

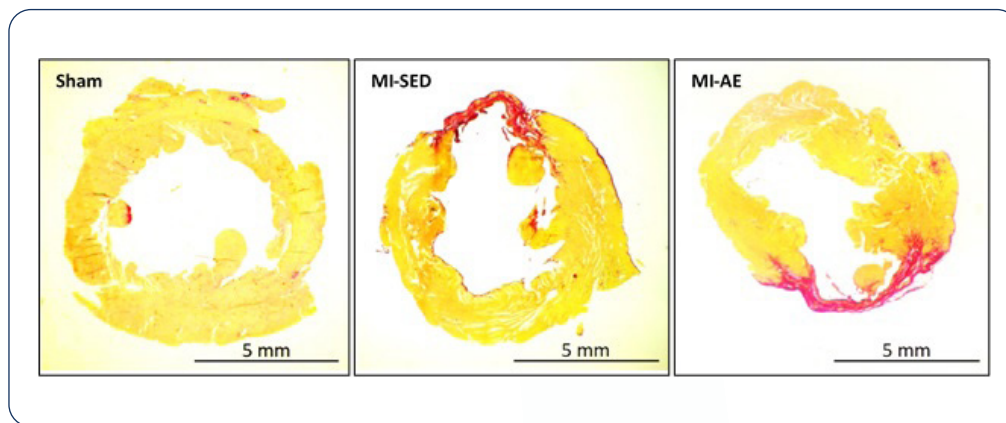


Figura 1 da Pág. 787.

Editor-chefe

Carlos Rochitte

Coeditor Internacional

João Lima

Editores

Alexandre Colafranceschi

Gláucia Moraes

Ieda Jatene

Marcio Bittencourt

Marina Okoshi

Maurício Scanavacca

Nuno Bettencourt

Paulo Jardim

Pedro Lemos

Ricardo Stein

Ruhong Jiang

Tiago Senra

Vitor Guerra

Radi Macruz – O Legado de um Ícone

Complicações Neurológicas em Pacientes com Endocardite Infecciosa

Acesso à ICP em Mulheres com IAMCSST

Percepção inadequada de risco relacionado à hipercolesterolemia

Função renal e congestão

Aterosclerose de carótida e reestenose coronária

Estatinas e Níveis Lipêmicos em Hospital Público

Relação entre serglicina e infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST

Sobrevivência no transplante cardíaco no Brasil

Tendências de Mortalidade Cardiovascular – Rio de Janeiro

Fatores de risco cardiovascular em cardiologistas

Sumário - Contents

Editorial

Radi Macruz – O Legado de um Ícone

Radi Macruz — The Legacy of an Icon

Edmar Atik, Charles Mady, Jose Antonio Franchini Ramires

.....página 679

Artigo Original - Original Article

Complicações Neurológicas em Pacientes com Endocardite Infecciosa: Perspectivas de um Centro Terciário

Neurological Complications in Patients with Infective Endocarditis: Insights from a Tertiary Centre

Sofia Alegria, Ana Marques, Inês Cruz, Ana Luísa Broa, Ana Rita F. Pereira, Isabel João, Otília Simões, Hélder Pereira

.....página 682

Minieditorial - Short Editorial

Abordagem ao Paciente com Endocardite Infecciosa e Complicação Neurológica – O Grande Dilema que Persiste até Hoje

Managing Patients with Infectious Endocarditis and Neurological Complication — The Big Dilemma that Persists Until these Days

Claudio Querido Fortes e Natália Rodrigues Querido Fortes

.....página 692

Artigo Original - Original Article

Acesso à Terapia de Reperusão e Mortalidade em Mulheres com Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnívelamento do Segmento ST: Registro VICTIM

Access to Reperfusion Therapy and Mortality in Women with ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction: VICTIM Register

Jussely Cunha Oliveira, Mayse Pereira Souza Barros, Ikaro Daniel de Carvalho Barreto, Rubens Cruz Silva Filho, Volfano Araújo Andrade, André de Melo Oliveira, Ticiane Clair Remacre Munareto Lima, Jeferson Cunha Oliveira, Larissa Andreline Maia Arcelino, Laís Costa Souza Oliveira, Eduesley Santana-Santos, Marcos Antônio Almeida-Santos, Antônio Carlos Sousa, José Augusto Soares Barreto-Filho

.....página 695

Minieditorial - Short Editorial

Equidade entre Sexos no Acesso à Reperusão no Infarto Agudo do Miocárdio: Um Longo Caminho a ser Percorrido

Gender Equity in Reperfusion Access in Acute Myocardial Infarction: A Long Way to Go

Clara L. Fraga, Frederico V. B. Macedo, Rodrigo T. L. Rocha, Domingos Sávio G. Ferreira Filho, Bruno R. Nascimento

.....página 704

Artigo Original - Original Article

Percepção Inadequada do Risco Cardiovascular e Baixo Conhecimento sobre Hipercolesterolemia Familiar em Indivíduos com Hipercolesterolemia Grave

Cardiovascular Risk Misperception and Low Awareness of Familial Hypercholesterolemia in Individuals with Severe Hypercholesterolemia

Raul D. Santos, Carolina Pereira, Fernando Cesena, Antonio Gabriele Laurinavicius, Viviane Tabone, Marcio Sommer Bittencourt

.....página 706

Minieditorial - Short Editorial

O Risco Desconhecido de Hipercolesterolemia Familiar no Desenvolvimento de Doença Cardiovascular Aterosclerótica

The Unknown Risk of Familial Hypercholesterolemia in the Development of Atherosclerotic Cardiovascular Disease

Elizabeth do Nascimento e José Luiz de Brito Alves

.....página 713

Artigo Original - Original Article

Agravamento da Função Renal e Congestão em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Aguda: Estudo com Análise Vetorial de Bioimpedância Elétrica (BIVA) e Lipocalina Associada à Gelatinase Neutrófila (NGAL)

Worsening Renal Function and Congestion in Patients with Acute Heart Failure: A Study with Bioelectrical Impedance Vector Analysis (BIVA) and Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL)

Humberto Villacorta, Aline Sterque Villacorta, Leonardo Simões de Castro Villacorta, Analucia Rampazzo Xavier, Salim Kanaan, Felipe Mafori Rohen, Leonardo Dinis Albuquerque, Daniele Dantas Bastilho, Cecília de Oliveira Cudishevitch

.....página 715

Minieditorial - Short Editorial

Uso da Terapia Diurética em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Descompensada e Lesão Renal Aguda. O Que Fazer nesse Dilema?

Use of Diuretic Therapy in Patients with Decompensated Heart Failure and Acute Kidney Injury. What to do in this Dilemma?

Rafael Marques Calazans, Mariana Bellaguarda de Castro Sepulveda, Egli Belinazzi Quadrado, Roberto Dischinger Miranda

.....página 725

Artigo Original - Original Article

Perfil Aterosclerótico da Artéria Carótida como Preditor de Risco para Reestenose após Implante de Stent Coronário

Carotid Artery Atherosclerotic Profile as Risk Predictor for Restenosis After Coronary Stenting

Cássia da Silva Antico Rodrigues, Rodrigo Bazan, Fabrício Moreira Reis, Caroline F. S. Mazeto Pupo da Silveira, Lívia Maria Severino Hueb, Fábio Cardoso de Carvalho, Hélio Rubens de Carvalho Nunes, Katashi Okoshi, João Carlos Hueb, Silméia Garcia Zanati Bazan

.....página 727

Minieditorial - Short Editorial

Perfil Aterosclerótico da Artéria Carótida como Marcador de Progressão para Doença Cardiovascular

Carotid Artery Atherosclerotic Profile as a Progression Marker for Cardiovascular Disease

Guilherme Brasileiro de Aguiar e José Guilherme Mendes Pereira Caldaspágina 734

Artigo Original - Original Article

Perfil de Prescrição de Estatinas e de Níveis Lipêmicos em Ambulatórios de Hospital Terciário Público

Statins Prescriptions and Lipid Levels in a Tertiary Public Hospital

André Schmidt, Henrique Turin Moreira, Gustavo Jardim Volpe, Vamberto B. Foschini, Thiago Florentino Lascala, Minna Moreira Dias Romano, Marcus Vinícius Simões, José Ernesto dos Santos, Benedito Carlos Maciel, José Antonio Marin-Neto

.....página 736

Minieditorial - Short Editorial

Uso de Estatinas e Hipercolesterolemia: Estão sendo Seguidas as Recomendações das Diretrizes Atuais?

Statin Use and Hypercholesterolemia: Are the Current Guidelines' Recommendations Being Followed?

Renato Jorge Alves

.....página 742

Artigo Original - Original Article

Dezesseis Anos de Transplante Cardíaco em Coorte Aberta no Brasil: Análise de Sobrevida de Pacientes em Uso de Imunossupressores

Sixteen Years of Heart Transplant in an Open Cohort in Brazil: Analysis of Graft Survival of Patients using Immunosuppressants

Natália Cristina Cardoso Freitas, Mariangela Leal Cherchiglia, Charles Simão Filho, Juliana Alvares-Teodoro, Francisco de Assis Acurcio, Augusto Afonso Guerra Junior

.....página 744

Minieditorial - Short Editorial

Avanço do Transplante Cardíaco no Brasil: É Hora de se Construir um Banco de Dados Nacional?

Progress in Heart Transplantation in Brazil: is it Time to Build a National Database?

Mônica Samuel Avila e Deborah de Sá Pereira Belfort

.....página 754

Artigo Original - Original Article

Associação entre os Níveis Séricos de Serpin e o Infarto do Miocárdio com Supradesnivelamento do Segmento ST

Association between Serum Serpin Levels and ST-Segment Elevation Myocardial Infarction

Burcu Ugurlu Ilgin, Emrullah Kızıltunç, Murat Gök, Ender Ornek, Canan Topcuoglu, Mustafa Çetin, Orhan Karayigit

.....página 756

Artigo Original - Original Article

Tendências Recentes de Mortalidade Cardiovascular nas Regiões de Saúde do Estado do Rio de Janeiro e Capital

Recent Trends in Cardiovascular Mortality in Rio de Janeiro State Health Regions and Capital

Maria Luiza Garcia Rosa, Claudio Tinoco Mesquita, Lucas Zanetti de Albuquerque, Willian Douglas de Souza Silva, Vinicius de Padua Vieira Alves, Roger Freitas Ramirez Jordan, Ricardo Cardoso de Matos, Ana Luisa Guedes de França e Silva, Erito Marques de Souza Filho

.....página 763

Minieditorial - Short Editorial

Taxa Atual de Mortalidade por Doenças Cardiovasculares no Estado do Rio de Janeiro: Mais do que Apenas um Sonho no Rio

Current Cardiovascular Disease Death Rate in Rio de Janeiro State: More than Only a Dream in Rio

Antonio de Padua Mansur

.....página 772

Artigo Original - Original Article

Fatores de Risco Cardiovascular em Cardiologistas Especialistas pela Sociedade Brasileira de Cardiologia

Cardiovascular Risk Factors in Cardiology Specialists from the Brazilian Society of Cardiology

Maria Emília Figueiredo Teixeira, Priscila Valverde de O. Vitorino, Celso Amodeo, Tânia Martinez, Andréa Araujo Brandão, Eduardo Costa Duarte Barbosa, Audes Diógenes Magalhães Feitosa, Paulo Cesar B. Veiga Jardim, Ana Luiza Lima Souza, Weimar Kunz Sebba Barroso

.....página 774

Minieditorial - Short Editorial

Fatores de Risco Cardiovascular em Cardiologistas Certificados pela Sociedade Brasileira de Cardiologia: Lições a serem Aprendidas

Cardiovascular Risk Factors in Cardiologists Certified by the Brazilian Society of Cardiology: Lessons to be Learned

Claudio Tinoco Mesquita e Wilter dos Santos Ker

.....página 782

Artigo Original - Original Article

Efeitos do Exercício Aeróbico Tardio na Remodelação Cardíaca de Ratos com Infarto do Miocárdio Pequeno

Effects of Late Aerobic Exercise on Cardiac Remodeling of Rats with Small-Sized Myocardial Infarction

Lidiane M. Souza, Marina P. Okoshi, Mariana J. Gomes, Mariana Gatto, Eder A. Rodrigues, Thierres H. D. Pontes, Felipe C. Damatto, Leiliane R. S. Oliveira, Patrícia Aparecida Borim, Aline R. R. Lima, Leonardo A. M. Zornoff, Katashi Okoshi, Luana U. Pagan

.....página 784

Minieditorial - Short Editorial

A Importância dos Programas de Exercícios Pós-Infarto

The Importance of Post-Infarction Exercise Programs

José Antônio Caldas Teixeira

.....página 793

Artigo Original - Original Article

Obesidade Visceral e Hipertensão Sistólica como Substratos da Disfunção Endotelial em Adolescentes Obesos

Visceral Obesity and High Systolic Blood Pressure as the Substrate of Endothelial Dysfunction in Obese Adolescents

Maria Fernanda Hussid, Felipe Xerez Cepeda, Camila P. Jordão, Rafaela R. P. Lopes-Vicente, Leslie Virmondos, Keyla Y. Katayama, Ezequiel F. de Oliveira, Luis V. F. Oliveira, Fernanda Marciano Consolim-Colombo, Ivani Credidio Trombetta

.....página 795

Minieditorial - Short Editorial

Prevenção da Doença Cardiovascular na Adolescência: Novos Horizontes

Cardiovascular Disease Prevention in Adolescence: New Possibilities

Mariana Xavier e Silva

.....página 804

Artigo Original - Original Article

Aumento da Rigidez Arterial Pulmonar e Comprometimento do Acoplamento Ventrículo Direito-Artéria Pulmonar na SOP

Increased Pulmonary Arterial Stiffness and Impaired Right Ventricle-Pulmonary Artery Coupling In PCOS

Ozge Ozcan Abacioglu, Erdinc Gulumsek, Hilmi Sumbul, Mehmet Kaplan, Fethi Yavuz

.....página 806

Minieditorial - Short Editorial

Hipertensão Pulmonar na Síndrome do Ovário Policístico

Pulmonary Hypertension in Polycystic Ovarian Syndrome

Yogesh N. V. Reddy

.....página 812

Artigo Original - Original Article

Disautonomia: Uma Condição Esquecida – Parte 1

Dysautonomia: A Forgotten Condition — Part 1

Eduardo Arrais Rocha, Niraj Mehta, Maria Zildany Pinheiro Távora-Mehta, Camila Ferreira Roncari, Alan Alves de Lima Cidrão, Jorge Elias Neto

.....página 814

Carta Científica - Research Letter

Dupla Via de Saída de Ventrículo Direito com Comunicação Interventricular não Relacionada e Estenose Pulmonar, em Evolução Natural, em Mulher com 36 Anos

Double Outlet Right Ventricle with Unrelated Ventricular Septal Defect and Pulmonary Stenosis, in Natural Evolution, in a 36-Year-Old Woman

Edmar Atik

.....página 836

Carta Científica - Research Letter

Bioprótese Valvar Porcina: Um Legado de Mario Vrandecic

Porcine Valve Bioprosthesis: a Legacy from Mario Vrandecic

Erika Correa Vrandecic, Ektor Correa Vrandecic, Bayard Gontijo-Filho, Rossana Dall'Orto Elias, Braulio Roberto Gonçalves Marinho Couto, Marcus Vinicius Bolivar Malachias

.....página 840

Comunicação Breve - Brief Communication

Pacientes Naïve Infectados por HIV Apresentam Disfunção Concomitante com Diminuição de Anticorpos Naturais contra Autoantígenos Derivados da Apolipoproteína B Definidos

HIV-Infected Naïve Patients Exhibit Endothelial Dysfunction Concomitant with Decreased Natural Antibodies Against Defined Apolipoprotein B Autoantigens

Henrique Andrade R. Fonseca, Magnus Gidlund, Viviane Rodrigues Sant'Anna, Esteferson Rodrigues Fernandes, Francisco A. H. Fonseca, Maria Cristina Izar

.....página 844

Imagem - Image

Amiloidose Cardíaca por Transtirretina Simulando Cardiomiopatia Hipertrófica em um Paciente Idoso

Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy Mimicking Hypertrophic Cardiomyopathy in an Older Patient

José Pedro Alves Guimarães, Joana Trigo,¹ Fernando Gonçalves, J. Ilídio Moreira

.....página 850

Carta ao Editor - Letter to the Editor

Troponina-T e Peptídeo Natriurético tipo B na COVID-19

Troponin-T and B-Type Natriuretic Peptide in COVID-19

Sora Yasri e Viroj Wiwanitkit

.....página 854

Errata - Erratum

.....página 855



ABC Cardiol

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA - Publicada desde 1948

Diretor Científico

Fernando Bacal

Editor-Chefe

Carlos Eduardo Rochitte

Coeditor Internacional

João Lima

Editor de Mídias Sociais

Tiago Senra

Editor de Consultoria Chinesa

Ruhong Jiang

Editores Associados

Cardiologia Clínica

Gláucia Maria Moraes de Oliveira

Cardiologia Cirúrgica

Alexandre Siciliano Colafranceschi

Cardiologia Intervencionista

Pedro A. Lemos

Cardiologia Pediátrica/Congênitas

Ieda Biscegli Jatene

Vitor C. Guerra

Arritmias/Marca-passo

Maurício Scanavacca

Métodos Diagnósticos

Não-Invasivos

Nuno Bettencourt

Pesquisa Básica ou

Experimental

Marina Politi Okoshi

Epidemiologia/Estatística

Marcio Sommer Bittencourt

Hipertensão Arterial

Paulo Cesar B. V. Jardim

Ergometria, Exercício e

Reabilitação Cardíaca

Ricardo Stein

Primeiro Editor (1948-1953)

† Jairo Ramos

Conselho Editorial

Brasil

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Exterior

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

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

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

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

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

Ana Teresa Timóteo – Hospital Santa Marta, Lisboa – Portugal

Cândida Fonseca – Universidade Nova de Lisboa, Lisboa – Portugal

Fausto Pinto – Universidade de Lisboa, Lisboa – Portugal

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

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

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

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

Jorge Ferreira – Hospital de Santa Cruz, Carnaxide – Portugal

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

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

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

Maria Pilar Tornos – Hospital Quirónsalud Barcelona, Barcelona – Espanha

Nuno Bettencourt – Universidade do Porto, Porto – Portugal

Pedro Brugada – Universiteit Brussel, Brussels – Bélgica

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

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

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

Sociedade Brasileira de Cardiologia

Presidente

Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga Lopes

Vice-Presidente

Celso Amodeo

Diretor Financeiro

Ricardo Mourilhe Rocha

Diretor Científico

Fernando Bacal

Diretor Administrativo

Olga Ferreira de Souza

Diretor de Qualidade Assistencial

Sílvio Henrique Barberato

Diretor de Comunicação

Harry Corrêa Filho

Diretor de Tecnologia da Informação

Leandro Ioschpe Zimmerman

Diretor de Relações Governamentais

Nasser Sarkis Simão

Diretor de Relação com Estaduais e Regionais

João David de Souza Neto

Diretor de Promoção de Saúde

Cardiovascular – SBC/Funcor

José Francisco Kerr Saraiva

Diretora de Departamentos Especializados

Andréa Araujo Brandão

Diretor de Pesquisa

David de Pádua Brasil

Coordenadora de Ciência, Tecnologia e Inovações

Ludhmila Abrahão Hajjar

Coordenador de Educação Médica Continuada

Brivaldo Markman Filho

Coordenadora de Acompanhamento da Gestão e Controle Interno

Gláucia Maria Moraes de Oliveira

Coordenador de Compliance e Transparência

Marcelo Matos Cascudo

Coordenador de Assuntos Estratégicos

Hélio Roque Figueira

Editor do ABC Cardiol

Carlos Eduardo Rochitte

Editor do IJCS

Claudio Tinoco Mesquita

Coordenador da Universidade do Coração

Evandro Tinoco Mesquita

Coordenador de Normatizações e Diretrizes

Brivaldo Markman Filho

Presidentes das Soc. Estaduais e Regionais

SBC/AL – Carlos Romerio Costa Ferro

SBC/AM – Kátia do Nascimento Couceiro

SBC/BA – Gilson Soares Feitosa Filho

SBC/CE – Gentil Barreira de Aguiar Filho

SBC/DF – Alexandra Oliveira de Mesquita

SBC/ES – Tatiane Mascarenhas Santiago Emerich

SBC/GO – Leonardo Sara da Silva

SBC/MA – Mauro José Mello Fonseca

SBC/MG – Henrique Patrus Mundim Pena

SBC/MS – Gabriel Doreto Rodrigues

SBC/MT – Marcos de Thadeu Tenuta Junior

SBC/NNE – Nivaldo Menezes Filgueiras Filho

SBC/PA – Dilma do Socorro Moraes de Souza

SBC/PB – Lenine Angelo Alves Silva

SBC/PE – Fernando Ribeiro de Moraes Neto

SBC/PI – Luiz Bezerra Neto

SBC/PR – Raul DAurea Mora Junior

SOCERJ – Wolney de Andrade Martins

SBC/RN – Maria Sanali Moura de Oliveira Paiva

SOCERON – Daniel Ferreira Mugrabi

SOCERGS – Mario Wiehe

SBC/SC – Amberson Vieira de Assis

SBC/SE – Eryca Vanessa Santos de Jesus

SOCESP – João Fernando Monteiro Ferreira

Presidentes dos Departamentos Especializados e Grupos de Estudos

SBC/DA – Antonio Carlos Palandri Chagas

SBC/DCC – Bruno Caramelli

SBC/DCC/CP – Klebia Magalhães Pereira
Castello Branco

SBC/DCM – Celi Marques Santos

SBC/DECAGE – Izo Helber

SBC/DEIC – Evandro Tinoco Mesquita

SBC/DERC – Gabriel Leo Blacher Grossman

SBC/DFCVR – Antoinette Oliveira Blackman

SBC/DHA – Audes Diógenes de
Magalhães Feitosa

SBC/DIC – Carlos Eduardo Rochitte

SBCCV – Eduardo Augusto Victor Rocha

SOBRAC – Ricardo Alkmim Teixeira

SBHCI – Ricardo Alves da Costa

DCC/GAPO – Danielle Menosi Gualandro

DCC/GECETI – Luiz Bezerra Neto

DCC/GECO – Roberto Kalil Filho

DCC/GEMCA – Roberto Esporcatté

DCC/GERTC – Adriano Camargo de
Castro Carneiro

DEIC/GEICPED – Estela Azeka

DEIC/GEMIC – Marcus Vinicius Simões

DERC/GECESP – Clea Simone Sabino de
Souza Colombo

DERC/GECCN – Lara Cristiane Terra
Ferreira Carreira

DERC/GERCPM – Carlos Alberto
Cordeiro Hossri

GECIP – Marcelo Luiz da Silva Bandeira

GEECG – Carlos Alberto Pastore

DCC/GETA – Carlos Vicente Serrano Junior

DCC/GECRA – Sandra Marques e Silva

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Volume 116, Nº 4, Abril 2021

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

<http://abccardiol.org/>

SciELO: www.scielo.br

Departamento Comercial

Telefone: (11) 3411-5500

e-mail: comercialsp@cardiol.br

Produção Editorial

SBC – Tecnologia da Informação e

Comunicação

Núcleo Interno de Publicações

Produção Gráfica e Diagramação

SBC - Internal Design Department

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

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

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



Filiada à Associação
Médica Brasileira

APOIO



Ministério da
Educação

Ministério da
Ciência e Tecnologia



Radi Macruz – O Legado de um Ícone

Radi Macruz – The Legacy of an Icon

Edmar Atik,¹ Charles Mady,¹ Jose Antonio Franchini Ramires¹

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

Radi Macruz, Professor-associado do Departamento de Cardiopneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, faleceu em São Paulo em 30 de novembro de 2020, aos 95 anos.

Nasceu em 5 de julho de 1925 em São Paulo, filho dos libaneses Kalil e Nini Macruz, tornou-se, após formação acadêmica de Medicina na FMUSP, o grande médico e pioneiro de muitos avanços que o caracterizaram como um dos ícones de maior relevância. Era um idealizador, na perseguição da dinâmica mais adequada para a ciência e para as descobertas científicas.

Sua trajetória acadêmica foi calcada sempre no profundo conhecimento e no progresso da ciência cardiológica como um todo. Coursou Medicina na Universidade de São Paulo, na qual iniciou em 1946, estimulado pelo pai que salientava a importância do médico na sociedade e apesar da Matemática, sua paixão desde jovem, que melhor conhecia por seus estudos nas escolas do interior de São Paulo, onde morou com mais dez irmãos, além dos sete primos agregados de seu tio paterno.

No entanto, durante seu crescimento profissional, foi a Matemática que influenciou sua trajetória científica na Cardiologia, interligadas em muitos aspectos. Nessa dinâmica, tal fator resultou na criação do índice que leva seu nome, o do intervalo PPR do eletrocardiograma na caracterização das sobrecargas atriais.¹⁻⁴

Certa vez, por esta criação e tantas outras mais, o Instituto do Coração (InCor) recebeu uma das maiores autoridades em eletrocardiografia do mundo, o sul-africano Leo Schamroth,^{5,6} para proferir uma palestra. Conduzido pelo Dr. Charles Mady ao anfiteatro, houve o encontro com Macruz na porta do mesmo. Na apresentação de ambos, Schamroth perguntou se ele era o mesmo do índice de Macruz. Mady respondeu afirmativamente e apressou-se em abrir o seu livro e mostrar a página comentando a respeito do referido sinal. Tornaram-se amigos. Não precisava de grandes tecnologias para Macruz mostrar a sua genialidade.

Palavras-chave

Radi Macruz; Cardiologistas/tendências; Docentes; Cardiologia; Médicos; Ética Médica.

Correspondência: Edmar Atik •

Rua Dona Adma Jafet, 74, cj.73. CEP 01308-050, Bela Vista, São Paulo, SP - Brasil

E-mail: edmaratik@uol.com.br

Artigo recebido em 17/12/2020, revisado em 03/02/2021, aceito em 03/02/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201341>

Ele acreditava, em sua percepção, que não existe Medicina sem Humanismo, que a paixão da vida era a descoberta de diferentes coisas, que a massa crítica desenvolve o pensamento e o desenvolvimento, que a lógica atinge a verdade, que o espírito da pesquisa nada mais é do que a própria indagação, que a paixão era desvendar os mistérios da natureza (Figura 1).

Desde que voltou dos Estados Unidos, participando de pesquisas no grupo de seu amigo Sarnoff,⁷ tornou-se uma fonte inesgotável de ideias e produção científica. Como tinha uma formação geral muito ampla, não se limitou a criar subespecialidades, o que era pouco para ele, tendo bases sólidas em Matemática e estatística, algo que o ajudou muito.

Com todo esse direcionamento de vida, iniciou-se na procura do entendimento da Cardiologia Pediátrica, especialidade que suscitava muita dificuldade diagnóstica e terapêutica, principalmente no período que compreendia as décadas de 1950 a 1980. Desenvolveu-a durante este tempo, em conjunto com Munir Ebaid, tornando-se um dos responsáveis pelo reconhecimento mundial nessa especialidade e como um dos ícones brasileiros.

Inovou com o tratamento da hipertensão pulmonar em cardiopatias congênitas, através da abertura de uma comunicação interatrial. Lançou conceitos originais sobre a normalidade individual da pressão arterial. Queria realizar a transposição das grandes artérias em pacientes com insuficiência cardíaca, estando normal o ventrículo direito.

Tal era o seu conhecimento que todos o procuravam no discernimento das dificuldades de conduta. Quando iniciava suas visitas médicas, sempre havia muita afluência de pessoas interessadas, pois suas discussões à beira do leito eram antológicas e muito disputadas. Diagnosticava cardiopatias complexas na beira do leito com exame físico, radiologia simples e eletrocardiografia, simplesmente baseado no raciocínio clínico. Era um dos raros médicos que não tinha receio de expor o seu modo de pensar numa discussão clínica: muitas vezes alguém achava absurdo o que ele dizia e, mais tarde, se curvava à luz que brilhou.

Por estes motivos e com tal motivação ao adentrar a enfermaria no Hospital das Clínicas ou no Instituto do Coração, apagava as luzes e dizia que “a luz havia chegado”.

Em 1983, não de se estranhar quando lançou o primeiro livro da especialidade no Brasil, intitulado *Cardiologia Pediátrica*, em conjunto com a Dra. Rachel Snitkovsky, pela Editora Sarvier.⁸ Em seguida, enveredou pelo campo geral da Cardiologia e sua procura era tal que associava a localização da dor torácica à artéria coronária acometida, além de estabelecer com eficiência a distribuição espacial dessa circulação. Durante a procura, comentava jocosamente que a obstrução de artérias coronárias também provocaria a ocorrência de um sopro cardíaco no tórax. Mesmo dessa



Figura 1 – Foto do Radi Macruz, na expressão da seriedade e responsabilidade, decorrentes do pensamento concentrado em possíveis descobertas científicas.

afirmação não reconhecida, acentuava seu exemplo pela diretriz da procura científica incessante.

Descreveu tortuosidades de artérias coronárias como causa de isquemia. Certa vez, propôs provocar o infarto do septo interventricular para diminuir e/ou eliminar a obstrução da via de saída ventricular, direita e/ou esquerda, em miocardiopatia hipertrófica, para intranquilidade de seus pares na ocasião. Hoje em dia, este é um dos procedimentos utilizados nesta doença.

O livro *Cardiopatia Isquêmica: Aspectos de Importância Clínica*, lançado em 1989 em coautoria com sua esposa Valéria Bezerra de Carvalho, da Editora Sarvier,⁹ mostrou-se de grande informação. Na obra, lançou novos conceitos sobre a dor cardíaca, relacionando a parede acometida com a topografia da dor, e sobre as pressões intracavitárias.

Como pioneiro e para acentuar sua característica de marcas históricas, propôs a realização de um transplante cardíaco em São Paulo, que não foi concretizado por impedimentos legais da época, um ano antes do sul-africano *Christian Barnard* ter realizado a primeira cirurgia no mundo. Para lembrar o feito, tal cirurgia aconteceu em 3 de dezembro de 1967, às 5h25, na Cidade do Cabo, no hospital Grote-Schuur. Em 1970, sempre de mãos dadas com o progresso, estimulou o cirurgião Euryclides de Jesus Zerbini a realizar a primeira cirurgia de infarto agudo do miocárdio, além de ter se envolvido com as primeiras desobstruções de artérias coronárias, através do uso de *laser*, em 1976. Neste ínterim, graças ao envolvimento para mais descobertas no campo operatório, o destacado cirurgião Adib Jatene denominava-o como “um dos pais da cirurgia cardíaca no Brasil”. Através da intromissão em outros campos, como clínico perspicaz que era, permitia-se abertamente comentar que “se a

cirurgia fosse difícil, seria ela realizada pelos clínicos”, o que a todos descontraía, naquela que era uma afirmação da profícua atuação do clínico. Em 1970, foi também pioneiro na introdução da ecocardiografia em nosso meio, o que facilitou sobremaneira aspectos diagnósticos, principalmente na cardiologia pediátrica, que sofria mudanças consistentes, no âmbito diagnóstico terapêutico, clínico e cirúrgico.

Ademais, participou ativamente na construção do Instituto do Coração, inaugurado em 1978, que se tornou outro apêndice de realce científico do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo.

Construiu, junto com Luiz Décourt, Fúlvio Pillegi, João Tranches, E. J. Zerbini, Geraldo Verginelli, Delmond Bittencourt e Egas Armelin, dentre outros, a fase áurea da Cardiologia e os frutos hoje colhidos por tantos discípulos que se tornaram nomes também de realce, na representatividade atual do próprio Professor Titular da Cardiologia, José Antonio Franchini Ramires.

Na complementação de seu poderio cultural, foi autor do livro que chamou a atenção para a sua capacidade, ao aproximar de fato a Matemática, sua paixão declarada, à Medicina. Esse título, *Matemática da Arquitetura Humana-Idiométrica Humana-Novos Rumos da Normalidade*.¹⁰ define a tese dos padrões de normalidade para compreender de forma adequada o funcionamento do corpo humano, guiado pelas regras da Matemática. E ele explica que “normal é o que tem que ser, é a verdade a ser atingida: não pode ser um intervalo; é um e somente um número e para obtê-lo é preciso conhecer a variável explicativa, áurea, dominante e, logo, universal e básica”.

É a partir desses conceitos que Macruz explica o significado de normalidade e define o que é normal, para então mostrar o que, quando e onde tratar, levando em conta a variação racial, cultural e alimentar, influenciada pela percepção.

Dono de uma formação sólida, foi um dos maiores clínicos dos nossos tempos. Criou uma enorme escola e deixou discípulos mundo afora, que muito o admiravam e admiram. Esse é o maior legado de um Mestre.

Médico brilhante, incansável em pensar soluções para diferentes cardiopatias, não era um cientista, mas um médico com ótima formação e que se utilizava de conhecimentos em diferentes áreas buscando entender ou tratar doenças cardíacas. Dessa forma, ele envolvia Matemática, Física, Biologia e Filosofia, enxergando o mundo e a Medicina de uma forma ampla e abrangente, sem retirar do médico a responsabilidade de procurar saber cada vez mais do paciente e da doença que o acometia. Nunca se sentiu satisfeito com o que existia e, por esse motivo, brincava ao dizer “a luz chegou”, expondo ideias que muitas vezes pareciam absurdas, mas que ao longo dos anos se tornaram soluções da prática clínica.¹¹

Como Décourt, era dono de uma cultura sólida. Literatura, música, arte, tudo fazia parte de seu cotidiano. Não era apenas médico e pesquisador, mas um ser humano com enorme curiosidade. Fomos seus discípulos e sentimos um orgulho definitivo dele. Quando se aposentou, a Faculdade e o InCor perderam um pedaço acadêmico. No entanto, continuávamos em contato e suas ideias persistiam estimulantes.

Suas características pessoais tornaram-no inconfundível e, dessa forma, facilmente sabíamos quando ele estava chegando. Nosso relacionamento era muito mais do que profissional, pois éramos todos muito amigos. Ele terminava nossas conversas, do alto de sua sabedoria, com as palavras “Compreende bem!”, em seu típico timbre gutural. Ou, para começo da conversa, dizia “A luz chegou!”, com grande senso de humor.

Caro amigo, agora, esteja onde estiver, você está às voltas com Décourt e Zerbini, e certamente criando. Você provou que o ser humano é viável. Radi, você nos faz muita falta.

Deixa-nos, assim, um dos mestres mais brilhantes que a cardiologia já produziu, Radi Macruz. Não é fácil descrevê-lo humanamente e como acadêmico. Em ambos os setores, seu brilho era indiscutível. Era dono de uma personalidade complexa, genial, e por isso não era fácil conhecê-lo.

Radi Macruz, sua vida foi pródiga em realizações, decorrentes da lógica, em meio à ética médica e humana, sua colocação “ENTENDEU BEM?” nos fica como a pergunta que remete a procura em prol da verdade e da assertiva. Saudades, muitas, na continuidade de seu estímulo.

Macruz, esteja certo que você marcou gerações que jamais o esquecerão. Toda vez que entrarmos na sala de aula do InCor, denominada Sala Macruz, a luz estará acesa com o brilhantismo dos raios de luz deixados por ti.

Referências

1. Nicaise J, Lardani H, Van Houte C, Bernard R. Normal values of the Macruz index in children and adults. Study of the Macruz index in chronic pulmonary diseases (correlation with hemodynamic data). *Acta Cardiol*. 1972; 27(3): 307-15.
2. Human GP, Snyman HW. The value of the Macruz index in the diagnosis of atrial enlargement. *Circulation* 1963; 27: 935-8.
3. Ferrer ST, Posada AE, Valbuena JF. Macruz's index. Its value in the electrocardiographic diagnosis of auricular enlargement. *Rev Esp Cardiol*. 1967; 20(1): 48-56.
4. Tronconi L, Specchia G. Analysis of the relationship of the P wave and P-Q segment or the Macruz Index and its clinical importance. *Mal Cardiovasc*. 1964; 5: 127-37.
5. Schamroth CL. Leo Schamroth (1924-1988): his life and work. *J Med Biogr*. 1996; 4(3): 125-8.
6. Millar RS. Leo Schamroth: his contributions to clinical electrocardiography – with reference to: incomplete left bundle branch block. *Cardiovasc J Afr*. 2009; 20(1): 28-9.
7. Lowenstein CJ, Weisfeldt ML, Mitchell JH. Sarnoff Cardiovascular Research Foundation: inspiring the physician-scientists of tomorrow. *Circulation*. 2018; 138(6): 554-6.
8. Macruz R, Snitkovsky R. *Cardiologia Pediátrica*. São Paulo: Sarvier; 1983.
9. Carvalho VB, Macruz R. *Cardiopatias Isquêmicas – Aspectos de Importância Clínica*. São Paulo: Sarvier; 1989.
10. Macruz R. *Matemática da Arquitetura Humana – Idiometria Humana*. Novos Rumos da Normalidade. São Paulo: Roca, 2010.
11. Macruz R, Zerbini EJ, Décourt L. *Infarto do Miocárdio Tratado com Intervenção Inédita em São Paulo*. Folha de São Paulo; 1970. Disponível em: <https://cutt.ly/Tl8BnWF>. Acesso em: 3 mar 2021.



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

Complicações Neurológicas em Pacientes com Endocardite Infeciosa: Perspectivas de um Centro Terciário

Neurological Complications in Patients with Infective Endocarditis: Insights from a Tertiary Centre

Sofia Alegria,¹ Ana Marques,¹ Inês Cruz,¹ Ana Luísa Broa,¹ Ana Rita F. Pereira,¹ Isabel João,¹ Otilia Simões,¹ Hélder Pereira¹

Hospital Garcia de Orta EPE – Cardiologia,¹ Almada – Portugal

Resumo

Fundamento: Complicações neurológicas são comuns em pacientes com endocardite infecciosa (EI). Dados recentes sugerem que os eventos neurológicos são os principais determinantes do prognóstico e que a cirurgia é crítica para melhorar o resultado.

Objetivo: Caracterizar pacientes com EI e complicações neurológicas e determinar preditores de embolização para o sistema nervoso central (SNC) e mortalidade.

Métodos: Análise retrospectiva de pacientes internados em centro terciário com diagnóstico de EI no período de 2006 a 2016. Significância estatística foi definida por um valor de $p < 0,05$.

Resultados: Identificamos 148 episódios de EI, 20% dos quais tinham evidências de embolização do SNC. Em pacientes com embolização do SNC, 76% apresentaram acidente vascular cerebral isquêmico. Durante o seguimento, 35% foram submetidos à cirurgia e a mortalidade hospitalar e em um ano foi de 39%. Esses pacientes tiveram hospitalizações mais longas, mas não houve diferenças significativas em relação à mortalidade em pacientes com e sem embolização do SNC. Os preditores independentes de complicações neurológicas foram diabetes ($p = 0,005$) e ausência de febre na apresentação ($p = 0,049$). A cirurgia foi associada a menor mortalidade (0 vs. 58%; $p = 0,003$), enquanto os pacientes com choque séptico tiveram pior prognóstico (75 vs. 25%; $p = 0,014$). Na regressão multivariada de Cox, a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) foi o único preditor independente de mortalidade hospitalar e de 1 ano ($p = 0,011$ em ambos).

Conclusões: Nessa população, a embolização para o SNC foi comum, mais frequentemente apresentada como acidente vascular cerebral isquêmico, e esteve associada a maior tempo de internação, embora sem diferenças significativas na mortalidade. Nos pacientes com embolização do SNC, os submetidos à cirurgia tiveram boa evolução clínica, enquanto os pacientes com choque séptico e infecção pelo HIV tiveram pior evolução. Esses resultados devem ser interpretados com cautela, levando em consideração que os pacientes com complicações mais graves ou mais frágeis foram provavelmente menos considerados para a cirurgia, resultando em viés de seleção. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(4):682-691)

Palavras-chave: Endocardite Infeciosa/cirurgia; Endocardite Infeciosa/complicações; Sistema Nervoso Central/complicações; Acidente Vascular Cerebral; Embolização; Prognóstico; Mortalidade.

Abstract

Background: Neurological complications are common in patients with infective endocarditis (IE). Recent data suggest that neurologic events are a major determinant of prognosis, and that surgery is critical in improving the outcome.

Objective: To characterize patients with IE and neurological complications and to determine predictors of embolization to the central nervous system (CNS) and mortality.

Methods: Retrospective analysis of patients admitted to a tertiary center with the diagnosis of IE from 2006 to 2016. Statistical significance was defined by a p -value < 0.05 .

Correspondência: Sofia Alegria •

Hospital Garcia de Orta EPE – Cardiologia – Avenida Torrado da Silva. 2805-267 Almada - Portugal

E-mail: asofia.alegria@gmail.com

Artigo recebido em 18/01/2019, revisado em 24/11/2019, aceito em 27/12/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190586>

Results: We identified 148 episodes of IE, 20% of which had evidence of CNS embolization. In patients with CNS embolization, 76% presented with ischemic stroke. During follow-up, 35% were submitted to surgery and both in-hospital and one-year mortality were 39%. These patients had longer hospitalizations, but there were no significant differences regarding mortality in patients with and without CNS embolization. The independent predictors of neurological complications were diabetes ($p=0.005$) and the absence of fever at presentation ($p=0.049$). Surgery was associated with lower mortality (0 vs. 58%; $p=0.003$), while patients with septic shock had a poorer prognosis (75 vs. 25%; $p=0.014$). In multivariate Cox regression, human immunodeficiency virus (HIV) infection was the only independent predictor of in-hospital and 1-year mortality ($p=0.011$ in both).

Conclusions: In this population, embolization to the CNS was common, more often presented as ischemic stroke, and was associated with longer hospitalization, although without significant differences in mortality. In patients with CNS embolization, those submitted to surgery had a good clinical evolution, while patients with septic shock and HIV infection had a worse outcome. These results should be interpreted with caution, taking into consideration that patients with more severe complications or more fragile were probably less often considered for surgery, resulting in selection bias. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(4):682-691)

Keywords: Endocarditis, Infectious/surgery; Endocarditis, Infectious/complications; Central Nervous System/complications; Stroke; Embolization; Prognosis; Mortality

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

Introdução

Complicações neurológicas são ocorrências comuns na endocardite infecciosa (EI), presente em 15-30% dos pacientes.¹⁻³ A apresentação clínica é variável e pode incluir vários sintomas ou sinais, embora os sinais focais sejam predominantes e os acidentes vasculares isquêmicos diagnosticados com mais frequência. Também são observados: ataque isquêmico transitório, hemorragia intracerebral ou subaracnoide, abscesso cerebral, meningite e encefalopatia tóxica, e há fortes evidências de que embolias cerebrais clinicamente silenciosas adicionais ocorrem em 35-60% dos pacientes com EI.⁴⁻⁶ A encefalopatia relacionada à sepse, definida por confusão aguda ou delírio, com vários níveis de consciência, também pode contribuir para as manifestações neurológicas de EI.⁷

Diante disso, deve-se sempre considerar a EI no diagnóstico diferencial de um paciente que apresente evento cerebral agudo e sinais de infecção sistêmica ou história de síndrome febril indeterminada, lembrando que o diagnóstico precoce e a implementação de antibioticoterapia adequada podem reduzir o risco de embolização recorrente.¹

Os fatores de risco para embolização do sistema nervoso central (SNC) são bem conhecidos e incluem tamanho e mobilidade da vegetação,^{2,8-10} infecção por *Staphylococcus aureus*¹¹ e envolvimento da válvula mitral.¹⁰ No entanto, o risco de eventos embólicos do SNC na EI diminui drasticamente após o início de terapia antimicrobiana eficaz para menos de 1,71/1.000 pacientes-dia na segunda semana.¹²

As manifestações neurológicas ocorrem antes ou no momento do diagnóstico da EI na maioria dos casos, mas eventos novos ou recorrentes também podem ocorrer mais tarde no curso da EI. As complicações neurológicas estão associadas ao excesso de mortalidade, assim como às sequelas, principalmente no caso de acidente vascular cerebral^{12,13} e afetam tanto a terapia medicamentosa¹⁴ quanto o momento ideal para a cirurgia.¹⁵ O diagnóstico rápido e o início de terapias antibióticas apropriadas são de grande importância para prevenir uma complicação neurológica primária ou recorrente.¹² A cirurgia precoce em pacientes de alto risco é o segundo pilar da prevenção de embolia, enquanto os medicamentos antitrombóticos não têm função.¹

Dados recentes sugerem que os eventos neurológicos são um importante determinante do prognóstico e que a cirurgia tem um papel central na otimização do resultado.

No entanto, a ocorrência de complicações neurológicas levanta questões quanto ao momento da cirurgia, uma vez que a segurança da circulação extracorpórea em pacientes com esses eventos permanece controversa. A decisão deve ser individualizada após avaliação multidisciplinar, envolvendo cardiologistas, cirurgiões cardíacos, neurologistas e especialistas em doenças infecciosas. Se possível, a cirurgia deve ser adiada em pacientes com eventos isquêmicos grandes ou eventos hemorrágicos. Foi sugerido que a cirurgia deve ser considerada nas primeiras 72 horas em pacientes com eventos isquêmicos e insuficiência cardíaca grave, caso contrário, após quatro semanas. A cirurgia precoce parece segura em pacientes com ataques isquêmicos transitórios ou eventos silenciosos.

Portanto, o objetivo deste estudo foi caracterizar pacientes com EI e complicações neurológicas e determinar preditores de embolização para o SNC e de mortalidade associada.

Métodos

Estudo retrospectivo e observacional baseado na análise dos prontuários de pacientes internados em um centro terciário de 500 leitos sem cirurgia cardíaca *in loco* e com diagnóstico de EI no período de 2006 a 2016. Foi realizada uma comparação entre pacientes com e sem complicações neurológicas. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da instituição.

Desenho do Estudo e Pacientes

Várias variáveis foram analisadas para o presente estudo, incluindo a data do diagnóstico da EI; idade e sexo do paciente; fatores de risco; tipo de endocardite (válvula nativa, válvula protética ou associada a dispositivo); válvulas afetadas; micro-organismos infecciosos; data, tipo e recorrência de complicações neurológicas; realização de cirurgia; e resultados. A endocardite protética da válvula foi considerada precoce se ocorresse dentro de 1 ano após o implante da válvula e tardia se ocorresse posteriormente.

Os episódios de EI foram avaliados retrospectivamente de acordo com os critérios de Duke modificados. Foram incluídos apenas pacientes com critérios para EI definida ou possível EI e nenhuma outra explicação para o quadro clínico. As recidivas foram consideradas como um único episódio, enquanto episódios distintos ocorrendo em um único paciente foram incluídos. A ecocardiografia transtorácica foi realizada em todos os pacientes, enquanto a ecocardiografia transesofágica foi realizada na maioria dos deles. As informações microbiológicas foram obtidas a partir de culturas de sangue e amostras de tecido cardíaco intraoperatórias, bem como de estudos sorológicos no caso de hemoculturas negativas.

Definições

As complicações neurológicas foram classificadas nas seguintes categorias: complicações isquêmicas, hemorragia cerebral, aneurisma micótico, meningite e abscesso cerebral. O diagnóstico de complicações isquêmicas e hemorrágicas baseou-se em dados clínicos e radiológicos, derivados de tomografia computadorizada (TC) de crânio ou ressonância magnética (RM), realizados de acordo com a prática clínica. O diagnóstico de aneurisma micótico também foi apoiado por angiotomografia de crânio.

Indicação para Cirurgia

A indicação de cirurgia cardíaca foi determinada pelos médicos assistentes de acordo com as diretrizes da *European Society of Cardiology*.¹ Todos os pacientes com indicação de cirurgia eram discutidos pela equipe cardíaca (incluindo cardiologistas, cirurgiões cardíacos e, quando considerado necessário, outras especialidades, como neurologistas e especialistas em doenças infecciosas), sendo tomada a decisão sobre a realização e o momento da cirurgia. Quando indicada, a cirurgia foi realizada em centro de referência em cirurgia cardíaca definido pelo sistema nacional de saúde (Serviço de Cirurgia Cardíaca, Hospital Universitário de Santa Maria, CHULN, Lisboa, Portugal).

Análise Estatística

As variáveis contínuas são descritas como média $\pm$ desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil (IQR), de acordo com a avaliação da normalidade com o teste de Kolmogorov-Smirnov. Variáveis categóricas são relatadas como porcentagens e números absolutos. A comparação entre as variáveis em diferentes grupos de pacientes foi realizada com o teste χ^2 de Pearson para variáveis categóricas ou o teste t de amostras independentes ou o teste U de Mann-Whitney para variáveis contínuas. A análise das características basais, tipo de endocardite, etiologia, complicações e tratamento foi realizada por episódio, enquanto a análise da mortalidade foi realizada por paciente.

Variáveis associadas ou com tendência de associação com embolização do SNC ($p < 0,10$) foram testadas através de regressão logística uni- e multivariada, a fim de identificar preditores independentes de embolização na população geral. Na amostra de pacientes com embolização do SNC, as variáveis associadas ou com tendência a associação com

mortalidade intra-hospitalar e em um ano ($p < 0,10$) foram testadas com regressão de Cox univariada e multivariada por método *stepwise*, para identificar preditores independentes de prognóstico. As curvas de sobrevivência de Kaplan Meier foram usadas para identificar preditores de desfecho, que foram comparados com o teste de log-rank.

Todos os testes foram bilaterais e a significância estatística foi definida como $p < 0,05$. A análise estatística foi realizada no IBM SPSS Statistics, versão 24.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA).

Resultados

Identificamos 148 episódios de EI (ocorrendo em 142 pacientes; quatro pacientes tiveram dois episódios e um paciente teve três episódios; as recidivas foram consideradas como um único episódio). O total de episódios está detalhado na Tabela 1. O acompanhamento médio foi de 161 dias (IQR 34-1.358).

Cerca de um terço deles (34,5%; $n = 51$) apresentava evidências de embolização sistêmica, sendo o local mais frequente o SNC (19,6%; $n = 29$). Outros locais de embolização incluíram a circulação periférica (4,1%, $n = 6$), os pulmões (2,7%, $n = 4$), as artérias coronárias (1,4%, $n = 2$) e o baço (1,4%, $n = 2$). No entanto, apenas 34,5% ($n = 51$) realizaram TC ou RM de crânio, de modo que a verdadeira incidência de embolização do SNC poderia ser subestimada. Considerando apenas os pacientes com EI do lado esquerdo, a incidência de embolização do SNC foi de 24,2% ($n = 29$). A caracterização dos pacientes com diagnóstico de embolização do SNC também está detalhada na Tabela 1. Esses pacientes eram predominantemente do sexo masculino, com mediana de idade de 65 anos; 48,3% tinham doença valvar previamente conhecida, 10,3% eram usuários de drogas intravenosas e 6,9% tinham infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). A endocardite valvar nativa foi a mais comum (69,0%, $n = 20$), enquanto a endocardite valvar protética ocorreu em 31,0%, com 33,3% das próteses ($n = 3$) implantadas nos últimos 12 meses.

Entre os pacientes com infecção pelo HIV, 47,4% ($n = 9$) foram tratados com terapia antirretroviral, a contagem média de CD4 foi de 202,5 células/l (intervalo interquartil 10 - 402,5 células/ μ l), 62,5% ($n = 10$) tinham carga viral indetectável (carga viral mediana de 0 cópias/ml; intervalo interquartil 0 - 3.127 cópias/ml) e 46,7% ($n = 7$) atendiam critérios para a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS).

Os pacientes com embolização do SNC apresentaram acidente vascular cerebral isquêmico em 75,9% ($n = 22$) dos casos (com transformação hemorrágica em 27,3%; $n = 6$), acidente vascular cerebral hemorrágico em 17,2% ($n = 5$), aneurisma micótico em 17,2% ($n = 5$), e meningite em 3,4% ($n = 1$). Na admissão, os sintomas neurológicos estavam presentes em 41,4% ($n = 12$), e houve recorrência de acidente vascular cerebral (AVC - incluindo isquêmico e hemorrágico) em 34,5% ($n = 10$) (Figura 1).

Preditores de Embolização do SNC

Pacientes com embolização do SNC, em comparação com aqueles sem, eram mais propensos a ter menos de 75 anos, ter diabetes e apresentar-se sem febre (Tabela 1).

Tabela 1 – Caracterização de todos os episódios de internações por endocardite (n = 148)

Característica	Episódios gerais (n=148)	Com embolização do SNC (n=29)	Sem embolização do SNC (n=119)	p*
Idade (anos) – mediana (IQR)	64 (51-75)	65 (53-69)	63 (50-75)	0,631
Idade ≤ 75 anos – n (%)	117 (79,1)	27 (93,1)	90 (75,6)	0,038
Sexo masculino – n (%)	111 (75,0)	22 (75,9)	89 (74,8)	0,905
Histórico prévio – n (%)				
Doença valvular cardíaca conhecida	72 (49,0)	15 (51,7)	57 (48,3)	0,741
Hipertensão arterial	76 (51,4)	16 (55,2)	60 (50,4)	0,646
Diabetes mellitus	28 (19,2)	11 (37,9)	17 (14,5)	0,004
Doença arterial coronariana	21 (14,2)	6 (20,7)	15 (12,6)	0,263
Insuficiência cardíaca	40 (27,0)	4 (13,8)	36 (30,3)	0,074
Doença renal crônica	22 (14,9)	4 (13,8)	18 (15,1)	0,856
Usuários de drogas intravenosas	19 (12,9)	3 (10,3)	16 (13,6)	0,644
Infecção por HIV	20 (13,6)	2 (6,9)	18 (15,3)	0,240
Procedimento invasivo nos 3 meses anteriores	54 (45,0)	10 (43,5)	44 (45,4)	0,870
Tipo de endocardite - n (%)				
Endocardite associada a cuidados de saúde	34 (23,3)	9 (31,0)	25 (21,4)	0,270
Endocardite de válvula protética	37 (25,0)	9 (31,0)	28 (23,5)	0,403
Endocardite de dispositivo cardíaco implantado	5 (3,4)	1 (3,4)	4 (3,4)	0,981
Válvula afetada – n (%)				
Aórtica	84 (56,8)	19 (65,5)	65 (54,6)	0,288
Mitral	58 (39,2)	13 (44,8)	45 (37,8)	0,488
Tricúspide	20 (13,5)	0 (0,0)	20 (16,8)	0,018
Sintomas na apresentação – n (%)				
Febre	102 (70,3)	16 (55,2)	86 (74,1)	0,045
Sopro cardíaco	81 (56,3)	14 (50,0)	67 (57,8)	0,458
Micro-organismo – n (%)				
<i>Staphylococcus</i> sp	49 (33,1)	8 (27,6)	41 (34,5)	0,481
<i>Staphylococcus aureus</i>	36 (24,3)	6 (20,7)	30 (25,2)	0,611
<i>Streptococcus</i> sp	43 (29,1)	9 (31,0)	34 (28,6)	0,793
<i>Streptococcus bovis</i>	14 (9,5)	3 (10,3)	11 (9,2)	0,856
Grupo <i>Streptococcus viridans</i>	18 (12,2)	2 (6,9)	16 (13,4)	0,333
<i>Enterococcus</i> sp	18 (12,2)	3 (10,3)	15 (12,6)	0,738
Bactérias Gram negativas	6 (4,1)	1 (3,4)	5 (4,2)	0,854
Fungi	3 (2,0)	1 (3,4)	2 (1,7)	0,545
EINH	30 (20,3)	6 (20,7)	24 (20,2)	0,950
Complicações – n (%)				
Abscesso perivalvular	20 (14,8)	4 (14,8)	16 (14,8)	1,000
Pseudoaneurisma	7 (5,2)	2 (7,4)	5 (4,6)	0,560
Fístula	6 (4,4)	1 (3,7)	5 (4,6)	0,835
Insuficiência cardíaca aguda	71 (48,0)	15 (51,7)	56 (47,1)	0,652
Choque séptico	31 (20,9)	8 (27,6)	23 (19,3)	0,327
Tratamento				
Cirurgia – n (%)	48 (32,4)	10 (34,5)	38 (31,9)	0,793
Duração da hospitalização (dias) – mediana (IQR)	40 (26-54)	51 (36-59)	38 (25-52)	0,011

*comparação entre pacientes com e sem embolização do SNC. SNC: sistema nervoso central; IQR: intervalo interquartil; HIV: vírus da imunodeficiência humana; EINH: endocardite infecciosa negativa para hemocultura.

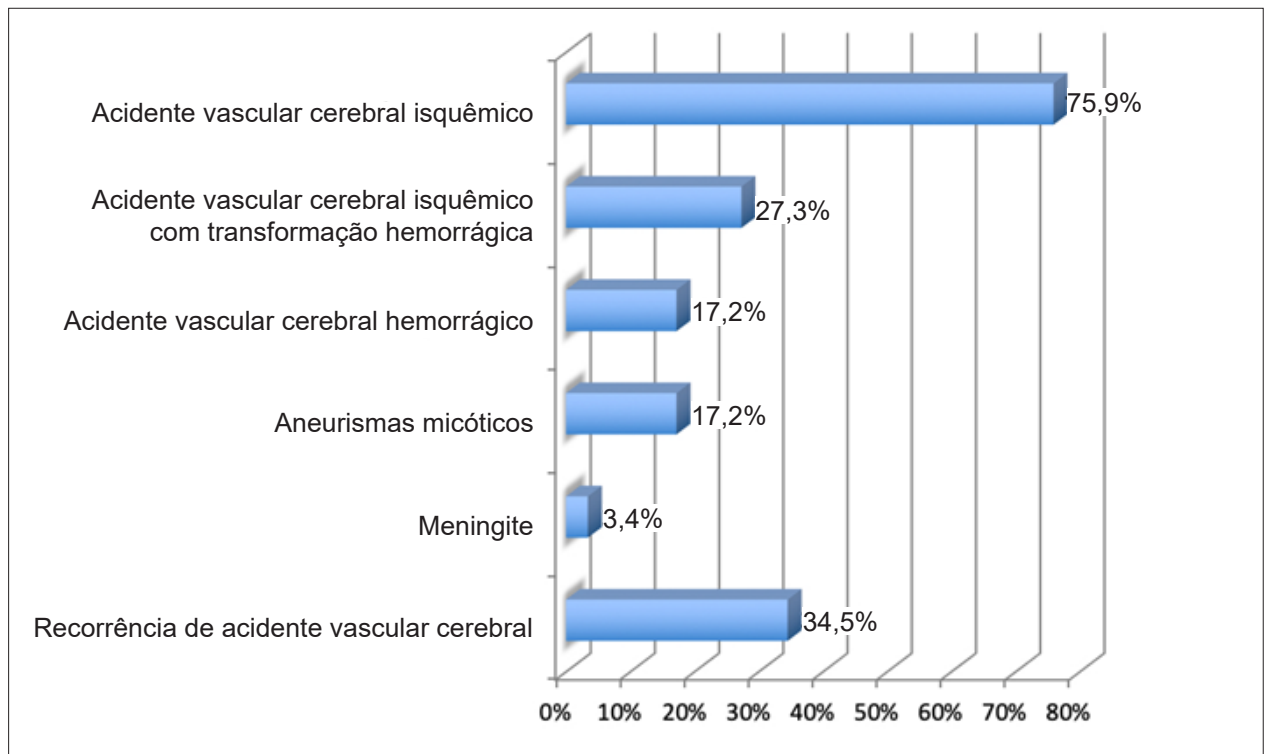


Figura 1 – Complicações neurológicas em pacientes com endocardite (n = 29).

Além disso, nenhum paciente com embolização do SNC teve envolvimento das válvulas do lado direito, e suas hospitalizações foram mais longas (mediana de 51 vs. 38 dias). Não houve diferenças significativas em relação ao agente etiológico, ao envolvimento da válvula aórtica ou mitral, à proporção de pacientes submetidos à cirurgia ou ao desfecho.

Na regressão logística multivariada, os preditores independentes de embolização do SNC foram diabetes e ausência de febre (razão de risco – RR 3,78 e 2,41, respectivamente) (Tabela 2).

Resultados em Pacientes com Complicações Neurológicas

Durante o acompanhamento (mediana de 493 dias, IQR 36-1.863), 34,5% dos pacientes com embolização do SNC (n = 10) foram submetidos a cirurgias. O tempo médio da admissão à cirurgia foi de 41 dias (IQR 33-55) e do diagnóstico da complicação neurológica à cirurgia foi de 36 dias (IQR 28-43). A mortalidade hospitalar e a mortalidade em 1 ano foram de 39,3% (n = 11) e a mortalidade por todas as causas durante o seguimento foi de 46,4% (n = 13) (Tabela 3).

A cirurgia foi associada à redução da mortalidade, tanto intra-hospitalar quanto em 1 ano (mortalidade em 1 ano em pacientes submetidos à cirurgia: 0 vs. 57,9%; p = 0,002). Além da cirurgia, as demais variáveis associadas à mortalidade intra-hospitalar foram a ocorrência de choque séptico e procedimentos invasivos nos últimos três meses (Tabela 4). Na análise de regressão multivariada de Cox, a infecção por HIV foi o único preditor independente de mortalidade hospitalar

e de um ano (RR 10,5 e 10,6, respectivamente) (Tabelas 5 e 6, Figura 2).

Discussão

Este estudo retrospectivo observacional descreve a incidência de complicações neurológicas em uma coorte de pacientes com EI de um único centro durante um período de 10 anos.

Complicações neurológicas são uma característica comum e frequentemente predominante da EI^{3,13,16-18} e o advento da TC e da RM permite uma avaliação clínica mais confiável desses eventos. No entanto, existem poucos dados disponíveis sobre o risco de AVC recorrente, a melhor abordagem em relação à terapia antitrombótica ou as consequências da cirurgia precoce.²

A frequência geral de complicações neurológicas na coorte do presente estudo foi em torno de 20%, mantendo os resultados de outras grandes coortes.^{19,20} No presente estudo, também foi observado que pacientes mais velhos apresentaram taxas mais baixas desses eventos, conforme relatado anteriormente,^{19,21} embora a causa dessa redução não seja totalmente compreendida. O uso de terapia antiplaquetária^{22,23} (frequentemente prescrita em pacientes idosos), um hipotético declínio da função hemostática e um menor tamanho das vegetações nessa população são alguns dos motivos propostos,¹⁷ mas também é possível que esses eventos sejam simplesmente subdiagnosticados nessa população devido a sinais e sintomas clínicos leves.

Tabela 2 – Preditores de embolização do sistema nervoso central

Característica	RR	IC 95%	p
Diabetes mellitus	3,8	1,5-9,6	0,005
Ausência de febre na apresentação	2,4	1,0-5,8	0,049

RR: razão de risco; IC: intervalo de confiança.

Tabela 3 – Mortalidade de pacientes com endocardite (n=142)

Característica – n (%)	População geral (n=142)	Pacientes com embolização do SNC (n=29)	Pacientes sem embolização do SNC (n=113)	p*
Mortalidade hospitalar	43 (30,3)	11 (39,3)	32 (28,1)	0,247
Mortalidade de um ano	55 (38,7)	11 (39,3)	44 (38,6)	0,947
Mortalidade geral	64 (45,1)	13 (46,4)	51 (44,7)	0,872

* comparação entre pacientes com e sem embolização do SNC. SNC: sistema nervoso central.

Tabela 4 – Associações com mortalidade hospitalar em pacientes com embolização do sistema nervoso central

Característica	OR	IC 95%	p
Diabetes mellitus	3,9	0,8-20,0	0,094
Infecção por HIV	N/A	N/A	0,068
Procedimento invasivo nos 3 meses anteriores	4,5	0,7-27,7	0,096
Choque séptico	9,0	1,4-59,8	0,014
Cirurgia	N/A	N/A	0,003

OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança; HIV: vírus da imunodeficiência humana; N/A: não aplicável.

Tabela 5 – Preditores independentes de mortalidade hospitalar em pacientes com embolização do sistema nervoso central

Característica	RR	IC 95%	p
Infecção por HIV	10,5	1,7-64,2	0,011

RR: razão de risco; IC: intervalo de confiança; HIV: vírus da imunodeficiência humana.

Tabela 6 – Preditores independentes de mortalidade em um ano em pacientes com embolização do sistema nervoso central

Característica	RR	IC 95%	p
Infecção por HIV	10,6	1,7-64,8	0,011

RR: razão de risco; IC: intervalo de confiança; HIV: vírus da imunodeficiência humana.

Os exames de imagem da cabeça não foram realizados de maneira rotineira em todos os pacientes, e a verdadeira incidência de complicações isquêmicas está provavelmente subestimada na presente coorte. Estudos usando RM^{6,24} mostraram que embolizações cerebrais agudas são significativamente mais prevalentes do que foi relatado anteriormente em estudos baseados em achados clínicos e tomografia computadorizada (30% dos eventos não detectados). Levando isso em consideração, é possível que

alguns idosos menos sintomáticos do presente estudo tenham sido erroneamente classificados como sem complicações neurológicas. No entanto, outros relatos^{20,25} mostraram que pequenas complicações isquêmicas não têm impacto na evolução de pacientes com EI e, portanto, as conclusões essenciais não seriam alteradas.

No presente estudo, os preditores de embolização do SNC foram o histórico de diabetes mellitus e a ausência de febre na apresentação. Vários estudos demonstraram que o

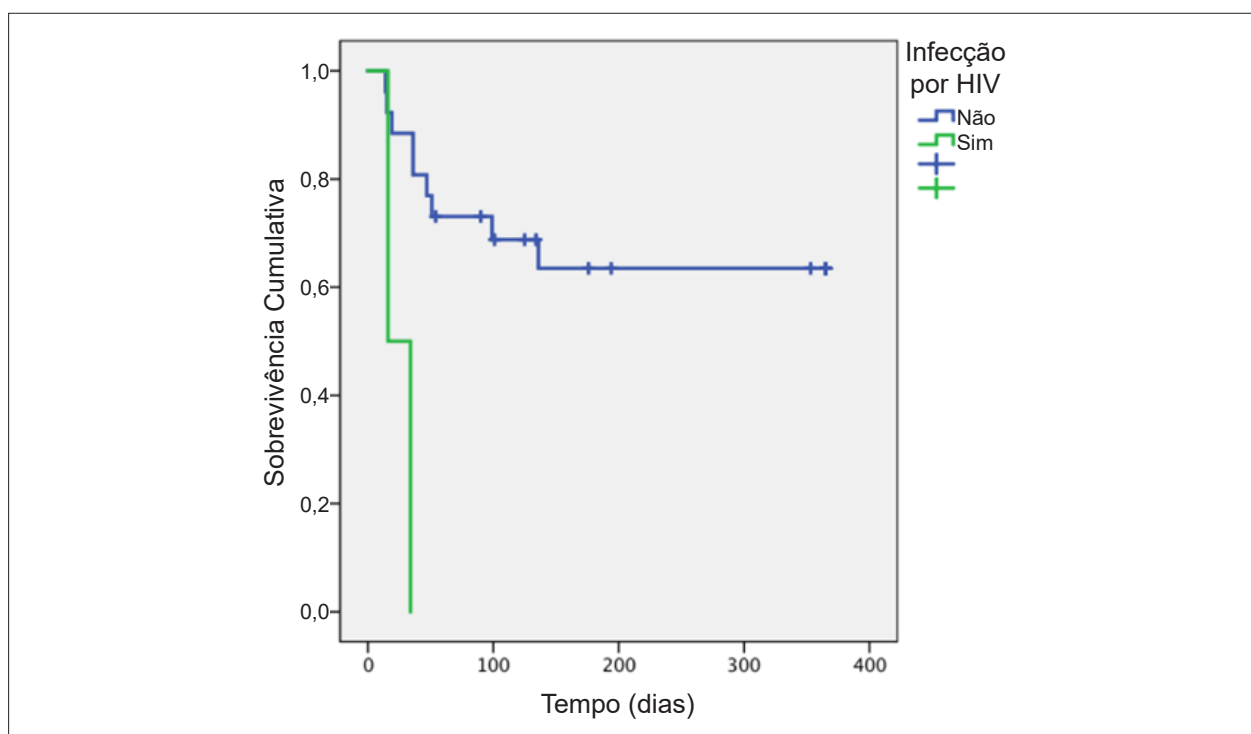


Figura 2 – Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier de pacientes com endocardite e complicações neurológicas de acordo com o estado de infecção pelo vírus da imunodeficiência HIV: vírus da imunodeficiência humana.

envolvimento da válvula mitral e o tamanho da vegetação são importantes preditores de AVC,^{10,17,19,26-29} enquanto outros não confirmaram essa observação.²⁹⁻³² Na presente coorte, o envolvimento da válvula mitral não foi associado a complicações neurológicas. O tamanho da vegetação não foi avaliado, pois as medidas não estavam disponíveis para todos os pacientes e também porque as medidas existentes não eram padronizadas. Alguns autores enfatizam a importância do tamanho da vegetação apenas quando outros fatores estão presentes, como a localização da válvula mitral e o *Staphylococcus aureus* como o agente etiológico da EI.³⁰⁻³³ Nesta coorte, é possível hipotetizar que a influência da localização e do tamanho da vegetação no desenvolvimento de eventos embólicos foi provavelmente superada por fatores que levam a um atraso no diagnóstico e início da terapia antibiótica, como a ausência de febre na apresentação. Até onde sabemos, o diabetes mellitus não foi identificado anteriormente como fator de risco para embolização do SNC em pacientes com EI, embora esteja associado a um pior prognóstico desta.¹ No entanto, o diabetes está associado a um risco aumentado de eventos cerebrovasculares e imunossupressão, de modo que podemos especular que essa condição possa facilitar o crescimento das vegetações e aumentar a gravidade e o impacto clínico da embolização, quando essa complicação ocorrer.

O momento da cirurgia nesses pacientes ainda é motivo de debate. A cirurgia imediata para prevenção de eventos embólicos com base em um tamanho de vegetação acima de 10 milímetros foi proposta em estudos ecocardiográficos iniciais,³⁴ mas taxas mais altas de recidiva e deiscência de

prótese após a cirurgia quando o tratamento antimicrobiano não foi concluído permanecem uma preocupação. Nesse sentido, dois estudos recentes demonstraram que a cirurgia precoce diminui efetivamente a embolia sistêmica sem aumentar a taxa de recidiva de EI ou problemas relacionados à válvula protética em comparação ao tratamento convencional.^{35,36}

Da mesma forma, há preocupação com o risco de comprometimento neurológico pós-operatório quando a cirurgia valvar é realizada logo após um episódio isquêmico ou hemorrágico, e a literatura contém resultados contraditórios. Alguns autores descobriram que o risco de exacerbação é baixo quando a cirurgia é realizada dentro de 72 horas,³⁷ enquanto outros relataram que o risco é maior no início da cirurgia e diminui gradualmente à medida que aumenta o atraso entre o evento neurológico e a operação.³⁸ Considerando a falta de estudos controlados, as recomendações são baseadas nos resultados de relatórios publicados, e o conselho geralmente aceito é atrasar a cirurgia por pelo menos duas semanas no caso de AVC isquêmico grave e quatro semanas para eventos hemorrágicos.^{38,39} Os resultados do estudo de García-Cabrera et al.² estão de acordo com essas recomendações, embora o risco de complicações pós-operatórias fosse baixo após um pequeno evento isquêmico e, portanto, eventos menores não devem ser um impedimento para a plástica da válvula cirúrgica quando necessário.²

Em nosso estudo, a cirurgia foi associada à redução da mortalidade, tanto intra-hospitalar quanto em um ano. Porém, este é um estudo retrospectivo e não houve pareamento entre

Artigo Original

os pacientes que foram ou não submetidos à cirurgia, portanto não podemos concluir que a cirurgia diminui a mortalidade e podemos argumentar que esses pacientes, selecionados por uma equipe multidisciplinar, tiveram um prognóstico melhor e perfil de risco mais favorável em relação aos não submetidos à cirurgia. Deve-se enfatizar que alguns pacientes com indicação de cirurgia provavelmente foram considerados muito frágeis ou muito instáveis para o procedimento e, portanto, os resultados do presente estudo devem ser interpretados como sugerindo que a melhora do prognóstico provavelmente se deve à seleção criteriosa dos pacientes, e não à presença de indicação de cirurgia, ou à sua realização *per se*.

Além disso, em nossa coorte, a mediana do tempo até a cirurgia desde o diagnóstico de complicações neurológicas foi de 36 dias, o que está de acordo com a maioria das recomendações que apontam que deve ser adequado esperar entre duas a quatro semanas, principalmente nos casos de isquemia extensa ou derrames hemorrágicos.¹

Ao contrário da maioria da literatura publicada, em nosso estudo as complicações neurológicas não foram associadas a um aumento significativo na mortalidade, embora a mortalidade hospitalar tenha sido numericamente maior em pacientes com complicações neurológicas (39,3 vs. 28,1%, $p = 0,247$).^{13,19} Nossa hipótese é que a associação com a mortalidade depende do tipo e gravidade das complicações neurológicas, embora a graduação padronizada da gravidade das complicações cerebrovasculares (clínicas ou radiológicas) seja fornecida em muito poucos relatos.²⁰ Por exemplo, no estudo de García-Cabrera et al.,² apenas eventos isquêmicos moderados a graves, particularmente hemorragias cerebrais, foram associados a um pior resultado, com complicações hemorrágicas claramente relacionadas à infecção por *S. aureus* e terapia anticoagulante, que foi usada principalmente em pacientes com próteses mecânicas.²

Em nossa coorte, a mortalidade hospitalar foi de 30,3%, semelhante aos dados publicados que variam de 15 a 30%.¹ O prognóstico na EI é influenciado pelas características do paciente, a presença ou ausência de complicações cardíacas e não cardíacas, o organismo infectante e os achados ecocardiográficos, com pacientes em maior risco de insuficiência cardíaca, complicações perianulares e/ou infecção por *S. aureus*.¹ Até onde sabemos, nenhum estudo publicado relatou os preditores de mortalidade em pacientes com EI e embolização do SNC. Em nosso estudo, o único preditor de mortalidade hospitalar e de um ano foi a infecção pelo HIV, que costuma estar associada ao envolvimento do SNC, embora não tenha sido associada a pior prognóstico nessa população. De fato, um estudo de 77 pacientes sul-africanos com endocardite, 17 dos quais infectados pelo HIV, encontrou uma taxa semelhante de complicações em pacientes com e sem infecção pelo HIV.⁴⁰

Limitações

Devido à natureza retrospectiva deste estudo, existem algumas limitações. Em primeiro lugar, como mencionado anteriormente, os exames de imagem da cabeça não eram realizados rotineiramente em todos os pacientes, o que pode resultar em uma subestimação da real incidência de

complicações embólicas, visto que frequentemente são clinicamente silenciosos. Em segundo lugar, trata-se de um estudo observacional, com amostra relativamente pequena, e alguns resultados devem ser interpretados com cautela, a saber, a redução da mortalidade em pacientes com complicações neurológicas submetidos à cirurgia valvar, uma vez que provavelmente pacientes com complicações mais graves ou mais frágeis tinham menor probabilidade de receberem proposta de cirurgia ou tiveram a mesma negada, resultando em viés de seleção.

Por outro lado, este estudo avaliou uma coorte de uma instituição com um único centro de referência cirúrgica, sugerindo que as decisões quanto à realização e ao momento da cirurgia após o evento foram aproximadamente as mesmas.

Conclusões

Nessa população, a embolização para o SNC era comum, mais frequentemente apresentada como AVC isquêmico, e estava associada a maior tempo de internação, embora não houvesse diferenças significativas na mortalidade. Este estudo está de acordo com dados recentes que mostram que a cirurgia deve ser a abordagem preferida em pacientes com embolização do SNC, após criteriosa seleção multidisciplinar. Também mostra que os pacientes com choque séptico e infecção pelo HIV têm um prognóstico particularmente ruim, destacando o papel da equipe de endocardite com abordagem multidisciplinar.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Obtenção de dados: Alegria S, Marques A, Cruz I, Broa AL, Pereira ARF; Análise e interpretação dos dados, Análise estatística e Redação do manuscrito: Alegria S; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual: Alegria S, Cruz I, João I, Simões O, Pereira H.

Potencial conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não contou com fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Gabinete de Investigação do Centro Garcia de Orta sob o número de protocolo 31/2017. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013.

Referências

- Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongioni MG, Casalta JP, Zotti F, et al. ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015;36(44):3075-128.
- García-Cabrera E, Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Ivanova-Gerogieva R, Noureddine M, Plata A, et al. Neurological Complications of Infective Endocarditis: Risk Factors, Outcome, and Impact of Cardiac Surgery: A Multicenter Observational Study. *Circulation*. 2013;127(23):2272-84.
- Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG, Bayer AS, et al. International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study (ICE-PCS) Investigators. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2009;169(5):463-73.
- Snygg-Martin U, Gustafsson L, Rosengren L, Alsio A, Ackerholm P, Andersson R, et al. Cerebrovascular complications in patients with left-sided infective endocarditis are common: a prospective study using magnetic resonance imaging and neurochemical brain damage markers. *Clin Infect Dis*. 2008;47(1):23-30.
- Duval X, Lung B, Klein I, Brochet E, Thabut G, Arnoult F, et al. Effect of early cerebral magnetic resonance imaging on clinical decisions in infective endocarditis: a prospective study. *Ann Intern Med*. 2010;152(8):497-504, W175.
- Hess A, Klein I, Lung B, Lavallée P, Habensus E, Dornic Q, et al. Brain MRI findings in neurologically asymptomatic patients with infective endocarditis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013;34(8):1579-84.
- Novy E, Sonnevile R, Mazighi M, Klein I, Mariotte E, Mourvillier B, et al. Neurological complications of infective endocarditis: New breakthroughs in diagnosis and management. *Med Mal Infect*. 2013; 43(11-12):443-50.
- Thuny F, Di Salvo G, Belliard O, Avierinos J, Pergola V, Rosenberg V, et al. Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography: a prospective echocardiographic study. *Circulation*. 2005;112(1):69-75.
- Pruitt AA, Rubin RH, Karchmer AW, Duncan GW. Neurologic complications of bacterial endocarditis. *Medicine (Baltimore)*. 1978;57(4):329-43.
- Sonneville R, Mirabel M, Hajage D, Tubach F, Vignon P, Perez P, et al. Neurologic complications and outcomes of infective endocarditis in critically ill patients: the ENDOcardite en REAnimation prospective echocardiographic study. *Crit Care Med*. 2011;39(6):1474-81.
- Vilacosta I, Graupner C, San Roman JA, Sarria C, Ronderos R, Fernández C, et al. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(9):1489-95.
- Dickerman SA, Abrutyn E, Barsic B, Cecchi E, Moreno A, Doco-Lecompte T, et al. The relationship between the initiation of antimicrobial therapy and the incidence of stroke in infective endocarditis: an analysis from the ICE Prospective Cohort Study (ICE-PCS). *Am Heart J*. 2007;154(6):1086-94.
- Heiro M, Nikoskelainen J, Engblom E, Kotilainen E, Marttila R, Kotilainen P. Neurologic manifestations of infective endocarditis: a 17-year experience in a teaching hospital in Finland. *Arch Intern Med*. 2000;160(18):2781-7.
- Duval X, Delahaye F, Alla F, Tattévin P, Obadia J, Moing V, et al. Temporal trends in infective endocarditis in the context of prophylaxis guideline modifications: three successive population-based surveys. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(22):1968-76.
- Dereix L, Bonnefoy E, Delahaye F. Impact of stroke on therapeutic decision making in infective endocarditis. *J Neurol*. 2010;257(3):315-21.
- Gálvez-Acebal J, Rodríguez-Baño J, Martínez-Marcos FJ, Reguera JM, Plata A, Ruiz J, et al. Grupo para el Estudio de las Infecciones Cardiovasculares de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI). Prognostic factors in left-sided endocarditis: results from the Andalusian echocardiographic cohort. *BMC Infect Dis*. 2010;10:17.
- Mangoni ED, Adinol LE, Tripodi MF, Andreana A, Gambardella M, Ragone E, et al. Risk factors for "major" embolic events in hospitalized patients with infective endocarditis. *Am Heart J*. 2003;146(2):311-6.
- Heiro M, Helenius H, Hurme S, Savunen T, Engblom E, Nikoskelainen J, et al. Short-term and one-year outcome of infective endocarditis in adult patients treated in a Finnish teaching hospital during 1980-2004. *BMC Infect Dis*. 2007;7:78.
- Cabell CH, Pond KK, Peterson GE, Durack DT, Corey GR, Anderson DJ, et al. The risk of stroke and death in patients with aortic and mitral valve endocarditis. *Am Heart J*. 2001;142(1):75-80.
- Thuny F, Avierinos JF, Tribouilloy C, Giorgi R, Casalta J, Milandre L, et al. Impact of cerebrovascular complications on mortality and neurologic outcome during infective endocarditis: a prospective multicentre study. *Eur Heart J*. 2007;28(9):1155-61.
- Durante-Mangoni E, Bradley S, Selton-Suty C, Tripodi M, Basic B, Bouza E, et al. International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study Group. Current features of infective endocarditis in elderly patients: results of the International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2008;168(19):2095-103.
- Anavekar NS, Tleyjeh IM, Anavekar NS, Mirzoyev Z, Steckelberg JM, Haddad C, et al. Impact of prior antiplatelet therapy on risk of embolism in infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2007;44(9):1180-6.
- Chan KL, Dumesnil JG, Cujec B, Sanfilippo AJ, Jue J, Turek MA, et al. Investigators of the Multicenter Aspirin Study in Infective Endocarditis. A randomized trial of aspirin on the risk of embolic events in patients with infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(5):775-80.
- Cooper HA, Thompson EC, Laureno R, Fuisz A, Mark AS, Lin M, et al. Subclinical brain embolization in left-sided infective endocarditis: results from the Evaluation by MRI of the Brains of Patients With Left-Sided Intracardiac Solid Masses (EMBOLISM) pilot study. *Circulation*. 2009;120(7):585-91.
- Ruttmann E, Willeit J, Ulmer H, Chevtchik O, Hofer D, Poewe W, et al. Neurological outcome of septic cardioembolic stroke after infective endocarditis. *Stroke*. 2006;37(8):2094-9.
- Buda AJ, Zoltz RJ, LeMire MS, Bach DS. Prognostic significance of vegetations detected by two-dimensional echocardiography in infective endocarditis. *Am Heart J*. 1986;112:1291-6.
- Stafford WJ, Petch J, Radford DJ. Vegetations in infective endocarditis: clinical relevance and diagnosis by cross sectional echocardiography. *Br Heart J*. 1985;53(3):310-3.
- Di Salvo G, Habib G, Pergola V, Avierinos JF, Philip E, Casalta JP, et al. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(4):1069-76.
- Tischler MD, Vaitkus PT. The ability of vegetation size on echocardiography to predict clinical complications: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 1997;10(5):562-8.
- Hart RG, Foster JW, Luther MF, Kanter MC. Stroke in infective endocarditis. *Stroke*. 1990;21(5):695-700.
- Salgado AV, Furlan AJ, Keys TF, Nichols TR, Beck GJ. Neurologic complications of endocarditis: a 12-year experience. *Neurology*. 1989;39(2 pt 1):173-8.
- Steckelberg JM, Murphy JC, Ballard D, Bailey K, Tajik AJ, Taliercio CP, et al. Emboli in infective endocarditis: the prognostic value of echocardiography. *Ann Intern Med*. 1991;114(8):635-40.
- Heinle S, Wilderman N, Harrison JK, Waugh R, Bashore T, Nicely LM, et al. Value of transthoracic echocardiography in predicting embolic events in active infective endocarditis: Duke Endocarditis Service. *Am J Cardiol*. 1994;74(8):799-801.

Artigo Original

34. Mügge A, Daniel WG, Frank G, Lichtlen PR. Echocardiography in infective endocarditis: reassessment of prognostic implications of vegetation size determined by the transthoracic and the transesophageal approach. *J Am Coll Cardiol*. 1989;14(8):631–8.
35. Kim DH, Kang DH, Lee MZ, Yun SC, Kim YJ, Song MJ, et al. Impact of early surgery on embolic events in patients with infective endocarditis. *Circulation*. 2010;122(11 Suppl):S17–22.
36. Kang DH, Kim YJ, Kim SH, Sun BJ, Kim DH, Yun SC, et al. Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis. *N Engl J Med*. 2012;366(26):2466–73.
37. Piper C, Wiemer M, Schulte HD, Horstkotte. Stroke is not a contraindication for urgent valve replacement in acute infective endocarditis. *J Heart Valve Dis*. 2001;10(6):703–11.
38. Eishi K, Kawazoe K, Kuriyama Y, Kitoh Y, Kawashima Y, Omae T. Surgical management of infective endocarditis associated with cerebral complications: multi-center retrospective study in Japan. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;110(6):1745–55.
39. Angstwurm K, Borges AC, Halle E, Schielke E, Einhaupl KM, Weber JR. Timing the valve replacement in infective endocarditis involving the brain. *J Neurol*. 2004;251(10):1220–6.
40. Nel SH, Naidoo DP. An echocardiographic study of infective endocarditis, with special reference to patients with HIV. *Cardiovasc J Afr*. 2014;25(2):50–7.



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

Abordagem ao Paciente com Endocardite Infecciosa e Complicação Neurológica – O Grande Dilema que Persiste até Hoje

Managing Patients with Infectious Endocarditis and Neurological Complication – The Big Dilemma that Persists Until these Days

Claudio Querido Fortes^{1,2}  e Natália Rodrigues Querido Fortes^{1,3}

Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, ¹ Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Faculdade de Medicina, Universidade Estácio de Sá, ² Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Hospital Universitário Antonio Pedro, Universidade Federal Fluminense, ³ Niterói, RJ – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Complicações Neurológicas em Pacientes com Endocardite Infecciosa: Perspectivas de um Centro Terciário

A endocardite é uma doença extremamente desafiadora em seu diagnóstico, pela diversidade de sua apresentação e também na conduta terapêutica, o que torna necessária a existência de um time de endocardite, constituído por profissionais de diversas especialidades. É de fundamental importância a presença de infectologista, microbiologista clínico, cardiologista, cirurgião cardíaco, neurologista e imagenologista e desejável a assistência de outras especialidades que dependem de cada caso. Sua incidência tem aumentado nas últimas décadas, principalmente em decorrência do envelhecimento da população, pelo crescente número de indivíduos em tratamento renal substitutivo, pela maior frequência de pacientes portadores de próteses valvares e de dispositivos elétricos cardíacos implantados e, também, devido aos avanços tecnológicos incorporados nos métodos diagnósticos e terapêuticos invasivos, além da atual “epidemia” do uso de drogas recreativas intravenosas, o que constitui, em alguns países, um grave problema de saúde pública. Apesar de todo os avanços obtidos no diagnóstico e na terapêutica da endocardite, sua mortalidade permanece assustadoramente alta. A persistência dessa grande quantidade de óbitos talvez possa, em parte, ser explicada pelo aumento do número de pacientes mais idosos, frágeis, com múltiplas comorbidades e portadores de próteses.

