de Cox: um modelo não ajustado, que incluiu a variável de interesse principal (ITB); um modelo ajustado para dados demográficos e clínicos (sexo, idade, raça, diabetes, tempo de diálise, tabagismo, doença coronariana, sequelas de AVC) – “Modelo 1”; e, finalmente, um modelo em que as variáveis laboratoriais (albumina sérica, hemoglobina, PTHi, cálcio ionizado, fósforo, eKt/V, e PCR) foram incluídos como fatores potenciais de confusão – “Modelo 2”.

A hipótese nula foi rejeitada quando $P < 0,05$. Para a análise estatística, foi usado o programa SPSS versão 18.0 (Chicago, Illinois, USA).

Resultados

Do total de 1170 pacientes em hemodiálise em seis centros de hemodiálise, 478 foram incluídos no estudo. Características demográficas e laboratoriais dos pacientes estão listadas na Tabela 1. A idade mediana era de 54 anos (18-75 anos), 56% dos pacientes eram homens, 14,9% e 50,6% tinham diabetes e hipertensão como doença renal primária, respectivamente. A mediana do tempo de hemodiálise foi de 59 meses (12-427 meses), e superior a 3 anos para 73% dos pacientes.

A prevalência de ITB baixo, normal e alto foi de 26,8%, 64,6% e 8,6%, respectivamente. A Tabela 2 apresenta as características de cada grupo. O sexo masculino prevaleceu no grupo ITB alto, quando comparado aos grupos com ITB baixo e normal. Os pacientes com ITB baixo eram significativamente mais velhos que aqueles no grupo normal e grupo com alto ITB. As prevalências de diabetes, de DAP e de amputação não traumática foram significativamente mais baixas no grupo ITB normal em comparação aos demais grupos. Doença arterial coronariana e sequela de AVC foram mais frequentes no grupo com ITB baixo que no grupo com ITB normal. Não foi observada diferença na pressão arterial entre os grupos.

Os achados laboratoriais de cada grupo estão apresentados na Tabela 3. O grupo com baixo ITB apresentou maiores concentrações de PCR e menores de albumina sérica. Creatinina sérica foi mais baixa no grupo ITB baixo que nos grupos ITB normal e ITB alto. O grupo com ITB alto apresentou níveis séricos elevados de fósforo e produto cálcio x fósforo, quando comparado aos grupos com ITB normal e baixo. O grupo com ITB alto apresentou níveis maiores de PTHi que o grupo com ITB baixo.

Após 5 anos de acompanhamento, 158 dos 478 pacientes morreram, 69 perderam o seguimento por mudança de centro de hemodiálise, e 28 foram submetidos a transplante renal. As curvas de sobrevida por grupo estão apresentadas na Figura 1. Quando as taxas de sobrevida de 5 anos foram comparadas,

valores mais baixos foram detectados nos grupos com ITB alterado (44,1% para ITB baixo e 60,8% para ITB alto) em comparação ao grupo com ITB normal (78%), $P < 0,0001$ e $P = 0,025$, respectivamente.

A associação do ITB com o risco de mortalidade nos modelos Cox de risco proporcional está apresentada na Tabela 4. No modelo não ajustado, um baixo ITB foi associado a risco de mortalidade aumentado (HR 2,57, IC95% 1,84-3,57), porém a associação entre ITB elevado e morte (HR 1,62, IC95%

Tabela 1 – Características demográficas e laboratoriais da população (n = 478)

Sexo masculino (%)	268 (56%)
Idade (anos)	54 (18-75)
Raça	
Branca	221 (46,2%)
Não branca	257 (53,8%)
Tempo em diálise (meses)	59 (12-427)
Doença renal primária, (%)	
Nefropatia diabética	71 (14,9%)
Nefrosclerose hipertensiva	242 (50,6%)
Glomerulonefrite crônica	41 (8,6%)
Desconhecida	62 (13,0%)
Doença renal policística	21 (4,4%)
Nefropatia lúpica	8 (1,7%)
Outras	33 (6,9%)
Comorbidades, f (%)	
Diabetes	81 (16,9%)
Hipertensão	291 (60,9%)
Tabagismo	73 (15,3%)
Doença arterial coronariana	114 (23,9%)
Sequelas de acidente vascular cerebral	16 (3,3%)
Doença arterial periférica	86 (18%)
Pacientes < 3 anos em hemodiálise (%)	129 (27%)
Paratiroidectomia	29 (6,1%)
Teste anti-HCV positivo, (%)	101 (21,1%)
HB Teste HBsAg positivo	13 (2,7%)
eKt/V	1,51 ± 0,40
Hemoglobina (g/dL)	11,4 ± 1,6
Albumin (g/dL)	3,8 ± 0,3
Cálcio (mg/dL)	4,6 ± 0,3
Fósforo (mg/dL)	5,4 ± 1,2
PTHi (pg/mL)	370 (10-2,500)
PCR (mg/L)	4,7 (0,1 - 150)

eKt/V - Kt/V equilibrado; HCV: vírus da hepatite C; PTHi: paratormônio intacto; HBsAg: Antígenos de Superfície da Hepatite B; PCR: proteína C reativa; Valores em mediana (intervalo interquartil), média ± DP ou por frequência

Tabela 2 – Dados demográficos segundo classificação do Índice Tornozelo-Braquial (ITB)

Variáveis	ITB		
	Baixo (n=128)	Normal (n=309)	Alto (n=41)
Homens (%)	53,1	53,7	80,5*
Idade (anos)	62 (20 - 77)	49 (18 - 75)**	54 (27 - 71)**
Raça (Branca), %	45	44	61†
Tempo em diálise (meses)	57 (13 - 321)	59 (12 - 292)	65 (13 - 427)
Doença renal primária (%)			
Diabetes	25,0	8,4**	31,7†
Hipertensão	51,6	52,1	36,6
Glomerulonefrite crônica	3,9	11,0**	4,9
Doença renal policística	3,9	4,9	2,4
Nefropatia lúpica	-	2,3	2,4
Outros	8,6	6,5	4,9
Desconhecida	7,0	14,9	17,1
Comorbidades (%)			
Diabetes	30,5	9,4**	31,7†
Hipertensão	65,6	60,5	48,8
Tabagismo	17,2	15,2	9,8
Doença arterial coronariana	25,0	15,2#	12,2
Sequelas de acidente vascular cerebral	8,6	1,6**	-
Doença arterial periférica	27,3	7,4**	24,4†
Amputação não traumática	7,8	1,3**	9,8†
Paratireoidectomia	4,7	6,5	7,3
Teste HBsAg positivo	4,7	2,3	-
HB Teste anti-HCV positivo, (%)	20,3	19,4	36,6††

HCV: vírus da hepatite C; HBsAg: antígenos de superfície da hepatite B. Valores expressos em frequência e mediana (intervalo interquartil); *p < 0,01 vs. ITB baixo e ITB normal; †p < 0,01 vs. ITB normal; # p < 0,05 vs. ITB baixo; **p < 0,01 vs. ITB baixo; ††p < 0,05 vs. ITB normal.

Tabela 3 – Dados laboratoriais segundo classificação do Índice Tornozelo-Braquial (ITB)

Parâmetros	ITB		
	Baixo (n=128)	Normal (n=309)	Alto (n=41)
PCR (mg/L)	6,4 (0,2-150)	3,9 (0,1-150)*	4,3 (0,2-41)
Albumina (g/dL)	3,74 ± 0,31	3,84 ± 0,30*	3,72 ± 0,36
BUN (mg/dL)	69 ± 22	68 ± 22	76 ± 22
Creatinina (mg/dL)	10,6 ± 2,8	11,9 ± 3,0*	12,2 ± 2,8*
eKt/V	1,51 ± 0,41	1,53 ± 0,42	1,36 ± 0,23
Hemoglobina (g/dL)	11,6 ± 1,6	11,2 ± 1,7	12,2 ± 2,8
PTHi (pg/mL)	297 (28 – 2,202)	386 (4 – 2,500)	489 (10 – 2,160)**
Cálcio iônico (mg/dL)	4,6 ± 0,3	4,6 ± 0,3	4,6 ± 0,4
Fósforo (mg/dL)	5,3 ± 1,2	5,4 ± 1,1	5,8 ± 1,4 ^{††}
Produto Ca x P (mg ² /dL ²)	24,1 ± 5,7	24,7 ± 5,5	27,1 ± 6,3 ^{††}

PCR: proteína C reativa; BUN: nitrogênio ureico sanguíneo; eKt/V –Kt/V equilibrado; PTHi: paratormônio intacto; Valores expressos em mediana (limites) ou por média ± DP; *p < 0,01 vs. ITB baixo; †p < 0,05 vs. ITB normal; **p < 0,05 vs. ITB baixo; ††p < 0,05 vs. ITB baixo e ITB normal.

Artigo Original

Tabela 4 – Preditores da mortalidade global utilizando os modelos Cox de risco proporcional

Variáveis	Não ajustado	Modelo 1*	Modelo 2**
	HR (IC95%)	HR (IC95%)	HR (IC95%)
ITB			
Normal (ref.)	1,00	1,00	1,00
Alto	1,62 (0,93-2,83)	1,47 (0,83-2,60)	1,16 (0,60-2,26)
Baixo	2,57 (1,84-3,57)	1,83 (1,28-2,63)	1,69 (1,14-2,51)
Sexo (masculino)	-	1,23 (0,89-1,71)	1,25 (0,86-1,81)
Idade (anos)	-	1,02 (1,01-1,04)	1,02 (1,01-1,04)
Raça (Branca)	-	0,98 (0,71-1,36)	0,95 (0,66-1,37)
Diabetes (sim/não)	-	1,37 (0,93-2,03)	1,37 (0,88-2,13)
Tempo em diálise (meses)	-	1,00 (0,98-1,00)	1,00 (0,99-1,00)
Tabagismo (sim/não)	-	1,23 (0,83-1,82)	1,27 (0,84-1,92)
Doença coronariana (sim/não)	-	1,13 (0,77-1,67)	1,06 (0,69-1,63)
Sequelas de AVC (sim/não)	-	1,73 (0,89-3,39)	2,25 (1,09-4,67)
Parâmetros laboratoriais			
Albumina (g/dL)	-	-	0,82 (0,44-1,52)
Hemoglobina (g/dL)	-	-	0,97 (0,87-1,09)
PTHi (pg/mL)	-	-	1,00 (0,99-1,00)
Cálcio (mg/dL)	-	-	1,06 (0,60-1,89)
Fósforo (mg/dL)	-	-	0,93 (0,78-1,10)
eKt/V	-	-	0,85 (0,53-1,36)
PCR (mg/L)	-	-	1,02 (1,01-1,03)

Valores expressos em taxa de risco (hazard ratios, HR) e intervalo de confiança de 95% (CI); *Ajustado por dados demográficos e comorbidades; **Ajustado por dados demográficos e parâmetros laboratoriais; PTHi: paratormônio intacto; eKt/V - Kt/V equilibrado; PCR: proteína C reativa.

0,93-2,83) não foi significativa. Na análise multivariada, após ajuste para dados demográficos e comorbidades (Modelo 1), baixo ITB continuou significativamente associado com mortalidade por todas as causas (HR 1,83, IC95% 1,28-2,63), acompanhado por idade (HR 1,02, IC95% 1,01-1,04). Após ajuste para variáveis laboratoriais (Modelo 2), baixo ITB (HR 1,69, IC95% 1,14-2,51) e idade (HR 1,02 [por ano], IC95% 1,01-1,04) continuaram significativamente associados com mortalidade por todas as causas. Nesse modelo, as variáveis sequelas de AVC (HR 2,25, IC95% 1,09-4,67) e PCR [HR 1,02 (por mg/L), IC95% 1,01-1,03] também estavam significativamente associadas com risco de mortalidade aumentado.

Discussão

O ITB é um método confiável, não invasivo, que tem sido utilizado no diagnóstico de DAP, uma condição altamente prevalente em paciente em hemodiálise.^{5,8} Também tem sido apontado como um marcador de doença aterosclerótica difusa e como preditor de mortalidade em pacientes em hemodiálise e também na população geral.^{5,7,8,12,13} A relação entre ITB e DCV também foi demonstrada por uma correlação negativa entre ITB e espessura da íntima média,¹⁷ e uma correlação

inversa entre ITB e massa ventricular esquerda observada em pacientes hipertensos sem manifestações clínicas da DAP.¹⁸

No presente estudo, as curvas de sobrevida foram significativamente diferentes entre os grupos. Sobrevida foi mais baixa nos grupos com ITB baixo e ITB elevado em comparação àquele com ITB normal. Esses achados apontam para a importância do ITB como um útil preditor de mortalidade em pacientes em hemodiálise. Estudos prévios mostraram que um baixo ITB está associado com taxa de mortalidade mais elevada na população geral,¹²⁻¹⁵ bem como em pacientes com doença renal crônica estágios 3-5¹⁹ e pacientes em hemodiálise.^{7,8,20} Um ITB elevado também foi associado com mortalidade aumentada em estudos envolvendo pacientes em hemodiálise.^{8,20}

Valores anormais de ITB como preditores de morte foram avaliados por modelos de riscos proporcionais de Cox. No modelo não ajustado, no qual foram considerados apenas três intervalos de ITB, sendo que o ITB normal foi utilizado como referência, somente um ITB baixo foi associado com um risco de morte significativo. A análise multivariada foi realizada em duas etapas. Primeiro, nós desenvolvemos o Modelo 1, no qual a associação dos intervalos de ITB com mortalidade foi ajustada por sexo, idade, raça, presença de diabetes, tempo de diálise,

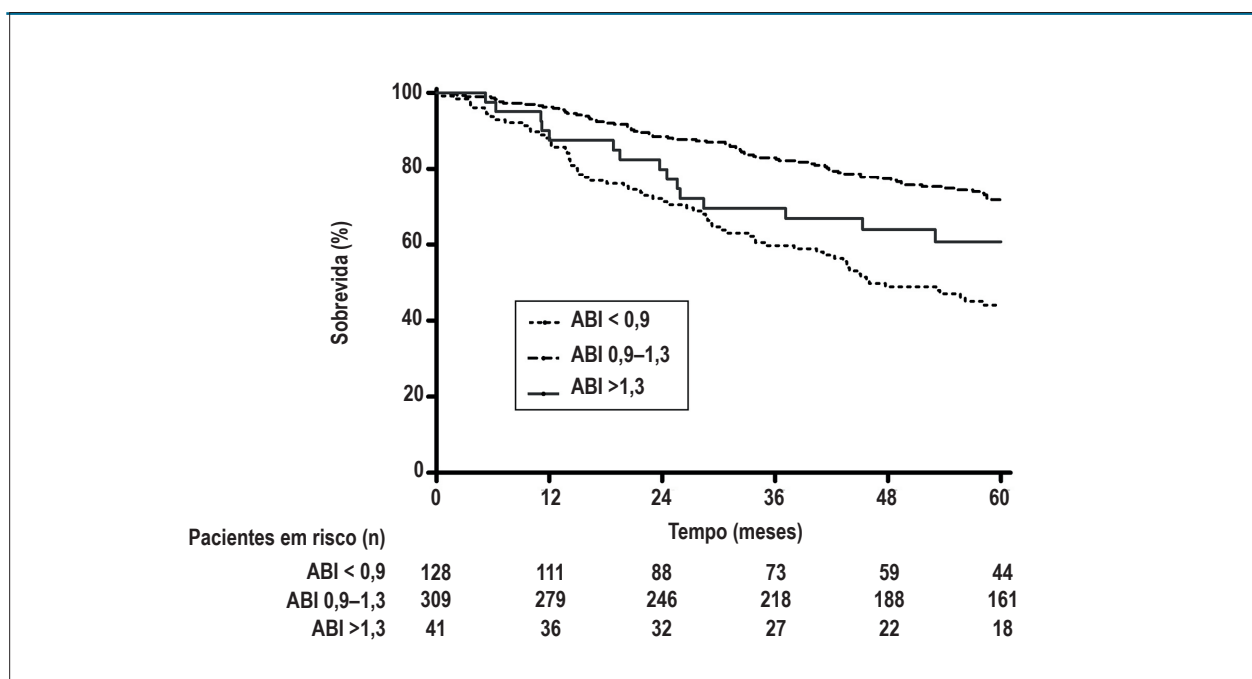


Figura 1 – Curvas de sobrevida para os primeiros cinco anos de acompanhamento segundo o Índice Tornozelo-Braquial (ITB) basal

tabagismo, doença coronariana e sequela de AVC. Em uma segunda etapa, no Modelo 2, parâmetros laboratoriais foram adicionados como potenciais fatores de confusão. Nossos resultados mostraram que o ITB continuou como um fator de risco independente para mortalidade por todas as causas mesmo após ajuste para dados demográficos, comorbidades e variáveis laboratoriais. Por outro lado, verificamos que um alto ITB não representou um fator de risco independente para mortalidade por todas as causas. Esse resultado diverge de outros encontrados em estudos prévios,^{8,20} mas é possível que o pequeno tamanho da amostra em nosso estudo possa haver reduzido a chance de se detectar o real efeito do ITB elevado devido a um baixo poder estatístico.

Outro resultado bastante interessante foi o fato de que o diabetes, em si, não representou um fator determinante independente para mortalidade. Esse achado está de acordo com estudos prévios,^{21,22} que sugerem que somente pacientes diabéticos em hemodiálise, com doença arterial, apresentam um risco maior de morte. Além disso, diabetes não foi um fator de risco para morte em hemodiálise quando os pacientes com DAP foram excluídos da amostra.²³

Idade, níveis basais de PCR e sequela de AVC foram confirmados como fatores de risco independentes para morte durante o período de seguimento de 5 anos. As duas primeiras variáveis são fatores de risco bem conhecidos para morte em hemodiálise,^{24,25} confirmando a associação entre uma única medida basal de PCR e risco de mortalidade em longo prazo. Sequelas de AVC podem representar a associação entre um baixo ITB e doença aterosclerótica difusa, e podem ser vistas como uma ligação entre um baixo ITB e alta taxa de mortalidade em pacientes em hemodiálise.

Entre os 478 pacientes incluídos, as frequências de ITB normal, baixo e alto foram 64,6%, 26,8% e 8,6%, respectivamente. Houve uma predominância de homens entre os pacientes com ITB elevado. Os pacientes com ITB baixo eram mais velhos que os pacientes dos demais grupos. Houve uma prevalência maior de diabetes nos grupos ITB baixo e alto, em comparação ao grupo ITB normal. A alta prevalência de diabetes entre os pacientes com baixo ITB poderia ser atribuída à presença de doença macrovascular, enquanto que a predominância de diabetes no grupo ITB alto poderia ser explicada pela maior prevalência de calcificação vascular em pacientes diabéticos.⁸ A calcificação vascular pode causar rigidez arterial, e consequentemente a um ITB elevado.

Em relação à hipertensão, nós não detectamos diferenças significativas entre os grupos, e tampouco encontramos associação entre tabagismo e risco de ITB anormal. Talvez a baixa prevalência de tabagismo em nossa população possa ter reduzido esse efeito. Ainda, a ausência de tal correlação possa ser atribuída à estratégia de coleta de dados, já que consideramos somente fumantes atuais em nosso estudo. A associação entre tabagismo e DAP em pacientes em hemodíalises é controversa em estudos prévios.^{6,8,20,26}

O grupo com ITB baixo apresentou maior prevalência de doença arterial coronariana, sequelas de AVC, DAP e amputação não-traumática quando comparado ao grupo com ITB normal. Também foi encontrada associação entre um baixo ITB e doença aterosclerótica generalizada em estudos prévios.^{5,6,8,27} Deve-se ressaltar que a prevalência de DAP e de amputação não-traumática também foi maior no grupo ITB elevado que no grupo com ITB normal.

A correlação positiva entre aterosclerose e inflamação, demonstrada em estudos prévios tanto na população geral como

em pacientes em hemodiálise,^{28,29} também foi observada em nosso estudo, considerando as variáveis PCR e albumina sérica. O grupo com ITB baixo apresentou maiores níveis de PCR e menores de albumina sérica em comparação ao grupo normal. Esse resultado também é consistente com estudos que avaliaram especificamente DAP tanto na população geral como em pacientes em hemodiálise.³⁰⁻³² Os níveis mais baixos de creatinina no grupo ITB baixo sugerem algum grau de desnutrição nesses pacientes, a qual é uma comorbidade correlacionada com inflamação.

Os níveis de cálcio ionizado, fósforo e PTHi foram usados para avaliar distúrbios ósseos e minerais. Os níveis de cálcio ionizado foram similares entre os três grupos, ao passo que os níveis de fósforo e do produto cálcio x fósforo foram mais altos no grupo com ITB elevado que nos outros dois grupos, refletindo um provável papel do fósforo na calcificação vascular. Esses resultados estão de acordo com um estudo anterior, no qual a associação entre fósforo sérico e os níveis de Ca x P foi observada somente nos paciente com ITB > 1,4 ou artérias do tornozelo não compressíveis.³³

Deve-se ressaltar que, diferentemente de outros estudos, nós não realizamos uma mera análise transversal da associação dos níveis atuais de cálcio ionizado e de fósforo com a presença de DAP. Na realidade, em nosso estudo, dados de cálcio e de fósforo representam os valores médios de medidas mensais dessas variáveis durante um período longo de até 36 meses precedentes à avaliação do ITB. Assim, nossos dados apontam para a ausência de uma associação direta entre hipercalcemia ou hiperfosfatemia e um baixo ITB.

Os valores de PTHi foram mais altos no grupo com ITB > 1,3 que no grupo com ITB < 0,9. Uma associação negativa dos níveis de PTHi com DAP, e com calcificação cardíaca ou da válvula aórtica foi encontrada em estudos prévios.^{27,34} As razões dessa associação ainda não são claras, mas podem estar relacionadas a uma tendência de calcificação de tecidos moles em doença óssea de baixo *turnover* ou à associação entre baixos níveis de PTHi e desnutrição.³⁵ Vale ressaltar, contudo, que a associação inversa entre os níveis de PTHi e a presença de DAP não é um resultado consensual.

Considerando a alta prevalência de DAP, suas consequências e a atual ausência de terapias efetivas para pacientes em hemodiálise, em nossa opinião, a medida rotineira do ITB poderia identificar pacientes com maior risco de morte em longo prazo, os quais poderiam beneficiar-se de uma detecção precoce de DAP e intervenções sobre os fatores de risco associados com um baixo ITB, tal como inflamação, na tentativa de mudar o progresso aparentemente inevitável dessa doença.

O estudo tem algumas limitações que merecem ser consideradas. Vários fatores de risco para DAP na população geral, como o tabagismo, não pôde ser avaliado adequadamente, uma vez que a coleta de dados considerou

apenas tabagismo atual, e não a carga total gerada pela exposição ao tabagismo. Também não conseguimos distinguir mortalidade global de mortalidade por causa cardiovascular devido à ausência de informações precisas. Outra limitação é que a população estudada não foi representativa da população nacional, uma vez que todos os pacientes eram originários do estado do Rio de Janeiro. Por outro lado, os pontos fortes deste estudo incluem a avaliação do ITB pelo Doppler, método considerado padrão-ouro, seu delineamento prospectivo e o longo período de acompanhamento. A maioria dos estudos similares acompanharam os pacientes por um período inferior a 2 anos. Não existe uma definição de "longo-prazo" em relação ao tempo de acompanhamento na pesquisa clínica, mas seu significado pode ser considerado como dependente da doença, do tratamento, e das populações estudadas.³⁶ Considerando uma taxa de mortalidade anual média de 15% a 20% na população em hemodiálise, parece-nos razoável considerar 5 anos como um período longo de acompanhamento em nossa população.

Conclusões

Nossos achados mostraram uma elevada frequência de ITB anormal em pacientes em hemodiálise. As taxas de sobrevida em longo prazo dos pacientes com ITB anormal foram mais baixas que naqueles com ITB normal. No entanto, após ajuste por potenciais fatores de confusão, somente o ITB baixo permaneceu como um fator de risco independente para mortalidade por todas as causas em pacientes em hemodiálise. Além disso, o risco de morte relativamente maior nos pacientes diabéticos foi revertido após o ajuste para ITB.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise e interpretação dos dados, Análise estatística e Redação do manuscrito: Miguel JB, Matos JPS, Lugon JR; Obtenção de dados: Miguel JB; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Matos JPS, Lugon JR.

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 Jair Baptista Miguel pela Universidade Federal Fluminense.

Referências

1. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak M. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1998;32(5 Suppl. 3):S112-9.
2. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, House A, Rabbat C, Fok M, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(7):2034-47.
3. Parfrey PS, Foley RN. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic uremia. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10(7):1606-15.
4. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation.* 2007;116(1):85-97.
5. Fishbane S, Youn S, Kowalski EJ, Frei GL. Ankle-arm blood pressure index as a marker for atherosclerotic vascular diseases in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1995;25(1):34-9.
6. Rajagopalan S, Dellegrottaglie S, Furnis AL, Gillespie BW, Satayathum S, Lameire N, et al. Peripheral arterial disease in patients with end-stage renal disease: observations from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Circulation.* 2006;114(18):1914-22.
7. Fishbane S, Youn S, Flaster E, Adam G, Maesaka JK. Ankle-arm blood pressure index as a predictor of mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1996;27(5):668-72.
8. Ono K, Tsuchida A, Kawai H, Matsuo H, Wakamatsu R, Maezawa A, et al. Ankle-brachial blood pressure index predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(6):1591-8.
9. Jimenez ZN, Pereira BJ, Romão JE Jr, Makida SC, Abensur H, Moyses RM, et al. Ankle-brachial index: a simple way to predict mortality among patients on hemodialysis—a prospective study. *PLoS One.* 2012;7(7):e42290.
10. Fowkes FG. The measurement of atherosclerotic peripheral arterial disease in epidemiological surveys. *Int J Epidemiol.* 1988;17(2):248-54.
11. Donnelly R, Hinwood D, London NJ. Noninvasive methods of arterial and venous assessment. *BMJ.* 2000;320(7236):698-701.
12. Newman AB, Shemanski L, Manolio TA, Cushman M, Mittelmark M, Polak JF, et al. Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the cardiovascular health study. The Cardiovascular Health Study Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19(3):538-45.
13. Vogt MT, Cauley JA, Newman AB, Kuller LH, Hulley SB. Decreased ankle/arm blood pressure index and mortality in elderly women. *JAMA.* 1993;270(4):465-9.
14. Barnhorst DA, Barner HB. Prevalence of congenitally absent pedal pulses. *N Engl J Med.* 1968;278(5):264-5.
15. Newman AB, Sutton-Tyrell K, Vogt MT, Kuller LH. Morbidity and mortality in hypertensive adults with a low ankle/arm blood pressure index. *JAMA.* 1993;270(4):487-9.
16. Miguel JB, Strogoff de Matos JP, Ruzany F, Miguel CS, Miguel SJ, Naveiro LT, et al. Association of ankle-arm index with inflammation and mineral bone disorder in hemodialysis patients. *Arq Bras Cardiol* 2011;96(5):405-9.
17. Brasileiro AC, Oliveira DC, Victor EG, Oliveira DA, Batista LL. Association between ankle-brachial index and carotid atherosclerotic disease. *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(5):422-8.
18. Albuquerque PF, Albuquerque PH, Albuquerque GO, Servantes DM, Carvalho SM, Filho JA. Ankle-brachial index and ventricular hypertrophy in arterial hypertension. *Arq Bras Cardiol.* 2012;98(1):84-6.
19. Chen SC, Chang JM, Hwang SJ, Tsai JC, Liu WC, Wang CS, et al. Ankle brachial index as a predictor for mortality in patients with chronic kidney disease and undergoing hemodialysis. *Nephrology (Carlton).* 2010;15(3):294-9.
20. Adragao T, Pires A, Branco P, Castro R, Oliveira A, Nogueira C, et al. Ankle-brachial index, vascular calcifications and mortality in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(1):318-25.
21. Kitahara T, Ono K, Tsuchida A, Kawai H, Shinohara M, Ishii Y, et al. Impact of brachial-ankle pulse wave velocity and ankle-brachial blood pressure index on mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2005;46(4):688-96.
22. Otsubo S, Kitamura M, Wakaume T, Yajima A, Ishihara M, Takasaki M, et al. Association of peripheral artery disease and long-term mortality in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol.* 2012;44(2):569-73.
23. Koch M, Hollenbeck M, Trapp R, Kulas W, Grabensee B. Value of diabetes as an independent predictor of death in subjects with end-stage renal disease. *Med Klin (Munich).* 2006;101(12):933-7.
24. Ajio J, Alchi B, Narita I, Omori K, Kondo D, Sakatsume M, et al. Mortality predictors after 10 years of dialysis: a prospective study of Japanese hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(4):653-60.
25. Kawaguchi T, Tong L, Robinson BM, Sen A, Fukuhara S, Kurokawa K, et al. C-reactive protein and mortality in hemodialysis patients: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephron Clin Pract.* 2011;117(2):c167-78.
26. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, Dwyer JT, Heyka RJ, Rocco MV, et al. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2000;58(1):353-62.
27. O'Hare A, Hsu CY, Bacchetti P, Johansen K. Peripheral vascular disease risk factors among patients undergoing hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(2):497-503.
28. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med.* 1997;336(14):973-9. Erratum in: *N Engl J Med* 1997;337(5):356.
29. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1999;55(2):648-58.
30. Abdellouai A, Al-Khaffaf H. C-reactive protein (CRP) as a marker in peripheral vascular disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;34(1):18-22.
31. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation.* 2004;110(6):738-43.
32. Vega A, Perez-García R, Abad S, Verde E, López-Gómez JM, Jofré R, et al. [Peripheral vascular disease: prevalence, mortality and association with inflammation in haemodialysis]. *Nefrologia.* 2008;28(3):311-6.
33. van Jaarsveld BC, van der Graaf Y, Vos PF, Soedamah-Muthu SS, Smart Study Group. Quantifying exposure to calcium and phosphate in ESRD; predictive of atherosclerosis on top of arteriosclerosis? *Neth J Med.* 2010;68(12):431-8.
34. Tsuchihashi K, Takizawa H, Torii T, Ikeda R, Nakahara N, Yuda S, et al. Hypoparathyroidism potentiates cardiovascular complications through disturbed calcium metabolism: possible risk of vitamin D(3) analog administration in dialysis patients with end-stage renal disease. *Nephron.* 2000;84(1):13-20.
35. Lorenzo V, Martin M, Rufino M, Jiménez A, Malo AM, Sanchez E, et al. Protein intake, control of serum phosphorus, and relatively low levels of parathyroid hormone in elderly hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2001;37(6):1260-6.
36. Gupta R. "Mid-term," "long-term," and other terms: making sense of clinical follow-up. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008;29(1):6.

Efeitos de Exercício Crônico Sobre Células Progenitoras Endoteliais e Micropartículas em Corredores Profissionais

Effects of Chronic Exercise on Endothelial Progenitor Cells and Microparticles in Professional Runners

Célia Regina de Oliveira Bittencourt,¹ Maria Cristina de Oliveira Izar,¹ Carolina Nunes França,² Valdir Lauro Schwerz,¹ Rui Manuel dos Santos Póvoa,¹ Francisco Antonio Helfenstein Fonseca¹

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP),¹ Universidade de Santo Amaro,² São Paulo, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: Os efeitos da exposição crônica ao exercício sobre biomarcadores vasculares foram pouco estudados.

Objetivo: Nosso estudo teve como objetivo comparar as quantidades de células progenitoras endoteliais (CPEs), e de micropartículas endoteliais (MPEs) e plequetárias (MPPs) de corredores profissionais com controles saudáveis.

Métodos: Vinte e cinco corredores de meia maratona e 24 controles pareados quanto à idade e ao sexo foram incluídos no estudo. CPEs (CD34+/KDR+, CD133+/KDR+ e CD34+/CD133+), MPE (CD51+) e MPPs (CD42+/CD31+) foram quantificadas por citometria de fluxo. Todas as amostras de sangue foram obtidas após 12 horas de jejum, e os atletas foram incentivados a realizar seus exercícios de rotina no dia anterior à coleta.

Resultados: Em comparação aos controles, CPEs CD34+/KDR+ ($p=0,038$) e CD133+/KDR+ ($p=0,018$) estavam aumentados, e CPEs CD34+/CD133+ não foram diferentes ($p=0,51$) nos atletas. As concentrações de MP não diferiram entre os grupos.

Conclusão: A exposição crônica ao exercício em corredores profissionais associou-se a uma maior porcentagem de CPEs. Considerando o número similar de MPs entre atletas e controles, o estudo sugere um efeito favorável do exercício sobre esses biomarcadores vasculares. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(3):212-216)

Palavras-chave: Células Progenitoras Endoteliais; Exercício; Biomarcadores; Atletas; Esportes; Corrida.

Abstract

Background: The effects of chronic exposure to exercise training on vascular biomarkers have been poorly explored.

Objective: Our study aimed to compare the amounts of endothelial progenitor cells (EPCs), and endothelial (EMP) and platelet (PMP) microparticles between professional runners and healthy controls.

Methods: Twenty-five half-marathon runners and 24 age- and gender-matched healthy controls were included in the study. EPCs (CD34+/KDR+, CD133+/KDR+, and CD34+/CD133+), EMP (CD51+) and PMP (CD42+/CD31+) were quantified by flow-cytometry. All blood samples were obtained after 12 h of fasting and the athletes were encouraged to perform their routine exercises on the day before.

Results: As compared with controls, the CD34+/KDR+ EPCs ($p=0.038$) and CD133+/KDR+ EPCs ($p=0.018$) were increased, whereas CD34+/CD133+ EPCs were not different ($p=0.51$) in athletes. In addition, there was no difference in MPs levels between the groups.

Conclusion: Chronic exposure to exercise in professional runners was associated with higher percentage of EPCs. Taking into account the similar number of MPs in athletes and controls, the study suggests a favorable effect of exercise on these vascular biomarkers. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(3):212-216)

Keywords: Endothelial Progenitor Cells; Biomarkers; Athletes; Sports; Running

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

Correspondência: Francisco Antonio Helfenstein Fonseca •

Rua Loefgren, 1350. CEP 04040-00, V. Clementino, São Paulo, SP - Brasil

E-mail: ffonseca@cardiol.br; fahfonseca@terra.com.br

Artigo recebido em 11/05/2016; revisado em 23/05/2016; aceito em 10/11/2016.

DOI: 10.5935/abc.20170022

Introdução

Um número adequado de células progenitoras endoteliais (CPEs) circulantes parece estar relacionado com a manutenção da homeostase vascular.^{1,2} De fato, número reduzido de CPEs foi associado com fatores de risco e mortalidade cardiovasculares, e recorrência de eventos cardiovasculares em indivíduos com doença coronariana,^{3,4} apesar de algumas controvérsias em relação à forma de medida, caracterização, origem e destino das células.^{5,6}

Micropartículas (MPs) são pequenas partículas (100-1000nm) anucleadas de fosfolípido, que podem ser identificadas por sua origem – MPs endoteliais (MPEs), plaquetárias (MPPs), ou de várias outras células. Número aumentado de MPEs foi associado com dano e disfunção endotelial.^{7,8} As MPPs, inicialmente consideradas como marcadores de trombose, são atualmente consideradas importantes para a sinalização transcricional, pela interação com monócitos, e ativação de resposta inflamatória.⁹

A prática de exercícios regulares tem sido amplamente recomendada para a prevenção de doença cardiovascular. Porém, informações sobre os efeitos da exposição crônica e intensa sobre esses biomarcadores vasculares são ainda escassos.^{10,11} Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos do exercício crônico sobre CPEs e MPs em corredores profissionais.

Métodos

População do estudo

Vinte e cinco corredores profissionais de meia maratona e 24 controles pareados por sexo e idade, sem diagnóstico de doenças cardiovasculares foram incluídos prospectivamente. Foram excluídos indivíduos com fatores de risco cardiovasculares tais como hipertensão, diabetes, obesidade, tabagismo, ou hipercolesterolemia. O comitê de ética local aprovou o estudo (#1808/08) e todos os participantes assinaram o termo de consentimento antes de serem incluídos no protocolo do estudo.

Análises laboratoriais

As amostras de sangue foram obtidas após 12 horas de jejum, e as análises foram realizadas no laboratório central de nossa universidade. Todos os atletas mantiveram seus programas de exercício diário até mesmo no dia anterior ao da coleta de amostra de sangue. Os programas de treinamento dos atletas eram muito semelhantes entre si, correspondendo a duas sessões de corrida de longa distância diariamente, 15 km de manhã e 10 km à tarde, e treinamentos intensivos (tiros de 100 a 1000 m de distância, repetidos várias vezes) duas vezes por semana, nas terças e quintas de manhã. Todas as amostras de sangue foram colhidas nas quintas-feiras, antes do exercício.

As medidas de CPEs e MPs foram realizadas conforme descrito anteriormente, utilizando amostras de sangue fresco colhido em tubos contendo EDTA.¹²⁻¹⁵ Para a determinação de CPEs, foram adquiridos um mínimo de 500 000 eventos por citometria de fluxo (FACSCalibur, BD Biosciences, USA). Foram usados anticorpos de camundongos anti-humanos marcados por fluorescência

para CPEs (CD34 FITC, BD Biosciences, USA; CD133 APC, Miltenyi Biotec, USA; KDR PE, R&D Systems, USA), MPPs (CD42 FITC e CD31 PE, BD Biosciences, USA), e MPEs (CD51 FITC, BD Biosciences). Foram usados recipientes descartáveis para quantificar o número de micropartículas por microlitro de plasma pobre em plaquetas (PPP).

Análise estatística

Os resultados são apresentados em média $\pm$ desvio padrão (DP) ou mediana e intervalo interquartil para distribuições normais e não normais respectivamente. As variáveis categóricas foram comparadas por teste de qui-quadrado de Pearson. Os testes de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk foram usados para avaliar a normalidade das variáveis contínuas. Comparações entre grupos das variáveis contínuas foram feitas pelo teste t não pareado ou pelo teste de Mann-Whitney quando apropriado. O teste de correlação de Spearman foi usado para avaliar correlações de CPEs e MPs com variáveis de ergoespirometria. Todas as análises foram realizadas pelo programa SPSS para Windows, versão 17.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL), e um valor de $p < 0.05$ foi considerado significativo.

Resultados

Todos os atletas relataram haver feito exercício no dia anterior à coleta de sangue ($22,08 \pm 2,67$ km, média $\pm$ DP), e a média de tempo entre a última sessão de exercício e a coleta de sangue foi de $16,5 \pm 2,8$ horas. Não houve diferença entre homens e mulheres quanto à distância percorrida (124 ± 25 vs. 128 ± 29 km por semana, $p = 0,88$, respectivamente, média $\pm$ DP, teste t não pareado) ou tempo de treinamento (14 ± 4 vs. 14 ± 7 horas por semana, média $\pm$ DP, $p = 0,53$, respectivamente, teste t não pareado). Apesar de haverem recebido o mesmo treinamento, atletas do sexo masculino relataram um melhor tempo médio para a distância de 10 000 metros em comparação a atletas do sexo feminino ($32,4 \pm 2,1$ vs. $37,6 \pm 1,6$ min, $p < 0,0001$, média $\pm$ DP, teste t não pareado). Em comparação aos controles, os atletas apresentaram menor peso, índice de massa corporal, circunferência abdominal, e porcentagem de gordura corporal, menor frequência cardíaca, maior porcentagem de gordura corporal e valores similares de pressão sistólica e diastólica. Apresentaram ainda menores níveis de colesterol total, LDL-c e triglicerídeos, e valores mais elevados de HDL-c.

Células progenitoras endoteliais e micropartículas

Em comparação aos controles, os atletas apresentaram maior porcentagem de duas linhagens de CPEs (CD34+/KDR+ e CD133+/KDR+) e porcentagem similar de células CD34+/CD133+ (Figura 1).

A quantidade de MPP não foi diferente entre os grupos (Figura 2).

Não houve correlação entre a porcentagem de CPEs ou MPs com variáveis de ergoespirometria, incluindo taxa absoluta e máxima de consumo de oxigênio (VO_2 max) (dados não apresentados).

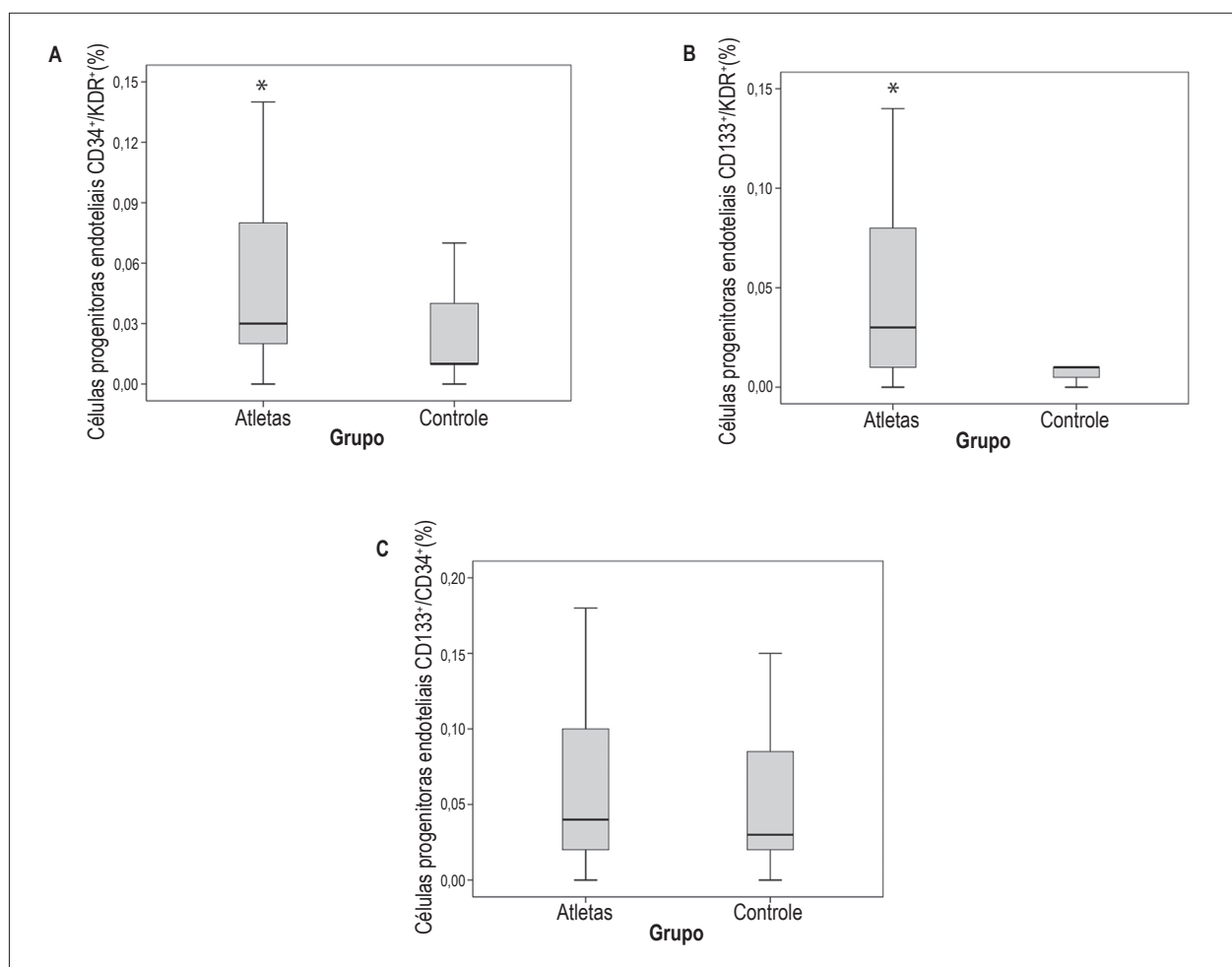


Figura 1 – Box-plots mostrando a porcentagem de células progenitoras endoteliais (CPEs) determinadas por citometria de fluxo. Porcentagens mais altas de CD34⁺/KDR⁺ EPCs (A) ($p=0,038$ vs. controles, teste de Mann-Whitney) e de CD133⁺/KDR⁺ EPCs (B) ($p=0,018$ vs. controles, teste de Mann-Whitney) foram encontradas em atletas. Não foi observada diferença entre os grupos para CD133⁺/CD34⁺ ($p=0,51$) (C).

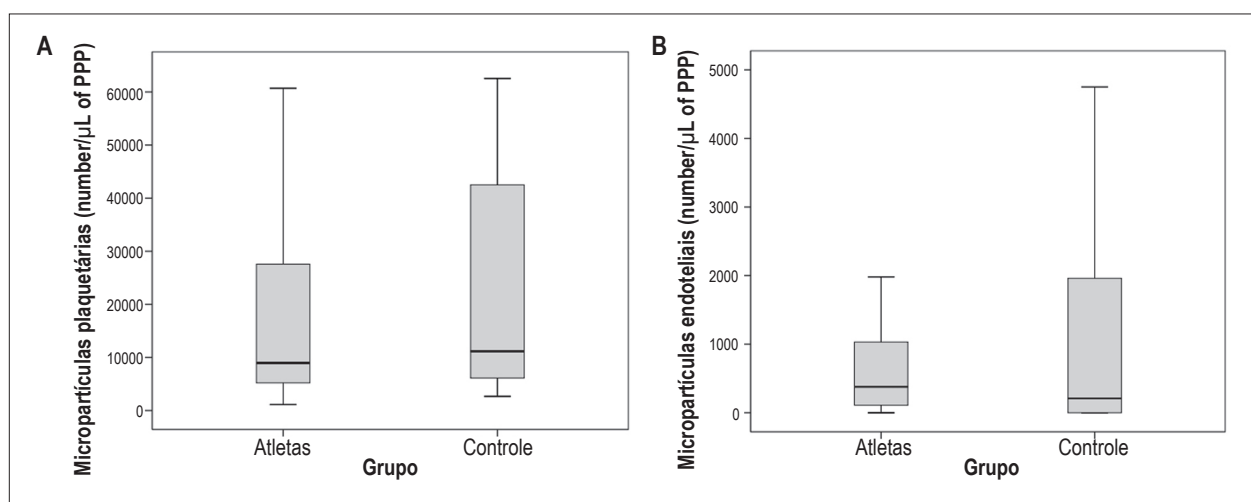


Figura 2 – Box-plots representando a quantidade de micropartículas circulantes determinada por citometria de fluxo. O número de micropartículas plaquetárias (MPPs) de CD42⁺/CD31⁺ (A) e micropartículas endoteliais (MPEs) de CD51⁺ (B) foi similar entre os grupos (MPPs, $p=0,695$, teste de Mann-Whitney; MPEs, $p=0,496$, teste de Mann-Whitney). PPP: plasma pobre em plaquetas.

Discussão

O presente estudo revelou que a exposição crônica ao treinamento em corredores profissionais esteve associada com porcentagens aumentadas de CPEs circulantes sem alterações na quantidade de MPEs ou MPPs. Esses achados sugerem que o exercício crônico não se associou com apoptose de células endoteliais ou trombose nesses indivíduos. De fato, parece haver exercido um papel protetor, considerando-se o aumento nas CPEs. Em nossos atletas, as amostras de sangue foram coletadas durante seus programas de treinamento de rotina, uma vez que nosso objetivo foi avaliar CPEs e MPs no contexto da vida real desses indivíduos.

Vários fatores de risco cardiovasculares, incluindo diabetes,³ hipertensão,¹⁶ tabagismo,¹⁷ hipercolesterolemia,¹⁸ e idade¹⁹ foram relacionados à disfunção de CPEs. Por outro lado, o exercício foi reconhecido como uma ferramenta promissora para aumentar os níveis de MPEs.^{20,21} Estudos experimentais e clínicos iniciais^{22,23} relataram CPEs aumentadas após a prática regular de exercício, apesar de os efeitos dos exercícios sobre CPEs parecerem ser influenciados pelo regime de treinamento, idade dos indivíduos, e presença de doença cardiovascular, tais como doença arterial coronariana e insuficiência cardíaca.²⁰

MPEs circulantes foram associadas a vários estímulos, incluindo a transcrição de interleucinas, quimiocinas e quimioatraentes, e ao estresse oxidativo.^{8,24} Todas essas condições estão associadas a fatores de risco cardiovascular clássicos mas, mais recentemente, novos efeitos biológicos mediados pelas MPEs foram considerados, incluindo transporte de RNAm, micro-RNAs e outras moléculas ativas, de importância fisiológica para a angiogênese e reparo tecidual.²⁵

A ativação celular e a apoptose estão associadas à liberação de MPs. Particularmente, a quantidade de MPPs foi considerada como um possível marcador de trombose, dada à quantidade de fosfolípidios dessas partículas e potencial papel pró-trombogênico pela produção de trombina.²⁶ Além disso, uma tensão de cisalhamento elevada leva à agregação plaquetária e liberação de MPs derivadas de plaquetas.²⁷ Além disso, MPPs podem carregar fator tissular, o qual também pode produzir trombina e ativação plaquetária. No entanto, também é verdade que as MPs podem transportar alguns inibidores da coagulação, tais como inibidor da via do fator tecidual (TFPI) que pode neutralizar, em parte, as propriedades pró-coagulantes dessas MPs.²⁸ Mais recentemente, foram propostos aspectos interessantes que ligam MPPs à sinalização de resposta imune e inflamatória, considerando fatores transcricionais potenciais nas plaquetas, que incluem o fator nuclear kappa B (NF- κ B) e receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama (PPAR- γ).²⁹

Em nosso estudo, encontramos porcentagens aumentadas de CPEs nos atletas, e quantidades semelhantes de MPEs e MPPs em comparação a indivíduos controles, apesar do treinamento intensivo desses indivíduos. Esses resultados promissores são importantes, uma vez que nosso entendimento sobre o papel do exercício sobre CPEs e MPs deriva-se principalmente da exposição aguda ao exercício ou em indivíduos não

atletas.^{10,11,30,31} O exercício intermitente e de alta intensidade induz a liberação de catecolaminas e reduz células T altamente diferenciadas, mas não aumenta a quantidade de CPEs quando comparado ao exercício contínuo.³³ Em outro artigo, apesar do aumento na contagem global de leucócitos, não houve alteração no número de CPEs em corredores maratonistas de idade avançada, quando coletados no período precoce após a corrida.³³

Além disso, entre outras variáveis bioquímicas, os níveis de proteína C reativa foram mais baixos nos atletas que nos controles, e os níveis de creatinofosfoquinase um pouco aumentados, apesar do treino de rotina no dia anterior à coleta de amostra, o que reforça as propriedades protetoras do exercício de alto desempenho.