O artigo “Complicações neurológicas em pacientes com endocardite infecciosa: perspectivas de um centro terciário”¹ tem como principais objetivos avaliar os preditores de complicações neurológicas em pacientes com endocardite infecciosa e os preditores de mortalidade neste grupo, e comparar os resultados do tratamento clínico com o clínico-cirúrgico, tanto na população de pacientes estudados quanto estratificar o grupo de pacientes com complicações neurológicas.

Palavras-chave

Endocardite Bacteriana/complicações; Mortalidade; Complicações Neurológicas; Insuficiência Renal; Próteses Valvulares Cardíacas; Pandemia/complicações; Próteses e Implantes; Envelhecimento; Embolização.

Correspondência: Claudio Querido Fortes •

Universidade Federal do Rio de Janeiro - Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias - 5o andar - Rua Rodolpho Paulo Rocco, 255 - Ilha do Fundão.
CEP 21941-590, Rio de Janeiro, RJ – Brasil
E-mail: querido.fortes@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210198>

Na coorte de Alegria et al.,¹ os fatores predisponentes independentes para o desenvolvimento de complicações neurológicas foram diabetes e ausência de febre na apresentação, dado este interessante, pois o diabetes é pouco citado como fator preditivo de embolização cerebral em pacientes com endocardite, embora tenha sido mencionado na European Society of Cardiology (ESC)² e constitua uma das variáveis da calculadora desenvolvida por Hubert et al.,³ para avaliar o risco de embolização nos pacientes com endocardite. A ausência de febre na admissão não é relacionada na literatura a complicações neurológicas, mas este achado é curioso, já que pode demonstrar um atraso no diagnóstico da endocardite e, por conseguinte, um tempo mais prolongado até o início da antibioticoterapia adequada, o que aumenta as chances de uma embolização para o sistema nervoso central (SNC), haja vista que a maior parte das complicações neurológicas ocorre antes da internação ou durante a primeira semana de antibioticoterapia. Tal complicação diminui, significativamente, após a segunda semana da terapia antimicrobiana. Outro fator preditor de embolização, citado pelos autores, foi a idade do paciente, ainda que este não tenha apresentado significância estatística na análise multivariada. É importante observar que, na maior parte das coortes, inclusive na de Alegria et al.,¹ a idade mais avançada se relaciona com um menor risco para embolização cerebral nos pacientes com endocardite.^{4,5} No entanto, na calculadora de Hubert et al.,³ a idade superior a 70 anos está associada a um maior risco de embolização.

A endocardite que compromete a válvula mitral e o microrganismo causador da infecção ser *S. aureus*, fatores predisponentes para o desenvolvimento de complicações neurológicas classicamente descritos na maioria das publicações, curiosamente, não foram observados nesta coorte.^{4,6} O tamanho da vegetação, o principal fator predisponente para embolização, infelizmente não foi avaliado nesta coorte, já que a mensuração das vegetações não foi feita em todos os pacientes.

Alegria et al.¹ abordam um dos dilemas mais angustiantes com que o time de endocardite pode se deparar: a tomada de decisão frente ao paciente que apresenta alterações neurológicas consequentes da endocardite e que persiste com vegetação de alto potencial emboligênico ou que desenvolve uma complicação potencialmente fatal, cuja cirurgia cardíaca constitui o único tratamento possível. As três principais complicações que requerem o tratamento cirúrgico são a deterioração hemodinâmica, a prevenção de embolização

ou de sua recorrência e a infecção persistente. A questão não se restringe à decisão de submeter ou não o paciente a uma cirurgia, mas também quanto ao momento ideal para o procedimento.

Quando a indicação cirúrgica se dá pela deterioração hemodinâmica, mesmo com todo o risco da progressão da lesão neurológica, não resta outra opção que não seja fazê-la o quanto antes, pois o desfecho fatal, sem a intervenção cirúrgica, é bem conhecido. O mesmo ocorre quando a indicação cirúrgica é a persistência da infecção, porém, a maior preocupação surge quando a indicação do tratamento cirúrgico se dá para prevenir a recorrência de embolização para o SNC. Nesta situação, além do risco inerente do procedimento cirúrgico, que também está presente quando as indicações do procedimento são a deterioração hemodinâmica e a persistência da infecção, ainda existe o risco, potencialmente fatal, do agravamento do quadro neurológico. Não operar e correr o risco de o paciente vir a apresentar um novo quadro de embolização que pode ser fatal, ou fazer o procedimento com o risco de a lesão cerebral progredir e matar o paciente?

Ainda que já se tenha decidido pela cirurgia, outro ponto muito controverso na literatura médica é o momento em que ela deve ser realizada. Os autores relatam que a média de tempo entre o diagnóstico e a cirurgia foi de quatro semanas (36 dias). Eles comentam que este seria o intervalo necessário para evitar o agravamento da complicação neurológica causada pela heparinização necessária para a extracorpórea, o que evidência uma postura concordante com as diretrizes internacionais atuais.

O último guideline europeu publicado recomenda adiar a cirurgia cardíaca por ao menos quatro semanas na presença de hemorragia intracraniana, a fim de evitar que, com a heparinização durante a CEC, haja um aumento da área com sangramento ou a conversão de um infarto isquêmico em hemorrágico. Além disto, o fluxo não pulsátil da CEC e a hipotensão durante a cirurgia podem prejudicar a circulação cerebral, promovendo a extensão da área de um infarto cerebral. Os autores desta diretriz consideram que os danos potenciais que a CEC pode causar sejam superiores ao benefício que a cirurgia é capaz de trazer; no entanto, essas recomendações estão baseadas na opinião de especialistas.

Várias publicações da última década referem que a presença de complicações neurológicas assintomáticas ou de ataques isquêmicos transitórios não aumentam o risco de complicações neurológicas no pós-operatório e que, portanto, a cirurgia cardíaca pode ser realizada a qualquer momento.⁷ No caso de um infarto cerebral de pequena extensão e com pouca repercussão neurológica, as recomendações quanto ao momento da cirurgia cardíaca são controversas: há quem recomende a cirurgia uma a duas semanas após o evento, há quem preconize que o intervalo poderia ser menor que 7 dias e os que consideram que a cirurgia deva ser realizada nas primeiras 72 horas e que a chance de complicações seria maior após este intervalo.^{8,9} O estudo de García-Cabrera et al.,⁴ em 2013, é concordante com a revisão sistemática da literatura de Tam et al.,¹⁰ que concluiu que os pacientes com acidente vascular encefálico (AVE) isquêmico podem se beneficiar de um atraso de 1 a 2 semanas na cirurgia e os com evento hemorrágico, mais de 21 dias.^{4,10} No entanto, as publicações mais recentes continuam a preconizar intervalos mais curtos.^{11,12}

O grande receio se dá quando há um comprometimento neurológico importante ou existe hemorragia intracraniana. Nessas situações, alguns pesquisadores recomendam não submeter o paciente ao procedimento cirúrgico ou realizar a cirurgia cardíaca após um mês, em concordância com as diretrizes internacionais atuais. Porém, muitas publicações recentes não encontraram associação entre a presença de hemorragias cerebrais ou de infarto extenso com uma chance significativamente maior de complicação neurológica no pós-operatório,^{5,12} mas, como já mencionado, há que se ter cautela na interpretação destes resultados. Mesmo que a população total de pacientes avaliados por estes autores não seja pequena, após as estratificações, o número de participantes em cada grupo a ser analisado acaba sendo muito reduzido, além da possibilidade de haver viés de seleção. Atualmente, um número expressivo de autores continua recomendando um intervalo de pelo menos 21 dias entre o evento hemorrágico e a cirurgia, a não ser que o atraso da cirurgia ponha em risco a vida do paciente.¹²

Na coorte de Alegria et al.,¹ os pacientes que foram submetidos à cirurgia apresentaram uma taxa menor de mortalidade quando comparados aos que foram tratados exclusivamente com antimicrobianos, o que é concordante com a maior parte da literatura médica atual.¹³ Também não foi encontrada diferença na mortalidade dos pacientes com ou sem complicações neurológicas, em contraste com a maior parte dos escritos, como os próprios autores chamam a atenção.^{4,5,14}

Quando analisaram os dados após a estratificação do grupo de pacientes com complicações neurológicas e submetido ao procedimento cirúrgico com o grupo que foi tratado apenas com antibioticoterapia, eles observaram uma taxa menor de mortalidade no grupo submetido ao procedimento cirúrgico, o que é concordante com a maioria das publicações mais recentes.⁵ No entanto, os autores chamam a atenção para a possibilidade de um viés de seleção.

Quanto aos fatores independentes de mortalidade nos pacientes com endocardite e complicação neurológica, os autores observaram que apenas a infecção pelo vírus HIV se mostrou estatisticamente significativa; porém, este resultado pode não se repetir em outras coortes, haja vista que apenas dois pacientes eram portadores da síndrome e apresentavam complicações neurológicas da endocardite.

Para concluir, a análise da coorte de Alegria et al.,¹ apesar das limitações já citadas pelos autores, apresenta resultados extremamente interessantes, como apontar a diabetes como fator preditivo para a embolização e salientar a relação da infecção pelo vírus HIV, de forma independente, à mortalidade, além de apresentar, de maneira bastante detalhada, aspectos ligados ao tratamento cirúrgico em pacientes com endocardite e complicações neurológicas.

Não existem, até o momento, dados que permitam a criação de recomendações mais robustas quanto a abordagem dos pacientes com endocardite e que desenvolveram uma complicação neurológica. As diretrizes podem ajudar, mas a tomada de decisão deve ser realizada pelo time de endocardite, ponderando as características particulares de cada paciente.

Referências

1. Alegria A, Marques A, Cruz I, Broa AL, Pereira ARF, João I, et al. Complicações Neurológicas em Pacientes com Endocardite Infecciosa: Perspectivas de um Centro Terciário. *Arq Bras Cardiol.* 2021; 116(4):682-691.
2. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Zotti F, et al. ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: the Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J.* 2015;36(44):3075-128.
3. Hubert S, Thuny F, Resseguier N, Giorgi R, Tribouilloy C, Dolley Y, et al. Prediction of symptomatic embolism in infective endocarditis: construction and validation of a risk calculator in a multicenter cohort. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(15):1384-92.
4. Garcia-Cabrera E, Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Ivanova-Georgieva R, Noureddine M, Plata A, et al. Neurological complications of infective endocarditis: risk factors, outcome, and impact of cardiac surgery: a multicenter observational study. *Circulation.* 2013;127(23):2272-84.
5. Diab M, Musleh R, Lehmann T, Sponholz C, Pletz MW, Franz M, et al. Risk of postoperative neurological exacerbation in patients with infective endocarditis and intracranial haemorrhage. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2020 Oct 9;ezaa347. [Epub ahead of print].
6. Sotero FD, Rosario M, Fonseca AC, Ferro JM. Neurological complications of infective endocarditis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019;19(5):23.
7. Carneiro TS, Awtry E, Dobrilovic N, Fagan MA, Kimmel S, Weinstein ZM, et al. Neurological complications of endocarditis: a multidisciplinary review with focus on surgical decision making. *Semin Neurol.* 2019;39(4):495-506.
8. Bonaros N, Czerny M, Pfausler B, Müller S, Bartel T, Thielmann M, et al. Infective endocarditis and neurologic events: indications and timing for surgical interventions. *Eur Heart J Suppl.* 2020;22(Suppl M):M19-M25.
9. Ruttman E, Willeit J, Ulmer H, Chevtchik O, Höfer D, Poewe W, et al. Neurological outcome of septic cardioembolic stroke after infective endocarditis. *Stroke.* 2006;37(8):2094-9.
10. Tam DY, Yanagawa B, Verma S, Ruel M, Fremes SE, Mazine A, et al. Early vs late surgery for patients with endocarditis and neurological injury: a systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol.* 2018;34(9):1185-99.
11. Zhang LQ, Cho SM, Rice CJ, Khoury J, Marquard RJ, Buletko AB, et al. Valve surgery for infective endocarditis complicated by stroke: surgical timing and perioperative neurological complications. *Eur J Neurol.* 2020;27(12):2430-8.
12. Ruttman E, Abfalterer H, Wagner J, Grimm M, Müller L, Bates K, et al. Endocarditis-related stroke is not a contraindication for early cardiac surgery: an investigation among 440 patients with left-sided endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2020;58(6):1161-7.
13. Scheggi V, Alterini B, Olivetto I, Del Pace S, Zoppletti N, Tomberli B, et al. Embolic risk stratification and prognostic impact of early surgery in left-sided infective endocarditis. *Eur J Intern Med.* 2020 Aug;78:82-7.
14. Jawad K, Kroeg G, Koziarz A, Lehmann S, Dieterlen M, Feder S, et al. Surgical options in infective valve endocarditis with neurological complications. *Ann Cardiothorac Surg.* 2019;8(6):661-6.



Acesso à Terapia de Reperusão e Mortalidade em Mulheres com Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnívelamento do Segmento ST: Registro VICTIM

Access to Reperfusion Therapy and Mortality in Women with ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: VICTIM Register

Jussielly Cunha Oliveira,^{1,2} Mayse Pereira Souza Barros,³ Ikaro Daniel de Carvalho Barreto,⁴ Rubens Cruz Silva Filho,³ Volfanio Araújo Andrade,³ André de Melo Oliveira,³ Ticiane Clair Remacre Munareto Lima,¹ Jeferson Cunha Oliveira,^{1,5} Larissa Andreline Maia Arcelino,^{1,6} Laís Costa Souza Oliveira,^{1,5} Eduesley Santana-Santos,² Marcos Antônio Almeida-Santos,⁷ Antônio Carlos Sousa,^{1,3,8,9} José Augusto Soares Barreto-Filho^{1,3,8}

Universidade Federal de Sergipe - Núcleo de Pós-Graduação em Ciências da Saúde,¹ São Cristóvão, SE - Brasil

Universidade Federal de Sergipe - Núcleo de Pós-graduação em Enfermagem,² São Cristóvão, SE - Brasil

Universidade Federal de Sergipe - Medicina,³ São Cristóvão, SE - Brasil

Universidade Federal Rural de Pernambuco - Núcleo de Pós-graduação em biometria e estatística aplicada,⁴ Recife, PE - Brasil

Hospital Primavera,⁵ Aracaju, SE - Brasil

Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (HU-UFS),⁶ Aracaju, SE - Brasil

Programa de Pós-graduação em Saúde e Ambiente da Universidade Tiradentes,⁷ Aracaju, SE - Brasil

Fundação São Lucas - Centro de Ensino e Pesquisa,⁸ Aracaju, SE - Brasil

Universidade Federal de Sergipe - Divisão de Cardiologia do Hospital Universitário,⁹ São Cristóvão, SE - Brasil

Resumo

Fundamento: A reperusão miocárdica é parte fundamental do tratamento para infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento de ST (IAMCSST) e é responsável por reduzir morbimortalidade no paciente acometido. No entanto, as taxas de reperusão são geralmente mais baixas e as taxas de mortalidade mais altas em mulheres que em homens.

Objetivos: Avaliar a prevalência do uso de terapias de reperusão em mulheres e homens com IAMCSST nos hospitais com capacidade para realizar intervenção coronariana percutânea (ICP) no estado de Sergipe.

Métodos: Trata-se de estudo transversal que utilizou dados do Registro VICTIM. Foram avaliados pacientes com diagnóstico de IAMCSST admitidos nos quatro hospitais com capacidade para realizar ICP no estado de Sergipe, sendo um público e três privados, no período de dezembro de 2014 a junho de 2018. Foi aplicada análise multivariada com modelo ajustado utilizando mortalidade como variável dependente. Em todas as análises, o nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$).

Resultados: Foram incluídos 878 voluntários com diagnóstico confirmado de IAMCSST, dos quais 33,4% eram mulheres. Apenas 53,3% dos pacientes foram submetidos à reperusão miocárdica (134 mulheres versus 334 homens). A fibrinólise foi realizada somente em 2,3% de todos os pacientes (1,7% das mulheres versus 2,6% dos homens; $p = 0,422$). Nas mulheres, a taxa de ICP primária foi menor (44% versus 54,5%; $p = 0,003$) e a mortalidade hospitalar foi maior (16,1% versus 6,7%; $p < 0,001$) que nos homens.

Conclusões: As mulheres apresentam taxas significativamente menores de ICP primária e significativamente maiores de mortalidade hospitalar que os homens. A taxa de reperusão em ambos os gêneros foi baixa e houve nítida subutilização de agentes trombolíticos. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(4):695-703)

Palavras-chave: Infarto do Miocárdio; Mulheres; Reperusão Miocárdica; Intervenção Coronária Percutânea; Morbimortalidade; Gênero e Saúde; Disparidades em Assistência à Saúde.

Abstract

Background: Myocardial reperfusion is a fundamental part of the treatment for ST elevation myocardial infarction (STEMI) and is responsible for reducing morbidity and mortality in affected patients. However, reperfusion rates are usually lower and mortality rates higher in women compared to men.

Correspondência: Jussielly Cunha Oliveira •

Universidade Federal de Sergipe - Cidade Univ. Prof. José Aloísio de Campos Av. Marechal Rondon, s/n. CEP 49100-000, Jd. Rosa Elze, São Cristóvão, SE - Brasil
E-mail: jussielly@hotmail.com

Artigo recebido em 15/07/2019, revisado em 23/01/2020, aceito em 16/03/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190468>

Objectives: To evaluate the prevalence of the use of reperfusion therapies among women and men with STEMI in hospitals where percutaneous coronary intervention (PCI) is available in the state of Sergipe.

Methods: This is a cross-sectional study that used data from the VICTIM Register. Patients diagnosed with STEMI admitted to the four hospitals (one public and three private) where PCI is available in the state of Sergipe were evaluated, from December 2014 to June 2018. A multivariate analysis with adjusted model using mortality as a dependent variable was made. In all analyses, the level of significance adopted was 5% ($p < 0.05$).

Results: A total of 878 volunteers with a confirmed diagnosis of STEMI, of which 33.4% were women, were included in the study. Only 53.3% of the patients underwent myocardial reperfusion (134 women versus 334 men). Fibrinolysis was performed only in 2.3% of all patients (1.7% of women versus 2.6% of men; $p = 0.422$). The rate of primary PCI was lower (44% versus 54.5%; $p = 0.003$) and hospital mortality was higher (16.1% versus 6.7%; $p < 0.001$) in women than in men.

Conclusions: Women have significantly lower rates of primary PCI and higher hospital mortality. Reperfusion rates were low in both sexes and there was a clear underutilization of thrombolytic agents. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(4):695-703)

Keywords: Myocardial Infarction; Women; Myocardial Reperfusion; Percutaneous Coronary Intervention; Morbimortality; Gender and Health; Healthcare Disparities

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

Introdução

A reperfusão miocárdica precoce constitui o pilar do tratamento do infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento de ST (IAMCSST) e seu uso está associado a melhores prognósticos.¹ No entanto, em diversos locais do mundo, as mulheres têm apresentado taxas de reperfusão inferiores aos homens.²⁻⁶

A intervenção coronariana percutânea (ICP) atualmente é considerada o tratamento padrão ouro para o IAMCSST, por exibir melhores taxas de sucesso, maior frequência de reperfusão completa (TIMI classe 3) e menor incidência de isquemia recorrente, reinfarto e morte quando comparada com fibrinólise. O procedimento está indicado nos pacientes com IAMCSST que podem ter acesso à terapia dentro de 90 minutos do diagnóstico, além daqueles que apresentam contraindicações ao uso de fibrinolíticos ou em choque cardiogênico. Seu uso oferece benefício se realizado dentro de 12 horas do início da dor, ou até 24 horas após o diagnóstico, se houver persistência de isquemia. O uso de fibrinolíticos é de fundamental importância para os pacientes que não terão acesso em tempo hábil à ICP e no ambiente pré-hospitalar.^{1,7,8}

Apesar da relevância comprovada acerca da realização de terapia de reperfusão coronariana precoce, diversos estudos têm demonstrado disparidades entre os sexos na abordagem do paciente com IAMCSST.²⁻⁶ As mulheres apresentam taxas de ICP e de fibrinólise inferiores aos homens,²⁻⁶ e mais complicações associadas à terapia de reperfusão.⁹⁻¹¹ No sexo feminino, o prognóstico pós-isquemia é pior que no sexo masculino, refletindo, possivelmente, uma abordagem terapêutica menos agressiva.^{4,6,12,13}

Este estudo teve por objetivo avaliar a prevalência do uso de terapias de reperfusão entre mulheres e homens com IAMCSST nos hospitais com capacidade para realizar ICP no estado de Sergipe.

Materiais e métodos

Trata-se de estudo transversal que utilizou dados do Registro VICTIM¹⁴ - Via Crucis para o Tratamento do Infarto do Miocárdio, coletados no período de dezembro de 2014

a junho de 2018, nos quatro hospitais de Sergipe onde a ICP é disponível. Todas as instituições são localizadas na capital, apenas uma delas atende usuários do serviço público de saúde, e é considerada de referência para o tratamento do IAMCSST. As demais instituições são privadas e oferecem atendimento sob livre demanda.

A coleta foi realizada pelos pesquisadores que utilizaram questionário próprio de pesquisa, composto pelas seguintes variáveis: idade, etnia, classe social, escolaridade, cobertura de saúde, fatores de risco, sintomas de apresentação, classificação de Killip e Kimball, escore de risco GRACE; dados referentes ao tempo do início dos sintomas à decisão de chamar socorro, tempo entre a decisão de chamar socorro à chegada ao primeiro hospital sem angioplastia, tempo de trânsito do primeiro hospital ao hospital com serviço de angioplastia e tempo total do início dos sintomas até chegada ao hospital com angioplastia; uso de tratamentos com fibrinolítico, ICP ou revascularização cirúrgica do miocárdio, além da evolução clínica dos pacientes durante a internação hospitalar após o IAM quanto à mortalidade, insuficiência cardíaca crônica, reinfarto ou choque. As informações foram coletadas por meio de entrevista com o paciente ou acompanhante e dos prontuários médicos dos pacientes.

Foram incluídos no estudo todos os pacientes maiores de 18 anos admitidos nos referidos hospitais após confirmação do IAMCSST pelo eletrocardiograma e de acordo com os critérios da V Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia,¹ que sugere a presença de pelo menos um dos cinco critérios a seguir para que o diagnóstico de infarto seja confirmado: sintomas de isquemia miocárdica como dor no peito; alterações do segmento ST/onda T ou bloqueio completo de ramo esquerdo novos; desenvolvimento de ondas Q patológicas no ECG; perda de músculo miocárdico viável ou alteração de motilidade segmentar por exame de imagem; identificação de trombo intracoronário por angiografia ou autópsia. Além disso, os pacientes para inclusão tinham que aceitar assinar o TCLE (Termo de consentimento Livre e Esclarecido).

Foram excluídos os pacientes que evoluíram para óbito antes de realizar a entrevista; que não eram elegíveis para inclusão na Via Crucis, ou seja, aqueles que se encontravam

Artigo Original

internados por outras causas quando apresentaram quadro de IAMCSST e portanto não percorreram a linha do tempo do início dos sintomas extra-hospitalar até a chegada do hospital com ICP; pacientes que não assinaram o TCLE; pacientes que sofreram reinfarto em até 28 dias do infarto incidente; e pacientes que apresentaram mudança de diagnóstico, ou seja, deram entrada nos hospitais com diagnóstico inicial de IAMCSST, mas após a realização de exames ficou constatado se tratar de outro acometimento; e aqueles atendidos por plano de saúde em hospital filantrópico (Figura 1). A coleta de dados foi feita de forma consecutiva nas instituições selecionadas.

Esta pesquisa foi aprovada pelo comitê de ética em pesquisa da Universidade Federal de Sergipe sob o parecer número 483749.

Análise estatística

As variáveis categóricas foram descritas por frequência absoluta e relativa, e as variáveis contínuas foram descritas por média e desvio-padrão ou mediana e intervalo interquartil, conforme normalidade dos dados. Para avaliar diferenças de medidas de tendência central, primeiro aplicou-se o teste de Shapiro-Wilk para avaliar a aderência das distribuições contínuas à distribuição normal e, quando a validade desse pressuposto foi confirmada, o teste t de Student foi usado para amostras independentes; quando não, foi o utilizado o teste de Mann-Whitney. As variáveis categóricas foram avaliadas utilizando o teste de χ^2 de Pearson. Na análise multivariada, foi utilizada a regressão logística simples, usando mortalidade

como desfecho e sexo como variável independente. O modelo foi ajustado quanto à cobertura de saúde, idade, reperusão, e escore de risco GRACE. A análise estatística foi realizada pelo programa SPSS para Windows versão 17. Foram considerados estatisticamente significantes os resultados se os valores de p foram inferiores a 5% ($p < 0,05$) com intervalo de confiança de 95%.

Resultados

Foram estudados 878 pacientes com diagnóstico de IAMCSST, dos quais 33,4% eram mulheres. Comparativamente aos homens, as mulheres apresentaram-se mais idosas, a maioria faz parte da classe social E, não chegaram a concluir o nível superior, sendo que 30% delas nunca estudaram. A etnia predominante foi a não branca em ambos os grupos e o serviço mais utilizado foi o público, conforme pode ser apreciado na Tabela 1.

Acerca dos aspectos clínicos, observou-se que as mulheres, comparativamente aos homens, apresentaram maiores taxas de diabetes mellitus (42% vs 28,5%, $p < 0,001$), hipertensão arterial sistêmica (75,1% vs 59%, $p < 0,001$) e dislipidemia (50,2% vs 33,3%, $p < 0,001$) do que os homens. Quanto ao número de fatores de risco, a maioria dos homens apresentam apenas um fator, porém para a associação de < 3 e ≥ 3 fatores de risco as mulheres apresentaram maiores porcentagens. Tais taxas também se mantiveram com valores mais altos entre as mulheres quando avaliados os gêneros nos serviços públicos

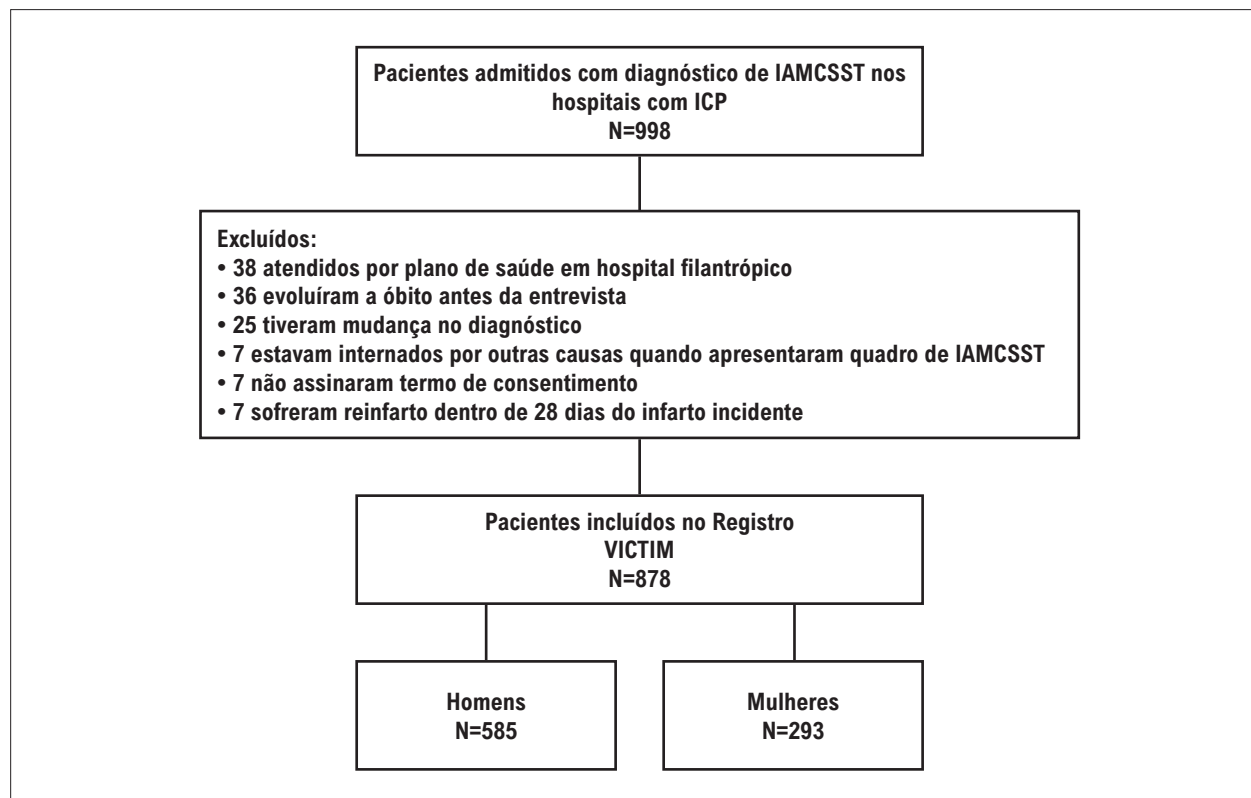


Figura 1 – Fluxograma de pacientes excluídos; IAMCSST: infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento de ST.

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas dos pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento de ST (IAMCSST)

Demografia	Total (N=878)	Homens (N=585)	Mulheres (N=293)	p valor**	Público		Privado		p valor**
					Homens (N=474)	Mulheres (N=250)	Homens (N=111)	Mulheres (N=43)	
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									
p valor**									

Artigo Original

e privados (Tabela 1). No que tange à apresentação clínica, verifica-se que a maioria dos pacientes apresentou dor típica (88 % vs 85,7%, $p=0,321$), Classificação de Killip e Kimball I (86,9% VS 79,6%, $p=0,018$) e predominância alto risco segundo o Escore de Risco GRACE (51% vs 53%, $p=0,578$), em ambos os gêneros masculino e feminino respectivamente, conforme visto na Tabela 1.

Com relação ao tempo entre início de sintomas e chegada ao hospital com serviço de ICP, não houve diferença significativa entre os sexos no tempo gasto desde o início dos sintomas até a decisão de acionar ajuda médica, nem no tempo entre a decisão de chamar assistência médica e chegada ao primeiro hospital sem capacidade para realização de ICP. No entanto, o tempo gasto desde a chegada ao primeiro hospital até a chegada ao hospital com disponibilidade de ICP foi significativamente maior entre as mulheres que em homens, com mediana de 460h (IQ 233,75-1283,25) e 390h (IQ 215-775), respectivamente. O mesmo foi observado quando somente usuários do Sistema Único de Saúde foram analisados, com mediana de 535h (IQ 330-1565) e 450h (IQ 300-1035) entre mulheres e homens, respectivamente. Quando analisado o tempo total gasto entre o início dos sintomas até a chegada ao hospital com disponibilidade para ICP, observou-se um atraso expressivo para realização da ICP tanto em homens 545h [(IQ 332-1122)] como em mulheres 705h [(IQ 71- 1612,5)]. Esse fato estava claramente associado ao tipo de sistema de saúde, uma vez que um tempo mais longo foi observado para usuários do sistema público em comparação aos de serviço privado [792,5h (456,75-1800) vs. 598h (390-1331,75)]. No serviço público, o número de mulheres que não realizaram reperfusão foi significativamente maior que no serviço privado. Não houve diferenças significativas entre os sexos quanto ao uso de fibrinolítico, sucesso da ICP e revascularização cirúrgica (Tabela 2).

Quanto aos desfechos, as mulheres apresentaram maiores taxas de mortalidade hospitalar e de insuficiência cardíaca congestiva do que os homens tanto quanto avaliado a população geral, quanto somente os usuários do SUS. Não se observou diferenças apreciáveis entre os sexos quanto à incidência de re-infarto e de choque cardiogênico (Tabela 2).

Porém, a regressão logística entre mortalidade e sexo revelou maior probabilidade de óbito para o sexo feminino [RC=2,54 (IC95%: 1,58-4,06); $p<0,001$], bem como quando o modelo foi ajustado para cobertura de saúde [RC=2,47 (IC95%: 1,54-3,96); $p<0,001$], cobertura de saúde e idade [RC=2,27 (IC95%: 1,40-3,59); $p=0,001$], cobertura de saúde, idade e reperfusão [RC=2,20 (IC95%: 1,35-3,59); $p=0,002$] cobertura de saúde, idade, reperfusão e escore de risco GRACE [RC=2,36 (IC95%: 1,44-3,88); $p=0,001$].

Discussão

No presente estudo, foi observado que as mulheres apresentaram menor taxa de reperfusão e maior taxa de mortalidade que os homens. Adicionalmente, a taxa de uso de terapia de reperfusão foi baixa em ambos os sexos, e significativamente menor entre as mulheres. Diversos estudos nacionais e internacionais chamam atenção para as baixas taxas de reperfusão como um problema crescente,

que necessita de estratégias urgentes mais eficazes para a implementação dos protocolos assistenciais para tratamento do IAMCSST.^{15,16}

Nossos resultados são semelhantes aos já encontrados em estudos anteriores realizados nas regiões norte e nordeste do Brasil que relataram uma taxa de reperfusão em pacientes com IAMCSST de 52,5%.¹⁶ Isso reafirma que estamos longe de alcançar os níveis preconizados de reperfusão, tal como ocorre em países desenvolvidos, a exemplo do estudo *STRategical Reperfusion Early After Myocardial infarction* (STREAM) que observou taxas de 98,2% dos pacientes foram tratados e receberam alguma estratégia de reperfusão (trombólise com ou sem resgate, ou ICP primária).¹⁷

Além disso, o presente estudo revelou que existe uma desigualdade entre os sexos, com menores taxas de reperfusão em mulheres quando comparadas aos homens, fato que se intensifica quando a análise é feita somente com os usuários do SUS. Essa desigualdade tem sido verificada também em diversos estudos nacionais e internacionais,^{2,3,4,6,18} a exemplo do estudo desenvolvido na China, *Insights From the China Patient-Centered Evaluated Assessment of Cardiac Events* (PEACE), em que as chinesas apresentaram menor taxa de reperfusão mesmo quando se apresentam prontamente para o tratamento.⁶ Já o estudo intitulado *Variation in Recovery: Role of Gender on Outcomes of Young AMI Patients* (VIRGO), por sua vez, constatou que, nos Estados Unidos, as mulheres tiveram 2,31 vezes mais chances de não receber reperfusão do que os homens.¹⁸

Alguns estudos têm apontado que o maior número de comorbidades e o fato de apresentarem-se com quadro mais grave no momento do diagnóstico de IAMCSST poderiam expor as mulheres ao paradoxo risco-tratamento, no qual observa-se que pacientes com maior gravidade recebem menos intervenção terapêutica.^{19,20} Nesses casos, o médico pode não oferecer tratamento adequado por julgar que a intervenção seria inútil diante da gravidade do paciente, ou por temer que os efeitos adversos superassem os benefícios gerados pela intervenção no paciente com múltiplas comorbidades.¹⁹ No estudo PEACE, as mulheres apresentaram mais fatores de risco que os homens, incluindo os avaliados no presente estudo, exceto tabagismo, que foi mais prevalente nos homens.⁶ A partir dessa perspectiva, o estudo *Global Registry of Acute Coronary Events* relatou que as mulheres eram mais velhas e apresentavam mais comorbidades quanto tratadas com ICP.²⁰ No presente estudo, as mulheres eram mais velhas e também apresentaram um maior número de fatores de risco associados e classificação de Classificação de Killip e Kimball mais grave em comparação aos homens.

Quanto ao tempo médio gasto entre a chegada ao primeiro hospital e o acesso ao hospital com serviço de ICP, observou-se no presente estudo um tempo muito superior ao sugerido pela diretriz brasileira¹ quando analisada a população total. Ao avaliar o tempo médio total gasto do início sintomas até a chegada ao hospital com hemodinâmica estratificando a amostra por sexo, o atraso é ainda maior entre as mulheres, fato que se permanece quando analisado somente os usuários do SUS. Assim, o atraso na chegada ao hospital com angioplastia refletiu em baixas taxas de uso de ICP primária na população geral, com taxas mais baixas nas mulheres quando comparadas aos homens na população em geral (Figura 2)

Tabela 2 – Acesso ao serviço de angioplastia, tratamento e desfechos hospitalar dos pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento de ST (IAMCSST)

Linha temporal	Total (N=878)	Homens (N=585)	Mulheres (N=293)	Público		Privado	
				Homens (N=474)	Mulheres (N=250)	Homens (N=111)	Mulheres (N=43)
						p valor**	p valor**
Tempo do início dos sintomas à decisão de chamar assistência médica, h (Mediana, IIQ)	30 (13,75-150)	30 (15-160)	30 (10-150)	30 (15-150)	30 (10-131,25)	60 (15-210)	50 (15-180)
						0,747	0,705
Tempo da decisão de chamar assistência médica à chegada ao primeiro hospital sem angioplastia, h (mediana, IIQ)	30 (15-60)	30 (15-60)	30 (15-60)	30 (20-60)	30 (19-60)	10 (0-30)	0 (0-16,25)
						0,535	0,611
Tempo da chegada ao primeiro hospital à chegada ao hospital com serviço de angioplastia, h (mediana, IIQ)	412 (225-940)	390 (215-775)	460 (233,75- 1283,25)	450 (300-1035)	535 (330-1565)	60 (30-200)	60 (30-135)
						0,024	0,024
Tempo do início dos sintomas à chegada ao hospital com angioplastia, h (mediana, IIQ)	574,5 (347,75- 1292,5)	545 (332-1122)	705 (371-1612,5)	598 (390- 1331,75)	792,5 (456,75-1800)	221 (60-550)	150 (80-414)
						0,005	0,003
Tratamento							
Fibrinolítico, n (%)	20 (2,3)	15 (2,6)	5 (1,7)	14 (3,0)	4 (1,6)	1 (0,9)	1 (2,3)
						0,422	0,266
ICP* primária, n (%)	448 (51,0)	319 (54,5)	129 (44,0)	234 (49,4)	95 (38,0)	85 (76,6)	34 (79,1)
						0,003	0,003
Sucesso	321 (92,8)	226 (92,6)	95 (93,1)	153 (91,1)	67 (91,8)	73 (96,1)	28 (96,6)
						0,866	0,858
Revascularização cirúrgica, n (%)	29 (3,3)	20 (3,4)	9 (3,1)	14 (3,0)	7 (2,8)	6 (5,4)	2 (4,7)
						0,786	0,907
Não reperfundidos, n (%)†	410 (46,7)	251 (42,9)	159 (54,3)	226 (47,7)	151 (60,4)	25 (22,5)	8 (18,6)
						0,001	0,001
Desfecho hospitalar							
Mortalidade, n (%)	86 (9,8)	39 (6,7)	47 (16,1)	37 (7,8)	42 (16,9)	2 (1,8)	5 (11,6)
						<0,001	<0,001
ICC, n (%)	110 (12,5)	60 (10,3)	50 (17,1)	51 (10,8)	42 (16,9)	9 (8,1)	8 (18,6)
						0,004	0,020
Reinfarto, n (%)	17 (1,9)	10 (1,7)	7 (2,4)	9 (1,9)	5 (2,0)	1 (0,9)	2 (4,7)
						0,486	0,919
Choque, n (%)	46 (5,2)	27 (4,6)	19 (6,5)	19 (4,0)	16 (6,4)	8 (7,2)	3 (7,0)
						0,236	0,150

*ICP: Intervenção Coronariana Percutânea. †Não reperfundidos - aqueles que não fizeram uso de fibrinolítico e ICP primária. IIQ – Intervalo Interquartil, ICC: insuficiência cardíaca crônica. **homens vs. mulheres

Artigo Original

e entre os usuários do SUS. Já na avaliação dos usuários do sistema de saúde privado, observaram-se valores mais expressivos para realização de ICP primária no sexo feminino. No Brasil, fatores associados ao serviço de saúde, como acesso difícil e pouca estrutura, além de escolha inadequada do transporte feita pelo paciente, podem contribuir para o acesso inadequado à terapêutica, o que provoca grandes atrasos.^{15,21} Ao contrário de outros estudos,^{12,22,23} no presente estudo. As mulheres não apresentaram atrasos significativos, em comparação aos homens, na tomada de decisão de chamar por assistência médica.

Os valores encontrados para o uso do fibrinolítico foram inferiores ao observado no estudo PEACE, que constatou que em 2011, 26,8% das mulheres e 33,5% dos homens com IAMCSST foram submetidos à fibrinólise.⁶ Ademais, o estudo intitulado *Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries* (GUSTO I) relatou uma maior taxa de mortalidade e de complicações entre mulheres após fibrinólise, quando comparadas com as voluntárias submetidas à ICP,^{11,24} visto que o uso precoce de trombolítico, quando bem indicado, reduz a mortalidade em ambos os sexos.⁷ No entanto, existem diversas barreiras ao uso desta terapia, uma vez que as mulheres apresentam mais contra indicações ao método e maiores riscos de complicações com sua utilização.¹¹

Em um estudo americano realizado em 2018, a mortalidade dentro de 30 dias pós-IAMCSST no sexo feminino foi de 10,7% e de 4,6% no sexo masculino ($p = 0,002$).²⁵ No presente estudo, as mulheres apresentaram taxas de mortalidade hospitalar e de insuficiência cardíaca pós-isquemia significativamente maiores que os homens. Os registros GUSTO I²⁴ e ACC-NCDR⁹ (*National Cardiovascular Data Registry- American College of Cardiology*) corroboram a informação e mostram que as mulheres estão mais propensas a evoluírem com insuficiência cardíaca secundária a IAM. Contudo, a associação dos fatores de risco, maior demora para apresentar-se ao hospital com serviço de ICP, e idade de manifestação da doença também

pode ter impactado na maior taxa de mortalidade,^{11,13} além do maior tempo de tratamento^{9,14,15, 26} e menor acesso ao tratamento adequado.^{4,6,12,13,15}

O presente estudo trouxe a avaliação entre os serviços públicos e privados, que revelou piores resultados para os usuários do serviço público, principalmente entre as mulheres. Ainda, nossos achados apontam para o fato de que não há políticas públicas sobre o acesso de pacientes com IAMCSST a um tratamento adequado.

Limitações

O presente estudo apresenta algumas limitações que incluem o baixo nível social e educacional dos participantes, especialmente entre os usuários do SUS, que podem ter comprometido o autorrelato do histórico médico. A coleta do tempo porta-balão foi comprometida pela falta de registro dos tempos nos prontuários, especialmente no serviço público. Além disso, foram estudados somente mortalidade e desfechos hospitalares, e não houve acompanhamento após a alta para avaliar se houve disparidades entre os gêneros no tocante ao prognóstico após a internação hospitalar.

Conclusão

Observou-se no presente estudo disparidades entre os gêneros, com menor taxa de ICP primária e maior mortalidade hospitalar entre as mulheres. A baixa utilização da ICP primária foi provavelmente uma das variáveis responsável pela maior mortalidade nas mulheres. As baixas taxas de reperfusão nas mulheres, tanto na população em geral como somente nos usuários do SUS, foram diretamente associadas a um atraso na chegada ao hospital com serviço de hemodinâmica, visto que a reperfusão precoce é o ponto chave do tratamento. Tais achados apontam a necessidade de estratégias de melhorias no acesso das mulheres portadoras de IAMCSST a estratégias eficazes de tratamento.

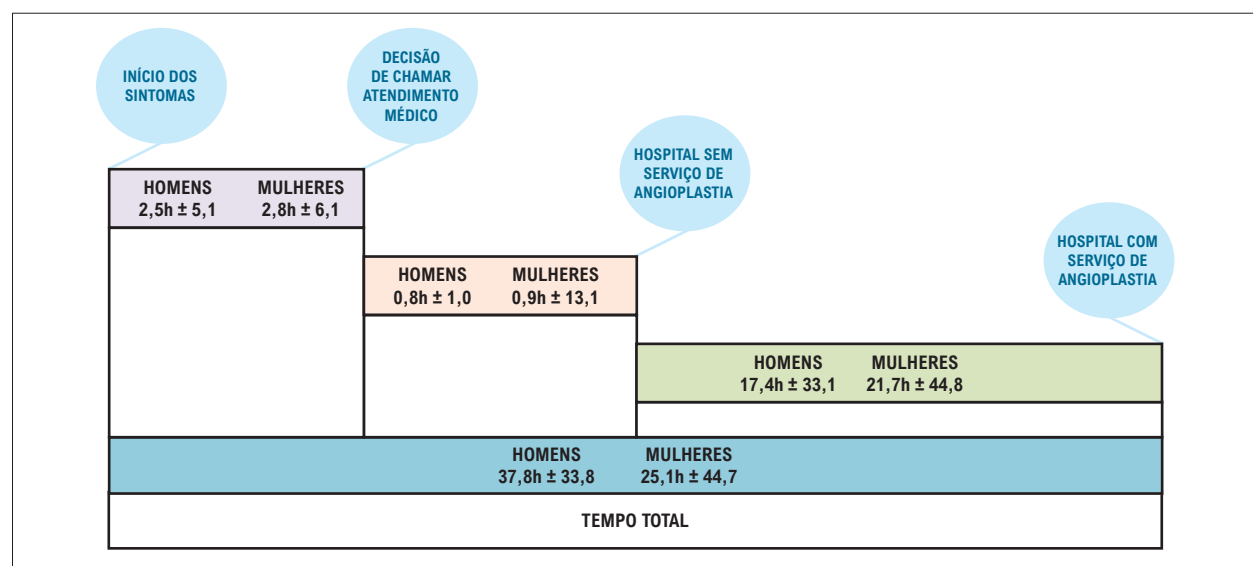


Figura 2 – Linha temporal para o acesso de pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento de ST.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Oliveira JC, Barros MPS, Oliveira JC, Barreto-Filho JAS; Almeida-Santos MA. Obtenção de dados: Oliveira JC, Barros MPS, Silva Filho RC, Andrade VA, Oliveira AM, Lima TCRM, Oliveira JC, Arcelino LAM, Oliveira LCS; Análise e interpretação dos dados: Oliveira JC, Barros MPS, Barreto IDC, Oliveira AM, Lima TCRM, Oliveira JC, Sousa AC, Barreto-Filho JAS; Almeida-Santos MA. Análise estatística: Barreto IDC, Santana-Santos E, Barreto-Filho JAS; Almeida-Santos MA. Obtenção de financiamento: Oliveira JC, Oliveira LCS, Barreto-Filho JAS; Almeida-Santos MA. Redação do manuscrito: Oliveira JC, Barros MPS, Barreto IDC, Silva Filho RC, Oliveira AM, Lima TCRM, Barreto-Filho JAS; Almeida-Santos MA. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Barros MPS, Barreto IDC, Silva Filho RC, Andrade VA, Oliveira AM, Lima TCRM, Oliveira JC, Arcelino LAM, Oliveira LCS, Santana-Santos E, Sousa AC, Barreto-Filho JAS, Almeida-Santos MA.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo CNPq, número 14/2013.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Jussielly Cunha Oliveira pela Universidade Federal de Sergipe.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Sergipe sob o número de protocolo 483.749. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

1. Piegas LS, Timmerman A, Feitosa GS, Nicolau JC, Mattos LAP, Andrade MD, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST. Arq Bras Cardiol. 2015; 105(2):1-105.
2. Radovanovic D, Erne P, Urban P, Bertel O, Rickli H, Gaspoz JM. Gender differences in management and outcomes in patients with acute coronary syndromes: results on 20 290 patients from the AMIS Plus Registry. Heart. 2007;93(11):1369-75.
3. Chieffo A, Hoyer A, Mauri F, Mikhail G, Ammerer M, Grines C, et al. Gender-based issues in interventional cardiology: a consensus statement from the Women in Innovations (WIN) Initiative. Rev Esp Cardiol. 2010;63(2):200-8.
4. Gasperi R, Cantarelli MJ, Castello Jr HJ, Gonçalves R, Gioppato S, Guimarães JB, et al. Impacto do Sexo Feminino nos Resultados da Intervenção Coronária Percutânea Contemporânea. Rev Bras Cardiol Invasiva. 2011; 19(2): 178-183.
5. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics – 2011 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2011;123(4):e18-e209.
6. Du X, Spatz ES, Dreyer RP, Hu S, Wu C, Li S, et al. Sex differences in Clinical Profiles and Quality of Care Among Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction From 2001 to 2011: Insights From the China Patient-Centered Evaluated Assessment of Cardiac Events (PEACE): Retrospective Study. J Am Heart Assoc. 2016; 5(2):e002157
7. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey Jr DE, Chung MK, Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2012;127(4):362-425.
8. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Ducci CB, Bueno H, et al. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J. 2017;00:1-66.
9. Akhter N, Milford-Beland S, Roe MT, Piana RN, Kao J, Shroff A. Gender differences among patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention in the American College of Cardiology–National Cardiovascular Data Registry (ACC NCDR). Am Heart J. 2009;157(1): 141-148.
10. Yu J, Mehran R, Grinfeld L, Xu K, Nikolsky E, Brodie BR, et al. Sex-based differences in bleeding and long term adverse events after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: three year results from the HORIZONS-AMI trial. Catheter Cardiovasc Interv. 2015; 85(3):359-68.
11. Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA, Grines CL, Krumholz HM, Johnson MN, et al. Acute Myocardial Infarction in Women: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2016; 133(9): 916-47.
12. Leurent G, Garlantezec R, Auffret V, Hacot JP, Coudert I, Filippi, et al. Gender differences in presentation, management and in-hospital outcome in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: data from 5000 patients included in the ORBI prospective French regional registry. Arch Cardiovasc Dis. 2014; 107(5):291-298.
13. Freisinger E, Sehner S, Malyar NM, Suling A, Reinecke H, Wegscheider K. Nationwide Routine-Data Analysis of Sex Differences in Outcome of Acute Myocardial Infarction. Clin Cardiol. 2018 Aug;41(8):1013-21.
14. Oliveira JC, Oliveira LC, Oliveira JC, Barreto ID, Santos MA, Lima TC, et al. Disparities in Acute Myocardial Infarction Treatment Between Users of the Public and Private Healthcare System in Sergipe. Int J Cardiovasc Sci. 2018;31(4):339-358.
15. Oliveira JC, Santos MA, Oliveira J, Oliveira LC, Barreto ID, Lima TC, et al. Disparities in Access and Mortality of Patients With ST - Segment-Elevation Myocardial Infarction Using the Brazilian Public Healthcare System: VICTIM Register. J Am Heart Assoc. 2019;8(20).
16. Nicolau JC, Franken M, Lotufo PA, Carvalho AC, Neto JAM, Lima FG, et al. Utilização de Terapêuticas Comprovadamente Úteis no Tratamento da Coronariopatia Aguda: Comparação entre Diferentes Regiões Brasileiras. Análise do Registro Brasileiro de Síndromes Coronarianas Agudas (BRACE – Brazilian Registry on Acute Coronary Syndromes). Arq Bras Cardiol. 2012;98(4):282-289.
17. Welsh RC, Van de Werf F, Westerhout CM, Goldstein P, Gershlick AH, Wilcox RG, et al. Outcomes of a Pharmacoinvasive Strategy for Successful Versus Failed Fibrinolysis and Primary Percutaneous Intervention in Acute Myocardial Infarction (from the Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction [STREAM] Study). Am J Cardiol. 2014;114(6):811-819.

18. D'onofrio G, Safdar B, Lichtman JH, Strait KM, Dreyer RP, Geda M, et al. Sex Differences in Reperfusion in Young Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation*. 2015; 131(15):1324-1332.
19. Parker AB, Naylor CD, Chong A, Alter DA. Socio-Economic Status and Acute Myocardial Infarction Study Group Clinical prognosis, pre-existing conditions and the use of reperfusion therapy for patients with ST segment elevation acute myocardial infarction. *Can J Cardiol*. 2006;22(2):131-9.
20. Dey S, Flather MD, Devlin G, Brieger D, Gurfinkel EP, Steg PG, et al. Global Registry of Acute Coronary Events investigators. Sex-related differences in the presentation, treatment and outcomes among patients with acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events. *Heart*. 2009; 95(1):20-6.
21. Damasceno CA, Mussi FC. Fatores de retardo pré-hospitalar no infarto do miocárdio: uma revisão de literatura. *Cienc Cuid Saude*. 2010; 9(4):821.
22. Calé R, de Sousa L, Pereira H, Costa M, Almeida MS. Angioplastia primária na mulher: realidade nacional. *Rev Port Cardiol*. 2014;33(6):353-61.
23. Nguyen HL, Saczynski JS, Gore JM, Goldberg RJ. Age and sex differences in duration of prehospital delay in patients with acute myocardial infarction a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3(1):82-92.
24. Weaver WD, White HD, Wilcox RG, Aylward PE, Morris D, Guerci A, et al. Comparisons of characteristics and outcomes among women and men with acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy: GUSTO-I investigators. *JAMA*. 1996;275(10):777-82.
25. Huded CP, Johnson M, Kravitz K, Menon V, Abdallah M, Gullet TC, et al. 4-Step Protocol for Disparities in STEMI Care and Outcomes in Women. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71(19):2122-32.
26. Barbosa RR, Silva VR, Renato RG, Cesara FB, Mauroa VF, Bayerla DMR, et al. Diferenças de gênero nos resultados da intervenção coronariana percutânea primária em pacientes com infarto do miocárdio com elevação de ST. *Rev Bras Cardiol Invasiva*. 2015;23(2):96-101.



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

Equidade entre Sexos no Acesso à Reperusão no Infarto Agudo do Miocárdio: Um Longo Caminho a ser Percorrido

Gender Equity in Reperfusion Access in Acute Myocardial Infarction: A Long Way to Go

Clara L. Fraga,¹ Frederico V. B. Macedo,¹ Rodrigo T. L. Rocha,¹ Domingos Sávio G. Ferreira Filho,¹ Bruno R. Nascimento^{1,2}

Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais,¹ Belo Horizonte, MG - Brasil

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

Minieditorial referente ao artigo: Acesso à Terapia de Reperusão e Mortalidade em Mulheres com Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnivelamento do Segmento ST: Registro VICTIM

A doença isquêmica do miocárdio é a principal causa de morte no mundo. Sua apresentação de maior gravidade é o infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST), que corresponde a cerca de 1/3 das apresentações¹ e tem na reperusão precoce a principal estratégia para a redução da mortalidade. Apesar do amplo conhecimento histórico das diferenças relacionadas ao sexo no tratamento e prognóstico de pacientes que apresentam doença cardíaca isquêmica em caráter agudo, os homens, além de terem acesso mais precoce aos sistemas de saúde, são mais propensos a receber angiografia coronária diagnóstica e revascularização de urgência do que as mulheres.²⁻⁴ O artigo "Acesso às terapias de reperusão e mortalidade em mulheres com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST: Registro VICTIM⁵" mostra detalhadamente esta diferença na realidade brasileira.

Ao avaliar 878 pacientes admitidos com IAMCSST em Sergipe, estado do Nordeste brasileiro, constatou-se que as mulheres foram menos frequentemente submetidas às estratégias de reperusão quando comparadas aos homens, tanto em intervenções coronarianas percutâneas (ICP) de urgência (44% x 54,5%; $p = 0,003$) quanto em fibrinólise (1,7% x 2,6%; $p = 0,422$). Tal realidade está em consonância com os dados de outros estudos prévios realizados sobre o tema em diferentes cenários (Tabela 1). No registro VICTIM,⁵ foi observada maior mortalidade hospitalar em pacientes do sexo feminino (16,1% x 6,7%; $p < 0,001$), provavelmente como consequência deste menor acesso a terapias de reperusão. Tais dados são concordantes com revisões sistemáticas da literatura sobre o tema.⁶

Seria a demora pelo pedido de socorro um dos motivos pelos quais as mulheres seriam menos submetidas às terapias

de revascularização? O estudo em questão demonstrou que este parece não ter sido o problema em Sergipe, sendo o tempo do chamado por ajuda após início dos sintomas estatisticamente similar entre os gêneros. No entanto, as pacientes do sexo feminino tiveram maior atraso no percurso entre o hospital primário e a remoção para uma unidade com infraestrutura para a reperusão percutânea (atraso de transferência). Tais dados diferem, em parte, dos achados em recente estudo na Itália. No país europeu, o tempo médio do início dos sintomas até a apresentação no hospital foi maior para mulheres (280 x 240 minutos), em que apenas 23,2% das mulheres x 29,1% dos homens apresentavam atraso menor que 120 minutos até a admissão ($p = 0,002$).⁷ Assim como no estudo VICTIM, houve impacto sobre a mortalidade: nos casos com atraso igual ou maior que 120 minutos, as taxas de mortalidade foram maiores entre as mulheres (5,5% x 2,8%), ao passo nos casos com apresentação menor que 120 minutos, a mortalidade foi consideravelmente mais baixa e estatisticamente similar entre sexos (mulheres 2,0% x homens 1,6%).⁷

Além disso, o presente artigo observou que o IAMCSST tende a acometer mulheres com idade mais avançada (> 63 anos) e com maior número de fatores de risco em comparação aos homens.⁵ Como demonstrado em publicação prévia com dados do Brasil, as mulheres também apresentam um maior nível de estresse, o que pode potencializar o risco de eventos agudos.⁸ Padrão semelhante foi observado em estudos na Austrália e Itália, eles mostraram que as mulheres são mais propícias a apresentarem IAMCSST com idade superior e maior prevalência de hipertensão, diabetes e/ou hipercolesterolemia, o que contrasta com menores taxas de tabagismo.^{7,9} Nestas publicações questiona-se se a subestimação do risco cardiovascular feminino pode ter resultado em tratamentos mais conservadores, contribuindo para desfechos negativos.^{7,9} De modo semelhante, outros autores interrogam se a própria idade avançada das pacientes, associada ao maior número de comorbidades e ao mesmo tempo a apresentações clínicas menos típicas, não estariam influenciando a opção pelo tratamento conservador em pacientes do sexo feminino.^{10,11}

Neste contexto, os dados do estudo VICTIM também chamam atenção para a importância de um menor limiar de suspeição ao solicitar exames e indicar procedimentos invasivos para pacientes do sexo feminino.⁵ Assim como demonstrado em estudo suíço com 51.725 pacientes

Palavras-chave

Isquemia Miocárdica; Infarto do Miocárdio; Revascularização Miocárdica; Reperusão Miocárdica; Mulheres; Homens.

Correspondência: Bruno R. Nascimento •

Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais - Serviço de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular - Avenida Professor Alfredo Balena, 110, 1º andar. CEP 30130-100, Belo Horizonte. MG - Brasil
E-mail: ramosnas@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210082>

Tabela 1 – Acesso às terapias de reperfusão no infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST, por sexo

Estudo	Registro VICTIM ⁵	Radovanovic et al. ¹¹	Hansen et al. ¹²	Soeiro et al. ¹
ICP (%; homens x mulheres)	54,5 x 44	36,6 x 27,2	58 x 72	44,9 x 35,4
Fibrinólise (%; homens x mulheres)	2,6 x 1,7	18,7 x 15,2	N/A	N/A
Mortalidade (%; homens x mulheres)	16,1 x 6,7	10,7 x 6,3	11 x 7	3,7 x 3,1

ICP: intervenção coronariana percutânea.

durante um período de 19 anos (1997-2016), a mortalidade intra-hospitalar diminuiu significativamente de 9,8% para 5,5% em homens e de 18,3% para 6,9% nas mulheres como resultado do aumento da indicação de terapias de reperfusão (trombólise ou ICP) no IAMCSST: de 60% para 93% ($p < 0,001$) em homens e de 45% para 90% ($p < 0,001$) em mulheres^{12,13} – tendo aumentado proporcionalmente mais entre homens. Tais dados reforçam a importância de um julgamento clínico detalhado e individualizado na emergência médica.

Dito isso, as implicações do estudo para a comunidade médica e o médico assistente são diretas: as múltiplas

comorbidades, a idade mais avançada e as apresentações atípicas não devem ser impeditivas para a indicação de terapias de reperfusão, a análise do quadro clínico como um todo se faz necessária. Ademais, devem ser propostas políticas públicas que possibilitem um encaminhamento mais rápido desses pacientes para um serviço que possua serviço de angioplastia, além de programas de educação em saúde e conscientização sobre sintomas cardiovasculares, com foco nas mulheres. Com tais ações multifacetadas, o maior acesso à reperfusão pode ser a responsável por reduzir ainda mais a mortalidade causada por doenças cardiovasculares, sobretudo no sexo feminino, nos próximos anos.

Referências

- Soeiro am, silva p, roque eac, bossa as, biselli b, leal t et al. Prognostic differences between men and women with acute coronary syndrome. Data from a brazilian registry. Arq bras cardiol. 2018; 111(5): 648-53.
- Radovanovic d, erne p, urban p, bertel o, rickli h, gaspoz jm et al. Gender differences in management and outcomes in patients with acute coronary syndromes: results on 20.290 patients from the amis plus registry. Heart. 2007; 93(11): 1.369-75.
- Soares gp. Analysis of a population-based registry of hospitalizations for acute myocardial infarction. Arq bras cardiol. 2020; 115(5): 925-6.
- Alves l, polanczyk ca. Hospitalization for acute myocardial infarction: a population-based registry. Arq bras cardiol. 2020; 115(5): 916-24.
- Oliveira JC, Barros MPS, Barreto IDC, Silva Filho RC, Andrade VA, Oliveira AM et al. Acesso à Terapia de Reperusão e Mortalidade em Mulheres com Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnivelamento do Segmento ST: Registro VICTIM. Arq Bras Cardiol. 2021; 116(4):695-703.
- Van der meer mg, nathoe hm, van der graaf y, doevendans pa, appelman y. Worse outcome in women with stemi: a systematic review of prognostic studies. Eur j clin invest. 2015; 45(2): 226-35.
- Cenko e, van der schaar m, yoon j, kedev s, valvukis m, vasiljevic z et al. Sex-specific treatment effects after primary percutaneous intervention: a study on coronary blood flow and delay to hospital presentation. J am heart assoc. 2019; 8(4): e011190.
- Schmidt k, lima ads, schmitt kr, moraes ma, schmidt mm. Stress in women with acute myocardial infarction: a closer look. Arq bras cardiol. 2020; 115(4): 649-57.
- Worrall-carter l, mcevedy s, wilson a, rahman ma. Gender differences in presentation, coronary intervention, and outcomes of 28.985 acute coronary syndrome patients in victoria, australia. Womens health issues. 2016; 26(1): 14-20.
- Dey s, flather md, devlin g, brieger d, gurfinkel ep, steg pg et al. Sex-related differences in the presentation, treatment and outcomes among patients with acute coronary syndromes: the global registry of acute coronary events. Heart. 2009; 95(1): 20-6.
- Shaw lj, miller dd, romeis jc, kargl d, younis lt, chaitman br. Gender differences in the noninvasive evaluation and management of patients with suspected coronary artery disease. Ann intern med. 1994; 120(7): 559-66.
- Radovanovic d, seifert b, roffi m, urban p, rickli h, pedrazzini g et al. Gender differences in the decrease of in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction during the last 20 years in switzerland. Open heart. 2017; 4(2): e000689.
- Hansen kw, soerensen r, madsen m, madsen jk, jensen js, von kappelgaard lm et al. Developments in the invasive diagnostic-therapeutic cascade of women and men with acute coronary syndromes from 2005 to 2011: a nationwide cohort study. Bmj open. 2015; 5(6): e007785.



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

Percepção Inadequada do Risco Cardiovascular e Baixo Conhecimento sobre Hipercolesterolemia Familiar em Indivíduos com Hipercolesterolemia Grave

Cardiovascular Risk Misperception and Low Awareness of Familial Hypercholesterolemia in Individuals with Severe Hypercholesterolemia

Raul D. Santos,^{1,2} Carolina Pereira,³ Fernando Cesena,¹ Antonio Gabriele Laurinavicius,¹ Viviane Tabone,¹ Marcio Sommer Bittencourt¹

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

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,² São Paulo, SP - Brasil

Escola de Enfermagem Anna Nery, Universidade Federal do Rio de Janeiro,³ Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Resumo

Fundamento: Indivíduos com hipercolesterolemia grave apresentam alto risco de desenvolver doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA). Muitos deles apresentam hipercolesterolemia familiar (HF).

Objetivos: Avaliar, a partir da perspectiva dos pacientes, o nível de conhecimento sobre a hipercolesterolemia grave, especialmente em relação a HF, DCVA, percepção de risco, desempenho do rastreamento em cascata e tratamento de indivíduos participantes de um programa de avaliação periódica de saúde.

Métodos: De um banco de dados de 70.000 brasileiros avaliados entre 2006 e 2016, 1.987 (2,8%) atenderam aos critérios de inclusão (idade ≥ 18 anos e LDL-C ≥ 190 mg/dL ou ≥ 160 mg/dL se sem uso de estatinas ou em terapia com estatinas, respectivamente). Desses, 200 foram aleatoriamente convidados a preencher um questionário extenso. A HF foi diagnosticada em caso de suspeita pelo médico responsável.

Resultados: Embora 97% da amostra (48 ± 9 anos; 16% do sexo feminino; 95% com ensino superior; 88% em prevenção primária; LDL-C 209 ± 47 mg/dL) tenha apresentado hipercolesterolemia grave, apenas 18% e 29,5% se consideravam de alto risco para desenvolver DCVA e relataram saber sua meta recomendada de LDL-C, respectivamente. Em relação à possibilidade de o colesterol alto ser uma doença hereditária, 58% relataram conhecimento sobre o fato; 24,5% ($n = 49$) já tinham ouvido falar em HF; e apenas 14% ($n = 20$) foram previamente identificados com suspeita de HF (idade ao diagnóstico de HF: 35 ± 12 anos; 79% e 31% foram diagnosticados com > 30 e > 40 anos, respectivamente). Apenas 2,5% foram submetidos a testes genéticos; 17%, à rastreamento em cascata; e 17% não faziam uso de tratamento farmacológico.

Conclusões: Identificou-se uma importante lacuna na percepção de risco, no controle do colesterol e em aspectos relacionados à HF em indivíduos com hipercolesterolemia grave. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(4):706-712)

Palavras-chave: Hipercolesterolemia; Fatores de Risco; Hiperlipoproteinemia Tipo II; Aterosclerose; Programas de Rastreamento.

Abstract

Background: Individuals with severe hypercholesterolemia are at a high risk of developing atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD). Many of them have familial hypercholesterolemia (FH).

Objectives: To assess from a patient perspective the degree of awareness about severe hypercholesterolemia, especially FH, ASCVD risk perception, cascade screening performance, and treatment of individuals participating in a routine health evaluation program.

Methods: From a database of 70,000 Brazilian individuals evaluated between 2006 and 2016, 1,987 (2.8%) met the inclusion criteria (age ≥ 18 years and LDL-C ≥ 190 mg/dL or ≥ 160 mg/dL, respectively, if not in use of statins or on statin therapy). Two-hundred individuals were randomly invited to complete an extensive questionnaire. FH was diagnosed if suspected by the attending physician.

Correspondência: Raul D. Santos •

Av. Albert Einstein, 627. CEP 05652-900, São Paulo, SP - Brasil

E-mail: rauldsf@gmail.com

Artigo recebido em 07/08/2019, revisado em 23/01/2020, aceito em 03/02/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190516>

Results: Although 97% of the sample (age 48 ± 9 years; 16% women; 95% college/university education; 88% primary prevention; LDL-C 209 ± 47 mg/dL) had severe hypercholesterolemia, only 18% and 29.5% believed to be at high ASCVD risk and reported knowledge of their recommended LDL-C goal, respectively. Fifty-eight percent reported being informed that high cholesterol could be a family disease, 24.5% ($n = 49$) had ever heard about FH, and merely 14% ($n = 29$) had been previously identified as suspected of having FH (age at FH diagnosis 35 ± 12 years; 79% and 31% diagnosed, respectively, > 30 and > 40 years old). Only 2.5% underwent genetic tests, 17% underwent cascade screening, and 17% were not in use of pharmacological treatment.

Conclusions: An important gap in risk perception, cholesterol management, and aspects related to FH was encountered in individuals with severe hypercholesterolemia. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(4):706-712)

Keywords: Hypercholesterolemia Risk Factors; Hyperlipoproteinemia Type II; Atherosclerosis; Mass Screening.

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

Introdução

A hipercolesterolemia é um fator causal comprovado de doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA).¹ Tanto diretrizes brasileiras quanto norte-americanas^{2,3} classificam indivíduos com hipercolesterolemia grave [colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) > 190 mg/dL] como tendo alto risco de desenvolver DCVA, principalmente coronariopatia. Entre esses indivíduos, vários podem sofrer de hipercolesterolemia familiar (HF) heterozigótica, uma doença autossômica dominante que afeta aproximadamente 1/250 dos indivíduos em geral.^{4,5} A HF é caracterizada por concentrações elevadas de LDL-C desde o nascimento e está associada a um risco de 10 a 13 vezes maior de desenvolvimento de DCVA na população em geral.^{4,6} É amplamente aceito o fato de que a HF não é corretamente manejada na maioria dos países.^{7,8} No entanto, os dados epidemiológicos ainda são escassos,^{9,10} e as estimativas sobre prevalência, diagnóstico, tratamento e controle em diferentes partes do mundo ainda dependem predominantemente da opinião de especialistas.

Programas de avaliação periódica de saúde fornecem uma boa oportunidade para o diagnóstico de hipercolesterolemia e, conseqüentemente, de HF. A identificação de um caso índice pode dar início ao rastreamento em cascata, com o objetivo de identificar os membros afetados dentro de uma determinada família com HF.¹¹ No entanto, a maioria dos indivíduos com hipercolesterolemia não tem conhecimento sobre a HF, a dominância e distribuição familiar e, conseqüentemente, o risco alto, mas evitável de DCVA.¹²

O objetivo do presente estudo foi avaliar o grau de conhecimento da percepção de risco em relação às DCVAs em pacientes com hipercolesterolemia grave, principalmente naqueles com suspeita de HF que participam de um programa de avaliação periódica de saúde. Em relação aos programas de avaliação, também avaliamos se medidas de cuidado de HF, como rastreamento em cascata e uso de tratamento farmacológico, foram realizadas de forma adequada, de acordo com as diretrizes de gerenciamento da doença.²

Métodos

De um banco de dados com 70.000 brasileiros submetidos a uma avaliação periódica de saúde obrigatória patrocinada pelo empregador entre 2006 e 2016 no Hospital Israelita Albert Einstein, em São Paulo, 1.987 (2,8%) atenderam aos critérios de inclusão (≥ 18 anos e LDL-C em jejum ≥ 190 mg/dL (sem uso de estatinas) ou ≥ 160 mg/dL (em terapia

com estatinas)). Desses indivíduos, 200 foram aleatoriamente convidados por telefone ou e-mail para participar do estudo ao longo de 2017. O procedimento aleatório consistiu em gerar um número de sequência aleatória, ordenar os participantes de acordo com esses números e, em seguida, chamá-los de acordo com a ordem aleatória. A amostra do estudo foi selecionada por conveniência; caso os indivíduos aceitassem participar, era obtido consentimento informado oral e realizada entrevista por telefone de acordo com um questionário estruturado desenvolvido para o presente estudo (Material Suplementar). Caso um indivíduo se recusasse a participar ou não pudesse ser contatado, o próximo da lista de randomização era convidado a participar. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein.

O protocolo de avaliação de saúde foi previamente descrito e consistiu em avaliações clínicas e laboratoriais.¹³ A pesquisa estruturada (Material Suplementar) incluiu questões sobre hipercolesterolemia, conhecimento sobre HF, diagnóstico, adesão ao tratamento, rastreamento em cascata em parentes de primeiro grau e percepção do paciente sobre o risco de DCVA. Foi considerada suspeita de HF em caso de sugestão ou diagnóstico pelo médico responsável.

Análise estatística

Trata-se de um estudo descritivo, e a normalidade dos dados foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov com nível de significância de 5%. As variáveis contínuas são apresentadas como média e desvio padrão ou como mediana e quartis para variáveis que não seguem distribuição normal. As variáveis categóricas são apresentadas como contagens e proporções absolutas. A idade ao diagnóstico é apresentada em um histograma. A análise estatística foi realizada com o software Stata, versão 14.0 (StataCorp, EUA).

Resultados

Características gerais dos participantes com hipercolesterolemia grave

A Tabela 1 mostra as características clínicas e laboratoriais dos 200 participantes inscritos e dos 29 (14,5%) indivíduos com suspeita de HF. A Figura 1 (Ilustração Central) resume os resultados do estudo. No geral, a maioria dos participantes eram do sexo masculino, 95% possuíam escolaridade superior e 12% ($n = 24$) sofreram um evento prévio de DCVA (infarto

Tabela 1 – Características clínicas e laboratoriais de indivíduos com hipercolesterolemia e indivíduos com suspeita de HF

	Geral (n = 200)	Suspeita de HF (n = 29)
Idade (anos)	48±9	44±9
Sexo feminino n (%)	34 (16%)	6 (23%)
Hipertensão n (%)	21 (11%)	1 (4%)
Diabetes n (%)	7 (3,5%)	0
Fumantes n (%)	26 (13%)	5 (19%)
DCVA prévia n (%)	24 (12%)	4 (14%)
Terapia hipolipemiante atual n (%)	125 (62,5%)	24 (83%)
Idade em que a terapia hipolipemiante foi iniciada (anos)	41,2 ± 9,6	36.6±11.1
Parentes de primeiro grau rastreados para colesterol alto	9 (4,5%)	5 (17%)
Colesterol total (mg/dL)	290±32	307±58
HDL-C (mg/dL)	47±13	48±13
LDL-C (mg/dL)	209±47	224±55
Triglicerídeos (mg/dL)	139 (106 – 212)	142 (97 – 232)
Glicemia (mg/dL)	95±30	87±7
HbA1c %	5.7±0.9	5.5±0.3

Apenas estatísticas descritivas; não foi realizada nenhuma comparação formal entre os grupos devido à duplicidade de pacientes. Dados contínuos expressos em média ± desvio padrão, exceto triglicerídeos, expressos em mediana e quartis; dados categóricos expressos como frequências (%); HbA1c- hemoglobina glicosilada.

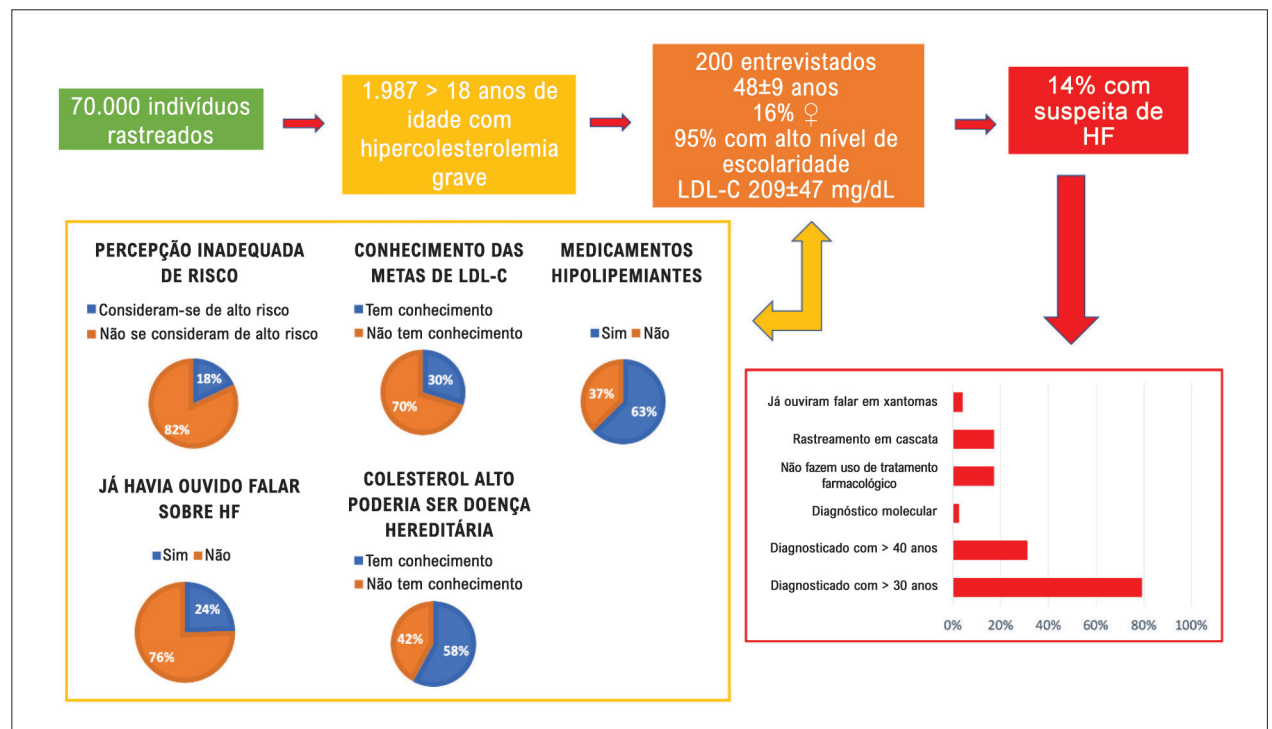


Figura 1 (Ilustração Central) – Sumariza os principais achados do estudo em toda a amostra (n = 200) e naqueles aonde foi feita suspeita de HF (n = 29). HF: Hipercolesterolemia familiar; LDL-C: LDL-colesterol.

Artigo Original

do miocárdio, angina, revascularização do miocárdio ou acidente vascular cerebral). Ainda, 97% (n = 195) estavam cientes de que apresentavam níveis de colesterol muito altos, e 58% (n = 116) foram informados por seus médicos de que o colesterol alto poderia ser uma doença hereditária. De fato, 76% (n = 152) relataram ter um parente de primeiro grau com colesterol alto, mas apenas 4,5% (n = 9) tiveram seus parentes chamados para verificação dos níveis de colesterol no sangue e confirmação da informação.

Embora 42,5% (n = 85) tenham relatado ter um parente de primeiro grau com manifestação prévia de DCVA, apenas 19 (9,5%) lembravam de o evento ter ocorrido antes dos 55 anos. No geral, apesar dos níveis muito elevados de colesterol, apenas 18% (n = 36) se consideravam de alto risco para desenvolver DCVA, enquanto 43,5% (n = 87) acreditavam ter baixo risco durante os próximos 10 anos. Quando questionados sobre as implicações do colesterol alto para a saúde, apenas 11% (n = 22) consideravam o colesterol alto mais significativo do que diabetes ou hipertensão como fator de risco para DCVA, e 71% (n = 139) consideravam o diabetes como a mais grave das três condições.

A maioria dos entrevistados compareceu a consultas médicas regulares; 72,5% (n = 145) consultaram seus médicos e 73% (n = 146) fizeram exames no último ano para determinar o nível de colesterol no sangue. No entanto, apenas 34,5% (n = 69) relataram saber o resultado do seu último teste de colesterol. Apenas 29,5% (n = 59) relataram saber sua meta de LDL-C recomendada de acordo com o estado de risco individual de DCVA. Curiosamente, desses, apenas 1 (1,7%), 9 (15%), 4 (6,8%) e 3 (5,1%) indivíduos identificaram valores de LDL-C < 70 mg/dL, < 100 mg/dL, < 130 mg/dL e < 160 mg/dL, respectivamente, como possíveis metas recomendadas de acordo com o risco.^{2,14}

Em relação ao uso de hipolipemiantes, 39% (n = 78) passaram por alteração dietética antes do início da terapia farmacológica e 62,6% estavam em uso desses fármacos

(n = 125). Dos indivíduos que usavam medicamentos hipolipemiantes, 78% (n = 100) relataram tomar seus medicamentos diariamente, 85% (n = 110) alteraram as doses da medicação para aumentar a redução do colesterol e 15% (n = 19) relataram eventos adversos. Os motivos relatados para a interrupção dos medicamentos foram a própria decisão do paciente (54,8%), eventos adversos (22,6%), orientação médica (19,4%) e outros (3,2%).

Indivíduos com suspeita de HF

Apenas 24,5% (n = 49) dos participantes com hipercolesterolemia já tinham ouvido falar em HF e, desses, 29 (59%) foram previamente identificados com suspeita de HF por um profissional de saúde. A média de idade (DP) ao diagnóstico de suspeita de HF foi 35 ± 12 anos. A Figura 2 mostra a distribuição de idade ao diagnóstico de HF; 79% e 31% foram diagnosticados após os 30 e 40 anos, respectivamente. O diagnóstico genético foi realizado em apenas 5 (17,2%) dos indivíduos com suspeita de HF, e apenas 2 (4%) já tinham ouvido falar em xantomas. É importante ressaltar que, embora 27 (93%) indivíduos com suspeita de HF tenham relatado ter sido informados de que outros familiares poderiam ter essa doença, apenas 5 (17%) lembravam de seus parentes terem sido chamados para verificação do nível de colesterol no sangue. O tratamento foi iniciado, em média, após os 35 anos (Tabela 1), e 17% (n = 5) dos indivíduos com suspeita de HF não faziam uso de terapia hipolipemiante farmacológica.

Discussão

Não existem dados da população brasileira em relação ao conhecimento dos pacientes sobre as implicações da hipercolesterolemia, principalmente das formas graves como a HF. A maioria dos estudos conduzidos até o momento avaliou o conhecimento geral sobre o diagnóstico de hipercolesterolemia

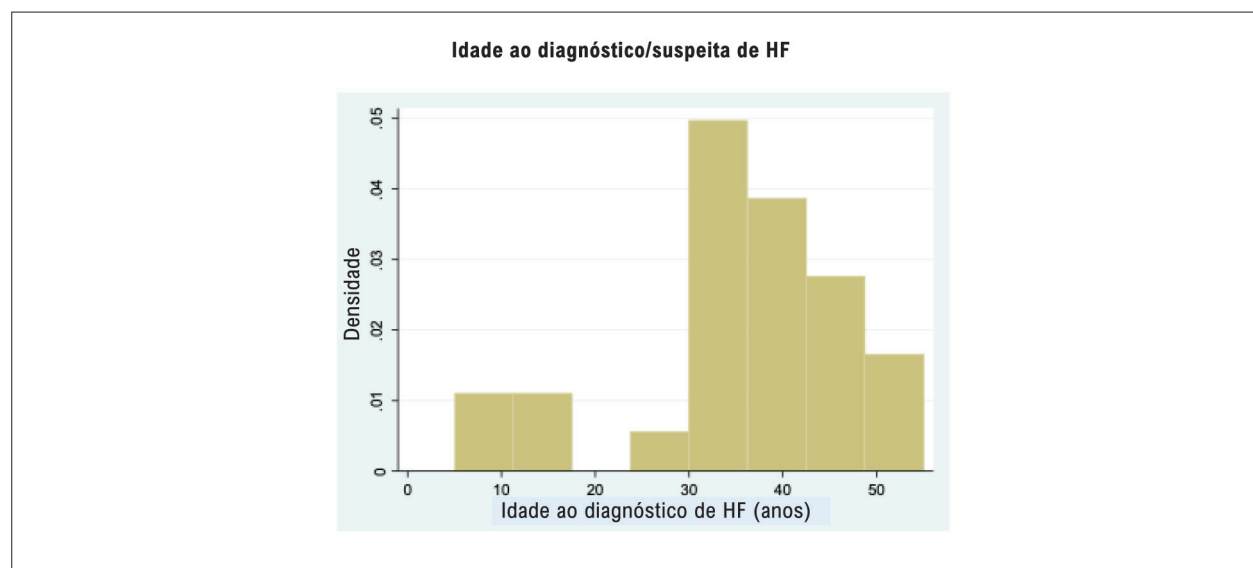


Figura 2 - Frequência de idade ao diagnóstico/suspeita de hipercolesterolemia familiar (HF).

e não o conhecimento específico sobre as formas graves e suas consequências.^{15,16} Esta pesquisa, realizada em uma população de alta escolaridade, predominantemente do sexo masculino, com hipercolesterolemia grave e frequentadora de um programa de avaliação de saúde em São Paulo, sugere que o conhecimento das implicações do colesterol muito alto e, principalmente, da HF e seus aspectos relacionados é baixo.

Mais impressionantes foram os achados relacionados à percepção inadequada ou falta de conhecimento dos pacientes sobre o alto risco associado à hipercolesterolemia grave, já que apenas um em cada cinco indivíduos reconheceu estar em alto risco de desenvolver DCVA, apesar de as diretrizes médicas declararem o contrário.^{2,3,14} Além disso, houve falta de conhecimento por parte dos indivíduos sobre as metas de LDL-C recomendadas para seu nível de risco e o não uso de tratamento farmacológico em quase 40% dos participantes do estudo. Outro achado preocupante foi que, entre aqueles que pararam de tomar a medicação, quase 75% o fizeram por decisão pessoal ou orientação médica e não pela ocorrência de eventos adversos. Uma possível explicação para esses achados é que apenas um em cada 10 participantes do estudo considerou o colesterol alto como o fator de risco mais importante em comparação a diabetes e hipertensão. Apesar do papel desempenhado pela hipertensão, não há dúvidas sobre o papel central e causal da hipercolesterolemia e do consequente aumento do risco, atribuído às formas graves, principalmente à HF, de coronariopatia.^{1,17,18} Esses achados sugerem a necessidade de melhora no conhecimento sobre o papel desempenhado pelo colesterol na DCVA. Como mostrado anteriormente, a falta de conhecimento sobre doenças crônicas como a hipercolesterolemia está associada ao uso inadequado de tratamento farmacológico em países de baixa renda, onde os custos dos medicamentos têm implicações importantes.^{19,20} Isso se torna ainda mais preocupante ao considerar o elevado nível social e educacional dos participantes do estudo.

A HF é gravemente subdiagnosticada e subtratada,^{4,7} e o diagnóstico (geralmente com > 40 anos)²¹ e consequente tratamento tardios estão associados a taxas elevadas de coronariopatia, conforme observado em casos índices no Brasil²² e em outros países.¹⁰ Há evidências de que, mesmo em indivíduos com hipercolesterolemia grave, ou seja, LDL-C > 190 mg/dL, a presença de um defeito genético autossômico dominante implica em um risco relativo de DCVA 4 vezes maior.¹⁷ Considerando o traço autossômico dominante da HF, um modelo adequado de cuidado para a doença inclui não apenas a identificação e o tratamento de casos índices, mas o rastreamento em cascata de parentes afetados.⁷

Este estudo sugere que há um baixo nível de conhecimento sobre a HF entre os indivíduos com hipercolesterolemia grave, pois apenas um em cada quatro participantes do estudo relatou conhecimento sobre a doença. Isso ocorre apesar de uma alta prevalência relatada de colesterol elevado em parentes de primeiro grau. Além disso, naqueles com suspeita de HF, a doença foi diagnosticada de forma tardia, o que provavelmente explica a elevada frequência de DCVA na população.

A indicação de rastreamento em cascata pelos médicos responsáveis foi muito baixa, e quase 20% dos pacientes

com suspeita de HF não faziam uso de terapia farmacológica. Esses achados não diferem muito de um estudo recente de indivíduos submetidos a triagem em cascata molecular por suspeita de HF em um centro terciário no Brasil.²³ No estudo realizado por Souto et al., apenas 20% dos casos índice ou parentes de primeiro grau participantes do programa de rastreamento em cascata relataram suspeita prévia de diagnóstico de HF, enquanto 71% faziam uso de tratamento farmacológico hipolipemiante.

No *Cascade Screening for Awareness and Detection* (CASCADE) do registro de HF dos EUA,²⁴ houve um intervalo médio de 6 anos entre o diagnóstico de hipercolesterolemia e o início do tratamento hipolipemiante e subsequente diagnóstico de HF. Esses resultados são compatíveis com os achados do presente estudo, no qual foi diagnosticada hipercolesterolemia grave; o tratamento farmacológico foi sugerido/iniciado na maioria dos participantes do estudo, mas apenas 1/4 já havia sido informado sobre HF por seu médico. Nossos resultados sugerem uma lacuna importante no conhecimento sobre HF não apenas entre os pacientes, mas também entre os médicos. De fato, um conhecimento insuficiente sobre a HF entre médicos²⁵⁻²⁷ ou pacientes²⁸ tem sido relatado em diferentes partes do mundo, inclusive no Brasil.

As limitações deste estudo incluem a amostra relativamente pequena (no entanto, é importante ressaltar que o LDL-C > 190 mg/dL costuma afetar cerca de 5% da população); e o fato de o desenho transversal do estudo ter mostrado apenas associações, não tendo sido realizada uma investigação formal das causas dos nossos achados. Além disso, as características específicas da população, principalmente a alta escolaridade, não permitem que os resultados sejam extrapolados para a população brasileira de menor escolaridade, mas podem sugerir que achados mais graves possam ser encontrados. Por último, não realizamos comparação direta da percepção e do manejo de risco entre os indivíduos com suspeita ou não de HF; e, embora os participantes tenham sido ativamente questionados, os resultados estão sujeitos a viés de memória. De qualquer forma, os resultados são notáveis e compatíveis com outros estudos,²⁴⁻²⁸ além de mostrarem uma importante necessidade não atendida de educação sobre a importância da hipercolesterolemia grave e, especificamente, da HF.

Conclusões

Identificou-se uma lacuna importante na percepção de risco, no controle do colesterol e em aspectos relacionados à HF em indivíduos com hipercolesterolemia grave. Investigações adicionais e mais amplas são necessárias para confirmar os resultados, e o desenvolvimento de programas de educação para pacientes e médicos é necessário para o preenchimento dessa lacuna de conhecimento.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Santos RD, Laurinavicius AG, Tabone V, Bittencourt MS; Obtenção de dados: Pereira C, Cesena F; Análise e interpretação dos

Artigo Original

dados: Santos RD, Pereira C, Cesena F, Bittencourt MS; Obtenção de financiamento: Laurinavicius AG; Redação do manuscrito: Santos RD, Bittencourt MS; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Santos RD, Pereira C, Cesena F, Laurinavicius AG, Tabone V.

Potencial conflito de interesses

Raul D. Santos recebeu honorários relacionados a atividades de consultoria, pesquisa e palestrante de: Akcea, Amgen, Astra Zeneca, Biolab, Esperion, Kowa, Merck, MSD, Novo-Nordisk, Abbott, Pfizer, EMS, GETZ Pharma, Libbs, Novartis, e Sanofi Regeneron.

Antonio Gabriele Laurinavicius é um ex-funcionário da Sanofi.

Marcio Sommer Bittencourt recebeu honorários da Boston Scientific.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela Sanofi

Vinculação acadêmica

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

Referências

1. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459-72.
2. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afíune AN, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(2 Supl 1):1-76.
3. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2889-934.
4. Defesche JC, Gidding SS, Harada-Shiba M, Hegele RA, Santos RD, Wierzbicki AS. Familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17093.
5. Harada PH, Miname MH, Bensenor IM, Santos RD, Lotufo PA. Familial hypercholesterolemia prevalence in an admixed racial society: Sex and race matter. *The ELSA-Brasil. Atherosclerosis*. 2018;277:273-7.
6. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Familial hypercholesterolemia in the danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(11):3956-64.
7. 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. *Eur Heart J*. 2013;34(45):3478-90a.
8. Vallejo-Vaz AJ, Kondapally Seshasai SR, Cole D, Hovingh GK, Kastelein JJ, Mata P, et al. Familial hypercholesterolaemia: A global call to arms. *Atherosclerosis*. 2015;243(1):257-9.
9. Collaboration EASFS, Investigators EASFS. Overview of the current status of familial hypercholesterolaemia care in over 60 countries - The EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *Atherosclerosis*. 2018;277:234-55.
10. Pang J, Chan DC, Hu M, Muir LA, Kwok S, Charnig MJ, et al. Comparative aspects of the care of familial hypercholesterolemia in the "Ten Countries Study". *J Clin Lipidol*. 2019;13(2):287-300.
11. Santos RD, Frauches TS, Chacra AP. Cascade Screening in Familial Hypercholesterolemia: Advancing Forward. *J Atheroscler Thromb*. 2015;22(9):869-80.
12. Besseling J, Hovingh GK, Huijgen R, Kastelein JJ, Hutten BA. Statins in Familial Hypercholesterolemia: Consequences for Coronary Artery Disease and All-Cause Mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(3):252-60.
13. Fernandes RA, Ritti-Dias RM, Balagopal PB, Conceicao RDO, Santos RD, Cucato GG, et al. Self-initiated physical activity is associated with high sensitivity C-reactive protein: A longitudinal study in 5,030 adults. *Atherosclerosis*. 2018;273:131-5.
14. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, et al. [V Brazilian Guidelines on Dyslipidemias and Prevention of Atherosclerosis]. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(4 Supl 1):1-20.
15. Lotufo PA, Santos RD, Sposito AC, Bertolami M, Rocha-Faria JN, Izar MC, et al. Self-Reported High-Cholesterol Prevalence in the Brazilian Population: Analysis of the 2013 National Health Survey. *Arq Bras Cardiol*. 2017;108(5):411-6.
16. Fontanelli MM, Nogueira LR, Garcez MR, Sales CH, Corrente JE, Cesar CLG, et al. [Validity of self-reported high cholesterol in the city of Sao Paulo, Brazil, and factors associated with this information's sensitivity]. *Cad Saude Publica*. 2018;34(12):e00034718.
17. Khera AV, Won HH, Peloso GM, Lawson KS, Bartz TM, Deng X, et al. Diagnostic Yield and Clinical Utility of Sequencing Familial Hypercholesterolemia Genes in Patients With Severe Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(22):2578-89.
18. McGorrian C, Yusuf S, Islam S, Jung H, Rangarajan S, Avezum A, et al. Estimating modifiable coronary heart disease risk in multiple regions of the world: the INTERHEART Modifiable Risk Score. *Eur Heart J*. 2011;32(5):581-9.
19. Bowry AD, Shrank WH, Lee JL, Stedman M, Choudhry NK. A systematic review of adherence to cardiovascular medications in resource-limited settings. *J Gen Intern Med*. 2011;26(12):1479-91.
20. Murphy A, Faria-Neto JR, Al-Rasadi K, Blom D, Catapano A, Cuevas A, et al. World Heart Federation Cholesterol Roadmap. *Glob Heart*. 2017;12(3):179-97 e5.
21. Santos RD, Gidding SS, Hegele RA, Cuchel MA, Barter PJ, Watts GF, et al. Defining severe familial hypercholesterolaemia and the implications for clinical management: a consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(10):850-61.
22. Jannes CE, Santos RD, de Souza Silva PR, Turolla L, Gagliardi AC, Marsiglia JD, et al. Familial hypercholesterolemia in Brazil: cascade screening program, clinical and genetic aspects. *Atherosclerosis*. 2015;238(1):101-7.
23. Souto AC, Miname MH, Fukushima J, Jannes CE, Krieger JE, Hagger M, et al. Health related quality of life in individuals at high risk for familial hypercholesterolemia undergoing genetic cascade screening in Brazil. *Atherosclerosis*. 2018;277:464-9.
24. deGoma EM, Ahmad ZS, O'Brien EC, Kindt I, Shrader P, Newman CB, et al. Treatment Gaps in Adults With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia in the United States: Data From the CASCADE-FH Registry. *Circ Cardiovasc Gen*. 2016;9(3):240-9.

25. Batais MA, Almigbal TH, Bin Abdulhak AA, Altaradi HB, Al-Habib KF. Assessment of physicians' awareness and knowledge of familial hypercholesterolemia in Saudi Arabia: Is there a gap? *PLoS One*. 2017;12(8):e0183494.
26. Pang J, Hu M, Lin J, Miida T, Nawawi HM, Park JE, et al. An enquiry based on a standardised questionnaire into knowledge, awareness and preferences concerning the care of familial hypercholesterolaemia among primary care physicians in the Asia-Pacific region: the "Ten Countries Study". *BMJ Open*. 2017;7(10):e017817.
27. Zimmerman J, Duprez D, Veatch PM, Zierhut HA. Barriers to the identification of familial hypercholesterolemia among primary care providers. *J Community Genet*. 2019;10(2):229-36.
28. Hagger MS, Hardcastle SJ, Hu M, Kwok S, Lin J, Nawawi HM, et al. Health literacy in familial hypercholesterolemia: A cross-national study. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25(9):936-43.

***Material suplementar**

Para informação adicional, por favor, clique aqui.



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

O Risco Desconhecido de Hipercolesterolemia Familiar no Desenvolvimento de Doença Cardiovascular Aterosclerótica

The Unknown Risk of Familial Hypercholesterolemia in the Development of Atherosclerotic Cardiovascular Disease

Elizabeth do Nascimento¹  e José Luiz de Brito Alves² 

Departamento de Nutrição, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco,¹ Recife, PE - Brasil

Departamento de Nutrição, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba,² João Pessoa, PB - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Percepção Inadequada do Risco Cardiovascular e Baixo Conhecimento sobre Hipercolesterolemia Familiar em Indivíduos com Hipercolesterolemia Grave

As doenças cardiovasculares (DCV) são reconhecidas como as principais causas de óbito na idade adulta no mundo.^{1,2} Diversos fatores, como tabagismo, hipertensão arterial, obesidade, síndrome metabólica e hipercolesterolemia, têm sido descritos como importantes fatores de risco no desenvolvimento de DCV e morte prematura.³ A hipercolesterolemia pode ser classificada como de origem primária ou secundária. A hipercolesterolemia primária é devida a defeitos geneticamente determinados no metabolismo de lipídios ou lipoproteínas; a hipercolesterolemia secundária pode ser causada por estilo de vida inadequado, doenças ou medicamentos.³

A hipercolesterolemia familiar (HF) é uma doença autossômica dominante caracterizada por mutações em genes na codificação de proteínas envolvidas no metabolismo de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) que ocorrem na presença de níveis elevados de colesterol plasmático e LDL associados a sinais clínicos de xantoma tendíneo. A HF é responsável por aproximadamente 10% dos eventos cardiovasculares em indivíduos com menos de 50 anos.⁴⁻⁶ Na HF, as mutações podem estar presentes no gene do receptor de LDL, no gene que codifica a apoproteína B-100 ou no gene autossômico recessivo LDLRAP1 e na hipercolesterolemia familiar autossômica dominante (HCHOLA3), variante do gene PCSK9.⁷ Essas mutações levam ao comprometimento da interação apoproteína-receptor e resultam em colesterol plasmático elevado, níveis elevados de LDL e risco de desenvolvimento de doença aterosclerótica.^{5,8}

A HF é uma das doenças monogênicas mais comuns, reconhecida pela Organização Mundial da Saúde como um problema de saúde pública mundial. Apesar de sua ampla incidência, o diagnóstico precoce da HF ainda não é amplamente realizado e, conseqüentemente, a adoção de tratamentos preventivos para a hipercolesterolemia

é precária.⁹ Portanto, pode-se sugerir que o diagnóstico precoce da HF e o tratamento adequado são essenciais para prevenir ou pelo menos retardar o início dos eventos cardiovasculares. A triagem em cascata da HF é uma forma crucial e econômica de prevenir processos ateroscleróticos, devendo ser realizada em todos os familiares de primeiro, segundo e terceiro grau de pacientes com diagnóstico de HF.

A importância da triagem e do tratamento precoce da HF tem sido alvo de preocupação na comunidade científica. Em um manuscrito recente, Santos Filho et al.,¹⁰ investigaram se indivíduos brasileiros com hipercolesterolemia sabiam do risco de desenvolver DCV e se apresentavam histórico familiar.¹⁰

Para responder a essa questão, os autores utilizaram um banco de dados de 70.000 brasileiros que passaram por uma avaliação de saúde de rotina obrigatória entre 2006 e 2016 no Hospital Israelita Albert Einstein em São Paulo, Brasil. Desses, 1.987 indivíduos (2,8%) preencheram os critérios de inclusão para o diagnóstico de HF (idade ≥ 18 e colesterol LDL em jejum ≥ 190 mg/dL sem estatinas ou ≥ 160 mg/dL em tratamento com estatinas). Desses, 200 indivíduos foram convidados aleatoriamente por telefone a participar do estudo em 2017. Além das avaliações clínicas e ambulatoriais, foram investigadas questões sobre hipercolesterolemia, como conhecimento sobre HF, diagnóstico, adesão ao tratamento, triagem em cascata para HF em parentes de primeiro grau e percepção do risco de DCV.

A maioria dos participantes era do sexo masculino, 95% com ensino superior e 12% com episódio anterior de DCV (infarto do miocárdio, angina, revascularização do miocárdio ou acidente vascular cerebral). Além disso, o estudo identificou que 97% dos participantes sabiam ter níveis elevados de colesterol e, uma porcentagem significativa — 76% — relatou ter um parente de primeiro grau com colesterol alto. Porém, apenas 4,5% (n=9) dos participantes tiveram seus familiares convocados para verificação de seus níveis de colesterol sérico. Analisando os resultados acima, pode-se sugerir que a triagem familiar não parece ser realizada de forma ampla e eficaz.

Ainda em relação à percepção do quadro de hipercolesterolemia para a ocorrência de DCV, apenas 18% dos participantes reconheceram o quadro de hipertensão como fator de risco para DCV. Por outro lado, 71% dos participantes consideravam a diabetes mellitus como o fator de risco mais relevante para DCV. Esses achados denotam a pouca importância atribuída à hipercolesterolemia como fator de risco para DCV na população brasileira analisada.

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares/mortalidade; Aterosclerose; Fatores de Risco; Diagnóstico Precoce; Transtornos de Metabolismo; Hiperlipoproteinemia Tipo II.

Correspondência: Elizabeth do Nascimento •

Departamento de Nutrição, Programa de Pós-Graduação em Nutrição - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE - Brasil
E-mail: nlizabeth@gmail.com, nlizabeth01@hotmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210168>

Reforçando o desconhecimento da hipercolesterolemia como importante fator de risco para DCV, embora pouco mais de 2/3 dos participantes fizessem consultas regulares, apenas 1/3 relatou conhecimentos sobre o colesterol LDL recomendado. Em indivíduos com suspeita de HF, um pequeno número (24,5%) já ouviu falar de HF. A média de idade dos participantes com suspeita de diagnóstico de HF foi de 35 anos, revelando a falta de triagem precoce. Estabeleceu-se diagnóstico genético para apenas 17% dos participantes e apenas 4% tinham ouvido falar de xantoma.

O estudo representa uma contribuição relevante para a população brasileira, visto que há carência de estudos realizados no Brasil que avaliem o conhecimento dos pacientes sobre as implicações da hipercolesterolemia no desenvolvimento das DCV. Ressalta-se que os indivíduos avaliados possuíam alto nível socioeducativo, o que aumenta a importância do conhecimento e atenção à HF por parte do público em geral. Os dados do estudo demonstram que os brasileiros precisam de mais informações sobre a HF e de campanhas educacionais em massa sobre o risco da HF no desenvolvimento de DCV e na mortalidade.

Referências

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095-128.
2. World Health Organization (WHO). World Heart Day. Scale up prevention of heart attack and stroke, 2017 https://www.who.int/cardiovascular_diseases/world-heart-day/, 2017.
3. Faludi AA, Izar MC, Saraiva JF, Chacra AP, Bianco HT, Afiune Neto A, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol*. 2017; 109(2 Supl 1):1-76.
4. Santos RD, Gagliardi AC, Xavier HT, Casella Filho A, Araújo DB, Cesena FY, et al. [First Brazilian Guidelines for Familial Hypercholesterolemia]. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(2 Supl 2):1-28.
5. Civeira F. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2004;173(1):55-68.
6. Motulsky AG. Genetic aspects of familial hypercholesterolemia and its diagnosis. *Arteriosclerosis*. 1989;9(1 Suppl):13-7.
7. Soria LF, Ludwig EH, Clarke HR, Vega GL, Grundy SM, McCarthy BJ. Association between a specific apolipoprotein B mutation and familial defective apolipoprotein B-100. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989;86(2):587-91.
8. Pamplona-Cunha H, Medeiros MF, Sincero TC, Back IC, Silva EL. Compound Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Caused by LDLR Variants. *Arq Bras Cardiol*. 2020;115(3):587-9.
9. Pereira C, miname M, Makdisse M, Kalil Fo R, Santos RD. Association of peripheral arterial and cardiovascular diseases in familial hypercholesterolemia. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(2):118-23.
10. Santos RD, Pereira C, Cesena F, Laurinavicius AG, Tabone V, Bittencourt MS. Cardiovascular Risk Misperception and Low Awareness of Familial Hypercholesterolemia in Individuals with Severe Hypercholesterolemia. *Arq Bras Cardiol*. 2021; 116(4):706-712.



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

Agravamento da Função Renal e Congestão em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Aguda: Estudo com Análise Vetorial de Bioimpedância Elétrica (BIVA) e Lipocalina Associada à Gelatinase Neutrofílica (NGAL)

Worsening Renal Function and Congestion in Patients with Acute Heart Failure: A Study with Bioelectrical Impedance Vector Analysis (BIVA) and Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL)

Humberto Villacorta,¹ Aline Sterque Villacorta,¹ Leonardo Simões de Castro Villacorta,¹ Analucia Rampazzo Xavier,¹ Salim Kanaan,¹ Felipe Mafort Rohen,¹ Leonardo Dinis Albuquerque,¹ Daniele Dantas Bastilho,¹ Cecília de Oliveira Cudishevitch¹

Universidade Federal Fluminense,¹ Niterói, RJ - Brasil

Resumo

Fundamento: O agravamento da função renal (AFR) é frequentemente observado na terapia agressiva com diuréticos para o tratamento de insuficiência cardíaca aguda descompensada (ICAD) e está associado com piores desfechos em alguns estudos.

Objetivo: Avaliar a relação de AFR e congestão na alta hospitalar com ocorrência de eventos (morte cardíaca ou internação por insuficiência cardíaca).

Métodos: Oitenta pacientes com ICAD foram estudados. O AFR foi definido por um aumento absoluto ($\geq 0,5$ mg/dL) nos níveis séricos de creatinina a partir dos valores obtidos na admissão. Concentrações de peptídeo natriurético do tipo B (BNP) e lipocalina associada à gelatinase neutrofílica (NGAL) foram medidas na admissão e na alta hospitalar. Congestão foi avaliada na alta utilizando a análise vetorial de bioimpedância elétrica (BIVA). O desfecho primário foi o tempo para o primeiro evento, definido como uma combinação de morte cardíaca ou hospitalização por insuficiência cardíaca. Análise de curva Característica de Operação do Receptor (curva ROC) foi realizada para determinar o ponto de corte de IH mais adequado para predição de eventos. Curvas Kaplan-Meier de sobrevivência livre de eventos foram construídas e comparadas usando o teste de log-rank. Modelos de riscos proporcionais de Cox foram usados para investigar a associação com eventos. O critério para se estabelecer significância estatística foi um $p < 0,05$.

Resultados: A idade média foi $60,6 \pm 15,0$ anos, e 48 (60%) pacientes eram do sexo masculino. A fração de ejeção média foi $35,3 \pm 7,8\%$. O AFR ocorreu em 37,5% da amostra. A creatinina basal associou-se com AFR ($p < 0,001$), mas nem BNP ($p = 0,35$) nem NGAL ($p = 0,18$) na admissão foram preditores de AFR. Usando modelos de riscos proporcionais de Cox, o índice de hidratação na alta, estimado por BIVA, associou-se significativamente com ocorrência de eventos (HR 1,39; IC95% 1,25-1,54, $p < 0,0001$), mas não com AFR (HR 2,14; IC95% 0,62-7,35, $p = 0,22$).

Conclusão: A congestão persistente na alta associou-se com piores desfechos. O AFR parece estar relacionado com alterações hemodinâmicas durante o processo de descongestionamento, mas não com lesões renais. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(4):715-724)

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca; Insuficiência Renal; Diuréticos/uso terapêutico; Bioimpedância Elétrica; Hemodinâmica; Mortalidade; Hospitalização; Alta do Paciente.

Abstract

Background: Worsening renal function (WRF) is frequently observed in the setting of aggressive diuresis for the treatment of acute decompensated heart failure (ADHF) and is associated with poor outcomes in some studies.

Objective: We sought to assess the relationship of WRF and congestion at discharge with events (cardiac death or heart failure hospitalization).

Correspondência: Humberto Villacorta •

Universidade Federal Fluminense - Rua Marquês do Paraná, 303. CEP 24070-035, Divisão de Cardiologia, Niterói, RJ - Brasil

E-mail: huvillacorta@globo.com

Artigo recebido em 12/07/2019, revisado em 11/11/2019, aceito em 26/11/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190465>

Methods: Eighty patients with ADHF were studied. WRF was defined by an absolute increase in serum creatinine of ≥ 0.5 mg/dL from the values measured at the time of admission. B-type natriuretic peptide (BNP) and plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) were measured at admission and at discharge. Congestive state at discharge was assessed using bioelectrical impedance vector analysis (BIVA). Primary endpoint was time to first event defined as a combination of cardiac death or heart failure hospitalization. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to determine the best hydration index cutoff to predict events. Kaplan-Meier event-free survival curves were constructed and compared using the log-rank test. Cox proportional hazards models were used to investigate the association with events. The criterion for determining statistical significance was $p < 0.05$.

Results: Mean age was 60.6 ± 15 years, and 48 (60%) were male. Mean ejection fraction was $35.3 \pm 7.8\%$. WRF occurred in 37.5% of the sample. Baseline creatinine was associated with WRF ($p < 0.001$), but neither admission BNP ($p = 0.35$) nor admission NGAL ($p = 0.18$) was predictor of WRF. Using Cox proportional hazard models, hydration index at discharge calculated with BIVA was significantly associated with events (HR 1.39, 95% CI 1.25-1.54, $p < 0.0001$) but not WRF (HR 2.14, 95% CI 0.62-7.35, $p = 0.22$).

Conclusion: Persistent congestion at discharge was associated with worse outcomes. WRF seems to be related to hemodynamic changes during the decongestion process but not to kidney tubular injuries. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(4):715-724)

Keywords: Heart Failure; Renal Insufficiency; Diuretics/therapeutic use; Electric Impedance; Hemodynamic; Mortality; Hospitalization; Patient Discharge.

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

Introdução

O agravamento da função renal (AFR) é comumente observado no tratamento agressivo com diuréticos da insuficiência cardíaca aguda descompensada (ICAD) e foi associado a piores desfechos em estudos retrospectivos.¹ No entanto, resultados contrários foram observados em alguns estudos;^{2,3} e outros sugerem que a congestão e não o baixo débito cardíaco esteja relacionada com disfunção renal na insuficiência cardíaca (IC).⁴⁻⁶ Além disso, alguns autores mostraram que a presença de congestão persistente na alta hospitalar, independentemente de AFR, está associada com piores desfechos.^{7,8} Contudo, esses estudos avaliaram congestão com base nos sinais clínicos.

Novas tecnologias podem avaliar água corporal total de maneira mais objetiva por análise de impedância de tecido. Usando análise vetorial de bioimpedância elétrica (BIVA),⁹ nosso grupo, em conjunto com outros centros, já mostrou que quase um terço dos pacientes com ICAD recebem alta hospitalar apresentando congestão persistente, incluindo congestão subclínica, e que esses pacientes apresentam alta mortalidade em 90 dias. A relação de AFR e congestão avaliada por BIVA ainda não foi investigada. O uso dessa tecnologia, ao detectar congestão subclínica, poderia aumentar a acurácia da avaliação de congestão e melhorar a predição de eventos.

Pouco se sabe sobre o mecanismo do AFR após tratamento agressivo com diurético. Não se sabe se o AFR é causado por lesão tubular renal ou se é somente um reflexo de alterações hemodinâmicas que ocorrem durante o tratamento da ICAD. Apesar de a creatinina ser atualmente o biomarcador padrão de função renal, ela tem um aumento tardio após a lesão renal. Além disso, o AFR na ICAD, indicado por um aumento nos níveis de creatinina, pode não refletir lesão renal aguda e não ser prognóstico em todos os pacientes.^{2,3,7} A lipocalina associada à gelatinase neutrofílica (NGAL) é um marcador de lesão tubular renal que pode ser medido na urina e no plasma, e que se mostrou mais precisa que a creatinina na predição de lesão renal aguda.¹⁰⁻¹²

Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar a relação entre AFR e congestão persistente na alta hospitalar usando a BIVA

na predição de eventos em longo prazo, e avaliar se a lesão tubular renal, avaliada por níveis plasmáticos de NGAL, associa-se com AFR durante o tratamento da ICAD e com o prognóstico após a alta.

Métodos

Pacientes

O estudo incluiu 80 pacientes consecutivos com idade ≥ 18 anos, admitidos em um hospital universitário por ICAD. Os critérios de inclusão foram: 1) sinais ou sintomas de ICAD; 2) peptídeo natriurético tipo-B (BNP) > 100 pg/mL na admissão; e 3) fração de ejeção $< 50\%$ no ecocardiograma. Os critérios de exclusão foram: 1) pacientes com síndrome coronariana aguda como principal causa do episódio atual de ICAD; e 2) pacientes já em diálise antes da inclusão no estudo ou se foi planejado o início da diálise durante a hospitalização. Os pacientes foram tratados seguindo-se as diretrizes de IC, e as decisões sobre o tratamento ficaram a critério dos médicos responsáveis. Os pacientes que foram a óbito antes ou na alta da primeira internação hospitalar foram excluídos das análises. Cada paciente poderia contribuir somente uma vez no banco de dados e, em caso de múltiplas internações, somente a primeira internação que ocorreu durante o período da revisão foi considerada na análise. A Figura 1 ilustra o fluxograma do estudo.

Nosso estudo segue as recomendações do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e foi aprovado pelo comitê de ética de nosso hospital. Consentimento informado foi solicitado e obtido de cada paciente antes de serem incluídos no estudo.

Medidas

Cada paciente passou por um exame clínico e laboratorial na admissão e durante a internação. Os níveis de creatinina foram avaliados e registrados diariamente desde a admissão até a alta. Um ecocardiograma com Doppler foi realizado durante a internação para avaliar a função sistólica do ventrículo esquerdo (VE).

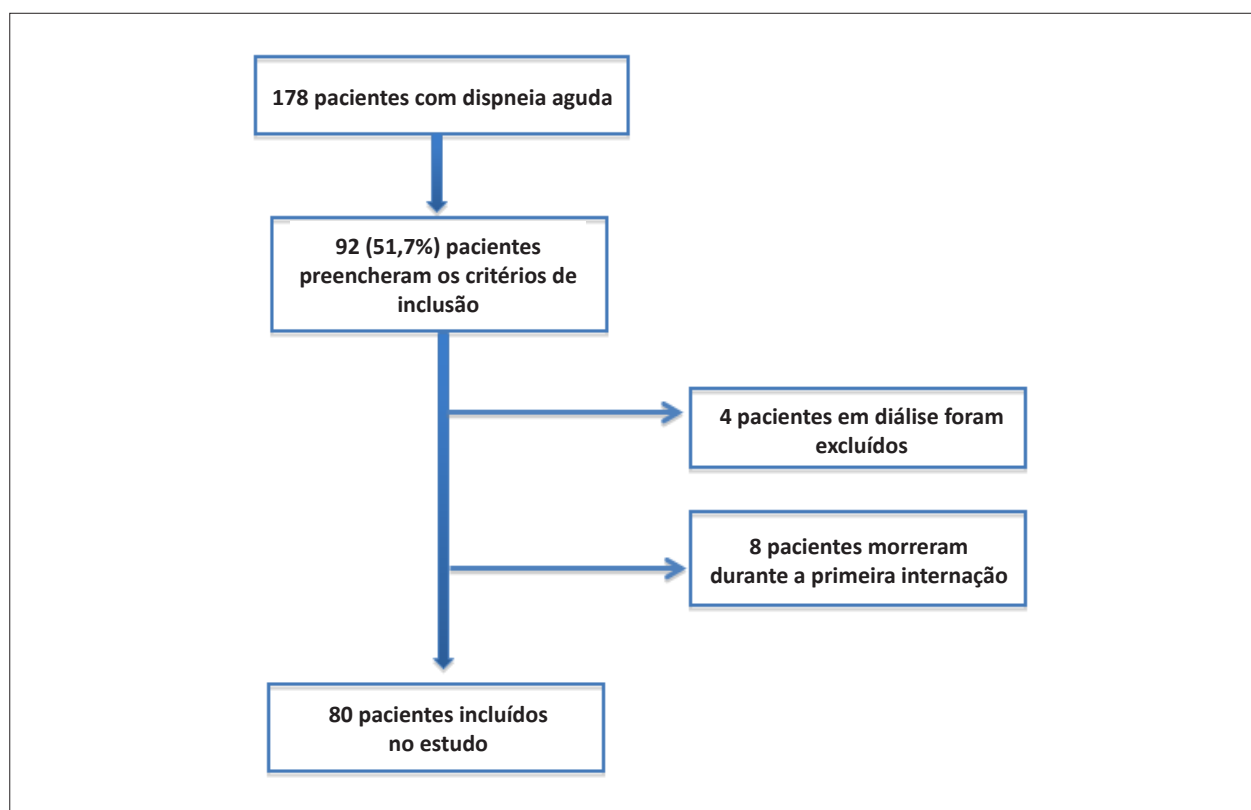


Figura 1 – Fluxograma do estudo.

Os níveis de BNP foram analisados no sangue total utilizando-se o sistema Triage® (Alere Inc, San Diego, CA, EUA), dentro de seis horas após a coleta, na admissão e na alta hospitalar. Os níveis de NGAL foram medidos usando-se o teste Triage NGAL Test (Alere Inc, San Diego, CA, EUA), um imunoenensaio que utiliza um cartucho plástico descartável contendo um anticorpo monoclonal marcado com corante fluorescente e NGAL. O teste contém instrumentos de controle, incluindo imunoenensaio controle, para se assegurar que o desempenho do teste está adequado e que os reagentes são ativos funcionalmente. Após adição de algumas gotas de sangue ou plasma no poço de amostra, as células são automaticamente separadas do plasma por um filtro. A amostra reage com o anticorpo conjugado ao marcador fluorescente dentro da câmara de reação e desce pela linha de detecção por ação capilar. O conjugado é capturado em zonas discretas de fase sólida resultando em ensaios de ligação específicos para NGAL ou para os antígenos controle. Níveis plasmáticos de NGAL foram analisados na admissão e na alta hospitalar.

O método BIVA foi usado para avaliar água corporal total. Esse método utiliza o programa EFG Renal (Akern, Pontassieve, Florença, Itália) para estimativa dos parâmetros de resistência, reactância, e ângulo de fase. O índice de hidratação (IH) foi então calculado para estimar a quantidade de água corporal total. O intervalo de normalidade para o IH é 72,7% a 74,3%; valores acima desse intervalo indicam congestão, e valores

inferiores indicam desidratação. A avaliação por BIVA foi realizada em até 24 horas antes da alta, por um pesquisador independente. Vale destacar que o teste não depende do operador e, portanto, não existe variabilidade interobservador ou intraobservador. O equipamento rejeita o teste em caso de baixa qualidade do sinal. A Figura 2 mostra o aparelho de BIVA e o posicionamento dos eletrodos sobre as mãos e os pés dos pacientes.

Definições

A ICAD foi definida pela presença de um ou mais sintomas de IC, incluindo dispneia aos esforços, estertores crepitantes, ritmo cardíaco de galope, distensão venosa jugular, ortopneia, dispneia paroxística noturna, uso de mais que dois travesseiros para dormir, fadiga, edema, tosse frequente, tosse com muco ou expectoração sanguinolenta, ou tosse seca ao deitar.

O AFR foi definido como um aumento absoluto nos valores de creatinina sérica $\geq 0,5$ mg/dL a partir dos valores medidos na admissão. Congestão na alta foi definida como um IH $>74,3\%$. Presença de sinais de congestão ao exame físico e IH $>74,3\%$ foi considerada congestão subclínica. Para a análise de sobrevida, os pacientes foram divididos em quatro subgrupos, com base na detecção de AFR durante a internação e presença ou não de congestão no momento da alta – ausência de AFR e congestão (sem AFR/sem congestão), presença de AFR na ausência de congestão (AFR/sem congestão), ausência de AFR e congestão (sem AFR/sem

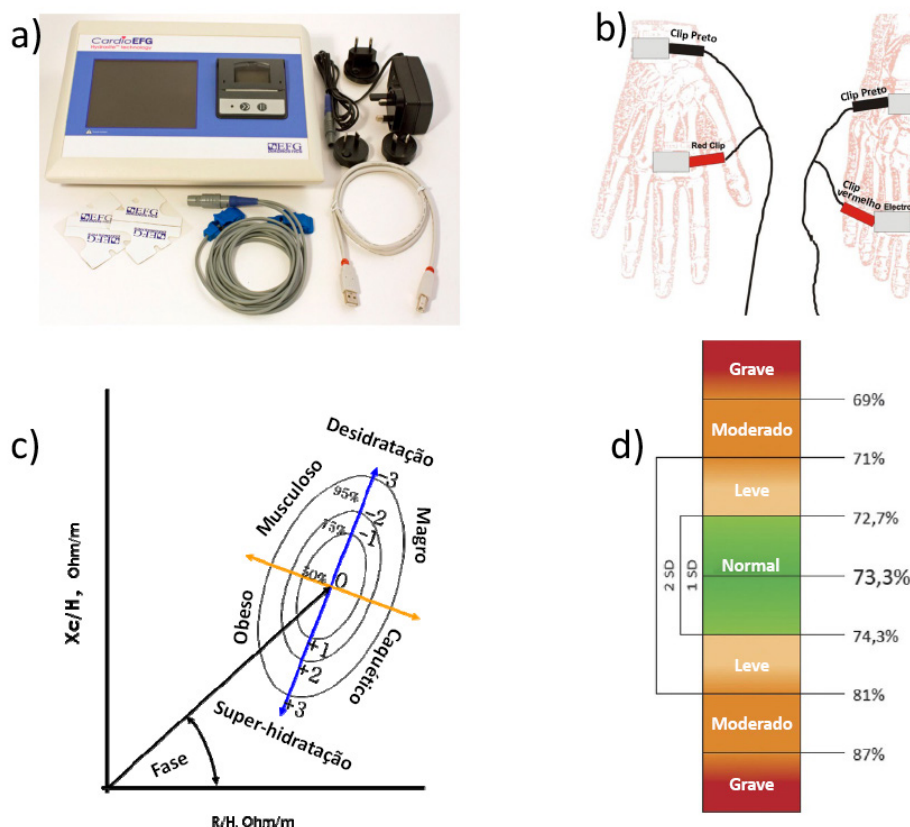


Figura 2 – Análise vetorial de bioimpedância elétrica (BIVA). a) Aparelho de BIVA; b) Os eletrodos são posicionados sobre a mão e o pé direitos do paciente; c) Análise vetorial: os sinais são capturados por alguns segundos e, após a análise, de acordo com o ângulo de fase formado pelo vetor, estima-se o grau de hidratação; d) Grau de hidratação de acordo com o índice de hidratação.

congestão), e presença de AFR e de congestão persistente (AFR/congestão). História de doença renal crônica foi definida baseada em um histórico de taxa de filtração glomerular $<60\text{mL/min por }1,73\text{m}^2$.

Acompanhamento e Desfechos

Os pacientes foram acompanhados em nosso ambulatório de IC, e as visitas ocorreram em um intervalo de três meses. Se necessário, contatos telefônicos foram realizados para confirmar se o paciente estava vivo ou havia ido a óbito. Não houve perda de seguimento e o período médio de acompanhamento foi de 234 ± 174 dias. O desfecho primário foi o tempo para o primeiro evento, definido como uma combinação de morte cardíaca ou hospitalização por IC.

Hospitalização foi definida como qualquer admissão hospitalar não planejada, que demandou um pernoite. As internações foram classificadas como causadas por IC se causadas por piora dos sintomas de IC, com sinais de sobrecarga de fluidos que requeresse tratamento com furosemda endovenosa.

Análise Estatística

Os indivíduos foram recrutados por amostragem de conveniência. Os dados são apresentados em média $\pm$ desvio padrão (DP), exceto BNP, NGAL, e creatinina, os quais foram apresentados em medianas e intervalos interquartis. As variáveis categóricas foram analisadas pelo teste do qui-quadrado. Para comparação dos dados numéricos, foi usado o teste t de Student para amostras independentes ou o teste de Mann-Whitney (não paramétrico). A homogeneidade da variância foi testada pelo teste de Levene. Foram usados métodos não paramétricos, uma vez que algumas variáveis não apresentaram distribuição normal, dada à grade dispersão e rejeição da hipótese de normalidade segundo o teste de Kolmogorov-Smirnov test. Análise de curva Característica de Operação do Receptor (curva ROC) foi realizada par determinar o ponto de corte de IH mais adequado para predição de eventos. Curvas Kaplan-Meier de sobrevida livre de eventos foram construídas e comparadas usando o teste de log-rank. Modelos de riscos proporcionais de Cox foram usados para investigar a associação prospectiva de AFR e congestão persistente com eventos durante o

acompanhamento. As variáveis independentes incluídas no modelo foram idade, sexo, IH, AFR, e valores de creatinina, BNP e NGAL na alta hospitalar. O critério para determinar significância estatística foi 5%. As análises foram realizadas pelo programa MedCalc®, versão 14.12.0 (Ostend, Bélgica).

Resultados

A idade média foi $60,6 \pm 15,0$ anos e 48 (60%) pacientes eram do sexo masculino. A fração de ejeção do VE média foi $35 \pm 7,8\%$. O AFR ocorreu em 37,5% da amostra. As características dos pacientes com e sem AFR são apresentadas na Tabela 1. As causas da IC foram cardiomiopatia isquêmica em 23 (28,7%), hipertensão em 42 (52,5%), cardiomiopatia em 10 (12,5%), cardiomiopatia alcoólica em 3 (3,7%) e quimioterapia em 2 (2,6%). Os valores de creatinina e IH na admissão foram mais altos e sódio sérico foi mais baixo nos pacientes com AFR. Não houve diferença nos valores de BNP ou de NGAL entre os pacientes com e sem AFR. O período mediano de internação foi de oito dias (intervalo interquartil de 7 a 12 dias). Na alta, a creatinina foi mais alta no grupo com AFR, e o IH foi ligeiramente maior nos pacientes com AFR, diferença estatística entre os grupos.

O pico mediano de creatinina no grupo com AFR foi 2,1 mg/dL (intervalo interquartil 1,82-2,48 mg/dL). Os valores de BNP diminuíram da admissão à alta tanto no grupo com AFR [806 (531-1276) vs. 455 (340-749) pg/mL, $p < 0,0001$] como no grupo sem AFR [667,5 (478-1255) vs. 404 (268-661) pg/mL, $p < 0,0001$]. O mesmo foi observado para [AFR 249,5 (128-539) vs. 164,5 (116-286) pg/mL, $p < 0,0001$; sem AFR 216 (92-352) vs. 190 (98-312) pg/mL, $p = 0,0001$]. O período médio de internação foi de $8,3 \pm 3,1$ dias no grupo sem AFR/sem congestão, $11,4 \pm 5,3$ dias no grupo com AFR/sem congestão, $12,0 \pm 4,8$ dias no grupo sem AFR/com congestão e $12,5 \pm 4,0$ dias no grupo com AFR/com congestão ($p = 0,019$). O delta médio da admissão à alta do IH nesses quatro grupos foi, respectivamente $8,4 \pm 2,4\%$, $8,0 \pm 2,5\%$, $5,3 \pm 2,6\%$, e $5,1 \pm 2,1\%$ ($p = 0,0002$).

Durante o seguimento, foram observados 27 (33,7%) eventos (7 óbitos e 20 internações). As características dos pacientes com e sem eventos são apresentadas na Tabela 2. O número de eventos em cada grupo está descrito na Tabela 3. A Figura 3 mostra as curvas de sobrevida de Kaplan-Meier para os quatro subgrupos de acordo com a presença ou não de AFR e congestão persistente na alta hospitalar. Como observado, pacientes com congestão persistente apresentaram o pior prognóstico. Pacientes com ambas as condições – AFR e congestão persistente – apresentaram uma razão de risco (HR) para morte ou reinternação por IC 9,1 vezes (IC95% 1,41-59,5) à apresentada pelo grupo “AFR/sem congestão” e 27,4 vezes (IC95% 4,5-164,4) à apresentada pelo grupo “sem AFR/sem congestão”. Utilizando o modelo de riscos proporcionais de Cox, o sexo masculino e o IH foram preditores independentes do desfecho primário (Tabela 4). A Figura 4 mostra os valores médios de creatinina na admissão, de pico nos pacientes com e sem eventos. Pacientes com eventos apresentaram valores significativamente mais altos de creatinina em todas as comparações.

Discussão

O achado mais importante deste estudo foi que a presença de somente AFR durante a hospitalização por IC não está associada com piores desfechos após a alta. Por outro lado, a congestão persistente na alta é um forte preditor de eventos, principalmente em pacientes com AFR durante a internação.

Na admissão, as variáveis associadas com AFR foram creatinina, nitrogênio ureico no sangue, sódio sérico, e IH. A associação entre maior nível de creatinina na admissão e AFR deve-se provavelmente à congestão. Valores baixos de sódio e alto IH corroboram essa hipótese. A congestão dificulta a filtração glomerular e pode resultar em aumento da creatinina.

Estudos iniciais sugeriram que qualquer piora da função renal em pacientes com IC aguda estava relacionada com um pior prognóstico.¹ No entanto, alguns estudos, com resultados contrários, levaram ao questionamento desse conceito.^{2,3,7} Testani et al.,² avaliaram a relação entre hemoconcentração, AFR, e desfechos em pacientes submetidos à terapia agressiva da congestão usando diuréticos durante o tratamento de ICAD. Os autores encontraram uma associação significativa entre hemoconcentração e remoção mais agressiva do fluido e deterioração da função renal. Contudo, pacientes com hemoconcentração apresentaram melhor sobrevida, sugerindo que a terapia agressiva, mesmo no âmbito do AFR, pode ter um efeito positivo na sobrevida.

A relação entre congestão na alta, AFR, e piores desfechos já foi demonstrada em estudos anteriores. No entanto, nesses estudos, o diagnóstico de congestão baseou-se apenas em sinais clínicos.^{7,8} O dado original em nosso estudo foi o uso de uma avaliação objetiva da congestão por meio da BIVA. Conseguimos demonstrar que, mesmo a congestão subclínica, detectada por essa tecnologia, afeta negativamente a sobrevida e reinternações. Em um estudo prévio,⁹ utilizando BIVA, nós já mostramos que pacientes com ICAD recebem alta com congestão clara ou subclínica, e isso está relacionado a piores desfechos.⁹ Agora, nós confirmamos esse resultado e apresentamos a relação entre congestão e AFR. No presente estudo, um IH $> 76,5\%$ na alta foi preditivo de eventos. Esse ponto de corte inclui a congestão subclínica, o que pode ter aumentado a sensibilidade para detectar eventos.

Vários estudos demonstraram que a congestão, e não o baixo débito, está associado com AFR.^{4-6,13-16} Em uma análise do banco de dados do ADHERE (*Acute Decompensated Heart Failure National Registry*), de 118 465 admissões por IC, não se demonstrou uma relação entre disfunção sistólica do VE e disfunção renal.¹⁴ Ainda, em uma análise do banco de dados do estudo ESCAPE (*Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness*), os autores encontraram que, em pacientes com IC descompensada, a função renal não se correlacionou com índice cardíaco, ou resistência vascular sistêmica, e sim com pressão do átrio direito.

A congestão pode levar ao AFR por vários mecanismos.^{4-6,13-16} A congestão venosa renal afeta diretamente a taxa de filtração glomerular.¹³ Além disso, muitas vias abdominais podem levar ao AFR.¹³ Por exemplo, pressão intra-abdominal aumentada, como um marcador de congestão abdominal extrema, está relacionada com disfunção renal em pacientes com IC

Tabela 1 – Características dos pacientes com e sem agravamento da função renal

Variáveis	Com AFR n=30	Sem AFR n=50	Valor de p
Idade (anos)	59,9±17,8	61±13,4	0,75
Sexo masculino	17 (56,7%)	31 (62%)	0,44
Etiologia isquêmica	8 (26,7%)	15 (30%)	0,75
História de diabetes	11 (36,6%)	17 (34%)	0,81
História de hipertensão	22 (73,3%)	34 (68%)	0,61
História de DPOC	5 (16,6%)	8 (16%)	0,94
Fibrilação atrial	6 (20%)	11 (22%)	0,83
Doença renal crônica	13 (43,3%)	16 (32%)	0,31
Frequência cardíaca (bpm)	72,4±8,2	72,7±7,8	0,84
Pressão arterial sistólica (mmHg)	110,3±13,4	110,6±15,5	0,94
Pressão arterial diastólica (mmHg)	69,5±9,8	71,5±9,7	0,37
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (%)	36,7±6	34,5±8,6	0,19
Características laboratoriais			
Creatinina (mg/dL)			
Admissão	1,45 (1,19-1,84)	1,05 (0,91-1,2)	<0,0001
Pico	2,1 (1,82-2,48)	1,22 (1,13-1,38)	<0,0001
Alta	1,5 (1,26-1,8)	1,0 (0,87-1,13)	<0,0001
NUS (mg/dL)			
Admissão	42,4 (23,4-61)	31,4 (18-39,3)	0,007
Alta	39,6 (21,5-58,4)	30,2 (17,4-36,4)	0,02
BNP (pg/mL)			
Admissão	806 (531-1276)	667,5 (478-1255)	0,35
Alta	455 (340-749)	404 (268-661)	0,12
NGAL (pg/mL)			
Admissão	249,5 (128-539)	216 (92-352)	0,18
Alta	164,5 (116-286)	190 (98-312)	0,82
Sódio sérico (mEq/L)			
Admissão	135±4,1	137,6±3,2	0,002
Alta	137,4±3,9	137,5±3,6	0,93
Índice de hidratação (BIVA) %			
Admissão	81,3±3,4	78,2±3,2	0,0001
Alta	77,9±5,8	75,8±4,6	0,08
Medicamentos na alta			
Betabloqueadores	29 (96,6%)	48 (98%)	0,70
Inibidores de ECA	25 (83,3%)	41 (82%)	0,88
Bloqueadores de receptor de angiotensina	4 (13,3%)	8 (16%)	0,74
Espirinolactona	17 (56,7%)	31 (62%)	0,64
Furosemda	29 (96,6%)	47 (94%)	0,60
Digoxina	2 (6,7%)	4 (8%)	0,83

BIVA: análise vetorial de bioimpedância elétrica; BNP: peptídeo natriurético do tipo B; NUS: nitrogênio ureico no sangue; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; NGAL: lipocalina associada à gelatinase neutrofílica; AFR: agravamento da função renal.

Tabela 2 – Características dos pacientes com e sem eventos

Variáveis	Com eventos n=27	Sem eventos n=53	Valor de p
Idade (anos)	61,6±13,7	60,2±15,9	0,68
Sexo masculino	21 (77,8%)	27 (51%)	0,021
Etiologia isquêmica	9 (33,3%)	14 (26%)	0,47
História de diabetes	10 (37%)	16 (30,2%)	0,46
História de hipertensão	20 (74%)	36 (67,9%)	0,43
História de DPOC	5 (18,5%)	8 (15%)	0,30
Fibrilação atrial	7 (26%)	10 (18,8%)	0,47
Doença renal crônica	10 (37%)	19 (35,8%)	0,91
Frequência cardíaca (bpm)	71,4±8,2	73,3±7,7	0,32
Pressão arterial sistólica (mmHg)	113,8±17,7	108,8±12,6	0,19
Pressão arterial diastólica (mmHg)	71,4±11	70,5±9,1	0,69
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (%)	34,9±7,5	35,6±8	0,68
Características laboratoriais			
Creatinina (mg/dL)			
Admissão	1,29 (1,1-1,76)	1,1 (0,91-1,29)	0,002
Pico	1,9 (1,40-2,34)	1,3 (1,16-1,75)	0,001
Alta	1,21 (1,1-1,8)	1,0 (0,88-1,33)	0,003
NUS (mg/dL)			
Admissão	40,3 (20,4-64)	30,2 (16-35,3)	0,005
Alta	37,2 (22,3-57,4)	31,4 (15,5-34,2)	0,10
BNP (pg/mL)			
Admissão	921 (685-1689)	602 (487-964)	0,015
Alta	580 (390-1210)	377 (277-605)	0,007
NGAL (pg/mL)			
Admissão	275 (156-478)	187 (100-341)	0,06
Alta	214 (138-430)	168 (85-312)	0,035
Sódio sérico (mEq/L)			
Admissão	135±5,1	137,3±3,4	0,018
Alta	136,4±4,9	138,5±3,2	0,023
Índice de hidratação (BIVA) %			
Admissão	84,6±3,6	79,2±4,2	<0,0001
Alta	82,2±4,8	73,7±2,0	<0,0001
AFR	15 (55,6%)	15 (28,3%)	0,017

BIVA: análise vetorial de bioimpedância elétrica; BNP: peptídeo natriurético do tipo B; NUS: nitrogênio ureico no sangue; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; NGAL: lipocalina associada à gelatinase neutrofílica; AFR: agravamento da função renal.

Tabela 3 – Número de eventos nos quatro grupos de pacientes segundo presença ou não de agravamento da função renal e congestão

Eventos	Sem AFR/sem congestão n=42	Com AFR/sem congestão n=21	Sem AFR/com congestão n=8	Com AFR/Com congestão n=9
Morte	0	3 (14,3%)	2 (25%)	2 (22,2%)
Hospitalização	5 (12%)	3 (14,3%)	6 (75%)	7 (77,7%)
Total	5 (12%)	6 (28,6%)	8 (100%)	9 (100%)

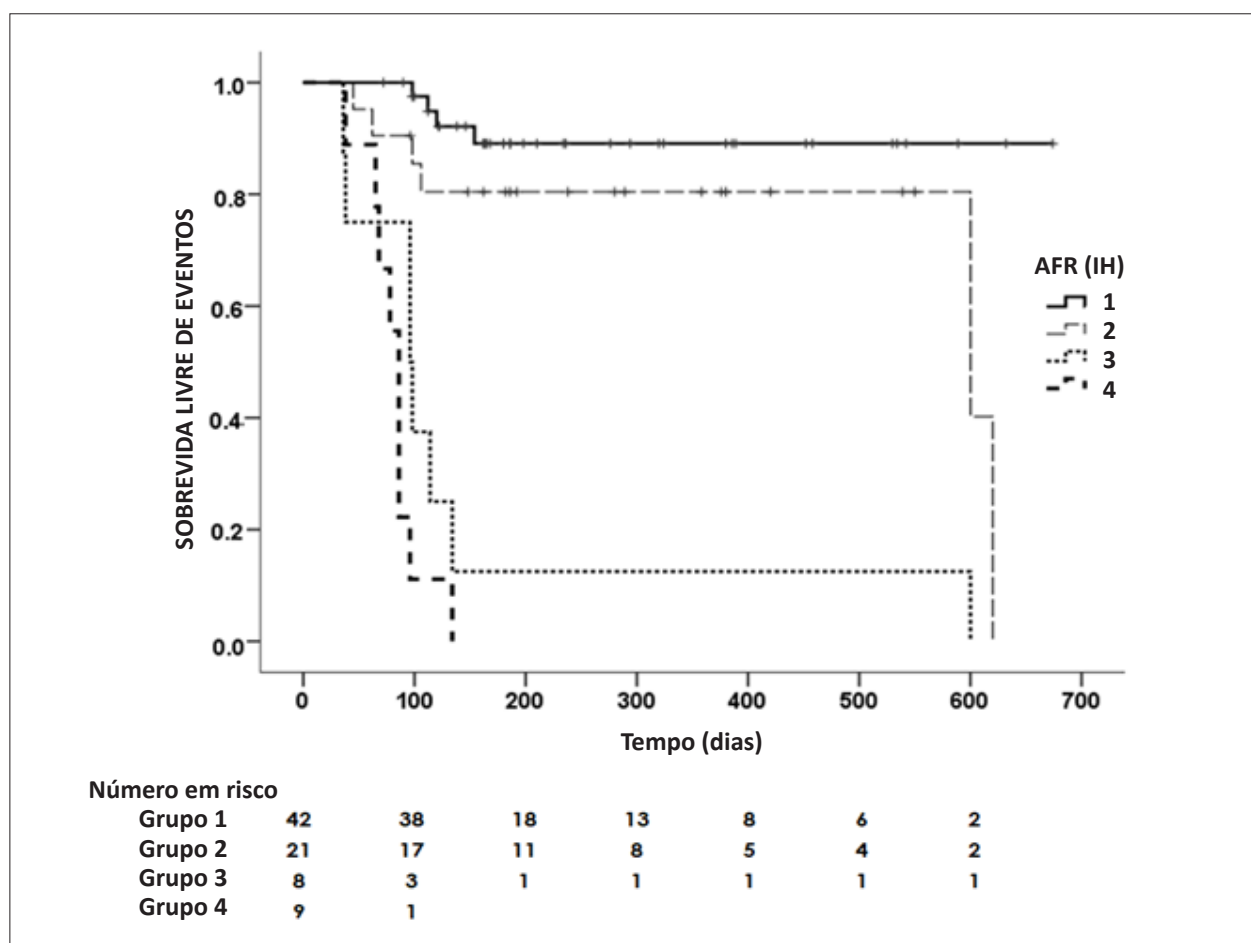


Figura 3 – Taxa de sobrevivência livre de eventos com base na detecção de agravamento da função renal (AFR) durante a hospitalização, e presença ou não de congestão na alta hospitalar. Grupo 1= Sem AFR /Sem congestão; 2= AFR/Sem congestão; 3= Sem AFR /Com congestão; e 4= Com AFR/Com congestão ($p<0,001$); Congestão avaliada pelo índice de hidratação (IH) com análise vetorial de bioimpedância elétrica.

grave.¹³ Ainda, alterações no baço e no fígado contribuem para congestão e disfunção renal.¹³ Finalmente, hormônios derivados do intestino podem influenciar a homeostase de sódio, enquanto que a entrada de toxinas intestinais no sistema circulatório, consequente a uma barreira intestinal ineficiente secundária à congestão, pode deteriorar ainda mais a função cardíaca e renal.^{13,17}

Com base nesses achados, a terapia agressiva da congestão tem sido proposta como o principal tratamento do AFR na ICAD.¹⁸⁻²⁰ Em um estudo,¹⁸ um protocolo com intensificação

do tratamento com diuréticos em pacientes com AFR e ICAD resultou em maior alteração de peso e maior perda líquida de fluidos após 24 horas em comparação ao tratamento padrão, com uma leve melhor na função renal.¹⁸

Não encontramos relação entre NGAL na admissão e AFR, ou entre NGAL na alta e desfechos. Nossos resultados estão em acordo com o estudo e Ahmed et al.²¹ que não encontraram nenhuma correlação entre biomarcadores validados de lesão tubular (NGAL, NAG e KIM-1) com AFR em pacientes com ICAD submetidos à terapia agressiva com diuréticos. De

Tabela 4 – Modelos de riscos proporcionais de Cox para investigar a associação independente de agravamento da função renal e congestão persistente com eventos durante o acompanhamento

Variável	HR	IC95%	Valor p
Idade	1,02	0,98-1,06	0,25
Sexo	3,31	1,04-10,5	0,04
Creatinina	1,08	0,23-4,98	0,91
NGAL	0,99	0,99-1,00	0,51
BNP	0,99	0,99-1,00	0,10
Hidratação*	1,39	1,25-1,54	<0,0001
AFR	2,14	0,62-7,35	0,22

BNP: peptídeo natriurético do tipo B; HR: razão de risco; NGAL: lipocalina associada à gelatinase neutrofílica; *calculada por análise vetorial de bioimpedância elétrica (BIVA); AFR: agravamento da função renal

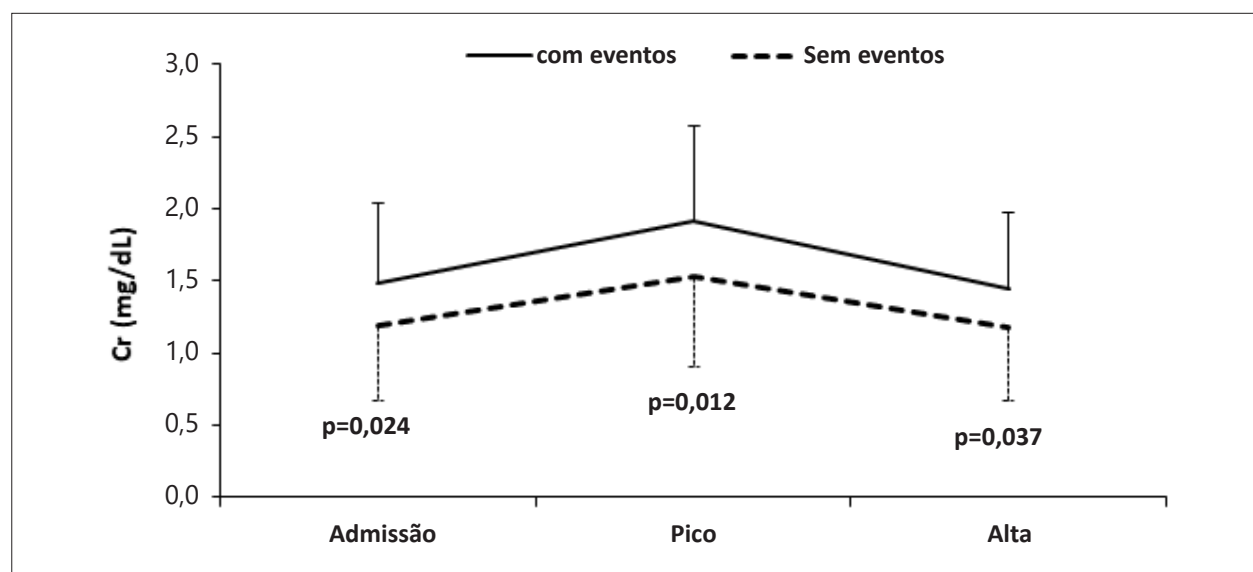


Figura 4 – Média de creatinina (Cr) na admissão, pico médio, e média na alta hospitalar em pacientes com e sem eventos. Barras indicam desvio padrão. Valores de p referem-se às comparações entre grupos (Teste t de Student).

fato, aumentos nesses biomarcadores foram paradoxalmente associados com melhor sobrevida.²¹ Esses resultados sugerem que a congestão contribui fortemente para AFR na ICAD e, se a terapia agressiva com diuréticos for realizada, o AFR não tem impacto adverso sobre os desfechos.

No entanto, o presente estudo tem algumas limitações. Primeiro, este é um estudo unicêntrico, e é necessário cautela ao estender esses resultados a outras populações. Segundo, o número de pacientes no presente estudo é relativamente pequeno.

Conclusão

Em conclusão, utilizando BIVA para avaliar o status de hidratação na alta hospitalar, nós demonstramos que a congestão persistente, e não o AFR, está associada com

piores desfechos em pacientes hospitalizados por ICAD. Além disso, encontramos que o AFR parece relacionar-se à congestão e a alterações hemodinâmicas durante o processo de descongestionamento, mas não às lesões tubulares renais, uma vez que não foram encontradas relações entre NGAL, AFR e desfechos.

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa e Análise estatística: Villacorta H; Obtenção de dados: Villacorta H, Villacorta AS, Villacorta LSC, Xavier AR, Kanaan S, Rohen FM, Albuquerque LD, Bastilho DD, Cudishevitch CO; Análise e interpretação dos dados: Villacorta H, Villacorta AS, Villacorta LSC, Xavier AR, Kanaan S, Bastilho DD; Redação do manuscrito: Villacorta H, Xavier AR; Revisão crítica do manuscrito quanto

ao conteúdo intelectual importante: Villacorta H, Villacorta AS, Villacorta LSC, Kanaan S, Rohen FM, Albuquerque LD, Bastilho DD, Cudishevitch CO.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

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

Referências

1. Gottlieb SS, Abraham W, Butler J, Forman DE, Loh E, Massie BM, et al. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure. *J Card Fail.* 2002;8(3):136-41.
2. Testani MJ, Chen J, McCauley BD, Kimmel SE, Shannon RP. Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival. *Circulation.* 2010;122(3):265-72.
3. Aronson D, Burger AJ. The relationship between transient and persistent worsening renal function and mortality in patients with acute decompensated heart failure. *J Card Fail.* 2010;16(7):541-7.
4. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(7):589-96.
5. Damman K, van Deursen VM, Navis G, Voors AA, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(7):582-8.
6. Guglin M, Rivero A, Matar F, Garcia M. Renal dysfunction in heart failure is due to congestion but not low output. *Clin Cardiol.* 2011;34(2):113-6.
7. Metra M, Davison B, Bettari L, Sun H, Edwards C, Lazzarini V, et al. Is worsening renal function an ominous prognostic sign in patients with acute heart failure? The role of congestion and its interaction with renal function. *Circ Heart Fail.* 2012;5(1):54-62.
8. Wattad M, Darawsha W, Solomonica A, Hijazi M, Kaplan M, Makhoul BF, et al. Interaction between worsening renal function and persistent congestion in acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol.* 2012;115:932-7.
9. Santarelli S, Russo V, Lalle I, De Berardinis B, Navarin S, Magrini L, et al. Usefulness of combining admission brain natriuretic peptide (BNP) plus hospital discharge bioelectrical impedance vector analysis (BIVA) in predicting 90-day cardiovascular mortality in patients with acute heart failure. *Intern Emerg Med.* 2017;12(4):445-51.
10. Bolignano D, Donato V, Coppolino G, Campo S, Buemi A, Lacquaniti A, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of kidney damage. *Am J Kidney Dis.* 2008;52(3):595-605.
11. Zhou F, Luo Q, Wang L, Han L. Diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for early diagnosis of cardiac surgery-associated acute kidney injury: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;49(3):746-55.
12. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A, for the NGAL Meta-analysis Investigator Group. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2009;54(6):1012-24.
13. Verbrugge FH, Dupont M, Streels P, Grieten L, Malbrain M, Tang WHW, et al. Abdominal contributions to cardiorenal dysfunction in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(6):485-95.
14. Heywood JT, Fonarow GC, Constanzo MR, Mathur VS, Wigneswaran JR, Wynne J. ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: A report from the ADHERE database. *J Card Fail.* 2007;13(6):422-30.
15. Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A, Pauly DF, Fonarow GC, Shah M, et al. Cardiorenal interactions: Insights from the ESCAPE trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(13):1268-74.
16. Dammann K, Voors AA, Hillege HL, Navis G, Lechat P, van Veldhuisen DJ, et al. CIBIS-2 Investigators and Committee. Congestion in chronic systolic heart failure is related to renal dysfunction and increased mortality. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(9):974-82.
17. Sandek A, Bauditz J, Swidsinski A, Buhner S, Weber-Eibel J, von Haehling S, et al. Altered intestinal function in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(16):1561-9.
18. Grodin JL, Stevens SR, de Las Fuentes L, Kiernan M, Birati EY, Gupta D, et al. Intensification of medication therapy for cardiorenal syndrome in acute decompensated heart failure. *J Card Fail.* 2016;22(1):26-32.
19. Onuigbo MAC, Agbasi M, Sengodan M, Rosario KF. Acute kidney injury in heart failure revisited. The ameliorating impact of "decongestive diuresis" on renal dysfunction in type 1 acute cardiorenal syndrome: Accelerated rising Pro B natriuretic peptide is a predictor of good renal prognosis. *J Clin Med.* 2017;6(9):82 doi:10.3390/jcm6090082.
20. Thind GS, Loehrke M, Wilt JL. Acute cardiorenal syndrome: mechanisms and clinical implications. *Cleveland Clin J Med.* 2018;85(3):231-9.
21. Ahmad T, Jackson K, Rao VS, Tang WHW, Brisco-Bacik MA, Chen HH, et al. Worsening renal function in acute heart failure patients undergoing aggressive diuresis is not associated with tubular injury. *Circulation.* 2018;137(19):2016-28.



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

Uso da Terapia Diurética em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Descompensada e Lesão Renal Aguda. O Que Fazer nesse Dilema?

Use of Diuretic Therapy in Patients with Decompensated Heart Failure and Acute Kidney Injury. What to do in this Dilemma?

Rafael Marques Calazans,¹ Mariana Bellaguarda de Castro Sepulveda,¹ Egli Belinazzi Quadrado,¹ Roberto Dischinger Miranda^{1,2}

Seção Cardiovascular, Disciplina de Geriatria e Gerontologia, Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo,¹ São Paulo, SP – Brasil
Hospital Israelita Albert Einstein,² São Paulo, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Agravamento da Função Renal e Congestão em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Aguda: Estudo com Análise Vetorial de Bioimpedância Elétrica (BIVA) e Lipocalina Associada à Gelatinase Neutrofílica (NGAL)

A insuficiência cardíaca (IC) é um grave problema de saúde pública devido a sua alta prevalência, morbidade e mortalidade,¹ liderando entre as causas de hospitalização nos Estados Unidos,² A prevalência da doença aumenta com a idade, tornando os pacientes idosos ainda mais suscetíveis às repercussões desta doença.¹ Isso aumenta a importância do tratamento preciso da IC e suas complicações, entre elas a IC descompensada (ICd).

Em pacientes com ICd, que necessitam de terapia diurética, é comum observarmos a presença de lesão renal aguda (LRA) concomitante. A grande dúvida na hora de realizar o tratamento com diuréticos nas situações em que a função renal está alterada é saber o motivo da disfunção: Trata-se de um paciente ainda congesto, necessitando de otimização da terapia diurética (síndrome cardiorenal tipo I)? Ou trata-se de um paciente que a terapia diurética foi realizada de forma excessiva, causando hipovolemia, o que levou a uma baixa perfusão renal (LRA pré-renal) ou até a uma necrose tubular aguda?

Essa dúvida ganha muita importância na prática clínica por implicar em abordagens terapêuticas diametralmente opostas nas duas situações: uma delas intensificar a terapia diurética e a outra suspender os diuréticos, ou até mesmo iniciar hidratação venosa parcimoniosa. E o fato destes pacientes muitas vezes serem idosos, multicomorbidos, em contexto de infecção concomitante, torna a leitura do perfil hemodinâmico um grande desafio clínico. Dificilmente um médico que trabalhe em unidades de emergência ou de terapia intensiva nunca esteve diante deste dilema.

Publicações anteriores corroboram esta dúvida, com alguns artigos entendendo a congestão como o grande fator associado a piora da lesão renal em pacientes com ICd, indicando uma terapia diurética mais agressiva,^{3,4} enquanto outros reconhecem o potencial efeito deletério da terapia diurética agressiva, entre

eles a hipovolemia, indicando assim uma terapia diurética mais cautelosa,⁵ principalmente em pacientes idosos⁶ (Figura 1).

Os métodos laboratoriais e de imagem comumente disponíveis para acessar o perfil volêmico e hemodinâmico costumam pouco ajudar nesse quesito, já que não existe um método considerado padrão-ouro, tão pouco diretrizes ou protocolos que guiem quanto a melhor forma de responder essa questão. Métodos comumente usados em contexto de UTI, como a variação da pressão de pulso e a visualização da colapsibilidade das veias cavas superior e inferior, são validados apenas para a responsividade à infusão de fluidos, pouco ajudando quando a dúvida é a retirada de fluidos, além de serem eficazes apenas em pacientes em ventilação mecânica. Já a dosagem plasmática do peptídeo natriurético tipo B (BNP) e a do fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-ProBNP) tem uma importância bem estabelecida no diagnóstico e prognóstico da ICd, porém foi pouco estudada como uma ferramenta para acessar o perfil hemodinâmico nestes pacientes, com um estudo disponível mostrando uma performance ruim.⁷

O artigo de Villacorta et al.,⁸ reportado no atual volume dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia,⁸ busca justamente investigar se o mecanismo da piora da função renal após o tratamento diurético agressivo em pacientes com ICd ocorre por congestão ou por lesão tubular renal. O artigo busca também avaliar se a presença de LRA durante o tratamento ou a presença de congestão no momento da alta atuam como preditores de desfecho após um episódio de ICd. Foram avaliados 85 pacientes, utilizando o NGAL como marcador para lesão tubular renal e o índice de hidratação com a bioimpedância elétrica para definir a presença de congestão no momento da alta. O estudo chegou à conclusão de que a congestão persistente, mas não a LRA, está associada a piores desfechos em pacientes hospitalizados por ICd; além disso, mostrou que a LRA foi consequência da congestão, não de uma lesão tubular renal.

Os autores encerram o artigo⁸ mostrando algumas publicações que advogam a favor da terapia diurética agressiva e concluindo que, desde que a redução agressiva da congestão seja promovida, a LRA não terá impacto negativo nos desfechos.

O artigo⁸ acrescenta à visão atual sobre o assunto principalmente de duas maneiras. Primeiro, pelo simples fato de trazer para debate esse tema tão importante e comum na prática médica, mas relativamente pouco debatido e estudado. Segundo, por trazer algumas novidades na forma de avaliar a questão, mais precisamente o uso do NGAL, um marcador de lesão renal mais preciso e precoce que a creatinina, e o uso da bioimpedância

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca/complicações. Insuficiência Renal Crônica/complicações; Mortalidade; Saúde Pública; Envelhecimento; Hospitalização; Diuréticos/uso terapêutico; Creatinina; Marcadores Biológicos; Lipocalinas; Impedância Elétrica.

Correspondência: Roberto Dischinger Miranda •

Av. Ibirapuera, 2.907/715. CEP 04029-200, São Paulo, SP - Brasil
E-mail: roberto.miranda@institutolongevity.com.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210238>

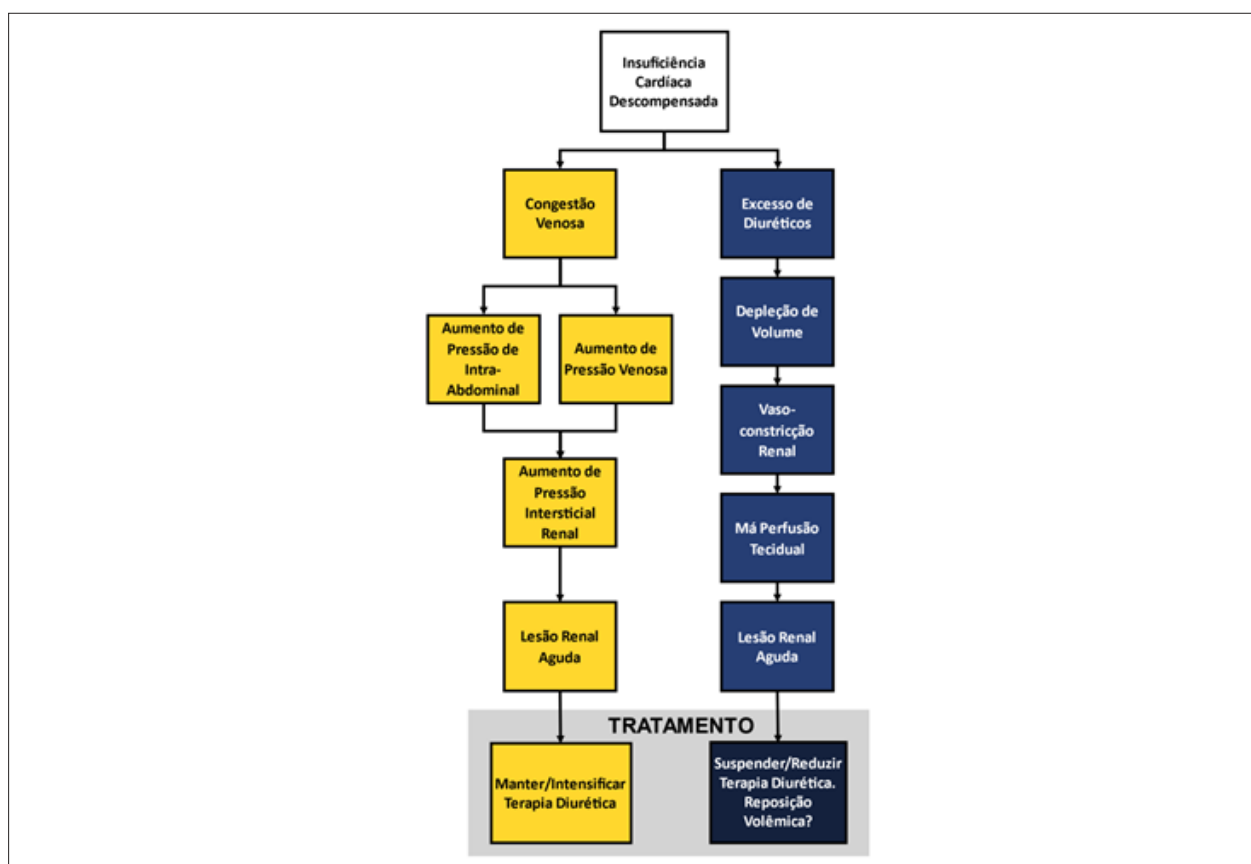


Figura 1 – Representação esquemática da fisiopatologia e conduta em relação a terapia diurética de portadores de insuficiência cardíaca descompensada em tratamento.

elétrica para detectar congestão subclínica, o que aumentaria a precisão da avaliação e a capacidade de prever desfechos.

Apesar disso, por se tratar de uma questão complexa e de difícil avaliação com os métodos disponíveis na prática médica, o manejo de pacientes com LRA em contexto de ICd ainda continua

um enorme desafio clínico, com muitas perguntas e poucas respostas definitivas. Dessa forma, mais estudos são necessários para ampliar o entendimento sobre o assunto. No cenário atual, a individualização dos casos e a percepção clínica do avaliador ainda são fundamentais.

Referências

1. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart disease and stroke statistics-2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(12):e67-492.
2. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, Bluemke DA, Butler J, Fonarow GC, et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail*. 2013;6(3):606-19.
3. Testani JM, Chen J, McCauley BD, Kimmel SE, Shannon RP. Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival. *Circulation*. 2010;122(3):265-72.
4. Grodin JL, Stevens SR, Fuentes LL, Kiernan M, Birati EY, Gupta D, et al. Intensification of medication therapy for cardiorenal syndrome in acute decompensated heart failure. *J Card Fail*. 2016;22(1):26-32.
5. Butler J, Forman DE, Abraham WT, Gottlieb SS, Loh E, Massie BM, et al. Relationship between heart failure treatment and development of worsening renal function among hospitalized patients. *Am Heart J*. 2004;147(2):331-8.
6. Maeder MT, Rickli H, Pfisterer ME, Muzzarelli S, Ammann P, Fehr T, et al. Incidence, clinical predictors, and prognostic impact of worsening renal function in elderly patients with chronic heart failure on intensive medical therapy. *Am Heart J*. 2012;163(3):407-14.
7. Almeida Junior GLG, Clausli N, Garcia MI, Esporcatte R, Rangel FOD, Rocha RM, et al. Natriuretic peptide and clinical evaluation in the diagnosis of heart failure hemodynamic profile: comparison with tissue doppler echocardiography. *Arq Bras Cardiol*. 2018;110(3):270-7.
8. Villacorta H, Villacorta AS, Villacorta LSC, Xavier ALR, Kanaan S, Rohen FM, et al. Agravamento da Função Renal e Congestão em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Aguda: Estudo com Análise Vetorial de Bioimpedância Elétrica (BIVA) e Lipocalina Associada à Gelatinase Neutrofílica (NGAL). *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(4):715-724.



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

Perfil Aterosclerótico da Artéria Carótida como Preditor de Risco para Reestenose após Implante de Stent Coronário

Carotid Artery Atherosclerotic Profile as Risk Predictor for Restenosis After Coronary Stenting

Cássia da Silva Antico Rodrigues,¹ Rodrigo Bazan,¹ Fabrício Moreira Reis,¹ Caroline F. S. Mazeto Pupo da Silveira,¹ Lívia Maria Severino Hueb,¹ Fábio Cardoso de Carvalho,¹ Hélio Rubens de Carvalho Nunes,¹ Katashi Okoshi,¹ João Carlos Hueb,¹ Silméia Garcia Zanati Bazan¹

Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho - Faculdade de Medicina Campus de Botucatu,¹ Botucatu, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: A incidência de reestenose da artéria coronária após o implante de um *stent* não farmacológico é mais baixa que na angioplastia com balão; no entanto, ainda apresenta altas taxas.

Objetivo: O objetivo deste estudo foi identificar novos indicadores de risco para reestenose de *stent* usando ultrassonografia das carótidas que, em conjunto com indicadores já existentes, ajudariam na escolha do *stent*.

Métodos: Realizamos um estudo prospectivo transversal incluindo 121 pacientes consecutivos com doença arterial coronariana que foram submetidos à intervenção coronária percutânea com angiografia nos 12 meses anteriores. Após os casos de reestenose de *stent* serem identificados, os pacientes foram submetidos à ultrassonografia de carótidas para avaliar a espessura da camada íntima média e placas ateroscleróticas. Os dados foram analisados por regressão múltipla de Cox. O nível de significância foi $p < 0,05$.

Resultados: A idade mediana dos pacientes foi de 60 anos (1º quartil = 55, 3º quartil = 68), e 64,5% dos pacientes eram do sexo masculino. A angiografia coronária mostrou que 57 pacientes (47,1%) apresentaram reestenose de *stent*. Cinquenta e cinco pacientes (45,5%) apresentaram placas ateroscleróticas ecoluentes nas artérias carótidas e 54,5% apresentaram placas ecogênicas ou nenhuma placa. Dos pacientes que apresentaram placas ecoluentes, 90,9% apresentaram reestenose do *stent* coronário, e daqueles com placas ecogênicas ou nenhuma placa, 10,6% apresentaram reestenose de *stent*. A presença de placas ecoluentes nas artérias carótidas aumentou o risco de reestenose de *stent* coronário em 8,21 vezes (RR=8,21; IC95%: 3,58-18,82; $p < 0,001$).

Conclusões: A presença de placas ateroscleróticas ecoluentes na artéria carótida constitui um preditor de risco de reestenose de *stent* coronário e deve ser considerada na escolha do tipo de *stent* a ser usado na angioplastia coronária. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(4):727-733)

Palavras-chave: Doença Arterial Coronariana; Aterosclerose; Reestenose Coronária; Stents; Angioplastia Coronária com Balão; Artérias Carótidas/ultrassonografia; Placa Aterosclerótica.

Abstract

Background: The incidence of restenosis of the coronary artery after a bare-metal stent implant has been lower than in simple balloon angioplasty; however, it still shows relatively high rates.

Objective: The aim of this study was to find new risk indicators for in-stent restenosis using carotid ultrasonography, that, in addition to the already existing indicators, would help in decision-making for stent selection.

Methods: We carried out a cross-sectional prospective study including 121 consecutive patients with chronic coronary artery disease who had undergone percutaneous coronary intervention with repeat angiography in the previous 12 months. After all cases of in-stent restenosis were identified, patients underwent carotid ultrasonography to evaluate carotid intima-media thickness and atherosclerosis plaques. The data were analyzed by Cox multiple regression. The significance level was set at $p < 0.05$.

Results: Median age of patients was 60 years (1st quartile = 55, 3rd quartile = 68), and 64.5% of patients were male. Coronary angiography showed that 57 patients (47.1%) presented in-stent restenosis. Fifty-five patients (45.5%) had echolucent atherosclerotic plaques in carotid arteries and 54.5% had echogenic plaques or no plaques. Of patients with who had echolucent plaques, 90.9% presented coronary in-stent restenosis. Of those who had echogenic plaques or no plaques, 10.6% presented in-stent restenosis. The presence of echolucent plaques in carotid arteries increased the risk of coronary in-stent restenosis by 8.21 times (RR=8.21; 95%CI: 3.58-18.82; $p < 0.001$).

Conclusions: The presence of echolucent atherosclerotic plaques in carotid artery constitutes a risk predictor of coronary in-stent restenosis and should be considered in the selection of the type of stent to be used in coronary angioplasty. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(4):727-733)

Keywords: Coronary Artery Disease; Atherosclerosis; Coronary restenosis; Stents; Angioplasty; Balloon, Coronary; Carotid Arteries/ultrasonography; Plaque, Atherosclerotic.

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

Correspondência: Silméia Garcia Zanati Bazan •

Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho Faculdade de Medicina Campus de Botucatu - Distrito Rubião Jr, s/n. CEP 18618-687, Botucatu, SP – Brasil
E-mail: sgz.bazan@unesp.br

Artigo recebido em 07/01/2019, revisado em 20/09/2019, aceito em 27/12/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190650>

Introdução

O desenvolvimento de *stents* não farmacológicos (SNF) foi um avanço importante na angioplastia com balão para o tratamento de doença arterial coronariana sintomática. Com o uso de *stents*, pode-se evitar a reestenose por meio da atenuação da retração elástica e remodelamento geométrico negativo, resultando na redução do lúmen do vaso.¹ Contudo, a necessidade de novas revascularizações devido a reestenoses de *stent* ainda era alta, ocorrendo em 10-20% dos pacientes, causadas principalmente por crescimento excessivo da neointima, muitas vezes superior à hiperplasia intimal observada na angioplastia simples com balão.^{2,3}

Mais recentemente, os *stents* farmacológicos (SF) foram desenvolvidos para reduzir a elevada taxa de reestenose observada com os SNF e a necessidade de revascularização. Ensaios clínicos confirmaram uma redução de 50% a 70% na necessidade de revascularizações da lesão alvo com o uso de SF em comparação a SNF, apesar de não ter sido observada diferença significativa na taxa de mortalidade global entre eles.⁴⁻⁹ Esses resultados levaram à recomendação do uso de SF na intervenção coronária percutânea. Porém, esses *stents* são de alto custo e exigem um longo período de terapia antiplaquetária dupla para prevenir a ocorrência de trombose, não sendo recomendados para todos os pacientes.¹⁰

Em algumas situações, tais como diabetes mellitus, envolvimento de pequenos vasos, *stent* dentro de outro *stent*, lesões de bifurcação, lesões extensas ou múltiplas, e enxerto de veia safena, a angioplastia com implante de *stent* apresenta alto risco de reestenose (30-60%). Nessas condições, os SF são mais indicados.¹¹

Além das situações mencionadas, pouco se sabe sobre a importância das placas ateroscleróticas nas artérias carótidas e sua correlação com reestenose de *stent*.¹²

Tal correlação é possível, uma vez que inflamação é comum em ambos os casos. Segundo Corrado et al.,¹³ em pacientes submetidos ao implante de *stent* coronário, observa-se uma maior frequência de reestenose de *stent* em pacientes com maior espessura da camada íntima-média (EIM) da parede da carótida e mais placas ateroscleróticas nas artérias carótidas.

Uma vez que a maioria dos indicadores de risco para reestenose de *stent* refere-se a aspectos angiográficos, o objetivo do estudo foi correlacionar, usando-se ultrassonografia, o perfil aterosclerótico da artéria carótida com reestenose de *stent* coronário, com ênfase na presença de placas ecolucentes.

Pacientes e métodos

Pacientes

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética da Faculdade de Medicina de Botucatu. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento antes de participarem do estudo. Conduzimos um estudo prospectivo transversal incluindo 121 pacientes consecutivos com doença arterial coronariana crônica entre fevereiro e dezembro de 2015. Todos os pacientes haviam sido submetidos à intervenção coronária percutânea e outra angiografia dentro de 12 meses. As angiografias foram indicadas para estratificação de risco

de angina, ou realizadas após confirmação de isquemia miocárdica em testes “provocativos” (teste de esforço com exercício ou cintilografia do miocárdio com estresse). Com base na entrevista direta, identificamos quais pacientes apresentaram diabetes mellitus, dislipidemia ou hipertensão arterial. Também identificamos se os pacientes eram fumantes, e quais medicamentos usavam. A angiografia coronária detectou implantação de *stent* prévia nas artérias coronárias (artéria coronária direita, artéria coronária circunflexa, artéria coronária descendente anterior, e seus respectivos ramos).