Limitações do estudo

Apesar de ser um estudo transversal, de caso controle, nossos resultados não podem ser considerados como geradores de hipótese, uma vez que não temos dados laboratoriais basais dos atletas. Além disso, esses resultados são aplicáveis aos maratonistas, e não podem ser extrapolados a outros esportes.

Conclusões

O exercício crônico foi associado com um aumento favorável nos níveis de CPEs, sem afetar os níveis de MPs circulantes em corredores profissionais, sugerindo um impacto positivo da exposição prolongada ao exercício crônico nesses biomarcadores vasculares.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Izar MCO, Fonseca FAH; Obtenção de dados: Bittencourt CRO, França CN, Schwerz VL; Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Bittencourt CRO, Izar MCO, França CN, Schwerz VL, Póvoa RMS, Fonseca FAH; Análise estatística: Bittencourt CRO, Izar MCO, França CN, Fonseca FAH; Obtenção de financiamento: Fonseca FAH; Redação do manuscrito: Izar MCO, França CN, Póvoa RMS, Fonseca FAH.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela FAPESP e parcialmente financiado pela CAPES.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Célia Regina de Oliveira Bittencourt pela Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Referências

1. Chan KH, Simpson PJ, Yong AS, Dunn LL, Chawantanpipat C, Hsu C, et al. The relationship between endothelial progenitor cell populations and epicardial and microvascular coronary disease—a cellular, angiographic and physiologic study. *PLoS One*. 2014;9(4):e93980.
2. Madonna R, De Caterina R. Circulating endothelial progenitor cells: Do they live up to their name? *Vascul Pharmacol*. 2015 Apr-Jun;67-69:2-5.
3. Saad MI, Abdelkhalik TM, Saleh MM, Kamel MA, Youssef M, Tawfik SH, et al. Insights into the molecular mechanisms of diabetes-induced endothelial dysfunction: focus on oxidative stress and endothelial progenitor cells. *Endocrine*. 2015;50(3):537-67.
4. Peng J, Liu B, Ma QL, Luo XJ. Dysfunctional endothelial progenitor cells in cardiovascular diseases: role of NADPH oxidase. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2015;65(1):80-7.
5. Werner N, Kosiol S, Schiegl T, Ahlers P, Walenta K, Link A, et al. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*. 2005;353(10):999-1007.
6. Bakogiannis C, Tousoulis D, Androulakis E, Briassoulis A, Papageorgiou N, Vogiatzi G, et al. Circulating endothelial progenitor cells as biomarkers for prediction of cardiovascular outcomes. *Curr Med Chem*. 2012;19:2597-604.
7. Mause SF, Weber C. Microparticles: protagonists of a novel communication network for intercellular information exchange. *Circ Res*. 2010;107(9):1047-57.
8. Berezin A, Zulli A, Kerrigan S, Petrovic D, Kruzliak P. Predictive role of circulating endothelial-derived microparticles in cardiovascular diseases. *Clin Biochem*. 2015;48(9):562-8.
9. Nomura S, Shimizu M. Clinical Significance of procoagulant microparticles. *J Intensive Care*. 2015;3(1):2.
10. Guiraud T, Gayda M, Juneau M, Bosquet L, Meyer P, Théberge-Julien G, et al. A single bout of high-intensity interval exercise does not increase endothelial or platelet microparticles in stable, physically fit men with coronary heart disease. *Can J Cardiol*. 2013;29(10):1285-91.
11. Wahl P, Jansen F, Achtzehn S, Schmitz T, Bloch W, Mester J, et al. Effects of high intensity training and high volume training on endothelial microparticles and angiogenic growth factors. *PLoS One*. 2014;9(4):e96024.
12. Camargo LM, França CN, Izar MC, Bianco HT, Lins LS, Barbosa SP, et al. Effects of simvastatin/ezetimibe on microparticles, endothelial progenitor cells and platelet aggregation in subjects with coronary heart disease under platelet therapy. *Braz J Med Biol Res*. 2014;47(5):432-7.
13. Lins LC, França CN, Fonseca FA, Barbosa SP, Matos LN, Aguirre AC, et al. Effects of ezetimibe on endothelial progenitor cells and microparticles in high-risk patients. *Cell Biochem Biophys*. 2014;70(1):687-96.
14. Pinheiro LF, França CN, Izar MC, Barbosa SP, Bianco HT, Kasmass SH, et al. Pharmacokinetic interactions between clopidogrel and rosuvastatin: effects on vascular protection in subjects with coronary heart disease. *Int J Cardiol*. 2012;158(1):1125-9.
15. da Silva EF, Fonseca FA, França CN, Ferreira PR, Izar MC, Salomão R, et al. Imbalance between endothelial progenitor cells and microparticles in HIV-infected patients naive for antiretroviral therapy. *AIDS*. 2011;25(13):1595-601.
16. Pirro M, Schillaci G, Menecali C, Bagaglia F, Paltriccia R, Vaudo G, et al. Reduced number of circulating endothelial progenitors and HOXA9 expression in CD34+ cells of hypertensive patients. *J Hypertens*. 2007;25(10):2093-9.
17. Lamirault G, Susen S, Forest V, Hemont C, Parini A, Le Corvoisier P, et al. Difference in mobilization of progenitor cells after myocardial infarction in smoking versus non-smoking patients: insights from the BONAMI trial. *Stem Cell Res Ther*. 2013;4(6):152.
18. Rodríguez C, Slevin M, Rodríguez-Calvo R, Kumar S, Krupinski J, Tejerina T, et al. Modulation of endothelium and endothelial progenitor cell function by low-density lipoproteins: implication for vascular repair, angiogenesis and vasculogenesis. *Pathobiology*. 2009;76(1):11-22.
19. Goligorsky MS. Endothelial progenitor cells: from senescence to rejuvenation. *Semin Nephrol*. 2014;34(4):365-73.
20. Koutroumpi M, Dimopoulos S, Psarra K, Kyprianou T, Nanas S. Circulating endothelial and progenitor cells: Evidence from acute and long-term exercise effects. *World J Cardiol*. 2012;4(12):312-26.
21. De Biase C, De Rosa R, Luciano R, De Luca S, Capuano E, Trimarco B, et al. Effects of physical activity on endothelial progenitor cells (EPCs). *Front Physiol*. 2014; Feb 3;4:414.
22. Laufs U, Werner N, Link A, Endres M, Wassmann S, Jürgens K, et al. Physical training increases endothelial progenitor cells, inhibits neointima formation, and enhances angiogenesis. *Circulation*. 2004;109(2):220-6.
23. Hoetzer GL, Van Guilder GP, Irmiger HM, Keith RS, Stauffer BL, DeSouza CA. Aging, exercise, and endothelial progenitor cell clonogenic and migratory capacity in men. *J Appl Physiol*. 1985; (1985). 2007;102(3):847-52.
24. Lee SK, Yang SH, Kwon I, Lee OH, Heo JH. Role of tumour necrosis factor receptor-1 and nuclear factor- κ B in production of TNF- α -induced pro-inflammatory microparticles in endothelial cells. *Thromb Haemost*. 2014;112(3):580-8.
25. Enjeti AK, Lincz LF, Seldon M. Microparticles in health and disease. *Semin Thromb Hemost*. 2008;34(7):683-91.
26. Berckmans RJ, Nieuwland R, Boing AN, Romijn FP, Hack CE, Sturk A. Cell-derived microparticles circulate in healthy humans and support low grade thrombin generation. *Thromb Haemost*. 2001;85(4):639-46.
27. Nomura S. Function and clinical significance of platelet-derived microparticles. *Int J Hematol*. 2001;74(4):397-404.
28. Keuren FJ, Magdeleyns EJ, Govers-Riemsag JW, Lindhout T, Curvers J. Effects of storage-induced platelet microparticles on the initiation and propagation phase of blood coagulation. *Br J Haematol*. 2006;134(3):307-13.
29. Lannan KL, Sahler J, Kim N, Spinelli SL, Maggirwar SB, Garraud O, et al. Breaking the mold: transcription factors in the anucleate platelet and platelet-derived microparticles. *Front Immunol*. 2015;Feb 6:48.
30. Fernandes JM, Rosado-Alvares D, Da Silva Grigoletto ME, Rangel-Zuniga OA, Landaeta-Diaz LL, et al. Moderate-to-high-intensity training and a hypocaloric Mediterranean diet enhance endothelial progenitor cells and fitness in subjects with the metabolic syndrome. *Clin Sci (Lond)*. 2012; 123(6):361-73.
31. Rakobowchuk M, Harris E, Taylor A, Baliga V, Cubbon RM, Rossiter HB, et al. Heavy and moderate interval exercise training alters low-flow-mediated constriction but does not increase circulation progenitor cells in healthy humans. *Exp Physiol*. 2013;97(3):375-85.
32. Kruger K, Alack K, Ringseis R, Mink L, Pfeifer E, Schinle M, et al. Apoptosis of T-Cell subsets after acute high-intensity interval exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2016;48(10):2021-9.
33. Adams V, Linke A, Breuckmann F, Leineweber K, Erbs S, Kränkel N, et al. Circulating progenitor cells decrease immediately after marathon race in advanced-age marathon runners. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2008;15(5):602-7.

Depressão Maior e Fatores Relacionados na Síndrome Coronariana Aguda

Major Depression and Acute Coronary Syndrome-Related Factors

Jose Henrique Cunha Figueiredo,¹ Nelson Albuquerque de Souza e Silva,¹ Basilio de Bragança Pereira,^{1,2} Glaucia Maria Moraes de Oliveira^{1,2}

Programa de Pós Graduação em Medicina (Cardiologia) – Universidade Federal do Rio de Janeiro;¹ Instituto do Coração Edson Saad – Universidade Federal do Rio de Janeiro;² Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Resumo

Fundamento: O transtorno depressivo maior (TDM) é um dos distúrbios mentais mais comuns em psiquiatria, sendo um fator de risco para síndrome coronariana aguda (SCA).

Objetivo: Avaliar a prevalência de TDM em pacientes com SCA, assim como analisar os fatores associados através da interdependência de variáveis sociodemográficas, clínicas e de estilo de vida.

Métodos: Estudo observacional, descritivo e transversal conduzido em pacientes hospitalizados consecutivamente nas unidades coronarianas de três hospitais públicos na cidade do Rio de Janeiro num período de 24 meses. Todos os participantes responderam a um questionário padrão sobre dados sociodemográficos, clínicos e de estilo de vida, assim como participaram de uma entrevista clínica estruturada do DSM-IV sobre episódio depressivo maior atual. Aplicou-se um modelo log-linear de análise multivariada para avaliar associação e interdependência, com nível de significância de 5%.

Resultados: Análise de 356 pacientes (229 homens) com idade média e mediana de 60 anos (DP $\pm$ 11,42; 27-89). Encontrou-se uma prevalência pontual de TDM de 23%, e significativa associação de TDM com as variáveis sexo, estado civil, sedentarismo, classificação Killip e história de TDM. Ao controlar por sexo, observou-se associação estatisticamente significativa entre TDM e sexo, idade $\leq$ 60 anos, sedentarismo e história de TDM. O modelo log-linear identificou as variáveis história de TDM, sexo, sedentarismo e idade $\leq$ 60 anos como tendo a maior associação com TDM.

Conclusão: Os resultados indicam a necessidade de abordagens distintas para diagnosticar e tratar TDM em mulheres jovens com SCA, história de TDM, sedentarismo e que não estejam em relações estáveis. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(3):217-227)

Palavras-chave: Síndrome Coronariana Aguda; Transtorno Depressivo Maior; Classe Social; Estilo de Vida.

Abstract

Background: Major Depressive Disorder (MDD) is one of the most common mental illnesses in psychiatry, being considered a risk factor for Acute Coronary Syndrome (ACS).

Objective: To assess the prevalence of MDD in ACS patients, as well as to analyze associated factors through the interdependence of sociodemographic, lifestyle and clinical variables.

Methods: Observational, descriptive, cross-sectional, case-series study conducted on patients hospitalized consecutively at the coronary units of three public hospitals in the city of Rio de Janeiro over a 24-month period. All participants answered a standardized questionnaire requesting sociodemographic, lifestyle and clinical data, as well as a structured diagnostic interview for the DSM-IV regarding ongoing major depressive episodes. A general log-linear model of multivariate analysis was employed to assess association and interdependence with a significance level of 5%.

Results: Analysis of 356 patients (229 men), with an average and median age of 60 years (SD $\pm$ 11.42, 27-89). We found an MDD point prevalence of 23%, and a significant association between MDD and gender, marital status, sedentary lifestyle, Killip classification, and MDD history. Controlling for gender, we found a statistically significant association between MDD and gender, age $\leq$ 60 years, sedentary lifestyle and MDD history. The log-linear model identified the variables MDD history, gender, sedentary lifestyle, and age $\leq$ 60 years as having the greatest association with MDD.

Conclusion: Distinct approaches are required to diagnose and treat MDD in young women with ACS, history of MDD, sedentary lifestyle, and who are not in stable relationships. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(3):217-227)

Keywords: Acute Coronary Syndrome; Depressive Disorder, Major; Social Class; Life Style.

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

Correspondência: Gláucia Maria Moraes de Oliveira •

Universidade Federal do Rio de Janeiro. João Lira 128, 101, CEP 22430-210, Leblon, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

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

Artigo recebido em 17/06/16; revisado em 04/08/16; aceito em 11/11/16.

DOI: 10.5935/abc.20170028

Introdução

Estudos anteriores buscaram entender os fatores que influenciam o prognóstico de um evento coronariano agudo, sendo a triagem de sintomas de depressão recomendada como rotina para pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA).¹ Ainda que vários estudos²⁻⁴ tenham documentado a associação entre depressão e pior prognóstico em pacientes com SCA, só recentemente a *American Heart Association* recomendou a inclusão de depressão como fator de risco para desfecho adverso de SCA, embora enfatizando a heterogeneidade dos estudos empregados na revisão sistemática que serviu de base para a recomendação.⁵

A prevalência de depressão em pacientes com SCA nos EUA foi estimada em 20%, afetando 15,4 milhões de adultos com doença arterial coronariana.⁶ Em São Paulo, Brasil, um estudo usando o Inventário de Depressão de Beck (BDI) relatou sintomas de depressão em 43,5% dos pacientes hospitalizados com SCA.⁷ Outro estudo⁸ encontrou uma prevalência similar, 46,7%, tendo concluído que mulheres, homens com menos de 50 anos e indivíduos com ansiedade têm maior probabilidade de apresentar sinais de depressão quando triados para depressão [*Primary Care Evaluation of Mental Disorders* (Prime MD) e BDI], traço de ansiedade e estado de ansiedade (escala IDATE), e consumo de álcool (AUDIT). Tais taxas retratam a maior sensibilidade das ferramentas de triagem.

O Registro Dinamarquês Nacional de Pacientes, que juntou uma coorte de cerca de 83.000 pacientes com SCA, apontou mortalidade excessiva entre aqueles com marcante desigualdade quanto à educação, mesmo após ajuste para comorbidades e depressão prévias,⁹ levantando a hipótese de que depressão possa fazer parte de um contexto social adverso, mais comum entre mulheres. Entretanto, persistem questões quanto à prevalência de depressão em SCA, e sua influência no prognóstico e fatores associados, em especial na população brasileira.

Este estudo teve por objetivo avaliar a prevalência do transtorno depressivo maior (TDM) em pacientes diagnosticados com SCA em três hospitais públicos na cidade do Rio de Janeiro, assim como analisar possíveis fatores associados com TDM nesse cenário.

Métodos

Trata-se de estudo epidemiológico, observacional, descritivo e transversal, envolvendo pacientes hospitalizados com SCA, cujo diagnóstico foi estabelecido através de critérios clínicos, enzimáticos e eletrocardiográficos. O protocolo de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa e por ele aprovado, tendo os participantes assinado um termo de consentimento livre e informado (HSE, nº 160/04).

Utilizou-se a Unidade Coronariana (UC) de três hospitais públicos usados tanto para ensino quanto assistência médica na cidade do Rio de Janeiro: um hospital geral federal, um hospital geral municipal e um hospital estadual especializado em cardiologia. O estudo foi conduzido por 24 meses consecutivos. As três UCs somaram um total de 21 leitos.

Este estudo incluiu homens e mulheres com mais de 20 anos, admitidos nas unidades de cardiologia dos três hospitais participantes. Foram excluídos pacientes incapazes de responder à entrevista devido às suas condições clínicas até o sétimo dia de hospitalização na UC, assim como aqueles incapazes de responder à entrevista devido a alterações cognitivas ou deficiências auditivas que impedissem uma entrevista oral.

A entrevista e a aplicação das ferramentas de pesquisa foram realizadas até o sétimo dia de permanência na UC. Todas as ferramentas usadas foram lidas pelos pacientes e aplicadas subsequentemente em uma única entrevista por um dos autores. Os pacientes responderam à Entrevista Clínica Estruturada do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais *DSM-IV Axis I Disorders* – Edição do Paciente (SCID-I/P, versão 2.0) (ANEXO 1).¹⁰⁻¹² Para este estudo, aplicamos a seção de Episódio Depressivo Maior (EDM),¹³ além de um questionário padrão com dados sociodemográficos, clínicos e de estilo de vida.

As variáveis sociodemográficas contempladas foram sexo, idade, estado civil (casado ou união estável de acordo com a lei brasileira ou “coabitação” em uma relação estável; não casado, quando não há “coabitação” em uma relação conjugal), escolaridade (anos de escolaridade completos ou incompletos dicotomizados em ‘menos de 4 anos’ ou ‘mais de 4 anos’), renda familiar (renda mensal de todos os membros da família que compartilham o custo de vida total em três categorias: grupo A, até US 615 por mês de salário; grupo B, entre US 615 e US 1230 por mês de salário; e grupo C, mais de US 1230 por mês de salário). O apoio social (duas dimensões avaliadas: família e amigos íntimos) foi consolidado em duas categorias: pacientes que viviam sós e/ou não tinham amigos, foram considerados como ‘sem apoio social’; e aqueles que não viviam sós e tinham amigos, foram considerados como ‘com apoio social’.

As variáveis relacionadas ao estilo de vida foram: tabagismo (‘fumante’ sendo alguém que informou fumar cigarros até um ano antes do atual evento coronariano; e ‘não fumante’, alguém que informou ter abandonado o hábito de fumar mais de um ano antes do último evento coronariano ou nunca ter fumado); e sedentarismo (‘sedentário’, alguém que informou não praticar qualquer atividade física regular – caminhada, corrida, ciclismo, esportes – por pelo menos 30 minutos, três vezes por semana).

As variáveis clínicas foram dislipidemia, hipertensão e diabetes mellitus (autorreferidas, com níveis séricos elevados ou normais associados com fármacos específicos para o tratamento e confirmados nos prontuários médicos; e com elevação da pressão arterial sistólica e diastólica no caso de hipertensão); infarto agudo do miocárdio (IAM – informação obtida nos prontuários médicos) prévio; classe Killip, dicotomizada em Killip 1 e Killip ≥ 2 ; e depressão maior atual, verificada através da Entrevista Clínica Estruturada (SCID-I/DSM-IV) estimar a prevalência ponto e ao longo da vida.

A seleção das variáveis baseou-se na associação com síndrome coronariana, tendo sido observada em estudos prévios em população não brasileira.

Análise estatística

Empregou-se o teste do qui-quadrado para avaliar a dependência entre TDM e as variáveis sociodemográficas, clínicas e estilo de vida. O teste de Mantel-Haenszel foi usado para avaliar a dependência entre TDM e as variáveis sociodemográficas, clínicas e estilo de vida quando controlados para a variável 'sexo'. Na análise de resultados, além da significância estatística ($p < 0,05$), considerou-se a significância clínica ($0,05 < p \leq 0,15$) como fator que explica a associação em questão. Usou-se um modelo log-linear de análise multivariada para avaliar o nível de associação entre as variáveis de interesse. Usou-se o programa estatístico R system, versão 2.1.1.

Resultados

Este estudo avaliou 356 pacientes (229 homens), cujas idades variaram de 27 a 89 anos, sendo a média e a mediana de 60 ($\pm 11,42$) anos. A idade média para as mulheres foi de 62 anos, e para os homens, 59, sugerindo que mulheres tendem a apresentar SCA mais tarde. O tempo médio de permanência na UC foi de 9,7 dias.

Identificou-se a prevalência pontual para o TDM atual, de acordo com os critérios diagnósticos DSM-IV, como sendo 23% (82 dos 356 pacientes da amostra).

As características sociodemográficas e clínicas e estilo de vida foram categorizados pela presença de TDM (Tabela 1).

A prevalência de TDM foi maior nos pacientes ≤ 60 anos (26,4% x 19,5%), ainda que não estatisticamente relevante. Com relação ao estado civil, 226 (63,5%) dos pacientes eram casados ou estavam em uma relação estável, 31 (8,7%) eram solteiros, 48 (13,5%) eram separados, divorciados ou legalmente separados, e 51 (14,3%) eram viúvos, sendo a prevalência de TDM entre não casados estatisticamente significativa. Houve maior prevalência de TDM entre aqueles com escolaridade inferior a 4 anos e aqueles sem apoio social, mas sem significância estatística, talvez devido ao tamanho da amostra em questão. Quanto à renda familiar, o subgrupo A teve 102 (28,7%) pacientes, 28 dos quais (27,5%) eram deprimidos; o subgrupo B teve 117 (32,9%) pacientes, sendo 27 (19,7%) deprimidos; e o subgrupo C teve 137 (38,7%) pacientes, sendo 27 (19,7%) deprimidos. Embora sem diferença estatística entre os subgrupos, chama a atenção a queda progressiva no número de pacientes deprimidos à medida que aumenta a renda familiar (Tabela 1).

A presença de depressão foi significativamente maior entre os sedentários, mas não entre os fumantes, dislipidêmicos, diabéticos e hipertensos, nem entre aqueles com história de IAM. A classe Killip ≥ 2 apresentou maior prevalência de TDM, sendo clinicamente relevante. Houve 62 (17,4%) pacientes com história de TDM, 33 dos quais (53,2%) eram deprimidos, e isso foi estatisticamente relevante (Tabela 1).

Em resumo, nesta análise inicial, as variáveis sexo, estado civil, sedentarismo, classe Killip ≥ 2 e história de TDM mostraram associação significativa com TDM no evento-índice de SCA (Tabela 1).

Tabela 1 – Características sociodemográficas e clínicas e de estilo de vida de acordo com presença ou ausência de transtorno depressivo maior (TDM)

	TDM n (%) 82 (23,0)	Sem TDM n (%) 274 (77,0)	Total (n) 356
Sexo masculino*	34 (14,8)	195 (85,2)	229
> 60 anos	34 (19,5)	140 (80,5)	174
Casado***	44 (19,5)	182 (80,5)	226
Escolaridade > 4 anos	40 (21,1)	150 (78,9)	190
Com apoio social	63 (21,8)	226 (78,2)	289
Renda familiar			
A ($\leq$ US 615 p.m.)	28 (27,5)	74 (72,5)	102
B (> US615 a US1230 p.m.)	27 (23,1)	90 (76,9)	117
C (> US1230 p.m.)	27 (19,7)	110 (80,3)	137
Fumante	30 (24,4)	93 (75,6)	123
Sedentarismo**	69 (26,3)	193 (73,7)	262
Dislipidemia	40 (26,0)	114 (74,0)	154
HS	58 (23,1)	193 (76,9)	251
Diabetes	23 (22,8)	78 (77,2)	101
História de IAM	20 (20,8)	76 (79,2)	96
História de TDM	33 (53,2)	29 (46,8)	62
Killip ≥ 2	10 (37,0)	17 (63,0)	27

Teste do qui-quadrado de Pearson, $p < 0,0001^*$; $p < 0,01^{**}$; $p < 0,05^{***}$; † significância clínica. HS: hipertensão sistêmica; p.m.: por mês; IAM: infarto agudo do miocárdio.

Artigo Original

Os resultados da Tabela 2 foram controlados por sexo. A frequência de mulheres deprimidas foi significativamente maior do que a de homens (37,8% x 14,8%), com probabilidade 3,5 vezes maior de desenvolverem TDM do que os homens. Com relação à idade, para os dois sexos, a *odds ratio* foi < 1 , e idade mais avançada mostrou proteger contra depressão. Esses dados sugerem que tal proteção seja maior para homens do que para mulheres.

Observou-se maior frequência de depressão entre mulheres do que entre homens não casados. Apesar das diferenças percentuais, o tipo de relação conjugal não se relacionou significativamente com TDM quando houve controle para sexo. Além disso, observou-se que as mulheres nesta amostra tinham menor nível educacional do que os homens, e aquelas com menor escolaridade apresentaram maior probabilidade, ainda que nem tanta, de se tornarem deprimidas do que aquelas com maior escolaridade. Entre os homens, não houve diferença quanto a isso. Ainda entre as mulheres, não se observou praticamente nenhuma diferença entre as categorias 'com' e 'sem apoio social'. Por outro lado, observou-se quase 2,5 vezes maior probabilidade de homens sem apoio social tornarem-se deprimidos se comparados àqueles que contavam com apoio social. Entretanto, os sexos não apresentaram diferença estatística quanto à variável 'apoio social' (Tabela 2).

Quanto à renda familiar, observou-se maior probabilidade de as mulheres do subgrupo A apresentarem sinais de depressão do que as do subgrupo B, e menor probabilidade do que as do subgrupo C. Entre os homens, os do subgrupo A apresentaram maior probabilidade de se tornarem deprimidos do que os do subgrupo B e do subgrupo C. Entretanto, entre homens e mulheres, a *odds ratio* dos subgrupos B e C comparada à do subgrupo A não foi significativa (Tabela 2).

Quanto ao tabagismo, as mulheres apresentaram uma taxa muito maior de depressão do que os homens. No entanto, ficou claro que a probabilidade de homens fumantes se tornarem deprimidos foi maior do que a de não fumantes, o que não ocorreu com as mulheres. Os resultados apontam para um maior número de sedentários dos dois sexos, sendo a frequência entre mulheres maior do que entre homens. Sedentários apresentaram maior chance de se tornarem deprimidos, independentemente do sexo. Entretanto, homens sedentários tiveram uma probabilidade 2,5 vezes maior de desenvolverem TDM do que não sedentários. Diferentemente dos homens, a probabilidade de uma mulher sedentária tornar-se deprimida foi muito menor (Tabela 2).

Parece haver maior tendência à depressão entre os homens, ainda que discreta, havendo ou não uma história de hipertensão. Mulheres não diabéticas mostraram uma probabilidade levemente maior de desenvolverem depressão do que as diabéticas. Entre os homens, praticamente não houve diferença entre aqueles com história de diabetes e aqueles sem história de diabetes. Não houve associação estatisticamente significativa entre diabetes e TDM (Tabela 2).

Pacientes sem história de IAM, independentemente do sexo, tiveram maior probabilidade de se tornarem deprimidos do que aqueles com história de IAM. Notou-se ainda maior chance para os homens do que para as mulheres. Entretanto, não houve associação estatisticamente significativa com TDM. A despeito do sexo, pacientes sem história de TDM mostraram-se mais protegidos contra depressão no evento-índice (Tabela 2).

Resumindo, ao controlar por sexo, a associação entre TDM e as variáveis idade ≤ 60 anos, sedentarismo e história de TDM é estatisticamente significativa (Tabela 2).

Tabela 2 – Características sociodemográficas e clínicas e de estilo de vida de acordo com presença ou ausência de transtorno depressivo maior (TDM), controladas por sexo

Características	Feminino			Masculino		
	TDM N (%)	Sem TDM N (%)	OR	TDM N (%)	Sem TDM N (%)	OR
Sexo feminino ^{1*}	48 (37,8)	79 (62,2)		34 (14,8)	195 (85,2)	3,485
≤ 60 anos ^{2***}	22 (40,7)	32 (59,3)	0,81	26 (20,3)	102 (79,7)	0,34
Não casado ²	30 (39,0)	47 (61,0)	0,88	8 (15,1)	45 (84,9)	0,98
Escolaridade > 4 anos ²	40 (38,5)	64 (61,5)	0,85	23 (12,4)	162 (87,6)	2,35
Renda familiar > 6 s.m.m. ²	13 (41,9)	18 (58,1)	0,84	14 (13,2)	92 (86,8)	1,57
Fumante ²	13 (39,4)	20 (60,6)	0,91	17 (18,9)	73 (81,1)	0,6
Sedentarismo ^{2†}	41 (38,7)	65 (61,3)	0,79	28 (17,9)	128 (82,1)	0,41
Dislipidemia	28 (39,4)	43 (60,6)	0,85	12 (14,5)	71 (85,5)	1,05
HS ²	38 (36,9)	65 (63,1)	1,22	20 (13,5)	128 (86,5)	1,34
Diabetes ²	15 (34,1)	29 (65,9)	1,28	8 (14,0)	49 (86,0)	1,09
Killip $\geq 2^2$	6 (42,9)	8 (57,1)	0,81	4 (30,8)	9 (69,2)	0,36
História de IAM ²	13 (35,1)	24 (64,9)	1,18	7 (11,9)	52 (88,1)	1,4
História de TDM ^{2*}	20 (64,5)	11 (35,5)	0,23	13 (41,9)	18 (58,1)	0,16

¹ Teste do qui-quadrado, ² teste de Mantel-Haenszel, $p < 0,0001^*$, $p < 0,01^{**}$, $p < 0,05^{***}$, $†$ significância clínica. HS: hipertensão sistêmica; s.m.m.: salário mínimo por mês; IAM: infarto agudo do miocárdio; OR: odds ratio.

Para avaliar o poder da associação no modelo log-linear, escolhemos representá-lo nas Figuras 1 e 2, com uma linha grossa que afina à medida que o poder da associação progressivamente diminui de acordo com as estimativas dos (λ 's) parâmetros do modelo log-linear.

Para realizar a análise multivariada, usamos o modelo log-linear que permite avaliar as associações de todas as variáveis em conjunto. Descobrimos relação direta entre a variável TDM e sexo, idade ≤ 60 anos e estado civil. Outras variáveis foram relacionadas ao TDM condicionado a uma ou mais variáveis diretamente relacionadas ao TDM (Figura 1).

Além disso, descobrimos que o poder da associação foi maior (linha mais grossa) entre TDM e história de TDM ($\lambda = 17,387$) e TDM e sexo ($\lambda = -11,755$), e mais fraco (linha mais fina) entre TDM e sedentarismo ($\lambda = 0,6026$), e muito mais fraco (linha fina) entre TDM e idade ≤ 60 anos ($\lambda = 0,3886$). Sexo e estado civil ($\lambda = -16,320$) associaram-se fortemente (linha mais grossa), enquanto sexo e sedentarismo associaram-se menos fortemente (linha mais fina) ($\lambda = 0,7402$). A associação entre TDM e estado civil foi condicionada ao sexo (Figura 2).

Discussão

Neste estudo, 23% dos pacientes com SCA atenderam aos critérios para TDM. Tal evidência na amostra de pacientes coronarianos assemelha-se à relatada na literatura internacional, tendo implicações prognósticas que mostram um aumento na mortalidade por todas as causas e na mortalidade cardiovascular entre 12 meses e 5 anos após o evento-índice de SCA, mesmo quando se avalia TDM.¹⁴⁻¹⁷ É importante notar que neste estudo, manteve-se o uso de um instrumento diagnóstico de medida – Entrevista Clínica Estruturada do DSM-IV – que difere das escalas de rastreamento, e do critério de tempo para diagnosticar TDM, o que significa que todos os pacientes que atenderam aos critérios de TDM/DSM-IV já eram deprimidos por ocasião do evento coronariano. Observou-se, assim, uma prevalência de TDM muito mais alta do que aquela da população geral, sugerindo a existência de fatores comuns

compartilhados pelo desenvolvimento de TDM e SCA. Um estudo⁹ indicou a desigualdade social, em especial no tocante à educação, e comorbidades como fatores presentes e associados com depressão e SCA. Por outro lado, TDM e SCA parecem compartilhar biomarcadores inflamatórios, como as citocinas, além de alterações no estresse oxidativo, alterações plaquetárias e reatividade vascular, com uma gama de interações biológicas complexas até então não totalmente entendidas.¹⁸⁻²⁰

A taxa de depressão relatada entre mulheres varia de 1,5 a 3 vezes a dos homens.^{21,22} Tal diferença foi observada neste estudo, onde a taxa de TDM dos homens foi 14,8% e a das mulheres, 37,8%. Na análise descritiva controlada por sexo, as mulheres apresentaram risco 3,5 vezes maior de desenvolverem TDM do que os homens. As razões para a maior suscetibilidade das mulheres ao TDM em comparação aos homens permanecem obscuras, a despeito dos estudos²³ relatando uma associação entre o fator da personalidade 'neuroticismo' (mau humor, preocupação e nervosismo) e sexo feminino e depressão mais grave.

Ainda importante notar o fato de termos encontrado uma maior taxa de depressão em pacientes de ambos os sexos ≤ 60 anos, que coincide com os achados de outro estudo.²⁴ Deve-se lembrar de que essa é a fase mais produtiva da vida, sendo ainda cedo para que os indivíduos passem por experiências subjetivas de limitações ou ameaças às suas vidas, ou experiências objetivas que suscitem preocupações com responsabilidades sociofamiliares, tornando-os mais suscetíveis à depressão.

O estado civil influenciou a taxa de depressão de pacientes com SCA.²⁵ O modelo log-linear também mostrou haver uma associação entre a variável 'estado civil' e TDM condicionada ao sexo. O que se pode inferir disso é que essa associação se refere aos indivíduos não casados e às mulheres, que, como já mencionado, mostraram maior tendência ao TDM do que os indivíduos casados e os homens.

Com relação à escolaridade, é importante notar que tal amostra, proveniente de hospitais públicos e, portanto, tendendo a classes de nível socioeconômico menos

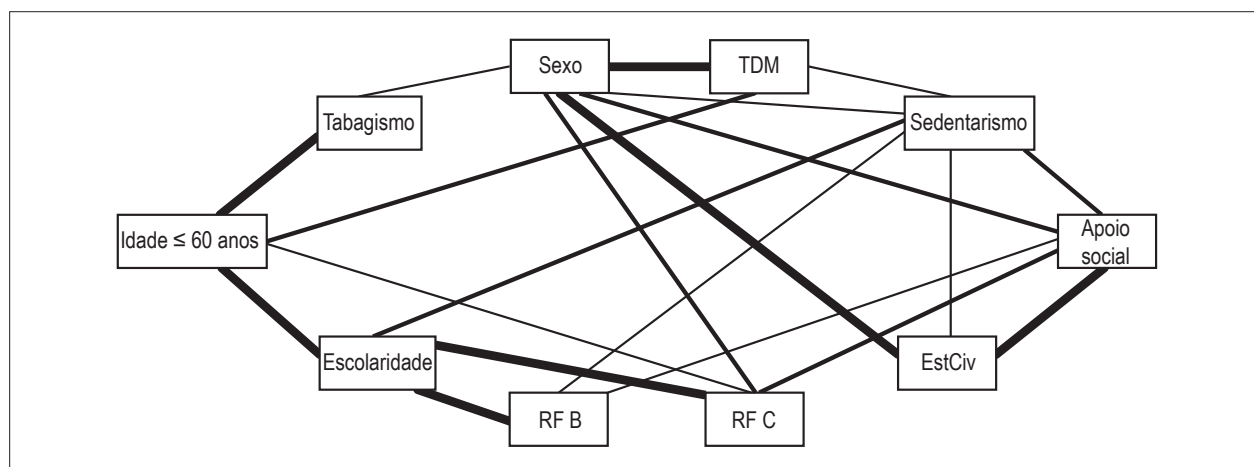


Figura 1 – Representação gráfica do modelo log-linear demonstrando a interdependência entre as variáveis sociodemográficas e os poderes de associação sem história de transtorno depressivo maior (TDM). EstCiv: estado civil; RF B: renda familiar B (US 615-1230 por mês); RF C: renda familiar C (> US 1230 por mês).

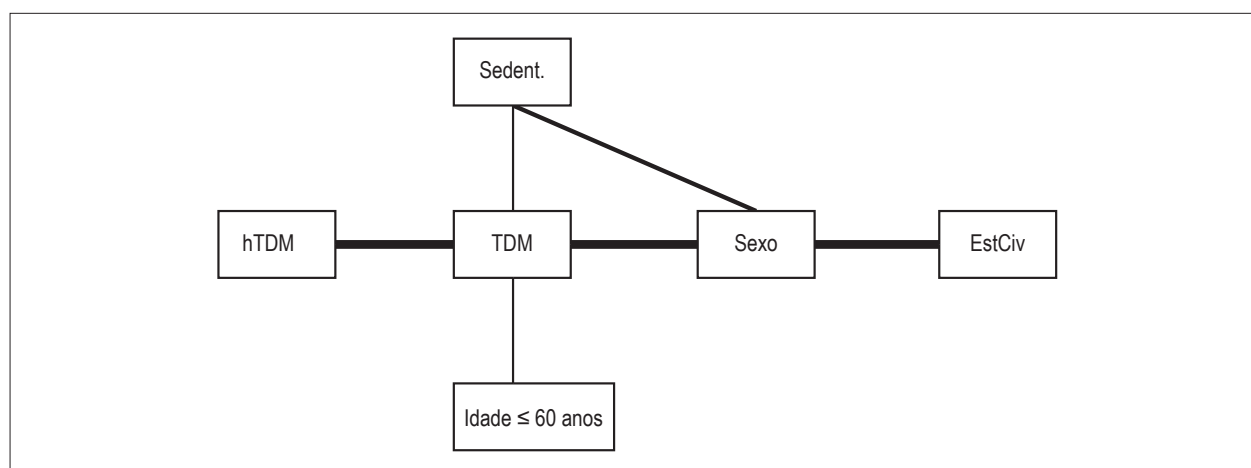


Figura 2 – Representação gráfica do modelo log-linear demonstrando a interdependência entre as variáveis examinadas e o poder de associação. TDM: transtorno depressivo maior; EstCiv: estado civil; Sedent.: sedentarismo; hTDM: história de TDM.

privilegiado, apresentava, como esperado, mais baixo nível de escolaridade. As mulheres tinham nível de escolaridade inferior ao dos homens, apresentando as do subgrupo menos escolarizado discreta maior probabilidade de se tornarem deprimidas do que as com nível de escolaridade maior, o que não ocorreu com os homens. Mulheres com menos educação formal e maior foco em suas famílias está de acordo com a menor oportunidade de estudo dessa geração.

A espécie humana, essencialmente gregária por natureza, precisa de companhia, que em geral constitui parte da rede social de apoio. O adoecimento e a hospitalização produzem sofrimento, isolamento e sensação de solidão por estar longe de casa, do trabalho, dos amigos e da família. Tal rede social de apoio é importante, pois, não raro, é nela que o indivíduo doente e hospitalizado busca apoio emocional. Houve associação entre apoio social percebido e menor reatividade cardiovascular em indivíduos com depressão e SCA,²⁶ com redução da mortalidade cardíaca.^{20,27} Neste estudo, descobrimos que pacientes sem apoio social tendem à depressão mais frequentemente do que aqueles que dele desfrutavam, embora sem diferença estatisticamente significativa. Ao se controlar a análise por sexo, tal tendência manteve-se verdadeira para os homens sem apoio social, que apresentaram probabilidade 2,5 vezes maior à depressão do que aqueles com apoio social.

As taxas de depressão conforme a renda foram similares àquelas da amostra global, embora tenha caído de 27,5% para 19,7% à medida que a renda familiar cresceu, sugerindo que os estratos de renda mais baixos têm maior tendência à depressão, embora sem diferença estatisticamente significativa. Ao se controlar a análise por sexo, o subgrupo feminino apresentou uma mudança, com as taxas mais altas de depressão mantendo-se estáveis nas classes de mais baixa renda e intermediária (37,8% e 35,3%), elevando-se apenas discretamente na classe de maior renda familiar (41,9%). No subgrupo masculino, as taxas foram muito mais baixas e relacionaram-se de maneira inversa com as do subgrupo feminino, tendo caído (19,3%, 13,6% e 13,2%), embora

sem diferença estatisticamente significativa. As mulheres de mais alta renda tenderam à depressão com mais frequência, embora de forma apenas discreta, ao contrário dos homens, provavelmente porque as causas da depressão relacionadas a essa variável sejam distintas entre os sexos.²⁸

Na amostra global, observamos maiores taxas de depressão entre indivíduos sedentários do que não sedentários, sendo a associação estatisticamente significativa. Ao se controlar a amostra por sexo, a significância estatística caiu, mas a associação permaneceu relevante devido ao subgrupo masculino, onde os homens sedentários apresentaram probabilidade 2,5 vezes maior de se tornarem deprimidos do que os não sedentários. Isso é compreensível, uma vez que os sintomas de depressão poderiam explicar a maior taxa de sedentarismo entre homens deprimidos.²⁹

A significativa associação observada entre pacientes com TDM e presença ou ausência de história de TDM corrobora os achados de outros estudos.^{1,2,4,22,30} Isso não surpreendeu, pois espera-se uma taxa de 50% de recidiva de TDM após um episódio inicial, independentemente do sexo. Da mesma forma, uma história de TDM refletiu-se no subgrupo feminino, cuja probabilidade de se tornar deprimido foi cerca de 4,5 vezes maior, e no subgrupo masculino, onde tal probabilidade foi cerca de 6 vezes maior do que a daqueles que nunca tiveram TDM, um achado de extrema importância clínica.

Implicações clínicas

A principal característica desta análise multivariada foi a capacidade de avaliar a interdependência de várias variáveis indistintas; isso é, o fato de que todas as variáveis são 'de resposta' concede a elas a mesma importância e aumenta a probabilidade de serem aplicadas na prática clínica. Nossos achados indicam a necessidade de uma abordagem diferente para diagnosticar e tratar TDM em pacientes femininas com SCA, ≤ 60 anos e com história de TDM, sedentarismo e que não estejam em um relacionamento conjugal estável. As implicações prognósticas de tais achados necessitam de mais análise em estudos futuros.

Limitações

Se por um lado a análise estatística descritiva controlada por sexo foi significativa, por outro, a análise de subgrupos não foi, por produzir resultados que devem ser considerados com cautela. O fato de o estudo ter sido realizado em hospitais públicos impossibilita a generalização dos achados, ainda que 70% da população brasileira seja tratada no sistema público de saúde.

Embora não haja estudos brasileiros sobre o assunto usando uma entrevista considerada padrão-ouro para o diagnóstico de depressão maior, os autores reconhecem que o tamanho da amostra foi pequeno.

Conclusão

Observou-se que 23% dos pacientes da amostra com SCA atenderam aos critérios diagnósticos para TDM. As mulheres apresentaram maior suscetibilidade para TDM nessa amostra, com probabilidade 3,5 vezes maior do que os homens.

Apoio social, sedentarismo e classe Killip ≥ 2 foram variáveis diretamente relacionadas ao sexo masculino, tendo o subgrupo cerca de 2,5 vezes mais probabilidade de desenvolver TDM do que o subgrupo feminino.

História de TDM, independentemente de sexo, apresentou forte associação com TDM atual, sendo as chances para as mulheres um pouco maior do que 4 vezes, e para os homens, cerca de 6 vezes.

O modelo log-linear de análise multivariada sugere que história de TDM, sexo, sedentarismo e idade ≤ 60 anos sejam as variáveis com maior poder de associação com TDM nesta amostra de pacientes com SCA.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Figueiredo JHC, Souza e Silva NA; Obtenção de dados: Figueiredo JHC; Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Figueiredo JHC, Souza e Silva NA, Pereira BB, Oliveira GMM; Análise estatística: Pereira BB; Redação do manuscrito: Figueiredo JHC, Oliveira GMM.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de José Henrique Cunha Figueiredo pela Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Referências

- Kang HJ, Stewart R, Bae KY, Kim SW, Shin IS, Hong YJ, et al. Effects of depression screening on psychiatric outcomes in patients with acute coronary syndrome: findings from the K-DEPACS and EsDEPACS studies. *Int J Cardiol*. 2015;190:114-21.
- Meijer A, Conradi HJ, Bos EH, Thoms BD, van Melle JP, de Jonge P. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis of 25 years of research. *Gen Hosp Psychiatry*. 2011;33(3):203-16.
- Frasere-Smith N, Lespérance F. Depression and cardiac risk: present status and future directions. *Heart*. 2010;96(3):173-6.
- Smolderen KG, Buchanan DM, Amin AA, Gosch K, Nugent K, Riggs L, et al. Real-world lessons from the implementation of a depression screening protocol in acute myocardial infarction patients: implications for the American Heart Association depression screening advisory. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4(3):283-92.
- Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, Carney RM, Doering LV, Frasere-Smith N, et al; American Heart Association Statistics Committee of the Council on Epidemiology and Prevention and the Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: Systematic Review and recommendations. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(12):1350-69.
- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics — 2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(3):e28-e292.
- Dessotte CA, Silva FS, Bolela F, Rossi LA, Dantas RA. Presence of depressive symptoms in patients with a first episode of acute coronary syndrome. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2013;21(1):325-31.
- Perez GH, Nicolau JC, Romano BW, Laranjeira R. [Depression and Acute Coronary Syndromes: gender-related differences]. *Arq Bras Cardiol*. 2005;85(5):319-26.
- Osler M, Prescott E, Wium-Andersen IK, Ibfelt EH, Jørgensen MB, Andersen PK, et al. (2015) The impact of comorbid depression on educational inequality in survival after acute coronary syndrome in a cohort of 83 062 patients and a matched reference population. *PLoS One*. 2015;10(10):e0141598.
- Tavares M. Entrevista clínica estruturada para o DSM-IV – Transtornos do eixo I – edição para pacientes – SCID-I/P (versão 2.0). Brasília (DF): Instituto de Psicologia – Universidade de Brasília; 1996.
- First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JB. Structured clinical interview for DSM-IV, Axis I (Version 2.0). New York: Biometrics Research Department, New York Psychiatric Institute. Department of Psychiatry; 1997.
- Davidson KW, Rieckmann N, Rapp MA. Definitions and distinctions among depressive syndromes and symptoms: implications for a better understanding of the depression-cardiovascular disease association. *Psychosom Med*. 2005;67 Suppl 1:S6-9.
- Associação Americana de Psiquiatria. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. DSM-IV. 4ª ed. Porto Alegre: ArtMed; 1995.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (The INTERHEART Study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-52.

15. Carney RM, Freedland KE, Steinmeyer B, Blumenthal JA, Berkman LF, Watkins LL, et al. Depression and five year survival following acute myocardial infarction: a prospective study. *J Affect Disord.* 2008;109(1-2):133-8.
16. Abrams TE, Vaughan-Sarrazin M, Rosenthal GE. Psychiatric comorbidity and mortality after acute myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2009;2(3):213-20.
17. Kronish IM, Rieckmann N, Schwartz JE, Schwartz DR, Davidson KW. Is depression after an acute coronary syndrome simply a marker of known prognostic factors for mortality? *Psychosom Med.* 2009;71(7):697-703.
18. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry.* 2009;65(9):732-41.
19. Poole L, Dickens C, Steptoe A. The puzzle of depression and acute coronary syndrome: reviewing the role of acute inflammation. *J Psychosom Res.* 2011;71(2):61-8.
20. Granville Smith I, Parker G, Rourke P, Cvejic E, Vollmer-Conna U. Acute coronary syndrome and depression: a review of shared pathophysiological pathways. *Aust N Z J Psychiatry.* 2015;49(11):994-1005.
21. Parashar S, Rumsfeld JS, Reid KJ, Buchanan D, Dawood N, Khizer S, et al; PREMIER Registry Investigators. Impact of depression on sex differences in outcome after myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2009;2(1):33-40.
22. Ossola P, Paglia F, Pelosi A, De Panfilis C, Conte G, Tonna M, et al. Risk factors for incident depression in patients at first acute coronary syndrome. *Psychiatry Res.* 2015;228(3):448-53.
23. Goodwin RD, Gotlib IH. Gender differences in depression: the role of personality factors. *Psychiatry Res.* 2004;126(2):135-42.
24. Smolderen KG, Buchanan DM, Amin AA, Gosch K, Nugent K, Riggs L, et al. Real-world lessons from the implementation of a depression screening protocol in acute myocardial infarction patients: implications for the American Heart Association depression screening advisory. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2011;4(3):283-92.
25. Notara V, Panagiotakos DB, Papataxiarchis E, Verdi M, Michalopoulou M, Tsompanaki E, et al. Depression and marital status determine the 10-year (2004-2014) prognosis in patients with acute coronary syndrome: the GREECS study. *Psychol Health.* 2015;30(9):1116-27.
26. Vollmer-Conna U, Cvejic E, Granville Smith I, Hadzi-Pavlovic D, Parker G. Characterising acute coronary syndrome-associated depression: let the data speak. *Brain Behav Immun.* 2015;48:19-28.
27. Denollet J, Martens EJ, Smith OR, Burg MM. Efficient assessment of depressive symptoms and their prognostic value in myocardial infarction patients. *J Affect Disord.* 2010;120(1-3):105-11.
28. Steptoe A, Molloy GJ, Messerly-Bürge N, Wikman A, Randall G, Perkins-Porras L, et al. Emotional triggering and low socio-economic status as determinants of depression following acute coronary syndrome. *Psychol Med.* 2011;41(9):1857-66.
29. Meneses R, Almeida MC, Abecasis J, Arroja I, Carvalho A, Aleixo A. Depression in patients with myocardial infarction. *Rev Port Cardiol.* 2007;26(11):1143-65.
30. Hosseini SH, Yousefnejad K, Tabiban S, Nesarhoseyni V, Bagheri B, Kiasari AM, et al. Effects of depression and anxiety symptoms on cardiac mortality following myocardial infarction: a 2-year follow-up. *Int J Psychiatr Clin.* 2011;15(2):91-6.

ANEXO 1

Entrevista Clínica Estruturada (SCID-DSM IV) – Critérios para Episódio Depressivo Maior.

- a) Cinco ou mais dos seguintes sintomas estiveram presentes (+) durante o mesmo período de 2 semanas e representam uma alteração a partir do funcionamento anterior; pelo menos um dos sintomas é (1) humor deprimido, ou (2) perda do interesse ou prazer.

No mês passado...

- (1) ... houve um período em que você se sentia deprimido ou triste a maior parte do dia, quase todos os dias? Como era isso? SE SIM: Quanto tempo isso durou? Pelo menos 2 semanas?
- (2) ... e quanto a perder o interesse ou o prazer em coisas das quais você geralmente gostava? SE SIM: Isso era quase todos os dias? Quanto tempo durou? Pelo menos 2 semanas?

Durante 2 semanas...

- (3) ... você perdeu ou ganhou peso? Quanto? Você estava tentando emagrecer? SE NÃO: Como estava o seu apetite? E, em comparação ao seu apetite habitual, você teve que se forçar a comer? Comia (mais/menos) que o seu normal? Isso ocorria quase todos os dias?
- (4) ... como estava o seu sono? Dificuldade em pegar no sono, despertar frequente, dificuldade em se manter dormindo, acordar cedo demais, OU dormir demais? Quantas horas por noite, comparado com o seu habitual? Isso ocorria quase todos os dias?
- (5) ... você estava tão agitado ou impaciente que era incapaz de ficar quieto? Era tão intenso que as pessoas percebiam? O que elas percebiam? Isso ocorria quase todos os dias? SE NÃO: E quanto ao contrário – falar ou mover-se mais lentamente do que o seu normal? Era tão intenso que as outras pessoas percebiam? O que elas percebiam? Isso ocorria quase todos os dias?
- (6) ... como estava a sua disposição? Cansado o tempo todo? Quase todos os dias?
- (7) ... como você se sentia sobre você mesmo? Inútil? Quase todos os dias? SE NÃO: E quanto a se sentir culpado a respeito de coisas que você fez ou deixou de fazer? Quase todos os dias?
- (8) ... você teve dificuldades em pensar ou em se concentrar? Com que tipo de coisas isso interferia? Quase todos os dias? SE NÃO: Era difícil tomar decisões sobre coisas cotidianas?
- (9) ... as coisas estavam tão ruins que você pensava muito na morte, ou que seria melhor morrer? E quanto a pensar em se matar? SE SIM: Você fez alguma coisa para se matar?

ANEXO 2

Resultados do modelo log-linear para avaliação das relações entre as variáveis sociodemográficas, incluindo a variável transtorno depressivo maior (TDM)

	Estimador (λ)	Erro Padrão	Valor z	Pr ($> z $)	
(Intercepto)	-2.688.449	0.635332	-4.232	2.32e-05	***
TDM	-0.821252	0.548862	-1.496	0.134580	
Sexo	2.251.472	0.492674	4.570	4.88e-06	***
Idade $\leq$ 60	-1.172.157	0.513623	-2.282	0.022481	*
Estado civil	1.795.698	0.479341	3.746	0.000180	***
Escolaridade	-1.422.957	0.521306	-2.730	0.006341	**
Apoio Social	1.885.126	0.521265	3.616	0.000299	***
Renda Familiar (B)	0.180327	0.552230	0.327	0.744013	
Renda Familiar (C)	-1.249.277	0.602538	-2.073	0.038139	*
Tabagismo	-2.349.186	0.556843	-4.219	2.46e-05	***
Sedentarismo	1.277.152	0.508897	2.510	0.012085	*
TDM: Sexo	-1.316.731	0.301854	-4.362	1.29e-05	***
TDM: Idade $\leq$ 60	0.620317	0.303374	2.045	0.040882	*
TDM: Estado civil	-0.046769	0.305908	-0.153	0.878488	
TDM: Escolaridade	-0.165475	0.298806	-0.554	0.579724	
TDM: Apoio Social	-0.477188	0.349738	-1.364	0.172437	
TDM: Renda Familiar (B)	-0.058983	0.340688	-0.173	0.862550	
TDM: Renda Familiar (C)	0.007777	0.354681	0.022	0.982506	
TDM: Tabagismo	0.148600	0.303039	0.490	0.623873	
TDM: Sedentarismo	0.612873	0.350552	1.748	0.080411	.
Sexo: Idade $\leq$ 60	0.357111	0.289478	1.234	0.217338	
Sexo: Estado civil	-1.782.421	0.282649	-6.306	2.86e-10	***
Sexo: Escolaridade	0.173322	0.285969	0.606	0.544456	
Sexo: Apoio Social	-1.043.043	0.359433	-2.902	0.003709	**
Sexo: Renda Familiar (B)	-0.185105	0.325247	-0.569	0.569273	
Sexo: Renda Familiar (C)	0.755098	0.345023	2.189	0.028630	*
Sexo: Tabagismo	0.470905	0.302531	1.557	0.119577	
Sexo: Sedentarismo	-0.483353	0.318571	-1.517	0.129203	
Idade $\leq$ 60: Estado civil	-0.332687	0.285541	-1.165	0.243974	
Idade $\leq$ 60: Escolaridade	1.213.026	0.264028	4.594	4.34e-06	***
Idade $\leq$ 60: Apoio Social	-0.018670	0.330887	-0.056	0.955004	
Idade $\leq$ 60: Renda Familiar (B)	-0.437650	0.320723	-1.365	0.172388	
Idade $\leq$ 60: Renda Familiar (C)	-0.478175	0.328037	-1.458	0.144927	
Idade $\leq$ 60: Tabagismo	1.667.095	0.268469	6.210	5.31e-10	***
Idade $\leq$ 60: Sedentarismo	0.174090	0.285680	0.609	0.542267	
Estado civil: Escolaridade	0.236244	0.284772	0.830	0.406771	
Estado civil: Apoio Social	-1.853.831	0.332073	-5.583	2.37e-08	***
Estado civil: Renda Familiar (B)	-0.253452	0.325323	-0.779	0.435933	
Estado civil: Renda Familiar (C)	-0.321234	0.335701	-0.957	0.338614	
Estado civil: Tabagismo	0.142201	0.293944	0.484	0.628551	

Continua

Continuação

Estado civil: Sedentarismo	0.530015	0.312457	1.696	0.089833	.
Escolaridade: Apoio Social	0.246803	0.331015	0.746	0.455912	.
Escolaridade: Renda Familiar (B)	1.090.231	0.311334	3.502	0.000462	***
Escolaridade: Renda Familiar (C)	1.755.401	0.316313	5.550	2.86e-08	***
Escolaridade: Tabagismo	0.348653	0.275326	1.266	0.205395	.
Escolaridade: Sedentarismo	-0.741624	0.286969	-2.584	0.009757	**
Apoio Social: Renda Familiar (B)	0.648041	0.362608	1.787	0.073911	.
Apoio Social: Renda Familiar (C)	0.993385	0.388036	2.560	0.010466	*
Apoio Social: Tabagismo	0.264417	0.344911	0.767	0.443305	.
Apoio Social: Sedentarismo	0.709920	0.341477	2.079	0.037620	*
Renda Familiar (B): Tabagismo	-0.101796	0.332136	-0.306	0.759233	.
Renda Familiar (C): Tabagismo	0.093087	0.328933	0.283	0.777179	.
Renda Familiar (B): Sedentarismo	-0.681732	0.354139	-1.925	0.054225	.
Renda Familiar (C): Sedentarismo	-0.392269	0.359034	-1.093	0.274584	.
Tabagismo: Sedentarismo	-0.115416	0.285370	-0.404	0.685887	.

Renda Familiar (B) e (C) – categorias B e C definidas neste estudo.

	Estimador (A)	Erro Padrão	Valor z	Pr (> z)	
(Intercepto)	10.180	0.2687	3.788	0.000152	***
TDM	-16.204	0.3859	-4.199	2.68e-05	***
Sexo	21.191	0.2832	7.482	7.31e-14	***
Sedentarismo	14.193	0.2590	5.479	4.27e-08	***
História de TDM	-21.340	0.1964	-10.867	< 2e-16	***
Estado civil	0.4318	0.1816	2.377	0.017437	*
Idade ≤ 60	-0.0438	0.1209	-0.362	0.717020	.
TDM: Sexo	-11.755	0.2639	-4.454	8.43e-06	***
TDM: Sedentarismo	0.6026	0.3401	1.772	0.076453	.
TDM: História de TDM	17.387	0.2988	5.819	5.92e-09	***
Sexo: Sedentarismo	-0.7402	0.2850	-2.598	0.009390	**
Sexo: Estado civil	-16.320	0.2399	-6.804	1.02e-11	***
TDM: Idade ≤ 60	0.3886	0.2547	1.526	0.126975	.

Uma Única Sessão de Exercício Resistido Melhora a Função Endotelial Aórtica em Ratos Hipertensos

A Single Resistance Exercise Session Improves Aortic Endothelial Function in Hypertensive Rats

Thaís de Oliveira Faria, Jhuli Keli Angeli, Luiz Guilherme Marchesi Mello, Gustavo Costa Pinto, Ivanita Stefanon, Dalton Valentim Vassallo, Juliana Hott de Fúcio Lizardo

Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), Vitória, ES – Brasil

Resumo

Fundamento: O exercício físico é uma importante ferramenta para o aprimoramento da função endotelial.

Objetivo: Avaliar os efeitos do exercício dinâmico resistido agudo na função endotelial de ratos espontaneamente hipertensos (SHR).

Métodos: Após 10 minutos de exercício, a aorta foi removida para avaliação da expressão de óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), óxido nítrico sintase endotelial fosforilada (p-eNOS1177) e óxido nítrico sintase endotelial induzível (iNOS), e para a construção de curvas concentração-resposta de acetilcolina (ACT) e fenilefrina (FEN). O protocolo FEN foi também realizado com lesão endotelial e antes e depois da administração de N-nitro-L-arginina metil éster (L-NAME) e indometacina. A resposta máxima (E_{max}) e a sensibilidade (EC_{50}) a esses fármacos foram avaliadas.

Resultados: Houve aumento do relaxamento induzido por ACT nos anéis aórticos dos ratos exercitados (Ex) ($E_{max} = -80 \pm 4,6\%$; $p < 0,05$) quando comparado àquele dos controles (Ct) ($E_{max} = -50 \pm 6,8\%$). A E_{max} à FEN diminuiu após exercício ($95 \pm 7,9\%$; $p < 0,05$) quando comparada àquele dos controles ($120 \pm 4,2\%$). Tal resposta foi abolida após administração de L-NAME ou lesão endotelial. Na presença de indometacina, a reatividade dos anéis aórticos à FEN diminuiu nos dois grupos ($EC_{50} = Ex -5,9 \pm 0,14$ vs. Ct $-6,6 \pm 0,33 \log \mu M$; $p < 0,05$; $E_{max} = Ex 9,5 \pm 2,9$ vs. Ct $17 \pm 6,2\%$; $p < 0,05$). O exercício não alterou a expressão de eNOS e de iNOS, mas aumentou o nível de p-eNOS.

Conclusão: Uma única sessão de exercício resistido melhora a função endotelial em ratos hipertensos. Essa resposta parece ser mediada por elevação da produção de NO através de ativação de eNOS. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(3):228-236)

Palavras-chave: Exercício; Ratos; Hipertensão; Óxido Nítrico; Endotélio Vascular.

Abstract

Background: Physical exercise is an important tool for the improvement of endothelial function.

Objective: to assess the effects of acute dynamic resistance exercise on the endothelial function of spontaneously hypertensive rats (SHR).

Methods: Ten minutes after exercise, the aorta was removed to evaluate the expression of endothelial nitric oxide synthase (eNOS), phosphorylated endothelial nitric oxide synthase (p-eNOS1177) and inducible nitric oxide synthase (iNOS) and to generate concentration-response curves to acetylcholine (ACh) and to phenylephrine (PHE). The PHE protocol was also performed with damaged endothelium and before and after N^G-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) and indomethacin administration. The maximal response (E_{max}) and the sensitivity (EC_{50}) to these drugs were evaluated.

Results: ACh-induced relaxation increased in the aortic rings of exercised (Ex) rats ($E_{max} = -80 \pm 4.6\%$, $p < 0.05$) when compared to those of controls (Ct) ($E_{max} = -50 \pm 6.8\%$). The E_{max} to PHE was decreased following exercise conditions ($95 \pm 7.9\%$, $p < 0.05$) when compared to control conditions ($120 \pm 4.2\%$). This response was abolished after L-NAME administration or endothelial damage. In the presence of indomethacin, the aortic rings' reactivity to PHE was decreased in both groups ($EC_{50} = Ex -5.9 \pm 0.14$ vs. Ct $-6.6 \pm 0.33 \log \mu M$, $p < 0.05$ / $E_{max} = Ex 9.5 \pm 2.9$ vs. Ct $17 \pm 6.2\%$, $p < 0.05$). Exercise did not alter the expression of eNOS and iNOS, but increased the level of p-eNOS.

Conclusion: A single resistance exercise session improves endothelial function in hypertensive rats. This response seems to be mediated by increased NO production through eNOS activation. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(3):228-236)

Keywords: Exercise; Rats; Hypertension; Nitric Oxide; Endothelium Vascular.

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

Correspondência: Juliana Hott de Fúcio Lizardo •

Rua Luíza Grinalda. CEP 29100-240, Centro, Vila Velha, ES – Brasil

E-mail: julianahfl@gmail.com, julianahott@yahoo.com

Artigo recebido em 13/06/16; revisado em 26/08/16; aceito em 27/09/16.

DOI: 10.5935/abc.20170023

Introdução

O endotélio vascular é considerado um importante órgão-alvo na hipertensão arterial.¹ Há vários relatos sobre o envolvimento da disfunção endotelial na gênese ou no desenvolvimento de hipertensão arterial, podendo ser tanto a causa quanto a consequência do problema.^{2,3} Na hipertensão arterial, há um desequilíbrio na produção de fatores endoteliais, com maior produção de vasoconstritores do que de vasodilatadores. Isso explica o comprometimento do relaxamento dependente de endotélio em hipertensos, tanto animais quanto seres humanos.³⁻⁵

A principal causa dessa disfunção endotelial na hipertensão arterial parece ser a diminuição da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO).^{2,3,6} Sabe-se que, ao interagir com o NO, os ânions superóxido ($O_2^{\cdot-}$) formam peroxinitrito, que reduz a disponibilidade de NO para o relaxamento de músculo liso.⁷ Os inibidores endógenos da NO sintase (NOS) são ainda encontrados no sangue de hipertensos, sendo o aumento de sua expressão associado com maior risco cardiovascular.³

O exercício físico é uma ferramenta importante para o aprimoramento da função endotelial, pois melhora o equilíbrio entre a liberação de vasodilatadores e de vasoconstritores. Já foi demonstrado que os protocolos de exercício crônico ou agudo têm importantes efeitos na liberação de substâncias vasoativas, resultando em melhor controle do tônus vascular endotélio-dependente.⁸⁻¹¹ Esses dados, entretanto, referem-se ao exercício aeróbio. Portanto, os efeitos de uma única sessão de exercício resistido na função endotelial são pouco conhecidos. Demonstramos anteriormente que uma única sessão de exercício resistido diminuía a reatividade à fenilefrina (FEN) e aumentava o relaxamento endotélio-dependente em resposta à acetilcolina (ACT) na artéria da cauda de ratos espontaneamente hipertensos (SHR).¹² Cheng et al.¹³ demonstraram resposta similar, entretanto, após exercício aeróbio.

O aprimoramento da função vascular após exercício aeróbio agudo parece ser mediado pela maior liberação de NO.^{8-11,13} Nossos resultados sugerem que o exercício resistido agudo também potencializa a produção daquele agente vasoativo, sendo a resposta associada com a liberação de prostanoídes vasodilatadores. Estudos adicionais são necessários para esclarecer os mecanismos subjacentes da função endotelial após exercício resistido agudo.

O presente estudo teve por objetivo investigar a função endotelial após uma única sessão de exercício resistido em SHR.

Métodos

Animais

Os experimentos foram conduzidos em 22 SHR machos, pesando 250-300 g e acomodados em ambiente com controle de temperatura e umidade e ciclos claro/escuro de 12 horas. Os animais tiveram livre acesso a água potável e receberam ração padrão *ad libitum*. O cuidado e o uso dos animais e todos os experimentos foram conduzidos conforme o Guia de Cuidado e Uso de Animais de Laboratório, tendo os protocolos sido aprovados pelo Comitê de Ética

da instituição Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Vitória, ES, Brasil (CEUA- EMESCAM).

Desenho do experimento

Grupos experimentais

Os animais foram submetidos a cirurgia para medida direta da pressão arterial. Todos os procedimentos cirúrgicos foram realizados com técnicas assépticas. A anestesia foi induzida com hidrato de cloral (400 mg/kg, i.p.), doses suplementares tendo sido administradas se o rato recuperasse o reflexo de piscar. A artéria carótida esquerda foi cuidadosamente isolada para evitar dano aos nervos adjacentes. Uma cânula afunilada de polietileno (PE 50) contendo solução salina heparinizada (100 unidades/ml) foi inserida na artéria carótida comum esquerda para medida da pressão arterial. A extremidade livre do cateter foi conectada a obturador de aço inoxidável e inserida por via subcutânea para sair da parte posterior do pescoço. Os animais foram colocados em gaiolas separadas e deixados para se recuperar por 24 horas antes de iniciar o procedimento experimental. Os ratos foram monitorados para sinais de infecção.

A pressão arterial e a frequência cardíaca foram continuamente registradas nos ratos conscientes antes da sessão de exercício resistido para confirmar a presença de hipertensão arterial. Determinou-se a pressão arterial conectando-se o cateter arterial ao transdutor de pressão, modelo TSD104A, que foi acoplado ao amplificador DA100C. Utilizou-se um sistema de aquisição (MP 100 Biopac Sistemas, Inc., CA, EUA) para registro em tempo real da pressão arterial e da frequência cardíaca e para análise subsequente.

No dia do experimento, os ratos foram deixados para se adaptar ao ambiente do laboratório por 1 hora antes da tomada de suas medidas hemodinâmicas. Após o período de adaptação, mediram-se os níveis basais de pressão arterial nos animais conscientes por 10 minutos antes do exercício. Subsequentemente, os animais foram divididos aleatoriamente em dois grupos: grupo de exercício ($n = 11$), cujos ratos foram submetidos a uma única sessão de exercício resistido; e grupo controle ($n = 11$), cujos animais foram submetidos a uma única simulação de sessão de exercício resistido. Após 10 minutos de exercício, os animais dos dois grupos foram anestesiados com tiopental sódico (50 mg/kg, i.p.) e submetidos a eutanásia por exsanguinação. A aorta torácica foi cuidadosamente dissecada para análise da reatividade vascular e expressão proteica.

Protocolo do exercício

Inicialmente, todos os animais foram adaptados ao aparelho de exercício por 4 – 5 dias. Para adaptação, os ratos foram colocados no aparelho de exercício sem peso na posição de repouso, e, portanto, os animais não se moveram, embora tivessem recebido o estímulo elétrico na cauda. Depois, realizou-se uma repetição do teste máximo. Determinou-se que a repetição máxima (RM) seria o peso máximo levantado por cada rato usando o aparelho de exercício. Após 2 dias de repouso, os animais foram submetidos ao protocolo de exercício. Os ratos

realizaram o exercício resistido conforme modelo adaptado de estudos prévios.¹²⁻¹⁵ Os ratos vestindo uma jaqueta de lona puderam regular a girada e a flexão de seus torsos, tendo sido fixados por um suporte na posição ereta em seus membros posteriores. Aplicou-se um estímulo elétrico (20 V por 0,3 segundos e em intervalos de 3 segundos) na cauda do rato através de um eletrodo de superfície. Como resultado, os animais estenderam suas pernas repetidamente, levantando a carga no aparelho, que foi escolhido por imitar os exercícios tradicionais de agachamento realizados pelo homem, sendo os resultados obtidos no músculo esquelético do rato similares àqueles observados no homem.¹⁵ Os ratos se exercitaram no aparelho por 20 séries de 15 repetições cada. As repetições foram realizadas em intervalos de 3 segundos com 1 minuto de descanso entre as séries. A intensidade do exercício foi de 50% de 1 RM. O grupo controle recebeu o mesmo estímulo com a mesma frequência e duração, na mesma intensidade e mesmos intervalos do grupo de exercício. Entretanto, o aparelho de exercício não teve peso e foi mantido na posição de repouso. Esses animais, portanto, não levantaram carga.

Medidas de reatividade vascular

A aorta torácica foi cuidadosamente dissecada, com eliminação da gordura e do tecido conjuntivo. Para os experimentos de reatividade, a aorta foi dividida em segmentos cilíndricos de 3-4 mm. O teste funcional dos anéis aórticos foi realizado como previamente descrito.¹⁶ Resumidamente, segmentos de aorta torácica de 4 mm de largura foram montados em câmara de tecido isolada contendo solução de Krebs-Henseleit (em mM: 118 NaCl; 4,7 KCl; 23 NaHCO₃; 2,5 CaCl₂; 1,2 KH₂PO₄; 1,2 MgSO₄; 11 glicose e 0,01 EDTA), gaseificados com mistura contendo 95% O₂ e 5% CO₂, e mantidos sob uma tensão de repouso de 1 g a 37°C. Registrou-se a tensão isométrica com um transdutor isométrico de força (TSD125C, CA, EUA) conectado a um sistema de aquisição (MP100 Biopac Sistemas, Inc., Santa Barbara, CA, EUA).

Após 45 minutos de estabilização, todos os anéis aórticos foram inicialmente expostos por duas vezes a 75 mM KCl, a primeira vez para checar sua integridade funcional, e a segunda para avaliar a tensão máxima desenvolvida. Depois, 10 μ M de ACT foram usados para testar a integridade endotelial dos segmentos que haviam sido previamente contraídos com 1 μ M de FEN. A resposta de relaxamento igual a 90% ou maior foi considerada como demonstrativa de integridade funcional endotelial. Após uma lavagem de 45 minutos, determinaram-se as curvas concentração-resposta para FEN. Curvas únicas foram geradas para cada segmento. Investigou-se o papel de certos vasoativadores locais sobre a resposta contrátil determinada pela FEN. Os efeitos dos seguintes fármacos foram avaliados: (1) inibidor não específico da NOS, N-nitro-L-arginina metil éster (L-NAME) (100 μ M); e (2) inibidor não específico da ciclooxigenase (COX), indometacina (10 μ M). Esses fármacos foram adicionados ao banho 30 minutos antes da produção das curvas concentração-resposta de FEN.

A influência do endotélio na resposta à FEN na ausência ou presença de exercício foi investigada após sua remoção mecânica obtida ao se friccionar a luz do vaso com uma agulha. Confirmou-se a ausência de endotélio pela inabilidade de 10 μ M de ACT induzir relaxamento.

Em outro conjunto de experimentos, após estabilização de 45 minutos, os anéis aórticos dos grupos controle e de exercício foram pré-contraídos com 1 μ M de FEN, determinando-se as curvas concentração-resposta para ACT (0,1 nM – 30 mM).

Análise Western blot

Após eutanásia conforme descrição anterior, obteve-se a aorta torácica, cujas amostras foram rapidamente congeladas e mantidas a -80°C para análise das seguintes expressões: da NOS endotelial (eNOS); da NOS endotelial fosforilada (p-eNOS); e da NOS induzível (iNOS). De cada artéria homogeneizada, 80 μ g de proteína foram separados por 10% SDS-PAGE. A proteína foi transferida para membranas de nitrocelulose, que foram incubadas com tampão bloqueador, e então incubadas com anticorpos para eNOS, eNOS fosforilada na posição 1177 do aminoácido serina (p-eNOS1177) (1:250; BD Transduction Laboratories™, Lexington, UK), e iNOS (1:250; BD Transduction Laboratories™, Lexington, RU). Após lavagem, as membranas foram incubadas com anticorpo anti-imunoglobulina de camundongo (1:5.000; StressGen, Victoria, Canadá) conjugado com peroxidase de rábano. Após lavagem exaustiva, os imunocomplexos foram detectados com um sistema peroxidase de rábano/quimiluminescência luminol realçada (ECL Plus, Amersham International, Little Chalfont, RU) e filme (Hyperfilm ECL International). Os sinais no 'immunoblot' foram quantificados com o programa ImageJ, sendo a mesma membrana usada para determinar a expressão da α -actina com anticorpo monoclonal de camundongo (1:5.000; Sigma, EUA).

Análise de dados e estatística

A resposta contrátil foi expressa como porcentagem da resposta máxima induzida por 75 mM KCl. A resposta de relaxamento à ACT foi expressa como porcentagem do relaxamento da resposta contrátil máxima. Para cada curva concentração-resposta, calcularam-se, usando análise de regressão não linear, o efeito máximo (E_{max}) e a concentração do agonista que produziu 50% da resposta máxima ($-\log EC_{50}$). Assim, a sensibilidade (50% da resposta máxima) do agonista foi expressa como EC_{50} ($-\log EC_{50}$), e a máxima resposta contrátil ao fármaco, como E_{max} . O teste *t* de Student não pareado foi usado para comparar essas variáveis (EC_{50} e E_{max}) entre os grupos.

Para comparar os efeitos da desnudação endotelial ou do L-NAME na resposta contrátil à FEN, os resultados foram expressos como a diferença na área sob a curva concentração-resposta (dAUC) para os grupos controle e experimental.

Para a expressão proteica, os dados foram expressos como a razão entre os sinais no immunoblot correspondendo à proteína de interesse e à α -actina. As diferenças foram analisadas usando-se o teste *t* de Student não pareado. Todos os resultados foram expressos como média $\pm$ EP (erro

padrão). Adotou-se o nível de significância de $p < 0,05$. Para todas as análises, usou-se o programa GraphPad Prism Software (Inc., San Diego, CA, EUA).

Resultados

Efeito do exercício na reatividade aórtica

Para investigar a atenuação da reatividade aórtica após exercício, desencadeou-se relaxamento endotélio-dependente pela adição de ACT (Figura 1). Uma única sessão de exercício resistido aumentou o relaxamento endotélio-dependente como observado na curva concentração-resposta da ACT. Além disso, após o exercício, houve aumento da E_{max} à ACT ($p < 0,05$); entretanto, a EC_{50} não se alterou ($p > 0,05$) (Tabela 1).

A reatividade aórtica à FEN foi atenuada após exercício (Tabela 1). Na presença de L-NAME, a redução da reatividade vascular à FEN após exercício foi abolida, tendo havido um significativo aumento da resposta vascular nos dois grupos (Tabela 1). A Figura 2 mostra as curvas concentração-resposta de FEN, e a porcentagem da dAUC após administração de L-NAME ou indometacina e após lesão endotelial. A reatividade vascular elevou-se significativamente nos dois grupos após lesão endotelial ($p < 0,05$) (Figura 2; Tabela 1). Nessa condição, a mudança percentual da dAUC foi também maior nos ratos exercitados, sugerindo haver uma importante modulação endotelial na reatividade vascular à FEN (Figura 2). A reatividade aórtica à FEN mostrou-se significativamente diminuída nos dois grupos na presença de indometacina, sugerindo haver uma maior produção de prostanoide vasoconstritor mediado pela COX em ratos hipertensos. Tal resultado é reforçado pela mudança percentual da dAUC, que mostrou maior efeito no grupo de exercício (Figura 2, Tabela 1).

Expressão de iNOS, eNOS e p-eNOS

Como mostram as Figuras 3 e 4, o nível de expressão da proteína de iNOS e eNOS não se alterou após exercício agudo. Entretanto, o nível da proteína de p-eNOS foi 38% maior ($p < 0,05$) nos ratos exercitados se comparado ao dos

controles (Figura 5), sugerindo haver aumento da produção de NO após uma única sessão de exercício resistido.

Discussão

O presente estudo demonstrou que uma única sessão de exercício resistido conduzida a 50% de uma RM aumenta a vasodilatação endotélio-mediada e diminui a reatividade vascular à FEN. Tal resposta associou-se com aumento do nível de p-eNOS117, indicando que NO tem importante papel no aprimoramento da função endotelial após exercício agudo.

Usando um protocolo de exercício similar, demonstramos anteriormente que uma única sessão de exercício resistido reduz a pressão arterial em SHR consientes,¹⁷ reduz a resposta à FEN e aumenta o relaxamento endotélio-dependente¹² na artéria da cauda de SHR. Tais respostas parecem ser primariamente mediadas por NO. Foi demonstrado que exercício crônico, assim como exercício aeróbico agudo, reduz a resposta vascular α -adrenérgica¹⁸⁻²³ e aumenta o relaxamento endotélio-dependente em seres humanos e animais normotensos e hipertensos.^{18,24,25} Acredita-se que tal resposta seja mediada pela produção de NO e outros vasodiladores, como prostaciclina.^{18,24,26} Dados definitivos sobre os efeitos do exercício resistido agudo na função vascular são limitados. Dois estudos prévios investigaram os efeitos do exercício isométrico de 'pegada de mão'^{27,28} com o objetivo de avaliar a função da artéria braquial em pacientes com disfunção endotelial. Não há outro estudo sobre função vascular e exercício resistido agudo.

Inicialmente avaliamos a vasodilatação endotélio-dependente desencadeada pela ACT em anéis aórticos isolados e mostramos que uma única sessão de exercício resistido aumentou essa resposta (Figura 2). Tais resultados corroboram os achados prévios em ratos normotensos e hipertensos após exercício dinâmico agudo.¹⁸⁻²¹ Além disso, Maiorana et al.²⁹ investigaram a resposta da artéria braquial à ACT em pacientes com insuficiência cardíaca após 8 semanas de treinamento aeróbico e de resistência, tendo ainda demonstrado significativo aumento da resposta vasodilatadora à ACT.

Além disso, demonstramos que o exercício resistido agudo diminui a resposta vasoconstritora à FEN mediada pelo aumento da produção de NO endotelial (Figura 2).

Tabela 1 – Valores de EC_{50} e E_{max} para cada protocolo

	EC_{50}		E_{max}	
	Ct	Ex	Ct	Ex
ACT	8,9 ± 0,2	9,0 ± 0,1	50 ± 6,8	80 ± 4,6 [*]
E+	6,7 ± 0,09	6,7 ± 0,1	120 ± 4,2	95 ± 7,9 [*]
E-	7,6 ± 0,1	7,7 ± 0,2	159 ± 7,2 [†]	162 ± 7,1 [†]
LN	7,0 ± 0,2	7,0 ± 0,2	149 ± 7,9 [†]	148 ± 5,1 [†]
Indo	6,6 ± 0,3	5,9 ± 0,1	17 ± 6,2 [†]	9,5 ± 2,9 [†]

EC_{50} : 50% do efeito máximo do fármaco; E_{max} : efeito máximo do fármaco; ACT: acetilcolina; E+: fenilefrina sem lesão endotelial; E-: fenilefrina com lesão endotelial; LN: L-NAME; Indo: indometacina. Em anéis aórticos isolados de ratos espontaneamente hipertensos controles (Ct, n = 11) e exercitados (Ex, n = 11). * $p < 0,05$ vs. E_{max} Ct e Ex. $^{\dagger}p < 0,05$ vs. E_{max} E+ Ct e Ex.

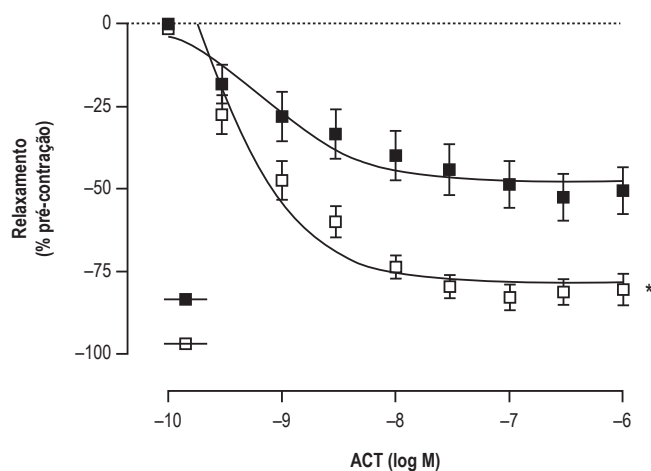


Figura 1 – Efeitos do exercício na curva concentração-resposta em anéis aórticos. Curva concentração-resposta da acetilcolina (ACT) obtida em anéis aórticos pré-contratados com fenilefrina (FEN) em ratos controles (Ct, n = 17) e exercitados (Ex, n = 15). *p < 0,05 vs. Ct.

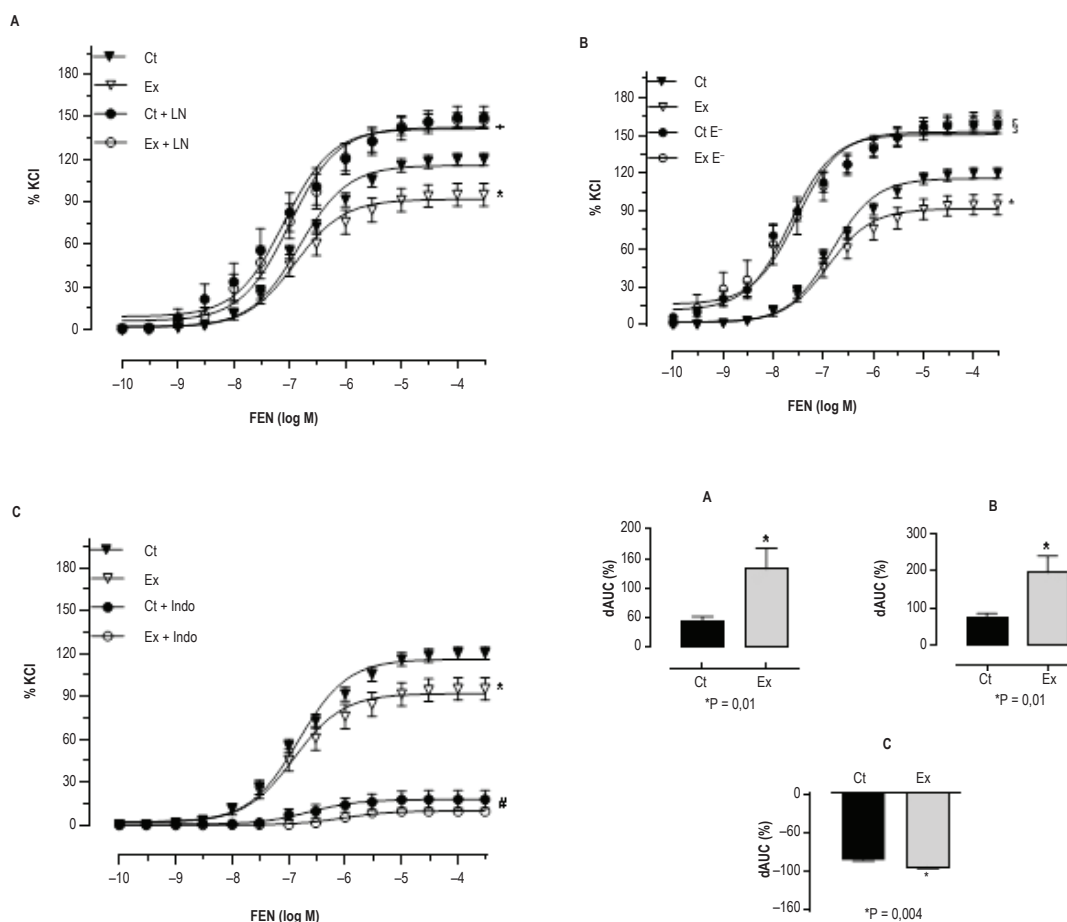


Figura 2 – Efeitos do exercício na curva concentração-resposta em anéis aórticos. Curva concentração-resposta da fenilefrina (FEN) obtida em anéis aórticos em ratos controles (Ct, n = 22) e exercitados (Ex, n = 22) (A) antes e depois da administração de L-NAME (Ct+LN, n = 11; Ex+LN, n = 12); (B) após lesão endotelial (Ct E⁻, n = 7; Ex E⁻, n = 6); e (C) após administração de indometacina (Ct+Indo, n = 7; Ex+Indo, n = 7). dAUC, diferença na área sob a curva. *p < 0,05 Ex vs. outras condições. +p < 0,05 Ct+LN e Ex+LN vs. outras condições. §p < 0,05 Ct E⁻ e Ex E⁻ vs. outras condições. #p < 0,05 Ct+Indo e Ex+Indo vs. outras condições. Valores expressos como porcentagem de resposta máxima ao KCl.

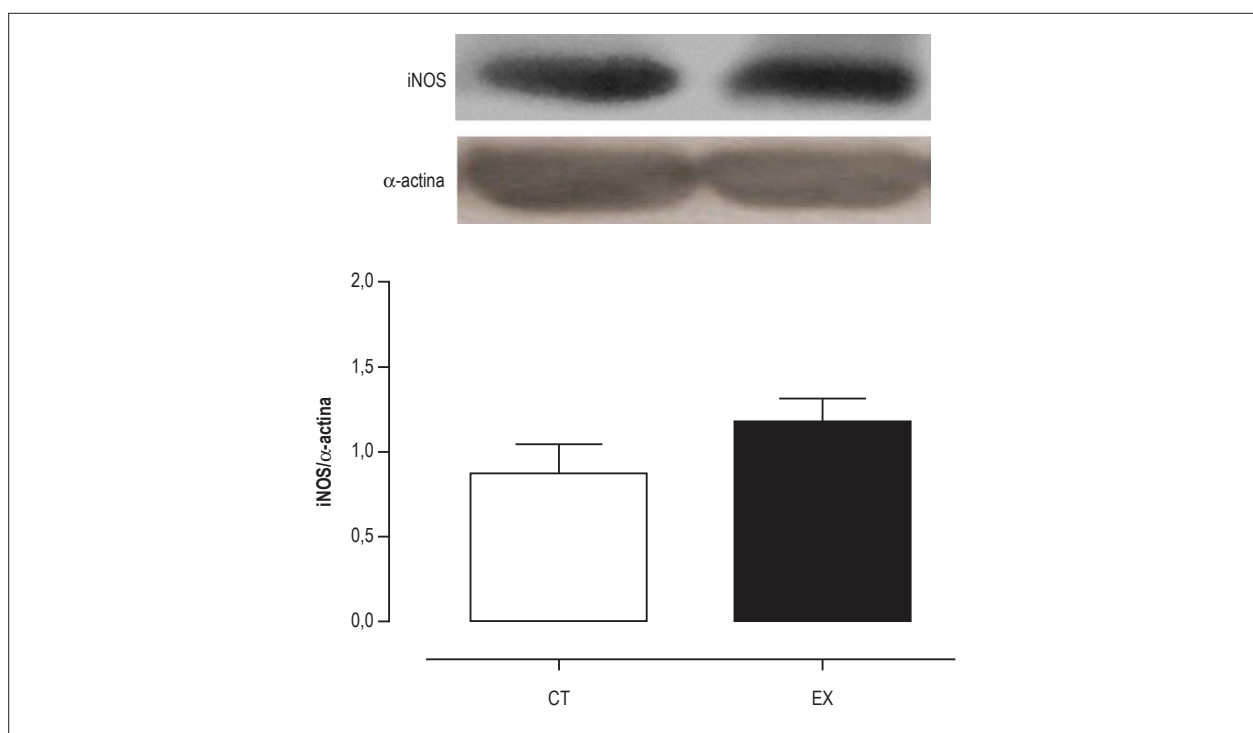


Figura 3 – iNOS determinado por análise Western blot na aorta de ratos controles (Ct) e exercitados (Ex). Média $\pm$ EPM ($n = 7$).

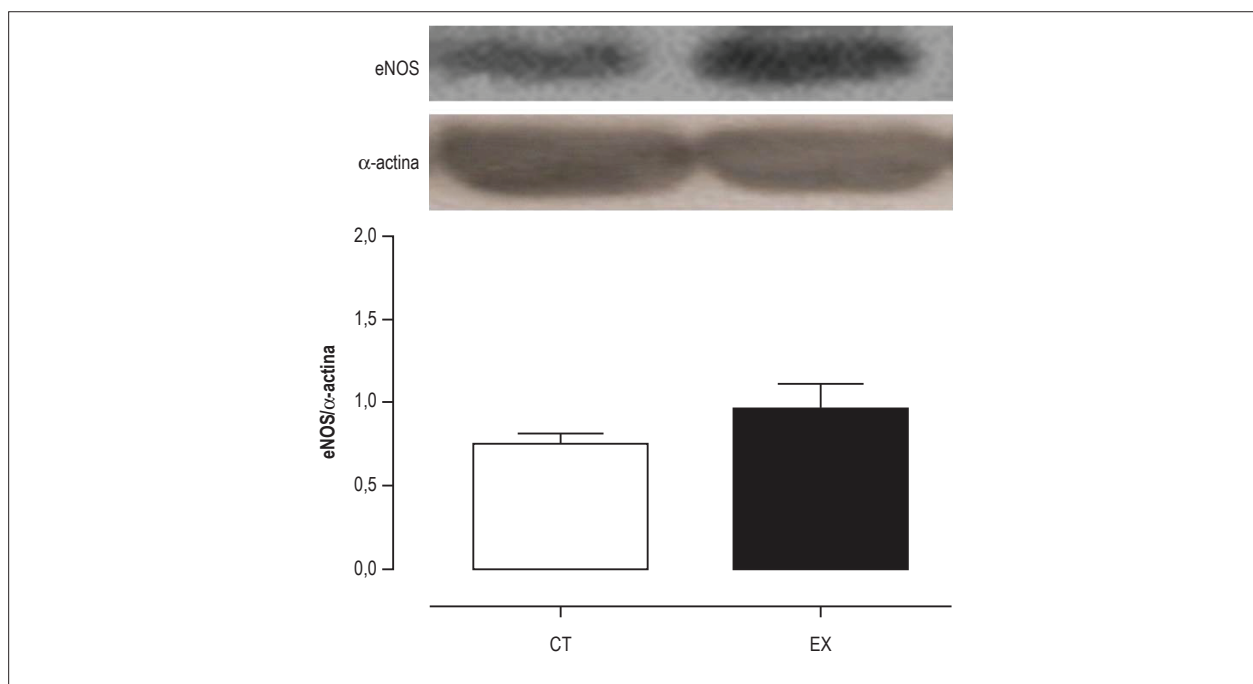


Figura 4 – Efeitos do exercício no nível de proteína. eNOS determinado por análise Western blot na aorta de ratos controles (Ct) e exercitados (Ex). Média $\pm$ EPM ($n = 7$).

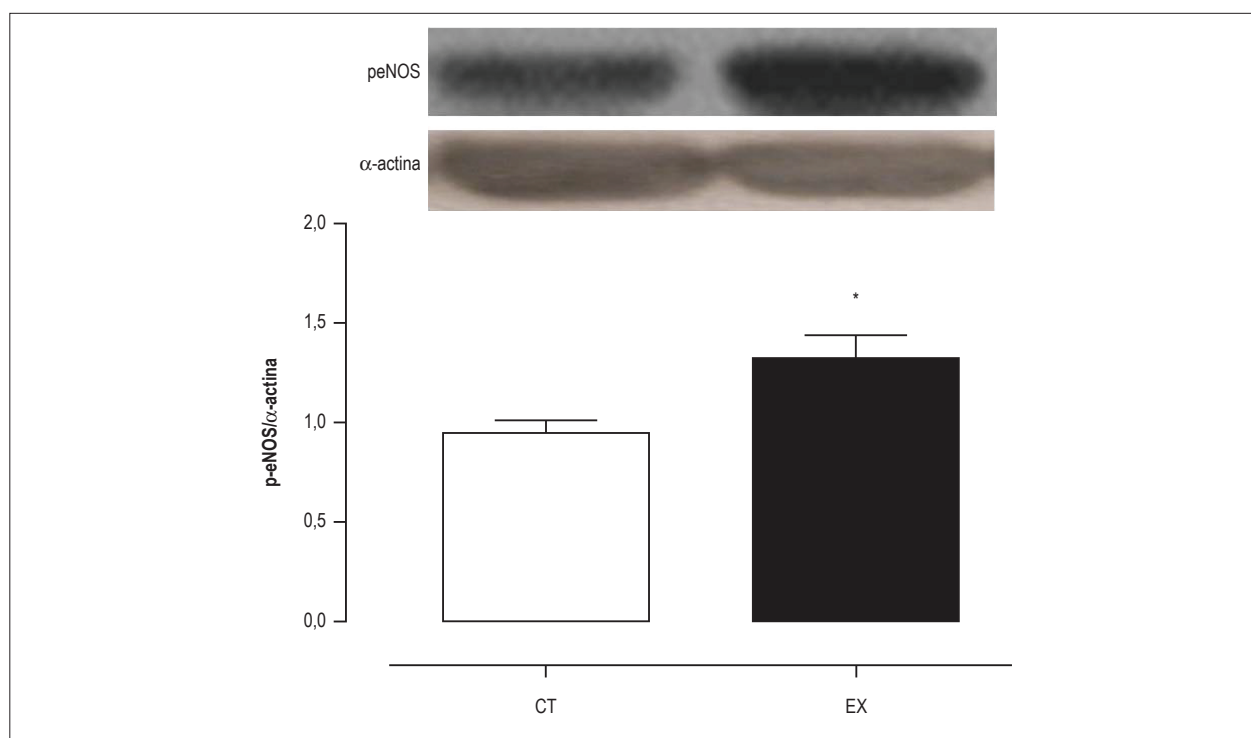


Figura 5 – Efeitos do exercício no nível de proteína. Fosforilação da eNOS na posição Ser1177 como determinado por análise Western blot na aorta de ratos controles (CT) e exercitados (Ex). Média ± EPM (n = 7). *p < 0,05 vs. CT.

Usando métodos similares, Howard et al.²⁰ mostraram que uma única sessão de exercício resistido reduziu a resposta à FEN em coelhos normotensos. Ainda, Patil et al.³⁰ relataram *in vivo* uma significativa atenuação da resposta vasoconstritora máxima à FEN nas artérias ilíacas de ratos Sprague-Dawley após uma única sessão de corrida. Tal resposta foi abolida com a inibição da síntese de NO. Da mesma forma, no presente estudo, a resposta à FEN após exercício retornou aos níveis de controle com a administração de L-NAME, sugerindo haver aumento da produção de NO durante a recuperação após exercício. Rao et al.²² também demonstraram uma significativa redução na resposta à FEN nas artérias femorais de SHR após exercício agudo em esteira, que foi abolida após inibição da síntese de NO com L-NAME. Em seres humanos, a inibição da síntese de NO também abole a resposta vasodilatadora após exercício agudo.³¹ Nossos resultados estão de acordo com os dados obtidos de experimentos com exercício crônico. Chen et al.¹⁹ mostraram que a redução da resposta vascular a norepinefrina após treino em esteira foi mediada por NO. Da mesma maneira, Chen et al.¹⁸ demonstraram uma redução na sensibilidade à norepinefrina e à FEN na aorta de SHR e ratos Wistar Kyoto após treino em esteira, devido ao aumento da produção de NO.

Portanto, parece que tanto o exercício agudo quanto o crônico desencadeiam uma redução na resposta vascular primariamente mediada por aumento da síntese de NO. Entretanto, os mecanismos subjacentes que aumentam a produção de NO após exercício agudo e crônico são

diferentes. Foi relatado que o exercício aumenta a expressão de eNOS.^{26,32} Investigamos se a expressão de proteína de eNOS e iNOS aumentava após uma única sessão de exercício resistido. Como esperado, a expressão dessas isoformas não se alterou após exercício agudo, porque é improvável que uma única sessão de exercício represente suficiente estímulo para induzir expressão de proteína. Como a ativação de eNOS depende de um padrão de fosforilação de sítios bem caracterizados,³³ levantamos a hipótese de que a fosforilação de eNOS pudesse ser o mecanismo envolvido na produção de NO após exercício agudo; consequentemente, medimos os níveis de proteína p-eNOS1177. O aminoácido serina na posição 1177 é o sítio primário de ativação da fosforilação de eNOS, e, quando modulado por Akt quinase (também conhecida como proteína B quinase) e eNOS, demonstra aumento da sensibilidade às concentrações basais de Ca^{2+} /calmodulina.³⁴ O nível da proteína p-eNOS1177 aumentou significativamente após exercício resistido agudo quando comparado ao de ratos controles, indicando que eNOS é ativado após exercício resistido agudo. Tal achado confirma nossa hipótese de que a diminuição da vasoconstricção e o aumento da vasodilatação após exercício estimulada por ACT foram mediados por NO. Alguns fatores envolvidos na ativação de eNOS e, consequentemente, na síntese de NO, como estresse de cisalhamento, hipóxia e liberação de catecolamina, estão presentes durante exercício e na recuperação depois do exercício. Logo, após exercício, a atividade de eNOS poderia permanecer elevada por maior tempo, reduzindo a reatividade vascular mediada por NO.

Para investigar o possível papel dos prostanoídes vasodilatadores na redução da resposta vascular após exercício, avaliamos a resposta à FEN na presença de indometacina, um inibidor da COX. Diferentemente dos resultados obtidos na artéria da cauda em estudos prévios,¹² a resposta aórtica foi significativamente diminuída após inibição da COX (Figura 2C) em ratos controles e exercitados. Tal resposta pode ser explicada pela elevação da produção de prostanoíde vasoconstritor induzida por COX em ratos hipertensos.³⁵ Além disso, o aumento da síntese de prostanoíde mostrou resultar do aumento da atividade de COX-2. Nossos dados indicam um importante efeito de uma única sessão de exercício resistido. Como observado na Figura 2, a porcentagem da área sob a curva foi maior após o exercício, sugerindo que o exercício resistido agudo diminui a liberação de prostanoíde vasoconstritor nos vasos. A disfunção endotelial presente na hipertensão arterial aumenta a produção de prostanoíde vasoconstritor,³⁵⁻³⁸ e uma única sessão de exercício resistido tem importante impacto no aprimoramento da função vascular, pois reduz a liberação de prostanoíde vasoconstritor. Além disso, está bem estabelecido que o NO pode regular a atividade de enzimas COX,³⁹ e a atividade de NOS é aumentada quando a via COX é inibida por indometacina.⁴⁰

Conclusões

Este estudo demonstrou que uma única sessão de exercício resistido diminuiu a resposta vascular à FEN e aumentou o relaxamento endotélio-dependente mediado por ACT em SHR. Tal adaptação parece ser mediada por NO, devido à elevação dos níveis da proteína p-eNOS1117.