Ultrassom com Doppler das Carótidas

Todos os exames foram realizados por um ultrassonografista usando um aparelho Vivid S6 (General Electric Medical Systems, Tirat Carmel, Israel) equipado com um transdutor linear de frequência 8MHz. O ultrassom da artéria carótida com Doppler foi realizado com o paciente na posição supina. As imagens da carótida, incluindo espessura da íntima-média foram analisadas conforme determinado nos consensos da Sociedade Americana de Ecocardiografia (*American Society of Echocardiography*)¹⁴ e de Mannheim,¹⁵ e registradas e armazenadas em um CD. A classificação da EIM por sexo e idade foi feita com base nos valores do percentil 75 propostos no estudo CAPS.¹⁶

A EIM foi medida utilizando-se um padrão de linha dupla visualizado por ecotomografia em ambas as artérias carótidas comuns em uma imagem longitudinal. Esse padrão de linha dupla corresponde às extremidades das interfaces lúmen-íntima e média-adventícia. Os valores médios foram calculados em um segmento de 10 mm próximo à parede posterior do bulbo carotídeo. A placa foi considerada quando uma estrutura focal invadiisse o lúmen arterial em pelo menos 0,5mm, ou correspondesse a 50% do valor da EIM circundante, ou quando a medida da espessura fosse maior que 1,5 mm, medida desde a interface média-adventícia à interface lúmen-íntima. As placas foram descritas segundo classificação de Gray-Weale et al.,¹⁷ Em resumo, placas tipo I são aquelas uniformemente ecolucentes; placas tipo II são predominantemente ecolucentes; placas tipo III são placas predominantemente ecogênicas; e as placas tipo IV são uniformemente ecogênicas. Para a análise estatística, os tipos I e II foram chamadas ecolucentes e as tipos III e IV ecogênicas.

Angiografia coronária

As angiografias coronárias foram realizadas por cateterismo cardíaco transradial. Após angiografia coronária seletiva e identificação do *stent*, a reestenose foi avaliada por angiografia quantitativa. Reestenose de *stent* foi definida como redução do lúmen de 50% ou mais.^{18,19}

Análise estatística

As variáveis contínuas foram apresentadas como medianas e valores mínimos e máximos. As variáveis categóricas foram expressas como valores absolutos ou frequência (%). A análise de preditores de risco para reestenose de *stent* em 12 meses de seguimento foi realizada em duas etapas. Na etapa 1, foi estimado o risco relativo individual para cada preditor potencial; na fase 2, o modelo de regressão múltipla de Cox foi ajustado para o risco de reestenose de *stent* com

Artigo Original

os preditores mais fortemente associados ($p < 0,05$) com reestenose detectados na fase 1. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes. Todas as análises estatísticas foram realizadas usando o SPSS v21.0.

Resultados

A idade mediana dos 121 pacientes foi 60 anos (1º quartil = 55; 3º quartil = 68); 78 pacientes (64,5%) eram do sexo masculino. Cinquenta e oito (47,9%) dos pacientes eram fumantes, 47 (38,8%) diabéticos, 91 (75,2%) apresentaram hipertensão sistêmica, e 119 (98,3%) apresentaram dislipidemia. Após ajuste do modelo de regressão múltipla de Cox quanto ao risco de reestenose de *stent* por potenciais preditores, observamos que não houve diferença estatisticamente significativa na distribuição dessas variáveis nos subgrupos com ou sem reestenose de *stent* (Tabela 1).

Os locais de *stent* foram: artéria descendente anterior esquerda (ADA) em 50 pacientes (41,3%); artéria coronária direita (ACD) em 34 pacientes (28,1%); artéria circunflexa esquerda (ACE) em 19 pacientes (15,7%), ADA e ACD em 9 pacientes (7,4%), ADA e ACE em 5 pacientes (4,1%), e ACD e ACE em 4 pacientes (3,3%). As angiografias mostraram que 57 pacientes (47,1%) apresentaram reestenose de *stent* coronário, e o local do *stent* não influenciou na taxa de reestenose de *stent* (Tabela 1).

A maioria dos pacientes tomava aspirina (97,5%), estatina (92,6%), inibidores da enzima conversora de angiotensina ou bloqueadores de receptor de angiotensina (80,2%), betabloqueadores (88,4%), e 27,3% dos pacientes usavam clopidogrel.

Cinquenta e cinco pacientes (45,5%) dos pacientes apresentaram placas ecolucentes nas artérias carótidas e 66 pacientes (54,5%) apresentaram placas ecogênicas ou nenhuma placa. Cinquenta (90,9%) pacientes com placas ecolucentes,

e somente sete (10,6%) daqueles com placas ecogênicas ou nenhuma placa apresentaram reestenose de *stent* (Figura 1).

As imagens de ultrassonografia das placas carótidas e os achados angiográficos das artérias coronárias são apresentadas nas Figuras 2 e 3, respectivamente.

A análise de regressão múltipla revelou que a presença de placas ecolucentes nas artérias carótidas aumentou o risco de reestenose de *stent* coronário em 8,21 vezes (8,21; IC95% 3,58-18,82; $p < 0,001$). No entanto, observamos que uma EIM elevada não aumentou o risco de reestenose de *stent* coronário (RR 1,03; IC95% 0,60-1,76; $p = 0,897$).

Discussão

O estudo revelou uma clara correlação entre placas ateroscleróticas ecolucentes nas artérias carótidas e reestenose de *stent* coronário avaliado 12 meses após o implante do *stent*. Pacientes com placas ecolucentes nas artérias carótidas apresentaram um risco 8,21 vezes maior de reestenose de *stent* coronário em comparação àqueles com placas ecogênicas ou nenhuma placa nas carótidas. Um estudo prévio, no entanto, relatou uma correlação entre placas ecolucentes e reestenose de *stent* coronário com um OR de 3,8.²⁰ Apesar de considerados obsoletos muitas vezes, SNF foram usados em ambos os estudos, o que reflete a realidade na América Latina. Apesar de similares, os estudos diferem-se na etnicidade das populações e no segundo agente antiplaquetário empregado, uma vez que o estudo de 2008 usou ticlopidina. Uma possível justificativa para essa correlação é inflamação, comum a ambas as situações. Os macrófagos foram as primeiras células inflamatórias a serem reconhecidas como associadas à aterosclerose.²¹ Posteriormente, outros tipos de leucócitos relacionados à inflamação tais como monócitos, neutrófilos, e linfócitos

Tabela 1 – Risco de reestenose de *stent* estimado para cada variável

Variável	RR	IC95%	p
Idade	0,99	0,96-1,02	0,555
Sexo masculino	1,87	1,01-3,46	0,048
História clínica			
HA	0,85	0,47-1,51	0,567
DM	1,07	0,63-1,81	0,815
Tabagismo	1,21	0,72-2,03	0,478
Dislipidemia	0,94	0,13-6,80	0,952
US artérias carótidas			
Placas ecolucentes	8,57	3,89-18,90	<0,001
EIM (aumentada)	1,88	1,11-3,15	0,017
Coronária com <i>stent</i>			
ADA	1,23	0,72-2,07	0,450
ACD	0,76	0,44-1,32	0,330
ACE	0,85	0,45-1,60	0,607

HA: hipertensão arterial; DM: diabetes mellitus; US: ultrassonografia; EIM: espessura da camada íntima-média; ADA: artéria descendente anterior esquerda; ACD: artéria coronária direita; ACE: artéria circunflexa esquerda

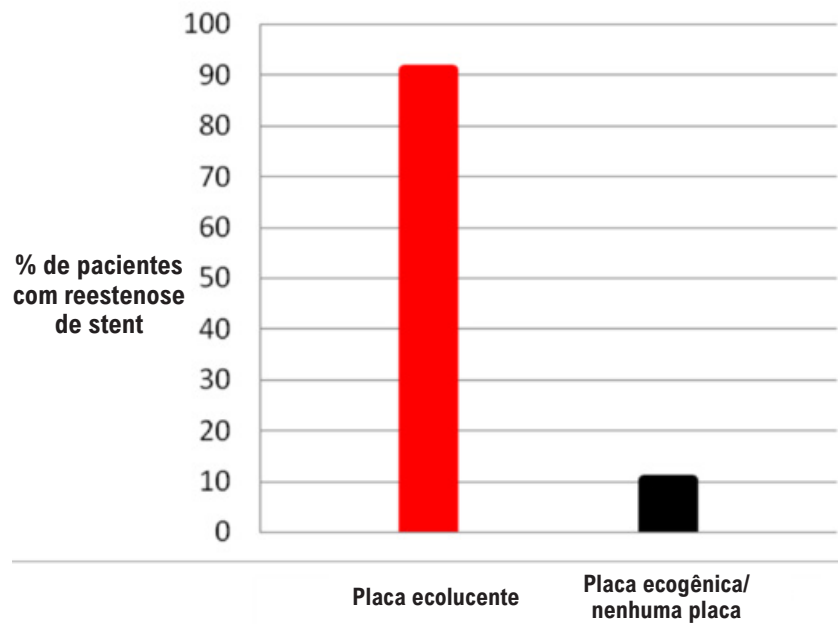


Figura 1 – Porcentagem de pacientes com reestenose de stent coronário nos grupos de pacientes com placa ecolucente e pacientes com placas ecogênicas ou nenhuma placa nas artérias carótidas.

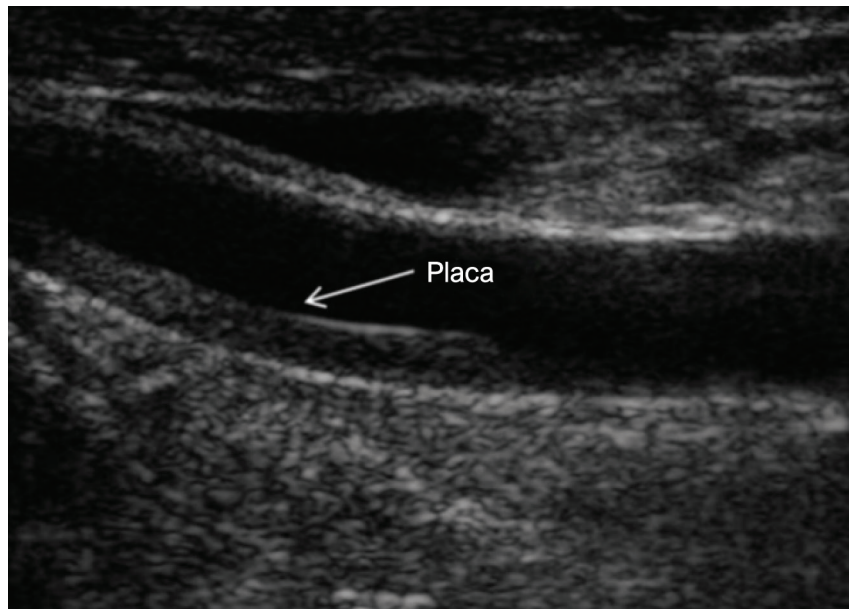


Figura 2 – Imagens ultrassonográficas de placas ateroscleróticas tipo II na artéria carótida esquerda.

foram detectados nas placas ateroscleróticas.^{22,23} As citocinas também estão relacionadas à inflamação aguda e crônica, e sua produção depende em muitos fatores rigorosamente regulados durante a inflamação. Uma ampla variedade de citocinas, tais como TNF- α , IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, CXCL8, IL-10,

IL-12, IL-15, IL-18, IFN- γ , M-CSF, TGF- β 1, TGF- β 2, e TGF- β 3, foi detectada nas placas ateroscleróticas. Ainda, em condições de hiperlipidemia, TNF- α , IL-1, IL-6, IL-12, IL-15, e IL-18 são produzidos por macrófagos.²⁴ Vários estudos sugeriram a hipótese que disfunção endotelial – causada principalmente

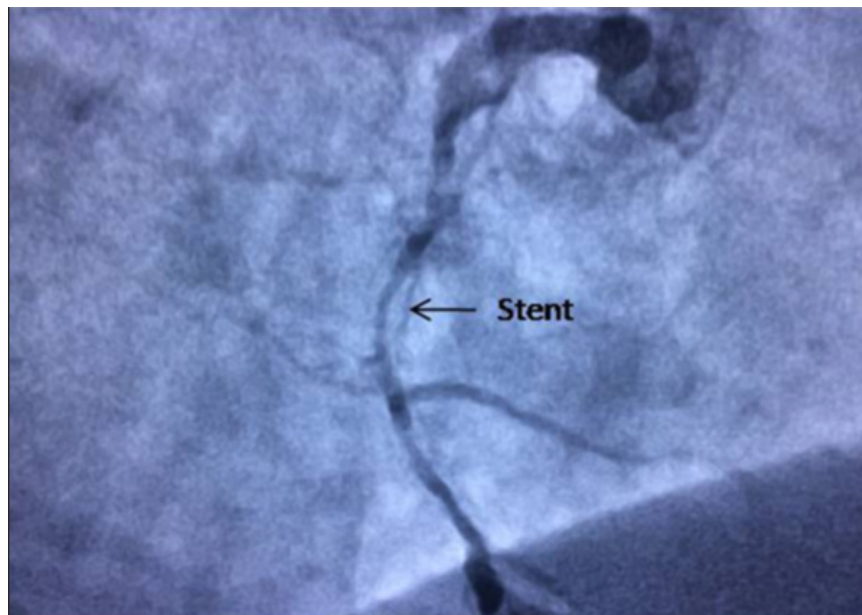


Figura 3 – Achados angiográficos coronários com reestenose de stent na artéria coronária direita.

por níveis elevados de LDL, tabagismo, hipertensão arterial, e diabetes mellitus – é a primeira etapa no desenvolvimento de aterosclerose. Assim, cada etapa da aterosclerose representaria uma diferente fase do processo inflamatório crônico.²⁵

As plaquetas também exercem um importante papel no processo aterogênico. Elas podem regular a resposta imune e inflamatória pela secreção de mediadores inflamatórios que modulam o recrutamento de leucócitos aos tecidos inflamados. Plaquetas ativas, as quais expressam P-selectina, foram detectadas em diferentes fases da aterosclerose.²⁶

Placas ateroscleróticas ecolucentes – diferente das placas ecogênicas, que contêm mais cálcio e tecido fibroso – são mais ricas em lipídios, elastina, e células inflamatórias, com alta concentração de macrófagos e atividade da metaoloproteinase elevada, os quais exercem importante papel na diferenciação, proliferação e migração celular, e na remodelação vascular.²⁷ A presença de placa ecolucente na artéria carótida mostrou ser um preditor independente de acidente vascular cerebral e síndrome coronária aguda, incluindo infarto do miocárdio.^{28,29}

A reestenose de *stent* é causada por uma combinação de fatores incluindo denudação endotelial, trauma mecânico, e desarranjo da túnica média e adventícia. Uma reação inflamatória ocorre em estruturas do *stent*, com infiltração de leucócitos, monócitos, e macrófagos. A gravidade da inflamação é diretamente proporcional ao trauma na parede arterial. Além disso, lesão mecânica da parede do vaso estimula a migração de células musculares lisas (da túnica média) e miofibroblastos (da túnica adventícia) à túnica íntima, onde elas se proliferam.³⁰ A exposição das túnicas dos vasos facilita o contato com fatores da circulação sanguínea, estimulando a hiperplasia da túnica íntima. Com o passar do tempo, a celularidade diminui e a matriz extracelular começa

a predominar na lesão de reestenose. Estudos histopatológicos descrevem uma relação inflamatória mais prolongada após a implantação do *stent* que após a angioplastia com balão.³¹

Kornowski et al.,³² relataram que a relação inflamatória da parede arterial nas artérias coronárias de suínos foi frequentemente observada um mês após o implante de *stent*. A reação inflamatória foi composta principalmente de histiócitos, linfócitos, e formação de granuloma, e de neutrófilos nas formas inflamatórias graves. Houve uma forte correlação entre a extensão da reação inflamatória e a quantidade de formação neointimal no interior dos *stents*. Segundo os estudos mencionados, que avaliaram os mecanismos de aterogênese e reestenose de *stent*, a inflamação é um link comum evidente entre placa ecolucente na artéria carótida e reestenose de *stent* coronário. Ainda, Rothwell et al.,³³ relataram que instabilidade da placa, ou seja, com inflamação, não é meramente um fenômeno vascular local, mas ocorre simultaneamente em vários lugares no leito vascular sistêmico.

Apesar de ser um preditor de doenças cardiovasculares, uma EIM aumentada não elevou o risco para reestenose de *stent*. Tal fato é consistente com estudos prévios e com o conceito de que o tamanho da placa não contribui tanto como a instabilidade da placa para eventos cardiovasculares.^{20,34} Isso se deve possivelmente ao fato de que o espessamento da camada íntima-média da artéria carótida faz parte do processo de envelhecimento da parede arterial, e não sinônimo de aterosclerose subclínica. Contudo, alterações celulares e moleculares observadas no espessamento da íntima-média estão envolvidas no desenvolvimento e progressão de placas.¹⁴ Assim, um aumento na EIM sem placas concomitantes não teria relação com os processos inflamatórios na aterosclerose.

Limitações do estudo

A validade externa deste estudo é limitada pela avaliação somente de pacientes sintomáticos, diagnosticados com angina estável. No entanto, todos os pacientes neste estudo foram submetidos à angiografia coronária, exame padrão-ouro para o diagnóstico de reestenose de *stent* coronário, o que aumenta a validade interna do estudo. Outra limitação é o fato de não termos estudado um grupo de pacientes submetidos ao implante de SF.

Conclusão

A presença de placa aterosclerótica ecolucente na artéria carótida representa um preditor de risco de reestenose de *stent* coronário e deveria ser considerada, juntamente com outros preditores de risco, na escolha do tipo de *stent* a ser implantado na angioplastia coronária.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Rodrigues CSA, Nunes HRC, Okoshi K, Hueb JC, Bazan SGZ; Obtenção de dados:

Rodrigues CSA, Reis FM, Silveira CFSMP, Hueb LMS; Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Rodrigues CSA, Bazan R, Reis FM, Silveira CFSMP, Hueb LMS, Carvalho FC, Nunes HRC, Okoshi K, Hueb JC, Bazan SGZ; Análise estatística: Bazan R, Nunes HRC; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Bazan SGZ.

Potencial conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não contou com fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Cássia da Silva Antico Rodrigues pela Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho.

Referências

- Hoffmann R, Mintz GS, Dussaillant GR, Popma JJ, Pichard AD, Satler LF, et al. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis - A serial intravascular ultrasound study. *Circulation*. 1996; 94(6):1247-54.
- Cutlip DE, Chauhan MS, Baim DS, Ho KK, Popma JJ, Carrozza JP, et al. Clinical restenosis after coronary stenting: perspectives from multicenter clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(12):2082-9.
- Karas SP, Gravanis MB, Sautoian EC, Robinson KA, Anderberg KA, King SB. Coronary intimal proliferation after balloon injury and stenting in swine: an animal model of restenosis. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20(2):467-74.
- Steele PM, Chesebro JH, Stanson AW, Holmes DR Jr, Dewanjee MK, Badimon L, et al. Balloon angioplasty. Natural history of the pathophysiological response to injury in a pig model. *Circ Res*. 1985;57(1):105-12.
- Hill RA, Boland A, Dickson R, Dündar Y, Haycox A, McLeod C, et al. Drug-eluting stents: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2007;11(46):iii, xi-221.
- Tu JV, Bowen J, Chiu M, Ko DT, Austin PC, He Y, et al. Effectiveness and safety of drug-eluting stents in Ontario. *N Engl J Med*. 2007;357(14):1393-402.
- Abbott JD, Voss MR, Nakamura M, Cohen HA, Selzer F, Kip KE, et al. Unrestricted use of drug-eluting stents compared with bare-metal stents in routine clinical practice: findings from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(21):2029-36.
- James SK, Stenestrand U, Lindbäck J, Carlsson J, Scherstén F, Nilsson T, et al. Long-term safety and efficacy of drug-eluting versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med*. 2009;360(19):1933-45.
- King SB III, Smith SC Jr, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Morrison DA, Williams DO. ACC/AHA/SCAI. Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation*. 2008;117(2):261-95.
- Hochholzer W, Trenk D, Frundi D, Blanke P, Fischer B, Andris K, et al. Time dependence of platelet inhibition after a 600-mg loading dose of clopidogrel in a large, unselected cohort of candidates for percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2005;111(20):2560-4.
- Cutlip D, Abbott JD. Clinical use intracoronary bare metal stents. [Cited in 2020 dec 12] Available from: uotodate.com/contents/clinical-use-of-intracoronary-bare-metal-stents
- Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340(2):115-26.
- Corrado E, Camarda P, Coppola G, Muratori I, Ciaramitaro G, Farinella M, et al. Prognostic role of endothelial dysfunction and carotid intima-media thickness in patients undergoing coronary stent implantation. *Int Angiol*. 2009;28(1):12-9.
- Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography carotid intima-media thickness task force. Endorsed by the society for vascular medicine. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008; 21(2):93-111.
- Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, et al. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness Consensus. *Cerebrovasc Dis*. 2007; 23(1):75-80.
- Lorenz MW, von Kegler S, Steinmetz H, Markus HS, Sitzer M. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke*. 2006; 37(1):87-92.
- Gray-Weale AC, Graham JC, Burnett JR, Lusby RJ. Carotid artery atheroma: comparison of preoperative B-mode ultrasound appearance with carotid endarterectomy specimen pathology. *J Cardiovasc Surg*. 1988; 29(6):676-81.
- Beatt KJ, Serruys PW, Hugenholtz PG. Restenosis after coronary angioplasty: new standards for clinical studies. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15(2):491-8.
- Califf RM, Ohman EM, Frid DJ, Fortin DF, Mark DB, Hlatky MA, et al. Restenosis: the clinical issues. In: Topol EJ: Text book of interventional cardiology W.B. Saunders, Philadelphia: WB Saunders;1990.p.363-94.
- Kitta Y, Obata JE, Takano H, Nakamura T, Kodama Y, Fujioka D, et al. Echolucent carotid plaques predict in-stent restenosis after bare metal stenting in native coronary arteries. *Atherosclerosis* 2008;197(1):177-82.
- Gerrity RG, Naito HK, Richardson M, Schwartz CJ. Dietary induced atherogenesis in swine. Morphology of the intima in prelesion stages. *Am J Pathol*. 1979;95(3):775-92.

22. Hansson GK, Libby P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol*. 2006; 6(7):508-19.
23. Galkina E, Ley K. Leukocyte influx in atherosclerosis. *Curr Drug Targets* 2007; 8(12):1239-48.
24. Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol Rev* 2006; 86(2):515-81.
25. Ross R, Glomset JA. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell: proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis. *Science*. 1973;180(4093):1332-9.
26. Von Hundelshausen P, Weber C. Platelets as immune cells: bridging inflammation and cardiovascular disease. *Circ Res* 2007;100(1):27-40.
27. Gronholdt ML, Nordestgaard BG, Bentzon J, Wiebe BM, Zhou J, Falk E, et al. Macrophages are associated with lipid-rich carotid artery plaques, echolucency on B-mode imaging, and elevated plasma lipid levels. *J Vasc Surg* 2002;35(1):137-45.
28. Polak JF, Shemanski L, O'Leary DH, Lefkowitz D, Price TR, Savage PJ, et al. Hypoechoic plaque at US of the carotid artery: an independent risk factor for incident stroke in adults aged 65 years or older. *Cardiovascular Health Study*. *Radiology*. 1998; 208(3):649-54.
29. Honda O, Sugiyama S, Kugiyama K, Fukushima H, Nakamura S, Koide S, et al. Echolucent carotid plaques predict future coronary events in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(7):1177-84.
30. Komatsu R, Ueda M, Naruko T, Kojima A, Becker AE. Neointimal tissue response at sites of coronary stenting in humans: macroscopic, histological, and immunohistochemical analyses. *Circulation*. 1998; 98(3):224-33.
31. Kleinman ME, Cipolla GD, Cui J, Chronos N, King SBI, Robinson KA. Stent implantation induces late arterial wall cellular proliferation compared to angioplasty in normal rabbits. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:312A.
32. Kornowski R, Hong MK, Tio FO, Bramwell O, Wu H, Leon MB. In-stent restenosis: contributions of inflammatory responses and arterial injury to neointimal hyperplasia. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(1):224-30.
33. Rothwell PM, Villagra R, Gibson R, Donders RC, Warlow CP. Evidence of a chronic systemic cause of instability of atherosclerotic plaques. *Lancet*. 2000;355(9197):19-24.
34. Libby P, Aikawa M. Stabilization of atherosclerotic plaques: new mechanisms and clinical targets. *Nat Med*. 2002;8(11):1257-62.



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

Perfil Aterosclerótico da Artéria Carótida como Marcador de Progressão para Doença Cardiovascular

Carotid Artery Atherosclerotic Profile as a Progression Marker for Cardiovascular Disease

Guilherme Brasileiro de Aguiar¹  e José Guilherme Mendes Pereira Caldas² 

Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo,¹ São Paulo, SP - Brasil

Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas (InRad) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo,² São Paulo, SP - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Perfil Aterosclerótico da Artéria Carótida como Preditor de Risco para Reestenose após Implante de Stent Coronário

As doenças diretamente ligadas à aterosclerose estão entre as principais causas de mortalidade em todo o mundo, com destaque para o acidente vascular cerebral isquêmico e a doença arterial coronariana (DAC).¹ O diagnóstico de doença cardiovascular ou sua progressão em seus estágios iniciais, com o objetivo de aplicar medidas que possam prevenir ou retardar sua progressão e complicações subsequentes é atualmente um grande desafio.² A identificação e caracterização das placas ateroscleróticas permitem identificar um número significativo de pacientes com escores de risco baixo ou intermediário.² Muitos desses pacientes não seriam identificados pelos algoritmos disponíveis para doenças cardiovasculares, o que poderia resultar na falta do manejo correto.

A quantificação da placa da artéria carótida pode ser uma medida de aterosclerose que deve estar associada ao futuro risco de doença cardiovascular aterosclerótica, abrangendo doenças coronárias, cerebrovasculares e arteriais periféricas.³ Sabe-se que a função endotelial deficiente e o aumento da espessura da camada íntima da carótida são eventos substanciais no processo aterosclerótico,^{4,5} com imagens de características da carótida sendo utilizadas para prever o risco de eventos cardiovasculares.³

A aterosclerose é um processo inflamatório difuso que afeta a camada íntima arterial com extensa deposição de lipídes, formação de células espumosas e migração de células do músculo liso vascular.⁶ A placa resultante pode causar sintomas devido ao estreitamento progressivo dos vasos ou migração de pequenos fragmentos.

O diagnóstico da placa aterosclerótica carotídea mudou da quantificação da estenose pura para a caracterização da placa,

o que permite uma melhor compreensão fisiopatológica e uma estratificação de risco e manejo do paciente mais precisos.³ A medida da espessura da camada íntima-média (CIM) e do escore da placa (EP) - ambos utilizando ultrassonografia de carótida - fornecem informações sobre a extensão do dano vascular estrutural,⁵ refletindo um possível envolvimento cardíaco coronário.

Assim, o uso de ultrassom para a detecção e avaliação da aterosclerose, particularmente através da avaliação da placa carotídea e, mais recentemente, a avaliação da placa femoral, está se tornando cada vez mais utilizado na tomada de decisão clínica para pacientes com DAC prevalente e em risco.⁷ Entretanto, pesquisas limitadas baseadas em desfechos confirmaram a associação entre a carga da placa carotídea avaliada por ultrassom e eventos cardiovasculares.⁷ Representando um comprometimento sistêmico, o estudo das placas carotídeas fornece informações indiretas sobre o perfil aterosclerótico e também sobre o maior ou menor risco associado à DAC.⁶

No artigo "Perfil aterosclerótico da artéria carótida como preditor de risco para reestenose após implante de stent coronário", os autores vão além da utilização usual de imagens da carótida para o rastreamento de risco cardiovascular.⁸ Ao avaliar mais de 100 pacientes submetidos à intervenção coronária percutânea, eles correlacionam a presença de placas ateroscleróticas ecolúcentes na artéria carótida com um risco aumentado de reestenose coronária intra-stent. Esse achado pode introduzir uma nova ferramenta no seguimento de pacientes com DAC e, talvez, influenciar na decisão quanto ao tipo de stent a ser implantado na angioplastia coronariana.

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares; Aterosclerose; Mortalidade; Doença Arterial Coronariana; Acidente Vascular Cerebral; Placa Aterosclerótica.

Correspondência: José Guilherme Mendes Pereira Caldas •

Universidade de São Paulo – Neuroradiologia - Rua Dr. Alceu de Campos
Rodrigues, 309 sl 21. CEP 04544-000, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: jgmpcaldas@uol.com.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210229>

Referências

1. Corrado E, Camarda P, Coppola G, Muratori I, Ciaramitaro G, Farinella M, et al. Prognostic role of endothelial dysfunction and carotid intima-media thickness in patients undergoing coronary stent implantation. *Int Angiol* 2009; 28(1):12-9.
2. Zhu G, Hom J, Li Y, Jiang B, Rodriguez F, Fleischmann D, et al. Carotid plaque imaging and the risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *Cardiovasc Diagn Ther* 2020; 10(4):1048-67.
3. Ojima S, Kubozono T, Kawasoe S, Kawabata T, Miyata M, Miyahara H, et al. Association of risk factors for atherosclerosis, including high-sensitivity C-reactive protein, with carotid intima-media thickness, plaque score, and pulse wave velocity in a male population. *Hypertens Res* 2020; 43(5):422-30.
4. Grubic N, Colledanchise KN, Liblik K, Johri AM. The Role of Carotid and Femoral Plaque Burden in the Diagnosis of Coronary Artery Disease. *Curr Cardiol Rep* 2020; 22(10):121.
5. Moreyra E Jr, Moreyra C, Tibaldi MA, Crespo F, Arias V, Lepori AJ, et al. Concordance and prevalence of subclinical atherosclerosis in different vascular territories. *Vascular* 2020; 28(3):285-94.
6. Negrão EM, Freitas MCDNB, Marinho PBC, Hora TF, Montanaro VVA, Martins BJAf, et al. Coronary Calcium Score and Stratification of Coronary Artery Disease Risk in Patients with Atherosclerotic and Non-Atherosclerotic Ischemic Stroke. *Arq Bras Cardiol* 2020; 115(6):1144-51.
7. Daghem M, Bing R, Fayad ZA, Dweck MR. Noninvasive Imaging to Assess Atherosclerotic Plaque Composition and Disease Activity: Coronary and Carotid Applications. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020; 13(4):1055-68.
8. Rodrigues CSA, Bazan R, Reis FM, Silveira CFSMP, Hueb LMS, Carvalho FC, et al. Perfil Aterosclerótico da Artéria Carótida como Preditor de Risco para Reestenose após Implante de Stent Coronário. *Arq Bras Cardiol*. 2021; 116(4):727-733.



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

Perfil de Prescrição de Estatinas e de Níveis Lipêmicos em Ambulatórios de Hospital Terciário Público

Statins Prescriptions and Lipid Levels in a Tertiary Public Hospital

André Schmidt,¹  Henrique Turin Moreira,¹ Gustavo Jardim Volpe,¹  Vamberto B. Foschini,¹ Thiago Florentino Lascala,¹ Minna Moreira Dias Romano,¹ Marcus Vinícius Simões,¹ José Ernesto dos Santos,¹ Benedito Carlos Maciel,¹ José Antonio Marin-Neto¹

Universidade de São Paulo Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP-USP),¹ Ribeirão Preto, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: O surgimento de nova classe de medicamentos com elevada capacidade de reduzir o LDL-colesterol (LDL-c) renovou o interesse na caracterização da hipercolesterolemia familiar (HF). Pouco se conhece do perfil lipídico de pacientes em atendimento terciário em nosso meio para caracterizar a real ocorrência de HF, que começa a ser suspeitada com níveis de LDL-c acima de 190mg/dL.

Objetivos: O estudo avaliou o perfil lipídico (colesterol total [CT] e LDL-c) de pacientes de hospital público terciário.

Métodos: Estudo retrospectivo de avaliação de prescrições de estatinas e resultados dos lipídios. O nível de significância foi estabelecido em 5%.

Resultados: Em 1 ano, 9.594 indivíduos receberam prescrição ambulatorial de estatinas, 51,5% do gênero feminino, idade média de 63,7±12,9 anos (18 a 100 anos). Trinta e duas especialidades prescreveram estatinas, sendo a cardiologia responsável por 43%. Cerca de 15% das prescrições não tinham dosagem recente de CT, e 1.746 (18,0%) não apresentavam resultado recente de LDL-c. A ocorrência de LDL-c > 130mg/dL e < 190mg/dL ocorreu em 1.643 (17,1%) casos, e 228 (2,4%) apresentaram LDL-c ≥ 190mg/dL dentre os que utilizavam estatinas nas diversas doses. Apenas duas estatinas foram utilizadas: sinvastatina e atorvastatina, e a primeira foi prescrita em 77,6% das receitas.

Conclusão: Nesta coorte transversal de hospital terciário, foi possível verificar que a prescrição de estatinas é disseminada, mas que a obtenção de metas adequadas de CT e LDL-c não é atingida em grande percentual, e que há, possivelmente, significativo contingente de portadores de HF que necessitariam ser investigados por suas implicações prognósticas. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(4):736-741)

Palavras-chave: Inibidores de Hidroimetilglutaril CO Redutases; Dislipidemias; Hiperlipoproteinemia Tipo II; Hipercolesterolemia Familiar/terapia; Perfil Lipídico; Hospital Público; Colesterol.

Abstract

Background: The development of a new class of medications that are highly capable of reducing LDL-cholesterol renewed the interest in the characterization of familial hypercholesterolemia patients. Nevertheless, little is known about the lipid profile of patients in tertiary healthcare centers in Brazil in order to better estimate the real occurrence of familial hypercholesterolemia, with initial suspect of LDL-cholesterol levels above 190 mg/dL.

Objectives: This study evaluated the lipid profile (total cholesterol and LDL-cholesterol) in ambulatory patients from a general tertiary public hospital.

Methods: Retrospective study comparing prescriptions of statins and lipid profile results. The significance level was established in 5%.

Results: In one year, 9,594 individuals received statin prescriptions, of whom 51.5% were females and the mean age was 63.7±12.9 years-old (18 to 100 years-old). Thirty-two medical specialties prescribed statins. Cardiology was responsible for 43% of the total. Nearly 15% of those patients with a prescription did not have a recent total cholesterol result and 1,746 (18%) did not have a recent LDL-cholesterol measurement. The occurrence of the latter between 130 and 190 mg/dL was present in 1,643 (17.1%) individuals, and 228 (2.4%) patients had an LDL-cholesterol ≥190mg/dL among those using statins at distinct doses. Only two statins were used: simvastatin and atorvastatin. The first was prescribed in 77.6% of the prescriptions.

Correspondência: André Schmidt •

Universidade de São Paulo Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Centro de Cardiologia - HCFMRP-USP Av. Bandeirantes, 3900. CEP 14048-900, Ribeirão Preto, SP – Brasil

E-mail: aschmidt@fmrp.usp.br

Artigo recebido em 06/08/2019, revisado em 25/02/2020, aceito em 16/03/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190513>

Conclusion: In this cross-sectional cohort at a tertiary general hospital, statins have been widely prescribed but with little success in achieving recognized levels of control. There is probably a significant number of FH individuals in this cohort that need to be properly diagnosed in order to receive adequate treatment due to its prognostic implications. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(4):736-741)

Keywords: Hydroxymethylglutaryl CO-Reductase Inhibitors; Dyslipidemias; Hyperpoprotein Type II. Hypercholesterolemia Familiar/therapy; Cholesterol; Public Hospital; Lipid Profile.

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

Introdução

Apesar de metanálise recente sugerir ser de 1:250 a incidência de HF na população geral,¹ desconhece-se a real prevalência específica de casos com alterações extremas da colesterolemia em serviços públicos ambulatoriais terciários de nosso país. Esses serviços concentram, em geral, os casos com mais comorbidades e maior gravidade clínica.

Alguns estudos avaliaram a custo-efetividade da utilização de estatinas pelo Sistema Único de Saúde (SUS);^{2,3} contudo, a aderência ao tratamento foi pouco estudada em grupos seletos (mulheres), atingindo 15,5% em pequena série.⁴ Com a recente incorporação ao arsenal terapêutico de novos medicamentos altamente eficazes no controle de hipercolesterolemia,^{5,6} ainda que de elevado custo, os hospitais terciários tornaram-se ponto de convergência de pacientes com perfil lipídico muito alterado, visando à sua prescrição pelo sistema público. No entanto, pouco se conhece do perfil lipídico e do tratamento de pacientes em seguimento ambulatorial nessas instituições.

O objetivo deste estudo consiste em relatar o estado atual da prescrição de estatinas em um hospital público de nível terciário e o grau de controle da dislipidemia assim obtido, além de verificar a possível existência de casos sugestivos de HF (LDL-c > 190mg/dL) mesmo em uso de estatinas.

Material e métodos

Trata-se de estudo de coorte transversal. Uma coleta sistematizada foi obtida no prontuário eletrônico da Instituição cotejando todos os indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos que receberam prescrição ambulatorial de uma estatina no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP), hospital terciário de ensino, durante o ano de 2016. Além disso, foram coletadas as dosagens de CT e/ou LDL-c no ano de 2016, posteriormente realizadas ambulatorialmente. Para aqueles que realizaram mais que um exame de lipídios naquele ano, foi considerado o último exame. Idade e gênero foram coletados. Foram também registrados o medicamento prescrito e a dose utilizada, bem como a clínica que a prescreveu quando da realização do último exame. Considerando ser uma busca eletrônica direcionada, não foram coletados dados relativos a comorbidades ou clínicos/antropométricos. Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa local e registrado com o número CAAE 16516819.0.0000.5440.

Análise estatística

Foi realizada análise descritiva de tais dados, que foram expressos em média e desvio padrão quando a distribuição

foi considerada normal pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Variáveis qualitativas foram expressas em porcentagem. Teste de correlação de Pearson foi utilizado para correlacionar os valores de CT e LDL-c. Teste t de Student não pareado foi utilizado para comparação de idades utilizada.

Foi utilizado o programa SPSS v.25 (IBM Corporation, EUA), e o nível de significância foi estabelecido em < 5%.

Resultados

Prescrições realizadas

Ao longo de 2016, 9.594 indivíduos receberam prescrição ambulatorial de estatinas na Instituição. Houve discreto predomínio do gênero feminino com 4.942 (51,5%) prescrições, e a idade média foi de $63,7 \pm 12,9$ anos (18 a 100 anos). Nesses pacientes, foram identificados 8.110 (84,8%) resultados de CT e 7.848 (82,0%) de LDL-c, indicando que 1.484 (15,2%) indivíduos receberam prescrição sem dosagem recente de CT e 1.746 (18,0%) pacientes não apresentavam resultado recente de LDL-c. Ressalta-se que, em todas as especialidades, houve casos de prescrições sem dosagens; no entanto, na cirurgia vascular, isso foi mais saliente, com cerca de 75% das receitas emitidas sem dosagem de LDL-c.

No que tange as 32 especialidades médicas que as prescreveram, a cardiologia foi responsável por 43,5% das prescrições, seguida pela cirurgia vascular com 9,2% e nefrologia com 8,6%. O restante (32%) ficou distribuído em todas as outras especialidades presentes em um hospital terciário público, sendo a nutrologia responsável por apenas 106 (1,1%) receitas ambulatoriais (Tabela 1).

Tabela 1 – Distribuição das prescrições de estatinas por especialidade médica no ano de 2016

Especialidade	N (%)
Cardiologia	4.160 (43,5)
Cirurgia vascular	1.576 (9,2%)
Nefrologia	819 (8,6)
Neurologia	731 (7,6)
Geriatria	657 (6,9)
Endocrinologia	653 (6,8)
Nutrologia	94 (1,0)
Outras 25 especialidades	1.576 (16,5)
Total	9.567 (100)

Perfil de lipídios

Colesterol total médio da amostra foi de $174,4 \pm 49,5$ mg/dL variando entre 40,0 e 739,0 mg/dL, enquanto o LDL-c médio foi de $101,1 \pm 40,0$ mg/dL, variando entre 4,0 e 635,0 mg/dL. Uma forte correlação entre os valores de CT e LDL-c foi observada ($r=0,94$; $p<0,001$). A distribuição amostral dos valores obtidos para CT e LDL-c está resumida na Figura 1.

Verificou-se que as mulheres apresentaram níveis lipídicos significativamente mais alterados que os homens, tanto para CT ($183,3 \pm 49,9$ vs. $164,5 \pm 47,0$ mg/dL; $p<0,001$) quanto para LDL-c ($107,1 \pm 40,9$ vs. $94,3 \pm 7,9$ mg/dL; $p<0,001$),

ainda que a idade média dos dois gêneros fosse semelhante ($63,65 \pm 13,56$ vs. $63,36 \pm 12,60$; $p=0,29$).

A ocorrência de LDL-c > 130 mg/dL e < 190 mg/dL ocorreu em 1.643 (17,1%) indivíduos com prescrição de estatina. Some-se a isso o fato de que 18,2% da amostra total não apresentava dosagem de LDL-c, apesar da prescrição de estatina ambulatorial. Portanto, possivelmente, um considerável percentual de indivíduos apresenta LDL-c acima do preconizado em diretrizes de prevenção primária, apesar do uso de estatinas e sem levar em consideração as entidades nosológicas concomitantes por eles apresentadas.

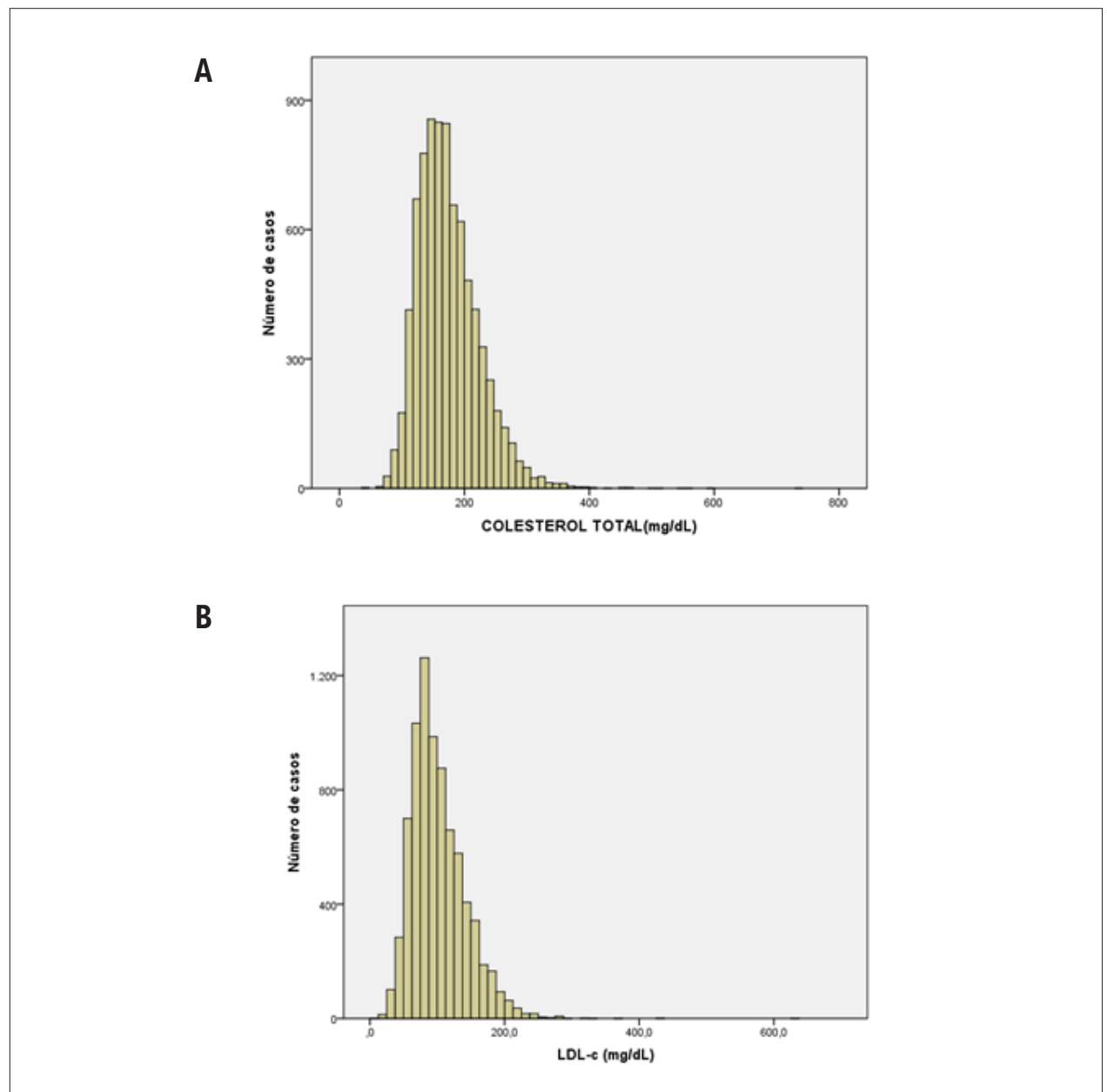


Figura 1 - Histogramas de distribuição de frequência dos valores absolutos de colesterol total (A) e LDL-c (B) na amostra de pacientes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP) no ano de 2016.

Finalmente, 228 (2,4%) indivíduos apresentaram LDL-c ≥ 190 mg/dL dentre os que utilizavam estatinas nas diversas doses. Dois terços (152) eram do gênero feminino. Este grupo de pacientes apresenta idade média menor que a da amostra total (55 ± 15 anos vs. 63 ± 13 p<0,05), podendo este ser um indicador a mais para sugerir a ocorrência de HF neste grupo de pacientes de um hospital terciário.

Estatinas utilizadas

Por se tratar de hospital público, apenas duas estatinas estão disponíveis para prescrição ambulatorial: sinvastatina e atorvastatina. A primeira foi prescrita em 7.474 (77,6%) receitas. Sinvastatina na dose de 40mg foi prescrita em 3.760 (39,3%) receitas, seguida por Sinvastatina 20mg em 3158 (33,0%). Atorvastatina na dose de 40mg foi a terceira mais utilizada, em 1.087 (11,4%) receitas ambulatoriais. A Tabela 2 apresenta os níveis de CT e LDL-c de acordo com o medicamento e dose utilizados.

Verificamos que, no caso da sinvastatina, a dose crescente, aparentemente, foi utilizada em casos mais resistentes, sugerindo que uma adequação da dose foi realizada. Para aqueles em uso de atorvastatina, verificamos que o nível médio do CT e LDL-c decresce de modo não estatisticamente significativo (p>0,05) com o incremento da dose até o nível de 40mg diários. A dose de 80 mg, utilizada em 3% dos indivíduos, foi possivelmente utilizada em indivíduos com menor resposta ao seu uso, pois ambos os valores de CT e LDL-c foram significativamente maiores que os dos que receberam atorvastatina 40mg diários (p<0,05). De modo geral, verifica-se que doses mais elevadas foram utilizadas, sugerindo a tentativa por um melhor controle da hipercolesterolemia.

Os níveis médios de CT e LDL-c foram menores significativamente (p<0,05) nos pacientes recebendo prescrições pela especialidade de cardiologia comparativamente aos outros grupos ambulatoriais, sendo o único com CT médio abaixo de 170mg/dL e LDL-c médio abaixo de 95mg/dL (Tabela 3).

Discussão

Neste estudo, pudemos verificar que a prescrição de estatinas em um hospital terciário do sistema público é bastante frequente, possivelmente pela densa concentração de pacientes com elevado número de comorbidades de ordem cardiovascular em seguimento na Instituição. Vannucchi et al., em nossa Instituição, nos anos 1970, descreveram o perfil lipídico em lipidogramas de cerca de 1.700 pacientes coletados durante período de cerca de 3 anos. Esses autores verificaram que 25,5% dos lipidogramas solicitados apresentavam alterações diagnósticas de pelo menos uma dislipidemia. Contudo, diante da inexistência de tratamentos específicos à época, nada foi discutido sobre o tópico da terapêutica.⁷ Na literatura mundial, Pant et al. reportaram dados de perfil lipídico em hospital de nível terciário no Nepal.⁸ Esses autores utilizaram uma amostra de conveniência ambulatorial sem registro do uso de estatinas ou comorbidades e verificaram que, em 408 casos avaliados com idade média de 50 anos, os valores médios de LDL-c e CT eram 113 ± 41 mg/dL e 180 ± 54 mg/dL, respectivamente. Estudo na Turquia utilizou os resultados de lipidogramas para proceder à busca ativa de casos de HF, tendo verificado que muitos casos de elevação de LDL-c nem estavam recebendo tratamento.⁹

De modo original, nesta investigação, verificamos que a prescrição de estatinas ocorre de modo disseminado na Instituição. Tal fato indica o conhecimento do fator de risco cardiovascular, mas sem necessariamente visar a uma meta específica, pois há grande variabilidade nos valores médios em cada especialidade, notadamente naquelas lidando com doenças cardiovasculares (Divisão de Cirurgia Vascular do Departamento de Cirurgia e Departamento de Neurologia). Verificamos que a nutrologia, responsável por 1,1% das receitas emitidas, apresenta os níveis médios lipídicos mais elevados, fato possivelmente relacionado com a circunstância de que casos resistentes ou com HF são referenciados preferencialmente para esse ambulatório em nível terciário. Além disso, para essa amostra específica de pacientes, pode-se especular que, além de estatinas, outros medicamentos mais

Tabela 2 – Níveis séricos de colesterol total e sua fração LDL-c encontrados de acordo com o tipo e a dose da estatina. Pacientes com doses intermediárias não foram incluídos

Medicamento e dose diária	Número de pacientes	Colesterol total (mg/dL) Média $\pm$ DP	LDL-c (mg/dL) Média $\pm$ DP
Sinvastatina			
10mg	302	168 $\pm$ 43	96 $\pm$ 36
20mg	3.164	177 $\pm$ 49	103 $\pm$ 40
40mg	3.764	173 $\pm$ 52	100 $\pm$ 41
80mg	57	193 $\pm$ 66	110 $\pm$ 34
Atorvastatina			
10mg	92	184 $\pm$ 63	109 $\pm$ 53
20mg	481	176 $\pm$ 56	100 $\pm$ 42
40mg	1.088	170 $\pm$ 52	97 $\pm$ 41
80mg	283	182 $\pm$ 51	109 $\pm$ 43

DP: desvio padrão.

Tabela 3 – Níveis séricos médios de colesterol total e sua fração LDL-c de acordo com a especialidade prescritora no ano de 2016

Especialidade	Colesterol total (mg/dL)	LDL-c (mg/dL)
Cardiologia	166,1 ± 45,1	94,6 ± 36,3
Endocrinologia	179,5 ± 49,3	103,8 ± 40,3
Geriatria	171,6 ± 45,0	98,4 ± 37,2
Nefrologia	183,3 ± 58,5	104,6 ± 46,6
Neurologia	171,9 ± 45,1	104,5 ± 36,9
Vascular	175,0 ± 51,8	104,2 ± 39,4
Nutrologia	186,5 ± 47,0	112,7 ± 41,1
Outras	192,5 ± 53,4	115,3 ± 44,6

novos – como a ezetimiba, que reduz a absorção intestinal de colesterol, e os inibidores da proproteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) – ainda não estão disponíveis e devem ser necessários.

A utilização de atorvastatina foi modesta (22%). Por ser necessária a prescrição mais elaborada e demorada, com inclusão dos resultados laboratoriais, pode ter havido subutilização. O encontro de elevado percentual de pacientes em uso de estatinas sem que haja pelo menos um exame anual de controle sugere que não são utilizados protocolos clínicos locais ou diretrizes publicadas.¹⁰ Podemos ainda constatar que, em grande número de pacientes, nenhum ajuste medicamentoso é realizado, e a dose utilizada é prescrita de modo “automático”, ou seja, em critérios avalizados. Possivelmente, as doses em uso necessitariam ser ajustadas de modo periódico e coordenado, dentro de protocolos clínicos institucionais bem estabelecidos, visto que pacientes oriundos de ambulatórios vinculados fortemente com a ocorrência de doenças cardiovasculares, mas sem protocolos clínicos definidos, apresentam níveis médios significativamente maiores que aqueles observados nos ambulatórios de cardiologia, nos quais eles existem, sugerindo que o controle de fatores de risco é visto com enfoques distintos, ainda que inseridos em um mesmo contexto nosológico.

Apesar de os níveis médios globais estarem dentro de níveis aceitáveis para uma amostra da população geral, cabe lembrar que há um grande número de indivíduos com elevado risco cardiovascular nessa amostra, o que sugere a existência de espaço para maior redução dos valores médios. É possível ainda constatar uma elevada proporção de pacientes com valores muito elevados apesar da utilização de estatinas. Isso pode indicar um problema relativo à aderência ao tratamento. Como estão disponíveis gratuitamente na rede pública, não há por que discutir restrições financeiras, e, no período avaliado, não houve falta de medicamentos na rede assistencial.

Outro aspecto a ser ressaltado está no fato de que pacientes do gênero feminino apresentavam níveis lipídicos significativamente mais elevados que os do gênero masculino. A proporção de mulheres acima de 60 anos de idade com elevação do colesterol total é maior em várias séries,^{11,12} sem que uma clara explicação fosse oferecida. O papel da menopausa nesse incremento não pode ser desconsiderado. Embora especulativamente no contexto, é plausível supor que haja certa displicência com o ajuste medicamentoso em

pacientes desse gênero no que tange ao controle de fatores de risco para doença arterial coronariana, algo também previamente relatado.¹³

O predomínio da utilização de sinvastatina possivelmente decorre da sua disponibilização pelo sistema único de saúde (SUS) em nível ambulatorial de forma mais disseminada. A utilização de atorvastatina depende de receituário especial, por se tratar de medicamento incluído no programa de alto custo do governo estadual, e tem sido reservada para casos refratários ou com intolerância à sinvastatina. De modo geral, verificamos a utilização em sua maioria com doses elevadas, seja de sinvastatina ou de atorvastatina.

A grande variabilidade nos níveis lipídicos associados às diversas doses utilizadas indica a necessidade de ajustes nas doses dos medicamentos e, possivelmente, na utilização de estatina com maior potência, reforçando ainda mais a necessidade de utilização de protocolos clínicos bem estabelecidos e de uso institucional para estabelecimento sobre a ação medicamentosa e as doses a serem utilizadas.

Por fim, o número de indivíduos com níveis de LDL-c acima de 190mg/dL, apesar do uso de estatinas, é significativamente mais elevado do que o reportado na população geral. Esse percentual (2,4%) reflete, muito provavelmente, como fator precípua, a concentração em nível terciário de indivíduos com maior número de comorbidades. Entretanto, considerando ainda o fato de serem mais jovens, isso sugere fortemente a presença de HF, que deve ser investigada de modo sistematizado após se atingirem as doses máximas possíveis de estatina.

Limitações

Diversas limitações estão presentes neste estudo. Em primeiro lugar, não incluímos todo o perfil lipídico, como os níveis de triglicerídeos e colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-c). Tal ocorrência deveu-se ao fato de ser artigo focado no uso de estatinas, e essas dosagens não interferem diretamente na sua prescrição. Não foram coletados dados referentes ao uso de ezetimibe, que contribui para a redução dos lipídios mesmo em uso de doses elevadas de estatinas,¹⁴ pois não faz parte das medicações disponíveis no SUS, apesar de existirem prescrições desse medicamento no receituário ambulatorial, pois alguns pacientes conseguiam adquiri-lo. Outro aspecto limitante foi o fato de não terem

sido coletadas as comorbidades e dados antropométricos apresentados pelos indivíduos. Infelizmente, em estudos como este, com grande número de dados, a revisão individual dos prontuários não é factível, e o sistema eletrônico de registro de dados (*big data*) ainda está em fase de implantação, e seu acesso nessa fase preliminar poderia gerar dados errôneos. Desse modo, uma classificação de risco cardiovascular dos pacientes não foi obtida.

Conclusão

Nesta coorte transversal em um hospital terciário, foi possível verificar que a prescrição de estatinas é disseminada, mas que a obtenção de metas bem estabelecidas de controle de CT e LDL-c não é atingida em grande percentual de indivíduos, e que há, possivelmente, um elevado percentual de portadores de HF que necessitariam ser investigados apropriadamente para melhor definição diagnóstica e de enfoque terapêutico, por suas implicações prognósticas. A adesão institucional a protocolos clínicos diagnósticos e de tratamento mais uniformemente padronizado favoreceria melhor controle de dislipidemias em instituição terciária e a eventual alocação de recursos para prescrição de fármacos novos e efetivos, como os inibidores de PCSK9 em casos selecionados conforme diretrizes clínicas.¹⁵

Referências

1. Akioyamen LE, Genest J, Shan SD, Reel RL, Albaum JM, Chu A, et al. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(9):e016461.
2. Ribeiro RA, Duncan BB, Ziegelmann PK, Stella SF, Vieira JLC, Restelatto LMF, et al. Cost-effectiveness of high, moderate and low-dose statins in the prevention of vascular events in the Brazilian public health system. *Arq Bras Cardiol*. 2015;104(1):32-44.
3. Araujo DV, Souza CPR, Bahia LR, Rey HCV, Santos Jr B, Tura BR, et al. Analysis of cost-effectiveness of simvastatin versus atorvastatin in the secondary prevention of cardiovascular events within the Brazilian public healthcare system. *Value Health*. 2011;14(5 Suppl 1):S29-32.
4. Bonfim MR, Hansen A, Turi BC, Zanini GS, Oliveira ASB, Amaral SL, et al. Adherence to statin treatment and associated factors in female users from the Unified Health System (SUS). *Rev Esc Enferm USP*. 2014;48(3):477-83.
5. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713-22.
6. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2097-2107.
7. Vannucchi H, dos Santos JE, Marchini JS et al. Lipidograms in patients at the Clinical Hospital of the Ribeirão Preto Medical School. *AMB Rev Assoc Med Bras*. 1981;27(9):261-3.
8. Pant P, Hamal PK, Gurung D, Upreti K, Subedi K. Lipid profile in a tertiary care center. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2010;49(178):147-50.
9. Haymana C, Berlik H, Gunes Y et al. Identifying undiagnosed or undertreated patients with familial hypercholesterolemia from the laboratory records of a tertiary medical center. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2017;45(8):731-8.
10. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune Neto A, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(2 Supl 1):1-76.
11. Range JT, LaFontaine PR, Ryder PT, Polston M. Factors associated with adherence to statin medications of patients enrolled in a self-insured university health plan. *Clin Ther*. 2018;40(10):1692-1700.
12. Carroll MD, Fryar CD, Nguyen DT. Total and high-density lipoprotein cholesterol in adults: United States, 2015-2016. *NCHS Data Brief*. 2017 Oct;(290):1-8.
13. Gottlieb S, Harpaz D, Shotan A, Boyko V, Leor J, Cohen M, et al. Sex differences in management and outcome after acute myocardial infarction in the 1990s: A prospective observational community-based study. *Israeli Thrombolytic Survey Group. Circulation*. 2000;102(20):2484-90.
14. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387-97.
15. Santos RD, Gagliardi AC, Xavier HT, Casella Filho A, Araújo DB, Cesena FY, et al. First Brazilian Guidelines for Familial Hypercholesterolemia. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(2 Suppl 2):1-28.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Schmidt A, Maciel BC; Obtenção de dados: Moreira HT, Volpe GJ, Foschini VB, Lascala TF; Análise e interpretação dos dados: Schmidt A, Volpe GJ; Análise estatística: Schmidt A, Moreira HT, Volpe GJ, Foschini VB; Redação do manuscrito: Schmidt A, Maciel BC, Marin-Neto JA; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Moreira HT, Volpe GJ, Foschini VB, Romano MMD, Simões MV, Santos JE, Maciel BC, Marin-Neto JA.

Potencial conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não contou com fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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



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

Uso de Estatinas e Hipercolesterolemia: Estão sendo Seguidas as Recomendações das Diretrizes Atuais?

Statin Use and Hypercholesterolemia: Are the Current Guidelines' Recommendations Being Followed?

Renato Jorge Alves^{1,2} 

Departamento de Cardiologia na Santa Casa de Misericórdia de São Paulo,¹ São Paulo, SP - Brasil

Faculdade de Ciências Médicas, Santa Casa de São Paulo,² São Paulo, SP - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Perfil de Prescrição de Estatinas e de Níveis Lipêmicos em Ambulatórios de Hospital Terciário Público

Apesar dos avanços no tratamento das doenças cardiovasculares, o infarto agudo do miocárdio e o acidente vascular cerebral ainda são as principais causas de morte em todo o mundo.¹

A prevenção da doença aterosclerótica coronariana (DAC), representada pelo tratamento do colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c), é uma das principais alternativas para aumentar a sobrevivência de pacientes com fatores de risco cardiovascular. Estudos de caso-controle, observacionais e genéticos confirmam a importância do nível elevado de colesterol como um dos principais fatores de risco modificáveis para doenças cardiovasculares, especialmente para DAC e acidente vascular cerebral isquêmico. A redução do LDL-c ao longo da vida tem sido associada a um menor risco de desenvolver DAC. Parece haver uma relação causal entre o LDL-c e a DAC, que é contínua e depende da magnitude da redução do LDL-c.²⁻⁵

Após a descoberta das estatinas em 1976 pelo bioquímico japonês Akira Endo, estudos de intervenção com essa classe de drogas mudaram a preocupação com a prevenção DAC. Atualmente, as estatinas (inibidores da 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA redutase) são recomendadas por todas as diretrizes como drogas de primeira linha no tratamento farmacológico da hipercolesterolemia para prevenção primária e secundária da DAC. Esta classe de drogas atua inibindo a síntese do colesterol, aumentando assim a expressão dos receptores, resultando em maior remoção do LDL-c plasmático.⁶⁻⁸

A meta-análise mais robusta sobre estatinas avaliou dados de 170.000 pacientes em 26 estudos clínicos. Esta publicação destacou a comparação entre estatina e placebo e entre estatinas mais potentes e menos potentes. Foi observado que, com redução do LDL-c de 1 mmol/L ou 40 mg/dL, houve redução média de 22% nos desfechos

cardiovasculares principais. A análise também mostrou que quanto maior a redução do LDL-c, maior o benefício obtido com o tratamento. Grandes ensaios clínicos com estatinas demonstraram que quanto maior a redução absoluta do LDL-c, maior a redução do risco relativo de eventos cardiovasculares.⁵ Até o momento, não tem sido identificado um valor de referência abaixo do qual o tratamento para redução de lipídios deixaria de promover o benefício cardiovascular; no entanto, níveis muito baixos de LDL-c foram avaliados por um curto período de tempo.⁹⁻¹¹

No artigo “Perfil de Prescrição de Estatinas e de Níveis Lipêmicos em Ambulatórios de Hospital Terciário Público”¹² a prescrição de estatinas foi frequente, possivelmente devido ao reconhecimento da dislipidemia como fator de risco cardiovascular relevante. No entanto, foi realizado sem uma meta específica para LDL-c, sem ajuste de dose e sem pelo menos um teste de controle anual, demonstrando que as recomendações das diretrizes não são plenamente consideradas. Além disso, mostrou que a prescrição sem avaliação do colesterol sanguíneo ocorreu predominantemente em cirurgia vascular e que a cardiologia foi a especialidade com maior número de prescrições de estatinas. Apesar disso, uma porcentagem considerável de indivíduos apresentou LDL-c acima do recomendado nas diretrizes de prevenção primária. Por outro lado, é interessante notar que, em comparação com a diretriz da AHA / ACC, a diretriz brasileira parece classificar uma proporção maior de pacientes de prevenção primária em categorias de maior risco, aumentando os critérios de elegibilidade das estatinas.¹³ Observou-se também que o uso de estatinas pelo Sistema Público de Saúde é custo-efetivo e que, entre os indivíduos tratados, 2,4% apresentavam LDL-c ≥ 190 mg/dL. Esse nível de LDL-c, superior ao registrado na população em geral, acompanhado por uma média de idade inferior à amostra total (55 ± 15 versus 63 ± 13 anos, $p < 0,05$), sugere a possibilidade da presença de hipercolesterolemia familiar naquele grupo. Desta maneira, seria recomendado um seguimento mais cauteloso, pois haveria maior risco cardiovascular nessa população.^{14,15}

As duas estatinas usadas neste estudo, sinvastatina (78%) e atorvastatina (22%), mostraram que as concentrações de colesterol plasmático e LDL-c eram mais baixas em pacientes que recebiam prescrições da cardiologia. Portanto, seria de esperar que o cumprimento das metas preconizadas nas diretrizes, não alcançadas em grande percentual de pacientes, fosse mais alcançado por essa especialidade.

Os resultados encontrados neste estudo ilustram a necessidade não apenas de um diagnóstico laboratorial

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares; Acidente Vascular Cerebral; Infarto do Miocárdio; Mortalidade; Aterosclerose; Fatores de Risco; Inibidores de Hidroximetilglutaril-CoA Redutases; Hospitalização; Hospitais Públicos.

Correspondência: Renato Jorge Alves •

Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo - Departamento de Medicina - Rua Cesário Motta Jr., 112. CEP 04126-000, São Paulo, SP - Brasil
E-mail: renatoalves178@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210089>

mais preciso, mas principalmente de um tratamento hipolipemiante mais eficaz. Temos dados suficientes sobre a segurança e eficácia das estatinas, inclusive para síndrome coronariana aguda.¹⁶

A terapia hipolipemiante mais agressiva e o diagnóstico precoce devem ser enfatizados. As estatinas continuam

sendo o padrão ouro no tratamento farmacológico da hipercolesterolemia. No entanto, além de aperfeiçoar a dosagem, novos medicamentos com evidências científicas comprovadas nesse arsenal terapêutico, como a ezetimiba e os inibidores da pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9), já demonstraram reduzir o risco cardiovascular com segurança.

Referências

1. Smith SC Jr, Collins A, Ferrari R, Holmes DR Jr, Logstrup S, McGhie DV, Ralston J, Sacco RL, Stam H, Taubert K, Wood DA, Zoghbi WA; World Heart Federation; American Heart Association; American College of Cardiology Foundation; European Heart Network; European Society of Cardiology. Our time: a call to save preventable death from cardiovascular disease (heart disease and stroke). *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(22):2343-8.
2. Management of the long-term intervention with pravastatin in ischaemic disease (LIPID) study after the scandinavian simvastatin survival study (4S) Andrew M. Tonkin AM. *Am J Cardiol*. 1995; 28;76(9):107C-112C.
3. 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.
4. Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(25):2631-9.
5. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670-81.
6. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afione AN, Bertolami A, Pereira AC, Lottenberg AM, Sposito AC, Chagas ACP, Casella AF, Simão AF, Alencar ACF, Caramelli B, Magalhães CC, Negrão CE, Ferreira C, Scherr C, Feio CMA, Kovacs C, Araújo DB, Magnoni D, Calderaro D, Gualandro DM, Mello EPJ, Alexandre ERG, Sato EI, Moriguchi EH, Rached FH, Santos FCD, Cesena FHY, Fonseca FAH, Fonseca H, Xavier HT, Mota ICP, Giuliano ICB, Issa JS, Diamant J, Pesquero JB, Santos JED, Faria JRN, Melo JXF, Kato JT, Torres KP, Bertolami MC, Assad MHV, Miname MH, Scartezini M, Forti NA, Coelho OR, Maranhão RC, Santos RDDF, Alves RJ, Cassani RL, Betti RTB, Carvalho T, Martínez T, Giraldez VZR and Salgado WF. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(1):1-76.
7. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018;73(24):e285-e350.
8. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal* (2019) 00, 1-78.
9. 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.
10. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713-22.
11. Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG, Bhatt DL, Bittner V, Diaz R, et al. Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial. *Am Heart J*. 2014 Nov;168(5):682-9.
12. Schmidt A, Moreira HT, Volpe GJ, Foschini VB, Lascala TF, Romano MMD, et al. Perfil de Prescrição de Estatinas e de Níveis Lipêmicos em Ambulatórios de Hospital Terciário Público. *Arq Bras Cardiol*. 2021; 116(4):736-741.
13. Cesena FHY, Valente VA, Santos RD, Bittencourt MS. Cardiovascular Risk and Statin Eligibility in Primary Prevention: A Comparison between the Brazilian and the AHA/ACC Guidelines. *Arq Bras Cardiol*. 2020 Sep;115(3):440-449.
14. Santos RD, Gagliardi AC, Xavier HT, Casella Filho A, Araújo DB, Cesena FY, Alves RJ et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar (HF). *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(2 Supl. 2):1-28.
15. Ribeiro RA, Duncan BB, Ziegelmann PK, Stella SF, Vieira JL, Restelatto LM and Polanczyk CA. Cost-effectiveness of high, moderate and low-dose statins in the prevention of vascular events in the Brazilian public health system. *Arq bras cardiol*. 2015;104:32-44.
16. Schubert J, Lindahl B, Melhus H, Renlund H, Leosdottir M, Yari A, Ueda P, James S, Reading SR, Dlugiński PJ, Hamer AW, Jernberg T, Hagström E. Low-density lipoprotein cholesterol reduction and statin intensity in myocardial infarction patients and major adverse outcomes: a Swedish nationwide cohort study. *Eur Heart J*. 2021;42(3):243-252.



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

Dezesseis Anos de Transplante Cardíaco em Coorte Aberta no Brasil: Análise de Sobrevivência de Pacientes em Uso de Imunossupressores

Sixteen Years of Heart Transplant in an Open Cohort in Brazil: Analysis of Graft Survival of Patients using Immunosuppressants

Natália Cristina Cardoso Freitas,¹ Mariangela Leal Cherchiglia,² Charles Simão Filho,³ Juliana Alvares-Teodoro,¹ Francisco de Assis Acurcio,¹ Augusto Afonso Guerra Junior¹

Universidade Federal de Minas Gerais - Faculdade de Farmácia - Departamento de Farmácia Social,¹ Belo Horizonte, MG - Brasil

Universidade Federal de Minas Gerais - Faculdade de Medicina - Departamento de Medicina Preventiva e Social,² Belo Horizonte, MG - Brasil

Universidade Federal de Minas Gerais - Faculdade de Medicina - Departamento de Cirurgia,³ Belo Horizonte, MG - Brasil

Resumo

Fundamento: O transplante cardíaco é a principal alternativa terapêutica para pacientes com insuficiência cardíaca avançada. Diversos fatores de risco influenciam a sobrevivência desses pacientes, entretanto, poucos estudos acerca do tema estão disponíveis no Brasil.

Objetivos: Analisar a sobrevivência de pacientes transplantados cardíacos pelo Sistema Único de Saúde no Brasil entre 2000-2015.

Métodos: Trata-se de uma coorte não concorrente, aberta, de pacientes transplantados cardíacos no Brasil. A probabilidade acumulada de sobrevivência foi estimada por Kaplan-Meier e a comparação entre as curvas realizada pelo Teste de Log-Rank. O modelo de Cox foi utilizado para calcular o Hazard-Ratio (HR). As análises foram realizadas ao nível de 95% de confiança.

Resultados: A mediana de sobrevivência do transplante cardíaco no Brasil no período foi 8,3 anos. Cada ano adicional na idade do receptor, a ocorrência de infecções e a realização do procedimento cirúrgico na região Sul relacionaram-se ao maior risco de perda do enxerto. Maior proporção de uso dos imunossupressores micofenolato e azatioprina atuou como fator protetor.

Conclusões: As análises realizadas fornecem a primeira informação quanto ao tempo de sobrevivência mediana do transplante cardíaco no Brasil. A diferença observada entre as regiões pode estar relacionada aos diferentes protocolos de tratamento adotados no país, principalmente no início dos anos 2000. A proporção de uso de micofenolato e azatioprina como fator protetor sugere que, apesar de não haver diferença entre as estratégias terapêuticas, o uso desses medicamentos pode favorecer a sobrevida de determinados pacientes. O estudo apresenta dados epidemiológicos robustos e importantes para a saúde pública. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(4):744-753)

Palavras-chave: Transplante Cardíaco/tendências; Ciclosporina/uso terapêutico; Sobrevivência; Imunossupressores; Epidemiologia.

Abstract

Background: Heart transplant is the main therapeutic alternative for advanced heart failure patients. Several risk factors affect these patients' survival; however, few studies about the topic are available in Brazil.

Objectives: To review the survival rates of heart transplant patients in the Brazilian Public Health System (Sistema Único de Saúde - SUS) between 2000 and 2015.

Methods: This is a non-concurrent, open cohort study, involving cardiac transplant patients in Brazil. The cumulative survival probability was estimated by the Kaplan-Meier curve, and the curve comparison was done using the Log-Rank test. The Cox model was used to calculate the Hazard-Ratio (HR). Analyses were conducted at the 95% confidence level.

Correspondência: Natália Cristina Cardoso Freitas •

Universidade Federal de Minas Gerais - Faculdade De Farmácia - Dep. Farmácia Social - Avenida Presidente Antônio Carlos, 6627. CEP 31270-901, Pampulha, Belo Horizonte, MG - Brasil

E-mail: nccfreitas@gmail.com

Artigo recebido em 13/02/2020, revisado em 23/06/2020, aceito em 16/08/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200117>

Results: The heart transplant survival rate median in Brazil, during the period, was 8.3 years. Each additional year in the recipient's age, the occurrence of infections, and the performance of the surgical procedure in the South Region were associated with a higher risk of graft loss. A higher use ratio of immunosuppressants mycophenolate and azathioprine acted as a protection factor.

Conclusions: The analyses conducted provide the first information about the median survival time in heart transplant patients in Brazil. The difference noticed among the geographical regions may be related to the different treatment protocols adopted in the country, especially in the early 2000s. The rate of mycophenolate and azathioprine use as a protection factor suggests that, despite the absence of differences among therapeutic strategies, use of these drugs may favor survival of certain patients. The study provides robust epidemiological data, which are relevant for public health. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(4):744-753)

Keywords: Heart Transplantation/trends; Cyclosporine/therapeutic use; Survival; Immunosuppressive Agents; Epidemiology.

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

Introdução

O transplante cardíaco (TC) é a principal alternativa terapêutica para pacientes com insuficiência cardíaca (IC) avançada, refratária às intervenções clínicas e cirúrgicas otimizadas, tendo como principal objetivo melhorar a sobrevida e qualidade de vida desses indivíduos.¹ Uma vez transplantado, o paciente requer a utilização prolongada de esquemas farmacológicos de imunossupressão para manutenção do transplante. E, embora as recomendações atuais permitam a combinação e a utilização de diversos medicamentos, os esquemas triplices, contendo corticosteroide, inibidor de calcineurina e agente antiproliferativos, continuam sendo amplamente referenciados pelas diretrizes e utilizados nos serviços de saúde.²

Desde a introdução da ciclosporina na década de 1980, o número de transplantes cardíacos e as taxas de sobrevida têm aumentado progressivamente em todo o mundo. Contudo, diversos fatores de risco permanecem influenciando a sobrevivência no TC, dentre eles: características demográficas do receptor e do doador, variáveis clínicas como a causa da IC, estratégias terapêuticas de manutenção adotadas e a incidência de complicações pós-transplante.^{3,4}

O Brasil possui um dos maiores sistemas públicos de transplantes do mundo, sendo quase a totalidade desses procedimentos realizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS). O país é atualmente destaque na América Latina e considerado uma referência no transplante de coração na doença de Chagas.⁵ O TC e o acompanhamento dos pacientes transplantados, desde o manejo pré-operatório até a disponibilização dos imunossupressores pós transplante, está entre as trinta terapias mais onerosas disponíveis à população brasileira por meio do SUS, sendo o sistema responsável por cerca de 96% dos TC realizados no país.⁶

Diferentemente de outros países, contudo, poucos estudos sobre a sobrevivência no TC estão disponíveis no Brasil. Os dados são escassos e difusos, de modo que não existem informações robustas no que se refere à sobrevida do enxerto e seus respectivos fatores de risco na população brasileira. Nesse contexto, o objetivo do presente estudo é analisar a sobrevivência de pacientes transplantados cardíacos pelo SUS no Brasil entre os anos de 2000-2015, com registro de uso de esquemas de imunossupressão.

Métodos

Trata-se de uma coorte não concorrente, aberta, de pacientes submetidos ao TC pelo SUS no Brasil. Essa coorte

foi construída por meio de um pareamento determinístico-probabilístico – método utilizado para integrar e unificar dados de um mesmo paciente, provenientes de diferentes sistemas de informação em saúde – das bases de dados administrativos do SUS: Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS), Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA/SUS) e Sistema de Informação de Mortalidade (SIM).⁷ Foram incluídos todos os pacientes transplantados cardíacos pelo SUS, no período de 01/01/2000 a 31/12/2014. A data de registro do transplante foi definida como a data de entrada na coorte e um período mínimo de 12 meses de seguimento foi estabelecido, de modo que o término do acompanhamento se deu em 31/12/2015. Para os pacientes incluídos nessa primeira fase foi realizada, inicialmente, a avaliação da sobrevivência geral no TC no Brasil.

Em seguida, foi extraída uma coorte de pacientes adultos, para a qual foram aplicados os seguintes critérios de exclusão à coorte anterior: idade inferior a 18 anos; indivíduos que se submeteram a transplante múltiplo; indivíduos cujo primeiro registro na coorte foi um retransplante; e indivíduos que não tiveram registro de uso de medicamento imunossupressor na base de dados.

Análise estatística

Foi realizada a análise descritiva das variáveis utilizadas no estudo e a análise de sobrevivência.

Análise estatística descritiva foi realizada para todas as variáveis, sendo as categóricas analisadas por meio de distribuição de frequências absolutas e relativas: sexo, faixa etária, região em que o transplante foi realizado, diagnóstico primário da IC, tempo mediano de doença cardiovascular (DCV) antes do transplante ≥ 17 meses, comorbidades/complicações desenvolvidas após o transplante e esquema terapêutico de imunossupressão. A proporção de tempo de uso de cada medicamento, até o evento ou censura para cada paciente na coorte, foi analisada pela mediana e intervalo interquartil, assim como para a idade geral da população adulta tais medidas também foram apresentadas.

Para as análises de sobrevivência foram utilizados os seguintes parâmetros: o evento, definido como a perda do enxerto e representado, neste estudo, pela ocorrência de óbito ou retransplante; a censura informativa, considerada a data do último registro referente à imunossupressão; e a censura à direita, ou seja, a interrupção do estudo, representada pela data de término do acompanhamento (31/12/2015).

O estimador Kaplan-Meier foi utilizado para determinar a probabilidade acumulada de sobrevivência do enxerto dos pacientes incluídos em ambas as coortes. A diferença entre as curvas foi comparada por meio do Teste de *Log-Rank*. As variáveis foram avaliadas individualmente, a fim de se verificar o efeito de cada uma na sobrevivência, aquelas que apresentaram valor de $p < 0,20$ foram incluídas no modelo final, multivariado. O modelo semiparamétrico de riscos proporcionais, modelo de Cox, foi utilizado para calcular o *Hazard-Ratio* (HR) destas análises uni e multivariadas. A análise de resíduos de Schoenfeld foi utilizada para verificar o ajuste e a proporcionalidade de riscos do modelo final. Todas as análises foram realizadas considerando o intervalo de confiança a 95%.

As análises estatísticas foram realizadas no software “R”, versão 3.6.0, da R Foundation for Statistical Computing.

Esse estudo obteve parecer favorável do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (CAAE - 16334413.9.0000.5149).

Resultados

Um total de 2.197 pacientes transplantados cardíacos no Brasil, entre os anos de 2000-2014, foram identificados, em sua maioria do sexo masculino (70,7%), dos quais 88,9% (n=1954) eram adultos e 11,1% (n=243) menores de 17 anos. A análise da sobrevivência da coorte demonstrou taxas de 70,9% (69,0 – 72,9) em um ano, 59,5% (57,1 – 61,9) em cinco anos, chegando a 45,1% (41,4 – 49,1) em dez anos e

29,1% (23,6 – 35,9%) no final do seguimento (13,6 anos). A mediana de sobrevivência do TC no país nesse período foi alcançada em 8,3 anos (Figura 1).

Ao comparar os grupos etários – adultos e menores de 17 anos – observou-se uma diferença estatisticamente significativa entre os mesmos ($p=0,003$), tendo os adultos uma sobrevivência ligeiramente menor. O mesmo pode ser verificado na comparação por sexo, em que os indivíduos do sexo masculino apresentam menor sobrevida após o TC ($p=0,01$).

Como objeto principal desse estudo, selecionou-se a coorte de pacientes adultos (maiores de 18 anos), inicialmente com 1.954 pacientes, da qual foram excluídos: cinco pacientes cuja entrada na coorte foi proveniente de um retransplante cardíaco, seis que realizaram transplante múltiplo e 740 pacientes que não possuíam registro de uso de medicamentos na base de dados, para os quais verificou-se que 456 tinham registro de óbito e os 284 restantes, acredita-se que tenham obtido os imunossuppressores por meio da saúde suplementar e/ou desembolso próprio. Desta forma, 1.203 pacientes foram incluídos no estudo.

A mediana de sobrevivência para essa população – pacientes adultos em uso de esquemas de imunossupressão – foi de 11,1 anos. As taxas de sobrevida em um, cinco e dez anos foram 89,8% (88,1 – 91,6), 75,9% (73,1 – 78,8) e 57,0% (52,1 – 62,3), respectivamente.

Dos 1.203 pacientes incluídos no estudo, a maioria era do sexo masculino (73,2%), com uma idade mediana de

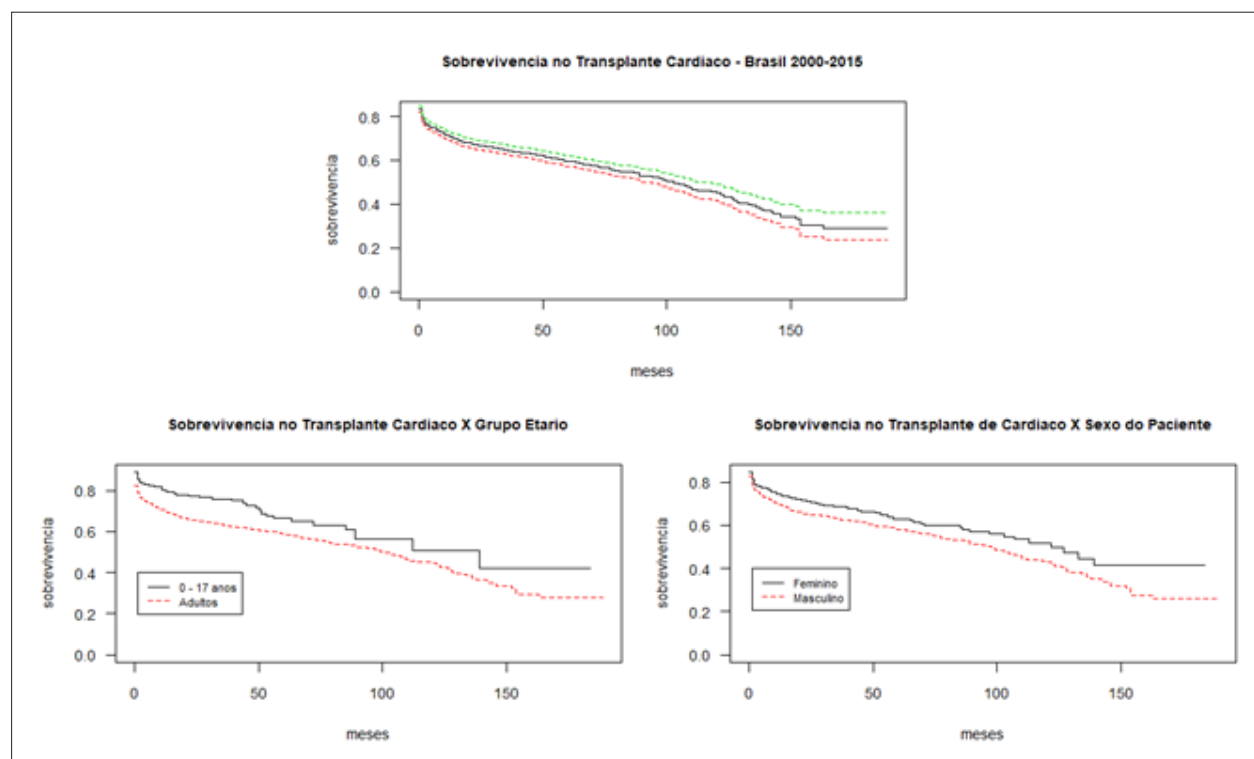


Figura 1 – Sobrevivência do enxerto dos pacientes transplantados cardíacos no Brasil entre 2000-2015. Nota: As linhas tracejadas em verde e vermelho no primeiro gráfico desta figura representam, respectivamente, os limites superior e inferior do intervalo de confiança (95%).

Artigo Original

48 anos (38 – 56). Para 69,1% desses pacientes (n=831) não foi possível identificar exatamente qual foi a condição primária que levou ao desenvolvimento da IC, visto que o primeiro registro na base de dados foi a própria condição. As cardiopatias isquêmicas aparecem como a segunda causa mais relatada, correspondendo a 14,1%, enquanto outras causas e malformações congênicas foram as causas menos frequentes, tendo registro para 0,3 e 1,7% dos indivíduos, respectivamente (Tabela 1).

Poucos registros foram verificados acerca de comorbidades ocorridas após o transplante, dentre elas: hipertensão arterial (11,1%), infecções (3,7%), dislipidemia (4,0%) e neoplasias (0,9%) (Tabela 1). Não foram encontrados registros de diabetes, doença renal crônica e osteoporose.

A maior parte das cirurgias de transplante foi realizada nas regiões Sudeste (55,9%), Sul (21,5%) e Nordeste (18,5%) (Tabela 1), tendo sido observada diferenças estatisticamente significativas na sobrevivência dos pacientes submetidos ao procedimento nessas regiões. Nordeste e Sudeste apresentaram uma melhor sobrevida ($p=0,02$ e $p=0,01$, respectivamente), ao passo que a região Sul apresentou taxas inferiores à média nacional ($p<0,0001$). As regiões Centro-Oeste e Norte não exibiram diferenças significativas (Figura 2).

No que se refere ao uso de esquemas imunossupressores, verificou-se que a ciclosporina associada ao micofenolato foi o esquema terapêutico de primeira escolha utilizado pela maioria destes pacientes (58,4%), seguido por micofenolato em monoterapia (18,4%) e pela associação entre ciclosporina e azatioprina (11,9%). A escolha de tacrolimo como inibidor de calcineurina na primeira linha de tratamento foi incipiente neste período, sendo que somente 3,3% dos indivíduos iniciaram seu tratamento com o mesmo; ao passo que o micofenolato foi o agente antiproliferativo mais utilizado, estando presente em cerca de 81% dos esquemas terapêuticos (Tabela 2).