Além disso, a presente investigação mostra que o exercício resistido agudo pode reduzir a produção de prostanoídes vasodilatadores nos anéis aórticos de SHR. Assim, nossos achados sugerem que a prática de exercício resistido, mesmo de uma única sessão, possa ter grande relevância clínica para o controle da hipertensão.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Stefanon I, Vassallo DV, Lizardo JHF; Obtenção de dados: Faria TO, Angeli JK, Mello LGM, Pinto GC, Lizardo JHF; Análise e interpretação dos dados: Faria TO, Angeli JK, Mello LGM, Stefanon I, Vassallo DV, Lizardo JHF; Análise estatística: Faria TO, Angeli JK, Lizardo JHF; Obtenção de financiamento: Stefanon I, Vassallo DV; Redação do manuscrito: Faria TO, Lizardo JHF; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Faria TO, Angeli JK, Mello LGM, Pinto GC, Stefanon I, Vassallo DV, Lizardo JHF.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo CNPq.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Juliana Hott de Fúcio Lizardo pela Universidade Federal do Espírito Santo.

Referências

1. Giannotti G, Doerries P, Mocharla PS, Mueller MF, Bahlmann FH, Horvath T, et al. Impaired endothelial repair capacity of early endothelial progenitor cells in prehypertension: Relation to endothelial dysfunction. *Hypertension*. 2010;55(6):1389-97.
2. Gkaliagkousi E, Douma S, Zamboulis C, Ferro A. Nitric oxide dysfunction in vascular endothelium and platelets: role in essential hypertension. *J Hypertens*. 2009;27(12):2310-20.
3. Mordi I, Mordi N, Delles C, Tzemos N. Endothelial dysfunction in human essential hypertension. *J Hypertens*. 2016;34(8):1464-72.
4. Lee L, Webb RC. Endothelium-dependent relaxation and L-arginine metabolism in genetic hypertension. *Hypertension*. 1992;19(5):435-41.
5. Luscher TF, Diederich D, Weber E, Vanhoutte PM, Buhler FR. Endothelium-dependent responses in carotid and renal arteries of normotensive and hypertensive rats. *Hypertension*. 1988;11(6 Pt 2):573-8.
6. Chou TC, Yen MH, Li CY, Ding YA. Alterations of nitric oxide synthase expression with aging and hypertension in rats. *Hypertension*. 1998;31(2):643-8.
7. Cuzzocrea S, Mazzone E, Dugo L, Di Paola R, Caputi AP, Salvemini D. Superoxide: a key player in hypertension. *FASEB*. 2004;18(1):94-101.
8. Chen HI, Kao SL, Tsai MH, Shiao MS, Jen CJ. Exercise training modulates the effects of lipoproteins on acetylcholine-induced endothelial calcium signaling in rat aortas. *Exp Biol Med*. 2009;234(3):323-31.
9. Clarkson P, Montgomery HE, Mullen MJ, Donald AE, Powe AJ, Bull T, et al. Exercise training enhances endothelial function in young men. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(5):1379-85.
10. Montero D. The association of cardiorespiratory fitness with endothelial or smooth muscle vasodilator function. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(9):1200-11.
11. Siasos G, Athanasiou D, Terzis G, Stasinaki A, Oikonomou E, Tsitkanou S, et al. Acute effects of different types of aerobic exercise on endothelial function and arterial stiffness. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(14):1565-72.
12. Faria T de O, Targueta GP, Angeli JK, Almeida EA, Stefanon I, Vassallo DV, et al. Acute resistance exercise reduces blood pressure and vascular reactivity, and increases endothelium-dependent relaxation in spontaneously hypertensive rats. *Eur J Appl Physiol*. 2010;110(2):359-66.
13. Cheng L, Yang C, Hsu L, Lin MT, Jen CJ, Chen H. Acute exercise enhances receptor-mediated endothelium-dependent vasodilation by receptor upregulation. *J Biomed Sci*. 1999;6(1):22-7.
14. Baraúna VG, Batista ML Jr, Costa Rosa LF, Cassarini DE, Krieger JE, Oliveira EM. Cardiovascular adaptations in rats submitted to a resistance-training model. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2005;32(4):249-54. Erratum in: *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2008;35(5-6):714.
15. Tamaki T, Uchiyama S. A weight-lifting exercise model for inducing hypertrophy in the hindlimb muscles of rats. *Med Sci Sports Exerc*. 1992;24(8):881-6.

16. Angeli JK, Ramos DB, Casali EA, Souza DO, Sarkis JJ, Stefanon I, et al. Gadolinium increases the vascular reactivity of rat aortic rings. *Braz J Med Biol Res.* 2011;44(5):445-52.
17. Lizardo JH, Silveira EA, Vassallo DV, Oliveira EM. Post-resistance exercise hypotension in spontaneously hypertensive rats is mediated by nitric oxide. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2008;35(7):782-7.
18. Chen HI, Chiang IP, Jen CJ. Exercise training increases acetylcholine-stimulated endothelium-derived nitric oxide release in spontaneously hypertensive rats. *J Biomed Sci.* 1996;3(6):454-60.
19. Chen HI, Li HT, Chen CC. Physical conditioning decreases norepinephrine-induced vasoconstriction in rabbits: possible roles of norepinephrine-evoked endothelium-derived relaxing factor. *Circulation.* 1994;90(2):970-5.
20. Howard MG, DiCarlo SE. Reduced vascular responsiveness following a single bout of dynamic exercise in the conscious rabbit. *J Appl Physiol* (1985). 1992;73(6):2662-7.
21. Jen CJ, Chan HP, Chen HI. Acute exercise enhances vasorelaxation by modulating endothelial calcium signaling in rat aortas. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002;282(3):H977-82.
22. Rao SP, Collins HL, DiCarlo SE. Postexercise α -adrenergic receptor hyporesponsiveness in hypertensive rats is due to nitric oxide. *Am J Physiol Integrative Comp Physiol.* 2002;282(4):R960-8.
23. Spier SA, Laughlin MH, Delp MD. Effects of acute and chronic exercise on vasoconstrictor responsiveness of rat abdominal aorta. *J Appl Physiol* (1985). 1999;87(5):1752-7.
24. Goto C, Higashi Y, Kimura M, Noma K, Hara K, Nakagawa K, et al. Effect of different intensities of exercise on endothelium-dependent vasodilation in humans: role of endothelium-dependent nitric oxide and oxidative stress. *Circulation.* 2003;108(5):530-5.
25. Goto C, Nishioka K, Umemura T, Jitsuiki D, Sakaguchi A, Kawamura M, et al. Acute moderate-intensity exercise induces vasodilation through an increase in nitric oxide bioavailability in humans. *Am J Hypertens.* 2007;20(8):825-30.
26. Sessa WC, Pritchard K, Seyedi N, Wang J, Hintze TH. Chronic exercise in dogs increases coronary vascular nitric oxide synthase production and endothelial cell nitric oxide synthase gene expression. *Circ Res.* 1994;74(2):349-53.
27. McGowan CL, Visocchi A, Faulkner M, Rakobowchuk M, McCartney N, et al. Isometric handgrip training improves endothelial function in persons medicated for hypertension. [Abstract]. *Exp Clin Cardiol.* 2004;9:68.
28. McGowan CL, Levy AS, Millar PJ, Guzman JC, Morillo CA, McCartney N, et al. Acute vascular responses to isometric handgrip exercise and effects of training in persons medicated for hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;291(4):H1797-802.
29. Maiorana A, O'Driscoll G, Dembo L, Cheetham C, Goodman C, Taylor R, et al. Effect of aerobic and resistance exercise training on vascular function in heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000;279(4):H1999-2005.
30. Patil RD, DiCarlo SE, Collins HL. Acute exercise enhances nitric oxide modulation of vascular response to phenylephrine. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1993;265(4 Pt 2):H1184-8.
31. Shoemaker JK, Halliwill JR, Hughson RL, Joyner MJ. Contributions of acetylcholine and nitric oxide to forearm blood flow at exercise onset and recovery. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1997;273(5 Pt 2):H2388-95.
32. Sun D, Huang A, Koller A, Kaley G. Short-term daily exercise activity enhances endothelial NO synthesis in skeletal muscle arterioles of rats. *J Appl Physiol* (1985). 1994;76(5):2241-7.
33. Mount PF, Kemp BE, Power DA. Regulation of endothelial and myocardial NO synthesis by multi-site eNOS phosphorylation. *J Mol Cell Cardiol.* 2007;42(2):271-9.
34. Fulton D, Gratton JP, McCabe TJ, Fontana J, Fujio Y, Walsh K, et al. Regulation of endothelium-derived nitric oxide production by the protein kinase Akt. *Nature.* 1999;399(6736):597-601. Erratum in: *Nature* 1999;400(6746):792.
35. Tang EH, Vanhoutte PM. Gene expression changes of prostanoid synthases in endothelial cells and prostanoid receptors in vascular smooth muscle cells caused by aging and hypertension. *Physiol Genomics.* 2008;32(3):409-18.
36. Dohi Y, Kojima M, Sato K. Benidipine improves endothelial function in renal resistance arteries of hypertensive rats. *Hypertension.* 1996;28(1):58-63.
37. Taddei S, Vanhoutte PM. Endothelium-dependent contractions to endothelin in the rat aorta are mediated by thromboxane A2. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1993;22 Suppl 8:S328-31.
38. Zhou MS, Nishida Y, Chen QH, Kosaka H. Endothelium-derived contracting factor in carotid artery of hypertensive Dahl rats. *Hypertension.* 1999;34(1):39-43.
39. Salvemini D, Misko T, Masferrer J, Seibert K, Currie M, Needleman P. Nitric oxide activates cyclooxygenase enzymes. *Proc Natl Aca. Sci USA.* 1993;90(15):7240-4.
40. Illiano S, Marsault R, Descombes JJ, Verbeuren T, Vanhoutte PM. Regulation of nitric oxide-like activity by prostanoids in smooth muscle of the canine saphenous vein. *Br J Pharmacol.* 1996;117(2):360-4.

Nesina[®]
alogliptina

Nesina Met[®]
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-4¹

* **EFICÁCIA:** o único inibidor da DPP-4 que demonstrou superioridade do controle glicêmico vs. sulfonilureia* em 2 anos²⁻⁶

* **SEGURANÇA**

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

Preço acessível em todas as farmácias,
sem necessidade de cadastro em
programas de desconto ou quantidade
mínima de compra¹⁷

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, Galwitz B, Eriksson JG, et al. Savaglin vs. glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: long-term (52-week) extension of a 52-week randomised controlled trial. *Int J Clin Pract*. 2013 Apr;67(4):307-16. 4. Galwitz B, Rosenstock J, Raudh T, et al. 2-year efficacy and safety of inaglipin 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, DeGroot 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. 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. 8. Januzzi J, et al. 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(9982):2067-76. 15. Nesina[®] [bul]. São Paulo: Takeda Pharma Ltda. 16. Nesina[®]Met[®] [bul]. São Paulo: Takeda Pharma Ltda. 17. Lista de Preço. Revista ABC Farma. Maio/2015.

NESINA[®] (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[®] não deve ser utilizado para o tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 1 ou para o tratamento da cetoadose diabética. Existem relatos pós-comercialização de pancreatite aguda. Se houver suspeita de pancreatite, NESINA[®] deverá ser descontinuado. Cautela ao associar NESINA[®] 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[®] 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 ($\geq 1/100$ 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-Johnson, angioedema, urticária. **Posologia e modo de usar:** 25 mg uma vez ao dia. NESINA[®] 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[®] não deve ser usado por indivíduos que apresentem histórico de alergia (hipersensibilidade) à NESINA[®] 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[®] MET[®] (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; cetoadose diabética, pré-coma diabético; comprometimentos renais moderado e grave e doença renal em fase terminal (depuração da creatinina < 60 mL/min); doenças agudas ou crônicas com potencial para alterar a função renal ou causar hipoxia tecidual; intoxicação alcoólica aguda, alcoolismo; **Advertências e precauções:** não deve ser utilizado em pacientes com diabetes mellitus tipo 1. Caso suspeita de acidose metabólica, a administração de NESINA[®] MET[®] deve ser suspensa e o paciente deve ser imediatamente hospitalizado. NESINA[®] MET[®] 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[®] MET[®] contém metformina, o tratamento deve ser suspenso 48 horas antes de uma cirurgia eletiva com anestesia geral, raqui-anestesia 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[®] MET[®]. Se houver suspeita de pancreatite, deve-se interromper o tratamento. NESINA[®] MET[®] 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[®] MET[®] 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 ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): infecções no trato respiratório, nasofaringite, cefaleia, dor abdominal, doença de refluxo gastroesofágico, prurido, erupção cutânea. Sinais e 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 Estilo 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



Efeitos e Mecanismos da Denervação Simpática Renal por Radiofrequência na Anti-Hipertensão em Cães

Effects and Mechanisms of Radiofrequency Ablation of Renal Sympathetic Nerve on Anti-Hypertension in Canine

Wei Chen, Xiaohong Tang, Xiaofang Yang, Chunyan Weng, Kan Yang, Juan Wen, Hong Liu, Yang Wu

Department of Cardiology - the Third Xiangya Hospital - Central South University, Changsha - Hunan

Resumo

Fundamentos: A denervação simpática renal por radiofrequência (DSR) mostra redução eficaz da pressão arterial (PA) de pacientes hipertensos, ainda que os mecanismos específicos permaneçam obscuros.

Objetivo: Fizemos a hipótese de que níveis alterados de noradrenalina (NA) e mudanças nas enzimas relacionadas à NA e enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2), angiotensina (Ang)-(1-7) e receptor Mas são mediadores dos efeitos anti-hipertensivos da DSR.

Métodos: Foram avaliados os valores médios de pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e pressão arterial média (PAM) no início e durante o seguimento. Foram medidas as concentrações plasmática e renal de noradrenalina (NA) por cromatografia líquida de alta eficiência com detecção eletroquímica, e os níveis de enzima relacionada à NA e ECA2-Ang-(1-7)-Mas através de PCR em tempo real, Western blot e imunohistoquímica ou Elisa em um modelo canino de hipertensão que recebeu ração rica em gordura e foi tratado com DSR. Os parâmetros também foram determinados em um grupo de cirurgia simulada submetido à arteriografia renal e em um grupo controle que recebeu dieta normal.

Resultados: DSR causou diminuição da PAS, PAD, PAM e das concentrações plasmática e renal de NA. Em comparação ao grupo placebo, a expressão da tirosina hidroxilase (TH) renal foi menor e a da renalase foi maior no grupo DSR. Em comparação ao grupo controle, os níveis de TH renal e de catecol-o-metil-transferase (COMT) foram maiores e os de renalase foram menores no grupo cirurgia simulada. Além disso, os níveis renais de ECA2, Ang-(1-7) e Mas foram maiores no grupo DSR do que no grupo cirurgia simulada, que, por sua vez, foram menores do que no grupo controle.

Conclusões: A DSR mostra efeitos anti-hipertensivos com redução da NA e ativação da ECA2-Ang-(1-7)-Mas, o que indica que pode contribuir com o efeito anti-hipertensivo da DSR. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(3):237-245)

Palavras-chave: Simpatectomia; Hipertensão; Insuficiência Renal; Ondas de Rádio; Cães.

Abstract

Background: Radiofrequency ablation of renal sympathetic nerve (RDN) shows effective BP reduction in hypertensive patients while the specific mechanisms remain unclear.

Objective: We hypothesized that abnormal levels of norepinephrine (NE) and changes in NE-related enzymes and angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), angiotensin (Ang)-(1-7) and Mas receptor mediate the anti-hypertensive effects of RDN.

Methods: Mean values of systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP) and mean arterial pressure (MAP) were assessed at baseline and follow-up. Plasma and renal norepinephrine (NE) concentrations were determined using high-performance liquid chromatography with electrochemical detection, and levels of NE-related enzyme and ACE2-Ang(1-7)-Mas were measured using real time PCR, Western blot and immunohistochemistry or Elisa in a hypertensive canine model fed with high-fat diet and treated with RDN. The parameters were also determined in a sham group treated with renal arteriography and a control group fed with normal diet.

Results: RDN decreased SBP, DBP, MAP, plasma and renal NE. Compared with the sham group, renal tyrosine hydroxylase (TH) expression was lower and renalase expression was higher in the RDN group. Compared with the control group, renal TH and catechol-o-methyl transferase (COMT) were higher and renalase was lower in the sham group. Moreover, renal ACE2, Ang-(1-7) and Mas levels of the RDN group were higher than those of the sham group, which were lower than those of the control group.

Conclusion: RDN shows anti-hypertensive effect with reduced NE and activation of ACE2-Ang(1-7)-Mas, indicating that it may contribute to the anti-hypertensive effect of RDN. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(3):237-245)

Keywords: Sympatectomy; Hypertension; Renal Insufficiency; Radio Waves; Dogs.

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

Correspondência: Xiaohong Tang •

The Third Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan 410013, P.R. China, Departamento de Cardiologia

E-mail: xhtang007@126.com

Artigo recebido em 12/05/2016, revisado em 08/08/2016, aceito em 31/08/2016.

DOI: 10.5935/abc.20170014

Introdução

A hipertensão é principal causa de doenças cardiovasculares no mundo todo,¹ resultando numa estimativa de 7,6 milhões de mortes por ano.² Globalmente, 40,8% da população sofre de hipertensão, com uma taxa de conhecimento da doença de 46,5% e taxa de controle de 32,5%.³ O controle da hipertensão é um desafio devido aos efeitos colaterais, baixa aderência e eficácia limitada das drogas anti-hipertensivas.

Os efeitos anti-hipertensivos da denervação simpática renal por radiofrequência (DSR) foram descritos pela primeira vez por Krum et al.,⁴ em 2009. Os estudos Symplicity HTN-1⁵ e Symplicity HTN-2⁶ mostraram efeitos anti-hipertensivos profundos durante um seguimento de 36 meses. Uma metanálise confirmou que o tratamento com DSR é eficaz para hipertensão resistente,⁷ e se mostrou superior ao tratamento clínico otimizado na redução da pressão arterial (PA).⁸ No entanto, o estudo Symplicity HTN-3 não mostrou redução eficaz da PA em pacientes portadores de hipertensão resistente,⁹ indicando que apenas uma minoria dos pacientes era candidata a DSR.

Uma vez que os mecanismos anti-hipertensivos específicos da DSR não são claros, as concentrações de noradrenalina (NA) são um índice da atividade neural simpática em humanos, a qual está positivamente correlacionada com a PA. A DSR pode reduzir a NA que contribui para baixar a PA, embora o efeito da DSR sobre a NA seja inconsistente.^{10,11} Os níveis variáveis de NA após DSR podem ser decorrentes da atividade de tirosina hidroxilase (TH), renalase, catecol-o-metil transferase (COMT) e transportador de noradrenalina (TNA), que são as enzimas associadas à síntese e metabolismo da NA. Por outro lado, o eixo da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2)/angiotensina (Ang)-(1-7)/Mas constitui uma alternativa ao sistema renina-angiotensina (SRA) e representa um mecanismo intrínseco na indução de ações vasoprotetoras através da contrarregulação do eixo ECA/AngII/AT1R, induzindo, assim, muitos efeitos benéficos nas doenças cardiovasculares (DCVs), estando inversamente relacionado à PA,¹² e exibindo proteção cardiovascular e renal. Assim, o objetivo deste estudo foi determinar o efeito da DSR sobre a NA renal e as alterações nas enzimas relacionadas à NA (TH, renalase, COMT e TNA). Além disso, investigamos os níveis renais do eixo ECA2 – Ang-(1-7) – Mas após DSR e discutimos os mecanismos anti-hipertensivos potenciais da DSR.

Métodos

Preparo dos animais

Todos os procedimentos relativos ao uso e cuidados dos animais foram aprovados pelo Comitê de Ética do Central South University. Cães beagle (n=28, 10 a 12 meses de idade, pesando 11-12kg) foram divididos aleatoriamente em um grupo modelo de hipertensão (n = 22) e um grupo controle (n = 6). Ao longo do estudo, os cães foram alimentados com dieta rica em gordura (foram acrescentados 0,3 a 0,4 kg de toucinho à dieta normal de 250g/dia) no grupo modelo, e com dieta normal (250g/dia, incluindo 23% de proteína, 11% de gordura, 4,9% de fibras, 10% de água, 1-3% de cálcio, 0,8% de fósforo, 0,29% de metionina, 11000UI de vitamina A/kg, 1000UI de vitamina D3 / kg e 500 UI de vitamina E / kg) no grupo controle. Após 3 meses de dieta rica em gordura, 20 cães atingiram cerca de 50% de aumento no peso corporal, sendo a ingesta de gordura reduzida a um nível de

manutenção. Esse modelo de obesidade canina após dieta rica em gordura mimetiza de perto as alterações cardiovasculares, renais, hormonais e metabólicas observadas em indivíduos humanos obesos. O grupo hipertenso foi dividido em um grupo cirurgia (n = 10) e um grupo cirurgia simulada (n = 10). Três animais foram excluídos pelos seguintes motivos: hematoma retroperitoneal por punção da artéria femoral (n=1) e morte decorrente da anestesia (n=2). O grupo cirurgia (n = 9) foi tratado com denervação simpática renal por radiofrequência, enquanto que o grupo cirurgia simulada (n= 8) e o grupo controle (n = 6) foram tratados com arteriografia renal. Seis meses após DSR, sacrificamos os cães beagle sob anestesia profunda por injeção intramuscular de pentobarbital sódico (30-35 mg/kg).

Denervação simpática renal por radiofrequência

A cirurgia foi realizada a temperatura ambiente, com jejum prévio de 24 horas e após anestesia com injeção intramuscular de pentobarbital sódico (30-35 mg/kg). Após a anestesia bem-sucedida, os cães eram colocados na posição supina sobre a mesa cirúrgica e, em seguida, era feita antisepsia de rotina da artéria femoral direita. Inseria-se um cateter através da artéria femoral para monitorar a PA e a arteriografia renal. O cateter de ablação por radiofrequência era inserido na artéria femoral até a artéria renal e conectado ao aparelho de ablação por radiofrequência (IBI, St. Jude Medical, Inc., St. Paul, MN, EUA). De 3 a 4 locais de ablação eram selecionados para cada local, sendo realizada ablação local em forma espiral (cateter de ablação por radiofrequência 5F IBI, St. Jude Medical). Cada ponto era submetido a ablação durante 120 segundos, com limite de energia de 8 W, até que a temperatura do tumor atingisse 55°C. Realizava-se arteriografia renal imediatamente após a cirurgia, pressão sobre o local de punção durante 15 a 30 minutos, curativo e fixação.

Métodos analíticos

O peso corporal foi medido por balança eletrônica. Foi utilizado o BP-2010E (Softron, China), que é um aparelho de medida de pressão arterial de cauda, para medir PAS, PAD e PAM. Foram medidas a concentração plasmática e tecidual renal de NA através de cromatografia líquida de alta eficiência com detecção eletroquímica (CLAE). Os níveis de ECA2 e mRNA Mas renais foram medidos através de PCR em tempo real. A Ang-(1-7) (Cusabio, China) renal foi estimada por ELISA. Os níveis de TH, renalase, COMT, TNA, ECA2 e expressão da proteína Mas no tecido renal foram medidos por Western blot e imuno-histoquímica.

CLAE

Amostras de NA em meio de liberação acidificado, perfusato e superperfusato foram identificadas e quantificadas por CLAE. O sistema consiste de um sistema de liberação de solvente Varian Pro-Star e um auto-amostrador modelo 9090 (Varian, Walnut Creek, CA), acoplado a uma coluna C18 e a um detector ESA Coulochem II. As separações foram feitas forma isocrática através de uma fase móvel filtrada e degaseificada consistindo de 12% de metanol, 0,1 M de fosfato sódico, 0,2 mM de octil sulfato sódico e 0,1 mM de EDTA, ajustada a um pH de 2.8 com ácido fosfórico. O sistema de cromatografia líquida de alta pressão é acoplado a um computador, onde os cromatogramas são gravados e analisados através do software de estação de trabalho Varian Star.

Artigo Original

Western blot

Tecidos congelados foram lisados com tampão de lise celular contendo inibidor de protease. A concentração proteica de cada amostra foi medida com base no método de Bradford através do kit de ensaio proteico Bio-Rad (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, EUA) tendo a albumina sérica bovina (ASB) como padrão. Após procedimento de desnaturação proteica com tampão de carga, cada amostra (50 µg) foi separada em gel de eletroforese em gel de SDS-poliacrilamida a 8-12% (PAGE) (Bio-Rad Laboratories) a temperatura ambiente e transferida para uma membrana de fluoreto de polivinilideno a 4°C. Após bloqueio em leite magro a 5% por 1 hora a temperatura ambiente, a amostra foi incubada durante a noite a 4°C com anticorpo policlonal de coelho anti-TH (1:500 Abcam, EUA); anticorpo policlonal de cabra anti-renalase (1:500, biorbyt, EUA), anticorpo policlonal de cabra anti-COMT (1:500, LifeSpan BioSciences, EUA); anticorpo policlonal de coelho anti-TNA (1:500, Abcam, EUA); anticorpo policlonal de cabra anti-ECA2 (1:200, Santa Cruz, EUA); e anticorpo policlonal de coelho anti-Mas (1:200, Santa Cruz, EUA), tendo a β-actina (1 : 1000, Abcam, EUA) como controle positivo. Foi adicionado anticorpo secundário de coelho anti-cabra conjugado com HRP (1:2000) ou anticorpo de cabra anti-coelho (1:3000) sendo as membranas então incubadas por 1 hora a temperatura ambiente. Após lavagem, os sinais foram visualizados por reagentes luminol (Bio-Rad Laboratories) e a densitometria de cada blot foi analisada através da versão mais recente do Scion Image 4.0.3.2.

Imuno-histoquímica

O procedimento de marcação foi realizado em cortes de tecido renal colocado em parafina (5 µm). O antígeno foi recuperado de todos os cortes através de fervura com tampão de citrato de sódio (pH 6) e incubação com anticorpo policlonal de coelho anti-TH (1:150, Abcam, EUA); anticorpo policlonal de cabra anti-renalase (1:150, biorbyt, EUA); anticorpo policlonal de cabra anti-COMT (1:150, LifeSpan BioSciences, EUA); anticorpo policlonal de coelho anti-TNA (1:150, Abcam, EUA); anticorpo policlonal de cabra anti- ECA2 (1:100, Santa Cruz, EUA); e anticorpo policlonal de coelho anti-Mas (1:100, Santa Cruz, EUA) durante a noite, a 4°C. Após a marcação, todas as amostras foram desidratadas e seladas para observação ao microscópio. Foram observadas a ocorrência e distribuição de proteína em cortes de tecido marcados por anticorpo através do microscópio Nikon eclipse E400 e da vídeo-câmara digital colorida HyperHAD (Sony), através do software Easy Image Analysis (NIS-Elements BR v3.0) para avaliação da imunomarcação.

Análises estatísticas

Os resultados foram expressos como médias ± erro padrão das médias, e todos os dados passaram por teste de normalidade. As comparações entre o grupo modelo de hipertensão e o grupo controle foram feitas através do teste t de Student não pareado assumindo-se variância desigual, ao passo que as análises entre 3 grupos foram feitas através do teste de ANOVA unidirecional com análise post-hoc de Neuman-Keuls. Foi usado teste t de Student pareado para comparar antes e depois de se estabelecer o modelo hipertensivo, e antes e depois de DSR. Foi usada correlação linear para avaliar a associação entre PAS e o nível dos fatores acima mencionados.

Todos os dados foram analisados por SPSS 22.0. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos.

Resultados

Modelo canino de hipertensão e resposta à DSR

Após 3 meses sob dieta rica em gordura, houve importante aumento do peso corporal, FC, PAS, PAD e PAM no grupo hipertenso (* $p < 0,05$ vs. início, # $p < 0,05$ vs. grupo controle). Houve aumento da PAS, PAD e PAM no grupo hipertenso de aproximadamente 28 ± 10 mmHg, 17 ± 8 mmHg e 21 ± 8 mmHg, respectivamente, junto a um ganho de peso almejado de 45,2%. Além disso, houve aumento importante de NA plasmática no grupo hipertenso após 3 meses de dieta rica em gordura (* $p < 0,05$ vs. início, # $p < 0,05$ vs. grupo controle). (Figura 1). Houve redução importante de aproximadamente 24 ± 9 mmHg, 13 ± 6 mmHg and 16 ± 7 mmHg da PAS, PAD e PAM, respectivamente, no grupo cirurgia 6 meses após a cirurgia. Quando comparados com os valores do grupo cirurgia simulada, a PAS, PAD e PAM do grupo cirurgia também caíram significativamente (Figura 2A). Seis meses após DSR, os níveis plasmáticos de NA no grupo cirurgia mostraram-se significativamente reduzidos (* $p < 0,05$ vs. pré-cirurgia no grupo cirurgia, # $p < 0,05$ vs. grupo cirurgia simulada). Além disso, a NA renal no grupo cirurgia também se mostrou mais baixa do que no grupo cirurgia simulada ($p < 0,05$) (Figura 2B).

Níveis renais de TH, renalase, COMT e resposta do TNA à DSR

Seis meses após a cirurgia, a expressão da proteína TH renal no grupo cirurgia foi menor do que no grupo cirurgia simulada ($p < 0,05$). A marcação imuno-histoquímica da TH (marrom) mostrou-se localizada no citoplasma dos túbulos renais dos cães beagle (Figura 3A). Os níveis renais de renalase no grupo cirurgia foram significativamente maiores do que no grupo cirurgia simulada ($p < 0,05$). Os resultados imuno-histoquímicos mostraram que a proteína renalase estava expressa no citoplasma das células epiteliais do túbulo renal (Figura 3B). A expressão da proteína COMT renal no grupo cirurgia simulada foi menor do que no grupo controle ($p < 0,05$). No estudo imuno-histoquímico, a COMT estava localizada no citoplasma dos túbulos renais dos cães beagle (Figura 3C). TNA estava localizado no citoplasma dos túbulos renais dos cães beagle. No entanto, não houve diferença estatística do TNA renal entre os 3 grupos (Figura 3D).

Níveis renais de ECA2, Ang-(1-7) e resposta do Mas à DSR

O nível de ECA2 mRNA renal e a expressão proteica no grupo cirurgia foi significativamente maior do que no grupo cirurgia simulada ($p < 0,05$). A marcação imuno-histoquímica da ECA2 (marrom) estava localizada no citoplasma e na membrana de túbulos renais dos cães beagle. Seis meses após a cirurgia, valores com densidade de área positivos no grupo cirurgia foram significativamente mais fortes do que no grupo simulação ($p < 0,05$) (Figura 4A). À semelhança da ECA2, a concentração de Ang-(1-7) no tecido renal no grupo cirurgia simulada foi o mais baixo, muito menor do que no grupo cirurgia e no grupo controle ($p < 0,005$) (Figura 4B). O nível de Mas renal também foi mais alto no grupo cirurgia e no grupo controle do que no grupo cirurgia simulada. A marcação imuno-histoquímica (marrom) do Mas

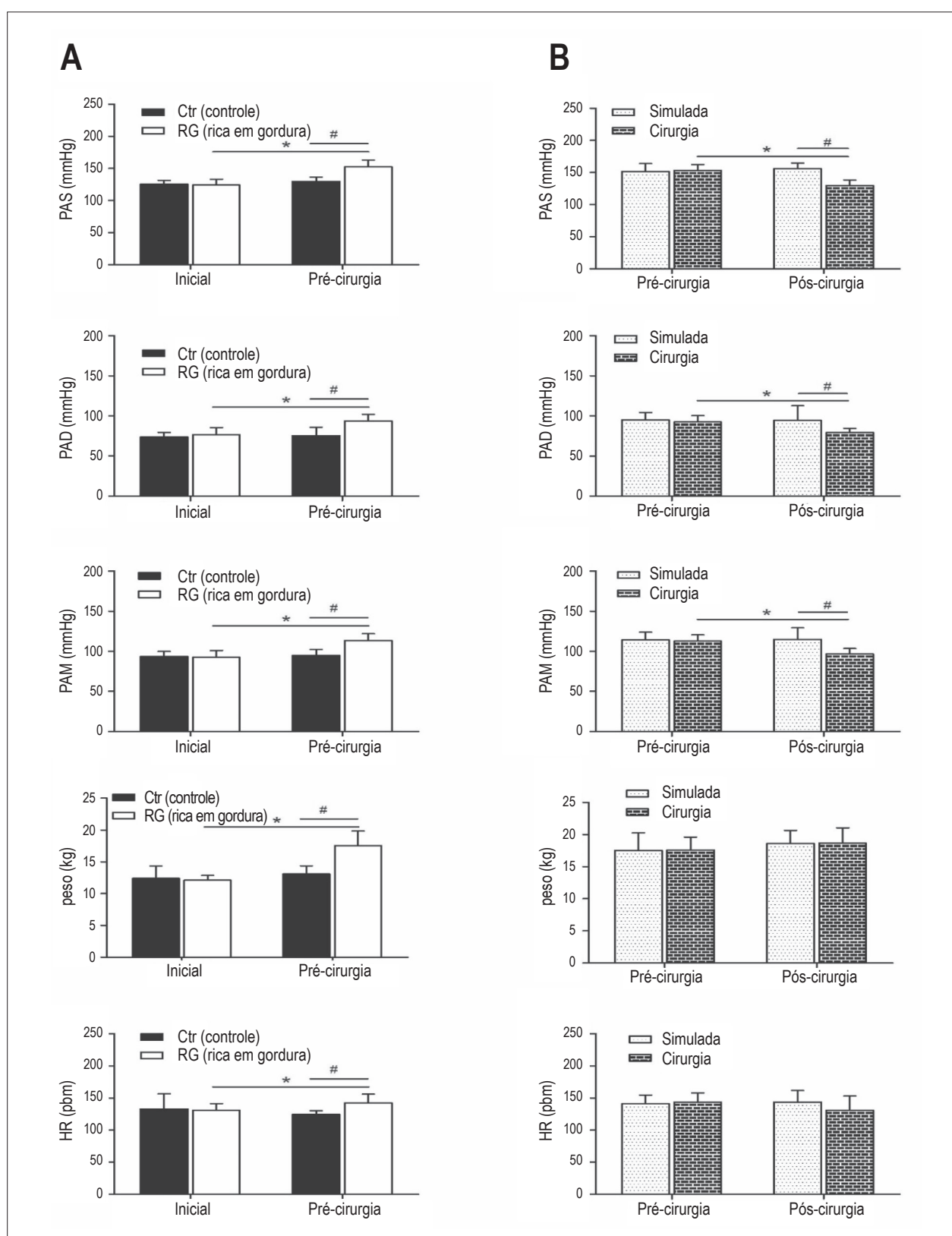


Figura 1 - Efeitos da dieta rica em gordura sobre o peso corporal, FC e PA (PAS, PAD e PAM) em cães beagle (A). Respostas do peso corporal, FC e PA (PAS, PAD e PAM) à DSR (B). Os valores estão expressos em média $\pm$ EPM. * $p < 0,05$ versus valores iniciais, # $p < 0,05$ versus grupo controle na figura 2A. * $p < 0,05$ versus pré-cirurgia do grupo cirurgia, # $p < 0,05$ versus grupo cirurgia simulada na figura 2B. PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média; FC: frequência cardíaca.

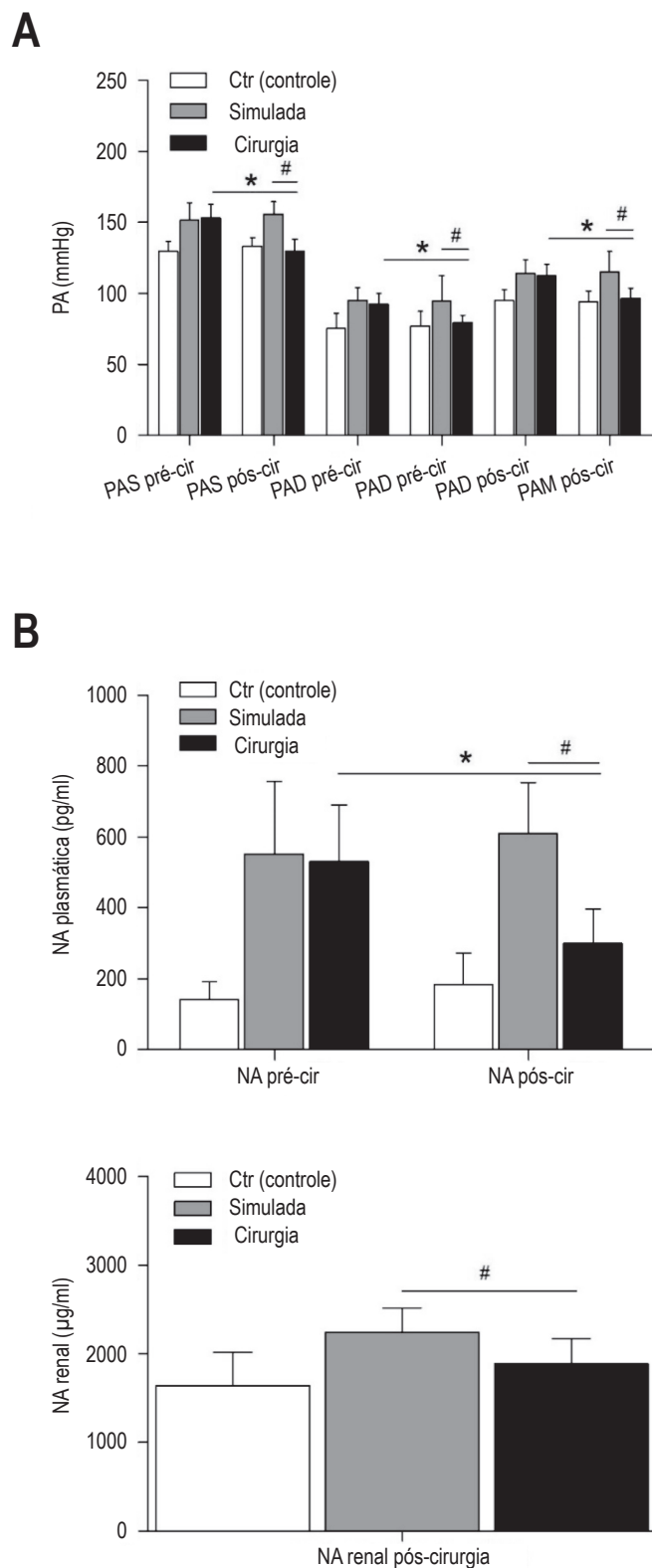


Figura 2 - PA (PAS, PAD e PAM) (A) e NA (plasmática e renal) (B) em resposta à DSR. Os valores estão expressos em média $\pm$ EPM. * $p < 0,05$ versus pré-cirurgia do grupo cirurgia, # $p < 0,05$ versus grupo cirurgia simulada na figura 2. PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média; NA: noradrenalina.

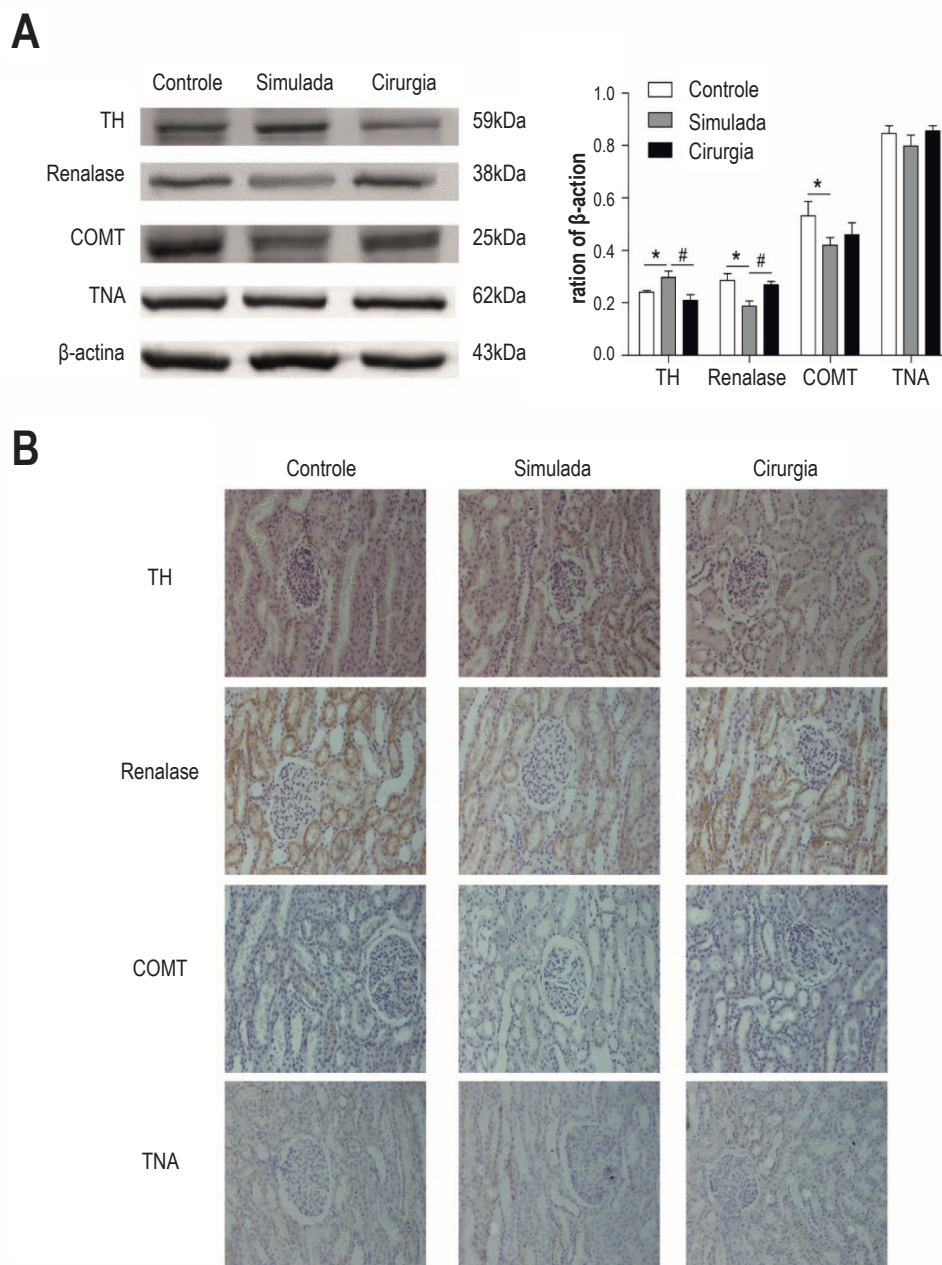


Figura 3 – Efeitos da DSR sobre os níveis renais de TH, renalase, COMT e expressão da proteína TNA em cães beagle. Os valores estão expressos em média $\pm$ EPM. * $p < 0,05$ versus grupo controle, # $p < 0,05$ versus grupo cirurgia simulada. TH: tirosina hidroxilase; COMT: catecol-o-metil transferase; NET: norepinephrine transporter.

mostrou-se localizada no citoplasma das células dos glomérulos renais e túbulo proximal e na membrana celular dos cães beagle (Figura 4C).

Discussão

Em nosso estudo, a hipertensão relacionada à obesidade induzida por dieta rica em gordura mostrou-se associada ao aumento de peso corporal, FC, PAS, PAD e PAM, o que corrobora

os resultados de estudos anteriores.¹³ A DSR reduziu efetivamente a PA para PAS, PAD e PAM em aproximadamente 24 ± 9 mmHg, 13 ± 6 mmHg e 16 ± 7 mmHg, respectivamente, no grupo cirurgia após 6 meses de cirurgia. A PAS, PAD e PAM no grupo cirurgia também caíram significativamente quando comparadas ao grupo cirurgia simulada, o que foi semelhante aos achados de estudos clínicos anteriores^{5,6} e experimentos em animais.¹⁴ O estudo Symplcity HTN-1 incluiu 153 pacientes com hipertensão resistente, dos quais 111 consentiram em ser acompanhados por

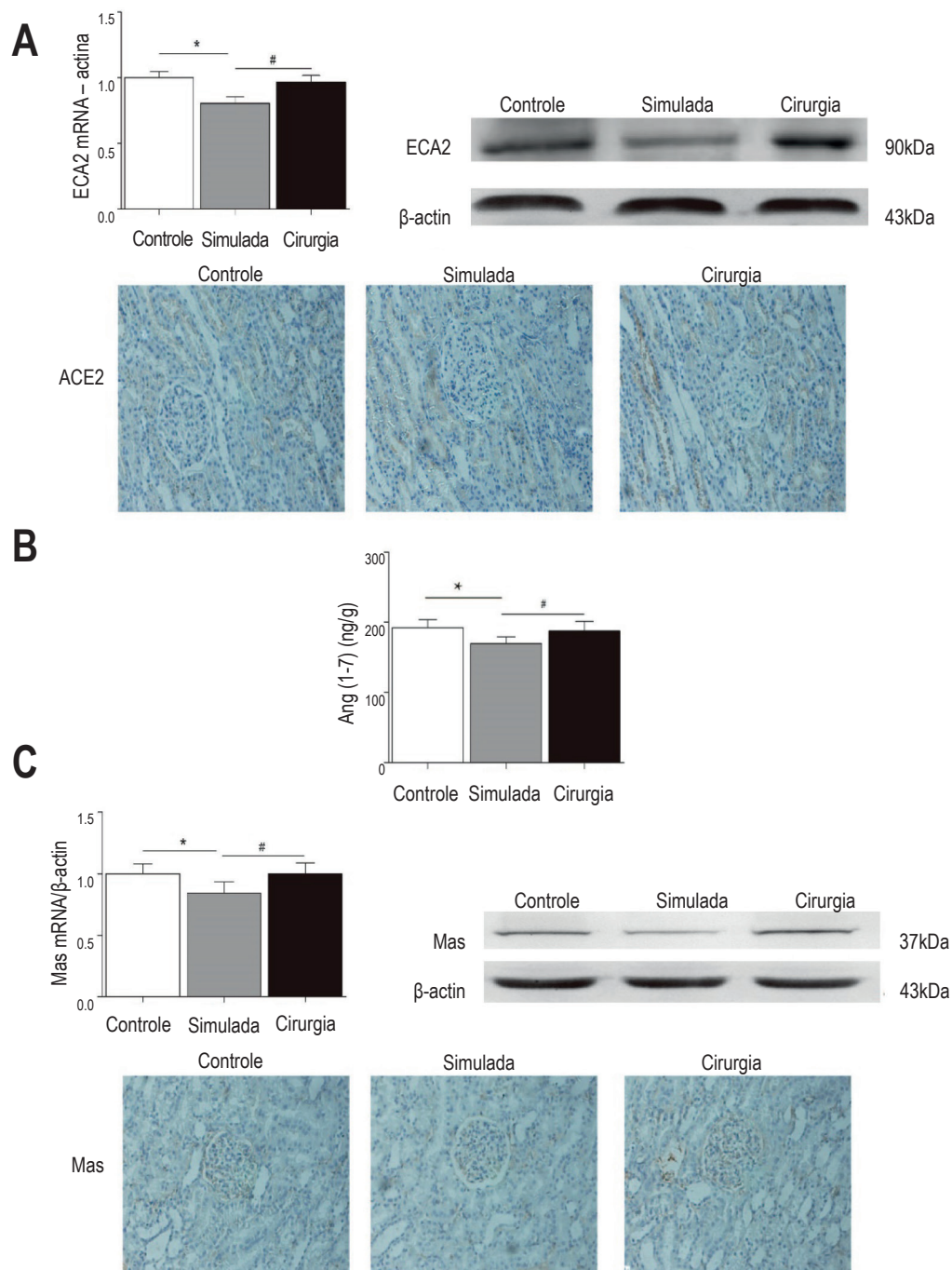


Figura 4 – Efeitos da DSR sobre a ECA2 mRNA renal e expressão proteica (A), concentração de Ang-(1-7) (B) e Mas mRNA e expressão proteica (C) de cães beagle. Os valores estão expressos em média $\pm$ EPM. * $p < 0,05$ versus grupo controle, # $p < 0,05$ versus grupo cirurgia simulada. ECA2: enzima conversora de angiotensina 2

36 meses. A PAS (-32,0mmHg) e PAD (-14,4mmHg) caíram significativamente.⁵ O estudo Symplicity HTN-2 randomizou 106 indivíduos portadores de hipertensão resistente, cuja PAS e PAD foram reduzidas em 33 mmHg e 14 mmHg, respectivamente, em 36 meses.⁶ No entanto, o estudo Symplicity HTN-3 não mostrou redução eficaz da PA em

pacientes com hipertensão resistente,⁹ indicando que apenas uma minoria de pacientes era candidata a DSR.

A NA é um importante indicador da atividade neural simpática, estando elevada em doenças com alta atividade simpática. Tiroch et al.¹⁰ relataram que a DSR resultou em

redução importante da taxa de liberação de NA, ao passo que Machino et al.¹¹ não observaram nenhuma diferença significativa na NA sistêmica de ratos espontaneamente hipertensos (REH) após DSR. Observamos que a NA plasmática aumentou significativamente em um modelo canino de hipertensão relacionada a obesidade, diminuindo aproximadamente 44% através de DSR. Além disso, a DSR foi eficaz na redução da concentração de NA renal, o que corrobora os resultados de Rimoldi et al.¹⁵ Como relatado, a DSR mostrou-se associada a benefícios adicionais¹⁶ e à melhoria das funções cardíaca e renal.^{17,18} Foi, ainda, proposta como tratamento promissor em doenças que cursam com hiperativação simpática.^{19,20} Neste estudo, determinamos o valor anti-hipertensivo da DSR usando um modelo canino de hipertensão relacionada à obesidade com altos níveis de NA.

O nível de TH renal também se mostrou aumentado na hipertensão relacionada à obesidade neste estudo. Além disso, a DSR reduziu a expressão da proteína TH renal no modelo hipertensivo, o que é substancialmente semelhante a estudos anteriores. A regulação negativa da TH na medula adrenal de REH mostrou-se acompanhada de uma queda importante da NA e da PAS,²¹ sugerindo que a DSR pode influenciar as concentrações de NA por afetar o nível renal de TH. Por outro lado, neste estudo, os níveis de reninase foram muito menores no modelo canino de hipertensão relacionada à obesidade, sugerindo uma relação inversa com hipertensão semelhante ao observado em estudos anteriores.²² Desir GV observou que a reninase recombinante *in vitro* ou *in vivo* reduz a pressão arterial através da degradação da adrenalina plasmática com seu efeito anti-hipertensivo diretamente relacionado à sua atividade enzimática.²³ Os níveis plasmático e renal de reninase em REH aumentaram intensamente após DSR em comparação aos dados iniciais e aos dos grupos cirurgia simulada e controle, com redução significativa da PAM,²⁴ o que corrobora este estudo, sugerindo que a DSR pode reduzir as concentrações de NA através da elevação da expressão da reninase renal. A COMT e o TNA são as principais enzimas envolvidas na degradação das catecolaminas, o que está inversamente relacionado à hipertensão. Como foi mostrado em nosso estudo, o nível renal de COMT reduziu significativamente a hipertensão relacionada à obesidade em comparação com o controle grupo, enquanto que a DSR foi ineficaz contra a expressão da COMT e TNA renais. Uma vez que são expressas principalmente nas terminações nervosas, esse dado sugeriu que a COMT e TNA renais podem não ter tido nenhuma alteração significativa após DSR.

O eixo ECA2-Ang-(1-7)-Mas está envolvido na hipertensão. Camundongos transgênicos com superexpressão de hormônio do crescimento mostraram aumento do PAS, alto grau de fibrose cardíaca e renal, e redução acentuada do nível de ECA2-Ang-(1-7)-Mas, sendo que a administração de Ang-(1-7) reduziu a PAS.²⁵ A ativação da via ECA2-Ang-(1-7)-Mas reduz o edema tecidual induzido por privação de oxigênio-glicose. A ativação da via ACE2-Ang-(1-7)-Mas reduz o edema tecidual induzido por privação de oxigênio-glicose, a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e a morte celular em cérebro de camundongo associada a superprodução de angiotensina II.²⁶ Corroborando o estudo anterior, além da redução da ECA2, também observamos que

a concentração renal de Ang-(1-7) e Mas mRNA e a expressão proteica diminuíram na hipertensão relacionada à obesidade. Verificamos primeiramente que a DSR aumentava o eixo ECA2-Ang-(1-7)-Mas renal num modelo canino de hipertensão relacionado à obesidade.

A DSR mostra efeito anti-hipertensivo com redução de NA e ativação do ECA2-Ang-(1-7)-Mas, indicando que isso pode contribuir para o efeito anti-hipertensivo da DSR. No entanto, a relação entre essas duas vias não ficou clara neste estudo. A Ang-(1-7) induz um efeito pré-sináptico facilitatório na neurotransmissão noradrenérgica periférica,^{27,28} além de ser inibitória no sistema nervoso central através do receptor Mas.^{29,30} Sugere-se que ECA2-Ang-(1-7)-Mas possa reduzir a concentração de NA para alcançar seu efeito anti-hipertensivo, o que requer a confirmação de estudos futuros.

Porém, este estudo tem limitações. Em primeiro lugar, o número de cães é pequeno, o que pode levar a um viés de resultados. Em segundo lugar, foram detectadas mudanças na NA, enzimas relacionadas à NA e ECA2-Ang-(1-7)-Mas durante o processo, enquanto que a relação entre essas mudanças não está clara. A variação da TH, reninase e ECA2-Ang-(1-7)-Mas renais pode ter afetado o nível de NA para contribuir com o efeito anti-hipertensivo da DSR. Essas limitações deverão ser mais estudadas para esclarecer os possíveis mecanismos da DSR, assim contribuindo para desenvolver e melhorar este novo método de tratamento.

Conclusões

A questão inicial que motivou nosso estudo foi determinar se seria confirmada a participação da NA e ECA2-Ang-(1-7)-Mas no efeito anti-hipertensivo da DSR. Nosso estudo confirmou que a DSR mostra efeitos anti-hipertensivos com níveis plasmáticos e renais de NA reduzidos, o que pode estar relacionado à redução de TH e aumento de reninase no rim. Além disso, a DSR ativa a via da ECA2-Ang-(1-7)-Mas, o que pode contribuir para o efeito anti-hipertensivo da DSR. Embora a aplicação da DSR não esteja clara devido à sua eficácia variável, nossos dados sugerem que pode ser uma excelente escolha em pacientes portadores de hipertensão relacionada à obesidade com altos níveis de NA e hiperativação do sistema renina-angiotensina.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Chen W, Tang X, Yang K. Obtenção de dados: Chen W, Yang X. Análise e interpretação dos dados: Chen W, Yang X.

Análise estatística: Chen W, Yang X. Obtenção de financiamento: Chen W, Tang X, Yang K. Redação do manuscrito: Chen W. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Tang X, Weng C, Wen J, Liu H, Wu Y, Yang K. Supervisão / como investigador principal: Tang X, Weng C, Wen J, Yang K.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi patrocinado pela Fundação da Ciência Natural da Província de Hunan, China (10JJ3048), e por Fundos De Pesquisas Fundamentais para as Universidades Centrais da Universidade Centro-Sul (2015zzts123).

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Wei Chen pela Central South University, Changsha - Hunan.

Referências

- Chowdhury EK, Owen A, Krum H, Wing LM, Nelson MR, Reid CM; Second Australian National Blood Pressure Study Management Committee. Systolic blood pressure variability is an important predictor of cardiovascular outcomes in elderly hypertensive patients. *J Hypertens*. 2014;32(3):525-33.
- Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet*. 2008;371(9623):1513-8.
- Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, et al; PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) Study investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*. 2013;310(9):959-68.
- Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*. 2009;373(9671):1275-81.
- Krum H, Schlaich MP, Sobotka PA, Bohm M, Mahfoud F, Rocha-Singh K, et al. Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study. *Lancet*. 2014;383(9917):622-9. Erratum in: *Lancet*. 2014;383(9917):602.
- Esler MD, Bohm M, Sievert H, Rump CL, Schmieder RE, Krum H, et al. Catheter-based renal denervation for treatment of patients with treatment-resistant hypertension: 36 month results from the SYMPPLICITY HTN-2 randomized clinical trial. *Eur Heart J*. 2014;35(26):1752-9.
- Davis MI, Filion KB, Zhang D, Eisenberg MJ, Afilalo J, Schiffrin EL, et al. Effectiveness of renal denervation therapy for resistant hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(3):231-41.
- Pancholy SB, Shantha GP, Patel TM, Sobotka PA, Kandzari DE. Meta-analysis of the effect of renal denervation on blood pressure and pulse pressure in patients with resistant systemic hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2014;114(6):856-61.
- Bakris GL, Townsend RR, Liu M, Cohen SA, D'Agostino R, Flack JM, et al; SYMPPLICITY HTN-3 Investigators. Impact of renal denervation on 24-hour ambulatory blood pressure: results from SYMPPLICITY HTN-3. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(11):1071-8.
- Tiroch K, Schmitz I, Seyfarth M, Szymanski J. TCT-210 Decrease of the norepinephrine release from sympathetic nerves during renal denervation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(Suppl):B61-2.
- Machino T, Murakoshi N, Sato A, Xu D, Hoshi T, Kimura T, et al. Anti-hypertensive effect of radiofrequency renal denervation in spontaneously hypertensive rats. *Life Sci*. 2014;110(2):86-92.
- Uri K, Fagyas M, Manyine Siket I, Kertesz A, Csanadi Z, Sandorfi G, et al. New perspectives in the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) IV: circulating ACE2 as a biomarker of systolic dysfunction in human hypertension and heart failure. *PLoS One*. 2014;9(4):e87845.
- Polonia JJ, Martins L, Pinto F, Nazare J. Estimation of the predictive value for hypertension of different indices of obesity in the scope of a national representative survey of hypertension (PHYSA). *J Am Soc Hypertens*. 2014;8(4 Suppl):e83.
- Henegar JR, Zhang Y, De Rama R, Hata C, Hall ME, Hall JE. Catheter-based radiofrequency renal denervation lowers blood pressure in obese hypertensive dogs. *Am J Hypertens*. 2014;27(10):1285-92.
- Rimoldi SF, Scheidegger N, Scherrer U, Farese S, Rexhaj E, Moschovitis A, et al. Anatomical eligibility of the renal vasculature for catheter-based renal denervation in hypertensive patients. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7(2):187-92.
- Brandt MC, Reda S, Mahfoud F, Lenski M, Bohm M, Hoppe UC. Effects of renal sympathetic denervation on arterial stiffness and central hemodynamics in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(19):1956-65.
- Schirmer SH, Sayed MM, Reil JC, Ukena C, Linz D, Kindermann M, et al. Improvements in left ventricular hypertrophy and diastolic function following renal denervation: effects beyond blood pressure and heart rate reduction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(18):1916-23.
- Ott C, Mahfoud F, Schmid A, Ditting T, Veelken R, Ewen S, et al. Improvement of albuminuria after renal denervation. *Int J Cardiol*. 2014;173(2):311-5.
- Scherlag MA, Scherlag BJ. A randomized comparison of pulmonary vein isolation with versus without concomitant renal artery denervation in patients with refractory symptomatic atrial fibrillation and resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(12):1129-30.
- Davies JE, Manisty CH, Petraco R, Barron AJ, Unsworth B, Mayet J, et al. First-in-man safety evaluation of renal denervation for chronic systolic heart failure: primary outcome from REACH-Pilot study. *Int J Cardiol*. 2013;162(3):189-92.
- Kumai T, Tateishi T, Tanaka M, Watanabe M, Shimizu H, Kobayashi S. Tyrosine hydroxylase antisense gene therapy causes hypotensive effects in the spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens*. 2001;19(10):1769-73.
- Wybraniec MT, Mizia-Stec K, Trojanska O, Chudek J, Czerwienka B, Wikarek M, et al. Low plasma reninase concentration in hypertensive patients after surgical repair of coarctation of aorta. *J Am Soc Hypertens*. 2014;8(7):464-74.
- Desir GV, Tang L, Wang P, Li G, Sampaio-Maia B, Quelhas-Santos J, et al. Reninase lowers ambulatory blood pressure by metabolizing circulating adrenaline. *J Am Heart Assoc*. 2012;1(4):e002634.
- Jiang W, Guo Y, Tan L, Tang X, Yang Q, Yang K. Impact of renal denervation on reninase expression in adult rats with spontaneous hypertension. *Exp Ther Med*. 2012;4(3):493-6.
- Munoz MC, Burghi V, Miquet JG, Giani JF, Banegas RD, Toblli JE, et al. Downregulation of the ACE2/Ang-(1-7)/Mas axis in transgenic mice overexpressing GH. *J Endocrinol*. 2014;221(2):215-27.
- Zheng J, Li G, Chen S, Bihl J, Buck J, Zhu Y, et al. Activation of the ACE2/Ang-(1-7)/Mas pathway reduces oxygen-glucose deprivation-induced tissue swelling, ROS production, and cell death in mouse brain with angiotensin II overproduction. *Neuroscience*. 2014;273:39-51.
- Stegbauer J, Oberhauser V, Vonend O, Rump LC. Angiotensin-(1-7) modulates vascular resistance and sympathetic neurotransmission in kidneys of spontaneously hypertensive rats. *Cardiovasc Res*. 2004;61(2):352-9.
- Byku M, Macarthur H, Westfall TC. Inhibitory effects of angiotensin-(1-7) on the nerve stimulation-induced release of norepinephrine and neuropeptide Y from the mesenteric arterial bed. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010;298(2):H457-65.
- Gironacci MM, Valera MS, Yujnovsky I, Peña C. Angiotensin-(1-7) inhibitory mechanism of norepinephrine release in hypertensive rats. *Hypertension*. 2004;44(5):783-7.
- Lopez Verrilli MA, Rodriguez Fermepin M, Longo Carbajosa N, Landa S, Cerrato BD, Garcia S, et al. Angiotensin-(1-7) through Mas receptor up-regulates neuronal norepinephrine transporter via Akt and Erk1/2-dependent pathways. *J Neurochem*. 2012;120(1):46-55.

Fatores Prognósticos na Insuficiência Cardíaca Grave de Etiologia Chagásica

Prognostic Factors in Severe Chagasic Heart Failure

Sandra de Araújo Costa, Salvador Rassi, Elis Marra da Madeira Freitas, Natália da Silva Gutierrez, Fabiana Miranda Boaventura, Larissa Pereira da Costa Sampaio, João Bastista Masson Silva

Universidade Federal de Goiás - (UFG), Goiânia, GO – Brasil

Resumo

Fundamento: Fatores prognósticos são bastante estudados na insuficiência cardíaca (IC), mas ainda não possuem um papel estabelecido na IC grave de etiologia chagásica.

Objetivo: Identificar a associação de fatores clínicos e laboratoriais com o prognóstico da IC grave de etiologia chagásica, bem como a associação desses fatores com a taxa de mortalidade e a sobrevida em um seguimento de 7,5 anos.

Métodos: 60 pacientes portadores de IC grave de etiologia chagásica foram avaliados com relação às seguintes variáveis: idade, pressão arterial, fração de ejeção, sódio plasmático, creatinina, teste de caminhada de 6 minutos, taquicardia ventricular não sustentada, largura do QRS, volume do átrio esquerdo indexado e classe funcional.

Resultados: 53 (88,3%) pacientes foram a óbito durante o período de seguimento e 7 (11,7%) permaneceram vivos. A probabilidade de sobrevida geral acumulada foi de aproximadamente 11%. Taquicardia ventricular não sustentada (HR = 2,11; IC 95%: 1,04 – 4,31; $p < 0,05$) e volume do átrio esquerdo indexado $\geq 72 \text{ ml/m}^2$ (HR = 3,51; IC 95%: 1,63 – 7,52; $p < 0,05$) foram as únicas variáveis que permaneceram como preditores independentes de mortalidade.

Conclusão: A presença de taquicardia ventricular não sustentada ao Holter e o volume do átrio esquerdo indexado $\geq 72 \text{ ml/m}^2$ são preditores independentes de mortalidade na IC chagásica grave, com probabilidade de sobrevida acumulada de apenas 11% em 7,5 anos. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(3):246-254)

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca / mortalidade; Prognóstico; Cardiomiopatia Chagásica; Doença de Chagas.

Abstract

Background: Prognostic factors are extensively studied in heart failure; however, their role in severe Chagasic heart failure have not been established.

Objectives: To identify the association of clinical and laboratory factors with the prognosis of severe Chagasic heart failure, as well as the association of these factors with mortality and survival in a 7.5-year follow-up.

Methods: 60 patients with severe Chagasic heart failure were evaluated regarding the following variables: age, blood pressure, ejection fraction, serum sodium, creatinine, 6-minute walk test, non-sustained ventricular tachycardia, QRS width, indexed left atrial volume, and functional class.

Results: 53 (88.3%) patients died during follow-up, and 7 (11.7%) remained alive. Cumulative overall survival probability was approximately 11%. Non-sustained ventricular tachycardia (HR = 2.11; 95% CI: 1.04 – 4.31; $p < 0.05$) and indexed left atrial volume $\geq 72 \text{ mL/m}^2$ (HR = 3.51; 95% CI: 1.63 – 7.52; $p < 0.05$) were the only variables that remained as independent predictors of mortality.

Conclusions: The presence of non-sustained ventricular tachycardia on Holter and indexed left atrial volume $\geq 72 \text{ mL/m}^2$ are independent predictors of mortality in severe Chagasic heart failure, with cumulative survival probability of only 11% in 7.5 years. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(3):246-254)

Keywords: Heart Failure / mortality; Prognosis; Chagas Cardiomyopathy; Chagas Disease.

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

Correspondência: Sandra de Araújo Costa •

Primeira Avenida, 565. CEP 74605-020, Setor Leste Universitário, Goiânia, GO - Brasil

E-mail: sandracardio@hotmail.com, cardioufg@yahoo.com.br

Artigo recebido em 31/05/16, revisado em 25/10/16, aceito em 26/10/16.

DOI: 10.5935/abc.20170027

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) representa uma síndrome clínica em que o coração é incapaz de fornecer um débito cardíaco que atenda às necessidades dos órgãos e tecidos periféricos, ou só o faz sob condições de altas pressões de enchimento em suas câmaras.¹

A *American Heart Association* (AHA) estima uma prevalência de 5,1 milhões de indivíduos com IC nos Estados Unidos entre 2007 e 2012.² No Brasil, a prevalência é de 2 milhões de pacientes e a incidência é de 240 mil novos casos por ano.³

A doença de Chagas ainda é importante etiologia de IC. Aproximadamente 10-12 milhões de pessoas no mundo estão infectadas pelo *Trypanosoma cruzi* e 21% a 31% delas vão desenvolver a cardiomiopatia. Essa patologia é responsável por cerca de 15 mil mortes anuais e aproximadamente 200 mil novos casos. No Brasil, existem cerca de 3 milhões de pessoas com a doença de Chagas.¹

O conhecimento e as experiências nos apontam que o prognóstico dos indivíduos com IC é ruim e a doença de Chagas, dentre as várias etiologias, possui o pior prognóstico na IC.⁴

Os estudos relacionados ao mau prognóstico dos pacientes com IC chagásica têm sido muito apreciados. No entanto, informações sobre preditores de mortalidade nessa doença ainda são limitadas e o conhecimento desses fatores possibilita a implementação do tratamento na presença de algumas condições desfavoráveis.⁵⁻⁷

O acesso a esses parâmetros é usualmente de fácil obtenção, baixo custo e permite também identificar os pacientes de maior risco de mortalidade.

Este estudo tem o objetivo de identificar a associação entre fatores clínicos e laboratoriais com o prognóstico da IC grave de etiologia chagásica, bem como a associação desses fatores com a taxa de mortalidade e a sobrevida em um seguimento de 7,5 anos.

Métodos

Este é um recorte do “Estudo Multicêntrico, Randomizado de Terapia Celular em Cardiopatias (EMRTCC) – Cardiopatia Chagásica”, com análise retrospectiva de dados colhidos prospectivamente.⁸

A pesquisa foi conduzida no Serviço de Cardiologia, na sub-especialidade de Insuficiência Cardíaca no Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Goiás (UFG).

A população-alvo deste estudo foi constituída por 60 pacientes de um total de 234 participantes do EMRTCC, que permaneceram em acompanhamento no ambulatório de IC do HC/UFG.

O EMRTCC demonstrou que a injeção intracoronária de células-tronco autólogas não trouxe benefícios adicionais sobre a terapia padrão para pacientes com cardiomiopatia chagásica. Não houve melhora na função ventricular esquerda ou qualidade de vida desses pacientes.⁹ O resultado neutro assegura que a população avaliada em nossa casuística não sofreu interferência do procedimento em sua evolução.

O acompanhamento completo dessa população para este estudo foi de 7,5 anos.

Parâmetros analisados

Pressão arterial sistólica

A medida da pressão arterial sistólica (PAS) foi realizada com técnica auscultatória, com uso de esfigmomanômetro aneróide e estetoscópio devidamente calibrados. Foi utilizada a técnica padronizada pela VI Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. Consideramos dentro dos padrões de normalidade PAS de 120 mmHg e pressão arterial diastólica (PAD) de 80 mmHg.¹⁰

Idade

A idade foi calculada a partir da data de nascimento registrada em documento de identificação do paciente, considerando anos de vida completos ao ser selecionado para o estudo.

Fração de ejeção do ventrículo esquerdo pelo método de Simpson

A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) foi registrada através do exame de ecocardiografia realizado pelo método de Simpson. Todos os exames foram feitos por um único examinador em um aparelho Toshiba Xario.

Sódio plasmático

Fotometria induzida por eletrodo seletivo foi a técnica utilizada para dosagem de sódio.¹¹

Os valores 135 a 144 mEq/l são referência de normalidade adotada pelo laboratório de análise local. A concentração de sódio sérico abaixo do limite inferior da normalidade < 135 mEq/l foi considerada hiponatremia, ao passo que valores acima de 144 mEq/l foram considerados hipernatremia.¹¹

Creatinina

A técnica automatizada de Jaffé foi utilizada para identificação dos valores de creatinina no soro sanguíneo. Os valores de referência adotados para creatinina foram 0,7 – 1,3 mg/dl para homens e 0,6 – 1,2 mg/dl para mulheres.¹¹

Teste de caminhada de 6 minutos

Foram obtidos dois testes com intervalo mínimo de 15 minutos entre eles, para descanso. Ao término do teste de caminhada de 6 minutos (TC6M), os dados vitais, coletados inicialmente, foram novamente avaliados e a distância percorrida pelo paciente foi calculada através da média obtida pelos dois testes.¹²

Os valores de referência de normalidade para TC6M variam entre 400m e 700m, considerando pessoas normais. Ainda não existe na literatura valores de referência padronizados para cardiopatas.¹³ Foi utilizado o valor ≥ 400 m para resultado

satisfatório e <400 para insatisfatório, baseado nos dados publicados do Estudo SOLVD.¹⁴

Taquicardia ventricular não sustentada

Taquicardia ventricular não sustentada (TVNS) foi definida como três ou mais batimentos consecutivos, com origem abaixo do nó atrioventricular, com frequência maior que 100 batimentos por minuto e duração menor que 30 segundos. A identificação foi através do *Holter* de 24 horas.¹⁵

Largura do QRS

A largura do QRS foi obtida através do traçado do eletrocardiograma feito por eletrocardiógrafo devidamente calibrado. Valores ≤ 120 ms foram considerados como duração normal do QRS, e > 120 ms, como QRS alargado.¹⁶

Volume do átrio esquerdo indexado

O volume do átrio esquerdo indexado (VAEi) foi obtido através do seu contorno em dois planos ortogonais (apical duas e quatro câmaras)¹⁷ pelo ecocardiograma, que foi realizado por um único observador em todos os pacientes.

Valores até 34 ml/m² foram considerados normais, entre 35 e 41 ml/m², aumento discreto, entre 42 e 48 ml/m², aumento moderado, e acima de 48 ml/m², aumento importante.¹⁷

Classe funcional

A identificação da classe funcional foi obtida através da classificação da *New York Heart Association* (NYHA), que já possui validade e confiabilidade estabelecidas.¹⁴ A classificação foi feita de acordo com a severidade dos sintomas relatados pelos indivíduos, com escore que varia de I a IV.¹⁴

Análise estatística

Os dados foram coletados e registrados em planilha eletrônica e analisados com aplicação do programa IBM SPSS Statistics, versão 21.0.

As variáveis categóricas são apresentadas em seu formato de frequência, com números absolutos e proporções. A análise de associação entre variáveis preditoras e desfechos foi feita com aplicação do teste qui-quadrado.

O teste qui-quadrado foi usado para comparar o desfecho (óbito) com as diferentes categorias das variáveis preditoras como: faixa etária, PAS, sódio plasmático, TVNS e largura do QRS.

As variáveis quantitativas contínuas são apresentadas com suas médias, medianas (quando distribuição não paramétrica), desvio padrão e intervalo de confiança. A análise da forma como os dados se distribuíam foi feita com aplicação do teste de *Shapiro Wilks*, considerando o tamanho da amostra inferior a 100 participantes. Para comparação das médias das variáveis preditoras, foi utilizado o teste *T-Student* (não pareado) ou Teste *U* de *Mann Whitney*, de acordo com a distribuição dos dados.

Todos os testes foram realizados considerando um nível de significância de 5% e probabilidade bicaudal e intervalo de confiança de 95%.

Análise de sobrevida

O tempo de sobrevida foi calculado como o intervalo entre a data do início do tratamento e a data do óbito. O tempo de seguimento máximo foi de 90 meses, sendo que aqueles que permaneceram vivos após esse tempo foram censurados. Os participantes têm diferentes tempos de seguimentos e entraram no estudo em tempos diferentes também. Em virtude dessa característica, os prognósticos foram estudados com aplicação da estatística *Kaplan-Meier*.

Para comparar as curvas de sobrevida estratificadas, foi utilizado o *Hazard Ratio* (HR) como medida de associação entre variáveis na sobrevida. O teste *Log-Rank* (Mantel-Cox) foi usado para comparar os valores esperados de cada estrato sob a hipótese nula de que o risco é o mesmo em todos os estratos, ou seja, o número de eventos observados em cada categoria de variável analisada com o número de eventos (desfechos) esperados.

Para estimar o efeito das variáveis preditoras, foi rodado o modelo semiparamétrico de riscos proporcionais, modelo de Cox, que estima a proporcionalidade dos riscos ao longo de todo o período de seguimento de forma ajustada. As variáveis contínuas incluídas no modelo foram as que apresentaram o valor de $p < 0,20$, sendo analisadas em seu formato quantitativo, e as variáveis categóricas dicotomizadas ou policotômicas. Foi utilizado o valor de p do teste de Wald.

Inicialmente foi realizada análise de estimativa de risco univariada, sendo colocadas no modelo multivariado somente aquelas variáveis que mostraram associação com $p < 0,20$ e o modelo foi ajustado passo a passo, com a inclusão da variável com melhor associação no primeiro nível e também considerando critérios teóricos de conhecimentos prévios.

Resultados

Características basais

Participaram do estudo 60 pacientes, cujas características iniciais estão sumariadas na Tabela 1.

Seguimento

Os pacientes foram seguidos em visitas regulares à Clínica de IC do HC da UFG.

Todos os pacientes foram avaliados no tempo zero e a cada 15 dias, até completar 60 dias. Esse período foi necessário para otimização da medicação para o tratamento da IC e a estabilização clínica dos pacientes. Em seguida, houve uma avaliação basal, na qual foram coletados os dados para análise deste estudo.

Os pacientes foram acompanhados em visitas regulares com 15 dias, 1, 2, 4, 6, 9 e 12 meses, e a cada 6 meses após a visita de 1 ano até o final de seguimento de 7,5 anos.

Tabela 1 – Caracterização da amostra segundo as variáveis analisadas

Variáveis	Média Mediana	DP/ IC 95%
Idade (anos)	52,6 54,0	±9,4 50,2 – 55,0
Pressão arterial sistólica (mmHg)	98,4 100,0	±14,2 94,8 – 102,1
Fração de ejeção VE (%)	27,1 26,5	±5,5 25,3 – 28,9
Sódio plasmático (mEq/l)	137,3 137,0	±4,2 136,2 – 138,4
Creatinina (mg/dL)	1,2 1,2	±0,3 1,1 – 1,3
Teste caminhada de 6 minutos (metros)	433,4 433,5	±139,1 397,5 – 469,4
Largura do QRS (ms)	125,3 120,0	±29,4 117,7 – 132,9
VAEi (mL/m ²)	107,0 102,7	±47,8 94,7 – 119,4

DP: desvio-padrão; IC: intervalo de confiança; VE: ventrículo esquerdo; ms: milissegundo; VAEi: volume do átrio esquerdo indexado.

Tratamento medicamentoso

Todos os participantes do estudo estavam devidamente medicados, conforme a III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica, seguindo as condições de tolerabilidade às medicações de cada sujeito.¹

O tratamento medicamentoso considerado adequado baseou-se na associação de diurético de alça (furosemida), inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA -enalapril), espironolactona e betabloqueador (carvedilol). Os pacientes só não recebiam betabloqueador em caso de intolerância. A digoxina era adicionada ao esquema de tratamento quando os pacientes ainda permaneciam sintomáticos e já em uso das medicações referidas. Um antagonista de receptor da angiotensina (losartan) era prescrito quando havia intolerância ao IECA. A amiodarona era utilizada nos pacientes com arritmia ventricular sintomática, documentada ao ECG ou Holter. Todos os pacientes em fibrilação atrial foram anticoagulados, buscando-se atingir uma razão normalizada internacional (RNI) entre 2,0 e 3,0.¹

As doses médias empregadas para IECA e betabloqueador foram 10 mg/dia e 25 mg/dia, respectivamente. Procurou-se utilizar o melhor tratamento farmacológico para todos os pacientes, com doses máximas toleradas de cada medicação. Esse processo durou em média 60 dias.

Caracterização da amostra segundo as variáveis analisadas e desfecho

Ao analisar as variáveis clínicas comparando com óbitos e não óbitos, foram encontradas as seguintes três variáveis que tiveram relação com o desfecho de mortalidade: sódio plasmático, creatinina sérica e VAEi.

Os níveis médios de sódio plasmático apresentaram-se significativamente menores entre aqueles que foram a óbito,

ao passo que a creatinina sérica apresentou níveis médios maiores para o mesmo desfecho.

Assim como ocorreu com os valores de creatinina, os níveis médios do VAEi também foram maiores entre aqueles que foram a óbito.

Análise de sobrevida

Do total de 60 participantes neste estudo, 53 (88,3%) foram a óbito durante o período total de seguimento (90 meses) e 7 (11,7%) foram censurados (vivos no final do período de seguimento) (Tabela 2).

A mediana de tempo de seguimento total foi de 24,5 meses (±27,3; IC 28,5 - 42,6) e a probabilidade de sobrevida global acumulada para esse período de seguimento foi de aproximadamente 50% (Figura 1). Nesse período de seguimento (24,5 meses), ocorreram 30 óbitos, o que representa 50% do total da amostra.

A maioria das mortes relacionou-se a doenças cardiovasculares, sendo 47 (88,69%) devido a IC progressiva, 3 (5,67%) por morte súbita, 1 (1,88%) por infarto agudo do miocárdio. Dos outros 2 óbitos, 1 (1,88%) deveu-se a linfoma não Hodgkin e outro (1,88%) a falência de múltiplos órgãos por quadro séptico.

Resultado do teste de Log-Hank (Mantel-Cox) – Kaplan-Meier

O teste de Log-Hank (Mantel-Cox) – Kaplan-Meier foi utilizado para comparação da curva de sobrevivência à mortalidade geral para as variáveis clínicas e laboratoriais.

As variáveis TVNS e VAEi mostraram-se significativas em relação à sobrevida. Aqueles com VAEi < 72 mL/m² tiveram melhor sobrevida (35,7%) (Log-Rank, p=0,001), bem como aqueles que não apresentaram TVNS (12,9%) (Log-Rank, p=0,040) (Tabela 3).

Tabela 2 – Sobrevida geral acumulada segundo probabilidade, de acordo com Kaplan-Meier

Tempo [meses (ano)]	Participantes sob risco	Sobrevida acumulada (%)	Óbitos no intervalo	Vivos no início do intervalo
0	60	-	-	60
12 (1 ano)	42	70	18	42
24 (2 anos)	30	50	12	30
36 (3 anos)	28	46	2	28
48 (4 anos)	24	40	4	24
60 (5 anos)	14	23	10	14
72 (6 anos)	10	16	4	10
84 (7 anos)	8	13	2	8
90 (7,5 anos)	7	11	1	7

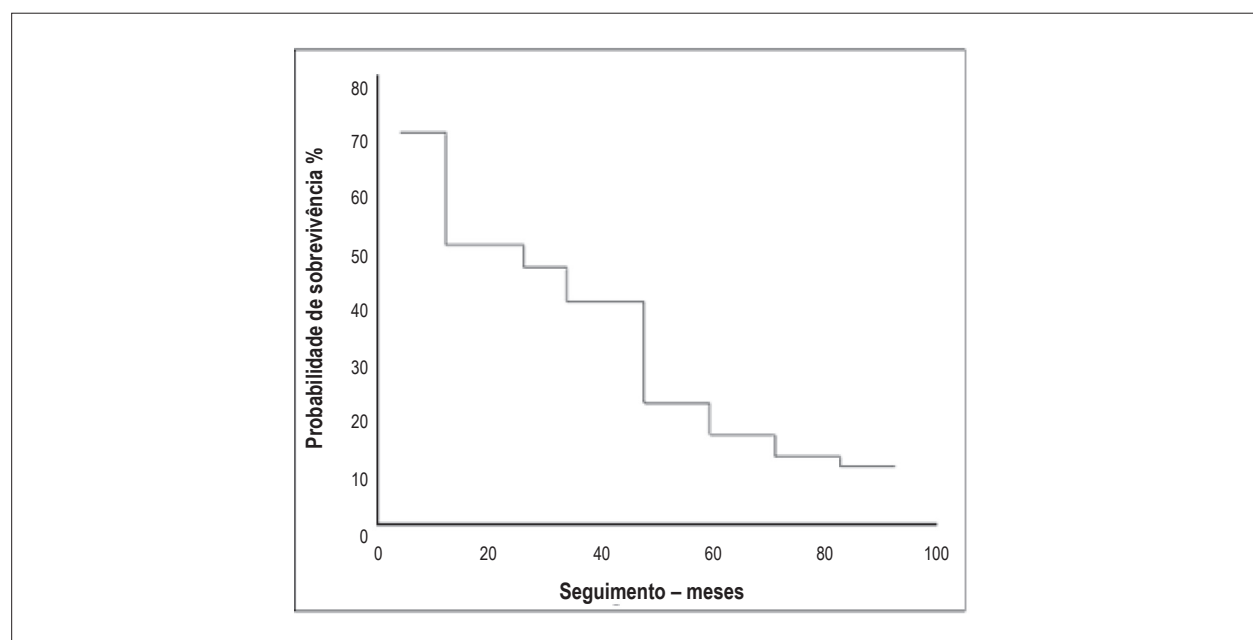


Figura 1 – Curva de sobrevida geral acumulada

Análise multivariada - Regressão de Cox

As variáveis utilizadas na regressão de Cox que permaneceram no último modelo ajustado foram: TVNS, VAEi, sódio plasmático e classe funcional, mas somente as duas primeiras apresentaram valores de risco significativo (Tabela 4).

Foi identificado aumento do risco de óbito de 2,11 (1,04 – 4,31) entre aqueles com TVNS, e de 3,51 (1,63 – 7,52) para aqueles com VAEi ≥ 72 ml/m², ambos com $p < 0,05$.

Discussão

Sobrevida na insuficiência cardíaca

A probabilidade de sobrevida acumulada geral dos pacientes portadores de IC grave de etiologia chagásica,

identificados neste estudo, foi de aproximadamente 11%, o que equivale a 53 óbitos durante o seguimento de 90 meses em uma população de 60 pacientes.

Os valores apresentados neste estudo são semelhantes aos registrados por Theodoropoulos et al.,¹⁸ que acompanharam 127 pacientes com IC chagásica e encontraram uma probabilidade de sobrevida acumulada de 78%, 59%, 46% e 39% em 1, 2, 3 e 4 anos de acompanhamento, respectivamente (Tabela 5).

Os estudos clínicos que incluíram IC de diversas etiologias mostraram uma probabilidade um pouco melhor em longo prazo. A probabilidade de sobrevida acumulada geral relatado por Rassi et al.¹⁹ foi de 90,6%, 82,3%, 73,3%, 70,2% e 64,4% após 1, 2, 3, 4 e 5 anos de seguimento, respectivamente. Essa população era portadora de IC com início recente dos sintomas.¹⁹

Tabela 3 – Comparação de curva de sobrevivência à mortalidade geral para as variáveis analisadas - resultado do teste de Log-Hank (Mantel-Cox) – Kaplan-Meier

Variável	n	Eventos	Censurados	Sobrevida%	Valor de p
Idade (anos)					0,666
< 60	47	42	5	10,6	
≥ 60	13	11	2	15,4	
Geral	60	53	7	11,7	
PAS (mmHg)					0,325
< 120	50	45	5	10,0	
≥ 120	10	8	2	20,0	
Sódio Plasmático (mEq/L)					0,128
<135	14	13	1	7,1	
135 --- 144	42	37	5	11,9	
≥ 144	4	3	1	25,0	
TVNS					0,040
Sim	29	26	3	10,3	
Não	31	27	4	12,9	
Largura do QRS (ms)					0,606
Normal (< 120)	18	16	2	11,1	
Alargado (≥120)	42	37	5	11,9	
Classe funcional (NYHA)					0,066
II	32	26	6	18,8	
III	28	27	1	3,6	
VAEi (ml/m²)					0,001
< 72	14	9	5	35,7	
≥ 72	46	44	2	4,3	
Creatinina (mg/dL)					0,267
> 1,30	16	15	1	6,3	
≤ 1,30	44	38	6	13,6	
Fração de Ejeção (%)					0,446
>25%	34	30	4	11,8	
≤ 25%	26	23	3	11,5	

PAS: pressão arterial sistólica; TVNS: taquicardia ventricular não sustentada; VAEi: volume do átrio esquerdo indexado; ms: milissegundo.

A sobrevida apresentada por Areosa et al.⁵ em um estudo com pacientes com IC grave de diversas etiologias, encaminhados para transplante cardíaco, foi 84,5% no primeiro ano, 74,3% no segundo ano, 68,9% no terceiro ano, 64,8% no quarto ano e 60,5% no quinto ano.

Os pacientes incluídos em nossa análise estavam adequadamente medicados, tinham faixa etária, classe funcional, PAS e FEVE semelhantes aos dos outros estudos reportados (Theodoropoulos et al.,¹⁸ Rassi et al.¹⁹ e Areosa et al.⁵). A principal diferença para o presente estudo e o de Theodoropoulos et al.¹⁸ foi que apenas pacientes de etiologia chagásica foram avaliados, enquanto as outras

coortes eram constituídas de pacientes com várias etiologias de IC (Tabela 5).

O tempo de acompanhamento foi longo (7,5 anos). Por se tratar de uma doença grave, com alto índice de mortalidade, era esperado que a taxa de sobrevida fosse realmente reduzida. Ao se comparar os valores de sobrevida apresentados por Rassi et al.¹⁹ e Areosa et al.,⁵ percebemos que a IC grave de etiologia chagásica apresenta uma menor taxa de sobrevida desde o primeiro ano de seguimento, caracterizando o pior prognóstico dos chagásicos. Quando comparamos com os dados de Theodoropoulos et al.,¹⁸ que recrutou apenas pacientes chagásicos, percebemos que os dados são semelhantes.

Tabela 4 – Distribuição das variáveis segundo análise de risco univariada e regressão de Cox

Variável	Análise Univariada		Análise Multivariada	
	Hazard Ratio IC 95%	Coef. de Wald (Valor de p)	Hazard Ratio IC 95%	Coef. de Wald (Valor de p)
TVNS	3,0 (1,02 – 8,48)	4,01 (0,045)	3,83 (1,29 – 11,35)	5,84 (0,016)
VAEi	3,4 (1,58 – 7,24)	9,84 (0,002)	3,51 (1,63 – 7,52)	10,77 (0,001)
Sódio	0,9 (0,86 – 1,01)	2,80 (0,095)	0,98 (0,90 – 1,07)	0,22 (0,639)
CF	1,6 (0,96 – 2,86)	3,22 (0,073)	1,34 (0,76 – 2,36)	1,03 (0,311)

TVNS: taquicardia ventricular não sustentada; VAEi: volume do átrio esquerdo indexado; CF: classe funcional; IC: intervalo de confiança; Coef.: coeficiente.

Tabela 5 – Comparação da taxa de sobrevida acumulada entre os estudos

Tempo de Seguimento	Costa, S.A. (2016)	Theodoropoulos, T.A. et al. ¹⁸	Areosa, C.M.N. et al. ⁵	Rassi, S. et al. ¹⁹
	SA (%)	SA (%)	SA (%)	SA (%)
12 (1 ano)	70	78	84,5	90,6
24 (2 anos)	50	59	74,3	82,3
36 (3 anos)	46	46	68,9	73,3
48 (4 anos)	40	39	64,8	70,2
60 (5 anos)	23	-	60,5	64,4
72 (6 anos)	16	-	-	-
84 (7 anos)	13	-	-	-
90 (7,5 anos)	11	-	-	-

SA: sobrevida acumulada.

Não encontramos na literatura outro estudo com seguimento de uma população com IC por um período maior que 5 anos. Portanto, não há referência para comparar a taxa de sobrevida em 7,5 anos com o presente trabalho.

Fatores prognósticos sem significância estatística

As variáveis PAS, idade, FEVE, TC6M, largura do complexo QRS e classe funcional não apresentaram significância estatística em relação ao desfecho de mortalidade.

O sódio plasmático e a creatinina apresentaram significância estatística em relação ao desfecho de mortalidade na análise univariada; no entanto, após o ajuste do modelo na análise multivariada, perderam significância.

Fatores prognósticos com significância estatística

Volume do átrio esquerdo indexado

Foi utilizado um ponto de corte de 72 ml/m², semelhante ao determinado por Rassi et al.,¹⁹ que identificaram, através de curva ROC, 70,71 ml/m² como o melhor valor para o ponto de corte.²⁰

Usando esse parâmetro, o VAEi $\geq$ 72 ml/m² foi associado a um aumento significativo na mortalidade. Sujeitos com VAEi $\geq$ 72 ml/m² tiveram risco de óbito aumentado (HR = 3,51; IC 95%: 1,63 – 7,52; p < 0,05). Nunes et al.⁶ avaliaram o valor prognóstico do VAEi numa população de 192 pacientes portadores de IC chagásica. Esse estudo identificou um aumento de 4,7% no risco de eventos cardíacos para cada incremento de 1 ml/m² no VAEi (HR = 1,047; IC 95%: 1,035-1,059; p < 0,001), apresentando-se como um poderoso preditor de resultados adversos, o que implica num pior prognóstico e risco aumentado de morte nessa população.

O VAEi, dentre 20 parâmetros ecocardiográficos estudados, mostrou ser o único preditor independente de mortalidade cardiovascular em pacientes com IC devido a cardiopatia chagásica.^{20,21}

A contribuição do ecocardiograma, com a identificação do VAEi, adiciona informações importantes, por tratar-se de método não invasivo de ampla utilização, podendo desempenhar um papel importante para estratificação de risco, acompanhamento e tratamento da miocardiopatia dilatada chagásica.^{10,22}

Taquicardia ventricular não sustentada ao Holter

A TVNS foi uma das variáveis analisadas na regressão de Cox que apresentou valor de risco significativo (HR = 2,11; IC 95%: 1,04 – 4,31; $p < 0,05$). Já está bem definido na literatura que as arritmias ventriculares, como a TVNS, são extremamente frequentes na doença de Chagas. A ocorrência de episódios de TVNS relaciona-se intimamente com o grau de disfunção ventricular e suas repercussões clínicas, ocorrendo em cerca de 40% dos pacientes com IC chagásica.²³

Na casuística por nós estudada, todos os pacientes apresentavam FEVE <35% e quase metade dos sujeitos (48,34%) apresentaram TVNS ao Holter de 24h. Apesar do alto índice de mortalidade nessa população, apenas 5,67% dos óbitos foram devidos a morte súbita. Esses pacientes estavam idealmente medicados com amiodarona e betabloqueador, o que talvez explique, em parte, esse fato.²³

Dois estudos randomizados argentinos, GESICA e EPAMSA, que avaliaram o efeito da amiodarona em pacientes com IC, incluíram 10% e 20% de pacientes chagásicos em suas coortes, respectivamente. Sugeriram que a amiodarona seria capaz de reduzir a mortalidade total, quando administrada a pacientes com arritmias ventriculares complexas associadas à FEVE reduzida (< 35%).²³ Entretanto, na época em que esses estudos foram conduzidos, não havia indicação formal para o uso de betabloqueador na IC sistólica.²⁴

Já uma sub-análise do estudo REMADHE, que avaliou o modo de morte de pacientes com IC chagásica em comparação ao de miocardiopatia não chagásica, mostrou que a mortalidade por IC progressiva foi maior nos pacientes chagásicos e que o uso da amiodarona nesse grupo foi preditor independente de mortalidade.²⁴

Nenhum paciente de nossa casuística tinha cardioversor-desfibrilador implantado e 18 (30%) deles possuíam marca-passo.

Limitações do estudo

Esta é uma análise retrospectiva de dados coletados prospectivamente no EMRTCC e proveniente de um único centro. Apesar das limitações da análise retrospectiva, houve critérios bem definidos nos parâmetros que foram colhidos prospectivamente.

A população estudada também era muito restritiva em termos dos critérios de inclusão, como classe funcional (II e III), FEVE ($\leq 35\%$) e creatinina ($\leq 2,5\text{mgd/l}$), o que limitou a expressão dessas variáveis à análise de correlação com desfechos.

Outra limitação deste estudo foi o número reduzido de pacientes em uso de betabloqueador, fato devido à pressão arterial baixa nesta população específica de pacientes, a bradicardia inerente à cardiopatia, somado ao uso de amiodarona e digitálicos.

Conclusões

Em pacientes portadores de IC de etiologia chagásica, com importante comprometimento da função ventricular, a presença de TVNS ao Holter e o VAEi maior do que 72 ml/m² ao ecocardiograma, são preditores independentes de mortalidade.

O prognóstico geral desses pacientes é ruim, com uma probabilidade de sobrevida acumulada de 11% em 7,5 anos.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Costa SA, Rassi S. Obtenção de dados: Costa SA. Análise e interpretação dos dados: Costa SA, Rassi S. Análise estatística: Costa SA, Rassi S.

Obtenção de financiamento: Costa SA. Redação do manuscrito: Costa SA, Freitas EMM, Rassi S. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Costa SA, Freitas EMM, Gutierrez NS, Boaventura FM, Silva JBM, Sampaio LPC, Rassi S. Supervisão / como investigador principal: Costa SA, 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 dissertação de Mestrado de Sandra de Araújo Costa pela Universidade Federal de Goiás.

Referências

1. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Ayub-Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. [III Brazilian guidelines on chronic heart failure]. Arq Bras Cardiol. 2009;93(1 Suppl.1):3-70.
2. Albuquerque DC, Souza Neto JD, Bacal F, Rohde LE, Bernardez-Pereira S, Berwanger O, et al; Investigadores Estudo BREATHE. I Brazilian Registry of Heart Failure - Clinical Aspects, Care Quality and Hospitalization Outcomes. Arq Bras Cardiol. 2015;104(6):433-42. Erratum in: Arq Bras Cardiol. 2015;105(2):208.
3. Nogueira PR, Rassi S, Correa Kde S. Epidemiological, clinical and therapeutic profile of heart failure in a tertiary hospital. Arq Bras Cardiol. 2010;95(3):392-8.
4. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues Dde A, et al. [Updating of the Brazilian guideline for chronic heart failure - 2012]. Arq Bras Cardiol. 2012;98(1 Suppl.1):1-33.
5. Areosa CM, Almeida DR, Carvalho AC, De-Paola AA. Evaluation of heart failure prognostic factors in patients referred for heart transplantation. Arq Bras Cardiol. 2007;88(6):667-73.

6. Nunes MP, Colosimo EA, Reis RC, Barbosa MM, da Silva JP, Barbosa F, et al. Different prognostic impact of the tissue Doppler-derived E/e' ratio on mortality in Chagas cardiomyopathy patients with heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31(6):634-41.
7. Mady C, Cardoso RH, Barretto AC, da Luz PL, Bellotti G, Pileggi F. Survival and predictors of survival in patients with congestive heart failure due to Chagas' cardiomyopathy. *Circulation*. 1994;90(6):3098-102.
8. Ministério da Saúde; Ministério de Ciência e Tecnologia (MCT). Protocolo do estudo multicêntrico randomizado de terapia celular em cardiopatias - EMRTCC Cardiopatia Chagásica. Brasília 2006; 1-16. [Acesso em 2013 Jan 24.]. Disponível em: http://www.finep.gov.br/fundos_setoriais/outras_chamadas/formulario/protocolocardiopatiachagasica.pdf
9. Ribeiro dos Santos R, Rassi S, Feitosa G, Greco OT, Rassi A Jr, da Cunha AB, et al; Chagas Arm of the MiHeart Study Investigators. Cell therapy in Chagas cardiomyopathy (Chagas arm of the multicenter randomized trial of cell therapy in cardiopathies study): a multicenter randomized trial. *Circulation*. 2012;125(20):2454-61.
10. 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.
11. São Paulo. Hospital das Clínicas. FMUSP. Laboratório de análises clínicas. Intervalo de referência. Goiânia; 2015. [Acesso em 2015 set. 12.]. Disponível em <http://www.ebserh.gov.br/web/hc-ufg/exames/menu-de-exames>
12. Simões LA, Dias JM, Marinho KC, Pinto CL, Britto RR. Relationship between functional capacity assessed by walking test and respiratory and lower limb muscle function in community-dwelling elders. *Rev Bras Fisioter*. 2010;14(1):24-30.
13. Brito RR, Sousa LA. Six minute walk test: a Brazilian standardization. *Fisioter mov*. 2006;19(4):49-54.
14. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med*. 1991;325(5):293-302.
15. Carvalho Filho HA, Sousa AS, Holanda MT, Haffner PM, Atié J, Americano do Brasil PE, et al. Independent prognostic value of nonsustained ventricular tachycardia in the chronic phase of Chagas' disease. *Rev SOCERJ*. 2007;20(6):395-405.
16. Garcia MI, Sousa AS, Holanda MT, Haffner PM, Americano do Brasil PE, Hasslocher-Moreno A, et al. Prognostic value of QRS width in patients with chronic Chagas cardiomyopathy. *Rev SOCERJ*. 2008;1(1):8-20.
17. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-70. Erratum in: *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(9):969; *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(4):412.
18. Theodoropoulos TA, Bestetti RB, Otaviano A, Cordeiro JA, Rodrigues VC, Silva AC. Predictors of all-cause mortality in chronic Chagas' heart disease in the current era of heart failure therapy. *Int J Cardiol*. 2008;128(1):22-9.
19. Rassi S, Barretto AC, Porto CC, Pereira CR, Calaça BW, Rassi DC. [Survival and prognostic factors in systolic heart failure with recent symptom onset]. *Arq Bras Cardiol*. 2005;84(4):309-13.
20. Rassi Ddo C, Vieira ML, Arruda AL, Hotta VT, Furtado RG, Rassi DT, et al. Echocardiographic parameters and survival in Chagas heart disease with severe systolic dysfunction. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(3):245-52.
21. Jorge AJ, Ribeiro ML, Rosa ML, Licio FV, Fernandes LC, Lanzieri PG, et al. Left atrium measurement in patients suspected of having heart failure with preserved ejection fraction. *Arq Bras Cardiol*. 2012;98(2):175-81.
22. Nunes MC, Barbosa MM, Ribeiro AL, Colosimo EA, Rocha MO. Left atrial volume provides independent prognostic value in patients with Chagas cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(1):82-8.
23. Rassi A Jr, Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG, et al. Development and validation of a risk score for prediction death in Chagas heart disease. *N Engl J Med*. 2006;355(8):799-808.
24. Ayub-Ferreira SM, Mangini S, Issa VS, Cruz FD, Bacal F, Guimarães GV, et al. Mode of death on Chagas heart disease: comparison with other etiologies: a subanalysis of the REMADHE prospective trial. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(4):e2176.