Ao estratificar o uso dos esquemas imunossupressores de primeira escolha por região, observou-se que o uso da associação ciclosporina e azatioprina foi proporcionalmente maior na região Sul do país (27,9%), representando cerca de 2,3 vezes a média nacional. Por outro lado, a associação ciclosporina e micofenolato foi o esquema terapêutico mais utilizado em todas as regiões (Tabela 3).

Ao avaliar a sobrevivência dos pacientes de acordo com o esquema imunossupressor inicialmente utilizado, não se observou diferença estatisticamente significativa ($p=0,6$) (Figura 3).

A mediana de proporção de uso dos imunossupressores no tempo foi de 83,3% para micofenolato (65,7 – 95,2), 71,1% para ciclosporina (38,5 – 91,7), 38,2% para azatioprina (11,5 – 66,8), 26,0% para tacrolimo (8,3 – 47,2), 15,0% para sirolimo (4,8 – 34,7) e 7,1% para everolimo (2,4 – 28,8).

Na análise univariada dos potenciais fatores de risco para a sobrevivência do enxerto, verificou-se maior risco associado ao sexo masculino (HR = 1,342; IC 95% 1,02 – 1,767), ao ano adicional à idade do receptor (HR = 1,01; IC 95% 1,003 – 1,023), à realização da cirurgia região Sul do Brasil (HR = 1,784; IC 95% 1,407 – 2,262), ao tempo mediano de DCV antes do transplante superior a 17 meses (HR = 1,389; IC 95% 1,067 – 1,807), ao desenvolvimento de infecções após o transplante (HR = 1,702; IC 95% 1,012

Tabela 1 – Características demográficas da população do estudo

Característica	Total (n = 1203)	
	n	%
Região do Transplante		
Centro Oeste	43	3,6
Nordeste	222	18,5
Norte	8	0,7
Sudeste	672	55,9
Sul	258	21,4
Sexo		
Feminino	323	26,8
Masculino	880	73,2
Faixa Etária (anos)		
18 - 25 anos	54	4,5
26 - 35 anos	179	14,9
36 - 45 anos	271	22,5
46 - 55 anos	392	32,6
56 - 65 anos	278	23,1
> 65 anos	29	2,4
Causa da Insuficiência Cardíaca		
Cardiomiopatias	76	6,3
Cardiopatias indefinidas	831	69,1
Cardiopatias isquêmicas	170	14,1
Malformações congênicas	20	1,7
Outras doenças cardíacas	4	0,3
Outras causas	102	8,5
Tempo mediano de Doença Cardiovascular anterior		
Tempo mediano menor ou igual a 17 meses	434	36,1
Tempo mediano maior que 17 meses	427	35,5
Comorbidades/complicações pós transplante		
Dislipidemia	48	4,0
Hipertensão arterial	134	11,1
Infecções	45	3,7
Neoplasias	11	0,9
Eventos		
Censura	891	74,1
Óbito	307	25,5
Retransplante	5	0,4

– 2,861) e a uma proporção maior de uso de azatioprina ao longo do seguimento (HR = 1,769; IC 95% 1,125 – 2,783) (Tabela 4).

Por outro lado, atuaram como fatores protetores da sobrevivência a realização da cirurgia nas regiões Nordeste (HR = 0,688; IC 95% 0,499 – 0,950) e Sudeste (HR = 0,758; IC 95% 0,607 – 0,945); e ter maior proporção de uso dos

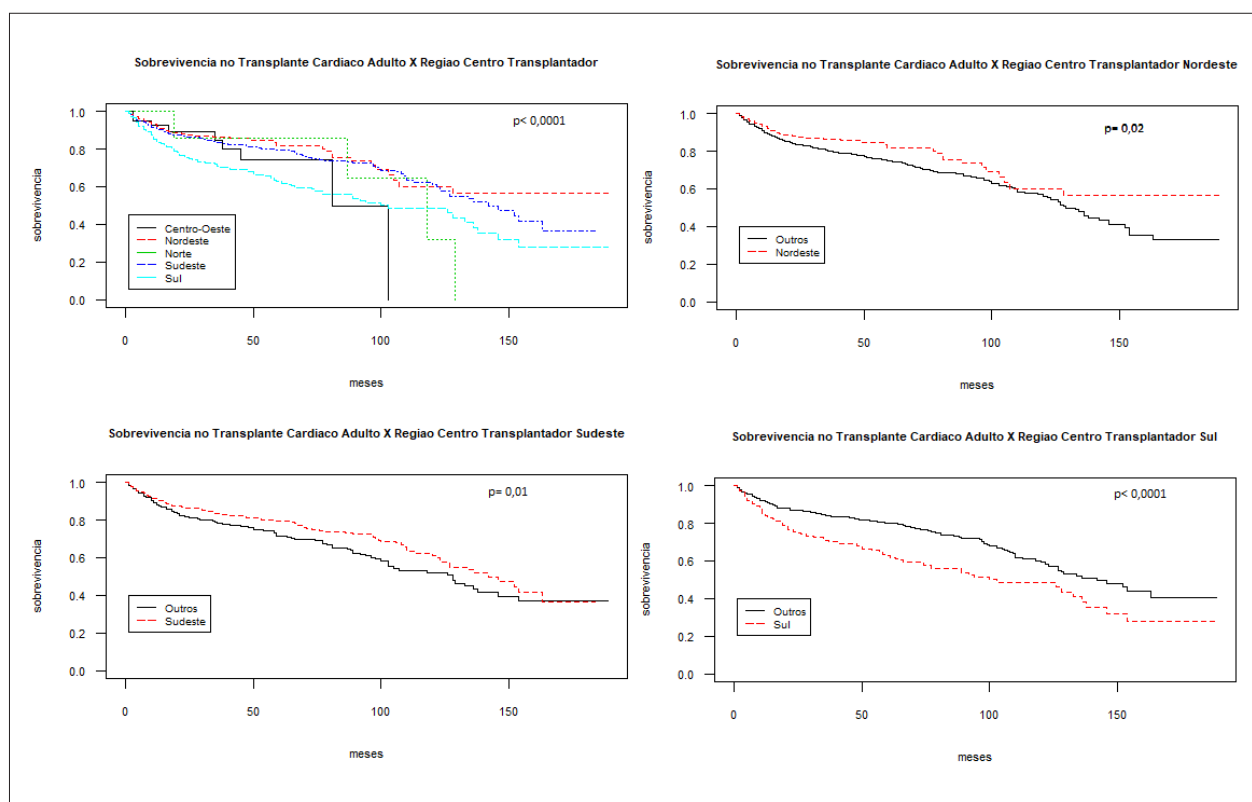


Figura 2 - Sobrevivência do enxerto dos pacientes adultos transplantados cardíacos no Brasil entre 2000-2015 por região.

Tabela 2 – Esquemas imunossupressores de primeira escolha utilizados pela população do estudo

Principais esquemas Imunossupressores Início da Coorte	N	%	%acumulado*
Ciclosporina + Micofenolato	702	58,4%	58,4%
Micofenolato (monoterapia)	221	18,4%	76,7%
Ciclosporina + Azatioprina	143	11,9%	88,6%
Ciclosporina (monoterapia)	52	4,3%	92,9%
Micofenolato + Tacrolimo	34	2,8%	95,8%
Subtotal	1.152	95,8%	95,8%
Outros esquemas imunossupressores Início da Coorte			
Azatioprina (monoterapia)	22	1,8%	97,6%
Micofenolato + Sirolimo	15	1,2%	98,8%
Tacrolimo (monoterapia)	3	0,2%	99,1%
Azatioprina + Ciclosporina+ Micofenolato	2	0,2%	99,3%
Azatioprina + Tacrolimo	2	0,2%	99,4%
Ciclosporina + Sirolimo	2	0,2%	99,6%
Sirolimo (monoterapia)	2	0,2%	99,8%
Azatioprina + Sirolimo	1	0,1%	99,8%
Micofenolato + Ciclosporina+ Sirolimo	1	0,1%	99,9%
Micofenolato + Sirolimo + Tacrolimo	1	0,1%	100,0%
Subtotal	51	4,2%	100%
Total	1.203	100%	100%

*somatório dos percentuais de cada esquema linha a linha.

Tabela 3 – Esquemas imunossupressores de primeira escolha utilizados pela população do estudo estratificado por região

Região do Centro Transplantador	Azatio+Ciclos	Ciclos (monoterapia)	Ciclos+Micofo	Micofo (monoterapia)	Micofo+Tacrol	Outros esquemas	Total Geral
	n (%)						
Centro Oeste	5(11,6)	1(2,3)	17(39,5)	8(18,6)	1(2,3)	11(25,6)	43(100,0)
Nordeste	12(5,4)	7(3,1)	133(59,9)	58(26,1)	1(0,4)	11(4,9)	222(100,0)
Norte	0(0,0)	0(0,0)	8(100,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	8(100,0)
Sudeste	54(8,0)	18(2,7)	410(61,0)	138(20,5)	28(4,2)	24(3,6)	672(100,0)
Sul	72(27,9)	26(10,1)	134(51,9)	17(6,6)	4(1,5)	5(1,9)	258(100,0)
Total Geral	143(11,9)	52(4,3)	702(58,4)	221(18,4)	34(2,8)	51(4,2)	1203(100,0)

Azatio: azatioprina; Ciclos: ciclosporina; Micofo: micofenolato; Tacrol: tacrolimo.

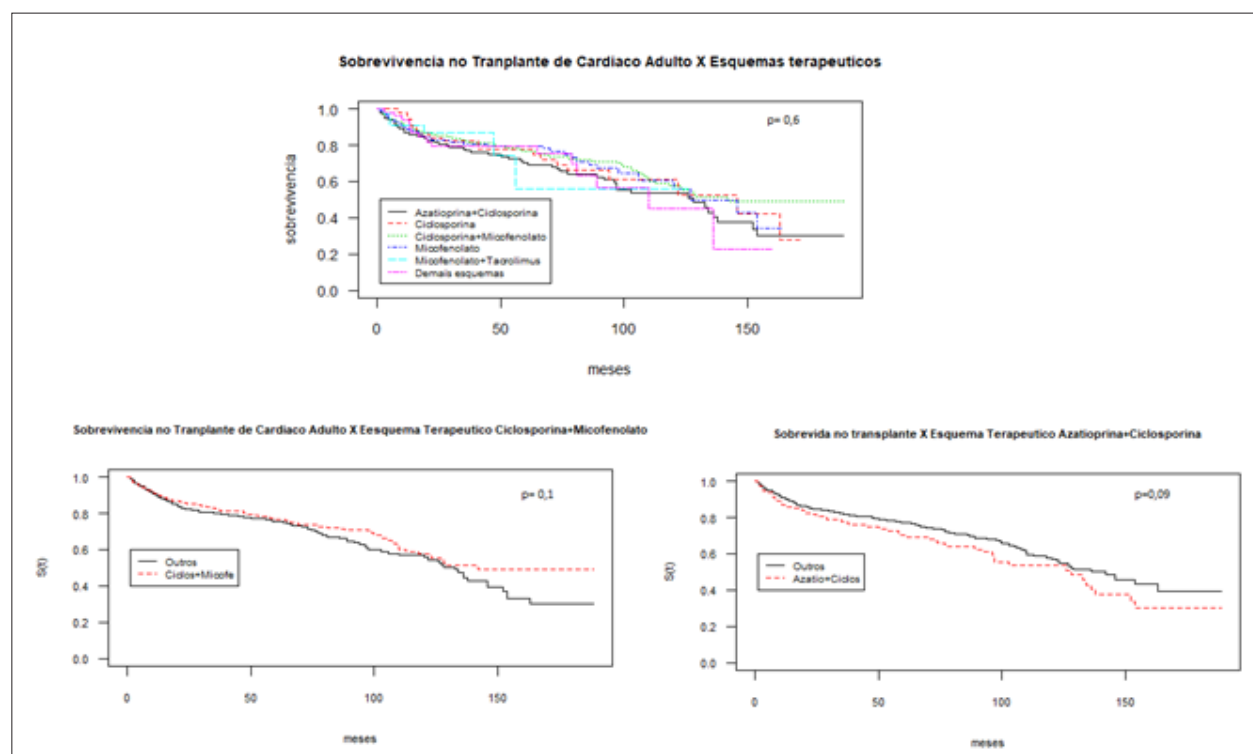


Figura 3 – Sobrevivência do enxerto dos pacientes adultos transplantados cardíacos no Brasil entre 2000-2015 por esquemas de imunossupressão.

imunossupressores micofenolato (HR = 0,431; IC 95% 0,311 – 0,598) e tacrolimo (HR = 0,273; IC 95% 0,092 – 0,812) (Tabela 4).

As causas primárias da IC e os esquemas imunossupressores de primeira escolha não apresentaram resultados significativos.

A análise multivariada demonstrou que cada ano adicional na idade do receptor, a ocorrência de infecções após o transplante e a realização do procedimento cirúrgico na região Sul estiveram relacionados ao maior risco de perda do enxerto na população estudada. Ao passo que uma maior proporção de uso dos imunossupressores micofenolato e azatioprina atuou como um fator protetor (Tabela 5). O modelo foi verificado pelo método de resíduos de Schoenfeld e demonstrou proporcionalidade de risco para todas as variáveis e correlação linear com o tempo.

Discussão

O estudo se propôs a avaliar dados pouco explorados e disseminados acerca do TC no Brasil. As análises realizadas permitem fornecer a primeira informação quanto ao tempo da sobrevivência mediana desse tipo de transplante no país, estimado em 8,3 anos entre 2000-2015.

As probabilidades de sobrevivência descritas para o primeiro (70,9%) e quinto (59,5%) anos de acompanhamento, encontram-se ligeiramente inferiores àquelas descritas pela Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO), único órgão a publicitar tais dados no país atualmente, que informa, comparativamente, taxas de 74% e 64% para os mesmos tempos de acompanhamento.⁸ Os dados fornecidos pela

Tabela 4 – Hazard-Ratio para perda do enxerto – análise univariada

Variável	Total (n = 1203)	
	HR (IC 95%)	p
Região do Transplante		
Centro Oeste	1,128 (0,580 – 2,194)	0,7
Nordeste	0,688 (0,499 – 0,950)	0,02
Norte	1,489 (0,555 – 3,997)	0,4
Sudeste	0,758 (0,607 – 0,945)	0,01
Sul	1,784 (1,407 – 2,262)	<0,001
Sexo masculino	1,342 (1,019 – 1,767)	0,04
Idade	1,013 (1,003 – 1,023)	0,01
Causa da Insuficiência Cardíaca		
Cardiomiopatias	0,962 (0,617 – 1,498)	0,9
Cardiopatias indefinidas	1,144 (0,899 – 1,457)	0,3
Cardiopatia isquêmica	0,950 (0,681 – 1,323)	0,8
Malformações congênitas	0,349 (0,087 – 1,404)	0,1
Outras doenças cardíacas	3,67 (0,912 – 14,77)	0,05
Outras causas	0,863 (0,593 – 1,256)	0,4
Tempo mediano de DCV antes do transplante	1,389 (1,067 – 1,807)	0,01
Ocorrência de comorbidades pós transplante		
Dislipidemia	0,919 (0,473 – 1,786)	0,8
Hipertensão arterial	1,270 (0,896 – 1,800)	0,2
Infecções	1,702 (1,012 – 2,861)	0,04
Neoplasias	1,363 (0,339 – 5,490)	0,7
Esquemas imunossupressores de primeira escolha		
Ciclosporina	1,057 (0,664 – 1,683)	0,8
Ciclosporina + Azatioprina	1,295 (0,964 – 1,741)	0,09
Ciclosporina + Micofenolato	0,843 (0,675 – 1,054)	0,1
Micofenolato	0,998 (0,739 – 1,347)	1,0
Micofenolato + Tacrolimo	0,956 (0,426 – 2,149)	0,9
Demais esquemas	1,162 (0,692 – 1,953)	0,6
Proporção de uso dos imunossupressores no seguimento		
Azatioprina	1,769 (1,125 – 2,783)	0,01
Ciclosporina	1,244 (0,904 – 1,711)	0,2
Everolimo	0,051 (0,000 – 13,99)	0,3
Micofenolato	0,431 (0,311 – 0,598)	<0,001
Sirolimo	0,699 (0,199 – 2,462)	0,6
Tacrolimo	0,273 (0,092 – 0,812)	0,02

Tabela 5 – Hazard ratio para perda do enxerto: análise multivariada

Variável	HR (IC 95%)	p
Idade (ano adicional)	1,014 (1,004 – 1,025)	0,006
Ocorrência de infecções após o transplante	1,912 (1,136 – 3,243)	0,015
Região Sul	1,592 (1,240 – 2,044)	<0,001
Proporção de uso de micofenolato	0,353 (0,224 – 0,557)	<0,001
Proporção de uso de azatioprina	0,518 (0,272 – 0,988)	0,046

ABTO, contudo, são de uma série histórica iniciada em 2010, era mais recente que a deste estudo, para a qual espera-se um aumento importante nas estimativas de sobrevivência em todo o mundo, dado o aprimoramento das equipes transplantadoras e a entrada de novos medicamentos no mercado.⁹

Dados da *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT), demonstram que a sobrevivência mediana do TC no mundo foi de 8,6 anos no período entre 1982-1991, enquanto no período de 2002-2008 esse número alcançou 12,2 anos. As sobrevivências em um e cinco anos também se apresentam maiores que a brasileira: 81 e 69%, respectivamente. Os dados da ISHLT, entretanto, são provenientes majoritariamente de países da Europa e América do Norte, com características sociodemográficas, clínicas e sistemas de saúde bastante díspares do Brasil.⁴

Embora não tenha sido possível definir claramente as principais causas de IC, a ocorrência de cardiopatias isquêmicas como segunda causa mais relacionada está em consonância com diversos estudos realizados que apontam essa como uma das principais causas da IC em todo o mundo.⁹⁻¹¹ Esperava-se, no entanto, um número expressivo de registros de pacientes com doença de Chagas, dado que se trata de uma doença endêmica no país e sabidamente relacionada à ocorrência de IC, assim como de outras condições como a doença hipertensiva.¹² Acredita-se que tal incongruência esteja associada ao fato de que o atendimento inicial desses indivíduos ocorre na atenção primária – cujos registros são escassos e não alcançados pela base de dados deste estudo – de modo que, ao chegar aos níveis de média e alta complexidade da assistência os mesmos já se encontram com um quadro de IC avançado, sendo esse seu primeiro registro.

O mesmo pode ser observado nos registros de comorbidades que não puderam ser verificados em sua totalidade. Os registros de hipertensão e dislipidemia, entretanto, fornecem um dado importante, tendo em vista que tais condições estão associadas mais comumente ao uso de ciclosporina, quando comparada com tacrolimo, mais associado ao diabetes.¹³⁻¹⁷ Ademais, conforme apresentado na tabela 1, o uso de ciclosporina foi significativamente maior que o de tacrolimo na população estudada. Cabe informar, contudo, que o uso de tacrolimo para o TC no Brasil ainda é *off-label*, o que impediu que o mesmo fosse disponibilizado amplamente a nível nacional até 2015, quando foi, então, incorporado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) ao rol de medicamentos disponíveis no SUS, juntamente com everolimo e sirolimo.⁶

Em contrapartida, as análises realizadas demonstraram que não houve diferença na efetividade dos esquemas terapêuticos utilizados. Diversos estudos corroboram tal dado, sobretudo quando se trata da comparação ciclosporina *versus* tacrolimo; ainda que alguns estudos apontem para uma menor incidência de rejeição com o tacrolimo, não há evidência de superioridade no que se refere a sobrevida dos pacientes. Na prática clínica, no entanto, observa-se um aumento expressivo no uso do tacrolimo nos últimos anos, o que poderá ocorrer também no Brasil após sua incorporação no SUS.^{1,13-17}

A elevada proporção de uso de micofenolato, observado no estudo, também segue uma tendência mundial e, apesar de não ter sido verificada diferença entre as combinações terapêuticas, alguns estudos sugerem eficácia ligeiramente superior do micofenolato frente à azatioprina, assim como foi observado nas curvas de Kaplan-Meier deste estudo, embora os resultados não tenham apresentado significância estatística.¹⁸⁻²² No contexto brasileiro, é importante destacar que estudos nacionais indicam resultados desfavoráveis com o uso micofenolato em pacientes com doença de Chagas, devido a elevada incidência de reativação da doença após o transplante.²³⁻²⁵

Por outro lado, a proporção de uso de micofenolato e azatioprina mostrou-se como fator protetor da sobrevivência no modelo multivariado, sugerindo que, ainda que não haja diferença entre as estratégias terapêuticas inicialmente adotadas, o uso desses medicamentos por um período de tempo maior parece contribuir para a maior sobrevida de determinados pacientes.

Embora a proporção de uso da azatioprina tenha aparecido como fator de risco na análise univariada (Tabela 4), no modelo final a mesma surge como fator protetor, no limite da significância e muito próxima da faixa de não efeito (a saber: HR= 1,00 e $p>0,05$). Tal fato pode ser justificado, tendo em vista que na análise univariada são comparados os períodos de tempo de utilização dos medicamentos individualmente, logo de pacientes que utilizaram ou não apenas o medicamento em questão; já na análise multivariada, não apenas o uso da azatioprina individualmente é considerado, mas de todos os medicamentos em diferentes combinações e em conjunto com outras variáveis. Portanto, é razoável considerar que nessa condição a azatioprina não represente necessariamente um risco à sobrevivência dos pacientes, visto que os outros fatores podem oferecer maior probabilidade de óbito do que o uso do medicamento. Deve-se considerar, ainda, que grupos com características e necessidades distintas irão se beneficiar de esquemas distintos, como parece ser o caso dos pacientes chagásicos que se beneficiam do uso da azatioprina.

Ao avaliar, ainda, o uso dos esquemas terapêuticos por região, nota-se que o Sul tem maior percentual de uso da azatioprina quando comparado a todas as demais regiões, e a realização do transplante nesta região parece também influenciar a sobrevivência, de modo que a mesma figura como um fator de risco no modelo multivariado. Verificou-se ainda que o maior percentual de uso da azatioprina se dá principalmente nos anos iniciais do seguimento, entre 2000-2004; e a partir de então a proporção de uso deste medicamento no Sul aproxima-se da observada nas demais regiões. Tal dado sugere que essa diferença observada na sobrevivência entre as regiões pode estar relacionada aos protocolos de tratamento adotados nos estados do Sul do país, visto que o Brasil não dispõe de um protocolo clínico único para o TC, sobretudo no início dos anos 2000, quando o estudo e, conseqüentemente, as evidências de comparação entre azatioprina e micofenolato eram recentes.

Deve-se destacar, contudo, que o Brasil é um país de dimensões continentais e com grandes diferenças entre as cinco regiões, de modo que tais disparidades podem estar relacionadas ainda a outros fatores como: gravidade

dos pacientes submetidos ao transplante, agilidade no transporte do órgão, estrutura física e de recursos humanos dos centros transplantadores, capacitação das equipes de transplante, além dos protocolos e diretrizes clínicas adotadas para o manejo do doador e receptor, dentre outras condições. Outros dados, portanto, são necessários para melhor elucidar todas essas condições e como elas influenciam na sobrevivência dos pacientes.

O modelo multivariado expõe, ainda, que as infecções ocorridas após o transplante e o ano de vida adicional, foram fatores de risco à sobrevivência dos indivíduos. Sabe-se que as infecções, de fato, estão entre as principais causas de morte após o TC, sobretudo no primeiro ano. Do mesmo modo, a idade do receptor está relacionada à sobrevivência, sendo observado um aumento diretamente proporcional das taxas de mortalidade, a curto e longo prazo.^{1,9}

A variável demográfica sexo, reconhecidamente associada a um maior risco para a sobrevivência no TC, não se apresentou significativa no modelo final para a população estudada. No entanto, acredita-se que tal fato esteja relacionado ao tamanho significativamente distinto entre os grupos, sendo que o número de indivíduos do sexo masculino foi cerca de 2,5 vezes maior que do sexo feminino, uma vez que outros estudos sugerem sobrevida significativamente maior nas mulheres.⁹

A dificuldade em observar resultados expressivos para as variáveis clínicas, como tempo mediano de DCV antes do transplante, causa da IC e comorbidades pós transplante, relaciona-se à principal limitação deste estudo que é o uso de dados provenientes de bases administrativas. De uma maneira geral, tais bases de dados não apresentam registros de informações clínicas de forma clara e facilmente identificáveis, visto que não foram construídas com tal objetivo. Assim a avaliação de variáveis importantes relacionadas aos doadores ou à situação clínica dos pacientes antes e após o transplante e que podem influenciar diretamente na sobrevivência dos mesmos e até nas diferenças regionais observadas, não puderam ser analisadas. Além disso, as informações disponíveis podem apresentar inconsistências e omissões, decorrentes também da natureza retrospectiva do estudo.

Conclusões

Este estudo, de âmbito nacional, apresenta dados robustos e de suma importância para a saúde pública acerca da sobrevivência de pacientes transplantados cardíacos acompanhados no SUS, potencialmente úteis na construção de diretrizes e protocolos.

A mediana de sobrevivência geral do TC no Brasil no período de 2000 a 2015 foi de 8,3 anos, ao passo que para a população de indivíduos adultos com registro de uso de imunossuppressores obtidos no SUS a estimativa foi de 11,1 anos. Para esta população, o estudo demonstrou que a idade, a ocorrência de infecções após o transplante e ter realizado a cirurgia na região Sul atuaram como fatores de risco à sobrevida no período avaliado.

Tais resultados fornecem dados farmacoepidemiológicos ainda não publicados sobre o TC no Brasil, que podem ser disseminados com intuito de contribuir para a saúde pública, bem como para melhorias nas condutas adotadas e no cuidado desses pacientes.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Freitas NCC, Cherchiglia ML, Simão Filho C, Acúrcio FA, Guerra Junior AA; Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados e Análise estatística: Freitas NCC, Guerra Junior AA; Redação do manuscrito: Freitas NCC; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Freitas NCC, Cherchiglia ML, Simão Filho C, Alvares-Teodoro J, Acúrcio FA, Guerra Junior AA.

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 Natália Cristina Cardoso Freitas pela Universidade Federal de Minas Gerais - Faculdade de Farmácia - Dep. Farmácia Social.

Referências

1. Bacal F, Marcondes-Braga FG, Rohde LEP, Xavier Júnior JL, De Souza Brito F, Moura LZ, et al. 3ª Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco. *Arq Bras Cardiol*. 2018; 111(2):230-89.
2. Mangini S, Alves BR, Silvestre OM, Pires PV, Pires LJ, Curiati MNC, et al. Transplante cardíaco: revisão. *Einstein*. 2015;13(2):310-8. DOI: 10.1590/S1679-45082015RW3154.
3. Castel MA, Roig E, Rios J, Tomas C, Mirabet S, Cardona M, et al. Long-term prognostic value of elevated heart rate one year after heart transplantation. *Int J Cardiol*. 2013;168(3):2003-7.
4. Lund LH, Khush KK, Cherikh WS, Goldfarb S, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-fourth adult heart transplant report—2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36(10):1037-46.
5. Bacal F, Neto JSD, Fiorelli AI, Mejia J, Marcondes-Braga FG, Mangini S, et al. II Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco. *Arq Bras Cardiol*. 2009;94(1 supl.1):e16-e73.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Relatório de Recomendação nº 75 – Everolimo, sirolimo e tacrolimo para imunossupressão em transplante cardíaco. Brasília, 2015. Acesso em 26 de maio de 2018. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatorio_Everolimo-Sirolimo-Tacrolimo_final.pdf
7. Guerra Junior AA, Pereira RG, Andrade EIG, Cherchiglia M, Dias LV, Ávila JD, et al. Building the National Database of Health Centred on the Individual: Administrative and Epidemiological Record Linkage - Brazil, 2000-2015. *Int J Popul Data Sci*. 2018;3:3-20.

8. Associação Brasileira De Transplantes De Órgãos. (ABTO). Registro Brasileiro de Transplantes 2018 [Internet]. Ano XXIV, nº4; 2018. Acesso em 21 de setembro 2019. Disponível em: <http://www.abto.org.br>
9. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Goldfarb S, Hayes Jr D, Kucheryavaya AY, et al. The International Thoracic Organ Transplant. International Society for Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-fifth adult heart transplant report—2018; Focus Theme: Multiorgan Transplantation. 2018;37(10):1155-68.
10. Kemp CD.; Conte JV. The pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Pathol.* 2012;21(5):375-71.
11. Pearse SG.; Cowie MR. Heart failure: classification and pathophysiology. *J Med.* 2014;42(10):556-61.
12. Albuquerque DC, Neto JDS, Bacal F, Rohde LEP, Bernardez-Pereira S, Berwanger O, et al. I Registro Brasileiro de Insuficiência Cardíaca – Aspectos Clínicos, Qualidade Assistencial e Desfechos Hospitalares. *Arq Bras Cardiol.* 2014; [online].ahead print.
13. xxxxxTaylor DO, Sharma RC, Kfoury AG, Renlund DG. Increased incidence of allograft rejection in stable heart transplant recipients after late conversion from mycophenolate mofetil to azathioprine. *Clin Transpl.* 1999;13(4):296-9.
14. Kobashigawa JA, Tobisa JM, Mentzer RM, Valentine HA, Bourged RC, Mehrae MR, et al. Five-Year Results of a Randomized, Single-Center Study of Tacrolimo vs Microemulsion Cyclosporine in Heart Transplant Patients. *J Heart Lung Transplant.* 2006 Apr;25(4):434-9.
15. Grimm M, Rinaldi M, Yonan NA, Arpesella G, Arizón Del Prado JM, Pulpón LA, et al. Superior prevention of acute rejection by tacrolimo vs. cyclosporine in heart transplant recipients—a large European trial. *Am J Transplant.* 2006; 6(6):1387-97.
16. Ye F, Ying-Bin X, Yu-Guo W, Hetzer R. Tacrolimo Versus Cyclosporine Microemulsion for Heart Transplant Recipients: A Meta-analysis. *J Heart Lung Transplant.* 2009 Jan;28(1):58 66. DOI: 10.1016/j.healun.2008.10.004.
17. Penninga L, Møller CH, Gustafsson F, Steinbrüchel DA, Gluud C. Tacrolimo versus cyclosporine as primary immunosuppression after heart transplantation: systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomised trials. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;66:1177-87. DOI 10.1007/s00228-010-0902-6.
18. Kobashigawa JA, Miller L, Renlund D, Mentzer R, Alderman E, Bourge R; et al. A randomized active-controlled trial of mycophenolate mofetil in heart transplant recipients. *Transplantation.* 1998 Aug;66(4):507-15.
19. Taylor DO, Barr ML, Radovancevic B, Renlund DG, Mentzer RM Jr, Smart FW; et al. A randomized, multicenter comparison of tacrolimus and cyclosporine immunosuppressive regimens in cardiac transplantation: decreased hyperlipidemia and hypertension with tacrolimus. *J Heart Lung Transplant.* 1999;18(4):336-45.
20. Kobashigawa JA, Meiser BM. Review of major clinical trials with mycophenolate mofetil in cardiac transplantation. *Transplantation.* 2005; 80(2 Suppl): S235-S243.
21. Seebacher G, Weigel G, Griesmacher A, Mallinger R, Zuckermann A, Grimm M, et al. One and a Half Years of Experience With Mycophenolate Mofetil (Cellcept) in Cardiac Transplantation: A Prospective, Randomized Study. *Transplant Proc.* 1999;31(8):3291-3.
22. Eisen HJ, Kobashigawa JA, Keogh A, Bourge R, Renlund D, Mentzer R. Three year results of a randomized, double-blind, controlled trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2005; 24(5):517-25.
23. Bacal F, Silva CP, Bocchi EA, Pires PV, Moreira LF, Issa VS, et al. Mycophenolate mofetil increased Chagas' disease reactivation in heart transplanted patients: comparison between two different protocols. *Am J Transplant.* 2005; 5(8):2017-21.
24. Bestetti RB, Souza TR, Lima MF, Theodoropoulos TA. D. Effects of a mycophenolate mofetil-based immunosuppressive regimen in Chagas' heart transplant recipients. *Transplantation.* 2007;84(3):441-2.
25. Bacal F, Silva CP, Pires PV. Transplantation for Chagas disease: an overview of immunosuppression and reactivation in the last two decades. *Clin Transplant.* 2010;24(2):E29-34



Avanço do Transplante Cardíaco no Brasil: É Hora de se Construir um Banco de Dados Nacional?

Progress in Heart Transplantation in Brazil: is it Time to Build a National Database?

Mônica Samuel Avila¹  e Deborah de Sá Pereira Belfort¹ 

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

Minieditorial referente ao artigo: *Dezesseis Anos de Transplante Cardíaco em Coorte Aberta no Brasil: Análise de Sobrevida de Pacientes em Uso de Imunossuppressores*

O transplante cardíaco (TC) é o tratamento de escolha para insuficiência cardíaca grave.¹ A sobrevida melhorou substancialmente desde o primeiro transplante há 50 anos, principalmente após a introdução de inibidores de calcineurina e melhor manejo das complicações relacionadas à imunossupressão.² Na América Latina, o Brasil é reconhecido pelo elevado número de TCs realizados anualmente.³ Apesar de sua importância, existem poucos estudos sobre sobrevida, imunossupressão e complicações do TC no Brasil.

Um estudo retrospectivo de coorte aberta conduzido no Brasil é apresentado nesta edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia.⁴ O artigo mostra dados importantes sobre a epidemiologia, sobrevida e complicações em receptores de TC entre os anos de 2000 e 2015. A sobrevida mediana nessa coorte foi de 8,3 anos, e a taxa de sobrevida de um ano e de cinco anos foi de 70,9% e 59,5%, respectivamente. Esses resultados são melhores aos comparados aos dados do período entre 1984 e 1999 no Brasil, quando as taxas de sobrevida de um ano e de seis anos eram de 66% e de 54%, respectivamente,⁵ sugerindo melhora no cuidado pós-transplante. No entanto, essa sobrevida é inferior aos 12,2 anos de sobrevida e às taxas de sobrevida de um ano (81%) e de 5 anos (69%) relatadas pela Sociedade Internacional de Transplante de Coração e Pulmão (ISHLT, *International Society of Heart and Lung*),⁶ provavelmente devido a diferenças sociodemográficas e econômicas entre o Brasil e países desenvolvidos.

A fim de entender os principais fatores associados com as taxas de sobrevida no Brasil, os autores estudaram diferentes variáveis e regiões geográficas do Brasil. Os autores encontraram que uma idade mais avançada do receptor [HR 1,014 (IC 95%: 1,004-1,025), $p=0,006$], sul

do Brasil como local onde o TC foi realizado [HR: 1,592 (IC 95%: 1,240-2,044), $p<0,001$], e infecção pós-transplante [HR: 1,912 (IC 95%: 1,136-3,243), $p=0,015$] foram fatores de risco significativos para perda do enxerto. Quanto aos regimes de imunossupressão, drogas antiproliferativas foram associadas com menor mortalidade, enquanto os inibidores de calcineurina não tiveram impacto sobre a sobrevida após o TC.

Pelo fato de os dados terem sido extraídos de banco de dados administrativos, algumas informações faltantes afetaram os resultados: a etiologia da insuficiência cardíaca não estava clara em 69,1% dos casos; o uso de corticosteroides não estava descrito; as causas de morte também não foram relatadas, e nenhum dado sobre rejeição do enxerto ou doença vascular do enxerto foi relatado. Todas essas variáveis são diretamente relacionadas a melhorias no tratamento e sobrevida do TC.^{6,7} Ainda, no registro da ISHLT de 2017, mais de 30% das mortes dos recipientes de TC em todo o mundo, no primeiro ano pós-transplante, foram causadas por doenças infecciosas,⁶ ao passo que nesta coorte, somente 3,7% dos pacientes tinham registro de infecções. De fato, a principal causa de morte no primeiro ano pós-transplante segundo a ISHLT é infecção.⁸

Essas disparidades nos dados devem-se provavelmente à natureza retrospectiva da pesquisa. Algumas questões continuam sem respostas, e talvez um banco de dados nacional unificado ajudaria a preencher essas lacunas na literatura brasileira. Apesar dessas limitações, esta publicação certamente amplia o conhecimento sobre o cenário do TC no Brasil, uma vez que esse é o único estudo coorte recente que correlaciona sobrevida, imunossupressão, e variáveis clínicas. O estudo também destaca pontos importantes tais como diferenças regionais, problemas do sistema público de saúde, e melhora na sobrevida do TC nas últimas décadas no Brasil.

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca/cirurgia; Transplante Cardíaco/tendências; Imunossupressão/complicações; Brasil.

Correspondência: Mônica Samuel Avila •

Universidade de São Paulo Faculdade de Medicina Hospital das Clínicas
Instituto do Coração – Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 44. CEP 05403-000,
São Paulo, SP – Brasil
E-mail: mo_avila@hotmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210104>

Referências

1. Marcondes-Braga FG, Vieira JL, Souza Neto JD, Ayub-Ferreira SM, Calado G, Clausell N. et al. Emerging Topics in Heart Failure: Contemporaneous Management of Advanced Heart Failure. *Arq Bras Cardiol.* Dec 2020;115(6):1193-6. doi:10.36660/abc.20201194
2. Stehlik J, Kobashigawa J, Hunt SA, Reichenspurner H, Kirklin JK. Honoring 50 Years of Clinical Heart Transplantation in. *Circulation.* 2018;137(1):71-87. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029753
3. Pêgo-Fernandes PM, Pestana JOM, Garcia VD. Transplants in Brazil: where are we? *Clinics (Sao Paulo).* 2019;74:e832. doi:10.6061/clinics/2019/e832
4. Freitas NCC, Cherchiglia ML, Simão Filho C, Alvares-Teodoro J, Acurcio FA, Guerra Junior AA. Dezesesseis Anos de Transplante Cardíaco em Coorte Aberta no Brasil: Análise de Sobrevida de Pacientes em Uso de Imunossupressores. *Arq Bras Cardiol.* 2021; 116(4):744-753.
5. Bocchi EA, Fiorelli A. The Brazilian experience with heart transplantation: a multicenter report. *J Heart Lung Transplant.* 2001;20(6):637-45. doi:10.1016/S1053-2498(00)00235-7
6. Lund LH, Khush KK, Cherikh WS, Goldfarb S, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Heart Transplantation Report-2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant.* 10 2017;36(10):1037-46. doi:10.1016/j.healun.2017.07.019
7. Bacal F, Marcondes-Braga FG, Rohde LEP, Xavier Jr JL, Brito FS, Moura LAZ, et al. 3ª Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(2):230-89.
8. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes DJr, Hsich E, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report - 2019; focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant.* 10 2019;38(10):1056-66. doi:10.1016/j.healun.2019.08.004



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

Associação entre os Níveis Séricos de Serglicina e o Infarto do Miocárdio com Supradesnivelamento do Segmento ST

Association between Serum Serglycin Levels and ST-Segment Elevation Myocardial Infarction

Burcu Ugurlu Ilgin,¹ Emrullah Kızıltunç,¹ Murat Gök,² Ender Ornek,¹ Canan Topcuoglu,³ Mustafa Çetin,¹ Orhan Karayiğit⁴

TC Sağlık Bakanlığı Gazi Mustafa Kemal Devlet Hastanesi – Cardiology,¹ Ankara - Turquia

Cardiology Department, Edirne Provincial Health Directorate Edirne Sultan 1st Murat State Hospital,² Edirne - Turquia

Medical Biochemistry Department, Numune Education and Research Hospital,³ Ankara - Turquia

Cardiology Department, Numune Education and Research Hospital,⁴ Ankara –Turquia

Resumo

Fundamento: Sugere-se que a serglicina tenha funções importantes na estabilização da fibrina e inflamação, mas há informações limitadas sobre seu valor clínico para a doença cardíaca aterosclerótica.

Objetivo: O objetivo do presente estudo é descobrir os níveis séricos de serglicina em pacientes com infarto agudo do miocárdio e nos indivíduos do grupo controle; e investigar a associação entre os níveis de serglicina com marcadores de inflamação e marcadores de tamanho do infarto.

Métodos: A população do estudo consistiu em 75 pacientes com infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST) e 57 pacientes com artérias coronárias normais (NCA) (grupo controle). As características dos pacientes, os níveis séricos de serglicina, os níveis de proteína C-reativa ultrasensível (PCR-us), os níveis máximos de troponina T e outros parâmetros bioquímicos foram registrados. O valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados: O grupo controle consistiu em indivíduos mais jovens e que fumam menos do que os do grupo IAMCSST. O número de mulheres no grupo controle foi maior do que no grupo IAMCSST. Os níveis séricos de serglicina foram significativamente maiores no grupo IAMCSST do que no grupo controle ($102,81 \pm 39,42$ vs. $57,13 \pm 32,25$, $p < 0,001$). As análises de correlação revelaram uma correlação positiva significativa entre a serglicina e a troponina (correlação de postos de Spearman: 0,419; $p < 0,001$) e entre a serglicina e a proteína C-reativa ultrasensível (correlação de postos de Spearman: 0,336; $p < 0,001$). A análise de regressão logística multivariada demonstrou que os níveis séricos de serglicina apresentaram-se independentemente associados com IAMCSST. Usando um nível de corte de $80,47 \mu\text{g/L}$, o nível de serglicina foi preditor da presença de IAMCSST com uma sensibilidade de 75,7% e especificidade de 68,4%.

Conclusão: Os níveis séricos de serglicina apresentaram-se significativamente maiores no grupo IAMCSST do que no grupo controle. Os níveis de serglicina sérica mostraram-se positivamente correlacionados com os níveis de proteína C-reativa ultrasensível e troponina. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(4):756-762)

Palavras-chave: Doenças Cardiovasculares; Infarto do Miocárdio; Aterosclerose; Doença Arterial Coronariana; Inflamação; Biomarcadores; Serglicina.

Abstract

Background: It is suggested that serglycin has important functions in fibrin stabilization and inflammation but there is limited information on its clinical value for atherosclerotic heart disease.

Objective: The purpose of this study is to find out serum serglycin levels in acute myocardial infarction patients and in the control group individuals; and to investigate the association between serglycin levels with inflammation markers and infarct size markers.

Correspondência: Burcu Ugurlu Ilgin •

TC Sağlık Bakanlığı Gazi Mustafa Kemal Devlet Hastanesi – Cardiology - Cardiology Department, Gazi Mustafa Kemal State Hospital, Ankara, Turkey, 06560
Ankara 06560 – Turquia

E-mail: aburcuburcuyum@hotmail.com

Artigo recebido em 29/08/2019, revisado em 20/01/2020, aceito em 16/03/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190554>

Artigo Original

Methods: The study population consisted of 75 patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) and 57 patients with normal coronary arteries (NCA) (control group). Patient characteristics, serum serglycin levels, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) levels, peak troponin T levels and other biochemical parameters were recorded. A *p* value <0.05 was considered statistically significant.

Results: The control group consisted of individuals who are younger and smoke less than those of the STEMI group. The number of females in the control group was higher than in the STEMI group. Serum serglycin levels were significantly higher in the STEMI group than in control group (102.81 ± 39.42 vs. 57.13 ± 32.25 , $p < 0.001$). (what's the signal?) Correlation analyses revealed a significant positive correlation between serglycin and troponin (Spearman's Rho : 0.419; $p < 0.001$) and between serglycin and hs CRP (Spearman's Rho : 0.336; $p < 0.001$). Multivariate logistic regression analysis demonstrated that serum serglycin levels were independently associated with STEMI. Using a cutoff level of 80,47 $\mu\text{g/L}$, the serglycin level predicted the presence of STEMI with a sensitivity of 75.7% and specificity of 68.4%.

Conclusion: Serum serglycin levels were significantly higher in the STEMI group than in the control group. Serum serglycin levels were positively correlated with both hs CRP levels and troponin levels. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(4):756-762)

Keywords: Cardiovascular Diseases; Myocardial Infarction; Atherosclerosis; Coronary Artery Disease; Inflammation; Biomarkers; Serglycin.

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

Introdução

A doença cardíaca aterosclerótica é uma das causas mais importantes de morte e morbidade em todo o mundo. A inflamação vascular crônica é aceita na formação da placa aterosclerótica, mas os promotores e impulsionadores da inflamação vascular crônica ainda estão sob investigação.^{1,2}

A serglicina é um proteoglicano intracelular expresso principalmente em neutrófilos, linfócitos, monócitos, macrófagos, plaquetas, megacariócitos e mastócitos,³ mas também pode ser produzida por certas células não hematopoiéticas, como as células endoteliais.⁴ É armazenada em vesículas celulares e reage com mediadores como citocinas, quimiocinas, fatores de crescimento e proteases.³ Existem evidências sobre o papel da serglicina na inflamação e nas cascatas aterogênicas-pró-trombóticas. Demonstrou-se que a síntese e secreção da serglicina são desencadeadas em células endoteliais e monócitos humanos por estimulantes pró-inflamatórios.^{5,6} Em outro estudo, verificou-se que a serglicina se liga aos receptores C1q e afeta a polimerização da fibrina na formação do coágulo de fibrina.⁷ A serglicina é um dos ingredientes dos grânulos de plaquetas alfa. Esses grânulos estão envolvidos na ativação plaquetária em resposta à inflamação, formação de trombos e aterosclerose.⁸

Os referidos efeitos e funções da serglicina levam a grandes suspeitas sobre a possível relação entre a serglicina e a doença cardiovascular aterosclerótica, mas não há boas evidências. Portanto, este estudo teve como objetivo investigar os níveis séricos de serglicina em pacientes com infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST) e avaliar a associação entre os níveis séricos de serglicina e marcadores prognósticos de IAMCSST.

Métodos

População do estudo

Incluímos pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST) e pacientes com artérias coronárias normais neste estudo transversal unicêntrico entre novembro de 2017 e março de 2018 no Numune Education and Research Hospital, Ancara, Turquia. O protocolo do estudo foi aprovado pelo comitê de ética local

e formulários de consentimento informado foram obtidos de todos os participantes.

O diagnóstico de IAMCSST foi feito de acordo com a terceira definição universal do documento sobre infarto do miocárdio.⁹ Todos os pacientes com IAMCSST foram submetidos a intervenção coronária percutânea primária e receberam tratamento médico orientado de acordo com os conhecimentos científicos contemporâneos. Os pacientes submetidos à angiografia coronária eletiva e que apresentavam artérias coronárias normais foram incluídos no estudo como grupo controle. Todos os pacientes com IAMCSST e pacientes com artérias coronárias normais foram recrutados consecutivamente no estudo. Pacientes com síndrome coronariana aguda sem diagnóstico de IAMCSST foram excluídos do estudo. Pacientes com algum distúrbio hematológico, doença inflamatória crônica, acidente vascular cerebral prévio, doença arterial coronariana estável, insuficiência cardíaca, doença renal, doença hepática, malignidade, doença reumatológica, infarto do miocárdio prévio ou histórico de cirurgia arterial coronariana também foram excluídos. Realizou-se ecocardiografia transtorácica em todos os pacientes. Calculou-se a fração de ejeção ventricular esquerda pelo método de Simpson.

Exames laboratoriais

Todas as amostras de sangue para análise de serglicina foram coletadas dos pacientes após a angiografia, em tubos simples, e o soro foi separado por centrifugação a 4000 rpm por 10 min e armazenado a -80°C . Contagens sanguíneas diferenciais completas foram determinadas em amostras de sangue venoso periférico obtidas no momento da internação. Utilizou-se um analisador automático para medir os níveis de troponina, proteína C-reativa ultrasensível (PCR-us), colesterol total, triglicerídeos, creatinina e colesterol de lipoproteína de baixa e alta densidade. Os níveis de serglicina sérica foram medidos por um kit de ensaio de imunoabsorção enzimática para serglicina humana (lote no.: E17-109S01, BioVendor Research and Diagnostic Products, 62100 Bmo, República Tcheca). Todas as amostras foram processadas simultaneamente.⁵ Os coeficientes de variação (CV) do kit foram 3,7% e 2,9% para as concentrações de 57,77 ng/mL e 81,57 ng/mL, respectivamente, e a sensibilidade foi de 9,5 ng/mL.

Análise estatística

Utilizou-se o software SPSS 22.0 para realizar todas as análises estatísticas. A distribuição das variáveis foi analisada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Os dados contínuos foram apresentados como média $\pm$ desvio padrão ou mediana com intervalos interquartílicos, dependendo do padrão de distribuição. O teste t de amostras independentes foi utilizado para comparar variáveis contínuas paramétricas e o teste U de Mann-Whitney foi utilizado para comparar variáveis contínuas não paramétricas. As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste do qui-quadrado e expressas em porcentagem. A correlação entre a proteína C-reativa ultrasensível e os níveis de serglicina foi avaliada pelo teste de Spearman. Para a análise multivariada, os possíveis fatores identificados na análise univariada foram posteriormente inseridos na análise de regressão logística para determinar os preditores independentes de infarto do miocárdio. A capacidade dos níveis séricos de serglicina em prever o IAMCSST foi analisada pela curva ROC (*receiver operating characteristic*). Ao avaliar a área sob a curva, utilizou-se nível de erro tipo I de 5% para aceitar um valor preditivo estatisticamente significativo da variável de teste. Como não havia dados sobre os níveis de serglicina em pacientes com doença arterial coronariana na literatura em inglês, não foi possível calcular o tamanho da amostra antes do estudo.

Resultados

Um total de 132 pacientes (75 IAMCSST e 57 ACN) foram incluídos no estudo. As características clínicas e os parâmetros bioquímicos dos grupos IAMCSST e controle são apresentados na Tabela 1. A proporção de pacientes do sexo masculino e a taxa de tabagismo foram maiores no grupo IAMCSST. Os pacientes eram mais jovens no grupo controle do que no grupo IAMCSST. Os níveis séricos de serglicina mostraram-se significativamente maiores no grupo IAMCSST do que no grupo controle (Tabela 1). Os níveis de serglicina sérica mostraram-se significativamente correlacionados com os níveis de troponina ($r=0,419$, $p<0,001$) e proteína C-reativa ultrasensível ($r=0,336$, $p<0,001$; Figura 1 e 2). As análises de regressão logística revelaram que o sexo (masculino), o nível de glicemia em jejum, os níveis de proteína C-reativa ultrasensível e serglicina foram preditores independentes de IAMCSST (Tabela 2). Realizou-se a análise ROC para determinar a capacidade do nível de serglicina para prever IAMCSST. A área sob a curva foi de 0,809 (intervalo de confiança de 95%: 0,737–0,881; $p<0,001$). Usando um nível de corte de 80,47 $\mu\text{g/L}$, o nível de serglicina previu a presença de IAMCSST com uma sensibilidade de 75,7% e especificidade de 68,4% (Figura 3).

Tabela 1 – Características basais e parâmetros laboratoriais da população estudada

	GRUPO CONTROLE (n=57)	GRUPO IAMCSST (n=75)	p
Sexo masculino, n (%)	30 (52,6)	53 (71,6)	0,025
Idade (anos)	57 (51-64)	58 (52-70)	0,253
Diabetes, n (%)	13 (22,8)	25 (33,8)	0,170
Hipertensão, n (%)	20 (35,1)	30 (40,5)	0,524
Tabagismo, n (%)	16 (28,1)	40 (66,7)	<0,001
Histórico familiar	1 (1,8)	6 (10)	0,115
FEVE (%)	64,9 $\pm$ 0,4	45,58 $\pm$ 10,3	<0,001
Glicemia em jejum, mg/dl	103 (94-125)	123 (98-155)	<0,001
Ureia, mg/dl	31,5 (27-36)	38 (28-49)	0,095
Creatinina, mg/dl	0,83 (0,69-0,98)	1,05 (0,9-1,17)	0,001
Hemoglobina, g/dl	14,2 $\pm$ 2,3	13,2 $\pm$ 2,1	0,013
Contagem de glóbulos brancos, 10/L	8 (6,8–9,6)	9,5 (8–12,3)	<0,001
Contagem de plaquetas, 10/L	266 $\pm$ 63,7	247,5 $\pm$ 80,1	0,154
Colesterol total, mg/dl	183,9 $\pm$ 38,8	173,9 $\pm$ 44,9	0,197
Triglicerídeos, mg/dl	143 (92–187)	127,5 (87,5–189,5)	0,221
HDL, mg/dl	45,6 $\pm$ 13,7	43,2 $\pm$ 12,8	0,329
LDL, mg/dl	107,2 $\pm$ 36,5	101,3 $\pm$ 36,3	0,371
PCR-us, mg/L	3 (1–6)	12 (5–29)	<0,001
Serglicina, $\mu\text{g/L}$	57,13 $\pm$ 32,2	102,81 $\pm$ 39,42	<0,001
Troponina, ng/L	-	4175 (1700–8690)	NA

Os dados são apresentados como média $\pm$ desvio padrão, número e porcentagem (entre parênteses), ou mediana e intervalo interquartil 25–75. HDL: lipoproteína de alta densidade, PCR-us: proteína C-reativa ultrasensível, LDL: lipoproteína de baixa densidade, IAMCSST: Infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST

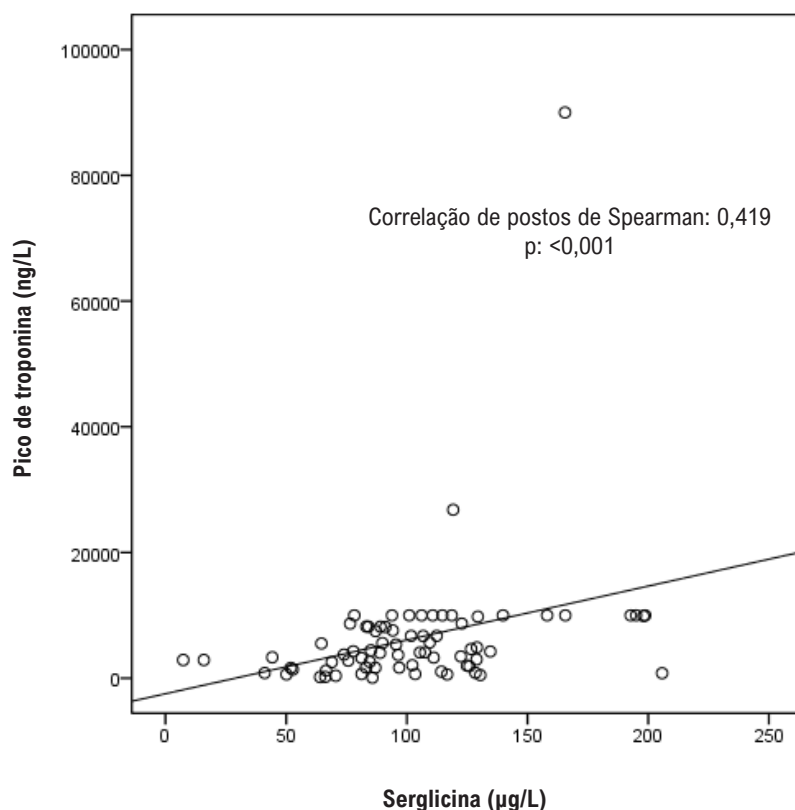


Figura 1 - Correlações entre o nível de serglicina plasmática e o nível de troponina em pacientes com IAMCSST. Houve uma correlação significativamente positiva entre o nível de serglicina plasmática e o nível de troponina em pacientes com IAMCSST ($r=0,419$, $p<0,001$).

Discussão

Neste estudo, descobrimos que os níveis séricos de serglicina encontravam-se significativamente elevados em pacientes com IAMCSST em comparação com indivíduos controle. Mostramos que os níveis de serglicina estavam positivamente correlacionados com os níveis de troponina e proteína C-reativa. Até onde sabemos, este é o primeiro estudo a avaliar os níveis séricos de serglicina em pacientes com IAMCSST e a demonstrar uma possível associação entre os níveis de serglicina e marcadores prognósticos em pacientes com IAMCSST.

Os proteoglicanos têm algumas funções importantes no leito vascular, incluindo a formação e organização da matriz extracelular (MEC), a regulação da interação célula-a-célula e célula-a-MEC. Assim, os proteoglicanos atuam na adesão, agregação, migração, regulação e acúmulo de lipoproteínas na hemostase.¹⁰ A serglicina é um proteoglicano que pode ser sintetizado por células imunes e células endoteliais e interage com diversos mediadores como proteases, quimiocinas, citocinas e fatores de crescimento.¹¹ Estudos pré-clínicos anteriores mostraram algumas evidências sobre o possível papel da serglicina na inflamação, aterogênese e trombose.

Demonstrou-se que a serglicina é expressa em todas as células imunes. A maturação das células imunes precursoras, a deposição e a liberação de diversas moléculas ativas intracelulares

importantes precisam de serglicina.¹² O fator de necrose tumoral, a interleucina 1 beta e lipossacarídeo são mediadores inflamatórios importantes e esses mediadores aumentam a síntese de serglicina.¹³ Demonstrou-se que as células deficientes em serglicina exibem uma redução significativa na produção de marcadores inflamatórios e na ativação do fator nuclear kappa beta, apesar da estimulação inflamatória.¹⁴ Isso estabelece que a serglicina participa da extensão da resposta inflamatória. As plaquetas também são uma fonte importante de serglicina. Anteriormente, demonstrou-se que a serglicina é o proteoglicano dominante dos grânulos alfa das plaquetas e a deficiência de serglicina resulta em defeitos de agregação e deterioração da resposta inflamatória derivada das plaquetas.⁷ A serglicina tem papel ativo nas funções endoteliais. A expressão e a secreção da serglicina apresentaram-se maiores nas células endoteliais ativadas do que nas células endoteliais quiescentes.¹⁵

Os dados derivados de estudos humanos sobre a serglicina são escassos e limitados; mas esses estudos fornecem evidências importantes sobre uma possível associação entre a serglicina e a doença cardiovascular aterosclerótica. Em um estudo recente, a serglicina foi encontrada entre as proteínas mais abundantemente expressas em adipócitos do tecido adiposo epicárdico em pacientes com DAC.¹⁶ Também se demonstrou que o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) induz a expressão e secreção de

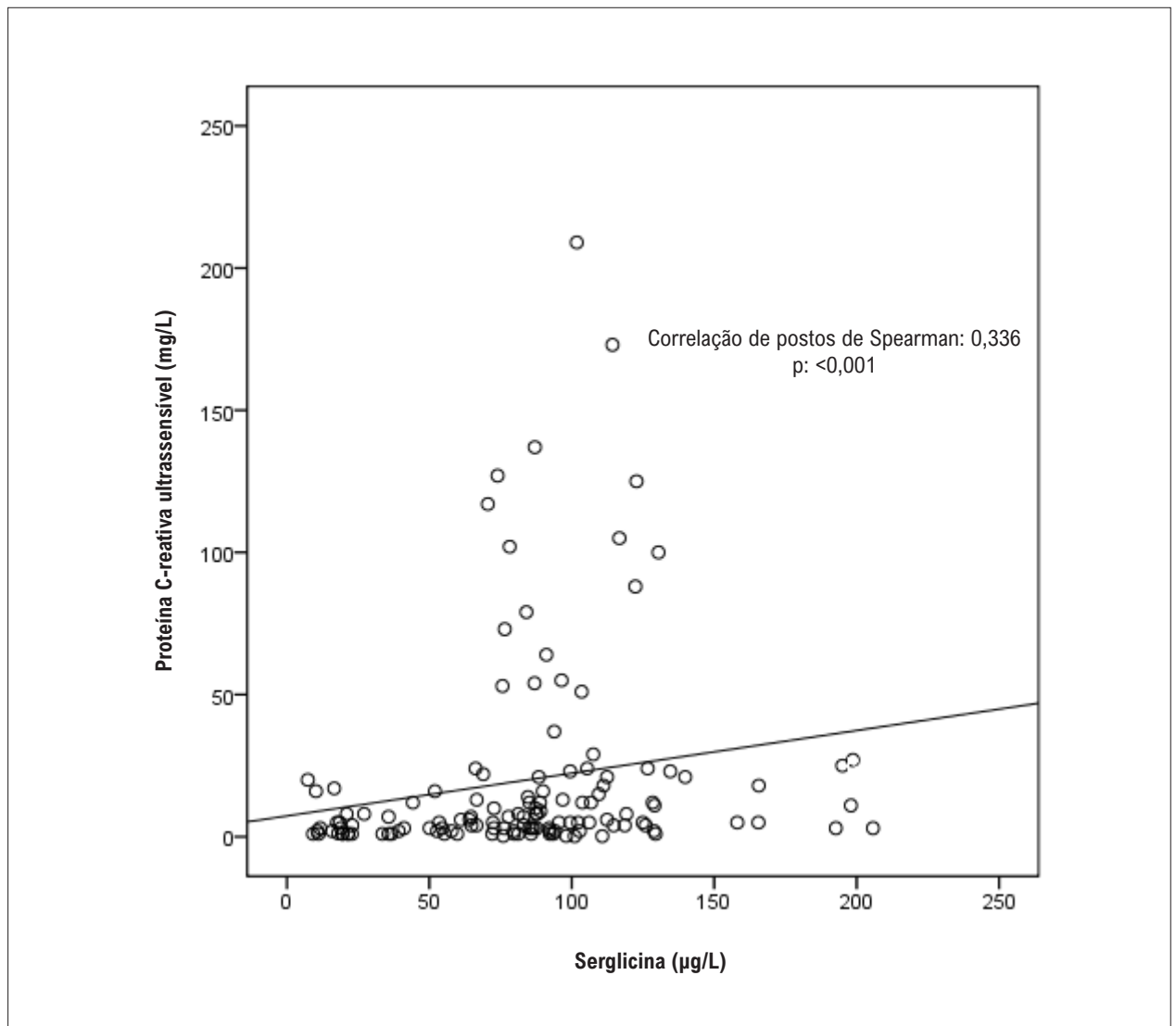


Figura 2 – Correlações entre o nível de serglicina plasmática e o nível de proteína C-reativa ultrasensível em pacientes com IAMCSST. Houve uma correlação significativamente positiva entre o nível de serglicina plasmática e o nível de proteína C-reativa ultrasensível em pacientes com IAMCSST ($r=0,336$, $p<0,001$).

Tabela 2 – Análise univariada e multivariada mostrando os preditores de IAMCSST

Variável	Univariada		Multivariada	
	B (IC 95%)	p	B (IC 95%)	p
Sexo masculino	2,27 (1,10–4,70)	0,027	21,92 (2,58–185,76)	0,005
Tabagismo	5,12 (2,32–11,28)	<0,001	2,72 (0,59–12,59)	0,199
Idade	1,03 (0,98–1,05)	0,063	1,04 (0,98–1,11)	0,173
Glicemia em jejum	1,01 (1,07–1,02)	0,001	1,02 (1,01–1,03)	0,007
Ureia	1,03 (1,01–1,07)	0,024wz	1,03 (0,98–1,08)	0,229
Creatinina	0,97 (0,89–1,05)	0,468		
Hemoglobina	0,81 (0,68–0,96)	0,016	0,80 (0,60–1,06)	0,129
Glóbulos brancos	1,00 (0,99–1,01)	0,625		
Proteína C-reativa ultrasensível	1,14 (1,07–1,22)	<0,001	1,17 (1,03–1,33)	0,012
Serglicina	1,04 (1,02–1,05)	<0,001	1,01 (1,00–1,01)	0,006

Artigo Original

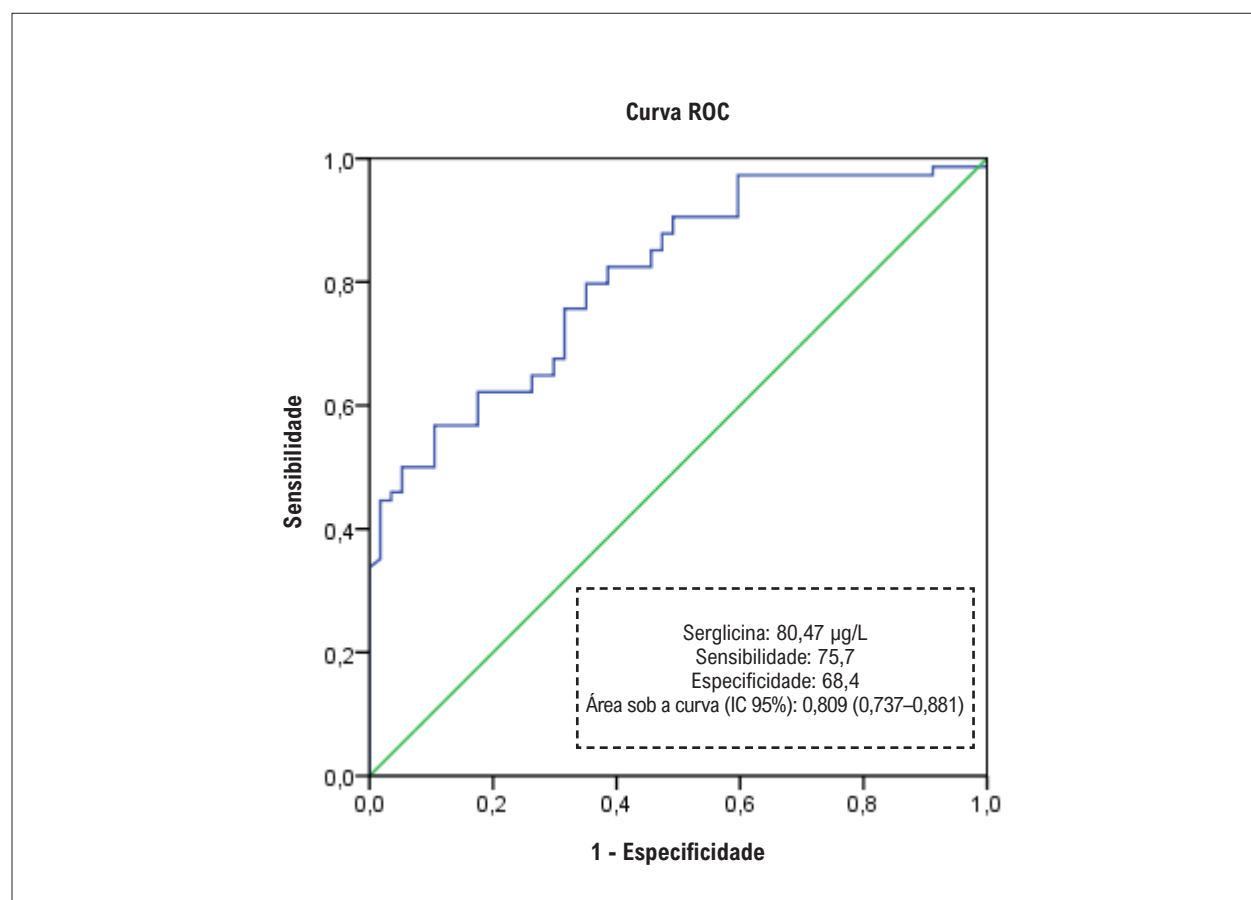


Figura 3 – Análise ROC.

serglicina no adipócito. Em outro estudo, a serglicina esteve associada à ectasia da artéria coronária, que é aceita como uma variante da doença aterosclerótica coronariana.¹⁷ Além disso, verificou-se que os níveis séricos de serglicina estavam correlacionados com o escore Syntax em pacientes com angina pectoris estável.¹⁸

Nossos resultados revelaram achados confirmatórios sobre a possível associação da serglicina com inflamação e infarto do miocárdio. Determinamos que os níveis séricos de serglicina eram maiores em pacientes com IAMCSST do que em indivíduos controle. Os níveis séricos de serglicina estiveram positivamente correlacionados com os níveis máximos de troponina e os níveis de proteína C-reativa ultrasensível. Não está claro a partir de nossos resultados se a elevação da serglicina é uma causa de infarto do miocárdio ou um achado secundário devido à resposta inflamatória ou infarto. Embora nossos resultados não deem uma explicação clara sobre a relação entre a patogênese do IAMCSST e a serglicina, o presente estudo fornece dados preciosos sobre a associação entre os níveis de serglicina com a inflamação e o tamanho do infarto.

Limitações do estudo

Os achados do nosso estudo devem ser interpretados com algum cuidado devido às limitações descritas a seguir. Trata-se de um estudo transversal, de pequena escala e unicêntrico.

Não coletamos dados sobre desfechos concretos como morte ou insuficiência cardíaca sintomática, portanto, não podemos comentar a associação entre os níveis de serglicina e eventos cardiovasculares adversos em pacientes com IAMCSST. Além disso, não coletamos dados que reflitam o prognóstico de IAMCSST como escore TIMI, escore GRACE, classe Killip ou níveis de peptídeo natriurético do tipo-B (BNP). Mas acreditamos que este estudo forneça informações significativas, demonstrando a associação da serglicina com a proteína C-reativa ultrasensível e os níveis máximos de troponina. Não fizemos medições seriadas de serglicina sérica em pacientes com IAMCSST. Sendo assim, neste estudo, é impossível tecer quaisquer comentários sobre como os níveis de serglicina mudam no decorrer do infarto do miocárdio.

Conclusões

O presente estudo apresenta dois achados principais. Um deles é a associação entre a serglicina e a resposta inflamatória demonstrada pela proteína C-reativa ultrasensível. O outro é a associação entre serglicina e o tamanho do infarto, demonstrada pelos níveis máximos de troponina. Nossos resultados podem ser uma fonte de inspiração para estudos que avaliem o papel da serglicina na patogênese da síndrome coronariana aguda. Somos da opinião de que estudos adicionais e mais exaustivos são necessários para esclarecer melhor a relação entre a serglicina e IAMCSST.

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa: İlgin BU, Ornek E; Obtenção de dados: İlgin BU, Gök M, Topcuoglu C, Çetin M, Karayigit O; Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: İlgin BU, Kızıltunç E; Análise estatística: Kızıltunç E; Obtenção de financiamento: İlgin BU; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: İlgin BU.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado pelo Ankara Numune Education and Research Hospital.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Burcu Ugurlu İlgin pela Ankara Numune Education and Research Hospital.

Aprovação Ética e Consentimento Informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Ankara Numune Education and Research Hospital sob o número de protocolo E-17-1225. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

1. Zakynthinos E, Pappa N. Inflammatory biomarkers in coronary artery disease. *J Cardiol*. 2009;53(3):317–33.
2. Hansson GK. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2005;352(16):1685–95. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra043430>
3. Kolset SO, Tveit H. Serglycin - Structure and biology. *Cell Mol Life Sci*. 2008;65(7–8):1073–85.
4. Zernichow L, Åbrink M, Hallgren J, Grujic M, Pejler G, Kolset SO. Serglycin is the major secreted proteoglycan in macrophages and has a role in the regulation of macrophage tumor necrosis factor- α secretion in response to lipopolysaccharide. *J Biol Chem*. 2006;281(37):26792–801.
5. Reine TM, Vuong TT, Jenssen TG, Kolset SO. Serglycin secretion is part of the inflammatory response in activated primary human endothelial cells in vitro. *Biochim Biophys Acta - Gen Subj* [Internet]. 2014;1840(8):2498–505. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbagen.2014.02.002>
6. Kolseth IBM, Reine TM, Vuong TT, Meen AJ, Fan Q, Jenssen TG, et al. Serglycin is part of the secretory repertoire of LPS-activated monocytes. *Immunity, Inflamm Dis*. 2015;
7. Woulfe DS, Lillendahl JK, August S, Rauova L, Kowalska MA, Åbrink M, et al. Serglycin proteoglycan deletion induces defects in platelet aggregation and thrombus formation in mice. *Blood*. 2008;111(7):3458–67.
8. Schick BP. Serglycin Proteoglycan Deletion in Mouse Platelets : Physiological Effects and Their Implications for Platelet Contributions to Thrombosis , Inflammation , Atherosclerosis , and Metastasis I . *Progr Mol Biol Trans Sci*. 2010;93:235-7.
9. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Alpert JS, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 33(20):2012;2551–67.
10. Chang MY, Chan CK, Braun KR, Green PS, Brien KDO, Chait A, et al. Monocyte-to-Macrophage Differentiation SYNTHESIS AND SECRETION OF A COMPLEX EXTRACELLULAR MATRIX *. 2012;287(17):14122–35.
11. Kolset SO, Pejler G. Serglycin: A Structural and Functional Chameleon with Wide Impact on Immune Cells. *J Immunol* [Internet]. 2011;187(10):4927–33. Available from: <http://www.jimmunol.org/lookup/doi/10.4049/jimmunol.1100806>
12. Scully OJ, Chua P, Harve KS, Bay B, Yip GW. Serglycin in Health and Diseases. *Anat Rec (Hoboken)*. 2012;295(9):1415-20.
13. Korpetinou A, Skandalis SS, Labropoulou VT, Smirlaki G, Noulas A, Karamanos NK, et al. Serglycin: At the Crossroad of Inflammation and Malignancy. *Front Oncol* [Internet]. 2014;3(January):1–12. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2013.00327/abstract>
14. Scuruchi M, Ascola AD, Avenoso A, G GM, S SC, Campo GM. Contributed equally to this work. *Arch Biochem Biophys*. 2019;
15. Reine TM, Vuong TT, Rutkovskiy A, Meen AJ, Vaage J. Serglycin in Quiescent and Proliferating Primary Endothelial Cells. 2015;1–28.
16. Imoto-Tsubakimoto H, Takahashi T, Ueyama T, Ogata T, Adachi A, Nakanishi N, et al. Serglycin is a novel adipocytokine highly expressed in epicardial adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 2013;432(1):105–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2013.01.078>
17. Kundi H, Gök M, Topcuoglu C, Ornek E. Związek stężenia serglycyny z izolowanym tętniakowym poszerzeniem tętnic wieńcowych. *Kardiologia Polska* [Internet]. 2017;75(10):990–6. Available from: <https://ojs.kardiologiapolska.pl/kp/article/view/11101>
18. Bolayir HA, Kivrak T, Gunes H, Bolayir A, Karaca I. The association between serum serglycin level and coronary artery disease severity in patients with stable angina pectoris. *Kardiologia Pol*. 2018;76(4):783-96.



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

Tendências Recentes de Mortalidade Cardiovascular nas Regiões de Saúde do Estado do Rio de Janeiro e Capital

Recent Trends in Cardiovascular Mortality in Rio de Janeiro State Health Regions and Capital

Maria Luiza Garcia Rosa,¹ Claudio Tinoco Mesquita,² Lucas Zanetti de Albuquerque,¹ Willian Douglas de Souza Silva,³ Vinicius de Padua Vieira Alves,¹ Roger Freitas Ramirez Jordan,¹ Ricardo Cardoso de Matos,¹ Ana Luisa Guedes de França e Silva,¹ Erito Marques de Souza Filho^{3,4}

Universidade Federal Fluminense - Departamento de Epidemiologia e Bioestatística,¹ Niterói, RJ - Brasil

Universidade Federal Fluminense Faculdade de Medicina - Departamento de Radiologia,² Niterói, RJ - Brasil

Universidade Federal Fluminense - Departamento de Medicina Clínica,³ Niterói, RJ - Brasil

Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro - Departamento de Tecnologias e Linguagens,⁴ Nova Iguaçu, RJ - Brasil

Resumo

Fundamento: A mortalidade por doenças cardiovasculares (DCV) vem mostrando tendência à estabilização em alguns países, incluindo o Brasil e o estado do Rio de Janeiro, após décadas de queda. Não encontramos análises detalhadas dessa tendência para o estado do Rio de Janeiro.

Objetivo: Analisar as tendências da mortalidade prematura e tardia por doenças do aparelho circulatório (DAC), doença isquêmica do coração (DIC) e doença cerebrovascular (DCBV) por sexo nas regiões de saúde do estado do Rio de Janeiro e capital (1996-2016).

Métodos: Dados de óbitos e população foram obtidos no DATASUS/MS. Taxas foram compensadas por códigos mal definidos, corrigidos pelos códigos cardiovasculares mal definidos e ajustadas por sexo e idade pelo método direto. O Joinpoint Trend Analysis Software foi empregado para calcular a variação percentual anual (APC) e variação percentual anual média (AAPC). Foram consideradas para o estudo APC e AAPC significativamente diferentes de zero, calculadas por um teste de student com significância de 5%.

Resultados: A mortalidade por DIC estabilizou ou até aumentou em pelo menos 50% das localidades analisadas (EAPC ≥ 0). Nas regiões Norte e Noroeste, nenhuma mudança foi observada. Para DCBV, apenas uma região apresentou estabilidade na mortalidade (EAPC próximo a 0). Para as outras regiões, a taxa continuou a diminuir (APC < 0) até 2016.

Conclusão: Esses resultados observados no Rio de Janeiro devem se repetir em várias regiões brasileiras e apontam para a necessidade de uma resposta na abordagem dos comportamentos no estilo de vida. Os médicos da atenção primária devem estar familiarizados com a tendência desfavorável da doença isquêmica do coração entre os adultos mais jovens e rastrear ativamente os fatores de risco para DCV, com atenção especial às mulheres. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(4):763-771)

Palavras-chave: Doenças Cardiovasculares/prevenção e controle; Doenças Cerebrovasculares/ prevenção e controle; Prevenção de Doenças; Redução; Fatores de Risco; Estilo de Vida; Epidemiologia.

Abstract

Background: Cardiovascular disease (CVD) mortality, after several decades of decrease, has shown a tendency towards the stabilization in some countries, including Brazil and Rio de Janeiro state. This new tendency was not further analyzed by gender, age group and region of the Rio de Janeiro state.

Objective: To analyze the trends of premature and late mortality from CVD, ischemic heart disease (IHD) and cerebrovascular disease (CBVD) by gender in the city of Rio de Janeiro (capital) and the health regions of Rio de Janeiro state (from 1996 to 2016).

Methods: Data on deaths and the population were obtained from DATASUS/MS. The rates were compensated by ill-defined codes, corrected by Ill-Defined Cardiovascular codes and gender and age-adjusted by the direct method (reference population – population of the state of Rio de Janeiro - 2000 census). The Joinpoint Trend Analysis Software was employed.

Correspondência: Roger Freitas Ramirez Jordan •

Universidade Federal Fluminense - Epidemiologia e Bioestatística - Rua Buarque de Macedo. CEP 24033-900, Rio de Janeiro, RJ - Brasil

E-mail: rogerjordan6001@gmail.com

Artigo recebido em 25/10/2019, revisado em 14/02/2020, aceito em 16/03/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190742>

Results: IHD mortality stabilized or even increased for at least 50% of the analyzed areas ($EAPC \geq 0$). No change was observed in the “North” and “Northwest” regions For CBVD, just one region showed stability regarding mortality ($EAPC$ close to 0). For the other regions, the rate continued to decrease ($APC < 0$) until 2016.

Conclusion: These results observed in Rio de Janeiro are possibly appropriate to various Brazilian regions and demonstrate that a serious public health response is needed to address lifestyle behaviors. Primary care physicians should also be familiar with the unfavorable tendency in coronary heart disease among younger adults in recent years and actively screen for risk factors for cardiovascular disease, paying special attention to women. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(4):763-771)

Keywords: Cardiovascular Diseases/prevention and control; Cerebrovascular Diseases/prevention and control; Disease Prevention; Risk Factors; Life Style; Epidemiology.

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

Introdução

As doenças cardiovasculares (DCV) são uma das principais causas de morte prematura e incapacidade crônica no mundo e um grande obstáculo ao desenvolvimento humano sustentável, com um número estimado de 422,7 milhões de casos em todo o mundo em 2015, sendo 424.058 destes no Brasil. Em 2011, as Nações Unidas reconheceram formalmente doenças não transmissíveis, incluindo DCV, como uma grande preocupação para a saúde global.

As mudanças sociodemográficas nos últimos 25 anos foram associadas a declínios drásticos nas taxas de mortalidade padronizadas por idade por DCV em regiões com alto índice sociodemográfico, mas apenas uma diminuição gradual no resto do mundo, apesar dos avanços expressivos na capacidade técnica de prevenção e tratamento de DCV.¹⁻⁴ Os dados do Global Burden of Disease (GBD) de 2015 mostraram redução da mortalidade por DCV padronizada por idade no Brasil e no estado Rio de Janeiro entre 1990 e 2015.¹⁻⁴

Na última década, estudos internacionais têm demonstrado uma tendência à estabilização dessas taxas.⁵⁻⁷ A mesma tendência foi observada em alguns estados brasileiros, incluindo o Rio de Janeiro.^{4,8} No entanto, a estabilização dessa taxa de mortalidade não foi analisada por gênero, faixa etária ou regiões do estado, e essa desaceleração no declínio na mortalidade por DCV apresenta um novo desafio para as políticas de saúde em diferentes níveis de cobertura. O objetivo desse estudo é analisar as tendências da mortalidade prematura e tardia de doenças do aparelho circulatório (DAC), doenças isquêmicas do coração (DIC) e doenças cerebrovasculares (DCBV) por sexo na cidade e regiões de saúde do estado do Rio de Janeiro, entre 1996 e 2016, visando avaliar se houve mudanças recentes no padrão de declínio da mortalidade.

Métodos

Obtivemos dados de mortalidade e população para todos os indivíduos ≥ 20 anos de idade das regiões de saúde e da capital do estado do Rio de Janeiro entre 1996 e 2016 no website do DATASUS/MS.⁸ De acordo com definição do Ministério da Saúde, uma região de saúde consiste em um espaço geográfico contínuo constituído por agrupamentos de municípios limítrofes, delimitado a partir de identidades culturais, econômicas e sociais e de redes de comunicação e infraestrutura de transportes compartilhados, com a finalidade de integrar a organização, o planejamento e a execução de ações de serviços de saúde.⁹

A mortalidade foi categorizada em prematura (30 a 69 anos) e tardia (70 anos ou mais) e foi analisada por sexo e causa para a capital e regiões de saúde do estado do Rio de Janeiro.¹⁰ Consideramos os códigos listados no capítulo IX da CID-10 para DAC e, especificamente, os códigos I20-I25 para DIC e I60-I69 para DCBV da CID-10. As taxas de mortalidade bruta e ajustada por sexo e idade (pelo método direto) foram calculadas por 100.000 habitantes, para cada localidade. Atribuímos as mortes por causas mal definidas – códigos do CID-10 RR00-RR99 – às frações observadas nas mortes definidas por DAC, DIC e DCBV (mortes compensadas). Os códigos cardiovasculares mal definidos – I46, I47, I48, I49, I50, I51 e I70 – foram atribuídos à causa DIC, por sexo e categoria de idade.¹¹ Após essas correções, foram estimadas as taxas de mortalidade prematura e tardia ajustadas ao sexo e idade, sempre para cada causa, sexo e localidade. A população de referência foi a população do estado do Rio de Janeiro (censo de 2000), estratificada em sete faixas etárias (20 a 29 anos; 30 a 39 anos; 40 a 49 anos, 50 a 59 anos; 60 a 69 anos; 70 a 79 anos e 80 anos ou mais) para cada sexo. Essas taxas foram denominadas compensadas e ajustadas.

Análise Estatística

Para avaliar as tendências, foi empregado o Joinpoint Trend Analysis Software, versão 4.7.0.0.¹² O modelo de regressão do Joinpoint Poisson calcula a variação percentual anual (APC) a partir da taxa de mortalidade bruta e ajustada. Então, a variação percentual anual média (AAPC) é estimada como o peso médio das APC, em que os períodos são utilizados como peso. Posteriormente, é testado se as APC ou a AAPC são significativamente diferentes de zero por meio de um teste t de Student não pareado com significância de 5%. O número de *joinpoints* foi calculado pelo teste de permutação, utilizando as correções de Bonferroni, em que o nível alfa ajustado foi de 5%. O software supõe que o valor padrão do número mínimo de ponto de junção seja 0. Tal método é preferido para produzir resultados mais parcimoniosos.

Resultados

Em todo o período de 1996 a 2016, a taxa de mortalidade prematura e tardia ajustada à idade para adultos com idade ≥ 20 anos declinou aproximadamente à metade em todas as regiões do estado do Rio de Janeiro e capital, nos três grupos estudados (DCV, DIC e DCBV), para ambos os sexos quando a AAPC variou de 0,6% a 6,5%. Em geral, a mortalidade

Artigo Original

prematura para homens foi maior que para as mulheres para as três causas, o que não se repetiu para mortalidade tardia. Os coeficientes para mortalidade tardia foram pelo menos 10 vezes maiores que os da mortalidade prematura, tanto para homens e mulheres, quanto para as três causas (Tabela 1).

Analizamos as regiões do estado do Rio de Janeiro e a capital no período de 1996 a 2016. Para ambos os sexos, a mortalidade prematura por DIC estabilizou ou até reverteu a tendência em pelo menos 50% das localidades analisadas ($APC > 0$ ou $APC \geq 0$). O mesmo aconteceu com a mortalidade tardia por DIC para as mulheres. Essa mudança ocorreu em diferentes momentos entre 2003 e 2014. Na região metropolitana I, a DIC prematura e tardia para homens e mulheres aumentou a partir 2008 ou 2013. Nas regiões Norte e Noroeste, nenhuma mudança foi observada. Em outras regiões e na capital do Rio de Janeiro, houve mudança na tendência ($APC \geq 0$) para alguns grupos (Tabelas 2 e 3).

Para DCBV, apenas uma região (Serrana) apresentou estabilidade na mortalidade prematura ($APC \approx 0\%$). Para as demais regiões, tanto para mortalidade prematura quanto tardia, para homens e mulheres, a taxa continuou a diminuir ($APC < 0$) até 2016 (ver Tabelas 2 e 3).

Em todo o Capítulo IX (CID-10), DAC, observamos uma mudança na tendência da mortalidade prematura em quatro das dez regiões analisadas para homens (Rio de Janeiro capital, Centro-Sul, Médio Paraíba e Metropolitana 1) e em três regiões para mulheres (Médio Paraíba, Metropolitana 1 e Metropolitana 2). Quanto à mortalidade tardia, ocorreram mudanças na tendência da mortalidade em três regiões para mulheres (Rio de Janeiro capital, Metropolitana 1 e Metropolitana 2) e uma para homens (Metropolitana 1). Os anos em que essa mudança ocorreu variaram de 2001 a 2012. A região Metropolitana I apresentou o maior número de mudanças na tendência de mortalidade (ver Tabelas 2 e 3).

É importante ressaltar que, em nenhum dos casos em que houve aumento na mortalidade, essa mudança foi estatisticamente significativa.