Sensibilidade, Especificidade e Valor Preditivo dos Índices da Variabilidade da Frequência Cardíaca no Diabetes Mellitus Tipo 1

Sensitivity, Specificity and Predictive Value of Heart Rate Variability Indices in Type 1 Diabetes Mellitus

Anne Kastelianne França da Silva,¹ Diego Giuliano Destro Christofaro,¹ Aline Fernanda Barbosa Bernardo,² Franciele Marques Vanderlei,¹ Luiz Carlos Marques Vanderlei¹

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP),¹ Presidente Prudente, SP; Faculdade de Educação e Cultura de Vilhena,² Vilhena, RO – Brasil

Resumo

Fundamento: Alguns índices da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) podem ser capazes de detectar alterações autonômicas com boa acurácia diagnóstica. Indivíduos com Diabetes Mellitus (DM) tipo 1 podem apresentar alterações na modulação autonômica, contudo, estudos dessa natureza são incipientes nesses sujeitos.

Objetivo: Comparar diferentes índices da VFC e avaliar seu valor prognóstico por medidas da sensibilidade, especificidade e valores preditivos em jovens com DM tipo 1 e jovens controles saudáveis.

Métodos: Neste estudo transversal, foram realizadas avaliações físicas e clínicas em 39 jovens com DM tipo 1 e 43 jovens saudáveis. Para análise da VFC, a frequência cardíaca foi captada batimento a batimento usando um monitor de frequência acardiaca, PolarS810i, por 30 minutos com os voluntários em decúbito dorsal. Foram calculados os índices: SDNN, RMSSD, PNN50, TINN, RRtri, LF ms², HF ms², LF un, HF un, LF/HF, SD1, SD2, SD1/SD2, ApEn.

Resultados: Indivíduos com DM tipo 1 apresentam redução na atividade simpática, parassimpática e na variabilidade global do sistema nervoso autônomo. Índices RMSSD, SDNN, PNN50, LF ms², HF ms², RRtri, SD1 e SD2 representam melhor acurácia diagnóstica para discriminar indivíduos diabéticos de saudáveis.

Conclusão: Indivíduos com DM tipo 1 apresentam alterações na modulação autonômica e os índices SDNN, RMSSD, PNN50, RRtri, LF ms², HF ms², SD1 e SD2 podem ser uma opção utilizada para discriminar indivíduos com DM tipo 1. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(3):255-262)

Palavras-chave: Frequência Cardíaca; Diabetes Mellitus Tipo 1; Valor Preditivo dos Testes; Sensibilidade e Especificidade; Sistema Nervoso Autônomo.

Abstract

Background: Heart rate variability (HRV) indices may detect autonomic changes with good diagnostic accuracy. Type diabetes mellitus (DM) individuals may have changes in autonomic modulation; however, studies of this nature in this population are still scarce.

Objective: to compare HRV indices between and assess their prognostic value by measurements of sensitivity, specificity and predictive values in young individuals with type 1 DM and healthy volunteers.

Methods: In this cross-sectional study, physical and clinical assessment was performed in 39 young patients with type 1 DM and 43 young healthy controls. For HRV analysis, beat-to-beat heart rate variability was measured in dorsal decubitus, using a Polar S810i heart rate monitor, for 30 minutes. The following indices were calculated: SDNN, RMSSD, PNN50, TINN, RRtri, LF ms², HF ms², LF un, HF un, LF/HF, SD1, SD2, SD1/SD2, and ApEn.

Results: Type 1 DM subjects showed a decrease in sympathetic and parasympathetic activities, and overall variability of autonomic nervous system. The RMSSD, SDNN, PNN50, LF ms², HF ms², RRtri, SD1 and SD2 indices showed greater diagnostic accuracy in discriminating diabetic from healthy individuals.

Conclusion: Type 1 DM individuals have changes in autonomic modulation. The SDNN, RMSSD, PNN50, RRtri, LF ms², HF ms², SD1 and SD2 indices may be alternative tools to discriminate individuals with type 1 DM. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(3):255-262)

Keywords: Heart Rate; Diabetes Mellitus, Type 1, Predictive Value of Tests; Sensitivity and Specificity; Autonomic Nervous System.

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

Correspondência: Anne Kastelianne França da Silva •

Rua Roberto Simonsen, n 305. CEP 19060-900, Centro Educacional, Presidente Prudente, SP – Brasil

E-mail: anne_franca@hotmail.com, annekastelianne@gmail.com

Artigo recebido em 26/07/16; revisado em 30/07/16; aceito em 17/11/16.

DOI: 10.5935/abc.20170024

Introdução

O Diabetes Mellitus (DM) tipo 1, doença auto-imune resultante da destruição das células betapancreáticas com consequente deficiência de insulina,^{1,2} está aumentando mundialmente e ocorrendo em indivíduos cada vez mais jovens.³ Estima-se que aproximadamente 15 mil crianças são diagnosticadas anualmente com DM tipo 1 e 3.700 com DM tipo 2.⁴

Indivíduos com DM tipo 1 podem apresentar comprometimentos no sistema nervoso autônomo (SNA), os quais podem ser identificados por meio da avaliação da variabilidade da frequência cardíaca (VFC).^{5,6} Trata-se de um método simples, acessível e não invasivo que descreve as oscilações nos intervalos entre batimentos cardíacos consecutivos (intervalos RR, iRR), as quais estão relacionadas às influências do SNA sobre o nódulo sinusal.⁷

Análises da VFC têm apontado que existe uma redução da variabilidade global em indivíduos com DM tipo 1 em comparação com indivíduos saudáveis para diversas faixas etárias.⁸⁻¹¹ Além disso, perda no componente parassimpático com aumento simpático¹² e redução da magnitude e complexidade dos mecanismos de controle da frequência cardíaca nesses indivíduos^{13,14} também tem sido relatado.

Embora a VFC seja utilizada para avaliar e identificar alterações autonômicas, seu uso na prática clínica ainda é incipiente, apesar de alguns trabalhos demonstrarem sua eficácia para esses fins em diferentes populações. Neste contexto, estudos têm apontado que alguns índices da VFC permitem detectar alterações autonômicas com relativa sensibilidade e podem descrever alterações do ritmo cardíaco com bom valor diagnóstico e prognóstico.¹⁵⁻¹⁷

Em adultos de meia idade com DM tipo 2, Khandoker et al.¹⁵ observaram que os índices SD1 (desvio padrão da variabilidade instantânea batimento a batimento), extraído do plot de Poincaré, e a SampEn (entropia de amostra) podem identificar a presença de comprometimento autonômico cardíaco com melhor acurácia diagnóstica e apontaram que a VFC pode ser um marcador diagnóstico e prognóstico prático nessa população.

Entretanto, em indivíduos com DM tipo 1, estudos dessa natureza ainda são escassos, uma vez que a maioria dos trabalhos limita-se a comparar os valores de VFC em indivíduos com e sem DM, sem de fato analisar o poder discriminatório desses índices. Tais estudos permitiriam, além de fornecer novas informações sobre o tema, determinar os índices de VFC que oferecem melhor poder diagnóstico e prognóstico desses indivíduos. Essas informações poderão contribuir para melhores condições de estratificação de risco desses pacientes, conscientização para elaboração de programas preventivos e novas estratégias de tratamento para esses pacientes.

Sendo assim, o objetivo deste estudo foi comparar os índices da VFC e avaliar sua sensibilidade, especificidade e valor preditivo em jovens com DM tipo 1 e saudáveis. Nossa hipótese é a de que alterações no comportamento autonômico de jovens com DM tipo 1 podem ser identificadas pela análise da VFC, e que essa ferramenta é útil e eficaz como marcador diagnóstico e prognóstico nessa população.

Métodos

Casuística

Foram recrutados indivíduos com diagnóstico de DM tipo 1 a partir de banco de dados de Unidades Básicas de Saúde e por contato com médicos especializados em endocrinologia na cidade de Presidente Prudente, Brasil, e voluntários saudáveis em uma universidade pública do mesmo município. O cálculo amostral foi realizado com base no índice RMSSD (raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre os iRRs normais adjacentes); considerando a magnitude da diferença de 19,85, desvio padrão de 25,30,¹⁸ e risco alfa de 5% e beta de 80%, o tamanho amostral resultou em ao menos 25 indivíduos para cada grupo.

O recrutamento final totalizou 88 voluntários com idade entre 18 a 30 anos, de ambos os sexos, os quais foram alocados em dois grupos: Grupo DM tipo 1, composto por 43 jovens com diagnóstico de DM tipo 1 (20 homens e 23 mulheres; média de idade de $21,82 \pm 5,07$ anos; tempo de diagnóstico de $11,20 \pm 6,01$ anos) e Grupo Controle, composto por 45 jovens saudáveis (21 homens e 24 mulheres; média de idade $21,35 \pm 2,82$ anos).

Foram incluídos no estudo jovens que possuíam as seguintes condições: diagnóstico de DM tipo 1 confirmado por exame sanguíneo e diagnóstico médico (para o Grupo DM tipo 1), não possuíam doenças cardiorrespiratórias, e não eram tabagistas e/ou alcoólatras. Foram excluídos seis voluntários que apresentaram séries temporais de iRR com menos de 95% de batimentos sinusais.¹⁹

Todos os indivíduos foram esclarecidos sobre os objetivos e procedimentos do estudo e, aqueles que concordaram em participar, assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido antes de serem incluídos no estudo. Todos os procedimentos do estudo seguiram a Declaração de Helsinki e foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências e Tecnologia – FCT/UNESP, Campus de Presidente Prudente (Parecer: 417.031).

Coleta de Dados

A coleta de dados foi realizada em uma sala com temperatura entre 21°C e 23°C e umidade entre 40 e 60%, no período da tarde, entre 13 e 18h para minimizar as influências do ritmo circadiano.²⁰ Para as avaliações individuais, os voluntários foram orientados a não ingerirem bebidas alcoólicas e/ou estimulantes do sistema nervoso autônomo como café, chá e achocolatados nas 24 horas precedentes à avaliação.

Todos os voluntários foram submetidos a um protocolo de avaliação constituído por 'identificação' - idade, gênero, tempo de diagnóstico (para os diabéticos) e uso de terapia medicamentosa, 'avaliação física', 'avaliação clínica' e 'avaliação autonômica'. Após a identificação, foram realizadas as avaliações físicas e clínicas que incluíram: avaliação dos parâmetros cardiovasculares e da composição corporal, determinação do nível de atividade física e medida da glicemia pós-prandial. Finalmente, foi realizada a avaliação autonômica.

Avaliações físicas e clínicas

Foram verificadas a pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) de forma indireta com a utilização de estetoscópio (Littman, Saint Paul, USA) e esfigmomanômetro aneróide (Welch Allyn - Tycos, New York, USA) no braço esquerdo, com o indivíduo na posição sentada, utilizando os critérios estabelecidos pelas VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial.²¹ O valor da frequência cardíaca (FC) foi determinado por meio do cardiofrequencímetro Polar S810i (Polar Electro, Kampele, Finland).

Além disso, todos os voluntários tiveram suas medidas antropométricas e percentual de gordura mensurados. A mensuração do peso corporal foi realizada por meio de uma balança digital (Welmy R/I 200, Brasil) e a altura por meio de estadiômetro (Sanny, Brasil). A partir dos dados obtidos, foi calculado o índice de massa corpórea (IMC) = peso/altura² (kg/m²) conforme as Diretrizes Brasileiras de Obesidade.²² As medidas da circunferência da cintura (menor perímetro abdominal situado entre a última costela e a crista ilíaca superior) e da circunferência do quadril (maior porção glútea na altura do trocânter maior) foram obtidas com o auxílio de uma fita métrica inelástica (Sanny, Brasil). A partir dos valores obtidos, foi calculada a relação cintura/quadril (RCQ).²³

O percentual de gordura corporal foi determinado por meio do equipamento de Bioimpedância Maltron BF 906 Body Fat Analyser (Maltron, Reino Unido).²⁴ O nível de atividade física foi determinado pelo questionário internacional de atividade física (IPAQ, *International Physical Activity Questionnaire*) versão curta.²⁵ A glicemia casual foi colhida por punção da polpa digital; a amostra obtida foi depositada em uma fita reagente One touch ultra (Johnson & Johnson Medical, Brasil) e analisada pelo seu glicosímetro. Os voluntários não foram restritos quanto à sua alimentação e período de jejum.

Avaliação autonômica

Para avaliação autonômica, após as orientações iniciais, foi posicionada uma cinta de captação no tórax dos voluntários na região do terço distal do esterno, e no punho o receptor de frequência cardíaca Polar S810i (Polar Electro, Finlândia), equipamento previamente validado para captação da frequência cardíaca batimento a batimento e para utilização dos seus dados para análise da VFC.^{26,27} Após a colocação da cinta e do monitor, os voluntários foram posicionados em decúbito dorsal em uma maca onde permaneceram em repouso por 30 minutos. Os voluntários foram orientados a manterem-se em repouso, acordados, em respiração espontânea, evitando conversas durante a coleta. Após a coleta da modulação autonômica os voluntários foram liberados.

Para análise dos índices de VFC, a frequência cardíaca foi registrada batimento a batimento durante todo o protocolo experimental. Do período de maior estabilidade do sinal, foram selecionados 1000 intervalo iRR consecutivos após filtragem digital utilizando um filtro moderado²⁸ pelo software *Polar Precision Performance SW* (versão 4.01.029) complementada por manual, para eliminação de batimentos ectópicos prematuros e artefatos. Somente séries com mais de 95% de batimentos sinusais foram incluídas no estudo.¹⁹ Por meio da

análise visual das séries temporais, foi observada a ausência de artefatos ou batimentos ectópicos que pudessem interferir na análise da VFC. Para a análise da VFC, foram utilizados índices lineares nos domínios do tempo e da frequência, índices geométricos e índices não lineares.

A análise da VFC no domínio do tempo⁷ foi realizada por meio dos índices SDNN (desvio-padrão da média dos iRR normais), RMSSD e pNN50 (porcentagem dos iRR adjacentes com diferença de duração maior que 50 ms). Já para análise da VFC no domínio da frequência,⁷ foram utilizados os componentes espectrais de baixa frequência (LF: 0,04 – 0,15 Hz) e alta frequência (HF: 0,15 – 0,40 Hz), em ms² e em unidades normalizada, assim como a razão entre esses componentes (LF/HF). A análise espectral foi calculada usando o algoritmo da Transformada Rápida de Fourier.

Os índices geométricos triangular e TINN (interpolação triangular dos intervalos RR) foram calculados a partir da construção do histograma de densidade dos iRR normais, o qual mostra no eixo horizontal todos os possíveis valores dos iRR e no eixo vertical a frequência com que cada um deles ocorreu. A união dos pontos dessas colunas do histograma forma uma figura semelhante a um triângulo, do qual foram extraídos esses índices. Os valores de ambos os índices expressam a condição global do SNA.²⁹

Os índices não lineares utilizados foram o plot de Poincaré e entropia aproximada (ApEn). O plot de Poincaré é uma representação gráfica de uma série temporal e permite que cada iRR seja representado em função do intervalo anterior definindo um ponto no plot.²⁹ Para análise do plot, foram calculados os seguintes índices: SD1, SD2 (desvio-padrão a longo prazo dos iRRs contínuos) e a relação SD1/SD2.⁷ A ApEn descreve a complexidade do iRR. É uma medida que quantifica a regularidade e a probabilidade logarítmica de que os padrões de séries temporais permaneçam semelhantes uns aos outros após nova comparação. Quanto maior for o seu valor, maior é a complexidade da série RR.³⁰

Todos os índices avaliados foram calculados pelo software *HRV analysis* – versão 2.0³¹ (Kubios, Biosignal Analysis and Medical Image Group, Department of Physics, University of Kuopio, Finland).

Análise dos dados

Inicialmente, foi determinada a normalidade dos dados por meio do teste de Shapiro-Wilk. As comparações das variáveis entre o grupo de sujeitos com DM tipo 1 e o grupo de pessoas sem a doença foram realizadas pelos teste t independente (dados paramétricos) ou pelo teste de Mann-Whitney (dados não paramétricos). Os dados que se enquadraram no modelo Gaussiano de distribuição (altura, frequência cardíaca, relação cintura quadril e percentual de gordura) foram expressos em média e desvio padrão e os dados que não tiveram sua normalidade detectada (idade, peso, índice de massa corporal, pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, glicemia e atividade física semanal), foram apresentados em mediana e intervalo interquartil. Para comparação dos índices da VFC entre os grupos, foi utilizada análise de covariância (ANCOVA), ajustando-se por fatores de confusão (IMC e glicemia casual).

A definição dos pontos de corte para os índices da VFC foi obtida pela curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC). Também foram registrados a sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo e o valor preditivo negativo para ocorrência de eventos. A área sob a curva foi considerada significativa quando valores $\geq 0,650$ foram obtidos.¹⁷

Todos os resultados foram discutidos no nível de 5% de significância. A análise dos dados foi realizada por meio do *Statistical Package for the Social Sciences* – versão 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA) e *MedCalc Software bvba* – versão 14.10.2 (Oostende, Bélgica).

Resultados

Dados de 88 voluntários foram analisados, dos quais 43 eram DM tipo 1 e 45 saudáveis. Deste total de voluntários, 6 foram excluídos por apresentaram erros na série de iRRs superiores a 5%. Sendo assim, a amostra final foi composta por 39 jovens com DM tipo 1 (19 homens e 20 mulheres) e de 43 jovens saudáveis (21 homens e 22 mulheres).

Na tabela 1, estão apresentadas as características gerais dos grupos controle e diabéticos. Maiores valores para as variáveis massa corporal, IMC, FC, glicemia casual e % de gordura foram encontradas no grupo DM tipo 1 ($p < 0,05$) em comparação aos controles. Todos os voluntários com DM tipo 1 eram insulínodospendentes e 15 (38,46%) tomavam outros medicamentos além da insulina. Desses, cinco (12,82%) faziam uso de medicamentos para controle da pressão arterial, oito (20,51%) para distúrbios da tireoide, três (7,69%) para controle do colesterol, cinco (12,82%) utilizavam anticoncepcional e oito (20,51%) para doenças diversas, como rinite, polineuropatia diabética, neuropatia periférica e epilepsia.

A tabela 2 representa os valores dos índices lineares e não lineares da VFC para ambos os grupos. Observaram-se valores significativamente menores no grupo DM tipo 1 em comparação com o grupo controle para os índices: SDNN, RMSSD, PNN50, RRtri, LF ms², HF ms², SD1 e SD2.

A tabela 3 apresenta os valores de sensibilidade, especificidade, curva ROC, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo dos índices da VFC analisados nesse estudo. Nota-se que os índices RMSSD, SDNN, LF ms², HF ms², RRtri, SD1 e SD2 foram os índices que apresentaram melhor acurácia diagnóstica, com valores de curva ROC maiores que 0,65.

A tabela 4 apresenta os valores de sensibilidade, especificidade, curva ROC e ponto de corte para os índices da VFC que apresentaram valor de curva ROC $> 0,65$. Dentre todos os índices com valores de curva ROC superior a 0,65 os que apresentaram melhor acurácia foram o SDNN e o SD2.

Discussão

Os resultados apontam que indivíduos com DM tipo 1 apresentam alterações da VFC, caracterizadas por redução tanto da atividade simpática quanto parassimpática e na variabilidade global quando comparados aos sujeitos sem a doença. Observou-se também que os índices RMSSD, SDNN, PNN50, LF ms², HF ms², RRtri, SD1 e SD2 representam melhor acurácia diagnóstica para discriminar indivíduos com DM tipo 1 de saudáveis.

Ainda, indivíduos com DM tipo 1 apresentaram maior massa corporal, acompanhado de maior IMC, FC, glicemia casual e percentual de gordura em comparação a indivíduos saudáveis. Já as variáveis, idade, estatura, C/Q, PAS, PAD e atividade física semanal foram similares para ambos os grupos. Resultados próximos aos do presente estudo foram encontrados por Javorka et al.³² para as variáveis idade, IMC, PAS e PAD e no estudo de Jaiswal et al.¹² para FC e atividade física.

A partir dos resultados obtidos com os índices da VFC, foi possível observar que existem reduções nas atividades simpática (LF ms²) e parassimpática do SNA (RMSSD, PNN50, HF ms² e SD1), e na variabilidade global (SDNN, RRtri e SD2) no grupo com DM tipo 1 quando comparado com o grupo controle. Corroborando com os resultados do presente estudo,

Tabela 1 – Características dos grupos de indivíduos diabéticos e controles

Variáveis	Controle (43)	DMT1 (39)	Valor de p
Idade ^b (anos)	21,00 (5,00)	21,00 (7,00)	0,534
Massa corporal ^b (kg)	60,30 (22,80)	68,15 (22,90)	0,013
Estatura ^a (m)	1,69 (0,09)	1,73 (0,17)	0,461
IMC ^b (Kg/m ²)	22,19 (4,67)	24,19 (5,84)	0,011
Relação C/Q ^a (cm)	0,77 (0,06)	0,80 (0,10)	0,102
PAS ^b (mmHg)	110,00 (20,00)	110,00 (10,00)	0,757
PAD ^b (mmHg)	70,00 (10,00)	60,00 (10,00)	0,620
FC ^a (bpm)	70,76 (10,04)	80,00 (16,00)	0,000
Glicemia casual ^b (mg/dl)	93,00 (20,00)	162,00 (168,00)	0,000
Gordura Corporal ^a (%)	21,86 (7,58)	26,00 (9,60)	0,044
AF semanal ^b (minutos)	320,00 (440,00)	280,00 (510,00)	
Tempo de Diagnóstico ^a	---	11,71 (5,99)	---

^amédia (desvio padrão); ^bmediana (intervalo interquartil). DMT1: diabetes mellitus tipo 1; IMC: índice de massa corpórea; C/Q: cintura/quadril; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FC: frequência cardíaca; AF: atividade física.

Artigo Original

Tabela 2 – Valor dos índices da variabilidade da frequência cardíaca dos grupos controle e diabéticos ajustados por valores de índice de massa corporal e glicemia casual

Índice	Controle (n = 43)	DMT1 (n = 39)	Valor de p
SDNN	66,97 (22,17)	41,99 (19,65)	0,000
RMSSD	55,59 (21,60)	32,73 (17,43)	0,000
PNN50	33,64 (19,97)	14,79 (15,68)	0,000
TINN	220,81 (85,36)	191,25 (76,14)	0,439
RRTri	16,31 (4,95)	12,62 (9,76)	0,019
LF ms ²	1187,97 (743,46)	556,25 (542,06)	0,001
HF ms ²	1141,65 (899,22)	572,87 (517,38)	0,006
LF un	49,76 (16,72)	54,54 (14,83)	0,452
HF un	50,23 (16,72)	45,45 (14,84)	0,452
LF/HF	1,24 (0,84)	1,65 (1,71)	0,562
SD1	39,01 (15,43)	23,16 (12,33)	0,000
SD2	85,64 (29,36)	54,41 (25,54)	0,000
SD1/SD2	0,46 (0,15)	0,41 (0,12)	0,469
ApEn	1,46 (0,10)	1,44 (0,11)	0,677

DMT1: diabetes mellitus tipo 1; SDNN: desvio padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo, expresso em ms; RMSSD: raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, em um intervalo de tempo, expresso em ms; PNN50: porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50 ms; TINN: interpolação triangular dos intervalos RR; RRTri: índice triangular; LF: componente de baixa frequência; HF: componente de alta frequência; SD1: desvio padrão da variabilidade instantânea batimento a batimento; SD2: desvio padrão da variabilidade a longo prazo; ApEn: entropia aproximada.

Tabela 3 – Sensibilidade, Especificidade, Curva ROC, valor preditivo positivo e negativo para os índices da variabilidade da frequência cardíaca

Índices	SEN	ESP	ROC	VPP	VPN
RMSSD	0,66 [0,49 – 0,80]	0,81 [0,66 – 0,91]	0,79 [0,69 – 0,87]	0,76 [0,58 – 0,89]	0,72 [0,58 – 0,84]
SDNN	0,57 [0,40 – 0,73]	0,88 [0,74 – 0,96]	0,80 [0,70 – 0,88]	0,81 [0,61 – 0,93]	0,70 [0,56 – 0,82]
PNN50	0,71 [0,55-0,85]	0,72 [0,56-0,84]	0,77 [0,66-0,85]	0,70 [0,53-0,83]	0,73 [0,58-0,83]
LF (ms ²)	0,79 [0,63 – 0,90]	0,69 [0,53 – 0,82]	0,75 [0,64 – 0,84]	0,70 [0,54 – 0,83]	0,75 [0,59 – 0,87]
HF (ms ²)	0,82 [0,66 – 0,92]	0,55 [0,39 – 0,70]	0,74 [0,63 – 0,83]	0,62 [0,47 – 0,76]	0,77 [0,58 – 0,90]
LF/HF (ms)	0,84 [0,69 – 0,94]	0,32 [0,19 – 0,48]	0,56 [0,45 – 0,67]	0,53 [0,40 – 0,66]	0,70 [0,45 – 0,88]
LF nu	0,84 [0,69 – 0,94]	0,32 [0,19 – 0,48]	0,56 [0,45 – 0,67]	0,53 [0,40 – 0,66]	0,70 [0,45 – 0,88]
HF nu	0,84 [0,69 – 0,94]	0,32 [0,19 – 0,48]	0,56 [0,45 – 0,67]	0,53 [0,40 – 0,66]	0,70 [0,45 – 0,88]
TINN	0,53 [0,37 – 0,69]	0,79 [0,64 – 0,90]	0,63 [0,52 – 0,74]	0,70 [0,50 – 0,85]	0,65 [0,50 – 0,78]
RRTri	0,69 [0,52 – 0,83]	0,76 [0,61 – 0,88]	0,76 [0,65 – 0,85]	0,73 [0,55 – 0,86]	0,73 [0,58 – 0,85]
SD1	0,66 [0,49 – 0,80]	0,79 [0,64 – 0,90]	0,78 [0,68 – 0,87]	0,74 [0,56 – 0,87]	0,72 [0,57 – 0,84]
SD2	0,61 [0,44 – 0,76]	0,88 [0,74 – 0,96]	0,80 [0,70 – 0,88]	0,82 [0,64 – 0,94]	0,71 [0,57 – 0,83]
SD1/SD2	0,46 [0,30 – 0,62]	0,76 [0,61 – 0,88]	0,58 [0,46 – 0,68]	0,64 [0,44 – 0,81]	0,61 [0,46 – 0,74]
ApEn	0,35 [0,21 – 0,52]	0,86 [0,72 – 0,94]	0,56 [0,44 – 0,67]	0,70 [0,45 – 0,88]	0,59 [0,46 – 0,71]

SEN: sensibilidade; ESP: especificidade; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; SDNN: desvio padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo, expresso em ms; RMSSD: raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, em um intervalo de tempo, expresso em ms; PNN50: porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50 ms; TINN: interpolação triangular dos intervalos RR; RRTri: índice triangular; LF: componente de baixa frequência; HF: componente de alta frequência; nu: unidade normalizada; SD1: desvio padrão da variabilidade instantânea batimento a batimento; SD2: desvio padrão da variabilidade a longo prazo; ApEn: entropia aproximada.

Tabela 4 – Sensibilidade, Especificidade, Curva ROC e ponto de corte para os índices de variabilidade da frequência cardíaca com curva ROC > 0,65

Índices	SEN	ESP	ROC	Ponto de Corte
RMSSD	0,66 [0,49 – 0,80]	0,81 [0,66 – 0,91]	0,79 [0,69 – 0,87]	37,00
SDNN	0,57 [0,40 – 0,73]	0,88 [0,74 – 0,96]	0,80 [0,70 – 0,88]	41,90
PNN50	0,71 [0,55-0,85]	0,72 [0,56-0,84]	0,77 [0,66-0,85]	18,50
LF (ms ²)	0,79 [0,63 – 0,90]	0,69 [0,53 – 0,82]	0,75 [0,64 – 0,84]	711,00
HF (ms ²)	0,82 [0,66 – 0,92]	0,55 [0,39 – 0,70]	0,74 [0,63 – 0,83]	826,00
RRTri	0,69 [0,52 – 0,83]	0,76 [0,61 – 0,88]	0,76 [0,65 – 0,85]	12,66
SD1	0,66 [0,49 – 0,80]	0,79 [0,64 – 0,90]	0,78 [0,68 – 0,87]	26,20
SD2	0,61 [0,44 – 0,76]	0,88 [0,74 – 0,96]	0,80 [0,70 – 0,88]	55,60

SEN: sensibilidade; ESP: especificidade; RMSSD: raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, em um intervalo de tempo, expresso em ms; SDNN: desvio padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo, expresso em ms; LF: componente de baixa frequência; HF: componente de alta frequência; RRTri: índice triangular; SD1: desvio padrão da variabilidade instantânea batimento a batimento; SD2: desvio padrão da variabilidade a longo prazo.

Javorka et al.⁹ observaram redução dos índices SDNN, RMSSD, PNN50, LF ms² e HF ms² em 17 indivíduos com DM tipo 1 (22,4 ± 1,0 anos). Jaiswal et al.,¹² em um estudo com mais de 350 jovens com DM tipo 1 (18,8 ± 3,3 anos), observaram que os índices SDNN, RMSSD, HF nu, LF nu e a relação LF/HF eram significativamente menores nesses indivíduos em comparação a indivíduos saudáveis. Porém, em nosso estudo, não foram observadas diferenças entre os grupos quanto às relações SD1/SD2 e LF/HF e os índices LF e HF em unidades normalizadas.

Alterações nos índices de VFC são um indicativo de adaptação anormal e insuficiente do SNA,⁷ condição que aumenta o risco de morte súbita por arritmias cardíacas e está associada à elevação das taxas de mortalidade por outras causas.³³ Tal fato indica que a disfunção autonômica cardíaca em pacientes já em risco, como no DM, pode ser um agente complicador.³⁴

Estudos apontam ainda que alguns índices da VFC possuem boa acurácia diagnóstica em determinadas populações.¹⁵⁻¹⁷ Em nosso estudo, observamos que os índices RMSSD, SDNN, PNN50, LF ms², HF ms², RRtri, SD1 e SD2 apresentaram melhor sensibilidade e especificidade para discriminar disfunção autonômica em indivíduos com DM tipo 1 em comparação a indivíduos sem a doença. Os índices que apresentaram melhor poder discriminatório foram também aqueles que apresentaram valores significativamente menores no grupo DM tipo 1 em comparação com o grupo controle.

Esses índices estão relacionados à análise do comportamento parassimpático (RMSSD, PNN50, HF ms² e SD1), simpático (LF ms²) e global do SNA (SDNN, RRtri e SD2),⁷ e sugerem que a discriminação de pacientes com DM tipo 1 pode estar relacionada à redução da modulação autonômica global, simpática e vagal do coração.

Poucos são os estudos que avaliam o poder diagnóstico da VFC em indivíduos com DM tipo 1. Ziegler et al.³⁵ apontaram que o índice HF apresentou maior sensibilidade para detectar disfunção autonômica precoce em diabéticos tipo 1 e tipo 2 já classificados em três estágios de neuropatia autonômica cardíaca. Já Khandoker et al.¹⁵ observaram que em diabéticos tipo 2, a SampEn e que a relação SD1/SD2 obtida pelo *plot*

de Poincaré foram os índices capazes de distinguir melhor os pacientes diabéticos com neuropatia autonômica cardíaca, com sensibilidade de 100% e especificidade de 75%.

Ainda, Takasae et al.³⁶ apontaram que valores de SDANN inferiores a 30 ms geraram melhor sensibilidade (72%) e especificidade (92%) do que valores inferiores a 20ms (sensibilidade de 31% e especificidade de 100%) para detectar disfunção autonômica e eventos cardíacos em diabéticos tipo 2 com neuropatia autonômica cardíaca.

Contudo, esses estudos avaliaram apenas indivíduos com neuropatia autonômica cardíaca instalada,^{35,36} à exceção de Khandoker et al.,¹⁵ que avaliaram todos os indivíduos diabéticos, independente do diagnóstico de neuropatia. Em nosso estudo, a acurácia diagnóstica da VFC foi analisada em ambos os grupos (DM e controle) ao mesmo tempo, com a preocupação de avaliar o poder da ferramenta em discriminar indivíduos com DM tipo 1 de saudáveis a partir da presença de alterações na modulação autonômica cardíaca, fornecendo resultados mais próximos da prática clínica.

Sendo assim, este estudo destaca-se por avaliar a capacidade da VFC em diagnosticar possíveis alterações autonômicas em indivíduos com DM tipo 1, identificando um valor de corte que indique aos profissionais da área da saúde alterações que possam estar associadas à presença precoce de neuropatia autonômica cardíaca. É importante salientar que nenhum dos voluntários avaliados possuía como complicação decorrente do DM tipo 1 a neuropatia autonômica cardíaca. Deste modo, não podemos afirmar que os valores de corte apresentados neste estudo estejam relacionados à neuropatia autonômica cardíaca, como em outros estudos,^{15,35,36} mas sim a uma depressão do SNA possivelmente relacionada ao DM tipo 1,⁸⁻¹⁴ que deve ser investigada e tratada, para prevenir a progressão para neuropatia autonômica cardíaca. Vale ressaltar ainda que a diminuição da VFC é o primeiro sinal de neuropatia autonômica, e é sugerida como um dos testes de diagnóstico em um posicionamento da American Diabetes Association.⁶

A validade de um teste refere-se a sua capacidade em diagnosticar ou prever um evento, e as medidas de sensibilidade e especificidade fornecem a probabilidade de

Artigo Original

que um teste discrimine corretamente um indivíduo doente de um sadio,³⁷ diminuindo a chance de diagnóstico errôneo. Em nosso estudo, dos 14 índices testados, 8 apresentaram melhor sensibilidade e especificidade para discriminar indivíduos com DM tipo 1 daqueles sem a doença e seu uso no diagnóstico e manutenção da saúde dos pacientes diabéticos pode ser incentivado.

A análise da VFC é rápida de ser executada, segura, não invasiva e financeiramente acessível, o que possibilita um acompanhamento clínico da condição do SNA. Tal fato é fundamental para reduzir e intervir em possíveis complicações e minimizar eventos cardiovasculares,³³ morte súbita³⁸ e perda da qualidade de vida³⁹ a que essa população está sujeita.

Como limitação do estudo, podemos apontar o seu caráter transversal, que nos impossibilitou de acompanhar o comportamento autonômico por um período maior para saber se as alterações observadas estavam no seu estágio inicial ou não. Ainda, o tempo de diagnóstico foi diferente entre os diabéticos e esses indivíduos apresentaram maior média do IMC e % gordura em comparação ao grupo controle, o que pode ter influenciado os resultados. Estudos longitudinais com essa população com o objetivo de identificar se os índices aqui descritos com melhor poder discriminatório mantêm-se ao longo do tempo como um bom indicador prognóstico são perspectivas de estudos futuros.

Conclusão

Os resultados permitem concluir que indivíduos com DM Tipo 1 apresentam alterações autonômicas caracterizadas por

redução tanto da atividade simpática quanto parassimpática e na variabilidade global e que os índices SDNN, RMSSD, PNN50, RRtri, LF ms², HF ms², SD1 e SD2 apresentaram melhor acurácia diagnóstica para discriminar indivíduos com DM Tipo 1.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise e interpretação dos dados, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Silva AKF, Christofaro DGD, Bernardo AFB, Vanderlei FM, Vanderlei LCM; Obtenção de dados: Silva AKF, Bernardo AFB; Análise estatística: Silva AKF, Christofaro DGD, Vanderlei LCM; Obtenção de financiamento: Silva AKF, Vanderlei LCM.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela FAPESP (número do processo: 2013 / 19055-0).

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de Dissertação de Mestrado de Anne Kastelianne França da Silva pela Universidade Estadual Paulista – UNESP.

Referências

1. World Health Organization. (WHO). Department of Noncommunicable Disease Surveillance. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Geneva; 1999.
2. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diabetes Mellitus: 2013-2014. São Paulo: AC Farmacêutica; 2014.
3. Fradkin JE, Rodgers GP. Diabetes research: a perspective from the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. *Diabetes*. 2013;62(2):320-6.
4. Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes fact sheet: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States, 2011. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2011.
5. Malpas SC, Maling TJ. Heart-rate variability and cardiac autonomic function in diabetes. *Diabetes*. 1990;39(10):1177-81.
6. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al; American Diabetes Association. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005;28(4):956-62.
7. Vanderlei LC, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD, Godoy MF. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2009;24(2):205-17.
8. Guzik P, Piskorski J, Contreras P, Migliaro ER. Asymmetrical properties of heart rate variability in type 1 diabetes. *Clin Auton Res*. 2010;20(4):255-7.
9. Javorka M, Javorková J, Tonhajzerová I, Calkovská A, Javorka K. Heart rate variability in young patients with diabetes mellitus and healthy subjects explored by Poincaré and sequence plots. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2005;25(2):119-27.
10. Chessa M, Butera G, Lanza GA, Bossone E, Delogu A, De Rosa G, et al. Role of heart rate variability in the early diagnosis of diabetic autonomic neuropathy in children. *Herz*. 2002;27(8):785-90.
11. Kardelen F, Akçurur G, Ertuğ H, Akçurur S, Bircan I. Heart rate variability and circadian variations in type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2006;7(1):45-50.
12. Jaiswal M, Urbina EM, Wadwa RP, Talton JW, D'Agostino RB Jr, Hamman RF, et al. Reduced heart rate variability among youth with type 1 diabetes: the Search CVD study. *Diabetes Care*. 2013;36(1):157-62.
13. Javorka M, Trunkvalterova Z, Tonhajzerova I, Javorkova J, Javorka K, Baumert M. Short-term heart rate complexity is reduced in patients with type 1 diabetes mellitus. *Clin Neurophysiol*. 2008;119(5):1071-81.
14. Javorka M, Trunkvalterova Z, Tonhajzerova I, Lazarova J, Javorkova J, Javorka K. Recurrences in heart rate dynamics are changed in patients with diabetes mellitus. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2008;28(5):326-31.
15. Khandoker AH, Jelinek HF, Palaniswami M. Identifying diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy by heart rate complexity analysis. *Biomed Eng Online*. 2009;8:3.
16. Corrêa PR, Catai AM, Takakura IT, Machado MN, Godoy MF. [Heart rate variability and pulmonary infections after myocardial revascularization]. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(4):448-56.
17. Pivatelli FC, Santos MA, Fernandes GB, Gatti M, Abreu LC, Valenti VE, et al. Sensitivity, specificity and predictive values of linear and nonlinear indices of heart rate variability in stable angina patients. *Int Arch Med*. 2012;5(1):31.

18. Souza NM, Pastre CM, Silva AK, Bernardo AF, Vanderlei FM, Bonora TN, et al. Geometric indexes of heart rate of variability identifies autonomic alterations in young patients with type 1 diabetes mellitus. *Curr Res Cardiol.* 2016;3(2):38-42.
19. Godoy M, Tanakamura I, Correa P. Relevância da análise do comportamento dinâmico não-linear (Teoria do Caos) como elemento prognóstico de morbidade e mortalidade em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica. *Arq Ciênc Saúde.* 2005;12(4):167-71.
20. Ewing DJ, Neilson JM, Shapiro CM, Stewart JA, Reid W. Twenty four hour heart rate variability: effects of posture, sleep, and time of day in healthy controls and comparison with bedside tests of autonomic function in diabetic patients. *Br Heart J.* 1991;65(5):239-44.
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. Associação Brasileira para o estudo da obesidade e da síndrome metabólica. Diretrizes Brasileiras de Obesidade. 3ª ed. São Paulo: ABESO; 2009/2010.
23. World Health Organization (WHO). Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation. Geneva; 2011.
24. Lukaski HC. Methods for the assessment of human body composition: traditional and new. *Am J Clin Nutr.* 1987;46(4):537-56.
25. Matsudo S, Timoteo A, Matsudo V, Andrade D, Andrade E, Oliveira LC, et al. Questionário internacional de atividade física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Rev Bras Ativ Fís Saúde.* 2001;6(2):5-18.
26. Gamelin F, Berthoin S, Bosquet L. Validity of the Polar S810 Heart Rate Monitor to Measure R-R Intervals at Rest. *Med Sci Sports Exerc.* 2006;38(5):887-93.
27. Vanderlei LC, Silva RA, Pastre CM, Azevedo FM, Godoy MF. Comparison of the Polar S810i monitor and the ECG for the analysis of heart rate variability in the time and frequency domains. *Braz J Med Biol Res.* 2008;41(10):854-9.
28. Kiviniemi AM, Hautala AJ, Kinnunen H, Tulppo MP. Endurance training guided individually by daily heart rate variability measurements. *Eur J Appl Physiol.* 2007;101(6):743-51.
29. Vanderlei L, Pastre C, Freitas Jr IF, Godoy M. Geometric indexes of heart rate variability in obese and eutrophic children. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(1):35-40.
30. Pincus S. Approximate entropy (ApEn) as a complexity measure. *Chaos.* 1995;5(1):110-7.
31. Niskanen JP, Tarvainen MP, Ranta-Aho PO, Karjalainen PA. Software for advanced HRV analysis. *Comput Methods Programs Biomed.* 2004;76(1):73-81.
32. Javorka M, Javorkova J, Tonhajzerova I, Javorka K. Parasympathetic versus sympathetic control of the cardiovascular system in young patients with type 1 diabetes Mellitus. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2005;25(5):270-4.
33. Schmid H. Cardiovascular impact of the autonomic neuropathy of diabetes mellitus. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007;51(2):232-43.
34. Schroeder EB, Chambless LE, Liao D, Prineas RJ, Evans GW, Rosamond WD, et al; Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Diabetes, glucose, insulin, and heart rate variability: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetes Care.* 2005;28(3):668-74.
35. Ziegler D, Laude D, Akila F, Elghozi JL. Time- and frequency-domain estimation of early diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Clin Auton Res.* 2001;11(6):369-76.
36. Takase B, Kurita A, Noritake M, Uehata A, Maruyama T, Nagayoshi H, et al. Heart rate variability in patients with diabetes mellitus, ischemic heart disease, and congestive heart failure. *J Electrocardiol.* 1992;25(2):79-88.
37. Martinez EZ, Louzada-Neto F, Pereira BB. A curva ROC para testes diagnósticos. *Cad Saúde Colet.* 2003;11(1):7-31.
38. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation.* 2007;115(3):387-97.
39. Zochodne DW. Diabetes mellitus and the peripheral nervous system: manifestations and mechanisms. *Muscle Nerve.* 2007;36(2):144-66.

Avaliação Genética, Estudo Familiar e Exercício

Genetic Evaluation, Familial Screening and Exercise

Ricardo Stein,^{1,2,3,4} Juan Pablo Trujillo,^{5,6} Anderson Donelli da Silveira,^{1,4} Arsonval Lamounier Júnior,^{5,6} Lorenzo Monserrat Iglesias^{5,6}

Programa de Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul¹; Grupo de Pesquisa em Cardiologia do Exercício do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CardioEx);² Serviço de Fisiatria e Reabilitação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Universidade Federal do Rio Grande do Sul;³ Vitta Centro de Bem Estar Físico,⁴ Porto Alegre, RS - Brasil; Health in Code,⁵ La Coruña - Spain; Grupo de Investigación Cardiovascular de La Universidad de La Coruña,⁶ La Coruña - Spain

* Ricardo Stein e Juan Pablo Trujillo contribuíram de forma idêntica e são primeiros autores do manuscrito.

Introdução

A prática de atividade física regular é benéfica para pessoas de todas as idades, gêneros e etnias.¹ Se, por um lado, a prática do exercício moderado é considerada uma atividade saudável e favorável ao sistema cardiovascular, por outro, o exercício de alta intensidade por longo período de tempo pode aumentar o risco de morte súbita (MS).² Mesmo considerando que um número imenso de pessoas faça exercício diariamente, a MS nesse cenário é considerada uma entidade rara. No entanto, a sua prevenção pode ser difícil e a mesma é de grande repercussão, principalmente quando incide em jovens praticantes de exercício recreativo ou em atletas. Do ponto de vista epidemiológico, a MS de origem cardíaca afeta entre 200 e 400 mil indivíduos nos Estados Unidos (EUA) anualmente.³ No âmbito dos esportes, estima-se que em torno de 200 atletas ao ano apresentem um evento fatal.⁴ Na Espanha, o registro nacional de MS em atletas descreveu 180 casos de 1995 até 2007, sugerindo uma incidência de 15 a 20 casos por ano.⁵

Em atletas, a avaliação pré-participação (APP) está indicada, podendo ser eficaz para a prevenção de MS cardíaca nesse contexto.⁶ Contudo, esse tipo de rastreamento apresenta grande variabilidade entre diferentes países e entidades que o realizam. No tocante à avaliação genética, essa se encontra relegada somente a casos específicos no contexto dos esportes. Nessa revisão descreveremos aspectos básicos da avaliação genética, assim como as indicações da análise molecular e sua correta interpretação clínica, tanto para esportistas recreativos ou amadores, quanto para os atletas de alto rendimento.

Morte súbita no atleta: Que doenças podem estar envolvidas?

Uma das principais preocupações nas diferentes atividades esportivas é poder estabelecer o risco de MS para cada

indivíduo e se essa atividade poderia incrementar o risco. É possível que exista uma relação entre o tipo de esporte praticado e a causa da MS, aspecto que deve ser levado em conta no momento do rastreamento e da prevenção. Dados recentes estimam que entre atletas jovens norte-americanos (<35 anos), a incidência de MS estaria entre 1 e 3 por 100.000.⁷ Já em atletas com mais de 35 anos, esse valor pode ser maior, tendo em vista que o risco de MS por cardiopatia isquêmica aumenta progressivamente com a idade.

Ainda são poucos os estudos observacionais disponíveis, a maioria realizada em países como EUA, Itália, Espanha e Dinamarca.^{5,8,9} Essas investigações coincidem na identificação das diferentes causas de MS em atletas com menos e mais de 35 anos de idade. As mais frequentes nas faixas etárias mais jovens são as miocardiopatias, canalopatias e anomalias das artérias coronárias. Já no grupo de maior idade, a principal causa é a doença arterial coronária (DAC), a qual contribui para mais da metade dos casos de MS nesse cenário.¹⁰ Na Espanha, segundo o *Registro Nacional de MS em Deportistas*,⁵ as principais causas seriam: não identificada (27%), miocardiopatia arritmogênica do ventrículo direito (MAVD, 14%), miocardiopatia hipertrófica (MCH, 12%), hipertrofia do ventrículo esquerdo idiopática (8%), anomalias coronárias (10%), estenose aórtica (6%) e miocardite (4%). Infelizmente, não dispomos de dados da epidemiologia da MS em atletas no Brasil.

Dessa forma, para atletas jovens, o *screening* deve focar em identificar doenças cardíacas herdadas como as canalopatias e as miocardiopatias. Por outro lado, nos indivíduos de maior idade, assim como na população em geral, a avaliação deve enfocar o diagnóstico de DAC.¹¹

Avaliação Genética Clínica no Esportista

De acordo com diferentes consensos e opiniões de especialistas, a avaliação genética não é indicada como um processo de rotina para os atletas. Se ainda estamos discutindo se o eletrocardiograma é indicado ou não como um teste de rotina na APP, é lógico entender que a realização de um estudo genético deva ser sempre muito bem embasada no atleta.

Existem duas ocasiões nas quais a avaliação genética está especialmente indicada. São elas:

a) frente a uma história familiar positiva de doença cardíaca hereditária (miocardiopatias, canalopatias, doenças da aorta) ou suspeita da mesma (presença de episódios de síncope, arritmias, parada cardíaca/MS). Nesses casos, é importante destacar que o estudo genético deve ser feito primeiramente no indivíduo ou

Palavras-chave

Genética; Genótipo; Exercício; Hereditariedade; Medicina Esportiva; Morte Súbita Cardíaca.

Correspondência: Ricardo Stein •

HCPA - UFRGS. João Caetano, 20/402, Petrópolis. CEP 90470-260, Porto Alegre, RS - Brasil.

E-mail: rstein@cardiol.br

Artigo recebido em 06/11/2016; revisado em 17/11/2016; aceito em 17/11/2016.

DOI: 10.5935/abc.20170015

em um dos familiares afetados. Uma vez detectada a mutação causal da doença, aí sim os demais membros da família, incluindo o esportista, deverão ser estudados;

b) quando o atleta tem um fenótipo que indica fortemente a presença de uma doença hereditária (sinais, sintomas e/ou testes sugestivos de doença específica ou compatíveis com a mesma).¹²

A avaliação genético-clínica sempre deve ser o primeiro passo antes da realização de um estudo genético *per se*. Essa investigação deve incluir uma anamnese minuciosa dos antecedentes familiares, assim como um exame físico completo. A história familiar deve incluir aspectos como idade do início dos sintomas, atividades desencadeantes dos mesmos, doença diagnosticada, grau de parentesco e número de familiares afetados. Nesse particular, realizar uma árvore genealógica ou *pedigree* da família (Figura 1) permitirá detalhar os antecedentes familiares, sempre devendo seguir a investigação pelo lado da família afetado. No caso da ausência de suspeitas nos familiares de primeiro grau, deve-se ampliar o estudo para mais uma geração, isso se houver grande suspeita de cardiopatia herdada.