Discussão

A presente análise teve como objetivo identificar mudanças na tendência de diminuição da mortalidade cardiovascular precoce e tardia nas regiões de saúde do estado do Rio de Janeiro e capital, entre 1996 e 2016, de acordo com o sexo.

Pelo menos 50% das localidades mostraram mudanças na mortalidade por DIC, estabilizando ou aumentando a taxa, principalmente para mortalidade prematura em homens e para ambas as mortalidades para mulheres. Para DAC, os resultados foram semelhantes. Esses resultados são particularmente desafiadores, pois a mortalidade prematura impõe um alto ônus social e confirma a evidência de que, no tocante às doenças isquêmicas do coração, as mulheres são subdiagnosticadas e subtratadas, levando ao aumento das complicações e da taxa de mortalidade.¹³

Em uma escala global, a taxa de mortalidade média por DAC ajustada para idade continuamente seguiu um padrão de redução nos anos 1990 e 2000, com o maior declínio entre 2000 e 2005. Isso contou principalmente na redução das

taxas de mortalidade por DIC e DCBV, essa última também apresentando a maior queda percentual nos coeficientes de mortalidade prematuro e tardio em todas as regiões de saúde do Rio de Janeiro e capital.¹⁴ Além disso, regiões de baixa e média renda ao redor do mundo apresentaram uma queda de 13% na taxa de mortalidade ajustada para idade atribuída à DAC, mas com um expressivo aumento de 66% no número total de mortes por essa causa entre 1990 e 2013.¹⁴ Apesar disso, esse aumento de mortes por DAC atribuídas ao crescimento e envelhecimento populacional foi compensado pela redução em taxas de mortalidade idade-específicas no Brasil, o que aponta para uma possível melhora na qualidade de saúde da população.¹⁵ No entanto, a distribuição global das DAC é complexa, influenciada por características nacionais e regionais, que resultam em importantes diferenças entre e dentro de regiões, tornando difícil realizar comparações.

Nos EUA, a taxa de declínio para todas as DCV desacelerou substancialmente após 2011.⁵ Argumenta-se que, em parte, o declínio se deve à crescente prevalência de obesidade e diabetes em proporções epidêmicas nos últimos anos, superando os benefícios das políticas de prevenção, os efeitos da prevenção primária e os avanços no tratamento de hipertensão, diabetes e dislipidemia.^{1,3,16} No Brasil, embora a cobertura do sistema nacional de vigilância de mortalidade tenha expandido e a qualidade dos certificados de óbito aumentado, com maior proporção de diagnósticos corretos,¹⁷ não se observa o mesmo para a avaliação da prevalência de fatores de risco. A única fonte de dados seriados sobre fatores de risco cardiovasculares no Brasil é o Vigitel, que cobre apenas capitais. Trata-se de uma pesquisa telefônica anual “nacional”, criticada por alguns por serem autorrelatados. A partir de dados coletados em 2006 a 2016, observamos, para a capital do Rio de Janeiro, aumento na hipertensão autorreferida e obesidade, mas diminuição no tabagismo.¹⁸

Outros estudos de revisão, como o realizado por Picon et al, estimam taxas de prevalência para hipertensão arterial no Brasil de 28,7% (95% intervalo de confiança, 26,2-31,4) para ambos os sexos em todas as regiões federativas.¹⁹ Um número considerável de outros estudos sobre a prevalência de fatores de risco cardiovasculares no Brasil pode ser encontrado na literatura, mas, em sua maioria, observam-se limitações metodológicas referentes à cobertura espacial e ausência de exames laboratoriais confirmatórios.²⁰

Nas regiões do Rio de Janeiro, foram observadas mudanças nas tendências de mortalidade por DIC e DAC, com estabilização ou até mesmo aumento das taxas entre 2004 e 2014. Descreve-se que as primeiras evidências de uma estabilização e sinais precoces de aumento entre jovens adultos nos EUA, embora sem significância estatística, foram publicadas pela primeira vez em 2007.²¹ Muitos fatores podem se relacionar com essa tendência regional observada no Rio de Janeiro, e dados que mostram melhora na qualidade de saúde e de vida tornam difícil compreender a razão para essa tendência de achatamento observada.²² A cobertura do sistema de saúde suplementar no estado do Rio de Janeiro em 2013 era de 33,5%, com aumento anual de 0,78% entre 2004 e 2013. Correlações lineares inversas com taxas de mortalidade por DAC e DCBV foram observadas, o que deve ser questionado pela possibilidade de outros fatores

Tabela 1 – Coeficientes ajustados de mortalidade prematura e tardia de doenças cardiovasculares (1996 a 2016) e suas respectivas mudanças percentuais anuais médias | Regiões de saúde do estado do Rio de Janeiro e capital

Regiões de saúde do estado do Rio de Janeiro	Mortalidade prematura											
	Homens						Mulheres					
	DIC	2016	AAPC	1996	2016	AAPC	DIC	2016	AAPC	1996	2016	AAPC
Cidade do Rio de Janeiro	139,24	90,57	-3,0*	82,39	33,76	-5,0*	68,00	43,46	-2,8*	59,31	25,33	-4,7*
Baía da Ilha Grande	147,07	62,91	-3,2*	105,65	31,04	-5,7*	62,72	34,61	-3,5*	69,98	44,44	-5,8*
Baixada litorânea	155,30	103,73	-1,3*	86,82	25,67	-5,0*	83,22	43,07	-3,3*	93,35	30,13	-5,8*
Centro-Sul	257,73	114,03	-3,5*	107,76	34,42	-5,3*	98,13	58,19	-3,2*	74,63	43,82	-4,8*
Médio-Paraíba	168,61	105,69	-1,9*	105,83	39,62	-5,2*	88,17	48,73	-3,2*	87,73	39,23	-5,0*
Metropolitana 1	168,86	114,95	-1,5*	124,97	46,78	-4,9*	117,10	61,11	-3,0*	129,88	43,76	-5,9*
Metropolitana 2	136,54	96,13	-1,2*	93,03	37,91	-5,1*	77,24	45,91	-2,0*	80,04	32,95	-5,0*
Noroeste	131,49	77,97	-3,1*	125,75	37,59	-5,6*	87,25	35,31	-4,0*	53,99	37,14	-4,1*
Norte	106,09	80,96	-1,7*	123,00	44,90	-5,1*	48,09	42,89	-2,2*	119,25	34,02	-6,0*
Serrana	152,97	87,69	-2,6*	105,30	40,81	-4,1*	89,91	45,62	-3,5*	90,44	28,63	-4,9*

Regiões de saúde do estado do Rio de Janeiro	Mortalidade tardia											
	Homens						Mulheres					
	DIC	2016	AAPC	1996	2016	AAPC	DIC	2016	AAPC	1996	2016	AAPC
Cidade do Rio de Janeiro	1923,61	1082,27	-3,3*	1049,73	521,16	-3,9*	1610,24	807,19	-3,3*	1517,42	733,19	-4,1*
Baía da Ilha Grande	2383,76	1131,36	-3,5*	2309,17	802,26	-6,5*	1940,82	881,83	-3,1*	889,86	322,97	-3,5*
Baixada litorânea	2002,98	1182,20	-2,3*	1667,89	627,68	-3,8*	2497,11	1302,14	-2,7*	742,25	331,48	-3,5*
Centro-Sul	2519,52	1084,25	-4,3*	1521,20	766,98	-3,3*	4040,84	1738,04	-4,1*	717,34	340,08	-4,5*
Médio-Paraíba	1806,91	1161,65	-2,9*	1541,60	645,67	-3,2*	2655,35	1139,76	-3,9*	676,70	309,13	-3,5*
Metropolitana 1	2120,96	1508,72	-2,1	1661,28	732,68	-4,2*	3147,12	1710,64	-2,9*	826,65	295,70	-4,7*
Metropolitana 2	1776,36	1257,04	-2,1*	1350,81	710,51	-4,2*	2565,82	1381,72	-2,7*	622,74	253,48	-4,3*
Noroeste	1743,15	971,07	-3,1*	1405,05	713,78	-3,9*	2390,88	1114,98	-3,6*	633,83	235,45	-5,0*
Norte	1585,85	832,78	-2,7*	1862,91	854,98	-4,4*	2245,17	902,24	-4,0*	821,34	313,52	-4,3*
Serrana	2163,82	1178,74	-3,2*	1241,50	761,31	-3,4*	2753,49	1448,35	-3,5*	685,99	352,46	-3,5*

AAPC: variação percentual anual; APC: variação percentual anual; DIC: doenças isquêmicas do coração; DCBV: doenças cerebrovasculares; DAC: doenças do aparelho circulatório; *p valor <0,05.

Tabela 2 – Mudança percentual anual (APC) na mortalidade cardiovascular prematura na cidade do Rio de Janeiro (capital) e regiões de saúde do estado do Rio de Janeiro (1996-2016)

Grupo de doenças	Região de saúde e capital	Mortalidade prematura			
		Homens		Mulheres	
		Período	APC	Período	APC
DIC	Cidade do Rio de Janeiro	1996-2003	-4,2*	1996-2000	-9,5*
		2003-2008	-0,8	2000-2016	-1,1*
		2008-2014	-3,4*		
		2014-2016	4,2		
	Baía da Ilha Grande			1996-2010	-7,7*
				2010-2016	7,2
	Baixada litorânea			1996-1998	-24,8*
				1998-2004	3,4
				2004-2008	-6,9
				2008-2016	-0,3
	Centro-Sul	1996-2007	-6,8*		
		2007-2016	0,2		
	Médio-Paraíba	1996-2010	-4,2*	1996-2010	-5,3*
		2010-2016	1,7	2010-2016	1,8
	Metropolitana 1	1996-2009	-3,7*	1996-2008	-5,5*
		2009-2016	2,0	2008-2016	0,8
	Metropolitana 2	1996-2009	-2,7*	1996-2009	-4,1*
		2009-2016	0,4	2009-2016	2,0
	Noroeste				
	Norte				
	Serrana				
DCBV	Cidade do Rio de Janeiro				
	Baía da Ilha Grande				
	Baixada litorânea	1996-2005	-2,3		
		2005-2016	-7,2*		
	Centro-Sul				
	Médio-Paraíba				
	Metropolitana 1	1996-2013	-5,5*		
		2013-2016	-1,8		
	Metropolitana 2				
	Noroeste				
	Norte				
	Serrana	1996-2009	-6,3*		
		2009-2016	-0		

Continuação

DAC	Cidade do Rio de Janeiro	1996-2003	-4,7*	1996-2000	-8,9*
		2003-2008	-1,2	2000-2016	-1,6*
		2008-2014	-5,1*		
		2014-2016	5,8		
	Baía da Ilha Grande				
	Baixada litorânea			1996-1998	-27,3*
				1998-2003	4,6
				2003-2016	-2,7*
	Centro-Sul	1996-2005	-7,5*		
		2005-2016	-0		
	Médio-Paraíba	1996-2012	-3,6*	1996-2010	-5,0*
		2012-2016	5,2	2010-2016	1,7
	Metropolitana 1	1996-2006	-3,0*	1996-2008	-3,7*
		2006-2016	0	2008-2016	0,5
	Metropolitana 2			1996-2007	-3,6*
				2007-2016	1,2
	Noroeste				
	Norte*				
	Serrana				
	Serrana				

APC: mudança percentual anual; DIC: doenças isquêmicas do coração; DCBV: doenças cerebrovasculares; DAC: doenças do aparelho circulatório; *p valor < 0,05. Linhas vazias: não foi observada mudança de tendência.

simultâneos – como o aumento no índice de desenvolvimento humano municipal em todas as unidades federativas entre 2000 e 2010 – também terem afetado essas taxas.²¹

Conforme discutido por Soares et al. em dois trabalhos diferentes, melhoras socioeconômicas precederam o declínio na mortalidade por DCV.^{23,24} A redução nas taxas de mortalidade, principalmente por DIC no estado do Rio de Janeiro nas últimas décadas, foi precedida por um aumento no índice de desenvolvimento humano (IDH).²³ Apenas poucos municípios do estado do Rio de Janeiro tiveram queda no IDH entre 1970 e 1991. Alguns deles estão localizados nas regiões norte e nordeste, onde a mortalidade por DIC está caindo continuamente. Essas observações permitem levantar a hipótese de que esses municípios estão se beneficiando das melhoras socioeconômicas que ocorreram anteriormente em regiões onde há uma inversão na tendência da mortalidade, chamando a atenção para a Metropolitana I.

Nos EUA, o declínio em toda a mortalidade por DCV desacelerou substancialmente, incluindo a DCBV, o que não ocorreu nas regiões de saúde e capital do Rio de Janeiro.² Isso pode ser explicado pelo atraso na implementação de medidas primárias de prevenção de acidente vascular encefálico (AVE) isquêmico (estatinas, ácido acetilsalicílico, terapia

antitrombótica) em comparação com países desenvolvidos. Em escala nacional, o achatamento do padrão das taxas de mortalidade por DAC observados nos anos recentes serve como sinal de alerta para a necessidade de monitoramento contínuo e a possibilidade da emergência de contratendências significativas G.² O sistema de saúde público, com programas como a estratégia de saúde da família e programa da farmácia popular, tem importância indubitável no controle da hipertensão e outros fatores de risco cardiovascular.^{25,26} Campanhas nacionais efetivas antitabaco, planos nacionais de prevenção e controle da obesidade e outras políticas com objetivo de monitorar e reduzir fatores de risco fizeram parte da história recente do desenvolvimento do sistema de saúde público brasileiro.²⁷⁻²⁹ É crucial entender os mecanismos que podem estar prejudicando sua eficiência.

Limitações

O presente estudo tem algumas limitações. Uma delas é a qualidade das declarações de óbito, que não é uniforme entre os municípios e tem variado ao longo do tempo, o que pode ter afetado as tendências observadas. A segunda limitação é a existência de municípios que compõem as regiões de saúde com pequenas populações, o que leva a grandes

Tabela 3 – Mudança percentual anual (APC) na mortalidade cardiovascular tardia na cidade do Rio de Janeiro (capital) e regiões de saúde do estado do Rio de Janeiro (1996-2016)

Mortalidade Tardia					
Grupo de doenças	Regiões de saúde e capital	Homens		Mulheres	
		Período	APC	Período	APC
DIC	Cidade do Rio de Janeiro			1996-2011	-5,4*
				2011-2016	3,3
	Baía da Ilha Grande				
	Baixada litorânea				
	Centro-Sul			1996-2010	-6,7*
				2010-2016	2,2
	Médio-Paraíba				
	Metropolitana 1	1996-2001	-7,8*	1996-2008	-6,0*
		2001-2013	-1,9*	2008-2016	1,9
		2013-2016	7,6		
	Metropolitana 2			1996-2010	-5,4*
				2010-2016	3,7
	Noroeste				
	Norte				
DCBV	Serrana			1996-2005	-3,1*
				2005-2009	-9,3
				2009-2016	-0,7
	Cidade do Rio de Janeiro	1996-2004	-1,8*		
		2004-2016	-5,2*		
	Baía da Ilha Grande	1996-1998	-43,4*		
		1998-2016	-1,1		
	Baixada litorânea				
	Centro-Sul				
	Médio-Paraíba				
	Metropolitana 1				
	Metropolitana 2				
	Noroeste				
	Norte				
DAC	Serrana				
	Cidade do Rio de Janeiro			1996-2012	-5,1*
				2012-2016	2,9
	Baía da Ilha Grande				
	Baixada litorânea				
	Centro-Sul				
	Médio-Paraíba				
	Metropolitana 1	1996-2001	-6,2*	1996-2001	-7,8*
		2001-2016	0,1	2001-2016	-0,5
	Metropolitana 2			1996-2006	-2,2*
				2006-2009	-10,4
				2009-2016	6,3*
	Noroeste			1996-2012	-1,2
				2012-2016	-11,2*
	Norte				
	Serrana				
	Serrana				

APC: mudança percentual anual; DIC: doenças isquêmicas do coração; DCBV: doenças cerebrovasculares; DAC: doenças do aparelho circulatório; *p valor< 0,05. Linhas vazias: não foi observada mudança de tendência.

oscilações na ocorrência de eventos pouco frequentes, como a morte. A terceira limitação é a ausência de informações sobre a prevalência dos fatores de risco cardiovascular para as localidades analisadas.

Conclusão

As tendências adversas de mortalidade por DIC e DAC em homens adultos jovens e mulheres nas duas faixas etárias foram observadas em 50% das regiões de saúde no estado do Rio de Janeiro. Esses resultados observados no Rio de Janeiro devem se repetir em várias regiões brasileiras, e apontam para a necessidade de uma resposta na abordagem dos comportamentos no estilo de vida. Os médicos da atenção primária devem estar familiarizados com a tendência desfavorável da doença isquêmica do coração entre os adultos mais jovens e rastrear ativamente os fatores de risco para DCV, com atenção especial às mulheres.

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa: Rosa MLG, Mesquita CT, Albuquerque LZ, Silva WDS, Alves VPV, Matos RC, Souza Filho EM; Obtenção de dados, Análise estatística, Redação do manuscrito: Rosa MLG, Mesquita CT, Albuquerque LZ, Silva WDS, Alves VPV, Jordan RFR, Matos

RC, Silva ALGF, Souza Filho EM; Análise e interpretação dos dados: Rosa MLG, Mesquita CT, Albuquerque LZ, Matos RC, Souza Filho EM; Obtenção de financiamento: Albuquerque LZ; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Rosa MLG, Mesquita CT, Albuquerque LZ, Silva WDS, Alves VPV, Jordan RFR, Souza Filho EM.

Potencial Conflito de Interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não contou com fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

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

Aprovação Ética e Consentimento Informado

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

Referências

1. Sidney S, Quesenberry CP Jr, Jaffe MG, Sorel M, Huynh M, Kusbi L, et al. Recent trends in cardiovascular mortality in the United States and public health goals. *JAMA Cardiol.* 2016;1(5):594-9.
2. Nowbar AN, Gitto M, Howard JP, Francis DP, Lamee RA. Mortality from ischemic heart disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2019;12(6):e005375.
3. O'Flaherty M, Allender S, Taylor R, Stevenson C, Peeters A, Capewell S. The decline in coronary heart disease mortality is slowing in young adults (Australia 1976–2006): a time trend analysis. *Int J Cardiol.* 2012;158(2):193-8.
4. Brant LCC, Nascimento BR, Passos VMA, Duncan BB, Bensenor IJM, Malta DC, et al. Variations and particularities in cardiovascular disease mortality in Brazil and Brazilian states in 1990 and 2015: estimates from the Global Burden of Disease. *Rev Bras Epidemiol.* 2017;20(Suppl 1):116-28.
5. Roth GA, Johnson C, Abajobir A, Abd-Allah F, Abera SF, Abyu G, et al. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(11):1-25.
6. Lotufo PA. The pace of reduction of cardiovascular mortality in Brazil (1990 to 2017) is slowing down. *Sao Paulo Med J.* 2019;137(1):3-5.
7. Brant LCC, Nascimento BR, Passos VMA, Duncan BB, Bensenor IJM, Malta D, et al. Variations and particularities in cardiovascular disease mortality in Brazil and Brazilian states in 1990 and 2015: estimates from the Global Burden of Disease. *Rev Bras Epidemiol.* 2017;20(Suppl 1):116-28.
8. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. Informações de Saúde. Estatísticas Vitais. [Acesso em agosto de 2019]. Disponível em: <http://datasus.saude.gov.br/>
9. Brasil. Ministério da Saúde Comissão Intergestores Tripartite. Resolução nº 1, de 29 de setembro de 2011. [Acesso em 14/02/2020]. Na rede mundial de computadores: Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cit/2011/res0001_29_09_2011.html.
10. World Health Organization. (WHO). WHO Global NCD Action Plan 2013-2020 [Internet]. Geneva: World Health Organization, 2013 [acessado em 12 out. 2019]. Disponível em: https://www.who.int/nmh/events/ncd_action_plan/en/.
11. Soares DA, Gonçalves MJ. Mortalidade cardiovascular e impacto de técnicas corretivas de subnotificações e óbitos mal definidos. *Rev Panam Salud Publica.* 2012;32(3):199-206.
12. National Institute of Health. National Cancer Institute. Joinpoint Trend Analysis Software. [Citado em 12 out 2019]. Disponível em: <https://surveillance.cancer.gov/joinpoint/>
13. Rosen SE, Henry S, Bond R, Pearte T, Mieres JH. Sex-specific disparities in risk factors for coronary heart disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2015; 17(8):49.
14. Roth GA, Huffman MD, Moran AE, Feigin V, Mensah GA, Naghavi M, et al. Global and regional patterns in cardiovascular mortality from 1990 to 2013. *Circulation.* 2015;132(17):1667-78.
15. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G, Feigin VL, et al. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med.* 2015; 372(14):1333-41.
16. Wilmot KA, O'Flaherty M, Capewell S, Ford ES, Vaccarino V. Coronary heart disease mortality declines in the United States from 1979 through 2011: evidence for stagnation in young adults, especially women. *Circulation.* 2015; 132:997-1002.
17. França EB, Passos VMA, Malta DC, Abreu D, Vasconcelos AM, Carneiro M, et al. Cause-specific mortality for 249 causes in Brazil and states during 1990-2015: a systematic analysis for the global burden of disease study 2015. *Popul Health Metr.* 2017;15(1):39.
18. Vigil Brasil 2016: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2016. Brasília, 2017.

19. Picon RV, Fuchs FD, Moreira LB, Riegel G, Fuchs SC. Trends in prevalence of hypertension in Brazil: a systematic review with meta-analysis. *PLoS One*. 2012; 7(10):e48255.
20. Ribeiro AL, Duncan BB, Brant LC, Lotufo P, Barreto SM. Cardiovascular health in Brazil: trends and perspectives. *Circulation*. 2016; 133(4):422-33.
21. Ford ES, Capewell S. Coronary heart disease mortality among young adults in the U.S. from 1980 through 2002: concealed leveling of mortality rates. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(22):2128-32.
22. Lotufo PA. The pace of reduction of cardiovascular mortality in Brazil (1990 to 2017) is slowing down. *São Paulo Med J*. 2019;137(1):3-5.
23. Villela PB, Klein CH, de Oliveira GMM. Socioeconomic factors and mortality due to cerebrovascular and hypertensive disease in Brazil. *Rev Port Cardiol*. 2019; 38(3):205-12.
24. Soares GP, Klein CH, Silva NA Progression of mortality due to diseases of the circulatory system and human development index in Rio de Janeiro Municipalities. *Arq Bras Cardiol*. 2016 Oct; 107(4):314-22.
25. Soares GP, Brum JD, Oliveira GM, Oliveira GMM, Klein CH, Silva NAS. All-cause and cardiovascular diseases mortality in three Brazilian states, 1980 to 2006. *Rev Panam Salud Publica*. 2010; 28(4):258-66.
26. Ceccon RF, Borges DO, Paes LG, Klafke JZ, Viegani PRN. Mortality due to circulatory disorders and the evolution of family health in Brazil: an ecological study. *Cien Saude Colet*. 2013;18(5):1411-6.
27. Santos-Pinto Cdu B, Costa Ndo R, Osorio-de-Castro CG. The "Farmácia Popular do Brasil" Program and aspects of public provision of medicines in Brazil. *Cien Saude Colet*. 2011;16(6):2963-73.
28. Levy D, de Almeida LM, Szklo A. The Brazil SimSmoke policy simulation model: the effect of strong tobacco control policies on smoking prevalence and smoking-attributable deaths in a middle income nation. *PLoS Med*. 2012; 9(11):e1001336.
29. Jaime PC, da Silva AC, Gentil PC, Claro RM, Monteiro CA. Brazilian obesity prevention and control initiatives. *Obes Rev*. 2013;14(Suppl 2):88-95.
30. Paim J, Travassos C, Almeida C, Macinko BL. The Brazilian health system: history, advances, and challenges. *Lancet*. 2011;377(9779):1778-97.



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

Taxa Atual de Mortalidade por Doenças Cardiovasculares no Estado do Rio de Janeiro: Mais do que Apenas um Sonho no Rio

Current Cardiovascular Disease Death Rate in Rio de Janeiro State: More than Only a Dream in Rio

Antonio de Padua Mansur¹ 

Instituto do Coração (InCor), Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, SP - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Tendências Recentes de Mortalidade Cardiovascular nas Regiões de Saúde do Estado do Rio de Janeiro e Capital

As doenças cardiovasculares (DCV) são as principais causas de morte em mulheres e homens no Brasil. Desde 1980, houve uma redução significativa da mortalidade por essas doenças. De 1980 a 2012, a menor redução foi de 31% para doenças isquêmicas do coração (DIC) em homens, e a maior redução foi de 54% para doenças cerebrovasculares (DCBV) em mulheres.¹ Apesar de uma redução importante da mortalidade por DIC, a redução da mortalidade por DCBV foi a que mais contribuiu para a redução total da mortalidade por DCV. No entanto, análises comparativas dos períodos de 1980 a 2006 com os de 2007 a 2012 mostraram maior redução percentual da mortalidade por DCV, DIC e DCBV no período de 1980 a 2006. No período de 2007 a 2012, houve redução significativa, porém menos intensa, da mortalidade por DCV e DCBV quando comparada ao período anterior, enquanto a mortalidade por DIC permaneceu inalterada em mulheres e homens. O mesmo fenômeno foi observado nos EUA e em alguns países da Europa neste período, e essa tendência desfavorável tem sido associada ao aumento da incidência de obesidade e diabetes mellitus e ao controle inadequado dos fatores de risco.²⁻⁴ O controle dos principais fatores de risco para DCV reduz a mortalidade por DCV em pelo menos 50%, e o que se destaca neste processo é a prevenção primária por meio do controle dos principais fatores de risco, a saber, hipertensão, tabagismo, diabetes e dislipidemia.^{5,6}

A hipertensão é o principal fator de risco na gênese da DCBV, enquanto os demais fatores de risco também participam da gênese da DIC, o que leva a maior dificuldade na prevenção da DIC, justificando a tendência desfavorável da DIC em relação à DCBV. Atualmente, o nível socioeconômico (renda familiar, emprego, educação e fatores ambientais) também é considerado um fator de risco independente para DCV que é equivalente aos fatores de risco tradicionais.⁷ A influência do nível socioeconômico é um dos principais fatores responsáveis pela maior mortalidade por DCV nas populações menos favorecidas.

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares/mortalidade; Isquemia Miocárdica; Fatores de Risco; Hipertensão; Obesidade; Dislipidemia; Diabetes Mellitus; Fatores Socioeconômicos; Educação.

Correspondência: Antonio de Padua Mansur •

Universidade de São Paulo Instituto do Coração – Av. Dr. Enéas C. Aguiar, 44.
CEP 05403-000, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: apmansur@yahoo.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210203>

Um estudo recente mostrou uma redução acentuada da mortalidade por DIC e DCBV nas regiões mais desenvolvidas do Brasil (Sudeste e Sul), o que não foi observado nas demais regiões do país.⁸ Apesar disso, mesmo as regiões Sudeste e Sul apresentam microrregiões bastante heterogêneas do ponto de vista socioeconômico e dados bastante heterogêneos de mortalidade por DCV. Um estudo de Rosa et al. mostrou essa heterogeneidade na mortalidade por DCV em regiões de saúde do estado do Rio de Janeiro, incluindo a capital.⁹ As regiões de saúde foram definidas como “espaço geográfico contínuo constituído por grupos de municípios limítrofes, delimitados com base em identidades culturais; redes econômicas, sociais e de comunicação; e infraestrutura de transporte compartilhada”. Relataram, em pelo menos 50% das regiões, tendências desfavoráveis na mortalidade prematura (30 a 69 anos) e tardia (≥ 70 anos) por DCV em períodos específicos de 1996 a 2016. Em geral, os coeficientes de mortalidade ajustados para DCV, DIC e DCBV tiveram redução significativa, para todas as regiões, em mulheres e em homens, quando foram usados zero pontos de junção no Programa de Regressão Joinpoint¹⁰ (Tabela 1). Porém, quando utilizaram um ou mais pontos de junção, ou seja, dividiram a reta de regressão total que correspondia a todo o período de 1996 a 2016 em dois ou mais períodos, encontraram períodos específicos onde mortalidade prematura e tardia por DIC e DCBV aumentaram ou permaneceram estáveis. Quase todos esses períodos específicos foram dos últimos anos analisados, do período de 1996 a 2016. A análise desses períodos específicos mostrou que praticamente todas as regiões de saúde tiveram resultados desfavoráveis na mortalidade por DCV, DIC e DCBV, com as seguintes exceções: mortalidade prematura por DCV em mulheres na cidade de Rio de Janeiro, todas as mortes por DCV em homens na Baixada Litorânea, DIC em mulheres na cidade de Rio de Janeiro e na Baixada Litorânea e mortalidade tardia por DIC nas regiões Metropolitana 2 e Noroeste. Nas demais regiões, de acordo com os dados disponíveis na Tabela 2, foram observadas tendências desfavoráveis na mortalidade por DCV em praticamente todo o estado de Rio de Janeiro. Os autores não avaliaram as causas destes resultados desfavoráveis; sugeriram a influência de aspectos socioeconômicos e o controle inadequado dos fatores de risco, o que provavelmente deve ter ocorrido. No entanto, faltaram alguns dados sobre a mortalidade por DCV em algumas regiões de saúde, particularmente em relação à DCBV em mulheres.

Em suma, as melhorias das condições socioeconômicas e a intensificação dos programas de prevenção primária para as DCV são essenciais para reverter essas tendências tardias da mortalidade por DCV no estado do Rio de Janeiro.

Referências

1. Mansur AP, Favarato D. Trends in Mortality Rate from Cardiovascular Disease in Brazil, 1980-2012. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107(1):20-5.
2. 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. Erratum in: *Circulation.* 2015;131(24):e535.
3. Wilmot KA, O'Flaherty M, Capewell S, Ford ES, Vaccarino V. Coronary heart disease mortality declines in the United States from 1979 through 2011: evidence for stagnation in young adults, especially women. *Circulation.* 2015;132(11):997-1002.
4. Jardim TV, Sousa AL, Povoá TI, Barroso WK, Chinem B, Jardim L, Bernardes R, Coca A, Jardim PC. The natural history of cardiovascular risk factors in health professionals: 20-year follow-up. *BMC Public Health.* 2015;15:1111.
5. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, Giles WH, Capewell S. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med.* 2007;356(23):2388-98.
6. Mansur AP. Prevenção primária das doenças cardiovasculares. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo; 2019. 288p.
7. Schultz WM et al. Socioeconomic status and cardiovascular outcomes. Challenges and interventions. *Circulation* 2018;137:2166.
8. Mansur AP, 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.
9. Rosa MLC, Mesquita CT, Albuquerque LZ, et al. Recent Trends in Cardiovascular Mortality in Rio de Janeiro State Health Regions and Capital. *Arq Bras Cardiol.* 2021; 116(4):763-771.
10. National Cancer Institute Division of Cancer Control and Population Sciences. Joinpoint regression program, version 4.7.0.0. [Cited in February 26, 2019] Available from: <https://surveillance.cancer.gov/joinpoint/>.



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

Fatores de Risco Cardiovascular em Cardiologistas Especialistas pela Sociedade Brasileira de Cardiologia

Cardiovascular Risk Factors in Cardiologists Specialists from the Brazilian Society of Cardiology

Maria Emília Figueiredo Teixeira,^{1,2} Priscila Valverde de O. Vitorino,³ Celso Amodeo,⁴ Tânia Martinez,⁵ Andréa Araujo Brandão,⁶ Eduardo Costa Duarte Barbosa,⁷ Audes Diógenes Magalhães Feitosa,⁸ Paulo Cesar B. Veiga Jardim,⁹ Ana Luiza Lima Souza,^{1,2} Weimar Kunz Sebba Barroso,^{1,2}

Universidade Federal de Goiás - Liga de Hipertensão Arterial,¹ Goiânia, GO - Brasil

Universidade Federal de Goiás - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde,² Goiânia, GO - Brasil

Pontifícia Universidade Católica de Goiás - Escola de Ciências Sociais e da Saúde,³ Goiânia, Goiás - Brasil

Escola paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp EPM),⁴ São Paulo, SP - Brasil

Hospital do Coração (HCor) - Lipids,⁵ São Paulo, SP - Brasil

Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) - Cardiologia,⁶ Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Instituto de Cardiologia - Laboratório de Investigação Clínica (LIC),⁷ Porto Alegre, RS - Brasil

Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami - Universidade Federal de Pernambuco - Clínica Médica,⁸ Recife, PE - Brasil

Universidade Federal de Goiás - Cardiologia,⁹ Goiânia, GO - Brasil

Resumo

Fundamento: Principal causa de morte em todo o mundo, as doenças cardiovasculares (DCV) e sua prevalência nos médicos cardiologistas são pouco conhecidas.

Objetivos: Descrever os hábitos de vida e os fatores de risco cardiovascular e verificar a prevalência de diagnóstico, conhecimento e controle dos fatores de risco cardiovasculares (FRCV) de médicos cardiologistas associados e especialistas pela Sociedade Brasileira de Cardiologia.

Métodos: Estudo multicêntrico nacional transversal que avaliou cardiologistas brasileiros por meio de questionário sobre hábitos de vida, doenças preexistentes, medicações em uso, medidas antropométricas, pressão arterial e dosagens de glicose e lipídeos sanguíneos.

Resultados: Foram avaliados 555 cardiologistas, 67,9% do sexo masculino, média de idade de 47,2±11,7 anos. A maioria era não tabagista (88,7%), fisicamente ativa (77,1%), consumia bebida alcoólica (78,2%), com circunferência abdominal normal (51,7%) e excesso de peso (56,1%). As prevalências de hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM) e dislipidemia (DLP) foram de 32,4%, 5,9% e 49,7%, respectivamente e, destes, apenas 57,2%, 45,5% e 49,6% sabiam ter as doenças.

Conclusões: Os cardiologistas brasileiros participantes do estudo apresentaram prevalências significativas de HAS, DM e DLP, mas apenas a metade dos participantes sabia ser portador dessas condições e, entre eles, as taxas de controle eram baixas para HAS e DLP, apesar de os cardiologistas serem profissionais detentores de conhecimento diferenciado sobre esses FRCV. Os achados representam um alerta para a abordagem dos FRCV em cardiologistas brasileiros e estimulam a realização de estudos futuros. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(4):774-781)

Palavras-chave: Doenças Cardiovasculares; Cardiologistas; Fatores de Risco; Antropometria; Hipertensão; Dislipidemias; Diabetes Mellitus; Estilo de Vida.

Abstract

Background: A major cause of death worldwide, cardiovascular diseases and their prevalence in cardiologists are little known.

Objectives: To describe life habits and cardiovascular risk factors (CVRF) and to investigate the prevalence of diagnosis, awareness, and control of these CVRF among cardiologists members affiliated to and specialists from the Brazilian Society of Cardiology.

Correspondência: Weimar Kunz Sebba Barroso •

Universidade Federal de Goiás - Liga de Hipertensão Arterial - Av. Universitária Hospital das Clínicas. CEP 74605-220, Goiânia, GO - Brasil

E-mail: sebbabarroso@gmail.com

Artigo recebido em 20/02/2020, revisado em 28/08/2020, aceito em 09/09/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200125>

Artigo Original

Methods: National multicenter cross-sectional study to assess Brazilian cardiologists using a questionnaire on life habits, preexisting diseases, current medications, anthropometric measurements, blood pressure, and levels of glucose and lipids.

Results: A total of 555 cardiologists were evaluated, of which 67.9% were male, with a mean age of 47.2 ± 11.7 years. Most were non-smoker (88.7%) and physically active (77.1%), consumed alcohol (78.2%), had normal weight circumference (51.7%), and were overweight (56.1%). The prevalence of systemic arterial hypertension (SAH), diabetes mellitus (DM), and dyslipidemia (DLP) were 32.4%, 5.9%, and 49.7%, respectively, of which only 57.2%, 45.5%, and 49.6%, respectively, were aware of the diseases.

Conclusions: The Brazilian cardiologists participating in the study had a high prevalence of SAH, DM and DLP, but only a half of participants were aware of these conditions and, among these, the rates of controlled disease were low for SAH and DLP, although cardiologists are professionals with great knowledge about these CVRF. These findings represent a warning sign for the approach of CVRF in Brazilian cardiologists and encourage the conduction of future studies. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(4):774-781)

Keywords: Cardiovascular Diseases; Cardiologists; Risk Factors; Anthropometry; Hypertension; Dyslipidemias; Diabetes Mellitus; Life Style.

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

Introdução

Dentre os fatores de risco cardiovascular (FRCV), aqueles com maior impacto no aumento das taxas de morbidade e mortalidade são hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM) dislipidemia (DLP) e tabagismo.¹ Além disso, os hábitos de vida desfavoráveis levam ao excesso de peso e, juntos, interferem de maneira significativa na prevalência desses fatores,² com consequente aumento da incidência de desfechos cardiovasculares, tais como morte súbita, acidente vascular encefálico (AVE), infarto agudo do miocárdio (IAM), insuficiência cardíaca, doença arterial periférica e doença renal crônica.³⁻⁵

Os profissionais de saúde, incluindo a classe médica, especialmente o cardiologista, assumem papel fundamental como responsáveis por diagnosticar e tratar doenças cardiovasculares.⁶ Além disso, o cardiologista brasileiro é visto, com frequência, como o responsável pelos cuidados com a saúde global do paciente adulto.⁷ Portanto, é de se esperar que, além de cuidar, os cardiologistas também sirvam de modelo a ser seguido e, principalmente, que assumam uma postura pessoal de hábitos de vida saudáveis.⁸

Poucos são os estudos que avaliaram o risco cardiovascular e os hábitos de vida de cardiologistas brasileiros;⁹ portanto, foram objetivos deste estudo: (1) verificar hábitos de vida e FRCV e (2) identificar as prevalências de diagnóstico, conhecimento e controle de HAS, DM e DLP em médicos cardiologistas associados e especialistas pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC).

Métodos

Tipo de estudo, população, amostra e critérios de inclusão

Estudo multicêntrico nacional transversal descritivo.

Em 2017, o Brasil possuía 451.777 médicos, com aproximadamente 25.000 (5,5%) cardiologistas;¹⁰ destes, 11.495 tinham o título de especialista em Cardiologia (TEC).¹¹ A população de referência foi constituída por 14.201 médicos cardiologistas sócios da SBC em 2017, distribuídos em todo o território nacional, com sociedades estaduais em 24 unidades federativas. Optou-se por realizar a pesquisa com cardiologistas portadores do TEC/

SBC para uniformização da amostra em relação ao nível de conhecimento científico.

A amostra foi de conveniência, tendo sido incluídos no estudo 555 médicos com o TEC/SBC e membros ativos da SBC, o que representa 4,8% da população de referência.

Locais de realização e coordenação do estudo

Todos os 24 representantes regionais da SBC/Diretoria de Prevenção em Saúde Cardiovascular (FUNCOR) foram convidados a integrar o grupo de pesquisadores deste projeto. Desses, 15 aceitaram o convite e, juntamente com outros três centros convidados [Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC), Liga de Hipertensão Arterial da Universidade Federal de Goiás (LHA/UFG) e Unidade de Hipertensão da Universidade Estadual do Rio de Janeiro], totalizaram 18 centros de pesquisa que efetivamente integraram o grupo de investigadores e coinvestigadores que coletaram dados no período de maio até outubro de 2017.

A coleta de dados foi feita nos seguintes estados: Bahia, Distrito Federal, Goiás, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Minas Gerais, Pará, Paraíba, Paraná, Pernambuco, Rio de Janeiro, Rio Grande do Norte, Rio Grande do Sul, Rondônia, São Paulo e Tocantins.

Todo o trabalho foi coordenado pela Diretoria da SBC/FUNCOR, juntamente com as instituições universitárias IDPC e LHA/UFG.

Procedimentos do estudo

Foram realizadas reuniões presenciais com todos os investigadores em maio e junho de 2017 para discussão sobre o desenho do estudo e a coleta de dados. Cada investigador, após treinamento, capacitou sua equipe local para o seguimento rigoroso dos procedimentos do estudo. A coleta foi feita pelo próprio pesquisador médico responsável, ou por outros cardiologistas ou estudantes de medicina devidamente treinados.

Os participantes do estudo receberam explicações acerca do objetivo do estudo, forma de coleta dos dados avaliados e sobre o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), que foi lido e assinado por todos antes do início de qualquer procedimento do estudo.

A entrevista foi realizada individualmente em ambiente privativo e em horário e local previamente acordados com os participantes. O formulário de entrevista continha perguntas referentes a dados pessoais, hábitos de vida e antecedentes pessoais de doenças. Também foram realizadas medidas antropométricas e de pressão arterial (PA) e exames de glicemia e perfil lipídico.

A idade foi calculada a partir da data de nascimento. O sexo foi categorizado em masculino e feminino. Os hábitos de vida avaliados foram tabagismo (sim/não); consumo de bebidas alcólicas (não/sim, para qualquer quantidade de consumo) e prática de atividade física (sim/não e tempo semanal, sendo considerado ativo o praticante de pelo menos 150 minutos semanais).¹²

As variáveis antropométricas coletadas foram altura, peso e circunferência da cintura. A altura foi referida pelo participante;¹³ o peso foi aferido com utilização de balança digital OMRON HN-290T, após retirada de acessórios e calçados e com uso de roupas leves.¹⁴

O IMC foi calculado por meio da fórmula peso/altura¹⁵ e classificado em: baixo peso (< 18,5 kg/m²), eutrófico (18,5-24,9 kg/m²); sobrepeso (25-29,9 kg/m²); obesidade 1 (30-34,9 kg/m²), obesidade 2 (35 -39,9 kg/m²) e obesidade 3 ($\geq$ 40 kg/m²).¹⁶

A circunferência da cintura foi medida com fita inextensível¹⁴ e considerada alterada se maior que 88 cm para mulheres e maior que 102 cm para homens.¹⁷

A aferição da PA foi realizada com esfigmomanômetro automático da marca OMRON, modelo HBP 1100.¹⁸⁻²⁰ de acordo com a recomendação da 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial.²¹ Foram obtidas três aferições da PA, excluída a primeira medida e calculada a média das duas seguintes. Os participantes foram classificados a partir do valor da média pressórica em normotensos (PA $\leq$ 120/80 mmHg), pré-hipertensos (121-139/81-89 mmHg), ou hipertensos estágio 1 (140-159/90-99 mmHg), 2 (160-179/100-109 mmHg) ou 3 (PA $\geq$ 180/110 mmHg).²¹

A glicemia e os lipídeos séricos foram obtidos com os aparelhos On Call Plus e Mission Cholesterol, respectivamente. Todos os valores dos exames foram obtidos diretamente dos aparelhos em mg/dL, exceto o LDL, que foi calculado pela fórmula de Friedewald.²²

Foram realizadas dosagens sem o jejum e, portanto, considerados os valores de glicemia alterados $\geq$ 160 mg/dL²³ e portadores de DLP aqueles com LDL $\geq$ 130 mg/dL e/ou triglicérides $\geq$ 175 mg/dL.²⁴

Para o diagnóstico de HAS, DM e DLP, foi considerado pelo menos um dos seguintes critérios: relato de ser portador, feito pelo próprio participante e/ou uso de anti-hipertensivos e/ou PA $\geq$ 140x90 mmHg na média das medidas casuais; uso de hipoglicemiantes orais e/ou de insulina e/ou glicemia capilar ocasional $\geq$ 200 mg/dL; uso de estatinas, fibratos, ezetimiba e/ou triglicérides $\geq$ 175 mg/dL e/ou LDL $\geq$ 130 mg/dL.

Foi considerado conhecimento da doença o relato do próprio médico sobre ser portador. Os dados referentes às frequências de HAS, DM e DLP foram analisados em

relação aos obtidos na Pesquisa Nacional de Saúde (PNS)²⁵ e no sistema de vigilância de fatores de risco para doenças crônicas não transmissíveis por inquérito telefônico (VIGITEL);²⁶ para essa análise, foi considerado somente o autorrelato do participante (dados referidos).

Foram consideradas controladas a HAS com pressão arterial sistólica < 140 mmHg e pressão arterial diastólica < 90 mmHg, DM com glicemia < 200 mg/dL e DLP com LDL < 130 e triglicérides < 175 mg/dL.^{21,23,24}

Análise estatística

Os dados foram digitados no programa Excel para Mac versão 16.30 e analisados em software de análise estatística Stata, versão 14. Foi realizada estatística descritiva com apresentação de médias, desvio padrão e frequências absoluta e relativa.

Aspectos éticos

O projeto, desenvolvido pela FUNCOR da SBC, gestão 2016/2017, foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do IDPC, sob o número 2.016.859. Todos os participantes assinaram o TCLE antes de qualquer procedimento do estudo, que seguiu a Resolução 466/2012.

Resultados

Foram avaliados 555 cardiologistas com idade média de 47,2 $\pm$ 11,7 anos, sendo 159 (28,6%) da Região Centro-Oeste, 147 (26,5%) da Região Nordeste, 103 (18,6%) da Região Norte, 103 (18,6%) da Região Sudeste e 43 (7,7%) da Região Sul.

A maioria dos participantes da pesquisa era do sexo masculino, ativo, com tempo médio de atividade física de 200,0 $\pm$ 106,8 minutos por semana, não fumante, e fazia uso de bebida alcóolica (Tabela 1).

De acordo com as medidas obtidas durante a entrevista, a maioria dos médicos apresentou níveis pressóricos na categoria de pré-hipertensão e valores de glicemia, LDL e triglicérides dentro da normalidade (Tabela 2).

A prevalência de HAS foi de 32,4% (n=180); destes, 57,2% (n=103) conheciam essa condição, e 48,3% (n=87) estavam com a pressão controlada. A prevalência de DM foi de 5,9% (n=33); destes, 45,5% (n=15) sabiam que tinham a doença, e 78,8% (n=26) estavam com a glicemia dentro dos valores de normalidade. A dislipidemia apresentou valores de prevalência, conhecimento e controle de 49,7% (n=276), 49,6% (n=137) e 31,1% (n=86), respectivamente (Figura 1).

Em relação aos desfechos cardiovasculares, 4 (0,72%) cardiologistas referiram já ter apresentado IAM, e 1 (0,18%) referiu AVE. Todos os quatro portadores de doença arterial coronária diagnosticada estavam em uso de algum anti-agregante plaquetário.

A Tabela 3 apresenta as frequências dos FRCV e desfechos cardiovasculares do PNS,²⁵ do VIGITEL²⁶ e os achados do presente estudo, considerando somente as doenças que foram autorreferidas.

Tabela 1 – Descrição da amostra segundo o sexo, estilo de vida e condições gerais de saúde, n=555, 2017

Variável	n (%)
Sexo	
Feminino	178 (32,1)
Masculino	377 (67,9)
Faixa etária	
< 40 anos	183 (33,2)
≥ 40 anos	368 (66,8)
Tabagismo	
Sim	03 (0,5)
Não	492 (88,7)
Ex-tabagista	60 (10,8)
Sedentarismo	
Sim	127 (22,9)
Não	428 (77,1)
Consumo de bebidas alcoólicas	
Sim	434 (78,2)
Não	121 (21,8)
Circunferência abdominal	
Normal	285 (51,7)
Elevada	266 (48,3)
Classificação segundo o índice de massa corporal	
Sem excesso de peso	243 (43,9)
Sobrepeso	232 (41,9)
Obesidade	79 (14,2)

Discussão

Este é o primeiro estudo no Brasil a avaliar cardiologistas com TEC das cinco regiões geográficas para a presença de FRCV e hábitos de vida. Os cardiologistas apresentaram prevalências mais baixas de sedentarismo e tabagismo e mais altas de etilismo em relação a estudos que avaliaram a população em geral, como o PNS²⁵ e o VIGITEL,²⁶ e também prevalência maior de DLP, ligeiramente menor de HAS, e mais baixa de DM. Entretanto, as taxas de conhecimento de HAS, DM e DLP e as taxas de controle da HAS e DLP observadas foram baixas, considerando-se que a população estudada é de cardiologistas, conhecedores da importância do controle dos FRCV.

Na população brasileira, a prevalência de HAS varia de 30% a 36%;^{27,28} a de DM é 11,4%;²⁹ e a DLP se divide em hipercolesterolemia, com prevalência de aproximadamente 45,5%,³⁰ e hipertrigliceridemia, com prevalência na América Latina de 26,5% a 31,2%.^{31,32} Além disso, a prevalência de excesso de peso (sobrepeso/obesidade) no Brasil é de 57% em homens e 43% em mulheres.³³ No grupo aqui estudado, considerando os dados referidos e aferidos, houve diagnóstico de 32,4% de HAS, 4,9% de DM, 51,7% de DLP (hipercolesterolemia e/ou hipertrigliceridemia), e 56% de excesso de peso (67,1% entre os homens e 32,2% entre as mulheres).

Tabela 2 – Classificação dos cardiologistas de acordo com a medida da pressão arterial, glicemia casual e lipídeos séricos, 2017

Classificação	n (%)
Pressão arterial (n=555)	
Normotensos	204 (36,8)
Pré-hipertensos	264 (47,6)
Hipertensão I	75 (13,5)
Hipertensão II	08 (1,4)
Hipertensão III	04 (0,7)
Glicemia casual (n=555)	
Não alterada	548 (98,7)
Alterada	07 (1,3)
LDL (n=538)	
Não alterado	411 (76,4)
Elevado	127 (23,6)
Triglicérides (n=547)	
Não alterado	463 (84,6)
Elevado	84 (15,4)

A falta de conhecimento de ser portador desses FRCV é sabidamente alta na população em geral, mas chama a atenção que também seja elevada entre os cardiologistas, levando-nos a considerar que haja uma negligência desses profissionais em relação aos cuidados com a própria saúde. Essa demora no conhecimento, diagnóstico precoce e tratamento adequado pode aumentar o risco de desfechos relacionados.³⁴

Sabe-se que a educação em saúde para população leiga é capaz de gerar melhora dos hábitos de vida, impactando em redução das doenças cardiovasculares.³⁵ Por esse motivo, surgiu o questionamento sobre a qualidade do autocuidado dos médicos cardiologistas, como portadores desse conhecimento específico. Estudantes de medicina avaliados para FRCV apresentaram prevalência semelhante à população geral de mesma faixa etária, exceto por maior sedentarismo e IMC, suscitando assim o debate sobre a carga horária elevada do curso, a qual pode influenciar na pequena disponibilidade de tempo para a prática de hábitos de vida saudáveis, em comparação com outros adultos jovens.³⁶ Em outro grupo de estudantes de medicina, foram vistos níveis mais baixos de obesidade em comparação com a população da mesma idade, e níveis melhores de lipídeos séricos, mas um elevado consumo de *fast food* e bebidas alcoólicas, assim como maior sedentarismo, o que também pode ter como explicação a pequena disponibilidade de tempo e o elevado nível de estresse relacionado ao curso.³⁷

Sabe-se também que, muitas vezes, a rotina de trabalho pode afetar negativamente a adoção de práticas de saúde e bem-estar, mesmo que o profissional seja detentor do conhecimento acerca do assunto, como são os profissionais da área de saúde.³⁸ O trabalho nessa área exige a presença de equipes noturnas e, com frequência, esses profissionais trabalham em mais de um emprego.

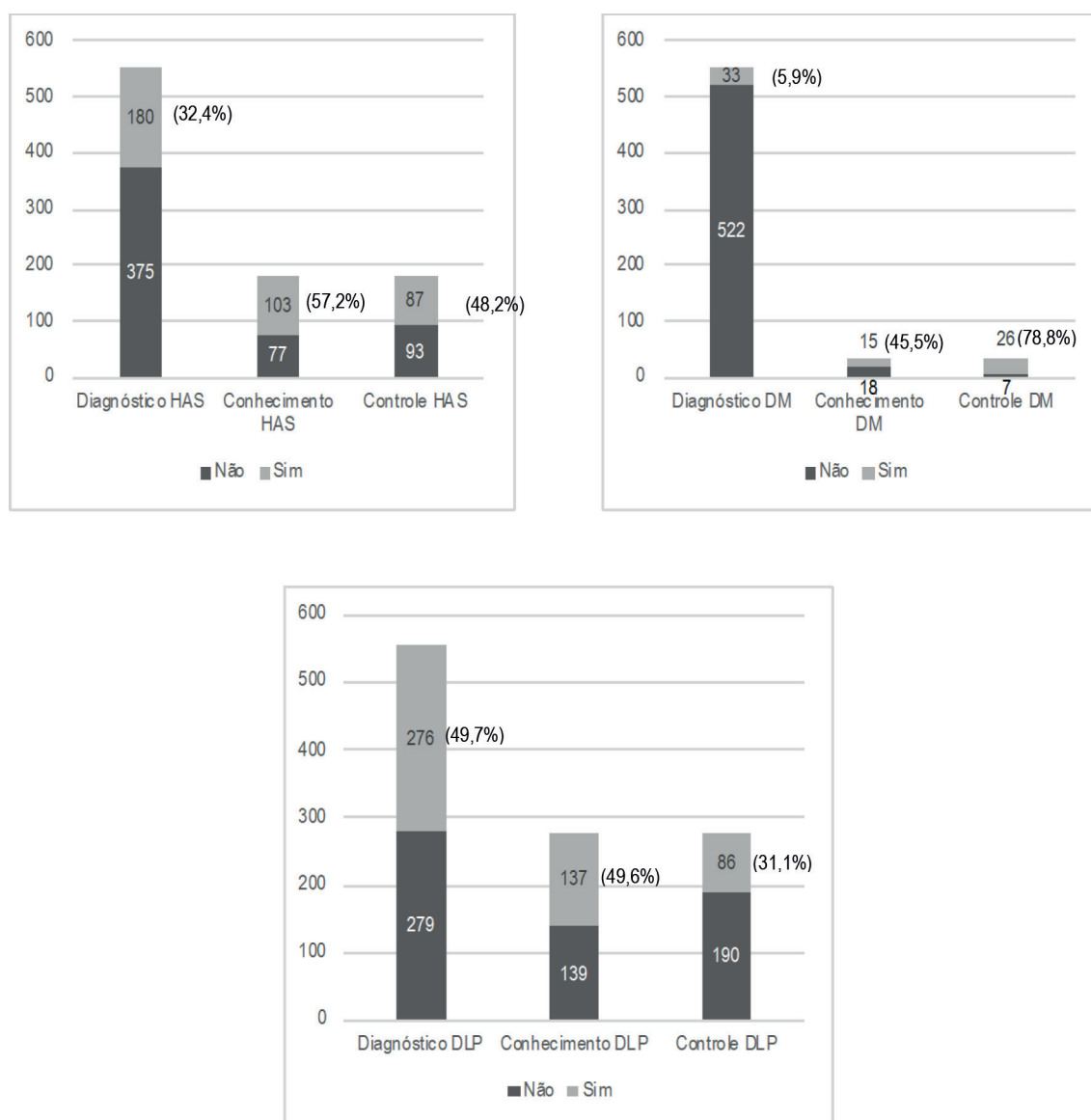


Figura 1 – Prevalência de diagnóstico, conhecimento e controle de HAS, DM e DLP em cardiologistas, n=555, 2017. DLP: dislipidemia; DM: diabetes mellitus; HAS: hipertensão arterial sistêmica.

Tabela 3 – Prevalência de fatores de risco e desfechos cardiovasculares na população geral e entre os cardiologistas. n = 555, 2017

	PNS	Vigitel	Cardiologistas (referido)	Cardiologistas (afetado)
Sedentarismo	46	61,9	22,9	-
Etilismo	24	17,9	78,2	-
Tabagismo	15	9,3	0,5	-
Hipertensão arterial	21,4	24,7	18,6	32,4
Diabetes mellitus	6,2	7,7	2,7	5,9
Dislipidemia	12,5	-	24,7	49,7
Infarto agudo do miocárdio	4,2	-	0,7	-
Acidente vascular encefálico	1,5	-	0,2	-

Fonte: PNS,²⁵ Vigitel 2018²⁶. PNS: Pesquisa Nacional de Saúde.

Artigo Original

Dessa forma, dificilmente conseguem praticar exercícios físicos regularmente ou priorizar alimentos equilibrados do ponto de vista nutricional.

Por outro lado, a mesma discussão pode ser levantada sem a necessidade de enfatizar o trabalho noturno como malefício mais importante, mas considerando-se apenas a carga horária excessiva desses profissionais, independente do horário. Dois grupos diferentes avaliaram seus profissionais quanto à prevalência dos FRCV, incluindo toda a equipe multiprofissional na avaliação. Em um hospital geral, foi encontrada prevalência elevada de FRCV em todas as classes profissionais avaliadas.³⁹ Resultados semelhantes foram encontrados em outro grupo, com uma situação ainda mais preocupante, que é a falta de conhecimento dessas pessoas acerca do seu quadro de saúde já alterado.⁴⁰

Nos subgrupos de médicos cardiologistas *versus* não cardiologistas, não foram observadas diferenças significativas em relação aos níveis séricos de colesterol e frações, assim como em relação ao escore de risco de Framingham, mas os cardiologistas ingeriam mais bebidas alcoólicas, e ambos grupos estavam com IMC acima do ideal, em média.⁴¹

Em análise comparativa com os inquéritos populacionais PNS²⁵ e VIGITEL,²⁶ os cardiologistas avaliados no presente estudo referem menos tabagismo e sedentarismo, mas ingerem mais bebida alcoólica. Além disso, considerando apenas os FRCV referidos, relataram menos HAS e DM, porém mais DLP. Esses dados preocupam, não apenas pela falta de conhecimento, mas também porque colocam a questão da credibilidade de inquéritos que utilizam apenas dados referidos.

Sabe-se que HAS, DM e DLP⁴² resultam de fatores como genética e envelhecimento (não modificáveis), mas também têm relação com hábitos de vida e, nesse contexto, é de se esperar que indivíduos com melhor conhecimento em relação aos riscos cardiovasculares tenham hábitos mais saudáveis.⁴³⁻⁴⁵ Amplamente conhecedores do assunto, esperava-se que os médicos cardiologistas praticassem bons hábitos em sua totalidade, de modo a prevenir tais doenças, fato contradito em nossa amostra em relação ao consumo de bebidas alcoólicas, mas confirmado em relação ao tabagismo e à atividade física. Da mesma forma, encontramos prevalências semelhantes ou mesmo mais elevadas dos principais FRCV quando comparados à população, exceto em relação a DM.

Por fim, o percentual relatado de IAM (0,72%) e de AVE (0,18%) na amostra é bem menor que o da população em geral, o que pode estar relacionado ao uso regular e frequente de medicamentos, por conhecimento do tratamento adequado e facilidade do acesso a eles. Além disso, a idade média do grupo é baixa (47,2 anos) e pode justificar, em parte, a prevalência baixa dos desfechos IAM e AVE.⁴⁶

O presente estudo apresenta como limitações: a ausência do HDL na avaliação de DLP, devido a uma limitação de análise do aparelho; não aplicação de instrumentos para avaliação de atividade física e do consumo de álcool, fato que pode ter superestimado essas taxas; e não foram obtidos exames de bioquímica em jejum. Vale ressaltar, contudo,

que foram utilizados aparelhos iguais para aferições tanto de antropometria quanto da PA e da bioquímica sanguínea, com treinamento prévio dos coinvestigadores e coordenação geral dos centros de referência, demonstrando padronização adequada de procedimento.

Destacamos ainda que a amostra não foi representativa dos cardiologistas da SBC, pois se trata de uma amostra de conveniência, fato que pode relativizar os resultados e as discussões apresentadas. Entretanto, foram avaliados cardiologistas em todo o território nacional e, portanto, esse estudo representa um alerta para a abordagem das condições identificadas e para a realização de estudos futuros em cardiologistas brasileiros.

Conclusão

A maioria dos cardiologistas era do sexo masculino, ativo, não fumante; fazia uso de bebida alcoólica; e apresentava prevalências significativas de HAS, DM e DLP, próximas às de outros levantamentos em populações brasileiras. Entretanto, embora tenham conhecimento sobre esses FRCV, aproximadamente a metade sabia ser portador dessas condições e estava com a pressão controlada; além disso, um terço estava com os lipídeos dentro dos valores de normalidade, mas a maioria estava com a glicemia controlada. Os achados representam alerta para adequada abordagem dos FRCV em cardiologistas brasileiros e apontam para a necessidade de estudos futuros.

Coinvestigadores

Alberto de Almeida Las Casas Júnior (Goiás), Alexandre Jorge de Andrade Negri (Paraíba), Andrés Gustavo Sánchez Esteva (Tocantins), Antônio Carlos Avanza Junior (Espírito Santo), Christiano Henrique Souza Pereira (Mato Grosso do Sul), Claudine Maria Alves Feio (Pará), Daniela Martins Lessa Barreto (Alagoas), Diana Patrícia Lamprea Sepúlveda (Pernambuco), Érika Maria Gonçalves Campana (Rio de Janeiro), Evandro Guimarães de Souza (Minas Gerais), Ezilaine Nascimento Rosa (Mato Grosso), Fátima Elizabeth Fonseca de Oliveira Negri (Paraíba), Harry Corrêa Filho (Santa Catarina), João Paulo Fernandes Caixeta (Goiás), João Roberto Gemelli (Rondônia), Joilma Silva Prazeres Tobias (Maranhão), José Fernando Vilela Martin (São Paulo), Juan Carlos Yugar Toledo (São Paulo), Lara Araújo Dias (Goiás), Maurício Pimentel (Rio Grande do Sul), Nivaldo Menezes Filgueiras Filho (Bahia), Sandra Andrade Mendonça Hilgemberg (Rio Grande do Norte), Sílvio Henrique Barberato (Paraná), Simone Nascimento dos Santos (Distrito Federal), Thaynara de Moraes Pacheco (Goiás).

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Amodeo C, Martinez T, Brandão AA, Barroso WKS; Obtenção de dados: Teixeira MEF, Vitorino PVO, Barroso WKS; Análise e interpretação dos dados: Teixeira MEF, Vitorino PVO, Amodeo C, Martinez T, Brandão AA, Barbosa ECD, Feitosa ADM, Barroso WKS; Análise estatística: Teixeira MEF, Vitorino PVO, Souza ALL, Barroso WKS; Obtenção de financiamento: Amodeo C,

Martinez T, Barroso WKS; Redação do manuscrito: Teixeira MEF, Vitorino PVO, Brandão AA, Barbosa ECD, Feitosa ADM, Jardim PCBV, Souza ALL, Barroso WKS; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual: Teixeira MEF, Vitorino PVO, Amodeo C, Martinez T, Brandão AA, Barbosa ECD, Feitosa ADM, Jardim PCBV, Souza ALL, Barroso WKS.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Referências

- Vos T, Abajobir AA, Abate KH, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017 Sep 16;390(10100):1211-59.
- Masana L, Ros E, Sudano I, Angoulvant D, Ibarretxe Gerediaga D, Murga Eizagaechavarria N, et al. Is there a role for lifestyle changes in cardiovascular prevention? What, when and how. *Atheroscler Suppl*. 2017 Apr; 26: 2-15.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002 Dec 14;360(9349):1903-13.
- Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Mann S, Lindholm LH, Kenerson JG, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2014 Jan;32(1):3-15.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021-104.
- Ribeiro RQ. Cardiologista: um Prometeu acorrentado. *Arq Bras Cardiol*. 2010 Jul;95(1):e24-5.
- Mesquita ET, Correia ETO, Barbetta LMDS. Profile of Brazilian Cardiologists: An Overview of Female Leadership in Cardiology and Stress - Challenges for the Next Decade. *Arq Bras Cardiol*. 2019 08 8;113(1):69-70.
- Jardim TV, Sousa AL, Pova TI, Barroso WK, Chinem B, Jardim L, et al. The natural history of cardiovascular risk factors in health professionals: 20-year follow-up. *BMC Public Health*. 2015 Nov 11;15:1111.
- Dioguardi G, Pimenta J, Knoplich J, Ghorayeb N, Ramos LR, Giannini SD. Fatores de risco para doenças cardiovasculares em médicos: dados preliminares do projeto vida da associação paulista de medicina. *Arq. Bras. Cardiol*. 1994 Jul;62:383-8.
- Scheffer M, Biancarelli A, Cassenote A. Demografia médica no Brasil 2015. [Internet]. São Paulo: Universidade de São Paulo; Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo; Conselho Federal de Medicina; 2015. 285p. [citado 30 Jun 2017]. Disponível em: <http://www.usp.br/agen/wp-content/uploads/DemografiaMedica30nov20153.pdf>
- Sociedade Brasileira de Cardiologia. CJTEC - Título de Especialista em Cardiologia [Internet]. 2018 [citado 15 de novembro de 2019]. Disponível em: <http://educacao.cardiol.br/cjtec/especialistas.asp>
- World Health Organization. Global recommendations on physical activity for health. World Health Organization; 2010.
- Peixoto MR, Benício MH, Jardim PC. [Validity of self-reported weight and height: the Goiânia study, Brazil]. *Rev Saude Publica*. 2006 Dec;40(6):1065-72.
- Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Champaign: Human Kinetics; 1988).
- Ross WD, Drinkwater DT, Bailey DA, Marshall GR, Leahy RM. Kinanthropometry: traditions and new perspectives. In: Ostyn M, Beunen G, Simons J, editors. Kinanthropometry II. Baltimore: University Park Press, 1980:3-26.
- Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 1999 Oct 7;341(15):1097-105.
- World Health Organization. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation. Geneva: World Health Organization; 2008.
- Dabl® Educational Trust Limited. Comparison of the Omron HBP-1100 with the Omron HBP-1300 Devices [Internet]. 2014 [citado 15 de novembro de 2019]. Available at: www.dableducational.org/FormDET6140526
- Cao X, Song C, Guo L, Yang J, Deng S, Xu Y, et al. Quality Control and Validation of Oscillometric Blood Pressure Measurements Taken During an Epidemiological Investigation. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Sep;94(37):e1475.
- Meng L, Zhao D, Pan Y, Ding W, Wei Q, Li H, et al. Validation of Omron HBP-1300 professional blood pressure monitor based on auscultation in children and adults. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016 Jan 13;16:9.
- Malachias MV. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Presentatio. *Arq Bras Cardiol*. 2016 09;107(3 Suppl 3):0.
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972 Jun;18(6):499-502.
- Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2017-2018). São Paulo: Editora Clannad; 2017.
- Faludi A, Izar M, Saraiva J, Chacra A, Bianco H, Afíune Neto A, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose - 2017. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(1).
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional de Saúde 2013: percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas - Brasil, Grandes Regiões e Unidades da Federação [Internet]. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2014 [citado 2020 Jan 9]. 181 p. Disponível em: <ftp://ftp.ibge.gov.br/PNS/2013/pns2013.pdf>
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. Vigitel Brasil 2018: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2018. Brasília: Ministério da Saúde, 2019, 131 p.
- Picon RV, Fuchs FD, Moreira LB, Riegel G, Fuchs SC. Trends in prevalence of hypertension in Brazil: a systematic review with meta-analysis. *PLoS ONE*. 2012;7(10):e48255.
- Chor D, Pinho Ribeiro AL, Sá Carvalho M, Duncan BB, Andrade Lotufo P, Araújo Nobre A, et al. Prevalence, Awareness, Treatment and Influence of Socioeconomic Variables on Control of High Blood Pressure: Results of the ELSA-Brasil Study. *PLoS ONE*. 2015;10(6):e0127382.

Artigo Original

29. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 9th edn*. Brussels, Belgium: 2019. Available at: <https://www.diabetesatlas.org>
30. Lotufo PA, Santos RD, Figueiredo RM, Pereira AC, Mill JG, Alvim SM, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of high low-density lipoprotein cholesterol in Brazil: Baseline of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *J Clin Lipidol*. 2016 May-Jun;10(3):568-76.
31. Miranda JJ, Herrera VM, Chirinos JA, Gómez LF, Perel P, Pichardo R, et al. Major cardiovascular risk factors in Latin America: a comparison with the United States. The Latin American Consortium of Studies in Obesity (LASO). *PLoS ONE*. 2013;8(1): e54056.
32. Ponte-Negretti CI, Isea-Perez JE, Lorenzatti AJ, Lopez-Jaramillo P, Wyss-Q FS, Pintó X, et al. Atherogenic Dyslipidemia in Latin America: Prevalence, causes and treatment: Expert's position paper made by The Latin American Academy for the Study of Lipids (ALALIP) Endorsed by the Inter-American Society of Cardiology (IASC), the South American Society of Cardiology (SSC), the Pan-American College of Endothelium (PACE), and the International Atherosclerosis Society (IAS). *Int J Cardiol*. 2017 Sep 15;243:516-22.
33. Rteladze K, Marsh T, Webber L, Kilpi F, Levy D, Conde W, et al. Health and economic burden of obesity in Brazil. *PLoS ONE*. 2013;8(7): e68785.
34. Precoma D, Oliveira GMA, Simão AF, Dutra OP, Coelho CR, Izar MCO, Povia RMD, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia - 2019. *Arq Bras Cardiol*. 2019;113(4):787-891.
35. Dahrouge S, Kaczorowski J, Dolovich L, Paterson M, Thabane L, Tu K, et al. Long-term outcomes of cluster randomized trial to improve cardiovascular health at population level: The Cardiovascular Health Awareness Program (CHAP). *PLoS ONE*. 2018;13(9): e0201802.
36. Schmidt MI, Duncan BB, Mill JG, Lotufo PA, Chor D, Barreto SM, et al. Cohort Profile: Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Int J Epidemiol*. 2015 Feb;44(1):68-75.
37. Coelho VG, Caetano LF, Liberatore Júnior Rdel R, Cordeiro JA, Souza DR. Perfil lipídico e fatores de risco para doenças cardiovasculares em estudantes de medicina. *Arq Bras Cardiol*. 2005 Jul;85(1):57-62.
38. Faganello LS, Pimentel M, Polanczyk CA, Zimerman T, Malachias MVB, Dutra OP, et al. O Perfil do Cardiologista Brasileiro - Uma Amostra de Sócios da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2019 06 27;113(1):62-8.
39. Rodríguez-Reyes RR, Navarro-Zarza JE, Tello-Divicino TL, Parra-Rojas I, Zaragoza-García O, Guzmán-Guzmán IP. [Detection of cardiovascular risk in healthcare workers on the basis of WHO/JNC 7/ATP III criteria]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2017 May-Jun;55(3):300-8.
40. Oğuz A, Sağun G, Uzunlulu M, Alpaslan B, Yorulmaz E, Tekiner E, et al. Frequency of abdominal obesity and metabolic syndrome in healthcare workers and their awareness levels about these entities. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2008 Jul;36(5):302-9.
41. Marochi LH, Campos CW, Marcante FP, Moreira DM. Comparação de fatores de risco cardiovascular entre médicos cardiologistas e não cardiologistas. *Rev Bras Cardiol*. 2013;26(4):248-52.
42. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020 Jan 1;41(1):111-88.
43. Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, Karanja N, Elmer PJ, Sacks FM. Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2006 Feb;47(2):296-308.
44. Backer G. Epidemiology and prevention of cardiovascular disease: Quo vadis. *Eur J Prev Cardiol*. 2017 05;24(7):768-72.
45. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020 Jan 7;41(2):255-323.
46. Schmidt MI, Hoffmann JF, Fátima Sander Diniz M, Lotufo PA, Griep RH, Bensenor IM, et al. High prevalence of diabetes and intermediate hyperglycemia - The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Diabetol Metab Syndr*. 2014;6:123.



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

Fatores de Risco Cardiovascular em Cardiologistas Certificados pela Sociedade Brasileira de Cardiologia: Lições a serem Aprendidas

Cardiovascular Risk Factors in Cardiologists Certified by the Brazilian Society of Cardiology: Lessons to be Learned

Claudio Tinoco Mesquita^{1,2,3} e Wilter dos Santos Ker^{2,3}

Setor de Medicina Nuclear - Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP)/Ebserh - Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói,¹ RJ - Brasil

Serviço de Medicina Nuclear - Hospital Pró-Cardíaco,² Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Hospital Vitória,³ Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Fatores de Risco Cardiovascular em Cardiologistas Especialistas pela Sociedade Brasileira de Cardiologia

As doenças cardiovasculares (DCV) continuam sendo a principal causa de morte no mundo. Fatores de risco como hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM), dislipidemia, obesidade, tabagismo e alcoolismo associados ao comportamento sedentário, privação de sono, estresse e histórico familiar favorecem a aterosclerose. A complexidade da fisiopatologia no processo de formação da aterosclerose e a variedade de fatores de risco para doença arterial têm impactos importantes na mortalidade.¹⁻³ A HAS é um importante fator de risco, sendo o mais prevalente para DCV, e sua relação é decorrente de lesões vasculares que causam hiperplasia e hipertrofia da camada média do vaso. As doenças cardiovasculares são a principal causa de mortalidade e morbidade em pessoas com diabetes. Resulta da hiperglicemia e resistência à insulina, levando à inflamação crônica, estresse oxidativo e, em última instância, disfunção endotelial. A DM tem aumentado significativamente nos últimos anos, tornando-se uma das principais causas de mortalidade. A resistência à insulina promove dislipidemia, acelerando a aterosclerose em pacientes diabéticos.⁴⁻⁷ A prevalência da obesidade tem crescido muito nas últimas décadas. É uma entidade complexa, de grande impacto nas doenças cardiovasculares e importante no comprometimento dos fatores de risco (HAS, DM e dislipidemia). Há aumento da incidência de morte súbita entre pacientes obesos, geralmente por arritmias ventriculares frequentes e complexas. Tabagismo, ingestão de álcool e sedentarismo estão relacionados ao aumento do risco cardiovascular, afetando todas as fases da aterosclerose. A alimentação não saudável está relacionada a fatores que interferem na prevenção e controle das DCV,

sendo de grande importância para a mortalidade precoce em todo o mundo. A adoção de hábitos saudáveis exige constante esforço pessoal e resiliência.⁸⁻¹⁰ A melhora no estilo de vida associada à alimentação saudável traz novas perspectivas para a prevenção cardiovascular. A atividade física tem efeitos positivos no metabolismo lipídico, glicose e pressão arterial e, combinada com novas classes de medicamentos para controlar os fatores de risco, resultou na diminuição de desfechos cardiovasculares. O controle do tabagismo é um importante instrumento de prevenção primária que, por meio da educação continuada nos últimos anos, tem levado a uma redução importante no número de dependentes.⁸⁻¹¹

Em um novo estudo com cardiologistas, Teixeira e cols. encontraram menor prevalência de sedentarismo e tabagismo, mas maior prevalência de consumo de álcool. A prevalência de dislipidemia foi maior do que HAS e DM. Embora os especialistas tivessem maior conhecimento sobre a doença, não foi possível observar hábitos mais saudáveis do que o restante da população.¹²⁻¹⁴ Em contrapartida, no Canadá, um estudo de coorte com 17.071 médicos em atividade e 5.306.038 membros da população em geral apontou que os médicos usavam menos serviços preventivos recomendados pelas diretrizes e tiveram taxas mais baixas de fatores de risco cardíaco. Após oito anos de acompanhamento, os médicos tiveram um risco substancialmente menor de desfechos adversos do que a população em geral.¹⁵ Esses resultados podem nos levar a especular sobre as possíveis causas dessas diferenças. O estilo de vida estressante e a jornada excessiva de trabalho atrelada à prática médica no Brasil podem ser responsáveis por parte desses achados.

A implementação de mudanças no estilo de vida, prevenção primária e secundária, aliada a terapia adequada e diagnóstico precoce, é fundamental para a redução das DCV. Apesar do nível de conhecimento dos profissionais de saúde, pouco se sabe sobre seus fatores de risco para DCV. No Brasil, os cardiologistas desempenham um papel importante na promoção da prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares.¹⁶ Melhorias nas diretrizes clínicas trouxeram benefícios clínicos significativos para a prevenção de DCV. No entanto, existe uma necessidade importante não atendida: entender melhor os fatores que afetam os hábitos dos cardiologistas brasileiros e melhorar seus fatores de risco.¹²⁻¹⁵

Palavras-chave

Doença Arterial Coronária/mortalidade; Aterosclerose; Dislipidemias; Obesidade; Diabetes Mellitus; Fatores de Risco; Cardiologistas.

Correspondência: Claudio Tinoco Mesquita •

Hospital Universitário Antonio Pedro, Setor de Medicina Nuclear, Departamento de Radiologia - Av. Marques do Paraná, 303. CEP 24070-035, Niterói, RJ - Brasil
E-mail: claudiotinocomesquita@id.uff.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210153>

Referências

1. Bernoche C, Timerman S, Polastri TF, Giannetti NS, Siqueira AWS, Piscopo A, et al. Atualização da Diretriz de Ressuscitação Cardiopulmonar e Cuidados Cardiovasculares de Emergência da Sociedade Brasileira de Cardiologia - 2019. *Arq. Bras. Cardiol.* 2019;113(3):449-63.
2. Marochi LH, Campos CW, Marcante FP, Moreira DM. Comparação de fatores de risco cardiovascular entre médicos cardiologistas e não cardiologistas. *Rev Bras Cardiol.* 2013;26(4):248-52.
3. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Diretriz sobre a Prevenção Primária de Doenças Cardiovasculares: Um Relatório do American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(10):e177-e232.
4. Koene RJ, Prizment AE, Blaes A, Konety SH. Fatores de Risco Compartilhados em Doenças Cardiovasculares e Câncer. *Circulation.* 2016;133(11):1104-14.
5. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Diretrizes sobre diabetes, pré-diabetes e doenças cardiovasculares desenvolvidas em colaboração com a EASD. *Eur Heart J.* 2020 Jan 7;41(2):255-323.
6. Fuchs FD, Whelton PK. High Blood Pressure and Cardiovascular Disease. *Hypertension.* 2020;75(2):285-92.
7. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Efeito de fatores de risco potencialmente modificáveis associados ao infarto do miocárdio em 52 países (o estudo INTERHEART): estudo de caso-controle. *Lancet.* 2004;364(9438):937-52.
8. Anton SD, Moehl K, Donahoo WT, Marosi M, Lee AS, Mainous 3rd SG, et al. Invertendo o interruptor metabólico: Compreender e aplicar os benefícios para a saúde do jejum. *Obesity (Silver Spring)* 2018;26(2):254-68.
9. Meyers DG, Neuberger JS, He J. Efeito cardiovascular das proibições ao tabagismo em local público Meyers DG, Neuberger JS e He J. Efeito cardiovascular das proibições ao tabagismo em locais públicos: Revisão sistemática e meta-análise. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(14):1249-55.
10. Kadhum M, Jaffery A, Haq A, et al. Medindo os efeitos cardiovasculares agudos do tabagismo de shisha: Um estudo transversal. *JRSM Open* 2014; 5: 2054270414531127.
11. Swinburn BA, Kraak VI, Allender S, Atkins VJ, Baker PI, Bogard JR, et al. The Global Syndemic of Obesity, Undernutrition, and Climate Change: The Lancet Commission report. *Lancet.* 2019;393(10173):791-846.
12. Dahrouge S, Kaczorowski J, Dolovich L, Paterson M, Thabane L, Tu K, et al. Resultados de longo prazo de ensaio randomizado de cluster para melhorar a saúde cardiovascular no nível populacional: O Programa de Conscientização da Saúde Cardiovascular (CHAP). *Plos UM.* 2018;13(9): e0201802.
13. Schmidt MI, Duncan BB, Mill JG, Lotufo PA, Chor D, Barreto SM, et al. Coorte Perfil: Estudo Longitudinal de Saúde adulta (ELSA-Brasil). *Int J Epidemiol.* 2015 Fev;44(1):68-75.
14. Teixeira MEF, Vitorino PVO, Amodeo C, Martinez T, Brandão AA, Barbosa ECD, et al. Fatores de Risco Cardiovascular em Cardiologistas Especialistas pela Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2021; 116(4):774-781.
15. Ko DT, Chu A, Austin PC, Johnston S, Nallamothu BK, Roifman I, Tusevjak N, Udell JA, Frank E. Comparison of Cardiovascular Risk Factors and Outcomes Among Practicing Physicians vs the General Population in Ontario, Canada. *JAMA Netw Open.* 2019 Nov 1;2(11):e1915983.
16. Mesquita ET, Correia ETO, Barbeta LMS. Perfil dos Cardiologistas Brasileiros: Visão Geral da Liderança Feminina em Cardiologia e Estresse - Desafios para a Próxima Década. *Arq Bras Cardiol.* 2019;113(1):69-70.



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

Efeitos do Exercício Aeróbico Tardio na Remodelação Cardíaca de Ratos com Infarto do Miocárdio Pequeno

Effects of Late Aerobic Exercise on Cardiac Remodeling of Rats with Small-Sized Myocardial Infarction

Lidiane M. Souza,¹ Marina P. Okoshi,¹ Mariana J. Gomes,¹ Mariana Gatto,¹ Eder A. Rodrigues,¹ Thierres H. D. Pontes,¹ Felipe C. Damatto,¹ Leiliane R. S. Oliveira,¹ Patrícia Aparecida Borim,¹ Aline R. R. Lima,¹ Leonardo A. M. Zornoff,¹ Katashi Okoshi,¹ Luana U. Pagan¹

Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP),¹ Botucatu, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: O exercício físico tem sido considerado uma importante terapia não farmacológica para a prevenção e tratamento das doenças cardiovasculares. No entanto, seus efeitos na remodelação cardíaca leve não são claros.

Objetivo: Avaliar a influência do exercício aeróbico sobre a capacidade funcional, estrutura cardíaca, função ventricular esquerda (VE) e expressão gênica das subunidades da NADPH oxidase em ratos com infarto do miocárdio pequeno (IM).

Métodos: Três meses após a indução do IM, ratos Wistar foram divididos em três grupos: Sham; IM sedentário (IM-SED); e IM exercício aeróbico (IM-EA). Os ratos se exercitaram em uma esteira três vezes por semana durante 12 semanas. Um ecocardiograma foi realizado antes e após o treinamento. O tamanho do infarto foi avaliado por histologia e a expressão gênica por RT-PCR. O nível de significância para análise estatística foi estabelecido em 5%.

Resultados: Ratos com IM menor que 30% da área total do VE foram incluídos no estudo. A capacidade funcional foi maior no IM-EA do que nos ratos Sham e IM-SED. O tamanho do infarto não diferiu entre os grupos. Ratos infartados apresentaram aumento do diâmetro diastólico e sistólico do VE, diâmetro do átrio esquerdo e massa do VE, com disfunção sistólica. A espessura relativa da parede foi menor no grupo IM-SED do que nos grupos IM-EA e Sham. A expressão gênica das subunidades NADPH oxidase NOX2, NOX4, p22^{phox} e p47^{phox} não diferiu entre os grupos.

Conclusão: Infarto do miocárdio pequeno altera a estrutura cardíaca e a função sistólica do VE. O exercício aeróbico tardio pode melhorar a capacidade funcional e a remodelação cardíaca por meio da preservação da geometria ventricular esquerda. A expressão gênica das subunidades da NADPH oxidase não está envolvida na remodelação cardíaca, nem é modulada pelo exercício aeróbico em ratos com infarto do miocárdio pequeno. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(4):784-792)

Palavras-chave: Exercício; Atividade Física; Disfunção Ventricular; Infarto do Miocárdio; Ratos; Remodelação Ventricular; Ecocardiografia/métodos; NADPH Oxidase.

Abstract

Background: Physical exercise has been considered an important non-pharmacological therapy for the prevention and treatment of cardiovascular diseases. However, its effects on minor cardiac remodeling are not clear.

Objective: To evaluate the influence of aerobic exercise on the functional capacity, cardiac structure, left ventricular (LV) function, and gene expression of NADPH oxidase subunits in rats with small-sized myocardial infarction (MI).

Methods: Three months after MI induction, Wistar rats were divided into three groups: Sham; sedentary MI (MI-SED); and aerobic exercised MI (MI-AE). The rats exercised on a treadmill three times a week for 12 weeks. An echocardiogram was performed before and after training. The infarction size was evaluated by histology, and gene expression was assessed by RT-PCR. The significance level for statistical analysis was set at 5%.

Results: Rats with MI lower than 30% of the LV total area were included in the study. Functional capacity was higher in MI-AE than in Sham and MI-SED rats. The infarction size did not differ between groups. Infarcted rats had increased LV diastolic and systolic diameter, left atrial diameter, and LV mass, with systolic dysfunction. Relative wall thickness was lower in MI-SED than in the MI-AE and Sham groups. Gene expression of the NADPH oxidase subunits NOX2, NOX4, p22^{phox}, and p47^{phox} did not differ between groups.

Correspondência: Luana U. Pagan •

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho Câmpus de Botucatu Faculdade de Medicina - Clínica médica - Av. Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n. CEP 18618-687, Botucatu, SP – Brasil

E-mail: luanapagan@alunos.fmb.unesp.br

Artigo recebido em 18/11/2019, revisado em 26/02/2020, aceito em 16/03/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190813>

Conclusion: Small-sized MI changes cardiac structure and LV systolic function. Late aerobic exercise is able to improve functional capacity and cardiac remodeling by preserving the left ventricular geometry. NADPH oxidase subunits gene expression is not involved in cardiac remodeling or modulated by aerobic exercise in rats with small-sized MI. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(4):784-792)

Keywords: Exercise, Physical Exercise; Ventricular Dysfunction; Myocardial Infarction; Rats; Ventricular Remodeling; Echocardiography/methods; NADPH Oxidase.

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

Introdução

Doenças cardiovasculares estão entre as principais causas de mortes no mundo, sendo o infarto do miocárdio (MI), a principal causa de morbidade e mortalidade.¹

O IM agudo leva à remodelação cardíaca, definida como anormalidades na expressão do genoma resultando em mudanças moleculares, celulares e intersticiais que se manifestam clinicamente como alterações no tamanho, forma e função do coração.² O estresse oxidativo, caracterizado por desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio e sistemas antioxidantes, é frequentemente observado na remodelação cardíaca.³ O complexo nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH) oxidase, uma importante fonte de produção de espécies reativas celulares de oxigênio,⁴ costuma aumentar após o IM.⁵

Nas últimas décadas, o exercício físico emergiu como uma importante terapia não farmacológica para prevenir e tratar várias doenças cardiovasculares.⁶ O exercício aeróbico tem sido o foco de muitos estudos sobre a atenuação da remodelação cardíaca induzida por IM, melhora da capacidade funcional e qualidade de vida.⁷⁻¹⁰

Modelos animais de IM são amplamente usados para estudar a fisiopatologia e o tratamento da remodelação cardíaca. A maioria dos estudos que avaliam os efeitos do exercício nas alterações cardíacas pós-infarto do miocárdio utilizou roedores com grandes áreas de infarto, geralmente mais de 30% da área total do ventrículo esquerdo (VE).^{8,11-14} No entanto, ainda não está claro se o exercício aeróbico é útil para atenuar as alterações cardíacas após infarto do VE de tamanho menor. Neste estudo, objetivamos avaliar a influência do exercício físico aeróbico na capacidade funcional, estruturas cardíacas, função do VE e expressão do gene da subunidade NADPH oxidase em roedores com IM pequeno.