Por esse motivo, é importante que o clínico/cardiologista que realizar as avaliações deva estar consciente dos sinais e sintomas desse grupo de doenças, podendo assim referenciar oportunamente casos suspeitos aos especialistas em cardiopatias familiares e/ou genética cardiovascular. O atraso no encaminhamento diagnóstico não é desejado e o exercício físico deve ser evitado nesse período. Por último, devemos ter em mente que a avaliação não deve ser restrita somente ao indivíduo com o diagnóstico, mas a toda a sua família.

Doenças cardiovasculares de causa genética

As doenças cardiovasculares hereditárias, incluindo as miocardiopatias (hipertrofica, dilatada, arritmogênica, restritiva e não compactada), as canalopatias [síndrome do QT longo (SQTL),

síndrome de Brugada (SBr) e taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC)] e as doenças da aorta (síndromes de Marfan, Loeys-Dietz), são um grupo de entidades com grande heterogeneidade clínica e genética. Estudos moleculares realizados em diferentes populações demonstraram associação de cada uma dessas condições a centenas de mutações patogênicas diferentes.¹² Nesse contexto, existem mutações em diferentes genes associadas a um mesmo fenótipo. Em alguns casos, os genes cumprem funções similares ou transcrevem proteínas que fazem parte de uma mesma estrutura ou via funcional (proteínas sarcoméricas, junções desmossomais, canais iônicos). Em outros casos, a presença de uma só mutação pode ser causa suficiente para o desenvolvimento da doença. Cabe salientar que a variabilidade clínica das doenças também pode ser explicada por fatores epigenéticos e/ou pela interação com o ambiente. Por fim, enfatizamos que, com o desenvolvimento de novas tecnologias de sequenciamento genético (NGS, *next generation sequencing*), permitindo a análise completa e em paralelo de diferentes genes, é possível identificar a variante ou variantes genéticas causais de uma doença de forma mais rápida e menos onerosa.¹³

Miocardiopatias, genética e esporte

A Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC, em Inglês) define as miocardiopatias como doenças nos quais o miocárdio é estrutural e funcionalmente anormal, na ausência de coronariopatia, hipertensão, doença valvular ou congênita, que possam explicar essas alterações. Dentre essas condições estão a MCH, a miocardiopatia dilatada (MCD), a MAVD e as miocardiopatias restritiva e não compactada (MCNC). Essas doenças, exceto a MAVD, compartilham mutações genéticas sarcoméricas. Por exemplo, diferentes mutações patogênicas em genes sarcoméricos, tais como MYH7 ou MYBPC3, podem estar associadas a várias miocardiopatias (Figura 2). Além disso, uma

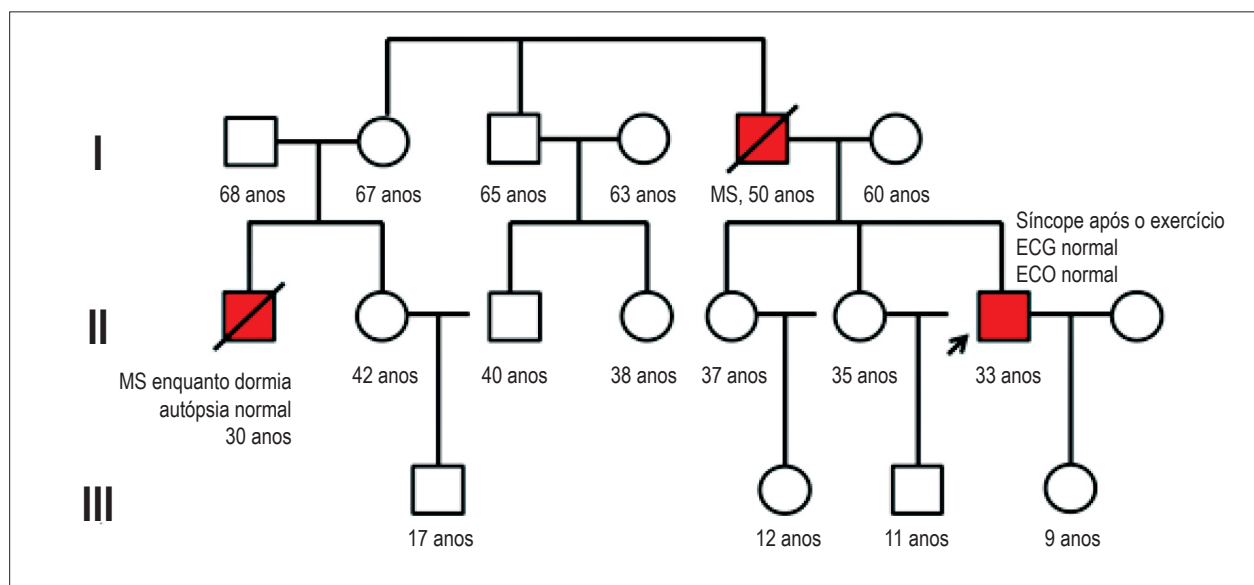


Figura 1 – Heredograma de uma família com suspeita clínica de uma canalopatia. Quadrado - homem, círculo - mulher, barra oblíqua - falecido, seta - caso índice, círculo ou quadrado vermelho - indivíduo afetado; MS: morte súbita.

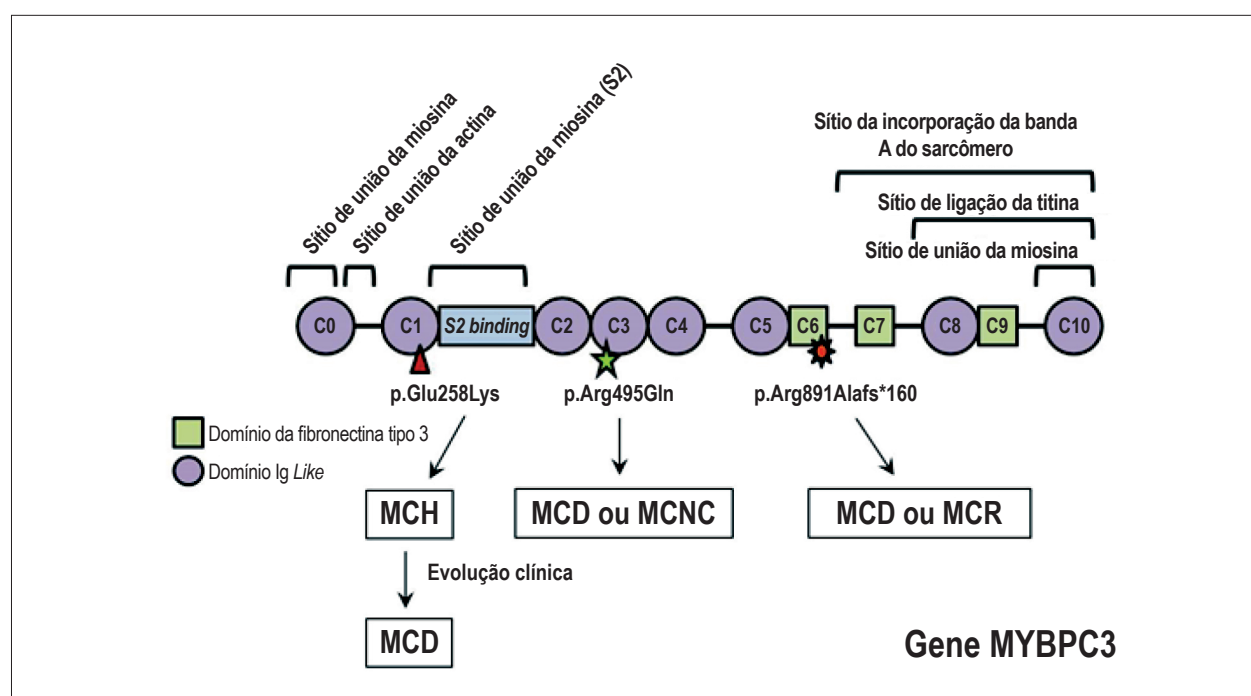


Figura 2 – Correlação clínico-molecular de três mutações patogênicas no gene MYBPC3. Uma mesma mutação pode estar associada a diferentes miocardiopatias. MCH: miocardiopatia hipertrófica; MCD: miocardiopatia dilatada; MCNC: miocardiopatia não compactada; MCR: miocardiopatia restritiva.

mesma mutação pode ser expressa com um fenótipo diferente em pacientes diferentes (até mesmo na mesma família).

É possível que os genes não sarcoméricos também possam produzir fenocópias. Esse é o caso do gene GLA, cuja mutação é causadora da Doença de Fabry, podendo estar associada com o desenvolvimento de MCH (aproximadamente 0,5-1% de casos de MCH são explicados por mutações nesse gene).

A MCH é uma doença genética com herança autossômica dominante. É relativamente comum, com uma prevalência de 1:500 indivíduos na população geral. De acordo com dados americanos, essa doença é a causa mais frequente de MS em indivíduos jovens aparentemente saudáveis, em particular atletas.⁴ A MS em muitos casos pode ocorrer durante ou logo após o exercício (aproximadamente 40% dos casos). No entanto, apesar do potencial catastrófico, a taxa de mortalidade anual em todos os pacientes com MCH é inferior a 1%.¹⁴ É descrito um grande número de mutações em genes diferentes associados à MCH. Até o momento, centenas de mutações em cerca de 20 genes sarcoméricos relacionadas com a doença foram identificadas (MYBPC3, MYH7, TNNC1, TNNT2 e TNNI3 estão entre os genes mais frequentes). Além disso, também foram relatadas fenocópias da MCH derivadas de patologias causadas por mutações associadas ao metabolismo do glicogênio (PRKAG2, LAMP2) em doenças de armazenamento (GAA, GLA) e em genes mitocondriais.

A MAVD caracteriza-se pela substituição do tecido do miocárdio do ventrículo por tecido fibroso e adiposo, o que tem sido associado a arritmias ventriculares. O diagnóstico clínico é muitas vezes complicado e pode exigir uma extensa pesquisa para confirmação. Do ponto de vista epidemiológico

parece ser uma doença com uma prevalência de 1 em 2.000 a 1 em 5.000 indivíduos.¹⁵ Apresenta um padrão de herança autossômico dominante na grande maioria dos casos. Entretanto, em alguns casos, como na doença de Naxos, que é causada por mutações patogênicas no gene da JUP (placoglobina), essa herança é autossômica recessiva. A MAVD tem sido associada com mutações em genes desmossômicos (DSC2, DSG2, DSP, JUP, PKP2) e não desmossômicos (LMNA, CNLF, TMEM43 e PLN). Nessa doença, verificou-se que o exercício regular e de alta intensidade (esporte competitivo) tem sido associado à progressão acelerada e agravamento em modelos animais e em seres humanos.^{16,17} O esporte competitivo aumenta o risco de MS em cinco vezes em adolescentes e adultos jovens com essa entidade.¹⁰

Canalopatias, genética e esporte

As canalopatias são um grupo de doenças que compartilham características comuns como a heterogeneidade genética e clínica. São explicadas na sua maioria por alterações nos genes que codificam os canais iônicos miocárdicos. Entre as canalopatias, encontram-se a síndrome do QT Curto, SQT, SBr e TVPC.

Na SQT foram identificados três subtipos mais frequentes dentre os diversos possíveis.¹⁸ Na SQT tipo 1, os pacientes podem apresentar eventos cardíacos em situações adrenérgicas (em termos de esporte, a natação é o exemplo clássico). É por isso que as diretrizes europeias e norte-americanas recomendam restringir esportes competitivos na água para esses indivíduos. Mutações do gene KCNQ1 (canal de potássio retificador lento, Kv7.1) têm sido associadas com o desenvolvimento da síndrome.

No subtipo 2 da SQTL, os pacientes podem apresentar eventos cardíacos devido a estímulos auditivos (rádio ou telefone tocando), e uma susceptibilidade maior em mulheres durante o período pós-parto (choro do recém-nascido). Mutações do gene *KCNH2* (canal de potássio retificador rápido, Kv11.1) têm sido associadas com o desenvolvimento dessa doença. Menos prevalente do que os outros dois, a SQTL tipo 3 tem um substrato parassimpático. Nesse subtipo, os pacientes podem apresentar eventos cardíacos durante os períodos de descanso ou sono. As mutações no gene *SCN5A* (gene do canal de sódio, Nav1.5) têm sido associadas com o desenvolvimento dessa síndrome, assim como à SBr.

Os eventos arritmicos associados com a SBr geralmente ocorrem durante episódios de febre, uso de alguns medicamentos, no sono ou após o exercício.¹⁹ É possível que a atividade física tenha um efeito pró-arritmico, seja associado à hipertermia ou à retirada simpática e/ou tônus vagal aumentado em atletas no período pós-esforço. No entanto, essa associação ainda é incerta e as recomendações das diretrizes americanas não mencionam restrições esportivas nesses pacientes.

Finalmente, a TVPC é uma doença associada a alterações na liberação de cálcio intracelular do retículo sarcoplasmático. Muitas vezes é expressa durante as primeiras décadas de vida, manifestando-se por síncope ou MS associada ao exercício e/ou situações de estresse. Por tal motivo, diretrizes internacionais recomendam restrições rígidas ao esporte nesses casos.²⁰ Pacientes com TVPC podem apresentar mutações nos genes *RYR2* (principal deles), *CASQ2* e *KCNJ2*.

Doenças hereditárias da aorta, genética e esporte

Este grupo de doenças inclui um conjunto de distúrbios hereditários do tecido conjuntivo que predispõe a dilatações e aneurismas da aorta (AA) e/ou dissecção (DA), com risco aumentado de MS durante a atividade física. Entre essas doenças estão síndromes genéticas raras (Marfan, Loeys-Dietz e Ehlers-Danlos tipo vascular) e apresentações não síndrômicas, como a doença aneurismática da aorta torácica familiar.

Ao se realizar a APP em pacientes com doenças da aorta classificadas como síndrômicas, deve-se estar atento à variabilidade ou à sobreposição fenotípica dessas doenças. A identificação de sinais clínicos em um indivíduo que a princípio teria um fenótipo normal pode contribuir para o diagnóstico diferencial,²¹ dentre os quais destacamos: *habitus marfanoide*, cifose/escoliose, alterações na elasticidade da pele e/ou articulações, ectopia *lenticis* e dismorfismos crânio-faciais. Em um relato de caso, a detecção de AA abdominal em um atleta de elite do basquetebol americano foi realizada após diagnóstico tardio de Marfan.²² Em outro caso, a MS por DA incidiu em um halterofilista diagnosticado apenas após autópsia, tendo sido sugerido diagnóstico de uma “fibrilopatia não-marfan”. A saber, seu ecocardiograma era normal, mas sua mãe havia falecido em idade jovem, também por DA.²³ Outros autores²⁴ relataram uma família com três gerações afetadas (Marfan). O diagnóstico foi realizado somente após quadro de DA em um halterofilista de 30 anos. Nesse caso, tanto o pai quanto o irmão haviam falecido a caminho do hospital após perderem subitamente a consciência durante treinamento com peso (em diferentes ocasiões).

A sobreposição fenotípica pode ocorrer nessas doenças, como se observa entre as síndromes de Loeys-Dietz e a de Marfan. A diferenciação é importante para estabelecer o prognóstico e a regularidade do seguimento clínico-cardiológico. Em pacientes com Marfan, é essencial proceder a uma vigilância do diâmetro da aorta em relação à superfície corporal,²⁵ da rigidez arterial, assim como da função ventricular.²⁶ Por sua vez, em afetados com Loeys-Dietz, uma avaliação sistemática de aneurismas em múltiplas artérias se faz necessária. Referenciar ao especialista em genética médica ou a um centro especializado colabora no manejo desses pacientes.²⁵ O exame genético tem valor na definição de casos *borderline* ou duvidosos (que não cumprem critérios para diagnóstico clínico dessa síndrome), além de auxiliar no diagnóstico diferencial entre as aortopatias.²⁷

A DA ou ruptura aneurismática na síndrome de Marfan ou em outras aortopatias pode ser causa de MS no atleta. O aumento na pressão sanguínea aórtica e do estresse durante o exercício, no contexto de uma predisposição genética, pode acelerar a formação do aneurisma e servir como um gatilho para uma dissecção/ruptura da aorta ou de outras artérias. Com base em uma coorte de indivíduos admitidos com DA em unidade de emergência, foi evidenciado que os síndrômicos apresentam maior risco de recorrência e de morte em relação àqueles não síndrômicos.²⁸ As diretrizes recomendam que os atletas em geral que apresentem aumento no diâmetro da aorta (> 40 mm em adultos) podem participar somente de esportes de baixa intensidade dinâmica e estática (classe IA).²⁹ Um estudo acompanhou uma coorte de 732 indivíduos com Marfan, todos em tratamento farmacológico, por 6 anos. O risco de eventos aórticos e de MS permaneceu baixo naqueles pacientes com diâmetro da aorta entre 35 e 49 mm. No entanto, um diâmetro de 50 mm foi descrito como ponto de corte para indicação de cirurgia profilática.³⁰ Por fim, condutas baseadas no diâmetro da aorta têm sido propostas, não apenas na síndrome de Marfan, mas também em outras aortopatias, como a doença aneurismática da aorta torácica familiar e a síndrome de Ehlers-Danlos.³¹

Utilidade e limitações do estudo genético nas cardiopatias hereditárias

Atualmente, com o advento das técnicas de sequenciamento de nova geração, doenças com uma elevada heterogeneidade clínica e genética podem ser estudadas com maior rapidez e precisão. Tal tecnologia oferece a possibilidade de projetar painéis que captam os genes envolvidos com cada grupo dessas doenças (painéis genéticos específicos para miocardiopatias, canalopatias ou doenças da aorta). Além disso, painéis ampliados voltados para o estudo de MS com doença cardíaca estrutural ou não estrutural, entre outros, também são de utilidade nesse contexto.¹³

Em geral, quando se tem um quadro clínico evidente que gere a suspeita de uma doença em particular, o estudo genético diagnóstico terá maior probabilidade de confirmá-lo (alta probabilidade pré-teste). Em relação ao desempenho dos testes genéticos nas miocardiopatias primárias, utilizando-se um painel bem desenhado, é factível se identificar mutações em até 70% dos casos de MCH, por exemplo. Demais genes associados e a probabilidade pré-teste de sua identificação nas miocardiopatias, canalopatias e doenças da aorta estão descritos nas Tabelas 1, 2 e 3.

Tabela 1 – Genes frequentemente associados com o desenvolvimento das diferentes miocardiopatias

Miocardiopatia	Gene (símbolo)	Probabilidade Pré-teste
MCH	MYBPC3, MYH7, TNNC1, TNNT2, TNNT3, TPM1, ACTC1, MYL2, MYL3, PRKAG2, LAMP2, GLA, GAA, TTR, PTPN11.	70%
MCD	TTN, ACTC1, BAG3, DES, DMD, DSP, FLNC, LMNA, MYBPC3, MYH7, PKP2, PLN, RBM20, TAZ, TNNC1, TNNT2, TNNT3, TPM1.	40 - 50%
MAVD	DSC2, DSG2, DSP, JUP, PKP2, LMNA, FLNC, TMEM43, PLN.	50 - 65%
MCNC	MYBPC3, MYH7, ACTC1, TAZ, LDB3.	40 - 50%

MCH: Miocardiopatia Hipertrófica; MCD: Miocardiopatia Dilatada; MAVD: Miocardiopatia Arritmogênica; MCNC: Miocardiopatia Não Compactada.

Tabela 2 – Genes frequentemente associados com o desenvolvimento das diferentes canalopatias

Canalopatia	Gene (símbolo)	Probabilidade Pré-teste
SQTL	KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNJ2, KCNE1, KCNE2, CACNA1C.	70%
SQTC	KCNH2, KCNQ1, KCNJ2	Desconhecido
SBr	SCN5A, SCN10A	30%
TVPC	RYR2, CASQ2, KCNJ2	50 - 60%

SQTL: Síndrome do QT Longo; SQTC: Síndrome QT curto; SBr: Síndrome de Brugada; TVPC: Taquicardia Ventricular Polimórfica Catecolaminérgica.

Tabela 3 – Genes frequentemente associados com o desenvolvimento das diferentes doenças da aorta de causa genética

Doenças da aorta de causa genética	Gene (símbolo)	Probabilidade Pré-teste
Síndrome de Marfan	FBN1	~70 - 93%
Síndrome de Loeys-Dietz	TGFBR2, TGFB1, SMAD3, TGFB2, TGFB.	~70 - 95%
Síndrome de Ehlers-Danlos tipo vascular	COL3A1	>95%
Doença de aorta torácica familiar	ACTA2, TGFBR2, TGFB1, MYH11, SMAD3, MYLK, FBN1	~17 - 20%

A interpretação clínica dos resultados dos estudos genéticos

A interpretação adequada dos resultados de um estudo genético é essencial não só para se fazer um diagnóstico correto, mas também para uma recomendação apropriada ao atleta e sua família. A esse respeito, avaliação cuidadosa da patogenicidade de uma variante (Tabela 4)³² é um aspecto chave. Não só devem ser levadas em conta as informações existentes disponíveis até a data nas principais bases de dados e publicações, mas também a análise da informação por uma equipe proficiente, garantindo um resultado confiável.

Por consenso, em caso de dúvida na patogenicidade da mutação (significância clínica incerta), sua utilização não é recomendada para o diagnóstico da doença e não deve ser utilizada para o rastreio da família (sem valor clínico preditivo). Há também casos difíceis de resolver, mesmo tendo-se identificado claramente variantes patogênicas.

Quando um atleta se encontra clinicamente saudável ou não está afetado (fenótipo negativo), mas é portador de uma variante patogênica (genótipo positivo), as diretrizes internacionais são discordantes. Nesse caso, ante um diagnóstico precoce em atletas (genótipo positivo, fenótipo negativo), as diretrizes norte-americanas são muito mais liberais, muitas vezes não desqualificando o atleta para o esporte competitivo. Por outro lado, a diretriz da ESC é bem mais restritiva.³³

O que fazer se o estudo genético é positivo no atleta?

A presença de uma mutação genética em um atleta não significa que esse irá desenvolver a doença, mas representa um aumento da susceptibilidade para desenvolvê-la ou sofrer da mesma. Há casos em que nem todos os portadores de uma mutação desenvolvem a doença (penetrância incompleta). Algumas mutações necessitam de fatores ambientais (esporte, hipertensão) ou genéticos adicionais

Tabela 4 – Significância clínica da variante de acordo com a informação disponível (Modificado de *Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology*)³²

Classificação da variante	Crítérios de classificação	Utilidade Clínica
Patológica	Não identificada na população geral; variante amplamente descrita na literatura, com co-segregação demonstrada e evidência contundente de associação genótipo-fenótipo. Estudos funcionais deletérios.	- Valor clínico preditivo. - Ampla disponibilidade de informação clínica. - Recomendada a inclusão em rastreamento familiar. - Utilidade em PGD.
Muito possivelmente patológica	Não identificada na população geral; co-segregação da variante provável em ao menos uma família, mutação tipo truncamento ou <i>ins/del in frame</i> em genes descritos com associação genótipo-fenótipo que explique a doença do paciente. Estudo funcional deletério.	- Valor clínico preditivo. - Recomendada a inclusão em rastreio familiar. - Limitação em PGD (esclarecimentos sobre expressividade e penetrância incompleta).
Possivelmente patológica	Mutação tipo truncamento ou <i>ins/del in frame</i> ausente ou identificada na população geral com frequência alélica muito baixa (<0,01%); variante intrônica que afeta o <i>splicing</i> . Associação genótipo-fenótipo documentada em ao menos dois indivíduos.	- Não tem valor clínico preditivo. - Permite estudo de co-segregação na família, o que pode auxiliar na definição da patogenidade.
Significado clínico incerto	Variantes com informação contraditória sobre sua patogenidade, não preenche critérios para ser incluída em outra categoria de classificação.	- Não tem valor clínico preditivo. - Permite estudo de co-segregação na família, em contexto de investigação segundo critério do médico assistente.
Possivelmente não patológica ou benigna	A frequência alélica da variante em populações controle é maior que a esperada para a patologia. Ausência de co-segregação. Variante <i>missense</i> em um gene onde somente as mutações radicais são tidas como patológicas. Estudo funcional benigno.	- Não tem valor clínico preditivo. - Não é recomendada a inclusão em estudo familiar.
Não patológica ou benigna	Alta frequência na população controle ou descrita previamente como benigna. Ausência de co-segregação. Estudo funcional benigno.	- Variante benigna. - Não deve ser incluída em estudo familiar.

* PGD: Diagnóstico genético pré-implantacional, na sigla em inglês.

(presença de outras mutações nos mesmos ou em outros genes). Quando o teste genético é positivo no atleta, podemos encontrar várias situações:

- O atleta tem claramente uma doença cardíaca familiar (miocardiopatia, canalopatia ou doença aórtica). A presença de um estudo genético positivo vai permitir confirmar o diagnóstico e ajudar no rastreamento do restante de sua família.

- Há uma suspeita diagnóstica prévia de que o atleta tenha uma doença cardíaca familiar. Um estudo genético positivo pode ajudar a fazer um diagnóstico definitivo e identificar se a mutação é patológica, provavelmente patológica ou possivelmente patológica.

- Não há manifestações clínicas da doença no atleta, mas há uma história de um familiar de primeiro ou segundo grau afetado. A presença de um teste genético positivo no caso-índice de sua família permitirá confirmar ou descartar essa variante nesse atleta.

O que fazer se o estudo genético é negativo no atleta?

A ausência de uma variante genética não significa que o atleta não tenha a doença. Quando o teste genético é negativo no atleta, podemos encontrar várias situações:

- O atleta tem claramente uma cardiopatia familiar. Ante um estudo genético negativo, é provável que outros genes envolvidos ainda não tenham sido descritos. Nesse caso, devemos ter em mente qual é a porcentagem de positividade (rendimento) de estudos genéticos que podem ser feitos atualmente (na presença da doença), que variam de acordo com as diferentes patologias (Tabelas 1, 2 e 3).

- Há uma suspeita diagnóstica prévia de que o atleta tenha uma cardiopatia familiar. Um estudo genético negativo corrobora, nesse caso, a ausência de doença nesse indivíduo, muito embora seja aconselhável realizar seguimento, ao menos anualmente, se há alguma alteração limítrofe em exames diagnósticos anteriores.

- Não há manifestações clínicas da doença no atleta, mas há uma história de um familiar de primeiro ou segundo grau afetado. A presença de um teste genético negativo no caso-índice não permitirá a triagem familiar adequada. Logo, não é possível confirmar ou descartar a predisposição para o desenvolvimento da doença. Nesse caso é aconselhável acompanhamento pelo menos anual, especialmente se houver qualquer alteração limítrofe em testes diagnósticos anteriores.

Conclusão

A implementação de estudos genéticos tornou-se um instrumento de ajuda na confirmação do diagnóstico das diferentes cardiopatias hereditárias. No entanto, os profissionais médicos, incluindo os da medicina esportiva e do exercício, devem ter claras as suas indicações e limitações na prática clínica. Na APP, a anamnese completa (pessoal e familiar) e um exame físico detalhado, além de estudos complementares, devem sempre preceder a aplicação das análises genéticas (Figura 3). Por consenso, o estudo genético não está indicado ao menos como um processo de rotina em atletas. Seu uso está claramente

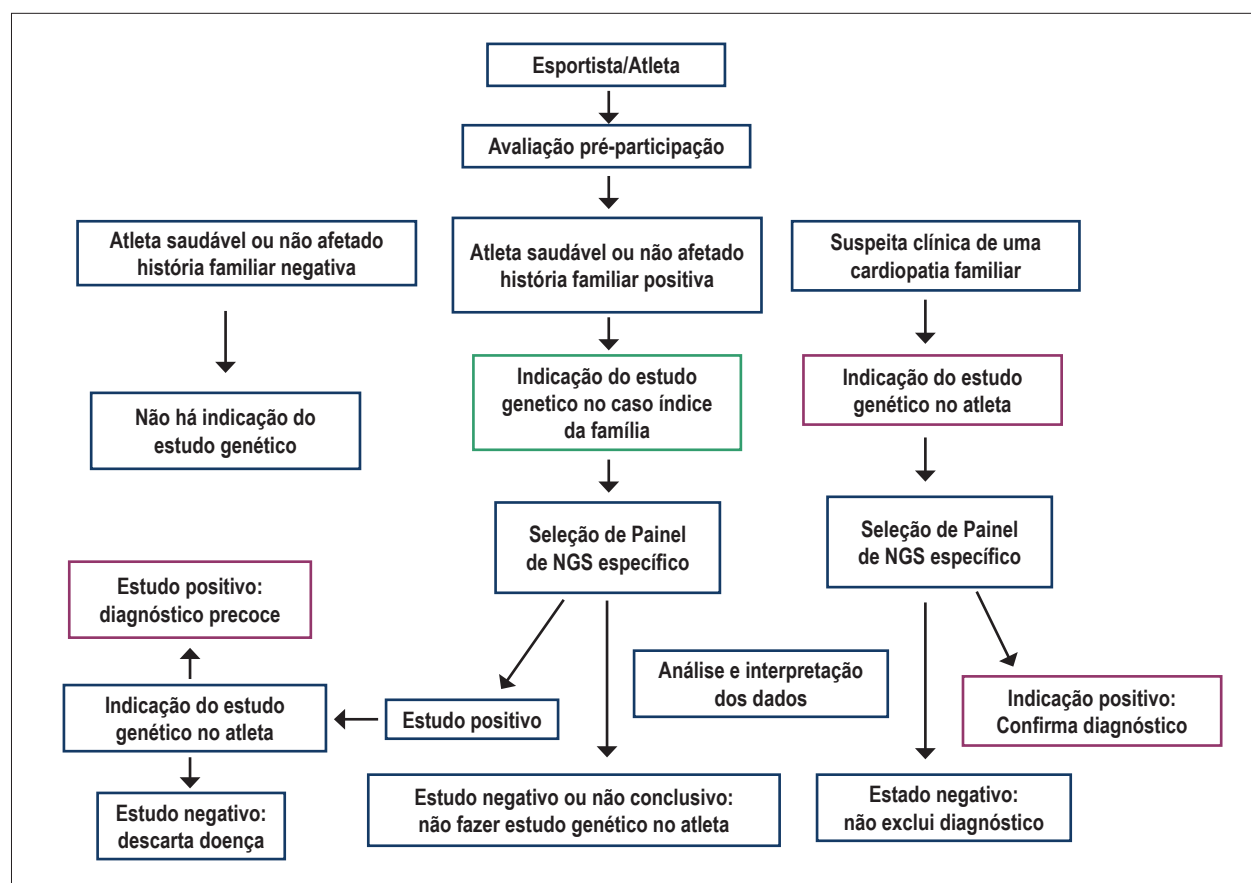


Figura 3 – Possíveis cenários clínicos no contexto de um estudo genético de um atleta.

indicado apenas em dois casos particulares: a) naqueles atletas com diagnóstico suspeito ou definitivo de uma doença familiar; b) naqueles que se encontram saudáveis ou não-afetados, mas com uma história familiar positiva de uma doença herdada, como parte do rastreamento familiar.

No contexto esportivo, é essencial ter em mente que a correta interpretação dos resultados genéticos irá reduzir os falsos positivos e os falsos negativos. Isso pode evitar interpretações e recomendações incorretas, desqualificações inadequadas ou eventos indesejáveis (MS, por exemplo). Esperamos que, no futuro, quando houver mais conhecimento epidemiológico e molecular dessas doenças, uma melhor correlação genótipo/fenótipo através de estudos genéticos esteja disponível. Nesse sentido, é necessário criar e fomentar equipes multidisciplinares dedicadas à gestão e análise de informações, a fim de elaborar programas de prevenção de MS eficazes, tanto em pessoas que praticam o exercício de forma recreativa quanto em atletas amadores e profissionais.

Contribuição dos autores

Redação do manuscrito: Stein R, Trujillo JP, Silveira AD, Lamounier Júnior A. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Stein R, Trujillo JP, Silveira AD, Lamounier Júnior A, Iglesias LM.

Potencial Conflito de Interesse

Os autores relatam haver conflito de interesse, mas este não influenciou na redação do manuscrito.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Anderson Donelli da Silveira pela PPG Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da UFRGS.

Referências

1. Samitz G, Egger M, Zwahlen M. Domains of physical activity and all cause mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *Int J Epidemiol*. 2011;40(5):1382-400.
2. Maron BJ, Haas TS, Murphy CJ, Ahluwalia A, Rutten-Ramos S, et al. Incidence and causes of sudden death in U.S. college athletes. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(16):1636-43.
3. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics - 2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(4):e29-322.
4. 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.
5. Manonelles Marqueta P, Tapia BA, Boraita Pérez A, Luengo Fernández E, Beristaina CP, Suárez Mier MP. La muerte súbita en el deporte: registro en el estado español. *Apunts Med Esport*. 2007;42(153):26-35.
6. Corrado D, Basso C, Pavei A, Michieli P, Schiavon M, Thiene G. Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program. *JAMA*. 2006;296(13):1593-601.
7. Harmon KG, Drezner JA, Wilson MG, Sharma S. Incidence of sudden cardiac death in athletes: a state-of-the-art review. *Heart*. 2014;100(16):1227-34.
8. Solberg EE, Borjesson M, Sharma S, Papadakis M, Wilhelm M, Drezner JA, et al; Sport Cardiology Section of the EACPR of the ESC. Sudden cardiac arrest in sports - need for uniform registration: A Position Paper from the Sport Cardiology Section of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(6):657-67.
9. Risaard B, Winkel BG, Jabbari R, Glinge C, Ingemann-Hansen O, Thomsen JL, et al. Sports-related sudden cardiac death in a competitive and a noncompetitive athlete population aged 12 to 49 years: data from an unselected nationwide study in Denmark. *Heart Rhythm*. 2014;11(10):1673-81.
10. Corrado D, Basso C, Rizzoli G, Schiavon M, Thiene G. Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults? *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(11):1959-63.
11. Borjesson M, Urhausen A, Koudi E, Dugmore D, Sharma S, Halle M, et al. Cardiovascular evaluation of middle-aged/ senior individuals engaged in leisure-time sport activities: position stand from the sections of exercise physiology and sports cardiology of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011;18(3):446-58.
12. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC); Endorsed by: Association for European Pediatric and Congenital Cardiology (AEPCC). On behalf of Authors/Task Force Members. *Eur Heart J*. 2015;36(41):2793-867.
13. Monserrat L, Ortiz-Genga M, Lesende I, Garcia-Giustiniani D, Barriales-Villa R, de Una-Iglesias D, et al. Genetics of Cardiomyopathies: Novel Perspectives with Next Generation Sequencing. *Curr Pharm Des*. 2015;21(4):418-30.
14. Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, Link MS, Lesser JR, Chan RH, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in adulthood associated with low cardiovascular mortality with contemporary management strategies. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(18):1915-28.
15. Smith W; Members of CSANZ Cardiovascular Genetics Working Group. Guidelines for the diagnosis and management of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart Lung Circ*. 2011;20(12):757-60.
16. Cruz FM, Sanz-Rosa D, Roche-Molina M, García-Prieto J, García-Ruiz JM, Pizarro G, et al. Exercise triggers ARVC phenotype in mice expressing a disease-causing mutated version of human plakophilin-2. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(14):1438-50.
17. James CA, Bhonsale A, Tichnell C, Murray B, Russell SD, Tandri H, et al. Exercise increases age-related penetrance and arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated desmosomal mutation carriers. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(14):1290-7.
18. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, Moss AJ, Vincent GM, Napolitano C, et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation*. 2001;103(1):89-95.
19. Sieira J, Conte G, Cicone G, de Asmundis C, Chierchia GB, Baltogiannis G, et al. Clinical characterisation and long-term prognosis of women with Brugada syndrome. *Heart*. 2016;102(6):452-8.
20. Ackerman MJ, Zipes DP, Kovacs RJ, Maron BJ. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: task force 10: the cardiac channelopathies. A scientific statement from the American Heart Association and American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(21):2424-8.
21. Hoffman S. Genetic dissection of Marfan syndrome and related connective tissue disorders: an update 2012. *Mol Syndromol*. 2012;3(2):47-58.
22. Lopes R, Berg-McGraw J. Marfan syndrome in a female collegiate basketball player: a case report. *J Athl Train*. 2000;35(1):91-5.
23. Hogan, CJ. An aortic dissection in a young weightlifter with non-Marfan fibrillinopathy. *Emerg Med J*. 2005;22(4):304-5.
24. Türk UO, Alioğlu E, Nalbantgil S, Nart D. Catastrophic cardiovascular consequences of weight lifting in a family with Marfan syndrome. *Arch Turk Soc Cardiol*. 2008;36(1):32-4.
25. Cassidy SB, Allanson JE. Management of genetic syndromes. 3rd ed. Oxford (UK): Wiley-Blackwell; 2010. p. 495-516.
26. Kasikcioglu E. Aortic elastic properties in athletes with Marfanoid habitus: the need for early and accurate diagnostic methods. *Eur Heart J*. 2005;26(1):100.
27. Robinson PN, Arteaga-Solis E, Baldock C, Colod-Bérout G, Booms P, De Paepe A, et al. The molecular genetics of Marfan syndrome and related disorders. *J Med Genet*. 2006;43(10):769-87.
28. Tsai SH, Lin YY, Hsu CW, Chen YL, Liao MT, Chu SJ. The characteristics of acute aortic dissection among young Chinese patients: a comparison between Marfan syndrome and non-Marfan syndrome patients. *Yonsei Med J*. 2009;50(2):239-44.
29. Braverman AC, Harris KM, Kovacs RJ, Maron BJ; American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee of Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Disease in Young, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Functional Genomics and Translational Biology, and American College of Cardiology. Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities: Task Force 7: Aortic Diseases, Including Marfan Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association and American College of Cardiology. *Circulation*. 2015;132(22):e303-9.
30. Jondeau G, Detaint D, Tubach F, Arnoult F, Milleron O, Raoux F, et al. Aortic event rate in the Marfan population: a cohort study. *Circulation*. 2012;125(2):226-32.
31. Pyeritz RE; American College of Medical Genetics and Genomics. Evaluation of the adolescent or adult with some features of Marfan syndrome. *Genet Med*. 2012;14(1):171-7.
32. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-24.
33. Pelliccia A, Zipes DP, Maron BJ. Bethesda Conference #36 and the European Society of Cardiology Consensus Recommendations Revisited: A Comparison of U.S. and European Criteria for Eligibility and Disqualification of Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(24):1990-6.

Exercício Aeróbico e Coração: Discutindo Doses

Aerobic Exercise and The Heart: Discussing Doses

Claudio Gil Soares de Araújo,^{1,2} Claudia Lucia Barros de Castro,^{1,2} João Felipe Franca,¹ Christina Grüne de Souza e Silva²

Clínica de Medicina do Exercício, CLINIMEX;¹ Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ),², Rio de Janeiro, RJ - Brasil

As recentes empolgantes imagens dos Jogos Olímpicos e Paralímpicos, Rio 2016, ficarão para sempre na mente de cada um de nós. Centenas de recordes mundiais, olímpicos, continentais e nacionais foram conquistados a partir da combinação de disciplina, resiliência, competitividade e superação. Superação em todos os sentidos - fruto de milhares de horas de treinamento, que resultaram em desempenhos aeróbicos excepcionais de atletas com coração poderoso e extremamente saudável.

O tema exercício aeróbico e coração nunca esteve tão em evidência. Sendo assim, na perspectiva de legado olímpico, é muito apropriado abordar a relação entre exercício aeróbico e coração nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia. Mais especificamente, é oportuno discutir a posologia ou a dosagem mais adequada de exercício para adultos no contexto da prevenção primária e secundária das doenças cardiovasculares. Sucintamente, esse ponto-de-vista pretende discutir e delimitar a faixa terapêutica da dose de exercício aeróbico para o coração e propor sugestões sobre como a dose pode ser individualizada em função de determinados critérios e objetivos.

Considerações preliminares

Os animais livres sempre foram e serão seres fisicamente ativos, sendo o confinamento ou o sedentarismo condições antinaturais. O homem, tal como é conhecido hoje, foi capaz de partir de regiões centrais e, por seus próprios meios de locomoção (exercício), espalhar-se por longínquas áreas do planeta. Buscar alimento e água e fugir de predadores, da infância até a senilidade, sempre estiveram atrelados ao exercício. De fato, o sedentarismo é muito recente na história da humanidade.

Antes de discutir o tema exercício e coração, é apropriado conceituar alguns termos (quadro 1).^{1,2} Dentre os vários termos, vale ressaltar a diferença entre atividade física e exercício. Enquanto ambos envolvem movimento e/ou contração muscular com gasto energético, no exercício

há intencionalidade de movimento (atividade física) de modo estruturado e repetitivo, objetivando a manutenção ou a otimização do condicionamento físico e/ou da saúde e/ou da estética corporal.¹

Em relação à dose farmacológica, pode-se, geralmente, definir uma faixa terapêutica com limites mínimo e máximo objetivos. Para um dado indivíduo, é ainda possível caracterizar uma dose ótima com a melhor relação benefício/ malefício. Na relação exercício aeróbico e coração, é também possível que exista algo similar; todavia, para melhor entender essa questão, vamos lançar mão de alguns exemplos extremos.

Indo de um extremo ao outro

Em 1968, o *Dallas Bed Rest Study*³ analisou os efeitos cardiovasculares da inatividade extrema. Cinco jovens saudáveis ficaram 21 dias acamados, e ao final desse período observou-se uma redução de 30% no VO₂max (consumo máximo de oxigênio), sendo necessários 60 dias de treinamento para recuperar as condições pré-internação. Essa perda de 30% foi maior do que a redução “fisiológica” do envelhecimento observada em uma reavaliação feita 30 anos depois.⁴

Em outubro de 2016, duas fantásticas proezas aeróbicas foram realizadas. Nos Estados Unidos, Pete Kostelnick correu de São Francisco a Nova Iorque (± 5 mil km), com uma média de 110 km/dia em diferentes altitudes. (<http://www.petesfeetaa.com/>).⁵ Na Inglaterra, Ben Smith gastou mais de 2,5 milhões de calorias para completar 401 maratonas (42,195 km) em 401 dias (± 17 mil km) (<http://www.the401challenge.co.uk/>).⁶ Esses dois integram o crescente contingente de ultra corredores – >60 mil americanos em 2013 (<https://www.ultrarunning.com/featured/which-state-has-the-most-ultrarunning-finishers-as-percentage-of-population/>)⁷ -, isto é, aqueles que participam de provas (a maioria delas em terrenos acidentados ou *off-road*) com distâncias superiores a da maratona e, em geral, acima de 50 milhas (80 km). Esses ultra corredores compõem um grupo avançado e diferenciado, quando comparados ao mais de meio milhão de americanos que completam, a cada ano, uma maratona.

Os dois parágrafos acima ilustram os extremos entre o “quase zero” de atividade física e exercício (repouso no leito) e o correr várias horas em dias consecutivos por períodos longos de tempo, sem um dia sequer de descanso. Isso demonstra, objetivamente, como a dose de exercício é, na realidade, extremamente ampla e muito mais elástica do que a de qualquer fármaco de ação cardiovascular, e exemplifica, também, a tolerância cardíaca de determinados indivíduos a enormes doses de exercício aeróbico.

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares; Exercício; Prevenção; Corrida, Longevidade.

Correspondência: Claudio Gil Soares de Araújo •

Rua Siqueira Campos, 93/101, Copacabana. CEP 22031-070, Rio de Janeiro, RJ - Brasil

E-mail: cgaraujo@iis.com.br

Artigo recebido em 18/10/2016; revisado em 01/11/2016; aceito em 01/11/2016.

DOI: 10.5935/abc.20170020

Quadro 1 – Principais conceitos e termos relevantes para a análise das recomendações de dose aeróbica para o coração

Aptidão física	capacidade de realizar diferentes formas de atividades e exercícios físicos esperados para seu grupo etário, sexo e dimensões físicas, favorecendo a manutenção da saúde, a sobrevivência e a adequada funcionalidade dos indivíduos no meio ambiente em que vivem; pode ser dividida em componentes aeróbico e não aeróbico (força/potência muscular, flexibilidade, equilíbrio e composição corporal).
Atividade física	qualquer movimento corporal produzido pelos músculos esqueléticos que resulte em gasto energético.
Exercício físico	é a atividade física estruturada e repetitiva, tendo como propósito a manutenção ou a otimização do condicionamento físico e/ou da estética corporal e/ou da saúde.
Esporte	são exercícios físicos de demanda energética variável, que envolvem regras e competições.
Sedentarismo	é a condição na qual há completa ausência de exercício físico regular e de atividade física frequente, que envolva gasto energético apreciável (>2 a 3 vezes o valor de repouso), seja de natureza laborativa ou para transporte pessoal ou para lazer
Exercitante	é a denominação que pode ser dada ao indivíduo que se exercita, isso é, que está fazendo ou que faz exercício físico.
Atleta	é aquele que atende simultaneamente os seguintes critérios: a) treinar esportes para melhorar desempenho, b) participar ativamente de competições desportivas, c) estar formalmente registrado em federações desportivas e d) ter o treinamento e a competição desportiva como seu principal foco de interesse ou forma de vida.
VO ₂ máximo	potência aeróbica máxima ou consumo máximo de oxigênio ou, simplesmente, condição aeróbica, reflete a maior quantidade de oxigênio que o indivíduo consegue consumir em um minuto de um exercício que envolva grandes massas ou grupos musculares; pode ser expresso em L.min ⁻¹ ou, idealmente, relativizado pelo peso corporal e expresso em mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹ .
Volume de exercício aeróbico (horas/semana)	é o número de horas (ou frações de horas) semanais de exercício aeróbico; equivale ao produto do número de sessões semanais pela duração média das sessões medida em horas.
Intensidade do exercício	expressa como gasto calórico do exercício em relação ao valor de repouso (1 MET); intensidade aeróbica (METs) é, frequentemente, expressa por adjetivos – baixa (leve), média (moderada), alta (vigorosa) – em função do % do VO ₂ máximo do próprio indivíduo. Considera-se intensidade baixa até 30% do VO ₂ máximo, média de 30 a 60 ou 70 % do VO ₂ máximo (ou limiar anaeróbico) e alta, acima desse patamar. Em termos simplistas, é possível supor que a intensidade aeróbica é alta quando não é possível manter uma conversação normal, e/ou quando essa intensidade não pode ser mantida no mesmo patamar por um período muito maior de tempo.
Dose aeróbica de exercício (METs-h/semana)	é o produto da média da intensidade das sessões de exercícios pela respectiva duração em horas ao longo de uma semana.

Discutindo doses: mínima, ótima e máxima

Há inúmeras evidências epidemiológicas que exercício aeróbico regular e alta capacidade funcional e/ou condição aeróbica (VO₂max) são associados a melhor saúde e longevidade, enquanto, com o sedentarismo, ocorre o reverso.⁸ De fato, o VO₂max obtido (idealmente por medida direta com análise de gases expirados) em um teste de exercício incremental e verdadeiramente máximo é um excelente indicador de saúde⁹ e tem sido, recentemente, sugerido como um sinal vital.¹⁰

Ainda mais relevante, o VO₂max estima o prognóstico para mortalidade por todas as causas melhor do que qualquer outro marcador biológico, incluindo os perfis glicídico/lipídico e os marcadores inflamatórios. Por exemplo, dados de Myers et al.¹¹ indicam que, para cada 1 MET a mais na condição aeróbica, há uma redução de 12% na mortalidade por todas as causas, de modo que, a diferença no risco entre dois indivíduos de meia-idade com 50% e 100% do VO₂max previsto (idade e sexo) pode chegar a quase cinco vezes, ou seja, respectivamente, algo como 1% versus 5%/ano. Ainda, em um exemplo recente vindo da Finlândia, Laukkanen et al.¹² verificaram que em homens saudáveis de 50 anos de idade, que após 11 anos de seguimento aumentavam a condição aeróbica (medida direta) em 1 MET, o risco de mortalidade diminuía cinco vezes, quando comparado aos que mantinham a condição aeróbica, e em até 20 vezes, quando contrastado com aqueles que tinham o VO₂max reduzido em 4 ou 5 METs no mesmo período de tempo. Dessa

forma, ter um VO₂max igual ou acima do previsto (idade/sexo) deve-se tornar uma meta nas prevenções primária e secundária das doenças cardiovasculares.

Na caracterização da dose de exercício é apropriado ter uma unidade de medida. Enquanto há várias unidades propostas na literatura, uma bastante conveniente é a METs-h/semana, que consiste em multiplicar o número de horas de exercício, em uma dada semana, pela sua intensidade média em METs. Assim, considerando que o caminhar rápido (6 km/h) e que o correr lento (8 km/h) demandam, respectivamente, 4 e 8 METs, temos que: se o indivíduo cumprir a “dose recomendada” na maioria das diretrizes e caminhar rápido por 30 minutos 5x/semana (150 minutos ou 2 horas e meia/semana) ou correr lento por 25 minutos 3x/semana (total de 75 minutos ou 1,25 horas/semana), a dose de exercício será a mesma nos dois exemplos – 2,5x4 ou 1,25x8 -, isto é, ± 10 METs-h/semana.

Dois artigos de 2015 trouxeram contribuições relevantes quanto à relação entre mortalidade por todas as causas e dose de exercício, considerando, separadamente, volume e intensidade relativa do exercício. Arem et al.¹³ identificaram que uma máxima redução da mortalidade foi obtida com uma dose de exercício aeróbico correspondente a 3 a 5x a dose mínima preconizada nas diretrizes, ou seja, algo entre 20 a 50 METs-h/semana (correr 2 a 5 horas/semana a 10 km/h) e que até uma dose bem alta de 75-100 METs-h/semana (8 a 12 horas de corrida semanais) mantinha os benefícios de redução de mortalidade. Já Gebel

Ponto de Vista

et al.¹⁴ mostraram que, para uma dada duração semanal de exercício, os benefícios eram maiores quando, em pelo menos 30% da duração, o exercício aeróbico era realizado em alta intensidade. Na realidade, essas duas importantes informações podem ser conjugadas em direção à definição de uma dose ótima e também para caracterizar o que se poderia denominar de exercitante extremo, isto é, aquele que excede 100 METs-h/semana por longos períodos de tempo, sobre o qual a literatura ainda é escassa. Sendo assim, pode-se propor, em princípio, que a faixa terapêutica da dose de exercício aeróbico situa-se entre algo como 7,5 a 100 METs-h/semana.