Materiais e Métodos

Animais experimentais

Ratos Wistar machos pesando 200-250 g foram adquiridos no Biotério Central da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP. Todos os animais foram mantidos em sala com temperatura controlada de 24 ± 2 °C e submetidos ao ciclo claro/escuro de 12 horas em gaiolas coletivas (três por gaiola). Comida e água foram fornecidas *ad libitum*.

Todos os experimentos e procedimentos foram aprovados pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, SP, Brasil, que segue as diretrizes estabelecidas pelo Guia para o Cuidado e Uso de Animais de Laboratório publicadas pelo US National Institutes

of Health e pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (protocolo número 1237/2017).

O IM foi induzido ligando-se a artéria coronária descendente anterior esquerda por um método previamente descrito.^{3,14} Resumidamente, 60 ratos foram anestesiados com cetamina (60 mg/kg) e cloridrato de xilazina (1 mg/kg) e submetidos à toracotomia lateral esquerda. Após exteriorização do coração, o átrio esquerdo (AE) foi retraído para facilitar a ligadura da artéria coronária com fio de mononáilon 5-0 entre a via de saída do pulmão e o AE. O coração foi então recolocado no tórax, os pulmões inflados com pressão positiva e a toracotomia fechada. Quinze animais com operação simulada foram usados como controles.

Três meses depois, os ratos que sobreviveram foram submetidos a um ecocardiograma transtorácico e teste ergométrico e, então, divididos em três grupos: Sham (n=15); IM sedentário (IM-SED, n=22) e IM exercício aeróbico (IM-EA, n=21) por três meses. Dezesete ratos infartados (28%) morreram durante a cirurgia ou no período pós-operatório. Os resultados iniciais do ecocardiograma foram usados para assegurar que os grupos IM sedentário e de exercício tivessem o mesmo grau de lesão cardíaca. Ao final do período experimental, os animais foram novamente submetidos a ecocardiograma e teste ergométrico, sendo eutanasiados no dia seguinte. Estudos anteriores demonstraram que a inclusão de 10 a 15 animais por grupo é suficiente para mostrar diferenças na remodelação cardíaca ao comparar ratos infartados e Sham.^{3,14}

Teste de esforço

A capacidade funcional foi avaliada antes, 45 dias após o início do exercício e ao final do experimento. Os ratos foram submetidos a 5 min/dia de adaptação ao ambiente de teste por uma semana antes da avaliação. Cada animal foi testado individualmente. O teste consistiu em um aquecimento inicial de 5 minutos a 5 m/min em uma esteira. Os ratos foram então submetidos a exercícios a 8 m/min, seguidos de incrementos de 3 m/min a cada 3 minutos, até a exaustão. A exaustão foi determinada quando o animal se recusou a correr mesmo após a estimulação elétrica ou foi incapaz de coordenar os passos.^{15,16} A velocidade máxima de corrida foi registrada e a distância total, calculada. Os resultados do teste de exercício de treinamento de 45 dias foram usados para ajustar a intensidade do exercício.

Protocolo de treinamento de exercício

O exercício foi realizado em esteira, três dias/semana, durante três meses. Houve um período de adaptação, com aumento gradativo da velocidade e da duração do exercício.

A velocidade da 1ª à 5ª semana foi de 5, 7,5, 10, 12 e 15 m/min. A duração do exercício da 1ª à 5ª semana foi de 10, 15, 25, 30 e 40 minutos. A partir da 6ª semana, cada sessão consistiu em 40 minutos de corrida a 60% da velocidade máxima alcançada no teste de exercício em esteira. O protocolo foi adaptado de Moreira et al.¹⁷ Após 45 dias de treinamento físico aeróbico, os animais tiveram sua performance de corrida reavaliada para ajuste da intensidade do exercício.

Ecocardiografia

As estruturas cardíacas e a função do VE foram avaliadas por ecocardiograma transtorácico e Doppler tecidual usando um ecocardiógrafo disponível comercialmente (General Electric Medical Systems, modelo Vivid S6, Tirat Carmel, Israel) equipado com um transdutor multifrequência de 5–11,5 MHz, conforme descrito anteriormente.^{18–20} Os animais foram anestesiados com cetamina (50 mg/kg) e cloridrato de xilazina (1 mg/kg *i.p.*) e colocados em decúbito lateral esquerdo. Todas as estruturas cardíacas foram medidas manualmente pelo mesmo observador (KO). Os resultados foram a média de pelo menos cinco ciclos cardíacos nos traçados do modo-M. As seguintes variáveis estruturais foram medidas: diâmetro do AE, diâmetros diastólico e sistólico do VE (DDVE e DSVE, respectivamente), espessura diastólica da parede posterior do VE (EDPP) e diâmetro aórtico (AO). A massa do ventrículo esquerdo (MVE) foi calculada usando a fórmula $[(DDVE + EDPP + ESPP)^3 - DDVE^3] \times 1,04$. A espessura relativa da parede do VE (ERP) foi calculada com a fórmula $2 \times EDPP/LVDD$. A função sistólica foi avaliada pelos seguintes parâmetros: encurtamento fracionário endocárdico (EFE), velocidade de encurtamento da parede posterior (VEPP), mudança de área fracionada (MAF), índice de desempenho miocárdico (índice Tei) e velocidade sistólica do anel mitral (onda S') obtida por imagem de Doppler tecidual. A função diastólica foi analisada pelas velocidades de influxo mitral diastólica precoce e tardia (ondas E e A), razão E/A, tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV), velocidade diastólica precoce (E') e diastólica tardia (A') do anel mitral (velocidades médias aritméticas de deslocamento das paredes lateral e septal) e razão E/E'.

Coleta de tecidos para análise

Um dia após o ecocardiograma final, os animais foram pesados, anestesiados com tiopental sódico intraperitoneal (180 mg/kg) e eutanasiados. Seus corações foram removidos por toracotomia. O pulmão, átrios e ventrículos foram dissecados e pesados. Fragmentos de VE foram congelados em nitrogênio líquido e armazenados a -80 °C para análise posterior.

Estudo morfológico

As amostras de VE foram fixadas em solução tamponada de formalina a 10% por 24 horas, em seguida lavadas em água e transferidas para solução com etanol, conforme método previamente descrito.²¹

Para calcular o tamanho do infarto, o VE foi cortado a uma distância de 5 a 6 mm do ápice.²² Cortes do coração foram submetidos à coloração com picosirius red (PSR) e examinados em um microscópio composto (Leica DM LS;

Nussloch, Alemanha) acoplado a um sistema de análise de imagem computadorizado (Media Cybernetics, Silver Spring, Maryland, EUA).²³ O tamanho do infarto foi calculado dividindo-se a soma dos comprimentos ventriculares do infarto endocárdico e epicárdico pela soma das circunferências ventriculares endocárdicas e epicárdicas totais (infarto e miocárdio viável).¹⁴ Os valores foram expressos em porcentagem da área total do VE. Apenas ratos com pequeno IM (<30% da área total do VE) pela avaliação histológica foram incluídos no estudo.

Os diâmetros dos cardiomiócitos foram avaliados em cortes transversais do VE corados com hematoxilina-eosina. Foi, então, medido o menor diâmetro de pelo menos 50 fibras cardíacas com o núcleo claramente identificado.²⁴

Expressão gênica de subunidades NADPH oxidase

A expressão gênica das subunidades NADPH oxidase NOX2, NOX4, p22^{phox} e p47^{phox} e os genes de referência foram analisados por Reação em Cadeia da Polimerase de Transcrição Reversa Quantitativa em Tempo Real (RT-PCR), conforme descrito anteriormente.²⁵ O RNA total foi extraído de amostras do VE com TRIzol Reagente (Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA, EUA) e tratado com DNase I (Invitrogen Life Technologies). Um micrograma de RNA foi transcrito reversamente usando um kit de transcrição reversa de cDNA de alta capacidade, de acordo com métodos-padrão (Applied Biosystems, Foster City, CA, EUA). Alíquotas de cDNA foram então submetidas a PCR em tempo real usando um ensaio personalizado contendo primers sense e antisense (Applied Biosystems, Foster City, CA, EUA) e sondas Taqman específicas para cada gene: NOX2 (Rn00576710 m1), NOX4 (Rn00585380 m1), p22^{phox} (Rn00577357 m1) e p47^{phox} (Rn00586945 m1). A amplificação e análise foram realizadas usando o sistema Step One Plus™ Real-Time PCR (Applied Biosystems, Foster City, CA, EUA). Os dados de expressão foram normalizados para expressões gênicas de referência: ciclofilina (Rn00690933 m1) e GAPDH (Rn01775763 g1). As reações foram realizadas em triplicata e os níveis de expressão, calculados com base no método comparativo de TC ($2^{-\Delta\Delta CT}$).

Análise estatística

A normalidade dos dados foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. Comparações entre os grupos foram realizadas por análise de variância (ANOVA) unilateral, seguida do teste de Bonferroni para variáveis paramétricas, que são expressas em média $\pm$ desvio-padrão. As variáveis não paramétricas foram comparadas pelo teste de Kruskal-Wallis seguido do teste de Dunn, sendo expressas em mediana e percentis. O tamanho do infarto foi comparado pelo teste t de Student não pareado. Todas as análises estatísticas foram realizadas no software SigmaStat 12.0, com nível de significância de 5%.

Resultados

Grupos experimentais e parâmetros anatômicos

No início do protocolo de exercício, o grupo Sham tinha 15 animais, IM-SED tinha 22 e IM-EA tinha 21. Após análise

Artigo Original

histológica, os ratos com infarto $\geq 30\%$ da área total do VE (9 no IM-SED e 9 no grupo IM-EA) foram excluídos do estudo. Apenas um rato do IM-SED morreu durante o protocolo de exercícios. Os parâmetros anatômicos são mostrados na Tabela 1. O peso corporal final não diferiu entre os grupos. Os pesos dos átrios e do ventrículo direito (VD) foram maiores no IM-EA do que no grupo Sham. Não foram encontradas diferenças entre os grupos IM-EA e IM-SED.

O tamanho do infarto, avaliado pela análise histológica do VE, não diferiu entre os grupos infartados (IM-SED $18,7 \pm 6,41$; IM-EA $23,6 \pm 6,14\%$ da área total do VE; $p > 0,05$; Figura 1).

Avaliação ecocardiográfica

Antes do exercício, não houve diferenças nos parâmetros ecocardiográficos entre os grupos IM-EA e IM-SED (dados não mostrados). Os dados estruturais ecocardiográficos finais estão listados na Tabela 2. Ambos os grupos infartados tinham diâmetros sistólico e diastólico, diâmetro do AE e massa do VE maiores em comparação com o grupo Sham. A espessura diastólica da parede posterior do VE foi maior no IM-EA do que no Sham, e a espessura relativa da parede

foi menor no IM-SED do que nos grupos IM-EA e Sham. A função sistólica do VE é demonstrada na Tabela 3. Os grupos infartados apresentaram menor alteração da área fracionada e fração de encurtamento endocárdico, bem como maior índice Tei em relação ao Sham. A função diastólica do VE é apresentada na Tabela 4. A onda E' (média e septal) foi menor em ambos os grupos com infarto em relação ao grupo Sham. O grupo IM-EA teve menor relação E/A em relação ao Sham. A razão E'/A' foi menor no IM-SED do que no Sham. Não foram observadas diferenças entre os grupos de ratos infartados submetidos a exercício e sedentários.

Capacidade funcional

A capacidade funcional não diferiu entre os grupos antes do exercício. Ao final do experimento, a capacidade funcional foi melhor no IM-EA do que nos demais grupos (Figura 2).

Estudo morfométrico

O diâmetro dos cardiomiócitos foi menor nos grupos com infarto do que no Sham (Figura 3).

Tabela 1 – Dados anatômicos

	SHAM (n=15)	IM-SED (n=12)	IM-EA (n=12)
PC (g)	536 $\pm$ 29,7	537 $\pm$ 66,8	529 $\pm$ 44,7
VE (g)	0,90 (0,87-0,97)	0,99 (0,93-1,03)	0,99 (0,90-1,11)
VE/PC (g/kg)	1,73 $\pm$ 0,10	1,90 $\pm$ 0,19	1,88 $\pm$ 0,23
VD (g)	0,23 $\pm$ 0,03	0,26 $\pm$ 0,04	0,29 $\pm$ 0,05*
VD/PC (g/kg)	0,43 $\pm$ 0,05	0,48 $\pm$ 0,07	0,54 $\pm$ 0,08*
Peso atrial (g)	0,10 (0,08-0,11)	0,13 (0,10-0,13)	0,13 (0,11-0,14)*
Atrial/PC (g/kg)	0,19 (0,15-0,22)	0,22 (0,19-0,24)	0,27 (0,22-0,28)*
Pulmão/PC (g/kg)	3,60 (3,19-3,70)	3,43 (3,09-3,72)	3,66 (3,58-4,13)

Dados expressos em média $\pm$ desvio-padrão ou mediana e percentis. IM-SED: infarto do miocárdio sedentário; IM-EA: infarto do miocárdio e exercício aeróbico; n: número de animais; PC: peso corporal; VE: peso do ventrículo esquerdo; VD: peso do ventrículo direito. ANOVA e teste de Bonferroni ou Kruskal-Wallis e Dunn; * $p < 0,05$ vs. Sham.

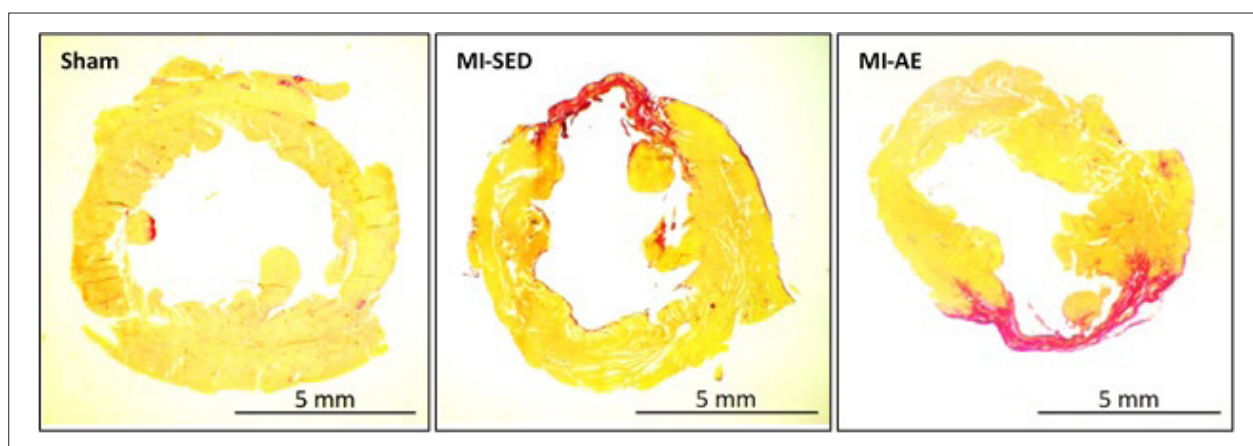


Figura 1 – Fotos histológicas representativas de porções do ventrículo esquerdo com coloração por picosirius red dos grupos Sham, infarto do miocárdio sedentário (IM-SED) e infarto do miocárdio e exercício aeróbico (IM-EA).

Tabela 2 - Dados estruturais ecocardiográficos

	SHAM (n=15)	IM-SED (n=10)	IM-EA (n=12)
FC (bpm)	267 ± 32,9	278 ± 19,7	290 ± 28,7
DDVE (mm)	8,19 ± 0,44	9,99 ± 0,81*	9,93 ± 0,98*
DSVE (mm)	4,13 (3,96-4,30)	7,16 (6,60-8,21)*	7,25 (6,73-8,16)*
EPPD (mm)	1,42 (1,40-1,45)	1,53 (1,45-1,61)	1,67 (1,58-1,85)*
AO (mm)	4,20 ± 0,15	4,12 ± 0,22	4,13 ± 0,25
AE(mm)	5,68 ± 0,42	6,71 ± 0,75*	6,97 ± 1,07*
AE/AO	1,37 (1,30-1,42)	1,64 (1,47-1,79)*	1,66 (1,47-1,82)*
DSVE/PC (mm/kg)	15,2 (14,8-16,3)	17,9 (16,9-20,3)*	18,5 (17,8-20,1)*
AE/PC (mm/kg)	10,7 ± 0,95	12,4 ± 1,42*	13,5 ± 2,46*
MVE (g)	0,84 (0,76-0,91)	1,29 (1,17-1,43)*	1,27 (1,22-1,63)*
IMVE (g/kg)	1,57 (1,46-1,70)	2,32 (2,12-2,63)*	2,44 (2,31-3,08)*
ERP	0,35 ± 0,02	0,31 ± 0,02*	0,35 ± 0,04 [#]
% area IM	Sem infarto	26,23 ± 5,77	27,62 ± 7,67

Dados expressos em média ± desvio-padrão ou mediana e percentis. IM-SED: infarto do miocárdio sedentário; IM-EA: infarto do miocárdio e exercício aeróbico; n: número de animais; FC: frequência cardíaca; DDVE e DSVE: diâmetros diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo, respectivamente; EPPD: espessura da parede posterior diastólica do ventrículo esquerdo; AO: diâmetro da aorta; AE: diâmetro do átrio esquerdo; PC: peso corporal; MVE: massa ventricular esquerda; IMVE: índice de massa ventricular esquerda; ERP: espessura relativa da parede. % área IM: porcentagem da área de infarto do miocárdio. ANOVA e teste de Bonferroni ou Kruskal-Wallis e Dunn; *p<0,05 vs Sham; #p<0,05 vs IM-SED.

Tabela 3 – Parâmetros ecocardiográficos da função sistólica do ventrículo esquerdo

	SHAM (n=15)	IM-SED (n=10)	IM-EA (n=12)
FEE (%)	49,7 ± 3,40	27,0 ± 5,23*	26,6 ± 7,91*
VEPP (mm/s)	42,1 ± 5,66	35,9 ± 5,37	38,7 ± 9,28
FVA (%)	67,3 ± 5,07	41,1 ± 9,95*	37,6 ± 10,5*
Tei index	0,46 ± 0,06	0,58 ± 0,12*	0,58 ± 0,15*
S' average (cm/s)	3,55 ± 0,40	3,15 ± 0,34	3,20 ± 0,47

Dados expressos como média ± desvio-padrão. IM-SED: infarto do miocárdio sedentário; IM-EA: infarto do miocárdio e exercício aeróbico; n: número de animais; FEE: fração de encurtamento do endocárdio; FVA: fração de variação da área; VEPP: velocidade de encurtamento da parede posterior; Índice Tei: índice de desempenho miocárdico; Média S': velocidades médias máximas de deslocamento sistólico para as paredes lateral e septal do anel mitral avaliadas por Doppler tecidual. ANOVA e Bonferroni; * p <0,05 vs Sham.

Expressão gênica

A expressão gênica das subunidades NADPH oxidase NOX2, NOX4, p22^{phox} e p47^{phox} não diferiu entre os grupos (Tabela 5).

Discussão

Neste estudo, avaliamos os efeitos do exercício físico aeróbico na capacidade funcional, remodelação cardíaca e expressão gênica das subunidades da NADPH oxidase em corações de ratos com pequeno IM.

Modelos experimentais de roedores com IM tem sido amplamente utilizados para investigar a fisiopatologia e o tratamento da remodelação cardíaca e insuficiência cardíaca.^{26,27} No entanto, como a anatomia da circulação coronária de um rato não é uniforme, a ligadura da artéria coronária leva a uma ampla gama de tamanhos de infarto, remodelação e disfunção do VE.²² Portanto,

uma característica essencial dos estudos que visam estabelecer estratégias terapêuticas é avaliar animais com infarto de tamanhos comparáveis. Portanto, a avaliação ecocardiográfica do tamanho do IM e do grau de lesão cardíaca antes de iniciar estratégias terapêuticas deveria ser obrigatória.

Observamos anteriormente que o tamanho mínimo do infarto para induzir anormalidades estruturais, funcionais e clínicas era de 36%, 38% e 40% da área total do VE, respectivamente.²⁸ Portanto, não esperávamos encontrar alterações cardíacas consideráveis na avaliação de ratos com IM menor de 30%. No entanto, este estudo mostrou que, ao final do período experimental, os grupos infartados apresentavam aumento do diâmetro diastólico e sistólico do VE, diâmetro do AE e massa do VE, com disfunção sistólica caracterizada por redução da fração de encurtamento endocárdico e alteração da área fracionada, bem como aumento do índice Tei. Exceto no que diz respeito à redução

Tabela 4 – Parâmetros ecocardiográficos da função diastólica do ventrículo esquerdo

	SHAM (n=15)	IM-SED (n=10)	IM-EA (n=12)
Mitral E (cm/s)	77,0 (71,0-85,0)	72,5 (69,3-79,5)	75,5 (72,8-78,0)
Mitral A (cm/s)	49,1 ± 12,2	54,3 ± 11,9	59,9 ± 16,8
E/A	1,71 (1,42-1,79)	1,32 (1,26-1,49)	1,23 (1,07-1,35)*
TRIV (m/s)	26,5 ± 3,42	29,7 ± 5,75	28,0 ± 3,79
E' média (cm/s)	4,20 ± 0,63	3,52 ± 0,62*	3,58 ± 0,50*
E' lateral (cm/s)	4,16 ± 0,73	3,20 ± 0,56*	3,24 ± 0,74*
E' septal (cm/s)	4,24 ± 0,61	3,84 ± 0,88	3,92 ± 0,79
E/E' média	19,1 ± 2,65	21,8 ± 3,47	21,6 ± 2,35
A' média (cm/s)	3,05 (2,65-3,90)	3,77 (2,96-4,85)	3,82 (2,81-4,04)
A' lateral (cm/s)	3,40 (2,80-3,80)	3,95 (3,17-4,85)	4,15 (3,27-4,55)
A' septal (cm/s)	3,25 ± 1,12	3,81 ± 1,21	3,11 ± 0,76
E'/A'	1,34 ± 0,39	0,95 ± 0,25*	1,05 ± 0,35

Dados expressos em média ± desvio-padrão ou mediana e percentis. IM-SED: infarto do miocárdio sedentário; IM-EA: infarto do miocárdio e exercício aeróbico; n: número de animais; Mitral E: velocidade de pico do influxo mitral diastólico inicial; Mitral A: velocidade de pico do influxo mitral diastólico tardio; TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico; E': pico da velocidade de deslocamento diastólico inicial do anel mitral; A': pico da velocidade de deslocamento diastólico tardio do anel mitral. ANOVA e teste de Bonferroni ou Kruskal-Wallis e Dunn; *p<0,05 vs Sham.

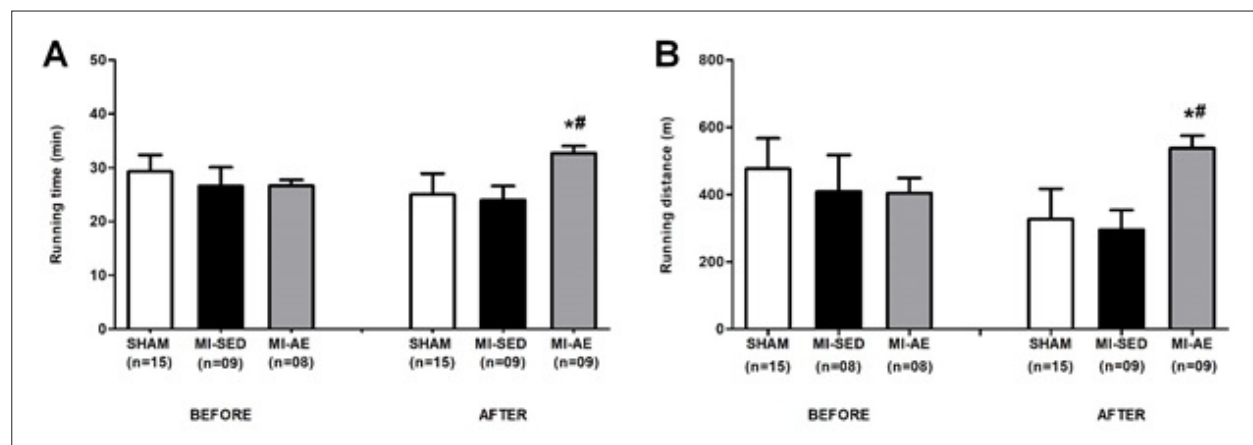


Figura 2 – Capacidade funcional avaliada pelo teste de esforço máximo. Tempo de corrida (A) antes e depois do exercício; distância percorrida (B) antes e depois do exercício. IM-SED: infarto do miocárdio sedentário; IM-EA: infarto do miocárdio e exercício aeróbico; n: número de animais. Dados expressos em média ± desvio-padrão; ANOVA e Bonferroni; *p<0,05 vs Sham; #p<0,05 vs IM-SED.

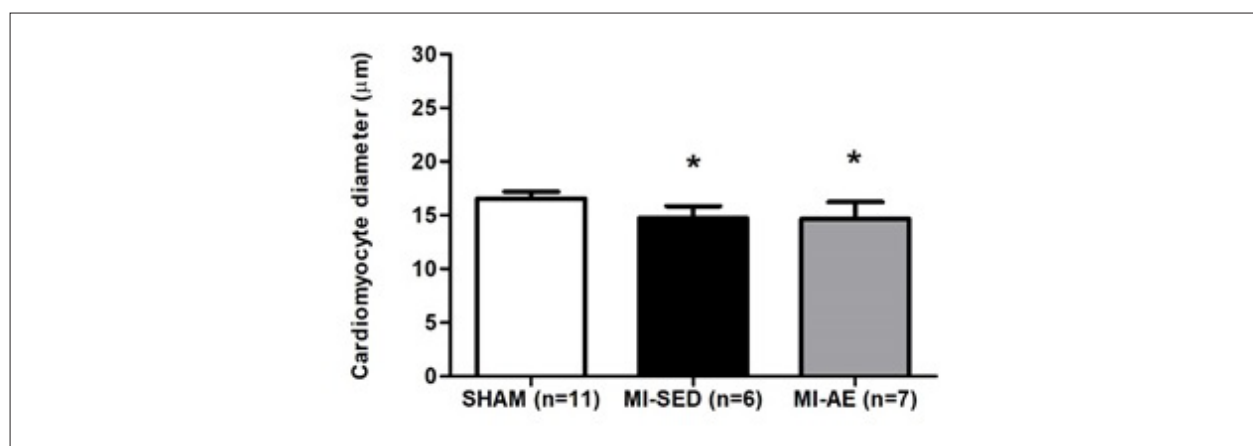


Figura 3 – Diâmetros dos cardiomiócitos. IM-SED: infarto do miocárdio sedentário; IM-EA: infarto do miocárdio e exercício aeróbico; n: número de animais. Dados expressos em média ± desvio-padrão; ANOVA e Bonferroni; *p<0,05 vs SHAM.

Tabela 5 – Expressão gênica de subunidades do complexo NADPH oxidase

Gene	SHAM (n=9)	IM-SED (n=5)	IM-EA (n=5)
Nox2	1,00 ± 0,56	0,83 ± 0,34	1,07 ± 0,26
Nox4	0,99 (0,62-1,20)	1,38 (0,60-1,95)	1,36 (0,79-1,40)
p22 ^{phox}	1,00 ± 0,35	1,12 ± 0,51	1,16 ± 0,18
p47 ^{phox}	1,00 ± 0,56	0,83 ± 0,34	1,07 ± 0,26

Dados expressos em média ± desvio-padrão ou mediana e percentis. IM-SED: infarto do miocárdio sedentário; IM-EA: infarto do miocárdio e exercício aeróbico; n: número de animais; ANOVA e teste de Bonferroni ou Kruskal-Wallis e Dunn; $p > 0,05$.

septal e onda E' média, a função diastólica não diferiu entre os grupos infartados e Sham. Nossos dados, portanto, mostram que a remodelação cardíaca com dilatação das câmaras cardíacas esquerdas, e a disfunção sistólica do VE pode ser bem caracterizada em ratos com área de infarto pequena.

O fato do peso corporal não diferir entre os grupos reforça o leve grau de lesão miocárdica. A caquexia cardíaca é caracterizada por uma redução significativa no peso corporal,^{29,30} e pode ser encontrada em ratos que apresentam grandes áreas de infarto.²²

Neste estudo, foi utilizado um protocolo de exercício aeróbico de intensidade moderada adaptado de estudos publicados anteriormente.¹⁷ A velocidade máxima de corrida foi estabelecida para cada rato de acordo com sua capacidade funcional, avaliada por teste de esforço máximo em esteira no início e no meio do protocolo.¹⁵ Ao final do experimento, notamos que o exercício era seguro e o grupo IM-EA atingiu um tempo de esteira e distância percorrida maiores do que os grupos IM-SED e Sham. Há muito tempo se sabe que o exercício aeróbico melhora a capacidade funcional na insuficiência cardíaca tanto animal quanto humana.³¹ Os resultados do grupo Sham também destacaram uma capacidade funcional reduzida causada pelo estilo de vida sedentário.

Apesar de melhorar o desempenho funcional, os efeitos do exercício aeróbico na remodelação cardíaca não foram substanciais em ratos com IM pequeno. Como um achado comum em ratos IM é a diminuição na espessura relativa da parede do VE,²² podemos concluir que o exercício foi útil na preservação da geometria do VE, pois a relação entre a espessura da parede posterior diastólica e o diâmetro diastólico do VE foi reduzida no IM-SED e preservada no IM-EA.

Entre as várias alterações induzidas pelo IM, o aumento do estresse oxidativo tem papel importante na progressão da remodelação cardíaca.⁵ Neste estudo, a expressão gênica das subunidades do complexo NADPH oxidase NOX2, NOX4, p22^{phox} e p47^{phox} não diferiu entre os grupos, o que sugere que essa importante fonte de geração de espécies reativas de oxigênio⁴ não esteve envolvida na remodelação cardíaca observada em ratos com infarto pequeno. Foi observado aumento da expressão gênica de NOX2 e NOX4 em roedores com IM de tamanhos grandes.³² Uma limitação deste estudo é que avaliamos o complexo NADPH oxidase por meio da análise da expressão gênica de suas subunidades. Portanto, estudos adicionais são necessários para avaliar a atividade do complexo NADPH oxidase.

Uma vez que a transição da disfunção VE compensada para a insuficiência cardíaca é encontrada principalmente em corações com infarto transmural grande,²² a maioria dos autores avaliou os efeitos do exercício em corações com grandes infartos,^{8,10,33,34} e a maioria desses estudos mostrou efeitos favoráveis do exercício aeróbico na remodelação cardíaca induzida pelo IM.^{8,10,33} Apenas alguns pesquisadores analisaram os efeitos do exercício no coração de ratos com IM pequeno.^{35,36} Ao iniciarem o exercício dentro de quatro semanas após a indução do IM, esses autores observaram efeitos benéficos do exercício físico.^{35,36} Neste estudo, mostramos pela primeira vez que o exercício aeróbico tardio, iniciado três meses após o IM, quando a remodelação cardíaca está estável, atenua as alterações da geometria cardíaca em ratos com pequeno infarto. Nosso estudo, portanto, reforça o conceito de benefício potencial da reabilitação cardíaca após síndromes coronarianas agudas, independentemente do grau de lesão cardíaca.³⁷

Conclusão

Em conclusão, o IM pequeno altera as estruturas cardíacas e a função sistólica do VE. Exercício físico aeróbico tardio melhora a capacidade funcional e atenua a alteração da geometria do VE. A expressão gênica das subunidades da NADPH oxidase não está envolvida na remodelação cardíaca e não é modulada pelo exercício aeróbico em ratos com infarto do miocárdio pequeno.

Agradecimentos

Gostaríamos de agradecer a Colin Edward Knaggs pela edição em inglês. Apoio financeiro foi concedido pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) (protocolos 308557/2018-2 e 310876/2018-4); Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) (protocolos 2014/21972-3 e 2014/00747-1); a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) (protocolos 88882.432904/2019-01 e 153424/2018-4); e Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa (PROPe) da UNESP.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Souza LM, Okoshi MP, Gomes MJ, Gatto M, Rodrigues EA, Pontes THD, Damatto FC, Oliveira LRS, Borim PA, Lima ARR, Zornoff LAM, Okoshi K, Pagan LU; Obtenção de dados: Souza LM, Gomes MJ,

Gatto M, Rodrigues EA, Pontes THD, Damatto FC, Oliveira LRS, Borim PA, Lima ARR, Pagan LU; Análise e interpretação dos dados e Análise estatística: Souza LM, Gomes MJ, Pagan LU; Obtenção de financiamento e Redação do manuscrito: Souza LM, Okoshi MP, Gomes MJ, Pagan LU; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Souza LM, Okoshi MP, Gomes MJ, Gatto M, Pagan LU.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Referências

1. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart disease and stroke statistics-2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56-528.
2. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling - concepts and clinical implications: a consensus paper from an International Forum On Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(3):569-82.
3. Martinez PF, Bonomo C, Guizoni DM, Junior SA, Damatto RL, Cezar MD, et al. Modulation of MAPK and NF-kappaB signaling pathways by antioxidant therapy in skeletal muscle of heart failure rats. *Cell Physiol Biochem*. 2016;39(1):371-84.
4. Tsutsui H, Kinugawa S, Matsushima S. Oxidative stress and heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;301(6):H2181-90.
5. Octavia Y, Brunner-La Rocca HP, Moens AL. NADPH oxidase-dependent oxidative stress in the failing heart: From pathogenic roles to therapeutic approach. *Free Radic Biol Med*. 2012;52(2):291-7.
6. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey Jr. DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):1810-52.
7. Cai M, Wang Q, Liu Z, Jia D, Feng R, Tian Z. Effects of different types of exercise on skeletal muscle atrophy, antioxidant capacity and growth factors expression following myocardial infarction. *Life Sci*. 2018 Nov 15;213:40-9.
8. Guizoni DM, Oliveira-Junior SA, Noor SL, Pagan LU, Martinez PF, Lima AR, et al. Effects of late exercise on cardiac remodeling and myocardial calcium handling proteins in rats with moderate and large size myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2016 Oct 15;221:406-12.
9. Qin R, Murakoshi N, Xu D, Tajiri K, Feng D, Stujanna EN, et al. Exercise training reduces ventricular arrhythmias through restoring calcium handling and sympathetic tone in myocardial infarction mice. *Physiol Rep*. 2019;7(4):e13972.
10. Batista DF, Gonçalves AF, Rafacho BP, Santos PP, Minicucci MF, Azevedo PS, et al. Delayed rather than early exercise training attenuates ventricular remodeling after myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2013;170(1):e3-4.
11. Sharma NM, Liu X, Llewellyn TL, Katsurida K, Patel KP. Exercise training augments neuronal nitric oxide synthase dimerization in the paraventricular nucleus of rats with chronic heart failure. *Nitric Oxide*. 2019 Jun 1;87:73-82.
12. Xu X, Wan W, Garza MA, Zhang JQ. Post-myocardial infarction exercise training beneficially regulates thyroid hormone receptor isoforms. *J Physiol Sci*. 2018;68(6):743-8.
13. Martinez PF, Bonomo C, Guizoni DM, Oliveira Junior SA, Damatto RL, Cezar MD, et al. Influence of N-acetylcysteine on oxidative stress in slow-twitch soleus muscle of heart failure rats. *Cell Physiol Biochem*. 2015;35(1):148-59.
14. Lima ARR, Martinez PF, Damatto RL, Cezar MDM, Guizoni DM, Bonomo

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo CNPq (Proc. n. 308557/2018-2 e 310876/2018-4); FAPESP (Proc. n. 2014/21972-3 e 2014/00747-1); CAPES (Proc. n. 88882.432904/2019-01 e 153424/2018-4) e PROPe, UNESP.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Lidiane Moreira de Souza pela Programa de pós-graduação em Fisiopatologia em Clínica Médica na Faculdade Medicina de Botucatu - UNESP.

- C, et al. Heart failure-induced diaphragm myopathy. *Cell Physiol Biochem*. 2014;34(2):333-45.
15. Pagan LU, Damatto RL, Cezar MD, Lima AR, Bonomo C, Campos DH, et al. Long-term low intensity physical exercise attenuates heart failure development in aging spontaneously hypertensive rats. *Cell Physiol Biochem*. 2015;36(1):61-74.
16. Gomes MJ, Martinez PF, Campos DHS, Pagan LU, Bonomo C, Lima AR, et al. Beneficial effects of physical exercise on functional capacity and skeletal muscle oxidative stress in rats with aortic stenosis-induced heart failure. *Oxid Med Cell Longev*. 2016 Jan 20;2016:8695716.
17. Moreira JB, Bechara LR, Bozi LH, Jannig PR, Monteiro AW, Dourado PM, et al. High- versus moderate-intensity aerobic exercise training effects on skeletal muscle of infarcted rats. *J Appl Physiol*. 2013;114(8):1029-41.
18. Okoshi K, Ribeiro HB, Okoshi MP, Matsubara BB, Gonçalves G, Barros R, et al. Improved systolic ventricular function with normal myocardial mechanics in compensated cardiac hypertrophy. *Jpn Heart J*. 2004;45(4):647-56.
19. Guimaraes JF, Muzio BP, Rosa CM, Nascimento AF, Sugizaki MM, Fernandes AA, et al. Rutin administration attenuates myocardial dysfunction in diabetic rats. *Cardiovasc Diabetol*. 2015 Jul 17;14:90.
20. Rosa CM, Gimenes R, Campos DH, Guirado GN, Gimenes C, Fernandes AA, et al. Apocynin influence on oxidative stress and cardiac remodeling of spontaneously hypertensive rats with diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15(1):126.
21. Cezar MD, Damatto RL, Pagan LU, Lima AR, Martinez PF, Bonomo C, et al. Early spironolactone treatment attenuates heart failure development by improving myocardial function and reducing fibrosis in spontaneously hypertensive rats. *Cell Physiol Biochem*. 2015;36(4):1453-66.
22. Martinez PF, Okoshi K, Zornoff LA, Oliveira SAJ, Campos DH, Lima AR, et al. Echocardiographic detection of congestive heart failure in postinfarction rats. *J Appl Physiol*. 2011;111(2):543-51.
23. Okoshi MP, Matsubara LS, Franco M, Cicogna AC, Matsubara BB. Myocyte necrosis is the basis for fibrosis in renovascular hypertensive rats. *Braz J Med Biol Res*. 1997;30(9):1135-44.
24. Gimenes C, Gimenes R, Rosa CM, Xavier NP, Campos DHS, Fernandes AAH, et al. Low intensity physical exercise attenuates cardiac remodeling and myocardial oxidative stress and dysfunction in diabetic rats. *J Diabetes Res*. 2015 Oct 5;2015:457848.
25. Cezar MD, Damatto RL, Martinez PF, Lima AR, Campos DH, Rosa CM, et al. Aldosterone blockade reduces mortality without changing cardiac remodeling in spontaneously hypertensive rats. *Cell Physiol Biochem*. 2013;32(5):1275-87.
26. Garza MA, Wason EA, Cruger JR, Chung E, Zhang JQ. Strength training attenuates post-infarct cardiac dysfunction and remodeling. *J Physiol Sci*. 2019;69(3):523-30.

27. Daliang Z, Lifang Y, Hong F, Lingling Z, Lin W, Dapeng L, et al. Netrin-1 plays a role in the effect of moderate exercise on myocardial fibrosis in rats. *PLoS One*. 2019;14(2):e0199802.
28. Minicucci MF, Azevedo PS, Martinez PF, Lima ARR, Bonomo C, Guizoni DM, et al. Critical infarct size to induce ventricular remodeling, cardiac dysfunction and heart failure in rats. *Int J Cardiol*. 2011;151(2):242-3.
29. Okoshi MP, Romeiro FG, Paiva SA, Okoshi K. Heart failure-induced cachexia. *Arq Bras Cardiol*. 2013;100(5):476-82.
30. Okoshi MP, Capalbo RV, Romeiro FG, Okoshi K. Cardiac cachexia: perspectives for prevention and treatment. *Arq Bras Cardiol*. 2017;108(1):74-80.
31. Cattadori G, Segurini C, Picozzi A, Padeletti L, Anza C. Exercise and heart failure: an update. *ESC Heart Fail*. 2018;5(2):222-32.
32. Looi YH, Grieve DJ, Siva A, Walker SJ, Anilkumar N, Cave AC, et al. Involvement of NOX2 NADPH oxidase in adverse cardiac remodeling after myocardial infarction. *Hypertension*. 2008;51(2):319-25.
33. Barcelos GT, Rossato DD, Perini JL, Pinheiro LP, Carvalho C, Jaenisch RB, et al. Effects of L-arginine supplementation associated with continuous or interval aerobic training on chronic heart failure rats. *Metabolism*. 2017 Nov;76:1-10.
34. Teixeira RB, Zimmer A, Castro AL, Carraro CC, Casali KR, Dias IGM, et al. Exercise training versus T3 and T4 hormones treatment: the differential benefits of thyroid hormones on the parasympathetic drive of infarcted rats. *Life Sci*. 2018 Mar 1;196:93-101.
35. Almeida SA, Claudio ERG, Mengal V, Brasil GA, Merlo E, Podratz PL, et al. Estrogen therapy worsens cardiac function and remodeling and reverses the effects of exercise training after myocardial infarction in ovariectomized female rats. *Front Physiol*. 2018 Sep 5;9:1242.
36. Campos JC, Queliconi BB, Bozi LHM, Bechara LRG, Dourado PMM, Andres AM, et al. Exercise reestablishes autophagic flux and mitochondrial quality control in heart failure. *Autophagy*. 2017;13(8):1304-17.
37. Aragam KG, Dai D, Neely ML, Bhatt DL, Roe MT, Rumsfeld JS, et al. Gaps in referral to cardiac rehabilitation of patients undergoing percutaneous coronary intervention in the United States. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(19):2079-88.



A Importância dos Programas de Exercícios Pós-Infarto

The Importance of Post-Infarction Exercise Programs

José Antônio Caldas Teixeira^{1,2}

Universidade Federal Fluminense - Medicina Clínica,¹ Niterói, RJ - Brasil

Fit Labor Centro de Performance Humana,² Niterói, RJ - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Efeitos do Exercício Aeróbico Tardio na Remodelação Cardíaca de Ratos com Infarto do Miocárdio Pequeno

A atividade física e os exercícios podem reduzir o risco de mortalidade cardiovascular na população em geral em 30%–50%, e a mortalidade por qualquer causa em 20%–50%.¹ Em pacientes cardíacos, para cada incremento de 1 Met (3,5 mL O₂ kg⁻¹ min⁻¹) na capacidade funcional (CF) obtida em um programa de reabilitação cardíaca (PRC), temos uma redução na mortalidade geral de até 13%.^{1,2} A atividade física e os exercícios reduzem a hospitalização global em 18% e melhoram a qualidade de vida (QV) nessa população.^{2,3} Após a angioplastia, o PRC resulta em uma redução de 20% nos eventos cardíacos e no número de hospitalizações em comparação com os indivíduos que permaneceram sedentários.^{1,2,4}

Nesse contexto, os PCRs têm se consolidado como uma estratégia terapêutica segura, que ameniza os efeitos do descondicionamento físico progressivo decorrente das doenças cardiovasculares (DC). O exercício bem orientado é a pedra angular no manejo da DC e seus principais fatores de risco.¹⁻⁶ Os PRCs, principalmente na síndrome coronariana pós-aguda (SCA) e em pacientes com disfunção ventricular, trazem importantes benefícios de impacto clínico, com nível de evidência IA nessa população, referenciado por diversos consensos, metanálises e diretrizes.^{1-4,6,7}

A importância de se iniciar um PCR, com ênfase no treino aeróbico (TA), logo após a estabilização de um exame SCAG, é revisada em diversos artigos e metanálises.^{1-3,6-8} O TA está associado a menor expressão de receptores beta-adrenérgicos, que predizem o prognóstico em pacientes com maior área de infarto. Melhora diversas variáveis relacionadas ao prognóstico e CF, além dos parâmetros ecocardiográficos (ECO) da remodelação ventricular e biomarcadores.⁸⁻¹⁰

A literatura menciona inúmeros efeitos benéficos, não apenas sistêmicos, mas principalmente efeitos cardioprotetores.^{1-4,6,8,11} Précoma et al.³ e Fletcher et al.⁴ listam esses efeitos, mas aqui iremos destacar um da hemodinâmica: remodelação cardíaca.

Palavras-chave

Infarto do Miocárdio/mortalidade; Exercício; Reabilitação Cardíaca; Atividade Física; Ratos; Disfunção Ventricular; Ecocardiografia/métodos.

Correspondência: José Antônio Caldas Teixeira •

Universidade Federal Fluminense - Medicina Clínica - Avenida Marquês do Paraná, 303. CEP 24070-035, Niterói, RJ - Brasil
E-mail: jacaldas_@hotmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210109>

O infarto agudo do miocárdio (IAM) pode induzir alterações na geometria ventricular, levando a remodelação ventricular adversa.^{8-10,12} Essa alteração na geometria ventricular é o principal fator para o desenvolvimento futuro da disfunção ventricular, apesar dos avanços na revascularização e nas terapias medicamentosas.⁹ A remodelação ventricular esquerda (VE) é um preditor preciso de mortalidade cardíaca após IAM,^{8-10,12} mas não está claro como o exercício afeta esse processo. Haykowsky et al.,⁹ em sua metanálise, analisam esse efeito, mostrando resultados diferentes. Eles verificaram que, embora existam efeitos benéficos na remodelação ventricular, eles se baseiam nas características da população, na modalidade e na variação na prescrição de exercícios e intervenções, não sendo possível definir por que essas variações ocorrem.

Compreender essas incongruências e os efeitos do exercício na remodelação VE é importante, pois esse conhecimento pode ser usado para aumentar os benefícios do exercício após o IAM.

Um artigo de Souza et al.¹³ analisa os efeitos tardios do TA no pós-infarto tardio em modelos animais. Isso representa mais uma tentativa de esclarecer essa questão.

Em estudo elegante e controlado, Souza et al.¹³ induziram infarto do miocárdio (IM) ligando a artéria coronária descendente anterior esquerda. Três meses depois, os ratos sobreviventes foram submetidos a ECO transtorácico e teste de esforço, sendo então divididos em três grupos: grupo controle com animais submetidos à cirurgia Sham (Sham n=15); grupo IM sedentários (IM-SED, n=22) e grupo IM exercício aeróbico (IM-EA, n=21) por três meses. Os autores avaliaram a influência do EA na CF, estruturas cardíacas, função VE e expressão do gene da subunidade NADPH (nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato) oxidase em ratos com IM de pequenas dimensões.

Os autores usaram um protocolo de EA de intensidade moderada. Observaram que o exercício era seguro e que o grupo IM-EA alcançou maior tempo de esteira e distância percorrida do que os grupos IM-SED e submetido à cirurgia Sham. Os resultados da cirurgia Sham incluíram redução da CF causada por um estilo de vida sedentário. Apesar de melhorar o desempenho funcional, os efeitos do EA na remodelação cardíaca não foram substanciais em ratos com infarto do miocárdio de pequenas dimensões. Mas o EA foi útil para preservar a geometria do VE, pois a relação entre a espessura da parede posterior diastólica do VE e o diâmetro diastólico do VE mostrou-se reduzida no grupo IM-SED e preservada no grupo IM-EA. A expressão do gene da subunidade NADPH oxidase, importante fonte de geração

de espécies reativas de oxigênio, não esteve envolvida na remodelação cardíaca observada em ratos com infarto de pequenas dimensões.

Pela primeira vez, o estudo mostra que o EA tardio, iniciado três meses após o IM, quando a remodelação

cardíaca está estável, atenua as alterações da geometria cardíaca em ratos com infarto de pequenas dimensões. Os autores reforçam o conceito do possível benefício da reabilitação cardíaca após SCA, independentemente do grau da lesão cardíaca.

Referências

- Franklin BA, Thompson PT, Al-Zaiti SS, Albert CM, Hivert MF, Levine BD, Lobelo F et al. On behalf of the American Heart Association Physical Activity Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; and Stroke Council. Exercise-Related Acute Cardiovascular Events and Potential Deleterious Adaptations Following Long-Term Exercise Training: Placing the Risks Into Perspective—An Update. *Circulation*. 2020; 141(13):E705-E736.
- Carvalho T, Milani M, Ferraz AS, Silveira AD, Herdy AH, Hossri CAC, et al. Diretriz Brasileira de Reabilitação Cardiovascular – 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 114(5):943-87.
- Précima DB, Oliveira GMM, Simão AF, Dutra OP, Coelho OR, Izar MCO, et al. Updated Cardiovascular Prevention Guideline of the Brazilian Society of Cardiology – 2019. *Arq Bras Cardiol*. 2019;113(4):787-891.
- Fletcher GF, Landolfo C, Niebauer J, Ozemek C, Arena R, Lavie C. Promoting Physical Activity and Exercise. JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(14):1622-39.
- WORLD Health Organization (WHO). guidelines on physical activity and sedentary behaviour. Geneva; 2020. [Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.]
- Hansen D, Niebauer J, Cornelisse V, Barna O, Neunhaüser D, Settler C, et al. Exercise Prescription in Patients with Different Combinations of Cardiovascular Disease Risk Factors: A Consensus Statement from the EXPERT Working Group. *Sports Med*. <https://doi.org/10.1007/s40279-018-0930-4>. Published online: 04 May 2018.
- Jayo-Montoya JA, Maldonado-Martin, S, Aispuru GR, Gorotegi-Anduaga I, Gallardo T, Matajira-Chia T, et al. Low-Volume High-Intensity Aerobic Interval Training Is an Efficient Method to Improve Cardiorespiratory Fitness After Myocardial Infarction PILOT STUDY FROM THE INTERFARCT PROJECT. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2020;40(1):48-54.
- Haykowsky M, Scott J, Esch B, Schopflocher D, Miers J, Paterson I, Warburton D. et al. A meta-analysis of the effects of exercise training on left ventricular remodeling following myocardial infarction: start early and go longer for greatest exercise benefits on remodeling. *Trials*. 201 Apr 04;12:92.
- Trachse LD, David LP, Gayda M, Henri C, Hayami D, Thorin-Trescases N, Thorin E et al. The impact of high-intensity interval training on ventricular remodeling in patients with a recent acute myocardial infarction – A randomized training intervention pilot study. *Clin Cardiol*. 2019; 42(12):1222-31.
- Garza MA, Wason EA, Zhang JQ. Cardiac remodeling and physical training post myocardial infarction. *World J Cardiol*. 2015; 7(2): 52-64.
- Thijssen DHJ, Redington A, KP, Hopman MTE; Jones H. Association of Exercise Preconditioning With Immediate Cardioprotection: A Review. *JAMA Cardiol*. 2018;3(2):169-76.
- Sakuragi S, Shuichitakagi, Suzuki S, Sakamaki F, Hiroshitakaki, Naohikoaiara, Yoshiyasumura, Yoichigoto. Patients with Large Myocardial Infarction Gain a Greater Improvement in Exercise Capacity after Exercise Training than Those with Small to Medium Infarction. *Clin. Cardiol*. 2003; 26(6):280-6.
- Souza LM, Okoshi MP, Gomes MJ, Gatto M, Rodrigues EA, Pontes THD, Damatto FC, et al. Effects of late aerobic exercise on cardiac remodeling of rats with small myocardial infarction. *Arq Bras Cardiol*. 2021; 116(4):784-792.



Obesidade Visceral e Hipertensão Sistólica como Substratos da Disfunção Endotelial em Adolescentes Obesos

Visceral Obesity and High Systolic Blood Pressure as the Substrate of Endothelial Dysfunction in Obese Adolescents

Maria Fernanda Hussid,¹ Felipe Xerez Cepeda,¹ Camila P. Jordão,² Rafaela R. P. Lopes-Vicente,¹ Leslie Virmondos,¹ Keyla Y. Katayama,¹ Ezequiel F. de Oliveira,¹ Luis V. F. Oliveira,³ Fernanda Marciano Consolim-Colombo,^{1,2} Ivani Credidio Trombetta^{1,2}

Universidade Nove de Julho (UNINOVE),¹ São Paulo, SP - Brasil

Instituto do Coração (InCor), Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,² São Paulo, SP - Brasil

Centro Universitário de Anápolis (UniEvangélica),³ Anápolis, GO - Brasil

Resumo

Fundamento: A obesidade afeta a adolescência, podendo levar à síndrome metabólica (SM) e disfunção endotelial, um marcador precoce de risco cardiovascular. Apesar de a obesidade ser fortemente associada à síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS), ainda não está claro o papel da SAOS na função endotelial em adolescentes obesos.

Objetivo: Investigar se a obesidade durante a adolescência leva à SM e/ou SAOS e causa disfunção endotelial nesses indivíduos. Além disso, estudamos a possível associação dos fatores de risco para SM e do índice de apneia e hipopneia (IAH) com disfunção endotelial.

Métodos: Estudamos 20 adolescentes obesos sedentários (AO; 14,2±1,6 anos, 100,9±20,3kg), e 10 adolescentes eutróficos (AE, 15,2±1,2 anos, 54,4±5,3kg) pareados por sexo. Avaliamos os fatores de risco para SM (critérios da Federação Internacional de Diabetes), função vascular (dilatação mediada pelo fluxo, DMF), capacidade funcional (VO₂pico) e presença de SAOS (IAH > 1 evento/hora, pela polissonografia). Consideramos um p<0,05 como estatisticamente significativo.

Resultados: AO apresentaram maior circunferência da cintura (CC), gordura corporal, triglicerídeos, pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD), maiores níveis de LDL e menores HDL e VO₂pico em comparação a AE. Não houve diferença no IAH entre os grupos. AO apresentaram menor DMF que AE (6,17±2,72 vs. 9,37±2,20%, p=0,005). Observou-se uma associação entre DMF e CC (R=-0,506, p=0,008) e entre DMF e PAS (R=-0,493, p=0,006).

Conclusão: Em adolescentes, a obesidade associou-se à SM e causou disfunção endotelial. CC e PAS aumentadas poderiam estar envolvidas nessa alteração. SAOS foi detectada na maioria dos adolescentes independentemente de obesidade. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(4):795-803)

Palavras-chave: Adolescente; Obesidade; Síndrome Metabólica; Hipertensão; Diabetes; Circunferência da Cintura, Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono, Endotélio, Fatores de Risco.

Abstract

Background: Obesity affects adolescence and may lead to metabolic syndrome (MetS) and endothelial dysfunction, an early marker of cardiovascular risk. Albeit obesity is strongly associated with obstructive sleep apnea (OSA), it is not clear the role of OSA in endothelial function in adolescents with obesity.

Objective: To investigate whether obesity during adolescence leads to MetS and/or OSA; and causes endothelial dysfunction. In addition, we studied the possible association of MetS risk factors and apnea hypopnea index (AHI) with endothelial dysfunction.

Methods: We studied 20 sedentary obese adolescents (OA; 14.2±1.6 years, 100.9±20.3kg), and 10 normal-weight adolescents (NWA, 15.2±1.2 years, 54.4±5.3kg) paired for sex. We assessed MetS risk factors (International Diabetes Federation criteria), vascular function (Flow-Mediated Dilation, FMD), functional capacity (VO₂peak) and the presence of OSA (AHI>1event/h, by polysomnography). We considered statistically significant a P<0.05.

Results: OA presented higher waist (WC), body fat, triglycerides, systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP), LDL-c and lower HDL-c and VO₂peak than NWA. MetS was presented in the 35% of OA, whereas OSA was present in 86.6% of OA and 50% of EA. There was no difference

Correspondência: Ivani Credidio Trombetta •

Universidade Nove de Julho (UNINOVE) - Rua Vergueiro, 235/249. CEP 01504-001, São Paulo, SP - Brasil

E-mail: ivani.trombetta@gmail.com

Artigo recebido em 12/08/2019, revisado em 11/11/2019, aceito em 27/12/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190541>

between groups in the AHI. The OA had lower FMD than NWA (6.17 ± 2.72 vs. $9.37 \pm 2.20\%$, $p=0.005$). There was an association between FMD and WC ($R=-0.506$, $p=0.008$) and FMD and SBP ($R=-0.493$, $p=0.006$).

Conclusion: In adolescents, obesity was associated with MetS and caused endothelial dysfunction. Increased WC and SBP could be involved in this alteration. OSA was observed in most adolescents, regardless of obesity. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(4):795-803)

Keywords: Adolescent; Obesity; Metabolic Syndrome; Hypertension; Diabetes; Waist Circumference; Sleep Apnea Obstructive; Endothelium; Risk Factors.

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

Introdução

A obesidade tem aumentado rapidamente em todo o mundo e é considerada um fator de risco para doenças crônicas não transmissíveis. Crianças e adolescentes têm sido seriamente impactados por essa tendência, particularmente em países em desenvolvimento, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS).¹ Ao avaliar o estado nutricional de escolares com idade entre 13 e 17 anos por meio do índice de massa corporal (IMC), observa-se que 23,7% da população do sexo masculino encontra-se com sobrepeso, e 8,3% são obesos.² A preocupação da elevada prevalência de obesidade em crianças e adolescentes baseia-se no fato dessa condição ser um possível preditor de obesidade na fase adulta, levando a um risco aumentado de doenças crônicas, tais como diabetes tipo 2, síndrome metabólica (SM) e doenças cardiovasculares (DCV).³

De fato, está claro na literatura que a obesidade está positivamente associada com a incidência de SM.⁴ Estudos realizados com adolescentes na puberdade mostraram uma prevalência de SM variando de 25 a 30%.⁵ Nesse estudo, os autores encontraram que a circunferência da cintura (CC) foi um preditor de SM, com um aumento de 11% no risco de SM a cada 1 cm de incremento na circunferência abdominal.⁵

Já está bem estabelecido que o marcador mais precoce de aterosclerose é disfunção endotelial,⁶ a qual pode ser encontrada tanto na hipertensão como na aterosclerose. A disfunção endotelial também está envolvida em processos fisiológicos e patológicos, incluindo inflamação, resistência insulínica e obesidade, entre outras doenças.⁶

A dilatação mediada pelo fluxo (DMF) na ultrassonografia é um método amplamente utilizado para avaliar função endotelial, o que pode ser um preditor de eventos cardiovasculares tanto em indivíduos assintomáticos como em indivíduos com DCV. Uma mudança na DMF pode ter valor prognóstico em humanos.⁷

As doenças respiratórias do sono estão entre as consequências da obesidade, incluindo a síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS). A SAOS é o distúrbio respiratório do sono mais comum, com uma prevalência de 1 a 4% na infância, com pico na faixa etária de 2 a 8 anos.⁸ Em crianças obesas, essa porcentagem pode atingir 36%.⁹ A SAOS tem sido correlacionada com obesidade, promovendo um ambiente de inflamação moderada e crônica. Pacientes com SAOS apresentam episódios de hipóxia e despertares recorrentes durante o sono devido à atividade aumentada do sistema nervoso simpático.⁹ Trombetta et al.,¹⁰ encontraram que pacientes com SM e SAOS apresentavam maiores níveis de pressão arterial em comparação àqueles com SM e sem SAOS. Atividade simpática aumentada e disfunção do barorreflexo

foram observadas nesses pacientes com SAOS associada à SM.¹⁰ A associação entre obesidade e SAOS poderia aumentar o risco de disfunção endotelial.¹¹

No presente estudo, adolescentes obesos foram comparados com adolescentes eutróficos quanto à antropometria, composição corporal, parâmetros bioquímicos e reatividade vascular, e apneia do sono. Nosso objetivo foi investigar se a obesidade durante a adolescência: 1) leva à SM e/ou SAOS; e 2) causa disfunção endotelial. Além disso, estudamos a possível associação da SM ou o índice de apneia-hipopneia (IAH) com a disfunção endotelial.

Métodos

Comitê de Ética

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Universidade Nove de Julho (UNINOVE) sob número 973.013, CAAE: 41899215.0.0000.5511. Os pais ou responsáveis dos adolescentes foram informados sobre os procedimentos do estudo e deram consentimento informado por escrito. Os adolescentes também foram informados sobre todos os procedimentos e deram consentimento por escrito.

Sujeitos

Este foi um estudo transversal. Adolescentes com idade entre 12 e 17 anos atendidos no ambulatório da UNINOVE foram convidados para participarem no estudo de acordo com os critérios de inclusão e de exclusão. Incluímos no estudo adolescentes pós-púberes segundo classificação de Tanner (M4 para meninas ou menarca, e G4 para meninos),^{12,13} eutróficos ou obesos, sedentários, sem tratamento dietético ou medicamentoso para obesidade, com ou sem SM. Os critérios de exclusão foram adolescentes que não se encontravam no estágio pós-púbere, com sobrepeso, e aqueles com suspeita ou diagnóstico confirmado de alguma síndrome genética ou distúrbio neuroendócrino, tais como hipotireoidismo descontrolado e diabetes tipo 1. Pacientes com distúrbios alimentares (anorexia nervosa, bulimia nervosa, ou distúrbio alimentar não específico) também foram excluídos. Um total de 20 adolescentes obesos (AO) e 10 adolescentes eutróficos (AE) foram estudados.

O diagnóstico de SM foi estabelecido utilizando os critérios da Federação Internacional de Diabetes (IDF, *International Diabetes Federation*). Obesidade central foi definida como CC ≥ 94 cm para homens e ≥ 80 cm para mulheres, combinada com dois destes quatro critérios diagnósticos: (1) lipoproteína de alta densidade (HDL) < 40 mg/dL ($< 1,03$ mmol/L) em homens e < 50 mg/dL ($1,29$ mmol/L) em mulheres; (2) glicemia

de jejum $\geq 100 \text{ mg/dL}$ ($\geq 5,6 \text{ mmol/L}$); (3) triglicerídeos de jejum (TG) $\geq 150 \text{ mg/dL}$ ($> 1,69 \text{ mmol/L}$); e (4) pressão arterial sistólica (PAS) ≥ 130 e diastólica (PAD) $\geq 85 \text{ mmHg}$.^{14,15}

Medidas

Medidas Antropométricas e Composição Corporal

Foram avaliados peso e altura, e em seguida calculado o IMC. O IMC foi expresso em escore padrão (escore-z); peso normal foi definido como um z-score entre -2 e +1; sobrepeso como um z-score entre +1 e +2; e obesidade como $> +2$. A avaliação da composição corporal foi realizada por análise de bioimpedância elétrica (RJL, Quantum II model, Clinton Twp, MI, EUA). A CC e a circunferência do pescoço (CP) foram medidas conforme descrito anteriormente.^{16,17}

Pressão Arterial

PAS e PAD foram medidas utilizando-se manguito de tamanho apropriado.¹⁸⁻²⁰

Análise Sérica

As amostras de sangue foram coletadas pela manhã após 12 horas de jejum. Foram determinadas concentrações de glicose, TG, colesterol total, HDL-colesterol, lipoproteína de baixa densidade (LDL-colesterol), razão TG/HDL-c e razão LDL-c/HDL-c.

Polissonografia Noturna

Foi realizada polissonografia de noite inteira (monitoramento padrão – nível 1) utilizando-se um sistema de análise ambulatorial do sono (Embla Somnologica Studio - EMBLA A10, versão 3.1.2.; Flagahf Medical Devices, Iceland), conforme descrito anteriormente.^{21,22} Uma vez que havia adolescentes com idade de 12 anos no estudo, escolhemos os critérios de classificação da AASM (*American Academy of Sleep Medicine*) para SAOS em crianças.²³ SAOS foi definida como um IAH > 1 evento/hora; um IAH $\geq 1-4,99$ foi considerado SAOS leve; um IAH de 5 a 9,99 foi considerado SAOS moderado, e um IAH ≥ 10 SAOS grave.⁹

Em crianças, uma apneia é pontuada quando o pico do sinal cai $\geq 90\%$ da linha de base pré-evento. A hipoventilação é pontuada quando o CO_2 arterial (ou substituto) $\text{é} > 50 \text{ mm Hg}$ por $> 25\%$ do tempo total de sono. O IAH é a soma do número total de eventos respiratórios (apneias mais hipopneias) por hora de sono. O índice de despertar foi definido como o número médio de despertares por hora de sono. A dessaturação de oxigênio (nadir de SaO_2) foi definida como a menor saturação de oxigênio da hemoglobina registrada por oximetria de pulso.²³

Teste de Esforço Cardiopulmonar (TECP)

O TECP foi realizado em uma esteira conectada a um sistema composto de um módulo de análise de gás, acoplado a um analisador de onda/módulo de fluxo, com medida a cada respiração (*breath-by-breath mode*) (BreezeCardiO2 System

microcomputer; Medical Graphics Corporation-MGC, St. Paul, MO, EUA), com protocolo de rampa. O TEPC permite medir a capacidade funcional (VO_2 pico) como o VO_2 máximo alcançado ao final do teste.^{24,25}

Hiperemia Reativa

Dilatação Mediada pelo Fluxo (DMF)

A DMF foi realizada por ultrassom vascular de alta resolução (Vivid i, GE Medical Systems, Tirat Carmel, Israel), medindo-se a dilatação do vaso (dilatação dependente do endotélio) da artéria braquial, como descrito anteriormente.²⁶ Em resumo, os participantes deitaram-se em repouso por pelo menos 10 minutos, e o primeiro registro em repouso foi realizado. Em seguida, um fluxo aumentado foi induzido utilizando um esfigmomanômetro, com manguito colocado distalmente à artéria braquial no antebraço, insuflado até uma pressão superior à pressão sistólica (aproximadamente 20-30 mmHg) durante 5 minutos. O manguito foi desinflado, e foram registrados o fluxo e a dilatação do vaso, representada pela tensão de cisalhamento. A diferença entre o diâmetro basal e o diâmetro após a dilatação foi avaliada.

Índice de Hiperemia Reativa (IHR) por Tonometria Arterial Periférica

A função endotelial foi avaliada pela medida do IHR por tonometria arterial periférica (Endo-PAT2000; Itamar Medical, Cesarea, Israel) conforme descrito anteriormente.²⁷ Esse método avalia a função endotelial microvascular.²⁸

Para avaliação tanto da DMF como do IHR, os adolescentes foram orientados a fazerem jejum de 4 a 6 horas, e evitarem consumo de cafeína, chocolate, alimentos gordurosos, e praticarem exercício no dia do exame.

Análise Estatística

A análise estatística foi realizada usando o programa SPSS20 Statistics (IBM Corp., Armonk, NY, EUA). O tamanho da amostra foi calculado pelo website <http://www.openepi.com>. Levamos em consideração um poder de 80%, com erro tipo 1 de 0,05 (bicaudal). Usamos variáveis da função endotelial (IHR e DMF) como desfecho primário. Nós escolhemos o maior número de indivíduos, 30 adolescentes para o estudo. A normalidade das amostras foi testada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis paramétricas foram expressas em média $\pm$ desvio padrão (DP) e variáveis não paramétricas foram expressas em mediana e intervalo interquartil. Os dados categóricos foram descritos em valores absolutos e porcentagem da amostra total. As variáveis paramétricas dos grupos de AO e AE foram comparadas pelo teste t de Student independente e as variáveis não paramétricas foram comparadas pelo teste de Mann-Whitney. As variáveis categóricas foram analisadas pelo teste do qui-quadrado e a correlação de Pearson usada para analisar a correlação entre variáveis de fatores de risco tais como CC e pressão arterial, bem como porcentagem da DMF. Valores de probabilidade menores que $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados

Inicialmente recrutamos 56 adolescentes, 26 deles foram excluídos – nove eram classificados como escala de Tanner I, II ou III; cinco estavam em sobrepeso; cinco apresentavam distúrbios endócrinos; um usava medicamento e seis recusaram a participar do estudo. Nossa amostra final foi composta de 30 adolescentes. Assim, estudamos 20 AO (10 do sexo masculino) e 10 AE (5 do sexo masculino) (Figura 1). Sete adolescentes do grupo AO apresentavam SM (35%) e nenhum AE apresentava SM (Figura 2).

Na Tabela 1, descrevamos as medidas antropométricas e de composição corporal dos participantes. Ambos os grupos foram similares na distribuição de sexo e de idade. Como esperado, AO apresentavam maior peso corporal, IMC, CP e CC. Em relação à composição corporal, observou-se menor porcentagem de água corporal e massa magra e maior massa gorda no grupo de AO.

Dados sobre fatores de risco cardiovasculares nos grupos AO e AE são apresentados na Tabela 2. Não houve diferença nos níveis de HDL ou de glicemia entre os grupos. Em comparação aos AE, os AO apresentaram maior PAS e maior PAD, além de níveis maiores de TG, LDL-c, TG/HDL-c, colesterol não HDL, LDL/HDL-c, e colesterol total. No TECP, o grupo de AO apresentou menor VO_2 pico em comparação aos AE. Resultados da polissonografia revelaram que um O_2 mínimo mais baixo AO em comparação a AE. Não houve diferença no índice de despertares ou no IAH entre os grupos (Tabela 2). No entanto, a maioria dos adolescentes do grupo AO (86,6%) e 50% dos AE apresentaram IAH ≥ 1 evento/h (Figura 2).

Na Figura 3, apresentamos a prevalência dos fatores de risco para SM segundo a IDF.¹⁵ Na Figura 4A, apresentamos as análises da DMF. Em um participante do grupo AO, foi detectada bifurcação da artéria braquial, e decidimos excluir esse dado das análises. As análises da DMF mostraram que os AO reatividade vascular mais baixa das grandes artérias em comparação ao grupo AE ($6,17 \pm 2,72\%$ vs. $9,37 \pm 2,20\%$, $p=0,005$). Diante disso, exploramos a associação entre DMF e os fatores de risco para SM, e encontramos uma associação entre CC e DMF ($R=-0,506$, $p=0,008$; Figura 4B), e entre PAS e DMF ($R=-0,493$, $p=0,006$; Figura C).

Discussão

O principal achado do presente estudo é o fato de que AO apresentam disfunção endotelial, indicada por uma reatividade vascular reduzida. Além disso, com base nas análises de correlação, podemos sugerir que a CC e os níveis de PAS podem ser preditores desta disfunção.

A obesidade e a SM aumentam o risco de disfunção endotelial, e a SAOS contribui para esse agravamento. Contudo, apesar da alta prevalência de SAOS em AO, não houve diferenças na presença de SAOS e de IAH entre os grupos estudados. Podemos sugerir que, em adolescentes, outros fatores além da obesidade, tais como rinite alérgica, asma e hipertrofia adenotonsilar, possam contribuir com a SAOS. Esses achados foram encontrados em outros estudos.²⁹ Assim, no presente estudo, a DMF deficiente não esteve associada à SAOS, e a presença de SAOS não pôde ser atribuída à obesidade ou à SM. Nós especulamos que a

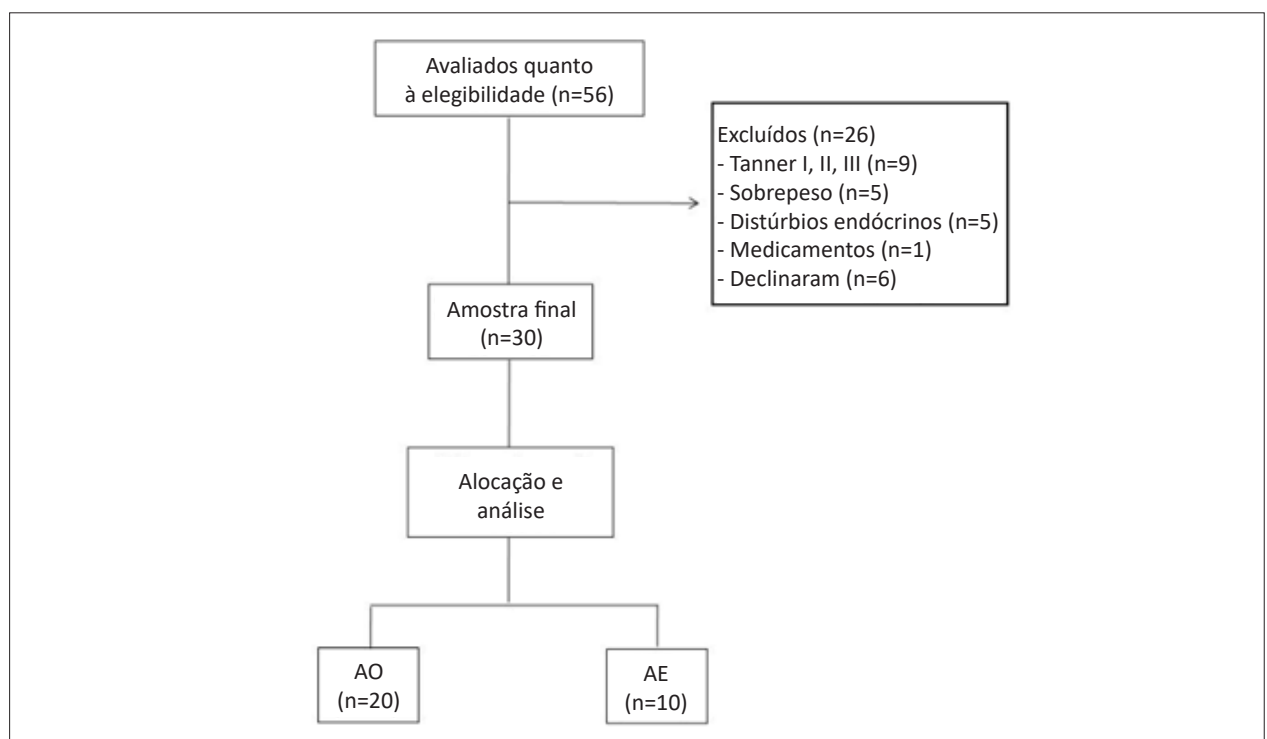


Figura 1 – Fluxograma de inclusão dos participantes no estudo; AO: adolescentes obesos; AE: adolescentes eutróficos.

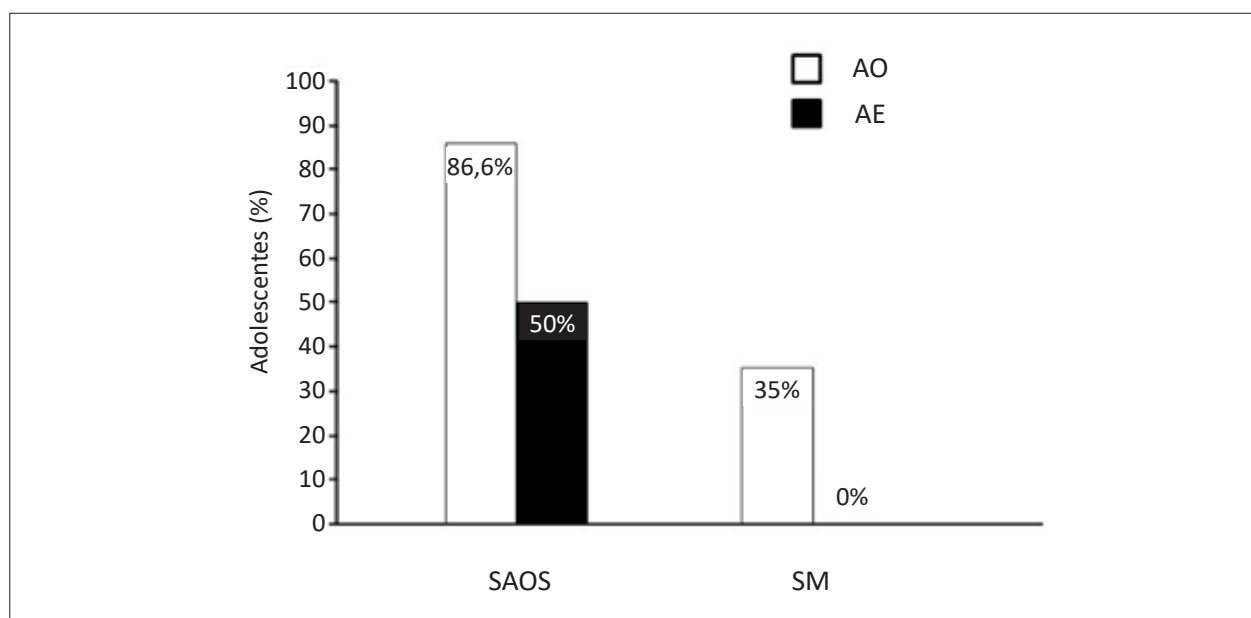


Figura 2 – Porcentagem de síndrome da apnéia obstrutiva do sono (SAOS) e síndrome metabólica (SM) em adolescentes obesos (AO) e adolescentes eutróficos (AE).

Tabela 1 – Dados antropométricos e de composição corporal em adolescentes obesos e eutróficos

	AO (n=20)	AE (n=10)	p
Sexo (M/F)	10/10	5/5	1
Idade (anos)	14,2±1,6	15,2±1,2	0,075
Peso (kg)	100,1±20,3	54,4±5,3	<0,001
Altura (m)	1,67±0,08	1,65±0,6	0,760
IMC (kg/m²)	35,9±6,2	19,9±1,8	<0,001
CP (cm)	38,3±3,6	31,9±1,8	<0,001
CC (cm)	107,9 [100-114,5]	67,5 [66,4-73,7]	<0,001
Água corporal (%)	45,4±3,8	56,5±4,6	<0,001
Gordura corporal (%)	38±5,2	22,9±6,3	<0,001
Massa magra (%)	62±5,2	77,1±6,3	<0,001

Dados paramétricos apresentados em média ± desvio padrão. Dados não paramétricos apresentados em mediana e intervalo interquartil. AO: adolescentes obesos; AE: adolescentes eutróficos; IMC: índice de massa corporal; CP: circunferência do pescoço; CC: circunferência da cintura.

SM potencializou a disfunção endotelial no grupo de AO, uma vez que 35% dos pacientes obesos na nossa amostra apresentaram SM.

A aterosclerose e as manifestações clínicas da DCV originam-se na infância,³⁰ e sua detecção precoce é muito importante para sua prevenção. A disfunção endotelial é considerada um sinal precoce de aterosclerose em crianças com fatores de risco para DCV, e pode ser revertida por intervenções que visam diminuir o risco cardiovascular.³⁰

A DMF com hiperemia reativa é um método não invasivo que avalia a vasodilatação dependente de endotélio, mediada por óxido nítrico (NO), e é um método diagnóstico adequado para o grupo etário estudado. Uma meta-análise identificou que um aumento em 1% na DMF aumenta o risco futuro de eventos cardiovasculares em 13%.³ Há evidência de que crianças e adolescentes obesos apresentam menor complacência e distensibilidade vascular em comparação àqueles com peso normal.³ Tal fato poderia explicar os níveis mais elevados de pressão sanguínea nos AO.³¹

Tabela 2 – Fatores de risco cardiovascular em adolescentes obesos e eutróficos

	OA (n=20)	EA (n=10)	p
PAS (mmHg)	120 [110-127,5]	110 [100-110]	0,001
PAD (mmHg)	75 [70-80]	65 [60-70]	0,005
Glicemia (mg/mL)	84,9±5,4	89,3 ±7,2	0,140
TG (mg/dL)	120,5±48,3	71,1±28,8	0,020
HDL-c (mg/dL)	41,2±7,7	48,4 ±10,7	0,079
TG/HDL-c ratio	3,1±1,6	1,6±1	0,011
LDL-c (mg/dL)	97,5±25,7	69,9±22,2	0,015
nHDL-c (mg/dL)	121,5±27,5	83,2±26,2	0,004
LDL/HDL-c ratio	2,4±0,8	2,6±0,7	0,007
Colesterol total (mg/dL)	162,7±28,7	132,5±24,1	0,016
Polissonografia de noite inteira			
IAH (events/h)	5,6±3,8	3,1±3,4	0,121
O ₂ Sat mínimo (%)	90 [81-90]	92,5 [88,5-93]	0,026
Índice de despertares	50,6±18,1	50±9,3	0,943
Teste de esforço cardiopulmonar			
VO ₂ pico (mL/kg/min)	30,6±7,7	23,4±5,9	0,022

Dados paramétricos apresentados em média ± DP. Dados não paramétricos expressos em mediana e intervalo interquartil. AO: adolescentes obesos; AE: adolescentes eutróficos; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; TG: triglicerídeos; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade.

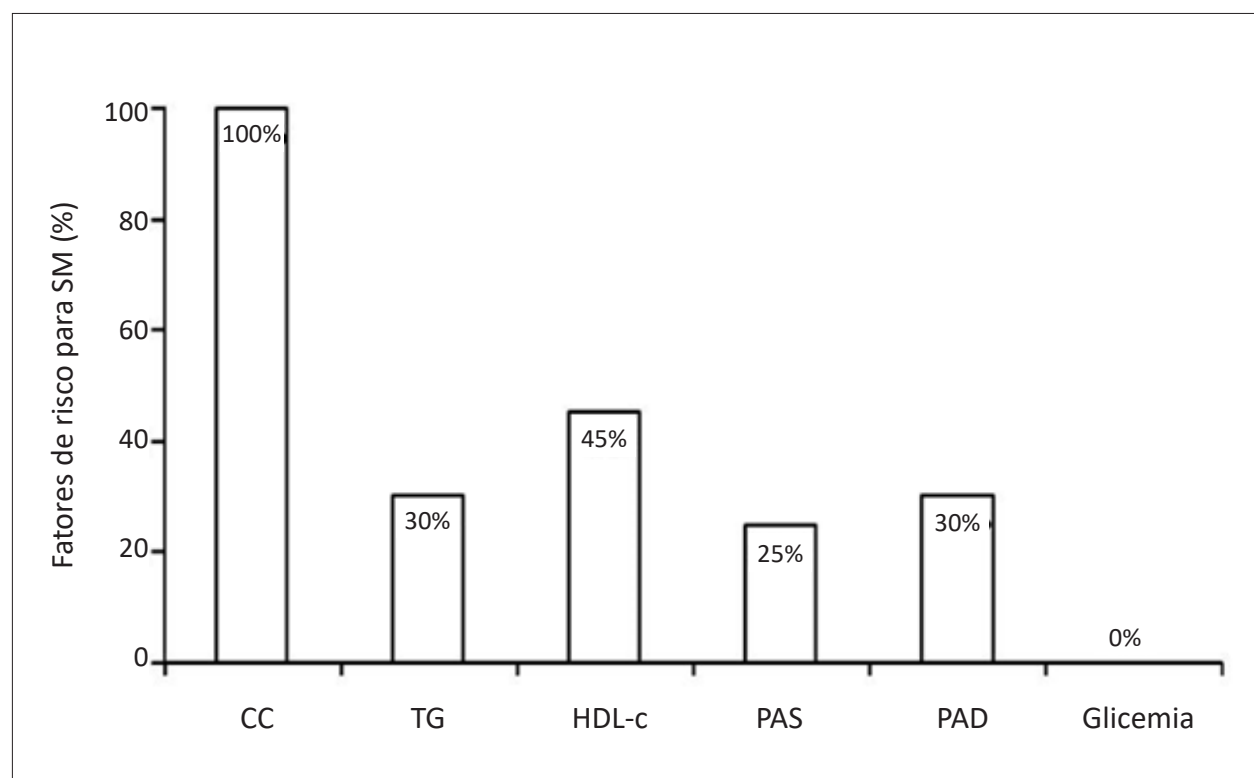


Figura 3 – Porcentagem de fatores de risco para síndrome metabólica (SM) em adolescentes obesos; CC: circunferência da cintura; TG: triglicerídeos; HDL: lipoproteína de alta densidade; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica.

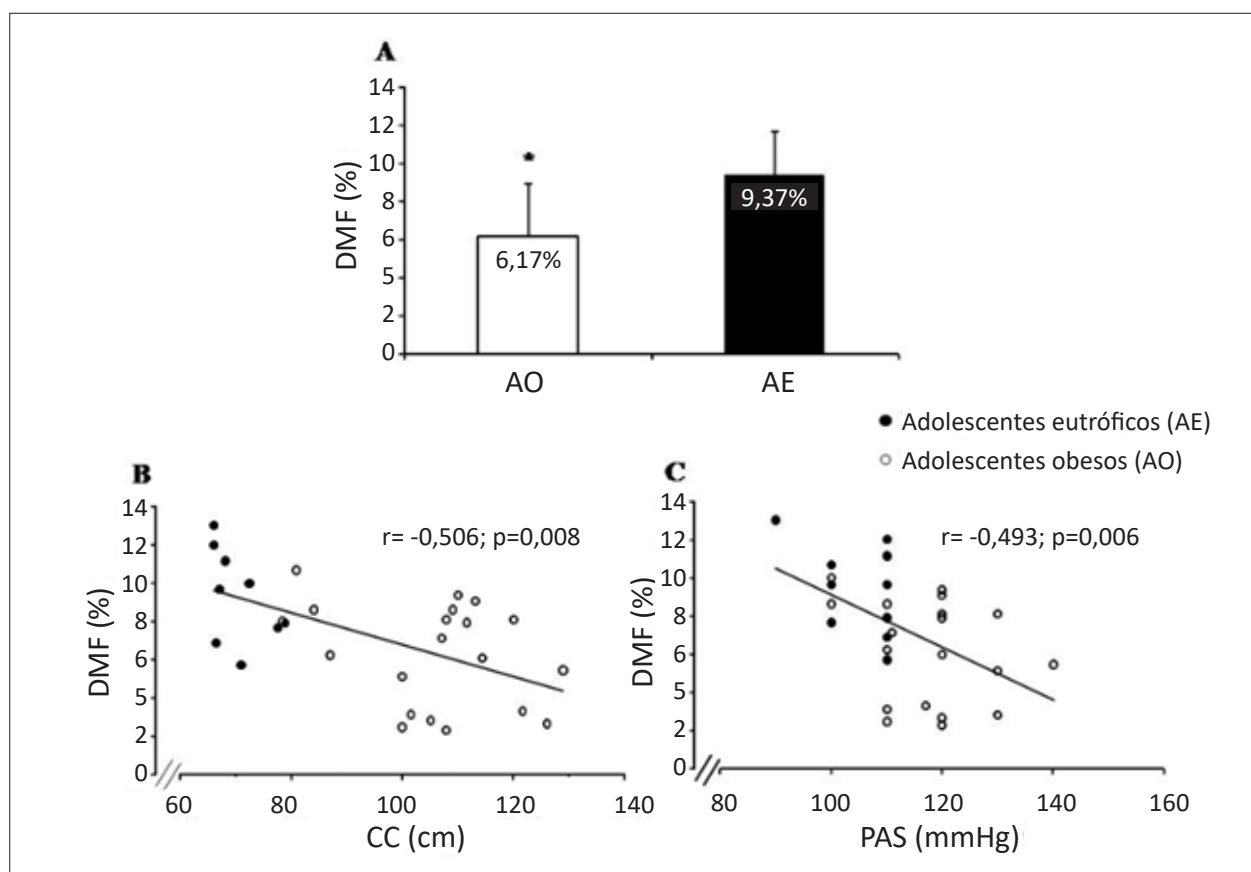


Figura 4 – Hiperemia reativa por dilatação mediada pelo fluxo (DMF) (A); coeficiente de correlação entre DMF e circunferência da cintura (CC) (B); e coeficiente de correlação entre DMF e pressão arterial sistólica (PAS) em adolescentes obesos (AO) e adolescentes eutróficos (AE) (C). * $p < 0,005$.