A nosso ver, a questão da dose de exercício aeróbico deve ser individualizada em função dos objetivos a serem alcançados. A única forma conhecida de aumentar o VO_2max , independentemente do nível atual, é incrementando a dose de exercício aeróbico. Então, se há um objetivo clínico de aumentar o VO_2max para reduzir a taxa futura de mortalidade, ou para algum objetivo desportivo do indivíduo, pode-se definir a dose ótima como aquela capaz de proporcionar os ganhos desejados dentro de um período de tempo pré-estabelecido. Por outro lado, se o objetivo for apenas manter um já excelente VO_2max ($> 120\%$ do previsto para idade e sexo), a dose ótima de exercício aeróbico poderá ser aquela capaz de assegurar a manutenção dessa condição aeróbica privilegiada, atendendo aos ajustes cíclicos preconizados pela ciência do treinamento físico. O quadro 2 apresenta recomendações de dose aeróbica e de periodicidade de reavaliações, considerando uma classificação fundamentada em % VO_2max previsto obtido na avaliação e no padrão atual de exercício.

Exagerando no exercício?

Em 1899, Williams & Arnold¹⁵ fizeram uma detalhada avaliação médica pré e na hora seguinte à chegada de concluintes da maratona de Boston (tempo do vencedor = 2h54min), tendo concluído que a participação na maratona não parece ter acarretado danos importantes ao sistema cardiovascular desses jovens saudáveis. Após mais de 110 anos dessa rica descrição, acumularam-se muitas evidências positivas da saúde cardíaca de atletas e exercitantes como, por exemplo, a observação de que atletas que participam de provas desportivas mais longas¹⁶ e adultos fisicamente ativos tendem a ser mais longevos,¹⁷ assim como, a informação de que óbitos são muito raros em meias-maratonas e maratonas, com taxa inferior a 1/100 mil participantes.¹⁸ Nesse contexto, é interessante comentar o caso de Alexandre Ribeiro, que venceu seis vezes o *Ultraman* e acumulava, aos 47 anos de idade, 50 mil horas de treinamento aeróbico, em uma dose típica de 250 METs-h/semana. Após extensa avaliação cardiológica, funcional e com imagens, o único achado a comentar foi um discreto aumento do volume do átrio esquerdo pela ressonância magnética.¹⁹

Por outro lado, alguns dados de estudos observacionais sugerem que parece haver um aumento da probabilidade de desenvolver fibrilação atrial,²⁰ de aumentar a calcificação de artérias coronárias e de apresentar realce tardio ou outras anormalidades em exames de imagem cardíaca.²¹ Contudo, ao melhor do conhecimento atual, o significado clínico desses achados “anormais” de imagens ainda é desconhecido.²¹ Nesse contexto, futuros estudos envolvendo grandes amostras de ultra corredores e/ou exercitantes por mais de 40 anos poderão

contribuir para uma melhor compreensão da real relação causa-efeito entre dose aeróbica de exercício e benefícios ou malefícios e/ou desfechos cardíacos desfavoráveis. O fato é que, no estado atual da arte, sabe-se com certeza que doses bem baixas de exercício aeróbico já resultam benefícios, enquanto se desconhece o limite superior da dose terapêutica de exercício aeróbico. Isto é, do ponto de vista médico, não há evidências que fundamentem uma hipótese de exagero no exercício.²²

Contextualizando em termos de saúde pública

Dados mundiais recentes sinalizam que cerca de cinco milhões de mortes anuais (quase 10% do total de óbitos não violentos) são devidas ao sedentarismo. Em adendo, estima-se que os prejuízos anuais em todo o mundo com relação aos níveis baixos de atividade física/exercício superam os 67 bilhões de dólares.²³ No Brasil, dados governamentais sugerem que dezenas de milhões de brasileiros – quase a metade da população adulta – não se exercitam o suficiente. No outro extremo, empiricamente, pode-se estimar que, incluindo atletas e exercitantes, bem menos de dez mil indivíduos fazem treinos aeróbicos intensos, regulares e por períodos prolongados por mais de 10 horas semanais ou 100 METs-h/semana. Ou seja, para cada um exercitante “extremo” há aproximadamente 5 a 10 mil sedentários. Fica assim óbvio, que a questão de um raro e improvável excesso teórico de exercício para o coração não é prioridade em termos de saúde pública.

Então, a prioridade para o cardiologista deve ser reduzir ou zerar o sedentarismo e estimular o aumento da dose de exercício da população em geral conseguindo, assim, uma melhoria da condição aeróbica e, consequentemente, uma maior expectativa de vida, tendo ainda os bônus adicionais de uma ampla gama de efeitos fisiológicos benéficos. Por outro lado, no caso daqueles raros exercitantes “extremos”, pode-se sugerir que devam ser acompanhados por profissionais qualificados em lidar com as questões de saúde e de treinamento próprias desse perfil de desempenho, enquanto são obtidas novas evidências e serão conhecidos os resultados dessa dose “extrema” de exercício aeróbico sobre o coração pela análise futura da coorte de 1200 ultra corredores.²⁴

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Araújo CGS, Castro CLB, Franca JF, Souza e Silva CG.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado pelo CNPq e FAPERJ.

Vinculação acadêmica

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

Quadro 2 – Recomendações da dose aeróbica de exercício para adultos baseadas em: % do VO₂ máximo previsto obtido na avaliação e padrão atual de exercício

%VO ₂ máximo previsto (ajustado para idade e sexo) obtido na avaliação*	Padrão atual de exercício	Dose aeróbica	Detalhamento das recomendações: sugestões práticas**	Periodicidade das reavaliações aeróbicas***
> 120%	regular	manter	Avaliar de acordo com objetivos clínicos e/ou desportivos	Eletiva
	irregular	ajustar	Tornar regular (mínimo de 3x/semana); considerar variar modalidades e/ou dose por sessão de exercício; intensidade deve ser alta, pelo menos eventualmente.	Bianual
100 a 120%	regular	manter	Avaliar de acordo com objetivos clínicos e/ou desportivos.	Bianual
	irregular	ajustar	Tornar regular (mínimo de 3x/semana); aumentar % alta intensidade na sessão de exercício.	Anual
80 a 99%	regular	aumentar	+1 dia/semana ou >20% duração total, ou aumentar intensidade média da sessão de exercício.	Anual
	irregular	aumentar	Tornar regular (mínimo de 4x/semana); aumentar % alta intensidade na sessão de exercício.	Anual
	nenhum ou quase nenhum	iniciar/aumentar	3-4x/semana 20 a 40 min; aumentar inicial/ duração e depois intensidade média; aumentar intensidade média; estimular treinamento intervalado e variar modalidades aeróbicas.	Semestral
60 a 79%	regular	aumentar	+2 dias/semana ou >20% duração total e aumentar intensidade média; aumentar intensidade média; estimular treinamento intervalado e variar modalidades aeróbicas.	Semestral
	irregular	aumentar	Tornar regular (mínimo de 4x/semana); aumentar simultaneamente volume e % alta intensidade.	Semestral
	nenhum ou quase nenhum	iniciar/aumentar	4 a 6x/semana 15 a 45 min; aumentar inicial/ duração e após alcançar 150 min/semana aumentar também a intensidade média da sessão de exercício; considerar variar modalidades aeróbicas.	Semestral
< 60%	regular	aumentar	Tornar praticamente diário ou >30% duração total e aumentar intensidade média; estimular treinamento intervalado e variar modalidades aeróbicas.	Semestral
	irregular	aumentar	Tornar regular (mínimo de 4x/semana); aumentar significativamente volume e % alta intensidade.	Semestral
	nenhum ou quase nenhum	iniciar/aumentar	4a7x/semana 10 a 50 min (possível fazer 2 sessões diárias de 10-15 min); aumentar inicial/ duração, e após alcançar 150 min/semana aumentar, também, a intensidade média da sessão de exercício; considerar variar modalidades aeróbicas.	Trimestral ou Semestral

* preferencialmente realizada com teste de exercício máximo (idealmente medida direta); razões clínicas ou desportivas podem determinar necessidade de reavaliação a qualquer momento.

** se há objetivos clínicos ou desportivos ainda a serem alcançados, a dose de exercício deverá ser aumentada consoante com o objetivo a ser contemplado; por outro lado, em caso de restrições clínicas, pode ser conveniente reduzir a dose, especialmente quando o exercício não vier a ser realizado em sessões de programas de exercício com supervisão médica.

*** a sugestão de periodicidade das avaliações é específica para VO₂ máximo; critérios clínicos ou outros objetivos podem determinar periodicidades distintas.

Referências

- Araújo CG. Componentes aeróbico e não-aeróbicos da aptidão física: fatores de risco para mortalidade por todas as causas. *Revista Factores Risco*. 2015;35(1-3):36-42.
- Araújo CG, Scharhag J. Athlete: a working definition for medical and health sciences research. *Scand J Med Sci Sports*. 2016;26(1):4-7.
- Saltin B, Blomqvist G, Mitchell JH, Johnson RL Jr, Wildenthal K, Chapman CB. Response to exercise after bed rest and after training. *Circulation*. 1968;38(5 Suppl):VII1-78.
- McGuire DK, Levine BD, Williamson JW, Snell PG, Blomqvist CG, Saltin B, et al. A 30-year follow-up of the Dallas Bedrest and Training Study: I. Effect of age on the cardiovascular response to exercise. *Circulation*. 2001;104(12):1350-7.
- Petes's Feet Across America [internet]. [Access in 2016 Nov 10]. Available from: <http://www.petesfeetaa.com/>
- The 401 challenge. [internet]. [Access in 2016 Nov 10]. Available from: <http://www.the401challenge.co.uk/>
- Ultrarunning: live long. [internet]. [Access in 2016 Nov 10]. Available from: <https://www.ultrarunning.com/featured/which-state-has-the-most-ultrarunning-finishers-as-percentage-of-population/>
- Blair SN. Physical inactivity: the biggest public health problem of the 21st century. *Br J Sports Med*. 2009;43(1):1-2.

Ponto de Vista

9. Araújo CG, Herdy AH, Stein R. Maximum oxygen consumption measurement: valuable biological marker in health and in sickness. *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(4):e51-e3.
10. Despres JP. Physical activity, sedentary behaviours, and cardiovascular health: when will cardiorespiratory fitness become a vital sign? *Can J Cardiol.* 2016;32(4):505-13.
11. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med.* 2002;346(11):793-801.
12. Laukkanen JA, Zaccardi F, Khan H, Kurl S, Jae SY, Rauramaa R. Long-term change in cardiorespiratory fitness and all-cause mortality: apopulation-based follow-up study. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(9):1183-8.
13. Arem H, Moore SC, Patel A, Hartge P, Berrington de Gonzalez A, Viswanathan K, et al. Leisure time physical activity and mortality: a detailed pooled analysis of the dose-response relationship. *JAMA Intern Med.* 2015;175(6):959-67.
14. Gebel K, Ding D, Chey T, Stamatakis E, Brown WJ, Bauman AE. Effect of moderate to vigorous physical activity on all-cause mortality in middle-aged and older Australians. *JAMA Intern Med.* 2015;175(6):970-7.
15. Williams H, Arnold HD. The effects of violent and prolonged muscular exercise upon the heart. *Trans Amer Clin Climatol.* 1899;15:267-85.
16. Ruiz JR, Fiuza-Luces C, Garatachea N, Lucia A. Reduced mortality in former elite endurance athletes. *Int J Sports Physiol Perform.* 2014;9(6):1046-9.
17. Paffenbarger RS, Jr., Hyde RT, Wing AL, Hsieh CC. Physical activity, all-cause mortality, and longevity of college alumni. *N Engl J Med.* 1986;314(10):605-13.
18. Kim JH, Malhotra R, Chiampas G, d'Hemecourt P, Troyanos C, Cianca J, et al; Race Associated Cardiac Arrest Event Registry (RACER) Study Group. Cardiac arrest during long-distance running races. *N Engl J Med.* 2012;366(2):130-40.
19. de Araujo CG, Belém L, Gottlieb I. A six-time Ultraman winner and a normal heart: a case report. *SAGE Open Medical Case Reports.* 2014;2:2050313X14522439.
20. Sorokin AV, Araujo CGS, Zweibel S, Thompson PD. Atrial fibrillation in endurance-trained athletes. *Brit J Sports Med.* 2011;45(3):185-8.
21. La Gerche A, Baggish AL, Knuuti J, Prior DL, Sharma S, Heidbuchel H, et al. Cardiac imaging and stress testing asymptomatic athletes to identify those at risk of sudden cardiac death. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6(9):993-1007.
22. Eijssvogels TM, George KP, Thompson PD. Cardiovascular benefits and risks across the physical activity continuum. *Curr Opin Cardiol.* 2016;31(5):566-71.
23. Ding D, Lawson KD, Kolbe-Alexander TL, Finkelstein EA, Katzmarzyk PT, van Mechelen W, et al; Physical Activity Series 2 Executive Committee. The economic burden of physical inactivity: a global analysis of major non-communicable diseases. *Lancet.* 2016;388(10051):1311-24.
24. Hoffman MD, Krishnan E. Health and exercise-related medical issues among 1,212 ultramarathon runners: baseline findings from the Ultrarunners Longitudinal TRacking (ULTRA) Study. *PLoS One.* 2014;9(1):e83867.

Publicações científicas em ambiente eletrônico

Disponíveis em aplicativos
para Tablets, Smartphones
e em PDF no site.



Conteúdo científico a qualquer hora,
em qualquer lugar.

Caso 2/2017 – Cor Triatriatum, sem Manifestação Clínica, em Menina de 6 Anos de Idade

Case 2/2017 – Cor Triatriatum, without Clinical Manifestation, in A 6-Year-Old Girl

Edmar Atik e Gláucia M. P. Tavares

Clínica Dr. Edmar Atik, São Paulo, SP – Brasil

Dados clínicos: sopro cardíaco foi auscultado de rotina com 2 anos de idade, caracterizado nesta ocasião como funcional. Recente ecocardiograma demonstrou membrana divisória no átrio esquerdo com ampla comunicação entre as duas cavidades, proximal e distal. Desempenha normalmente as atividades físicas habituais, semelhante às demais crianças.

Exame físico: eupneica, acianótica, pulsos normais. Peso: 19,6 kg; altura: 116 cm; pressão arterial: 95/60 mmHg; frequência cardíaca: 78 bpm, saturação de oxigênio: 97%. Aorta não palpada na fúrcula.

No precórdio, *ictus cordis* não palpado e ausência de impulsões sistólicas na Borda Esternal Esquerda (BEE). Bulhas cardíacas normofonéticas; sopro sistólico, $+/+ +/4$, rude, BEE média, variável em intensidade, dependente da posição adotada, diminuindo nitidamente na sentada. O fígado não era palpado.

Exames complementares

Eletrocardiograma mostrou ritmo sinusal e sem sinais de sobrecargas cavitárias. O complexo QRS apresentava morfologia RS em V1, qRs em V6. AP: $+50^\circ$, AQRS: $+80^\circ$, AT: $+40^\circ$.

Radiografia de tórax mostrou área cardíaca normal (índice cardiotorácico: 0,46). A trama vascular pulmonar era normal e o arco médio, retificado.

Ecocardiograma transtorácico (Figuras 1 e 2) mostrou uma membrana no meio do átrio esquerdo, aumentado de volume. A cavidade proximal recebia as quatro veias pulmonares, e a cavidade distal, em comunicação com a valva mitral, não apresentava qualquer comunicação interatrial. Havia duas fenestrações na membrana, sendo a maior de 10 mm e outra menor de 4 mm de diâmetro. O gradiente máximo transmembrana era de 9 mmHg e médio de 2,5 mmHg. A velocidade do fluxo pelas veias pulmonares era normal e sem turbulência, caracterizando ausência de obstrução intra-atrial. A pressão sistólica da artéria pulmonar era de 30 mmHg. Nenhum outro defeito foi encontrado.

Palavras-chave

Cor triatriatum; Anormalidades Congênitas; Ecocardiografia; Sinais e Sintomas.

Correspondência: Edmar Atik •

Consultório privado. Rua Dona Adma Jafet, 74, conj.73, Bela Vista.
CEP 01308-050, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: conatik@incor.usp.br

DOI: 10.5935/abc.20170030

Diagnóstico Clínico: *cor triatriatum sinister* sem defeitos associados (tipo A da classificação de Lam) em criança assintomática, em face de discreta limitação ao fluxo intra-atrial

Raciocínio clínico: os elementos clínicos disponíveis eram insuficientes para a caracterização da existência de qualquer cardiopatia congênita. O sopro sistólico presente na BEE, variável e discreto, tinha característica de funcional, sem relação com qualquer anomalia. Os exames complementares usuais tampouco expressavam anormalidades. Assim, o defeito intra-atrial esquerdo foi descoberto por achado ecocardiográfico de rotina, motivado pela presença do sopro funcional.

Diagnóstico diferencial: há outras anomalias congênitas cardíacas que podem igualmente ser diagnosticadas de rotina, sem elementos sugestivos, como defeitos cardíacos de discreta repercussão, exteriorizados por sopros discretos e inexpressivos. Constituem exemplos desta situação a comunicação interatrial e interventricular, as lesões obstrutivas da valva pulmonar e aórtica, a coarctação da aorta, e em obstruções na cavidade de ventrículo direito e mesmo do ventrículo esquerdo.

Conduta: o ideal seria extirpar a membrana intra-atrial esquerda por intervenção cirúrgica. No entanto, considerando que esta obstrução não provoca distúrbios hemodinâmicos suficientes para exteriorizar qualquer sintoma ou sinal de problema clínico evolutivo, optou-se pela observação clínica, até que haja alguma manifestação.

Comentários: *cor triatriatum* é uma anomalia rara, na qual os átrios são divididos por uma membrana, caracterizando-se em *sinister* à esquerda (caso presente) e *dexter* à direita.^{1,2} A embriologia explica a anomalia pela incorporação inadequada das veias pulmonares no átrio esquerdo, provocando a divisão intra-atrial. Do lado esquerdo, as veias pulmonares drenam na câmara proximal (posterossuperior), e a valva mitral e o apêndice atrial esquerdo se apresentam na câmara distal (anteroinferior). *Cor triatriatum* é classificado, segundo Lam (1962), em tipo A, sem associações (como no presente caso); A1, no qual a comunicação interatrial (CIA) ocorre na câmara proximal (50%); A2, cuja CIA ocorre na câmara distal (10%); B, no qual as veias pulmonares drenam no seio coronário (1%); e C, quando há drenagem anômala total das veias pulmonares (5%). Na dependência do grau da obstrução e das associações, esta anomalia obstrutiva pode ser diagnosticada em qualquer idade.¹ Na situação mais grave, há obstrução acentuada da drenagem venosa pulmonar, hipertensão pulmonar e insuficiência cardíaca. Em 50 anos, foram operados 25 pacientes com *cor triatriatum* na Clínica Mayo, cuja idade variou de 1 dia a 73 anos.¹ A primeira

Correlação Clínico-radiográfica

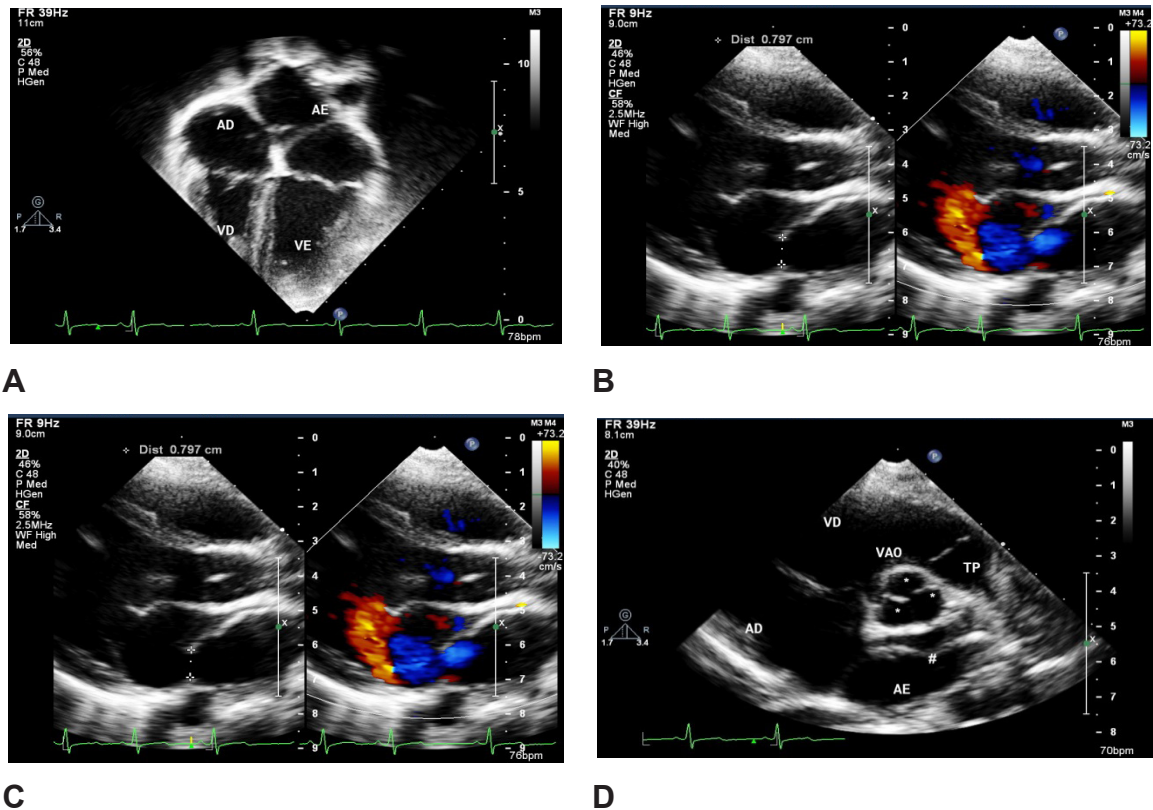


Figura 1 – Ecocardiogramas demonstram o cor triatriatum no plano apical de 4 câmaras em posição anatômica, mostrando átrio esquerdo dilatado, com septação (A); no mesmo plano, em preto e branco e com mapeamento colorido, com a medida da fenestração e a passagem do fluxo em cores (B); no plano paraesternal, eixo longo, mostrando simultaneamente em preto e branco e com mapeamento colorido, a membrana do cor triatriatum no átrio esquerdo e a medida da fenestração principal (C); e, no plano paraesternal, eixo curto, mostrando a septação no átrio esquerdo (D). AD: átrio direito; AE: átrio esquerdo; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo; VM: valva mitral; VAO: valva aórtica; TP: tronco pulmonar.

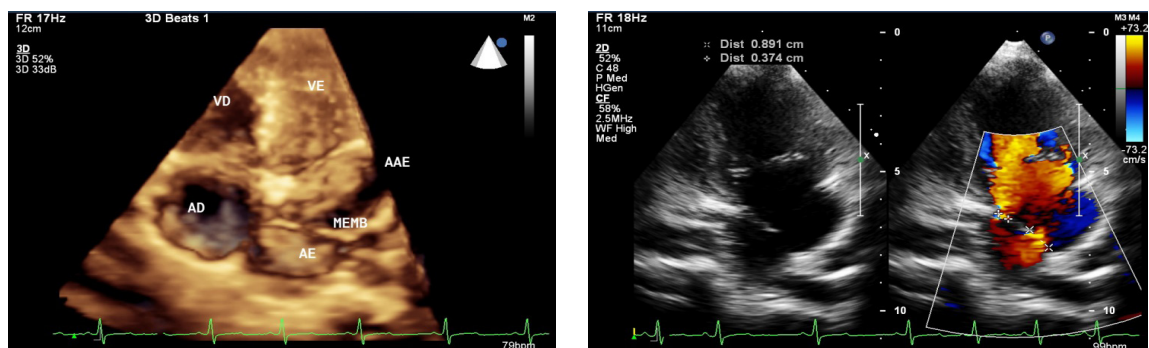


Figura 2 – Ecocardiogramas em plano apical de 4 câmaras em aquisição tridimensional, mostrando átrio esquerdo dividido pela membrana fenestrada e em plano apical de 2 câmaras, mostrando simultaneamente em preto e branco e com mapeamento colorido a membrana do cor triatriatum no átrio esquerdo, evidenciando que há duas fenestrações, suas medidas e a passagem do fluxo em cores. AD: átrio direito; AE: átrio esquerdo; MEMB: membrana do cor triatriatum; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo; AAE: átrio esquerdo acessório.

Correlação Clínico-radiográfica

cirurgia corretiva desta anomalia foi realizada em 1956 por Lewis e, desde então, cerca de 250 casos foram reparados cirurgicamente. Conclui-se que há grande diversidade em relação à repercussão e também quanto à idade de exteriorização clínica, podendo ser encontrada em idade precoce na vida e até em idade avançada, quando advêm

problemas evolutivos, como fibrilação atrial, hipertensão arterial pulmonar e insuficiência cardíaca direita.² Não há relatos, na literatura, de atuação percutânea nesta anomalia obstrutiva, mas se torna tentadora essa ideia, em vista de se poder tornar esta anomalia resolutivamente mais simples, em presença até de obstrução residual mais discreta.

Referências

1. Saxena P, Burkhart HM, Schaff HV, Daly R, Joyce LD, Dearani JA. Surgical repair of *cor triatriatum sinister*: the Mayo Clinic 50-year experience. *Ann Thorac Surg*. 2014;97(5):1659-63.
2. Nassar PN, Hamdan RH. Cor Triatriatum Sinistrum: classification and imaging modalities. *Eur J Cardiovasc Med*. 2011;1(3):84-7.

Marca-passo Miniaturizado sem Eletrodo em um paciente com Dupla Prótese Mecânica

Miniaturized Transcatheter Leadless Pacemaker in a Patient with Double Mechanical Prosthesis

Marta Pachón, Alberto Puchol, Finn Akerström, Andrés Sánchez-Pérez, Miguel A. Arias

Cardiac Arrhythmia and Electrophysiology Unit - Department of Cardiology - Hospital Virgen de la Salud, Toledo – Espanha

Introdução

Apesar dos avanços técnicos e experiência acumulada, complicações continuam sendo uma preocupação para os pacientes implantados com marca-passo permanente. Vários sistemas de marca-passo sem eletrodo foram desenvolvidos até o momento a fim de reduzir a taxa de complicações em pacientes implantados com marca-passo transvenoso convencional.

Relato de Caso

Uma paciente de 75 anos de idade, com histórico de hipertensão arterial sistêmica, fibrilação atrial crônica com um episódio de embolia arterial periférica no membro superior direito e doença valvar reumática, foi submetida à substituição das válvulas mitral e aórtica recebendo duas próteses valvares mecânicas, em combinação com oclusão do apêndice atrial esquerdo. Seis meses após a cirurgia, a terapia farmacológica para atingir o controle do batimento cardíaco não foi bem-sucedida e era inadequada, e o implante de marca-passo definitivo foi agendado para a paciente. A fim de evitar complicações com o eletrodo ou local do implante, o marca-passo transcatheter sem eletrodo Micra (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, EUA) foi implantado através da veia femoral utilizando um sistema dirigível de implante de cateter com a utilização de um introdutor 23-French. O procedimento foi realizado sob terapia ininterrupta com acenocoumarol com Razão Normalizada Internacional terapêutica (RNI 2,5). Foram aplicadas sedação e anestesia local, e o implante foi bem sucedido com o posicionamento inicial do dispositivo no meio do septo do ventrículo direito, sem complicações. A oclusão do local de acesso foi realizada utilizando uma sutura em 8 subcutânea venosa. O limiar de captura no momento do implante foi de 0,38 V, medido a 0,24 ms, a amplitude de detecção da onda R foi de 8,8, e a impedância de estimulação foi de 730 ohms. Não houve complicações e a paciente recebeu alta hospitalar no dia seguinte, após a radiografia de tórax mostrar o dispositivo perfeitamente posicionado (Figura 1) e parâmetros de estimulação elétrica adequados. Aos três meses de acompanhamento a paciente não apresentou

complicações e o limiar de captura foi de 0,38 V a 0,24 ms, a amplitude de detecção de ondas R foi 9,2 e a impedância de estimulação 680 ohms.

Discussão

Apesar dos avanços tecnológicos e da enorme experiência acumulada, a terapia convencional com marca-passo continua a ser associada com uma grande variedade de potenciais complicações tanto em curto como em longo prazo.¹ Elas estão relacionadas particularmente com o dispositivo (hematoma, erosão cutânea, infecção local) ou como resultado da colocação transvenosa do eletrodo (pneumotórax, perfuração cardíaca, deslocamento do eletrodo, oclusão venosa, pino do conector solto, fratura do eletrodo condutor, ruptura do isolamento do eletrodo, infecções, danos na válvula tricúspide, etc.). Os dados iniciais de desempenho e de segurança para o marca-passo Micra transcatheter sem eletrodo são positivos,^{2,3} e o marca-passo sem eletrodo representa uma alternativa promissora para muitos pacientes, eliminando as principais fontes de complicações associadas com implante de marca-passo transvenoso convencional.

Conclusão

Pacientes com prótese valvar cardíaca mecânica podem representar um subgrupo de pacientes para os quais essa nova terapia pode trazer benefícios ainda maiores devido à necessidade de anticoagulação por toda a vida e as graves consequências de infecções sistêmicas de marca-passos permanentes transvenosos.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Pachón M, Arias MA; Obtenção de dados e Redação do manuscrito: Pachón M, Puchol A, Akerström F, Sánchez-Pérez A, Arias MA; Análise e interpretação dos dados: Pachón M; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Pachón M, Puchol A, Akerström F, Arias MA.

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.

Palavras-chave

Marca-passo Artificial/efeitos adversos; Prótese de Valva Cardíaca; Arritmias Cardíaca/terapia.

Correspondência:

Miguel A. Arias •

Avda Barber. Postal Code: 45003, Toledo – Spain

E-mail: maapalomares@secardiologia.es

Artigo recebido em 30/12/2015; revisado em 19/02/2016; aceito em 13/03/2016.

DOI: 10.5935/abc.20160192

Relato de Caso

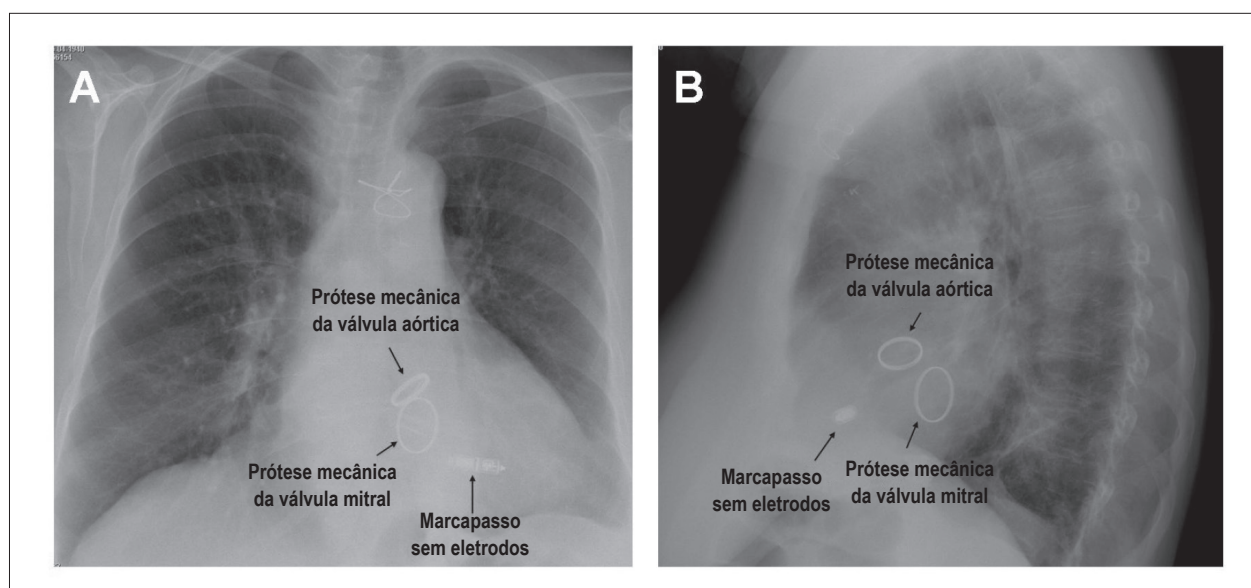


Figura 1 - Radiografia do tórax da paciente (painel A, visão pósterio-anterior; painel B: visão lateral) após o implante do marca-passo sem eletrodo.

Referências

1. Kirkfeldt RE, Johansen JB, Nohr EA, Jørgensen OD, Nielsen JC. Complications after cardiac implantable electronic device implantations: an analysis of a complete, nationwide cohort in Denmark. *Eur Heart J*. 2014;35(18):1186–94.
2. Reynolds D, Duray CZ, Omar R, Soejima K, Neuzil P, Zhang S, et al. A leadless intracardiac transcatheter pacing system. *N Engl J Med*. 2015;374(6):533–41.
3. Pachón M, Puchol A, Akerström A, Rodríguez-Padial L, Arias MA. Micra transcatheter pacing system implantation: initial experience in a single Spanish Center. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69(3):346–9.

Paciente com Mixoma Atrial e Sinais de Obstrução de Via de Saída de Ventrículo Esquerdo

Patient with Atrial Myxoma and Signs of Obstruction of the Left Ventricular Outflow Tract

Antonio Fernando Diniz Freire, Alexandre Anderson de Sousa Soares, Tatiana de Carvalho Andreucci Torres Leal, Mucio Tavares de Oliveira Junior, Alexandre de Matos Soeiro

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

Paciente de 47 anos, feminino, referia dispneia aos esforços habituais com 6 meses de evolução acompanhada de tosse seca. Previamente hígida, negava uso de medicações regulares. Ao exame físico, encontrava-se com frequência cardíaca de 105 bpm, pressão arterial de 90x60mmHg, frequência respiratória de 30 incursões por minuto, saturação arterial 88%, tempo de enchimento capilar lentificado, bulhas rítmicas, sopro diastólico em ruflar (+++/6) em foco mitral e crepitações pulmonares bibasais. Raio X de tórax evidenciou um alargamento discreto do mediastino. Realizou-se tomografia de tórax para avaliação de mediastino e parênquima pulmonar e descobriu-se uma massa intracardíaca. Evoluiu com hipotensão e piora da congestão pulmonar. Realizado ecocardiograma de urgência mostrou imagem hiperecogênica no interior do átrio esquerdo, arredondado, móvel, de 66x36 mm com pedículo aderido à membrana da fossa oval deslocando-se para o interior do ventrículo esquerdo (VE) durante a sístole, causando repercussão hemodinâmica (sinais de obstrução da via de saída do VE). A paciente realizou tratamento cirúrgico de urgência. Após exérese do tumor foi evidenciado cleft na cúspide anterior da valva mitral e realizado seu fechamento. No pós operatório imediato, a paciente evoluiu com choque cardiogênico refratário a drogas vasoativas, foi implantado balão intra aórtico, mas a paciente evoluiu para óbito após 30 horas. Anatomopatológico confirmou o diagnóstico de mixoma 7,5x4,6x3,4cm. Em conclusão, o mixoma atrial com obstrução de via de saída de VE é raro, as manifestações clínicas podem confundir o avaliador, a suspeição clínica e uso correto da propedêutica é essencial para um diagnóstico precoce e tratamento clínico de sucesso.

Palavras-chave

Mixoma/cirurgia; Hipotensão; Tomografia; Atrios do Coração/anormalidades.

Correspondência: Antônio Fernando Diniz Freire •

Rua Martiniano de Carvalho, 807. CEP 013210-000, Bela Vista, SP – Brasil

E-mail: antoniofernando85@yahoo.com.br

Artigo recebido em 22/07/2016, revisado em 31/08/2016, aceito em 31/08/2016.

DOI: 10.5935/abc.20170007

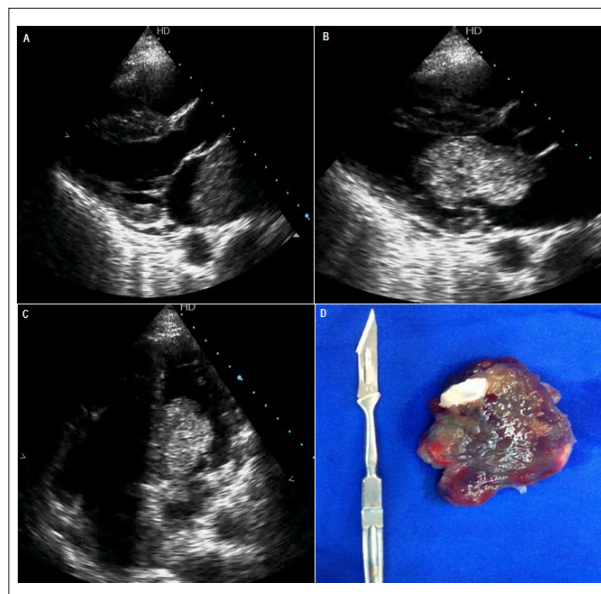


Figura 1 – A) Incidência paraesternal de eixo longo em diástole mostrando imagem hiperecogênica no interior do átrio esquerdo, de formato arredondado, móvel, medindo cerca de 66x36 mm, com pedículo aderido à membrana da fossa oval (mixoma). B) Incidência paraesternal de eixo longo em sístole mostrando o mixoma atrial deslocado para interior do ventrículo esquerdo obstruindo sua via de saída C) Incidência apical de 4 câmaras em sístole mostrando o mixoma atrial deslocado para o interior do ventrículo esquerdo D) Peça anátomo-patológica de material irregular com cor azul-acinzentada, com áreas vinhosas, sendo levemente translúcido e brilhante, de consistência gelatinosa e medindo 7,5 x4,6 x3,4 cm: mixoma de átrio esquerdo com extensas áreas de hemorragia.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Freire AFD, Leal TCAT, Oliveira Junior MT, Soeiro AM; Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Freire AFD, Soares AAS, Leal TCAT, Oliveira Junior MT, Soeiro AM

Potencial conflito de interesse

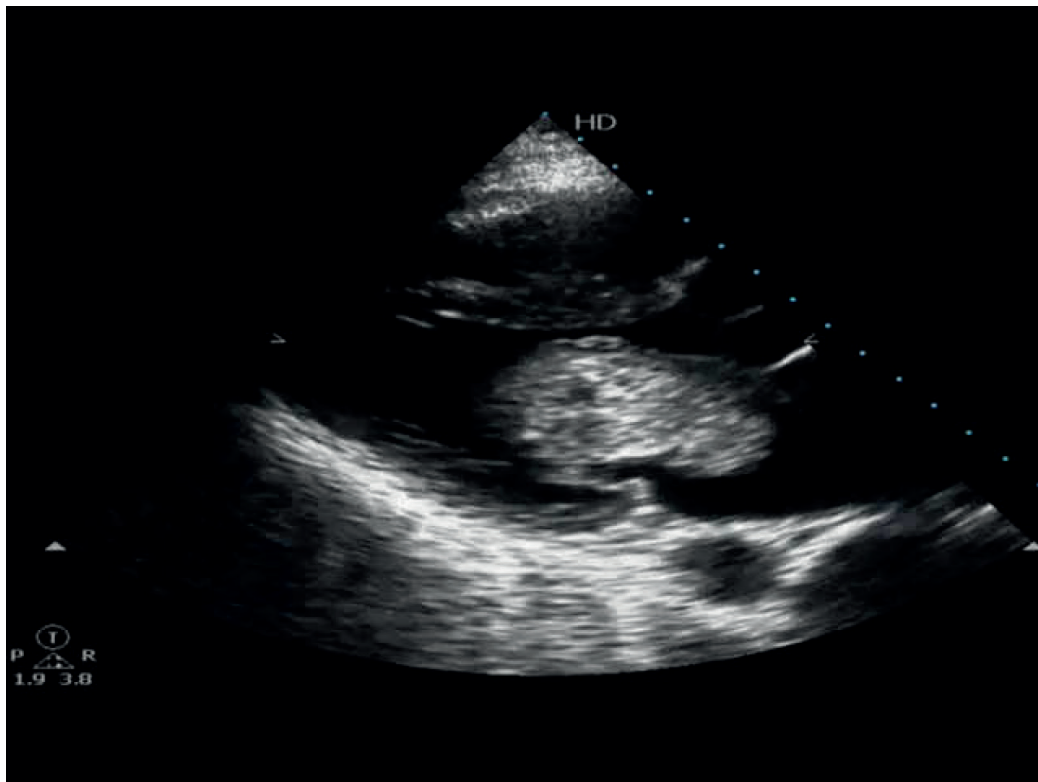
Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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



Video 1 – Acesse o vídeo aqui: <http://www.arquivosonline.com.br/2017/10803/video.asp>.

Conheça as Publicações Científicas da SBC!



NOVIDADE!

Nosso portfólio agora conta com o *International Journal of Cardiovascular Sciences* (IJCS).



Acesse o novo Portal e confira o conteúdo na íntegra:
publicacoes.cardiol.br/portal



Determinantes do prognóstico após o implante de cardioversores-desfibriladores no Brasil

Prognosis Determinants after Cardioverter-Defibrillators Implantation in Brazil

Arn Migowski e Regina Maria de Aquino Xavier

Instituto Nacional de Cardiologia, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

O estudo de Silva et al.¹ apresentou o resultado de uma série de casos de um registro unicêntrico de dispositivos cardíacos implantáveis, incluindo 28 implantes de cardioversores-desfibriladores (CDI) isolados e 14 associados à ressincronização (TRC-CDI), além de procedimentos para troca de gerador e manuseio de cabos-eletrodos. Os implantes de CDI e TRC-CDI foram considerados os mais fortes preditores de readmissão hospitalar durante período de seguimento de 6 meses após o procedimento cirúrgico, embora não tenha ficado claro se houve ajuste pelas variáveis classe funcional ou fração de ejeção do ventrículo esquerdo.¹

Recentemente publicamos os resultados de seguimento de curto, médio e longo prazos de todos os implantes de CDI e TRC-CDI pagos pelo SUS em todo o Brasil entre 2001 e 2007, incluindo 3.295 implantes de CDI em 85 hospitais e 681 de TRC-CDI em 50 hospitais.²

Em nosso estudo, quando comparados ao grupo com implante de CDI, os pacientes submetidos a implante de

TRC-CDI tiveram pior mortalidade realtiva ao procedimento e também pior sobrevida no médio e longo prazos.² Já no estudo de Silva et al.,¹ aparentemente não houve pior prognóstico de curto prazo dos pacientes submetidos à TRC-CDI com relação aos submetidos a implante de CDI, ao menos no que se refere à readmissão hospitalar. Com relação ao tempo de sobrevida, seria interessante a estratificação por tipo de dispositivo, uma vez que a sobrevida em 6 meses apresentada¹ pareceu baixa com relação aos nossos achados,² especialmente considerando que a maioria dos implantes foi de marca-passo.¹ O percentual de CDI dupla câmara também seria uma informação interessante, tendo em vista que alguns estudos apontam a associação com piores resultados.²

Observamos no estudo multicêntrico nacional que o tipo de técnica utilizada para o implante de TRC-CDI influenciou na mortalidade no curto prazo, e que houve uma queda importante de sobrevida em torno do quarto ano após o implante inicial nesse grupo, possivelmente relacionada a complicações associadas à necessidade de reintervenção.² Seria interessante saber a magnitude das reintervenções no curto período de seguimento do registro unicêntrico e os possíveis impactos das técnicas de implante nos desfechos.

A maior representatividade de pacientes com cardiopatia chagásica no grupo com complicações no estudo de Silva et al.¹ pode ter relação com o tipo de dispositivo implantado. Em nosso estudo, os pacientes com cardiopatia chagásica não tiveram pior prognóstico quando comparados àqueles com cardiopatia isquêmica,² de forma semelhante a outro estudo publicado recentemente em Arquivos Brasileiros de Cardiologia.³

Palavras-chave

Dispositivos de Terapia de Ressincronização; Desfibriladores Implantáveis; Cardiomiopatia Chagásica; Análise de Sobrevida, Brasil.

Correspondência: Arn Migowski •

Rua das Laranjeiras 374, Instituto Nacional de Cardiologia, 5o andar.

CEP 22240-006, Laranjeiras, RJ – Brasil

E-mail: arnmigowski@yahoo.com.br, arn.santos@inca.gov.br

Artigo recebido em 30/11/2016, revisado em 26/01/2017, aceito em 26/01/2017

DOI: 10.5935/abc.20170034

Referências

1. Silva KR, Albertini CM, Crevelari ES, Carvalho EI, Fiorelli AI, Martinelli M Filho, et al. Complications after surgical procedures in patients with cardiac implantable electronic devices: results of a prospective registry. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107(3):245-56.
2. Migowski A, Ribeiro AL, Carvalho MS, Azevedo VM, Chaves RB, Hashimoto Lde A, et al. Seven years of use of implantable cardioverter-defibrillator therapies: a nationwide population-based assessment of their effectiveness in real clinical settings. *BMC Cardiovasc Disord.* 2015;15:22.
3. Pereira FT, Rocha EA, Monteiro Mde P, Lima Nde A, Rodrigues Sobrinho CR, Pires Neto Rda J. Clinical course after cardioverter-defibrillator implantation: Chagasic versus ischemic patients. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107(2):99-100.

Carta-resposta

Os cuidados com portadores de dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis (DCEI) exige, cada vez mais, a atenção às diferentes apresentações clínicas desses pacientes. Tais diferenças têm se acentuado em função de dois fatores principais: aumento da longevidade da população, que fez aumentar as comorbidades, e a frequência cada vez maior de pacientes com miocardiopatia e disfunção ventricular.

Acreditamos que a principal mensagem desta publicação é a comprovação, por meio de dados derivados da prática clínica real, de que os pacientes mais idosos, assim como os portadores de disfunção ventricular esquerda grave, estão mais propensos a apresentar eventos clínicos relacionados ou não à doença cardíaca, que exigem readmissões hospitalares e que, portanto, devem ser observados mais de perto, com o objetivo de evitá-los.

Sem sombra de dúvida, a incorporação dos CDIs e da TRC ao rol de procedimentos da estimulação cardíaca artificial trouxe um contingente considerável de pacientes com insuficiência cardíaca grave, o que não era tão frequente quando os únicos dispositivos implantados eram os marca-passos. E é muito provável que este seja o motivo da associação citada no comentário. No que diz respeito especificamente à relação da doença de Chagas com os óbitos, nosso estudo não foi desenhado com essa finalidade e nem teria poder de amostra para esse fim.

Tecer qualquer tipo de comparação entre os resultados do estudo presentemente publicado e os da publicação dos

autores do comentário, entretanto, nos parece impossível. Enquanto nosso estudo é uma análise prospectiva, de dados primários colhidos de uma população de pacientes com todos os tipos de dispositivos implantáveis, tratada em um único centro altamente especializado, acompanhada ativamente pelos próprios pesquisadores; o estudo de Migowski et al é uma análise retrospectiva, de dados secundários obtidos de bases administrativas do SUS, de uma população de pacientes com cardio-desfibrilador implantado em vários centros, com nível de especialização variável. Além disso, as informações de seguimento são evidentemente incompletas, até porque, os próprios autores do estudo informam que censuraram todos os óbitos de causa não relacionada à cardiopatia ou ao tratamento realizado.

Parece-nos que tentar fazer esse tipo de comparação, seria como comparar o vinho de uma garrafa de um único produtor com a água de um recipiente cujas amostras são oriundas de diferentes fontes.

Katia Regina da Silva

Caio Marcos de Moraes Albertini

Elizabeth Sartori Crevelari

Eduardo Infante Januzzi de Carvalho

Alfredo Inácio Fiorelli

Martino Martinelli Filho

Roberto Costa

Edição de Julho de 2016, vol. 107 (1), págs. 77-80

No Relato de Caso “Aspectos Anatomopatológicos da Miocardite Chagásica Aguda por Transmissão Oral”, páginas 77-80, dos autores Dilma do Socorro Moraes de Souza, Marialva TF Araujo, Paulo da Silva Garcez, Julio Cesar Branco Furtado, Maria Tereza Sanches Figueiredo, Rui M.S. Povia, considerar correta a grafia Paulo Roberto Silva Garcez dos Santos para o nome do autor Paulo da Silva Garcez.

Calendário

X Congresso Norteriograndense de Cardiologia

7 a 8 de abril de 2017

Natal (RN)

<http://www.sbc rn.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

Vol. 108, Nº 3, Abril 2017

Arritmia Cardíaca

(8170) Uso do Escore SAMe-TT2R2 em Ambulatório de Anticoagulação para Predição de Tempo na Faixa Terapêutica e de Eventos Adversos

Fernando Pivatto Júnior, Rafael Selbach Scheffel, Lucas Ries, Ricardo Roitman Wolkind, Roberta Marobin, Sabrina Sigal Barkan, Luís Carlos Amon, Andréia Biolo

Coronariopatia Aguda

(8013) Um Modelo Multivariado para Predição de Doença Coronariana Obstrutiva em Pacientes com Dor Torácica Aguda: Desenvolvimento e Validação

Luis Cláudio Lemos Correia, Maurício Cerqueira, Manuela Carvalhal, Felipe Ferreira, Guilherme Garcia, André Barcelos da Silva, Nicole de Sá, Fernanda Lopes, Ana Clara Barcelos, Márcia Noya-Rabelo

Exercício

(7912) Efeitos do Exercício Acumulado e Contínuo sobre a Função Endotelial em Aorta de Ratos

Juliana Edwiges Martinez, Elane de Fátima Taieiro, Agnaldo Bruno Chies

Hipertensão Arterial

(7789) Cinética Hipotensiva durante 50 Sessões de Treinamento de Força e Aeróbio em Hipertensos: Ensaio Clínico Randomizado

Igor Rodrigues Damorim, Tony Meireles Santos, Gustavo Willames Pimentel Barros, Paulo Roberto Cavalcanti Carvalho