Um estudo conduzido com adultos relatou uma DMF de $9,4\% \pm 4,7\%$.³² Uma meta-análise de Dias et al.,³ identificou uma DMF de $6,0\% \pm 0,69\%$ em adolescentes obesos, em comparação a $12,32\% \pm 3,14\%$ em adolescentes eutróficos.³ Esse dado corrobora nossos achados, que mostraram uma reatividade vascular reduzida em AO em comparação a AE ($6,17 \pm 2,72\%$ e $9,37 \pm 2,20\%$, respectivamente).

A DMF é uma medida indireta da biodisponibilidade do NO,^{26,28,32} uma vez que ela estimula um meio isquêmico e, em seguida, vasodilatação. A oclusão dos vasos leva à liberação de adenosina, fator hiperpolarizante derivado do endotélio, íons de hidrogênio, entre outras substâncias, com o objetivo de restaurar a perfusão sanguínea via dilatação da microcirculação. Neste método, quando o manguito é esvaziado, a circulação é restaurada com aumento do aporte sanguíneo para a região isquêmica, causando “hiperemia reativa”. A tensão de cisalhamento, causada pelo aumento do fluxo sanguíneo, e sua velocidade, leva à liberação de substâncias vasodilatadoras pelo endotélio, tais como o NO, via ativação da enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), e consequente relaxamento da musculatura lisa vascular e aumento no diâmetro arterial. Uma capacidade de relaxamento mais baixa leva à disfunção endotelial.^{26,28,32} Uma menor vasodilatação pode ocorrer nos meninos em comparação às meninas, além de existir uma variação de função endotelial durante o ciclo menstrual.²⁸

Portanto, nós realizamos os exames na primeira fase do período menstrual. O EndoPAT® foi avaliado por Radke et al. em relação aos estágios da puberdade.³³ Um IHR mais baixo foi observado na puberdade em comparação aos estágios de Tanner 4 e 5, com variação entre 1,11 e 1,70. O ponto de corte para adultos é 1,35, o que poderia ser usado para identificar os indivíduos com disfunção endotelial na microcirculação. Essa técnica foi desenvolvida para ser independente de examinador. Sabe-se que, devido à localização do manguito a ser inflado, a vasodilatação da microcirculação obtida não é totalmente dependente de NO. Assim, enquanto o EndoPAT® mede a função endotelial da microcirculação, e DMF avalia a função endotelial das artérias condutoras. É possível que os resultados sejam comparativamente discrepantes, porém complementares, uma vez que os métodos avaliam sistemas diferentes.²⁸ Nos adolescentes avaliados neste estudo, não houve diferença nesta medida entre AO e AE e, assim, não conseguimos identificar complementariedade entre EndoPAT® e DMF.

Outro fator relevante no estudo foi a correlação entre CC e reatividade vascular. Uma CC aumentada é um preditor de risco para DCV,^{15,34} conhecido como “síndrome da adiposidade visceral”.^{4,34} Com o aumento da adiposidade visceral, ocorre um aumento nos depósitos de gordura patogênica e piora na reatividade vascular. A distribuição da gordura visceral é um fator preditivo de hipertensão, maior que o aumento

generalizado em gordura. O sistema nervoso simpático parece estar relacionado a diferentes componentes da síndrome da adiposidade a visceral, gerando um aumento real na atividade simpática,³⁴ e um risco aumentado de hipertensão nesses pacientes.

Apesar de o IAH não ter sido diferente entre os dois grupos estudados, houve uma prevalência de 86,6% e 50% de SAOS e de 35% e 0% de SM nos grupos AO e AE, respectivamente. A maior presença de SAOS e SM pode ter contribuído para o aumento de PAS nesse grupo, o que pode ter sido modulado por um tônus simpático aumentado. Esse fato já foi observado por Trombetta et al., que relataram maior atividade e barorreflexo reduzido em pacientes adultos com SM associada à SAOS.¹⁰

No presente estudo, observamos que AO exibiram VO_2 pico reduzido, sugerindo um risco cardiovascular aumentado. De fato, existe forte evidência de que a obesidade associa-se com um pior prognóstico em adolescentes com capacidade funcional reduzida e presença de comorbidades cardiometabólicas. Medidas preventivas são necessárias nesses indivíduos com disfunção endotelial, estimulando a prática de atividade física e dieta saudável visando a redução da CC e da pressão arterial.

Limitações

Nosso estudo tem várias limitações. Primeiro, considerando que, nas meninas, existe variação da função endotelial durante o ciclo menstrual²⁸ e, apesar de termos realizado o teste na primeira fase do ciclo menstrual, algumas tiveram apenas a menarca e, portanto, não apresentavam regularidade ou conhecimento do ciclo. Segundo, uma vez que não existe consenso sobre os critérios diagnósticos para SAOS em indivíduos com idade entre 13 e 18 anos, no presente estudo, similar a outros,^{35,36} utilizamos valores pediátricos. Os critérios usados para a idade de até 13 anos foram estendidos para até 18 anos, com base no manual da AASM para pontuação de sono e eventos associados.²³

Conclusão

Na amostra estudada, a obesidade foi um importante fator de risco para o desenvolvimento de SM, e levou à disfunção endotelial, a qual é o ponto inicial da formação da placa de ateroma. Além disso, CC e PAS aumentadas são preditoras de disfunção endotelial em adolescentes. A SAOS estava presente na maioria dos adolescentes, independentemente da obesidade.

Referências

1. World Health Organization. (WHO). Ending Childhood Obesity. Geneva;2016.
2. Brasil. Ministério da Saúde, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. (IBGE). Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar 2015. Brasília-DF:IBGE; 2016. 132 p.
3. Dias KA, Green DJ, Ingul CB, Pavey TG, Coombes JS. Exercise and Vascular Function in Child Obesity: A Meta-Analysis. *Pediatrics*. 2015;136(3), e648–e659.

Agradecimentos

Os autores desejam agradecer a todos os participantes do estudo. Agradecimento especial à equipe do Departamento de Reabilitação Cardiopulmonar da Universidade Nove de Julho (UNINOVE), particularmente à Profa Dra. Simone Dal Corso pelo apoio logístico e auxílio com o Teste de Esforço Cardiopulmonar (TECP)

Este trabalho foi financiado pela Universidade Nove de Julho (UNINOVE), São Paulo, Brasil. MFH foi apoiada pela Universidade Nove de Julho (UNINOVE), FXC foi apoiado pela FAPESP (# 2015 / 03274-0 e # 2016 / 16831-7) e Coordenação de Aconselhamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). RRPL-V, LV e KYK foram apoiadas pela Coordenação de Aconselhamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). EFO e FMCC foram apoiados pela FAPESP (#15/11738-6 para EFO). ICT e LVFO foram apoiados pelo Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq # 302809 / 2018-0 para ICT, CNPq #313053/2014-6 para LVFO, respectivamente). As agências financiadoras não tiveram nenhum papel no desenho do estudo, coleta e análise de dados, decisão de publicar ou preparação do manuscrito.

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa: Hussid MF, Cepeda FX, Consolim-Colombo FM, Trombetta IC; Obtenção de dados: Jordão CP, Lopes-Vicente RRP, Virmondos L, Katayama KY, Oliveira EF, Oliveira LVF; Análise e interpretação dos dados: Hussid MF, Cepeda FX, Oliveira LVF, Trombetta IC; Análise estatística, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Hussid MF, Cepeda FX, Trombetta IC.

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 Maria Fernanda Hussid pela Universidade Nove de Julho - UNINOVE.

6. Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: a multifaceted disorder. *Am J Physiol Hear Circ Physiol*. 2006;291(3):H985-H1002.
7. Thijssen DH, Black MA, Pyke KE, Padilla J, Atkinson G, Harris RA, et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;300(1):H2-12.
8. Gileles-Hillel A, Alonso-Alvarez ML, Kheirandish-Gozal L, Peris E, Cordero-Guevara JA, et al. Inflammatory markers and obstructive sleep apnea in obese children: the NANOS study. *Mediat Inflamm*. 2014; 2014:1-9.605280
9. Bhushan B, Ayub B, Loghmanee DA, Billings KR. Metabolic alterations in adolescents with obstructive sleep apnea. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;79(12):2368-73.
10. Trombetta IC, Somers VK, Maki-Nunes C, Drager LF. Syndrome — Implications for Cardiovascular Risk. *Sleep*. 2010;33(9):1193-9.
11. Bhattacharjee R, Kim J, Alotaibi WH, Kheirandish-Gozal L, Capdevila OS, Gozal D. Endothelial dysfunction in children without hypertension: Potential contributions of obesity and obstructive sleep apnea. *Chest*. 2012, 141(3):682-91.
12. Brasil.Ministério da Saúde. Orientações para o atendimento à saúde do adolescente. Brasília, DF; 2008.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Orientações para o atendimento à saúde do adolescente. Brasília, DF; 2008.
4. World Health Organization. (WHO).The WHO Child Growth Standards. Geneva; 2023.
15. Consensus Statements – IDF Consensus definition of the metabolic in children. (Accessed in 2019 Jun 12).Available from: idf.org/e-library/consensus-statement/61-idf-consensus-definition.html
16. Fernandez JR, Redden DT, Pietrobello A, Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of african-american, european-american, and mexican-american children and adolescents. *J Pediatr*. 2004; 145(4):439-44.
17. Coutinho CA, Longui CA, Monte O, Conde W, Kochi C. Measurement of neck circumference and its correlation with body composition in a sample of students in São Paulo, Brazil. *Horm Res Paediatr*. 2014, 82(3):179-86.
18. Brasil.Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Hipertensão arterial sistêmica para o Sistema Único de Saúde. Brasília (DF); 2006. (citado em 2019 20 jan). Available from: http://dab.saude.gov.br/docs/publicacoes/cadernos_ab/abcad15.pdf
19. Urbina E, Alpert, B, Flynn J, Hayman L, Harshfield GA, Jacobson M, et al. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Children and Adolescents : Recommendations for Standard Assessment A Scientific Statement From the American Heart Association Atherosclerosis , Hypertension , and Obesity in Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young and the Council for High. Hypertension. 2008;52(3):433-51.
20. Nobre F, Saad CI R, Giorgi DM, Mion D, Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95:1-51,
21. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep*. 1999;22(5):667-89.
22. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: Rules, terminology and technical specifications.American Academy of Sleep Medicine;2007.
23. Berry, R.B.; Budhiraja, R.; Gottlieb, D.J.; Gozal, D.; Iber, C.; Kapur, V.K.; Marcus, C.L.; 23.Mehra, R.; Parthasarathy, S.; Quan, S.F.; et al. Rules for Scoring Respiratory Events in Sleep : Update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. *J Clin Sleep Med*. 2012;8(5):597-619.
24. Neder JA, Nery LE. Teste de exercício cardiopulmonar. *J Pneumol*. 2002, 28(Supl 3):166-206.
25. Neder JA, Nery LE, Castelo A, Andreoni S, Lerario MC, Sachs A et al. Prediction of metabolic and cardiopulmonary responses to maximum cycle ergometry: a randomised study. *Eur Respir J*. 1999;14(6):1304-13.
26. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller O, Sullivan ID et al. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992;340(8828):111-5.
27. Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, Holmes DR, Kuvlin JT, Lerman A. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2004;44(11):2137-41.
28. Bruyndonckx L, Hoymans VY, Van Craenenbroeck AH, Vissers DK, Vrints CJ, Ramet J, et al. Assessment of Endothelial Dysfunction in Childhood Obesity and Clinical Use. *Oxid Med Cell Longev*. 2013, 2013: 1–19. 174872.
29. Redline S, Tishler P V, Schluchter M, Aylor J, Clark K, Graham G. Risk Factors for Sleep-disordered Breathing in Children Associations with Obesity , Race , and Respiratory Problems African Americans appears to be independent of the effects of obesity or respiratory problems . *Red-. Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(5Pt1): 1527–32.
30. Hopkins ND, Dengel DR, Green DJ, Age and sex relationship with flow-mediated dilation in healthy children and adolescents. *J. Appl. Physiol*. 2015;119(8):926-33.
31. Wilk G, Osmenda G, Matusik P, Nowakowski D, Jasiewicz-Honkisz B, Ignacak A, et al. Endothelial function assessment in atherosclerosis: Comparison of brachial artery flow-mediated vasodilation and peripheral arterial tonometry. *Pol Arch Med Wewn*. 2013;123(9):443-52.
32. Consolim-Colombo, F.M.; Costa-Hong V., Katayama K.Y. Método de investigação da função endotelial em humanos. In: *Endotélio e Doenças Cardiovasculares*, São Paulo:Atheneu; 2016.
33. Radtke T, Khattab K, Eser P, Kriemler S, Saner H, Wilhelm M. Puberty and microvascular function in healthy children and adolescents. *J Pediatr*. 2012; 161(5):887-91.
34. Lopes HF, Correa Gianella ML, Consolim Colombo FM, Egan BM, Visceral adiposity syndrome .*Diabetol Metab Syndr*. 2016 Jul 1;8:40.
35. Oliveira, V.X.N.; Teng, A.Y. The Clinical Usefulness of Sleep Studies in Children. *Paediatr. Respir Rev*. 2016;17:53-6.
36. Marcus CL, Brooks LJ, Ward SD, Draper KA, Gozal D, Halbower AC, et al. The clinical usefulness of sleep studies in children.Diagnosis and Management of Childhood Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Pediatrics*. 2012;130(3):e714-e755.



Prevenção da Doença Cardiovascular na Adolescência: Novos Horizontes

Cardiovascular Disease Prevention in Adolescence: New Possibilities

Mariana Xavier e Silva 

Faculdades Pequeno Príncipe, Curitiba, PR – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Obesidade Visceral e Hipertensão Sistólica como Substratos da Disfunção Endotelial em Adolescentes Obesos

Atualmente sabe-se que o processo de aterosclerose tem seu despertar na infância.¹ Dessa forma, para encolher o número dos eventos cardiovasculares na população adulta, foi preciso estabelecer estratégias para evitar o desenvolvimento dos fatores de risco nas crianças.² Desses, a obesidade é um entre os elementos com maior responsabilidade; sua presença e suas consequências, especialmente entre adolescentes, têm sido uma realidade cada vez mais frequente nos consultórios dos cardiologistas.³ Estudos vêm mostrando que o índice elevado de massa corporal significa maior probabilidade para desenvolver doenças crônicas, incluindo aterosclerose, hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito, dislipidemia, síndrome metabólica e comorbidades como apneia obstrutiva do sono.^{4,5} Esses fatores de risco, também durante o crescimento e o desenvolvimento, tendem a se agrupar e atuam no favorecimento da doença cardiovascular.⁶

O sobrepeso e a obesidade entre crianças e adolescentes preocupam, de fato. Um olhar atento mostra que, nos últimos 20 anos, a proporção aumentou sobremaneira em vários países.^{3,7,8} A adolescência é caracterizada por mudanças significantes na composição corporal, especialmente durante a puberdade. O acompanhamento e o monitoramento são fundamentais, uma vez que peso, gordura corporal e massa magra são características preditivas na vida adulta do desenvolvimento de fatores de risco cardiovasculares.^{2,4} Essa faixa etária, dentro desse panorama, apresenta risco cinco vezes maior de adiposidade excessiva no futuro, tornando-se um marcador de risco cardiometabólico aumentado.⁹

A obesidade pode agravar outros fatores de risco. Em adolescentes, ela está associada a maiores valores de pressão arterial, principalmente, sistólica.¹⁰ No Brasil, os resultados do estudo ERICA mostraram que quase 1/5 da prevalência de hipertensão arterial em adolescentes no Brasil pode ser atribuída à obesidade. Segundo esse estudo, em números absolutos, cerca de 200 mil adolescentes brasileiros não teriam pressão alta se não fossem obesos.⁷ Nas crianças, os valores da pressão arterial, além de estarem associados ao sobrepeso, também se correlacionam com a distribuição de

gordura corporal. Existe relação direta entre a medida da circunferência da cintura e os valores da pressão arterial.¹

No mesmo sentido, a epidemia de obesidade infantil é também responsável pela ocorrência de doenças que impactam o metabolismo.³ As alterações temporais nos fatores de risco metabólico ocorrem na infância e na adolescência, anos antes do início dos eventos clínicos da doença cardiovascular.¹¹ A agregação de múltiplos fatores de risco, tais como obesidade central, dislipidemia, hipertensão e resistência à insulina, entre outros, constitui a síndrome metabólica.¹² Esta, na Pediatria, ainda é matéria controversa quanto aos seus critérios.⁶ Dessa maneira, é fundamental contextualizar que a puberdade é uma janela de tempo sensível para o desenvolvimento das origens fisiopatológicas da síndrome metabólica, visto que incorpora várias alterações hormonais e corporais. Estas incluem o acúmulo de gordura e sensibilidade reduzida à insulina que contribuem para o desfecho do estado inflamatório criado.¹¹

Entendendo a obesidade, nessa população, inserida no ambiente de inflamação gerado, o processo de aterosclerose tem seu início, aceleração e progressão.¹¹ A disfunção endotelial é um indicador fisiopatológico precoce e, portanto, sinaliza para o médico que assiste o adolescente a necessidade de intervir, com o objetivo de minimizar a possibilidade do aumento da morbidade e mortalidade relacionadas aos eventos do sistema cardiovascular.¹¹ Mudanças patológicas e fisiológicas no endotélio vascular podem existir em crianças obesas mesmo que elas ainda não tenham desenvolvido síndrome metabólica. Devido a esse motivo, a proteção da função endotelial vascular é crucial e tornou-se alvo do tratamento dessa doença.¹³

Entre os fatores ambientais modificáveis que podem interferir no risco, o consumo da dieta obesogênica é considerado um dos principais.³ Contudo, outros, potencialmente plausíveis, como a curta duração do sono, vêm ganhando cada vez mais atenção nos últimos anos.⁵ A síndrome da apneia obstrutiva do sono está intimamente relacionada com ganho excessivo de peso, distúrbios metabólicos e cardiovasculares. Pacientes com apneia obstrutiva apresentam episódios hipóxicos recorrentes durante o sono, levando ao estresse oxidativo nos vasos sanguíneos e, assim, aumentam a inflamação. Muitos pesquisadores buscam investigar se o potencial negativo dos mediadores inflamatórios poderiam levar à lesão vascular sendo, então, a disfunção endotelial mediada por esse processo.^{14,15}

Nesta edição dos *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, os autores¹¹ investigam a associação entre adolescentes obesos, síndrome metabólica, disfunção endotelial e apneia obstrutiva do sono. Além disso, houve interesse em explorar a relação

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares/prevenção e controle; Doenças Cardiovasculares/tendências; Adolescente; Aterosclerose; Fatores de Risco; Infância.

Correspondência: Mariana Xavier e Silva •

Rua das Corruiras, 80 s 26. CEP 81020-570, Novo Mundo, Curitiba, PR - Brasil

E-mail: marianaxaviermx@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200556>

Minieditorial

entre os dois últimos, uma vez que alteração endotelial é um marcador precoce de risco cardiovascular. O grupo formado pelos adolescentes obesos, quando comparado ao do constituído por adolescentes eutróficos, apresentou maior índice de circunferência abdominal, gordura corporal, pressão arterial, triglicerídios e LDLc. No mesmo sentido, encontraram menor HDLc e capacidade funcional. Foi evidenciado que 35% dos adolescentes preencheram os critérios para síndrome metabólica. Outra constatação interessante foi a associação entre disfunção endotelial e maiores valores tanto de circunferência abdominal quanto de pressão arterial sistólica. Nesse estudo, a presença da apneia obstrutiva do sono não se mostrou diferente nos dois grupos considerados. Dessa maneira, o estudo finaliza entendendo que a obesidade em

adolescentes aumentou o risco para síndrome metabólica e disfunção do endotélio. Valores maiores da circunferência abdominal e pressão sistólica sustentam esse achado. Ainda, independentemente do fator obesidade, a apneia foi observada nos dois grupos.

Dessa maneira, diante do apresentado, pode-se concluir que todo o esforço é importante para a prevenção das doenças cardiovasculares do adulto. Essa começa na infância, com a identificação dos fatores de risco e abordagem precoce. A intenção é evitar a disfunção endotelial que é substrato da aterosclerose. A obesidade pode preceder distúrbios metabólicos futuros e está intimamente associada ao desenvolvimento de doenças crônicas e comorbidades.

Referências

1. Genovesi S, Giussani M, Orlando A, Battaglini MG, Nava E, Parati G. Prevention of cardiovascular diseases in children and adolescents. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2019; 26(3):191-7.
2. Araújo AJS, Santos ACO, Prado WL. Body composition of obese adolescents: association between adiposity indicators and cardiometabolic risk factors. *J Hum Nutr Diet*. 2017; 30(2):193-202.
3. Bussler S, Penke M, Flemming G, Elhassan YS, Kratzsch J, Sergeyev E, et al. Novel Insights in the Metabolic Syndrome in Childhood and Adolescence. *Horm Res Paediatr*. 2017; 88(3-4):181-93.
4. Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med*. 2017; 377(1):13-27.
5. Fu J, Wang Y, Li G, Han L, Li Y, Li L, et al. Childhood sleep duration modifies the polygenic risk for obesity in youth through leptin pathway: the Beijing Child and Adolescent Metabolic Syndrome cohort study. *Int J Obes*. 2019; 43(8):1556-67.
6. Ahrens W, Moreno L, Mârlid S, Molnár D, Siani A, Henauw S, et al. Metabolic syndrome in young children: Definitions and results of the IDEFICS study. *Int J Obes*. 2014; 38:S4-14.
7. Bloch KV, Klein CH, Szklo M et al. ERICA: Prevalences of hypertension and obesity in Brazilian adolescents. *Rev Saude Publica*. 2016; 50(supl 1):1s-12s.
8. Aslan E, Sert A, Buyukinan M, Pirgon MO, Kurku H, Yilmaz H, et al. Left and right ventricular function by echocardiography, tissue Doppler imaging, carotid intima-media thickness, and asymmetric dimethyl arginine levels in obese adolescents with metabolic syndrome. *Cardiol Young*. 2019; 29(3):310-8.
9. Chung ST, Onuzuruike AU, Magge SN. Cardiometabolic risk in obese children. *Ann NY Acad Sci*. 2018; 1411(1):166-83.
10. Guzman-limon M. Pediatric hypertension blood pressure hypertension pediatrics guidelines. *Pediatr Clin North Am*. 2019;66(1):45-57.
11. Hussid MF, Cepeda FX, Jordão CP, Lopes-Vicente RRP, Virmondos L, Katayama KY, et al. Obesidade Visceral e Hipertensão Sistólica como Substratos da Disfunção Endotelial em Adolescentes Obesos. *Arq Bras Cardiol*. 2021; 116(4):795-803.
12. Börnhorst C, Russo P, Veidebaum T, Tornaritis M, Molnar D, Lissner L, et al. Metabolic status in children and its transitions during childhood and adolescence - The IDEFICS/I.Family study. *Int J Epidemiol*. 2019; 48(5):1673-83.
13. Wei Y, Liu GL, Yang JY, Zheng RX, Jiang LH, Li YP, et al. Association between metabolic syndrome and vascular endothelium dysfunction in children and adolescents. *Genet Mol Res*. 2014; 13(4):8671-8.
14. Blechner M, Williamson AA. Consequences of obstructive sleep apnea in children. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2016; 46(1):19-26.
15. Jia L, Fan J, Cui W, Liu SA, Li NA, Lau WB, et al. Endothelial cell-derived microparticles from patients with obstructive sleep apnea hypoxia syndrome and coronary artery disease increase aortic endothelial cell dysfunction. *Cell Physiol Biochem*. 2017; 43(6):2562-70.



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

Aumento da Rigidez Arterial Pulmonar e Comprometimento do Acoplamento Ventrículo Direito-Artéria Pulmonar na SOP

Increased Pulmonary Arterial Stiffness and Impaired Right Ventricle-Pulmonary Artery Coupling In PCOS

Ozge Ozcan Abacioglu,¹ Erdinc Gulumsek,² Hilmi Sumbul,² Mehmet Kaplan,¹ Fethi Yavuz¹

Health Sciences University, Adana Research and Training Hospital, Department of Cardiology,¹ Adana - Turquia

Health Sciences University, Adana Research and Training Hospital, Department of Internal Medicine,² Adana - Turquia

Resumo

Fundamento: A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é a doença endócrino-metabólica mais comum em mulheres em idade reprodutiva, e ocorre em uma a cada 10 mulheres. A doença inclui irregularidade menstrual e excesso de hormônios masculinos e é a causa mais comum de infertilidade em mulheres. A dispneia é um sintoma frequente e muitas vezes acredita-se que seja decorrente da obesidade, mas não se sabe se é decorrente de disfunção cardíaca.

Objetivo: Avaliar o acoplamento ventrículo-arterial (VDAP) e a rigidez arterial pulmonar em pacientes com SOP.

Métodos: Foram incluídos 44 pacientes com SOP e 60 controles; amostras de sangue venoso foram coletadas para exames laboratoriais e ecocardiograma transtorácico 2-D, Modo-M e com Doppler tecidual foram realizados em todos os participantes. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados: Quando comparadas ao grupo controle, as pacientes com SOP apresentaram valores maiores de rigidez da artéria pulmonar ($p = 0,001$), que se correlacionaram positivamente com o índice HOMA-IR ($r = 0,545$ e $p < 0,001$). O acoplamento VDAP também estava comprometido em 34% dos pacientes do estudo.

Conclusão: A rigidez da artéria pulmonar está aumentada e o acoplamento VDAP está comprometido em pacientes com SOP. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(4):806-811)

Palavras-chave: Doenças do Sistema Endócrino; Rigidez Arterial; Infertilidade Feminina; Obesidade; Dispneia; Hipertensão Pulmonar.

Abstract

Background: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrine-metabolic disease in women in reproductive age, and occurs in one of 10 women. The disease includes menstrual irregularity and excess of male hormones and is the most common cause of female infertility. Dyspnea is a frequent symptom and is often thought to be due to obesity, and whether it is due to cardiac dysfunction is unknown.

Objective: To evaluate right ventricle-pulmonary artery (RV-PA) coupling and pulmonary arterial stiffness in patients with PCOS.

Methods: 44 PCOS patients and 60 controls were included; venous blood samples were taken for laboratory tests and 2-D, m-mode and tissue doppler transthoracic echocardiography were performed for all the participants. $P < 0,05$ was considered as statistically significant.

Results: When compared to the control group, PCOS patients had higher pulmonary artery stiffness values ($p = 0,001$), which were positively correlated with HOMA-IR ($r = 0,545$ and $p < 0,001$). RV-PA coupling was also impaired in 34% of the study patients.

Conclusion: Pulmonary artery stiffness is increased and RV-PA coupling is impaired in patients with PCOS. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(4):806-811)

Keywords: coupling, insulin resistance, polycystic ovary syndrome, stiffness

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

Correspondência: Ozge Ozcan Abacioglu •

Adana City Education and Research Hospital - Adana City Hospital Adana 01001 - Turquia

E-mail: ozgeozcan83@yahoo.com.tr

Artigo recebido em 04/11/2019, revisado em 12/02/2020, aceito em 08/04/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190762>

Introdução

A síndrome do ovário policístico (SOP) é considerada uma doença multissistêmica, reprodutiva e metabólica. É o distúrbio endocrinológico mais comum em mulheres em idade reprodutiva e sua prevalência varia entre 6 a 15% de acordo com diferentes critérios diagnósticos. A fim de esclarecer os critérios diagnósticos da SOP, três consensos principais foram estabelecidos até o momento (*National Institutes of Health – NIH, Rotterdam and Androgen Excess Society*). A presença de ovários policísticos, irregularidade menstrual, hirsutismo, obesidade e resistência à insulina (RI) contribuem para o quadro clínico da SOP.¹ Mulheres com SOP apresentam perfil de risco cardiovascular adverso, incluindo dislipidemia, hipertensão e também disfunção endotelial e calcificação das artérias coronárias.^{2,3} Estudos recentes demonstraram que o comprometimento assintomático da função do VE em mulheres jovens está associado à obesidade e RI, em vez dos distúrbios de hormônios sexuais associados à SOP e, em outro estudo, verificou-se que a massa do VE foi maior em pacientes com SOP.²⁻⁴

A rigidez arterial pulmonar (RAP) foi desenvolvida como um parâmetro ecocardiográfico Doppler relativamente novo para avaliar a vasculatura arterial pulmonar e sua mecânica.^{5,6} Sua associação com a função do ventrículo direito (VD) e a capacidade de prever a capacidade funcional na hipertensão pulmonar foi demonstrada. A RAP está aumentada no início do desenvolvimento da hipertensão pulmonar e, portanto, estudos sugerem que esse biomarcador pode ser utilizado para detecção precoce da doença.

O acoplamento ventrículo direito-artéria pulmonar é um indicador de complacência arterial pulmonar e seu comprometimento é resultado da redução da complacência da artéria pulmonar.⁷ Estudos sugeriram que a diminuição da complacência desempenha um papel crítico na patogênese da hipertensão arterial pulmonar (HAP), de modo que o acoplamento VDAP é clinicamente importante, devido à sua associação com aumento da mortalidade em pacientes com HAP.

O objetivo deste estudo foi investigar a rigidez da artéria pulmonar e o acoplamento VDAP em pacientes com SOP.

Métodos

População de estudo

A coorte do estudo consistiu em 104 pacientes recrutados da *Internal Diseases Polyclinic* do *Adana City Education and Research Hospital* entre março de 2019 e setembro de 2019. Foram obtidos dados sobre características demográficas, histórico médico e uso de medicamentos, sendo excluídos os pacientes que apresentavam doença arterial coronariana, hipertensão, diabetes mellitus, doença cardíaca valvar em vez de disfunção diastólica leve, diagnóstico ou achados clínicos (ronco, sonolência diurna excessiva ou apneia testemunhada) de síndrome da apneia obstrutiva do sono, hipertensão arterial pulmonar, doença respiratória, disfunção sistólica do ventrículo direito e imagens ecocardiográficas de má qualidade. O Índice de Massa Corporal foi calculado

como o peso em quilogramas dividido pelo quadrado da altura em metros. Critérios do NIH: foram usados para o diagnóstico: hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico, disfunção ovariana (oligoanovulação e/ou ovários policísticos) e exclusão de outras causas, como síndrome de Cushing, tumores etc. A população do estudo era assintomática, com 77% de hirsutismo, 32% de irregularidade menstrual, 6% de acne, 6% de infertilidade e 6% de obesidade. O escore da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) foi 0 ou 1 em 91% dos participantes e a possibilidade de insuficiência cardíaca foi baixa nos grupos. Treze (29%) pacientes com SOP recebiam diferentes tratamentos. Apenas uma delas estava utilizando metformina. A duração média da doença foi de 31 meses. O grupo controle era constituído de pacientes atendidas na policlínica com sintomas semelhantes, mas que não preenchiam os critérios para SOP, sendo 66% com irregularidade menstrual, 20% com acne e 14% com infertilidade. As causas desses sintomas eram a dieta, distúrbios hormonais e estresse; restrição de gordura na dieta, tratamento da ansiedade e medicamentos para diminuir os níveis de prolactina foram administrados, com diminuição dos sintomas. O *Adana City Education and Research Hospital* aprovou o protocolo do estudo e o mesmo foi realizado de acordo com os princípios da Declaração de Helsinque.

Ecocardiografia

Uma avaliação foi realizada utilizando ecocardiografia transtorácica (ETT) completa com um equipamento de ultrassonografia comercialmente disponível de acordo com as recomendações da *American Society of Echocardiography*.⁸ Os exames de ETT incluíram avaliações em modo M, bidimensional, avaliações de fluxo com Doppler e Doppler tecidual e pulsado. Foram determinadas a fração de ejeção do VE (FEVE) e a espessura da parede posterior (EPP) e do septo interventricular (ESIV). Foram determinadas a velocidade diastólica inicial e tardia da válvula tricúspide, a pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) e a velocidade máxima do fluxo pulmonar. A excursão sistólica do plano do anel tricúspide (TAPSE, do inglês *tricuspid annular plane systolic excursion*), uma medida do desempenho do VD, foi realizada a partir da análise do Modo M na visão apical de quatro câmaras com foco no VD. O tempo de aceleração da artéria pulmonar (PAAT, do inglês *pulmonary artery acceleration time*) foi obtido a partir da visão do eixo longo paraesternal do fluxo de saída do VD ao nível da válvula pulmonar, utilizando um protocolo publicado para aquisição de imagens de PAAT.

A rigidez da artéria pulmonar foi avaliada na visão do eixo curto paraesternal com Doppler pulsado e calculada de acordo com a seguinte fórmula: a razão entre o deslocamento máximo da velocidade do fluxo pulmonar e o tempo de aceleração do fluxo pulmonar.⁹

A relação entre a contratilidade do VD e a pós-carga do VD é frequentemente chamada de acoplamento VDAP. A contratilidade refere-se à função cardíaca intrínseca ou independente da carga, enquanto a pós-carga refere-se à oposição à ejeção ventricular. O acoplamento VDAP foi calculado de acordo com a seguinte fórmula: TAPSE/PSAP e quando um valor <1,6 era obtido, isso era caracterizado como acoplamento deficiente.¹⁰

As medidas ecocardiográficas foram realizadas por dois ecocardiografistas, com mascaramento. A média das medidas foram calculadas.

Análise laboratorial

As análises laboratoriais incluem hemograma completo de rotina, níveis bioquímicos e de insulina de ambos os grupos, de estudo e controle. Os níveis séricos de lipoproteína de baixa densidade-colesterol (LDL-c), lipoproteína de alta densidade-colesterol (HDL-c) e triglicérides (TG) foram medidos utilizando azul de xilidina com um método colorimétrico de ponto final. O modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina (HOMA-IR) foi calculado utilizando o teste de glicemia em jejum, com exame de insulina em jejum de pelo menos 8-10 horas e de acordo com a seguinte fórmula: nível de glicose em jejum (mg/dL) x nível de insulina em jejum (uIU/mL)/405. Um escore HOMA $\geq 2,5$ foi considerado como positivo para a resistência à insulina.

Análise estatística

Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o software SPSS 17 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois, EUA). As variáveis do estudo foram analisadas por métodos analíticos (teste de Kolmogorov-Smirnov) para determinar a distribuição normal e foram expressas como média $\pm$ desvio padrão (média $\pm$ DP) ou números e porcentagens. O teste U de Mann-Whitney foi utilizado para a comparação de 2 grupos com uma distribuição não-normal das variáveis e o teste do qui-quadrado para a comparação dos dados qualitativos. As

comparações das variáveis contínuas entre os grupos foram realizadas pelo teste t para amostras independentes, quando apropriado, e as associações entre as variáveis foram realizadas pela correlação produto-momento de Pearson. Um valor de p bicaudal menor que 0,05 foi considerado significativo. A reprodutibilidade inter-observador foi medida com o coeficiente de correlação tau-b de Kendall.

Resultados

O grupo com SOP tinha média de idade de 22 ± 5 anos, enquanto no grupo controle a idade média era de 24 ± 5 anos. A idade e o índice de massa corporal foram estatisticamente semelhantes nos grupos ($p = 0,329$ e $0,210$, respectivamente). As características demográficas basais e os parâmetros laboratoriais dos grupos de estudo são mostrados na Tabela 1.

As características da ecocardiografia ventricular esquerda e direita são apresentadas na Tabela 2. A fração de ejeção do VE, espessura do septo interventricular e da parede posterior, velocidades diastólicas da válvula tricúspide inicial (E) e tardia (A), PSAP e as velocidades máximas da artéria pulmonar foram semelhantes entre os grupos. A TAPSE foi menor e o tempo de aceleração do fluxo arterial pulmonar foi encurtado no grupo de estudo, com diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$ e $p = 0,001$, respectivamente).

Os níveis de rigidez da artéria pulmonar (RAP) foram mais elevados no grupo SOP e a RAP apresentou correlação significativamente positiva com o HOMA-IR ($r = 0,545$ e $p < 0,001$) (Tabela 2 e Figura 1). Seis pacientes (46%) com resistência à insulina apresentaram valores de RAP mais elevados

Tabela 1 – Características demográficas basais e parâmetros laboratoriais dos grupos e análise estatística

	Grupo SOP n=44 (média $\pm$ DP)	Grupo Controle n=60 (média $\pm$ DP)	p-valor
Idade, anos	22 ± 5	24 ± 5	0,210
IMC, kg/ m ²	$24,86 \pm 2,74$	$24,26 \pm 2,25$	0,329
Glicose (mg/ dL)	$96,45 \pm 12,52$	$90,16 \pm 1,48$	0,279
Ureia (mg/dL)	$20,22 \pm 5,53$	$23,38 \pm 3,96$	0,233
Sódio (mmol/L)	$139,25 \pm 1,72$	$137,60 \pm 0,52$	0,114
Potássio (mmol/L)	$4,43 \pm 0,29$	$4,33 \pm 0,14$	0,568
Cálcio (mg/dL)	$9,75 \pm 0,35$	$9,62 \pm 0,60$	0,473
AST (u /L)	$20,72 \pm 5,06$	$19,88 \pm 5,45$	0,735
ALT (u /L)	$16,90 \pm 9,10$	$13,02 \pm 2,01$	0,354
LDL (mg /dL)	$119,25 \pm 22,81$	$111,16 \pm 32,26$	0,580
HDL (mg dL)	$46,13 \pm 13,28$	$42,30 \pm 15,46$	0,317
Triglicérides (mg /dL)	$106,30 \pm 78,40$	$91,66 \pm 50,63$	0,757
CL ($10^3/\mu$ L)	$7,60 \pm 1,76$	$8,44 \pm 2,79$	0,318
HGB (g/dL)	$12,90 \pm 0,81$	$11,85 \pm 2,10$	0,238
PLT ($10^3/\mu$ L)	$277,90 \pm 69,23$	$272,85 \pm 33,25$	0,853
HOMA-IR	$3,12 \pm 2,00$	$2,16 \pm ,52$	0,023

IMC: índice de massa corporal; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; LDL: lipoproteína de baixa densidade, HDL: lipoproteína de alta densidade, CL: contagem leucocitária, HGB: hemoglobina, PLT: plaquetas, HOMA-IR: modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina.

Tabela 2 – Características ecocardiográficas dos ventrículos esquerdo e direito dos grupos de estudo e controle e análise estatística

	Grupo SOP n=44 (média ± DP)	Grupo Controle n=60 (média ± DP)	p-valor
FEVE (%)	61,45 ± 5,76	61,00 ± 5,32	0,810
ESIV (mm)	8,85 ± 1,07	8,98 ± 1,24	0,633
EPP (mm)	8,34 ± 1,06	8,63 ± 1,47	0,329
E/E'	10,33 ± 1,57	10,39 ± 1,76	0,896
Velocidade E da tricúspide (cm/s)	80,25 ± 12,73	75,81 ± 12,20	0,140
Velocidade A da tricúspide (cm/s)	56,05 ± 8,33	56,25 ± 9,76	0,924
PSAP (mmHg)	19,04 ± 2,54	18,04 ± 1,74	0,064
TA (ms)	159,35 ± 24,08	179,17 ± 22,36	0,001
Velocidade pulmonar máxima	87,38 ± 12,49	84,79 ± 6,21	0,299
TAPSE (cm)	2,18 ± 0,30	2,58 ± 0,25	<0,001
RAP	5,58 ± 1,05	4,80 ± 0,78	0,001
Acoplamento VDAP	1,09 ± 0,23	1,63 ± 0,31	<0,001

SOP: síndrome dos ovários policísticos; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; ESIV: septo interventricular; EPP: espessura da parede posterior; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; TAPSE: do inglês tricuspid annular plane systolic excursion; RAP: rigidez arterial pulmonar; VDAP: acoplamento ventrículo-arterial. TA: tempo de aceleração.

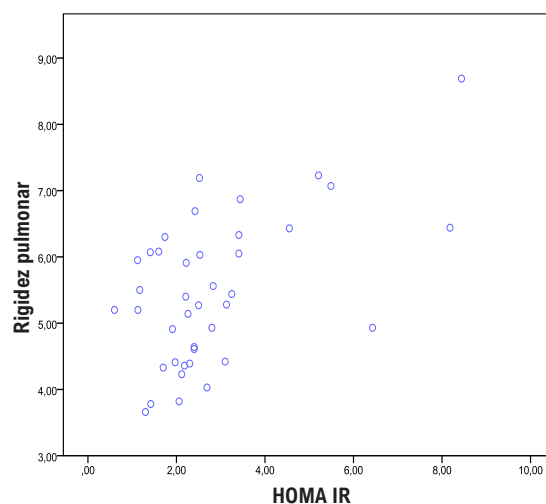


Figura 1 – Correlação entre HOMA-IR e RAP.

do que os controles. A análise de subgrupo das pacientes do estudo que receberam tratamento e aquelas que não receberam tratamento mostrou que a rigidez da artéria pulmonar foi maior no grupo sem tratamento (RAP = 5,15 ± 0,99 e 5,75 ± 1,02 respectivamente), mas a diferença não foi estatisticamente significativa (p = 0,084).

O acoplamento VDAP estava comprometido em 15 pacientes (34%) do grupo de estudo, com níveis médios de 1,09 ± 0,23 e o valor de p foi significativo entre os dois grupos (p < 0,001). Treze dessas 15 pacientes não estavam recebendo nenhum tratamento e a diferença em termos de valores de acoplamento VDAP entre os subgrupos, tratados

ou não tratados, também foi estatisticamente significativa. O valores do acoplamento VDAP foram (média ± DP) 1,20 ± 0,22 para o grupo tratado e 1,05 ± 0,22 para o grupo não tratado. O valor de p foi de 0,048.

O valor do coeficiente de correlação tau-b de Kendall foi 0,961 para a RAP e 0,790 para o acoplamento VDAP.

Discussão

É bem conhecido que o risco de doenças cardiovasculares é elevado em pacientes com SOP, devido ao aumento da resistência à insulina e diminuição da tolerância à glicose.

Achados relatados anteriormente sobre a resistência à insulina e seu metabolismo fornecem novas pistas no tratamento da SOP e complicações relacionadas.¹¹

As manifestações clínicas da resistência à insulina são: hipertensão (HT), dislipidemia e diabetes mellitus tipo 2 (DM-2). Os efeitos assintomáticos são disfunção endotelial, estado pró-coagulante, condição pró-inflamatória e proliferação de células de músculo liso. Ergun et al, descobriram que pacientes com síndrome metabólica tinham valores de rigidez aórtica maiores do que os controles. O mecanismo pelo qual a resistência à insulina aumenta a rigidez pode ser explicado por seus efeitos assintomáticos.¹²

Wang et.al.,⁴ relataram no estudo CARDIA, realizado com mulheres, que a síndrome dos ovários policísticos está associada a um índice de massa ventricular esquerdo mais alto e, em outro estudo, foram observadas anormalidades distintas nas características cardiovasculares e metabólicas na SOP em idade precoce.¹³⁻¹⁴ Essas diferenças são refletidas por uma pressão de pulso aumentada e uma pressão diastólica final do ventrículo esquerdo mais alta, mas uma imagem Doppler tecidual de mais baixa qualidade da parede direita na sístole. Os resultados podem indicar que as mulheres com SOP já apresentam disfunção arterial sutil, o que pode levar à aterosclerose mais tarde.

A rigidez arterial pulmonar e a hemodinâmica anormal de fluxo na hipertensão arterial pulmonar estão fortemente associadas à pós-carga ventricular direita elevada e à gravidade da doença e desfechos clínicos desfavoráveis em adultos com HAP.¹⁵⁻¹⁷ O acoplamento VDAP pode descrever a compensação do VD na hipertensão pulmonar e também em doenças cardíacas esquerdas, e sua importância tem aumentado juntamente com o reconhecimento crescente do papel central que o VD desempenha em muitas condições cardiopulmonares.¹⁸⁻²⁰

Descobrimos que a rigidez da artéria pulmonar, um indicador da vasculatura da artéria pulmonar, estava aumentada na SOP e foi associada a níveis mais elevados do HOMA-IR. O acoplamento VDAP, um indicador da complacência arterial pulmonar que tem papel importante na patogênese da hipertensão arterial pulmonar, está prejudicado nesse grupo de pacientes. Este estudo é o primeiro a examinar a rigidez da artéria pulmonar e o acoplamento VDAP em pacientes com SOP.

Considerando todas essas complicações e eventos, foi demonstrado em muitos estudos anteriores e meta-análises

que a patologia subjacente é a resistência à insulina. Embora os estudos sobre ventrículo esquerdo e doença arterial coronariana sejam a maioria, a hipertensão pulmonar e a disfunção ventricular direita têm um papel significativo na mortalidade e estabelecem sérias limitações para a qualidade de vida do paciente. As pacientes com SOP devem ser informadas sobre o risco cardíaco e os exames cardíacos de rotina deve ser recomendados.

Limitações

Nosso estudo apresentou algumas limitações. Em primeiro lugar, foi um estudo de centro único com poucos participantes. Outra limitação do estudo atual foi o curto período de seguimento. Além disso, a avaliação da resistência à insulina foi baseada apenas no índice HOMA-IR. Outras investigações com maior duração e com grupos maiores são necessárias para examinar a sustentabilidade dos resultados.

Conclusão

Em resumo, este estudo é o primeiro a fornecer dados preliminares de que pacientes com SOP têm aumento da rigidez da artéria pulmonar e acoplamento VDAP prejudicado.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise e interpretação dos dados, Análise estatística, Obtenção de financiamento, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Abacioglu OO; Obtenção de dados: Abacioglu OO, Gulumsek E, Sumbul H, Kaplan M, Yavuz F.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Referências

1. Ding T, Hardiman PJ., Petersen I, Wang FF, Qu F, and Baio G. The prevalence of polycystic ovary syndrome in reproductive-aged women of different ethnicity: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(56):96351-8.
2. Baldani DP, Skragic L, Ougouage R. Polycystic Ovary Syndrome: Important Underrecognised Cardiometabolic Risk Factor in Reproductive-Age Women. *Int J Endocrinol*. 2015. doi.org/10.1155/2015/786362
3. Barats SS, Benedictov II, Shadrin SA. Cardiovascular disorders, autonomic disorders and atherogenic dyslipoproteinemias in young women with the sclerotic ovary syndrome. *Kardiologia*. 1984 Aug;24(8):34-7.
4. Wang ET, Ku IA, Shah SJ. et al. Polycystic Ovary Syndrome Is Associated with Higher Left Ventricular Mass Index: The CARDIA Women's Study J Clin Endocrinol Metab. 2012 Dec; 97(12): 4656-62.
5. Gupta A, Sharifov OF, Lloyd SG, Tallaj JA, Aban I, Dell'italia LJ, et al. Novel Noninvasive Assessment of Pulmonary Arterial Stiffness Using Velocity Transfer Function. *J Am Heart Assoc*. 2018 Sep 18;7(18):e009459
6. Friesen RM, Schäfer M, Ivy DD, Abman SH, Stenmark K, Browne LP, et al. Proximal pulmonary vascular stiffness as a prognostic factor in children with pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019 Feb 1;20(2):209-17.

7. 'Aubert R, Venner C, Huttin O, Haine D, Filippetti L, Guillaumot A, et al. Three-Dimensional Echocardiography for the Assessment of Right Ventriculo-Arterial Coupling. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018 Aug;31(8):905-15.
8. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Belle GA, Bierman FZ, Jack L Davis JL, et al. ACC/AHA/ASE 2003 Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography: Summary Article A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *J Am Coll Cardiol*. 2003;45(5) doi: 10.1016/S0735-1097(03)01065-9
9. E, M, UC, M, B, D, et al. Relationship between Pulmonary Artery Stiffness and Functional Capacity in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Korean Circ J*. 2017 Nov; 47(6): 929-38.
10. Kubba S, Davila CD, Forfia PR. Methods for Evaluating Right Ventricular Function and Ventricular-Arterial Coupling. *Prog Cardiovasc Dis*. 2016 Jul-Aug;59(1):42-51.
11. Wilde MA, Eising JB, Gunning MN, Koster MPH, Evelein AMV, Dalmeijer GW, et al. Cardiovascular and Metabolic Health of 74 Children From Women Previously Diagnosed With Polycystic Ovary Syndrome in Comparison With a Population-Based Reference Cohort. *Reprod Sci*. 2018 Oct;25(10):1492-500.
12. http://www.istanbulsaglik.gov.tr/w/tez/pdf/kardiyoloji/dr_dilek_ergun.pdf
13. Kosmala W, O'Moore-Sullivan TM, Plaksej R, Kuliczowska-Plaksej J, Przewlocka-Kosmala M, et al. Subclinical impairment of left ventricular function in young obese women: contributions of polycystic ovary disease and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Oct;93(10):3748-54
14. Simakova MA, Ryzhkov AV, Kyzymly AV, Naimushin AV, Lukinov VL, Moiseeva OM. Perspectives of using pulmonary arterial stiffness indicators to evaluate the prognosis of patients with pulmonary arterial hypertension. *Ter Arkh*. 2018 Feb 14;90(1):86-92
15. Hsu S. Coupling Right Ventricular-Pulmonary Arterial Research to the Pulmonary Hypertension Patient Bedside. *Circ Heart Fail*. 2019 Jan;12(1):e005715
16. Sun W, Chan SY. Pulmonary Arterial Stiffness: An Early and Pervasive Driver of Pulmonary Arterial Hypertension. *Front Med (Lausanne)*. 2018 Jul 18;5:204.
17. Wang Z, Chesler NC. Pulmonary vascular wall stiffness: An important contributor to the increased right ventricular afterload with pulmonary hypertension. *Pulm Circ*. 2011 Apr-Jun;1(2):212-23.
18. Guihaire J, Haddad F, Boulate D, Decante B, Denault AY, Wu J, et al. Non-invasive indices of right ventricular function are markers of ventricular-arterial coupling rather than ventricular contractility: insights from a porcine model of chronic pressure overload. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013 Dec;14(12):1140-9.
19. Prins KW, Weir EK, Archer SL, Markowitz J, Rose L, Pritzker M, et al. Pulmonary pulse wave transit time is associated with right ventricular-pulmonary artery coupling in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ*. 2016 Dec;6(4):576-85.
20. Tello K, Dalmer A, Axmann J, Vanderpool R, Ghofrani HA, Naeije R, et al. Reserve of Right Ventricular-Arterial Coupling in the Setting of Chronic Overload. *Circ Heart Fail*. 2019 Jan;12(1):e005512.



Hipertensão Pulmonar na Síndrome do Ovário Policístico

Pulmonary Hypertension in Polycystic Ovarian Syndrome

Yogesh N. V. Reddy¹ 

Divisão de Doenças Cardiovasculares, Clínica Mayo,¹ Rochester - EUA

Minieditorial referente ao artigo: Aumento da Rigidez Arterial Pulmonar e Comprometimento do Acoplamento Ventrículo Direito-Artéria Pulmonar na SOP

A Síndrome do Ovário Policístico (SOP) é uma síndrome endocrinológica complexa que se apresenta em mulheres com obesidade, resistência à insulina e anormalidades nos hormônios sexuais. É intrigante que na hipertensão pulmonar “idiopática”, também parece haver uma alta prevalência das mesmas características de obesidade, resistência à insulina e anormalidades nos hormônios sexuais.¹⁻³ No entanto, apesar dessa sobreposição e do risco teórico de hipertensão pulmonar na SOP, pouco se sabe sobre a intersecção das duas condições. Dada a idade jovem das pacientes no momento do diagnóstico de SOP, somente comprometimentos leves têm sido consistentemente descritos na função cardíaca esquerda,^{4,5} com a doença cardiovascular evidente frequentemente se manifestando muitas décadas depois.^{6,7} (6,7). Mas, surpreendentemente, pouco se sabe sobre a remodelação cardíaca direita subclínica ou hipertensão pulmonar nessa condição.

Nesse contexto, Abacioglu et al.⁸ fornecem novas informações sobre a remodelação cardíaca estrutural em pacientes com SOP, com atenção especial à estrutura e função cardíacas direitas. Eles incluíram 44 pacientes com SOP e 60 controles pareados que foram submetidos a ecocardiografia abrangente e avaliação da resistência à insulina pelo modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina (HOMA-IR). Além das medidas da função diastólica cardíaca esquerda, os autores também realizaram o Doppler por onda de pulso da via de saída do ventrículo direito para estimar a rigidez arterial pulmonar e utilizaram a bem validada relação TAPSE/PSVD para quantificar o acoplamento VD-AP.

A coorte do estudo com SOP e os controles foram bem pareados em idade basal e índice de massa corporal (IMC) geral. O grupo com SOP era, em média, jovem (média de idade de 22 anos), com IMC médio normal (24,9 kg/m²) e ausência de outros fatores de risco cardiovascular, mas a resistência à insulina era pior no grupo com SOP de acordo com sua fisiopatologia subjacente. Em geral, não

houve diferenças na disfunção sistólica ou diastólica no lado esquerdo pela ecocardiografia. Entretanto, a rigidez da artéria pulmonar, a função do lado direito do coração e o acoplamento VD-AP foram piores no grupo SOP. A rigidez da artéria pulmonar se correlacionou com a resistência à insulina e apresentou tendência a ser mais elevada em pacientes que não estavam em tratamento para a SOP.

Embora a amostra do estudo seja pequena, os grupos foram bem pareados na demografia geral, além da resistência à insulina, permitindo a avaliação de deficiências subclínicas secundárias à SOP. No entanto, as diferenças entre os grupos foram pequenas e a avaliação da progressão em longo prazo dessas mudanças no acoplamento VD-AP para determinar a significância clínica é necessária. Alterações nos hormônios sexuais também foram identificadas em pacientes com HAP ou SOP, e como esses influenciam, são desconhecidos no acoplamento VD-AP anormal nesta amostra.

Essas questões à parte, este estudo fornece informações importantes sobre o papel potencial da SOP na hipertensão pulmonar em mulheres. É notável que, apesar dos avanços modernos, uma grande proporção dos casos de HAP permanece idiopática com um efeito desproporcional nas mulheres. Dada a mudança dos dados demográficos da HAP para um fenótipo mais obeso nos tempos modernos,⁹ o fato de que a síndrome metabólica, a resistência à insulina e a obesidade podem estar contribuindo para a hipertensão pulmonar é uma questão de grande importância para a saúde pública. A adiposidade visceral, em particular, está mais fortemente ligada à resistência à insulina e pode ser acentuadamente diferente para o mesmo IMC e, preferencialmente, piora a hemodinâmica central em mulheres.¹⁰

Estudos futuros são necessários para verificar se as diferenças na adiposidade visceral na SOP podem ser subjacentes a algumas dessas alterações observadas no coração direito. A perda de peso em pacientes com sobrepeso, mesmo sem insuficiência cardíaca, pode melhorar as pressões da artéria pulmonar e a hemodinâmica central¹¹ e, dado o papel central da obesidade em muitas pacientes com SOP, isso pode ter implicações terapêuticas importantes para a saúde cardiovascular em longo prazo.

Uma advertência importante para estudos ecocardiográficos como este, é a subestimação sistêmica da carga de doença cardíaca esquerda e insuficiência cardíaca precoce com fração de ejeção preservada que é cada vez mais reconhecida em indivíduos jovens com sobrepeso.¹²⁻¹⁴ Os parâmetros de ecocardiografia tradicionais não são sensíveis para remodelação cardíaca esquerda precoce e insuficiência

Palavras-chave

Síndrome do Ovário Policístico; Hipertensão Pulmonar; Obesidade; Resistência à Insulina; Ecocardiografia Doppler/métodos; Índice de Massa Corpórea; Remodelação Ventricular.

Correspondência: Yogesh N. V. Reddy •

Mayo Clinic - 200 1st St SW Rochester 55901 – EUA

E-mail: reddy.yogesh@mayo.edu

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210106>

cardíaca com fração de ejeção preservada.^{14,15} e se as pressões de enchimento do coração esquerdo forem maiores do que o esperado, isso pode contribuir para uma rigidez anormal da artéria pulmonar. O grupo de SOP neste estudo também foi um tanto atípico em relação ao fato de que o IMC médio era não de obesidade. Portanto, o achado de que a função diastólica do ventrículo esquerdo não estava prejudicada neste estudo pode não ser generalizável para outras coortes de SOP onde a remodelação subclínica do coração esquerdo foi relatada anteriormente.¹⁰ A obesidade está independentemente associada à remodelação cardíaca direita

progressiva,¹⁶ acoplamento VD-AP anormal e juntamente com pressões de enchimento cardíacas esquerdas elevadas.^{13,14} Portanto, na SOP, a síndrome metabólica, a obesidade (12) e principalmente a adiposidade visceral¹⁷ associadas podem ter um efeito remodelador crônico no coração e predispor à insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e hipertensão pulmonar associada no futuro. Dado o grande número de jovens afetadas por SOP, o estudo de Abacioglu et al.⁸ configura-se uma chamada urgente para uma investigação mais profunda sobre a relação entre SOP e o risco futuro de hipertensão pulmonar.

Referências

1. Austin ED, Cogan JD, West JD, Hedges LK, Hamid R, Dawson EP, et al. Alterations in oestrogen metabolism: implications for higher penetrance of familial pulmonary arterial hypertension in females. *Eur Respir J*. 2009/04/10 ed. 2009 Nov;34(5):1093–9.
2. Hansmann G, Wagner RA, Schellong S, Perez VA de J, Urashima T, Wang L, et al. Pulmonary arterial hypertension is linked to insulin resistance and reversed by peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation. *Circulation*. 2007 Mar 13;115(10):1275–84.
3. Heresi GA, Malin SK, Barnes JW, Tian L, Kirwan JP, Dweik RA. Abnormal Glucose Metabolism and High-Energy Expenditure in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Ann Am Thorac Soc*. 2017 Feb;14(2):190–9.
4. Wang ET, Ku IA, Shah SJ, Daviglius ML, Schreiner PJ, Konety SH, et al. Polycystic ovary syndrome is associated with higher left ventricular mass index: the CARDIA women's study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Dec;97(12):4656–62.
5. Tiras MB, Yalcin R, Noyan V, Maral I, Yildirim M, Dortlemes O, et al. Alterations in cardiac flow parameters in patients with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod Oxf Engl*. 1999 Aug;14(8):1949–52.
6. Oliver-Williams C, Vassard D, Pinborg A, Schmidt L. Risk of cardiovascular disease for women with polycystic ovary syndrome: results from a national Danish registry cohort study. *Eur J Prev Cardiol*. 2020 Aug 2;2047487320939674.
7. Glintborg D, Hass Rubin K, Nybo M, Abrahamsen B, Andersen M. Morbidity and medicine prescriptions in a nationwide Danish population of patients diagnosed with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2015 May;172(5):627–38.
8. Abacioglu OO, Gulumsek E, Sumbul H, Kaplan M, Yavuz F. Aumento da Rigidez Arterial Pulmonar e Comprometimento do Acoplamento Ventrículo Direito-Artéria Pulmonar na SOP. *Arq Bras Cardiol*. 2021; 116(4):806-811.
9. Talbott EO, Guzick DS, Sutton-Tyrrell K, McHugh-Pemu KP, Zborowski JV, Remsburg KE, et al. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000 Nov;20(11):2414–21.
10. Burger CD, Foreman AJ, Miller DP, Safford RE, McCoon MD, Badesch DB. Comparison of body habitus in patients with pulmonary arterial hypertension enrolled in the Registry to Evaluate Early and Long-term PAH Disease Management with normative values from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Mayo Clin Proc*. 2011 Feb;86(2):105–12.
11. Reddy YNV, Anantha-Narayanan M, Obokata M, Koeppe KE, Erwin P, Carter RE, et al. Hemodynamic Effects of Weight Loss in Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Heart Fail*. 2019 Aug;7(8):678–87.
12. Reddy YNV, Rikhi A, Obokata M, Shah SJ, Lewis GD, AbouEzzedine OF, et al. Quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: importance of obesity, functional capacity, and physical inactivity. *Eur J Heart Fail*. 2020 Jun;22(6):1009–18.
13. Obokata M, Reddy YNV, Pislaru SV, Melenovsky V, Borlaug BA. Evidence Supporting the Existence of a Distinct Obese Phenotype of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2017 Jul 4;136(1):6–19.
14. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2018 Aug 28;138(9):861–70.
15. Obokata M, Kane GC, Reddy YNV, Olson TP, Melenovsky V, Borlaug BA. Role of Diastolic Stress Testing in the Evaluation for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Simultaneous Invasive-Echocardiographic Study. *Circulation*. 2017 Feb 28;135(9):825–38.
16. Obokata M, Reddy YNV, Melenovsky V, Pislaru S, Borlaug BA. Deterioration in right ventricular structure and function over time in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2019 Feb 21;40(8):689–97.
17. Sorimachi H, Obokata M, Takahashi N, Reddy YNV, Jain CC, Verbrugge FH, et al. Pathophysiologic importance of visceral adipose tissue in women with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2020 Nov 23.



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

Disautonomia: Uma Condição Esquecida – Parte 1

Dysautonomia: A Forgotten Condition – Part 1

Eduardo Arrais Rocha,¹ Niraj Mehta,^{2,3} Maria Zildany Pinheiro Távora-Mehta,^{2,3} Camila Ferreira Roncari,⁴ Alan Alves de Lima Cidrão,⁵ Jorge Elias Neto⁶

Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará (UFC) - Programa de Pós-graduação em Ciências Cardiovasculares da Faculdade de Medicina da UFC,¹ Fortaleza, CE - Brasil

Universidade Federal do Paraná, Curitiba,² PR - Brasil

Clínica de Eletrofisiologia do Paraná,³ Curitiba, PR - Brasil

Departamento de Fisiologia e Farmacologia - Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC),⁴ Fortaleza, CE - Brasil

Programa de Pós-graduação em Ciências Cardiovasculares da Faculdade de Medicina da UFC,⁵ Fortaleza, CE - Brasil

Serviço de Eletrofisiologia do Vitória Apart Hospital,⁶ Vitória, ES - Brasil

Séries Clínicas da Sociedade Brasileira de Arritmias Cardíacas - SOBRAC

Resumo – Pontos Essenciais

O termo disautonomia abrange um conjunto de condições clínicas com características e prognósticos distintos. Classificam-se em síndromes reflexas, síndrome postural ortostática taquicardizante (SPOT), síndrome da fadiga crônica, Hipotensão Ortostática Neurogênica (HON) e a Síndrome da hipersensibilidade do seio carotídeo. As síndromes reflexas (vasovagal) não serão discutidas neste artigo.

1) As síndromes reflexas (vasovagal) são, na maioria das vezes, benignas, e ocorrem usualmente em pacientes sem doença intrínseca do sistema nervoso autônomo (SNA) ou do coração. Por isso, geralmente são estudadas separadamente.

2) O termo neuropatia autonômica cardiovascular (NAC) é o mais utilizado na atualidade para definir as disautonomias com comprometimento do sistema nervoso autônomo cardiovascular simpático e/ou parassimpático. Pode ser idiopática, como a atrofia multissistêmica ou a falência autonômica pura, ou secundária a patologias sistêmicas como diabetes mellitus, doenças neurodegenerativas, doença de Parkinson, síndromes demenciais, insuficiência renal crônica, amiloidose, podendo também acometer idosos.

3) A presença de neuropatia autonômica cardiovascular (NAC) implica em maior gravidade e pior prognóstico em diversas situações clínicas.

4) A detecção de hipotensão ortostática (HO) é um sinal tardio e significa maior gravidade no contexto das disautonomias, definida como hipotensão ortostática neurogênica (HON). Deve ser diferenciada das hipotensões por hipovolemia ou medicamentosas, chamadas de hipotensão ortostática não neurogênica (HONN).

5) A HO pode decorrer de causas benignas, como a hipovolemia aguda, crônica, ou ao uso de diversos fármacos. Esses fármacos podem, entretanto, apenas desmascarar quadros subclínicos de disautonomia. Deve-se reavaliar todos os fármacos de pacientes com quadros disautonômicos.

6) O diagnóstico preciso de NAC e a investigação do envolvimento de outros órgãos ou sistemas é de extrema importância na suspeita clínica de uma pandisautonomia.

7) No diabético, além da idade e do tempo de doença, outros fatores estão associados a maior ocorrência de NAC, como descontrole glicêmico, hipertensão, dislipidemia e obesidade. Entre os pacientes diabéticos, 38–44% podem evoluir com disautonomia, com implicações prognósticas e maior mortalidade cardiovascular. Nas etapas iniciais da DM, a disfunção autonômica envolve o sistema parassimpático, posteriormente o simpático e mais tardiamente manifesta-se com hipotensão ortostática.

8) Os testes de Valsalva, respiratório e ortostático (30:15) são os métodos de padrão ouro para o diagnóstico de NAC. Eles podem ser associados aos testes de variabilidade RR no domínio do tempo, e principalmente da frequência, para aumento da sensibilidade (protocolo dos 7 testes). Esses testes podem detectar alterações iniciais ou subclínicas e avaliar a gravidade e o prognóstico.

9) O teste de inclinação (*tilt test*) não deve ser o exame de escolha para investigação de NAC em fase inicial, pois detecta casos em fases mais avançadas. A resposta no *tilt* com padrão disautonômico (queda gradativa da pressão arterial sem aumento da frequência cardíaca) pode sugerir NAC.

10) O tratamento dos pacientes em fases moderadas a avançadas das disautonomias é bastante complexo e muitas vezes refratário, necessitando de avaliação especializada e multidisciplinar. Não há cura para a maioria das disautonomias em fase tardia.

11) Os pacientes com HON podem evoluir com hipertensão supina em mais de 50% dos casos, representando um grande desafio terapêutico. O risco imediato e as consequências da HO devem ter preferência sobre os riscos mais tardios da hipertensão supina e valores maiores que 160/90 mmHg são toleráveis. Medidas como dormir com a cabeça elevada (20–30 cm), não levantar à noite, uso de anti-hipertensivo de ação curta noturna para casos mais severos, como a losartana, captopril, clonidina ou adesivos de nitratos, podem ser necessários e efetivos em alguns casos.

Palavras-chave

Disautonomia; Síncope; Hipotensão Ortostática; Síndrome da Fadiga Crônica; Amiloidose; Doença de Chagas; COVID-19; Neuropatia Autonômica Cardiovascular; Hipersensibilidade do Seio Carotídeo; Diabetes Mellitus

Correspondência: Eduardo Arrais Rocha •

Av. Padre Antônio Tomás, 3535/ 1301. CEP 60190-120, Fortaleza, CE - Brasil
E-mail: eduardoarrairocha@gmail.com

Artigo recebido em 04/05/2020, revisado em 29/08/2020, aceito em 09/09/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200420>

Artigo de Revisão

12) As medidas preventivas como cuidados posturais, boa hidratação, maior ingestão de sal, uso de meias e cintas abdominais compressoras, refeições fracionadas, atividade física supervisionada principalmente sentada, deitada ou exercícios na água são etapas importantes no tratamento.

13) Diversos fármacos podem ser usados para HON sintomática, principalmente a fludrocortisona, a midodrina e a droxidopa. Esses últimos não estão disponíveis no Brasil. O risco de exacerbação ou desencadeamento de hipertensão supina deve ser considerado.

14) A síndrome da fadiga crônica representa uma forma de disautonomia e tem sido renomeada como doença sistêmica de intolerância ao exercício, com novos critérios diagnósticos: 1 - Fadiga inexplicada, levando à incapacidade para o trabalho por mais que 6 meses; 2 - Mal-estar após exercício; 3 - Sono não reparador; 4 - Mais um dos seguintes achados: comprometimento cognitivo ou intolerância ortostática. Várias patologias na atualidade têm evoluído com fadiga crônica, sendo denominadas de doenças crônicas associadas a fadiga crônica.

15) A síndrome postural ortostática taquicardizante (SPOT), outra forma de apresentação das síndromes disautonômicas, é caracterizada por elevação sustentada da frequência cardíaca (FC) ≥ 30 bpm (≥ 40 bpm se < 20 anos) ou FC ≥ 120 bpm, nos primeiros 10 minutos em posição ortostática ou durante o *tilt test*, sem hipotensão ortostática clássica associada. Pode ocorrer leve redução na pressão arterial. Os sintomas manifestam-se ou pioram em posição ortostática, sendo comuns a tontura, fraqueza, pré-síncope, palpitações, além de outros sintomas sistêmicos.

Síndromes Vasovagais x Disautonomia

As síndromes vasovagais são situações clínicas distintas das neuropatias autonômicas cardiovasculares, pois não representam doenças intrínsecas no sistema nervoso autônomo (SNA), sendo decorrentes de mecanismos reflexos, transitórios, benignos, tendo, portanto, prognóstico favorável.

Disautonomia: uma condição frequente e subdiagnosticada

O sistema nervoso autônomo (SNA) regula importantes funções nos diversos sistemas orgânicos como cardiovascular, digestório, gênito-urinário e sudomotor. Suas disfunções podem determinar diversas manifestações clínicas, algumas debilitantes e graves. Diversas patologias podem comprometer o SNA e determinar sintomatologia, aumentando os riscos de síncope, quedas e de maior mortalidade cardiovascular. Em virtude das diferentes manifestações clínicas e da pouca familiaridade dos profissionais, a disautonomia costuma ser frequentemente subdiagnosticada, sendo reconhecidas em etapas mais avançadas, com sintomas já debilitantes, incapacitantes e com pior prognóstico.

O termo neuropatia autonômica cardiovascular (NAC) significa envolvimento do sistema nervoso autônomo, relacionado às funções cardiovasculares. A diabetes mellitus (DM) representa a forma mais comum e estudada das NAC e serve de modelo de compreensão e investigação para diversas outras patologias.^{1,2}

Na população diabética, é conhecida como neuropatia autonômica cardiovascular diabética, tendo prevalência de 20% em pacientes com DM, sendo de até 54% no tipo I (DM1) e 46%

no tipo II (DM2), na faixa entre os 40 e 70 anos de idade. No diabético, além da idade e tempo de doença, outros fatores estão associados a maior risco de NAC, como descontrolado glicêmico, hipertensão, dislipidemia e obesidade. Nas etapas iniciais da DM, a disfunção autonômica envolve o sistema parassimpático, posteriormente o simpático e mais tardiamente, evoluem com hipotensão ortostática.

O sistema nervoso autônomo cardiovascular modula a frequência cardíaca, os volumes diastólico e sistólico, o intervalo QT e a resistência vascular sistêmica. Seu comprometimento está relacionado à maior morbimortalidade cardiovascular.

O objetivo desta revisão é oferecer informações relevantes das diferentes formas de disfunções autonômicas, suas manifestações clínicas, metodologias diagnósticas, terapêuticas e implicações prognósticas. Enfatizamos a importância do diagnóstico, de sua distinção das síndromes reflexas vasovagais e a necessidade de maior difusão das informações dessas patologias, já que é pouco lembrada na prática clínica geral. As síndromes reflexas vasovagais não serão abordadas neste capítulo.

Foram consideradas para elaboração desta revisão, diversas diretrizes, como: Diretrizes de Neuropatia Autonômica Cardiovascular (NAC), Consenso de Hipotensão Ortostática Neurogênica e Hipertensão Supina, Diretrizes de Síncopes, Diretrizes de NAC no Diabético, Diretrizes de Testes Cardiovasculares em Neuropatia Autonômica, o Consenso de Investigação de Disfunção Autonômica em Estudos de Pesquisa Humana, Consenso no Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Postural Ortostática Taquicardizante e Taquicardia Sinusal Inapropriada, dentre outros estudos. Discussões entre especialistas da Sociedade Brasileira de Arritmias Cardíacas foram incluídas, considerando a carência de grandes estudos em diversos tópicos abordados neste trabalho.¹⁻²⁰

Fisiologia do Sistema Nervoso Autônomo

O sistema nervoso autônomo (SNA) possui um papel importante no controle das funções viscerais através das subdivisões simpática e parassimpática.

O SNA propicia ajustes neurovegetativos para a expressão de comportamentos motivados ou respostas compensatórias frente a estímulos internos e externos para, juntamente com o sistema endócrino, promover a manutenção da homeostase. O termo “sistema nervoso autônomo” foi proposto por Langley em 1898, uma vez que as nomenclaturas utilizadas até então tinham diferentes conotações e eram imprecisas quanto às funções recentemente descobertas desse sistema.²⁰

Para facilitar a compreensão, o SNA é comumente analisado quanto aos seus aspectos anatômicos, neuroquímicos e funcionais. A organização básica envolve dois grupos neuronais, arranjados em série e conectados por uma sinapse química. O segundo neurônio dessa série está completamente fora do sistema nervoso central e o seu corpo celular está localizado nos gânglios autonômicos, de onde partem projeções axonais, que vão inervar os órgãos-alvo, sendo denominados neurônios pós-ganglionares.²¹

Já os neurônios, que enviam as projeções axonais do sistema nervoso central para os gânglios, fazendo sinapse com os corpos celulares presentes nessas estruturas, são denominados neurônios pré-ganglionares.

A diferença anatômica entre SNA simpático e parassimpático diz respeito à localização dos corpos celulares dos neurônios pré-ganglionares, sendo que os neurônios pré-ganglionares simpáticos estão localizados nos segmentos torácicos e lombares da medula espinhal, e os parassimpáticos, no tronco encefálico e nos segmentos sacrais da medula espinhal.

Em relação à neuroquímica, todos os neurônios pré-ganglionares são colinérgicos e usam acetilcolina como neurotransmissor. Embora haja algumas exceções, os neurônios pós-ganglionares parassimpáticos liberam acetilcolina no órgão-alvo, enquanto os simpáticos liberam noradrenalina.

As células da medula adrenal são homólogas aos neurônios pós-ganglionares simpáticos e secretam principalmente adrenalina e, em menor proporção, noradrenalina diretamente na corrente sanguínea, em resposta à estimulação por neurônios pré-ganglionares simpáticos.

Finalmente, o sistema nervoso simpático e o parassimpático divergem quanto às respostas desencadeadas nos órgãos-alvo. Algumas poucas estruturas recebem inervação única, enquanto a maioria dos órgãos recebem inervação dupla. As respostas induzidas pela estimulação do SNA simpático e parassimpático podem ser antagonistas ou cooperativas.

Como mostrado na figura 1, os vasos sanguíneos sistêmicos são inervados pelo SNA simpático. A maior ativação dos receptores α_1 -adrenérgicos pelo aumento do tônus simpático ou liberação de adrenalina pela glândula adrenal causa vasoconstrição na maioria dos vasos sanguíneos sistêmicos, especialmente nos vasos das vísceras abdominais, um importante leito de resistência com grande influência sobre a determinação da pressão arterial (PA).

Em contrapartida, a redução do tônus simpático ou dos níveis plasmáticos de adrenalina resultam em vasodilatação. Os vasos sanguíneos coronários particularmente expressam receptores β_2 e sofrem vasodilatação em resposta à adrenalina.

O coração é inervado pelos sistemas simpático e parassimpático (Figura 1). A inervação parassimpática cardíaca é direcionada para os nodos sinoatrial (SA) e atrioventricular (AV) e a acetilcolina se liga aos receptores colinérgicos muscarínicos M_2 expressos nas células dos nodos, induzindo efeito cronotrópico negativo. Por outro lado, o SNA simpático inerva tanto os nodos SA e AV quanto o músculo ventricular. A noradrenalina induz efeitos cronotrópico e inotrópico positivos por ação em receptores β_1 -adrenérgicos.²²

Todas as células cardíacas, em princípio, apresentam a propriedade elétrica de automatismo; no entanto, em condições fisiológicas, as células do nodo SA apresentam

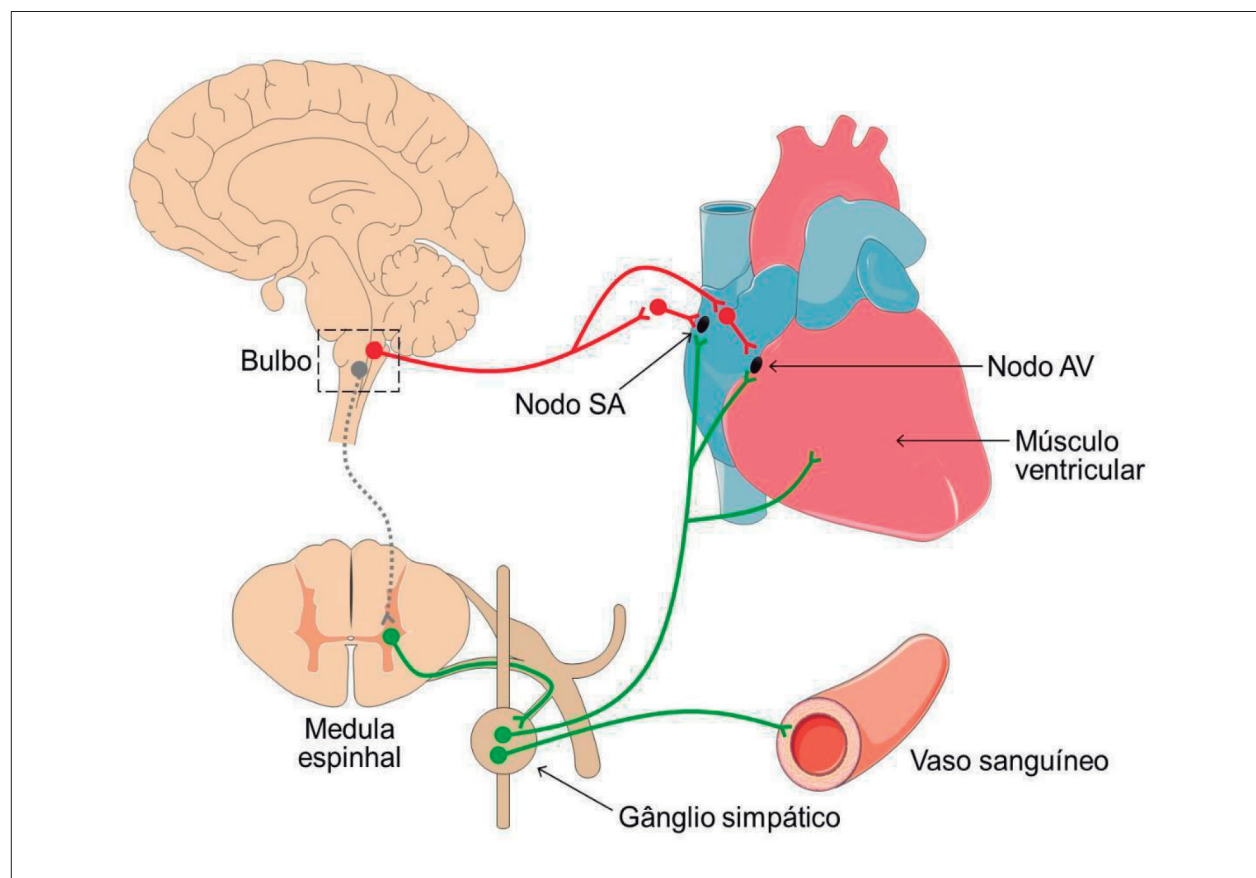


Figura 1 – Inervação do coração e dos vasos sanguíneos pelo SNA simpático e parassimpático. Os neurônios parassimpáticos estão representados em vermelho e os neurônios simpáticos, em verde. Nodo SA — nodo sinoatrial; nodo AV — nodo atrioventricular. Para facilitar a visualização, foi representado um único segmento medular esquemático e as imagens não estão representadas na mesma escala gráfica.

Artigo de Revisão

despolarização espontânea em maior frequência e assumem o controle dos batimentos cardíacos, sendo consideradas o marca-passo cardíaco.

Após o bloqueio farmacológico dos receptores muscarínicos e β -adrenérgicos, a frequência cardíaca intrínseca gerada pelo nodo sinusal é de aproximadamente 100 batimentos por minuto, sugerindo que existe um predomínio da influência parassimpática sobre o coração.²³ Para ajustes da PA, o tônus simpático e parassimpático para o coração e vasos sanguíneos são frequentemente modificados pelo barorreflexo.

A pressão arterial (PA) é constantemente monitorada pelos barorreceptores de alta pressão (receptores de estiramento) presentes no arco aórtico e no seio carotídeo, que enviam sinalização através do nervo vago e glossofaríngeo, respectivamente, para o núcleo do trato solitário (NTS), localizado na porção dorsomedial do bulbo.²⁴

Em situações de elevação da PA, os barorreceptores são mais ativados e, por mecanismos barorreflexos, ocorre um aumento do tônus parassimpático e redução do tônus simpático para coração e vasos sanguíneos. O aumento dos disparos dos barorreceptores ativa o NTS que, por sua vez, ativa o núcleo ambíguo (NA), núcleo bulbar onde se encontram os corpos celulares dos neurônios pré-ganglionares parassimpáticos, resultando em aumento do tônus parassimpático. Paralelamente, o NTS também ativa o bulbo caudal ventrolateral (BCVL), região que emite projeções inibitórias para o bulbo rostral ventrolateral (BRVL). Os neurônios do BRVL são considerados pré-simpáticos, porque se projetam para a coluna intermediolateral da medula espinal e fazem sinapse com os corpos celulares dos neurônios pré-ganglionares simpáticos. Assim, a maior atividade da BCVL resulta em inibição da BRVL e consequente redução do tônus simpático.

Por outro lado, a menor atividade dos barorreceptores durante queda da PA resulta em: 1) menor ativação do NA e, portanto, redução do tônus parassimpático; e 2) menor ativação do BCVL e, consequentemente, maior atividade do BRVL e aumento do tônus simpático para o coração e vasos sanguíneos.

Alterações no funcionamento normal do mecanismo barorreflexo podem desencadear condições patológicas denominadas disautonomias, como a hipotensão ortostática neurogênica, por exemplo. A mudança da posição supina para a ortostática aumenta a resistência gravitacional ao retorno venoso, resultando em redução do volume diastólico final e, consequentemente, do volume sistólico (VS), observada em diversas patologias.

A PA é diretamente proporcional à resistência periférica total e ao débito cardíaco, sendo esse último o volume de sangue bombeado pelo coração por minuto, ou seja, VS multiplicado pela frequência cardíaca (FC).

Assim, a redução do VS após mudança para a posição ortostática induz hipotensão. Em indivíduos saudáveis, essa hipotensão é transitória porque os mecanismos barorreflexos são rapidamente ativados e causam aumento de força de contração e FC e vasoconstrição sistêmica, respostas compensatórias que normalizam a PA. Já em indivíduos que apresentam disautonomia, pode ocorrer

hipotensão prolongada, denominada hipotensão ortostática neurogênica (HON).

Atrofia Multissistêmica (AMS) - Síndrome de Shy-Drager

A síndrome completa consiste em hipotensão ortostática, incontinência urinária e fecal, perda de sudorese, atrofia da íris, paralisia ocular externa, rigidez, tremores, perda de movimentos, impotência, achados de bexiga atônica e perda de tônus retal, fasciculações, atrofia de músculos distais e evidência de lesões neuropáticas. A data de início é entre a 5 e a 7ª década de vida.

Fisiopatologia e as apresentações clínicas

Diversos mecanismos fisiopatológicos têm sido descritos nas alterações do sistema nervoso autônomo (SNA). Eles podem variar dependendo das etiologias específicas, como no diabetes ou na amiloidose. Várias situações, entretanto, têm seus mecanismos causais desconhecidos.

Apesar de outros neurotransmissores serem importantes na regulação das respostas cardiovasculares, a liberação de noradrenalina nas terminações nervosas pós ganglionares simpáticas é o mais importante mediador da rápida regulação cardiovascular necessária no equilíbrio pressórico e perfusão cerebral. A hipotensão ortostática neurogênica representa uma deficiência na responsividade deste neurotransmissor à mudança postural.

Diferente das síndromes reflexas ou vasovagais, nos quadros de disautonomia, os reflexos de aumento na frequência cardíaca precedendo o quadro clínico e a bradicardia concomitante com a hipotensão não são observados.

Na diabetes mellitus, ocorrem alterações metabólicas e vasculares que podem justificar o dano neurológico. A hiperglicemia, o acúmulo de sorbitol, de frutose e de produtos finais da glicação avançada, com ligações a receptores nas células endoteliais e musculares lisas do vaso-*nervorum* das células de Schwann e dos macrófagos, podem contribuir para o dano neurológico. O estresse oxidativo levando à depleção das enzimas antioxidantes celulares e ativação da cascata de inflamação, com deterioração de organelas celulares, principalmente a nível mitocondrial, são outros mecanismos que culminam em oclusão vascular, disfunção endotelial e neuroinflamação, determinando toxicidade e morte neuronal.²⁵⁻³⁰

Nas sinucleinopatias, entidade que engloba a doença de Parkinson, a demência de corpos de Lewy, a falência autonômica pura (síndrome de Bradbury-Eggleston) e a atrofia multissistêmica (síndrome de Shy-Drager) ocorrem o depósito intracelular e a agregação de uma proteína chamada alfa-sinucleína em diversas regiões do sistema nervoso central e periférico.^{19,31,32}

A atrofia multissistêmica (AMS)³² uma forma idiopática mais grave e rara, descrita em 1960, apresenta-se sob duas formas: 1. Parkinsonismo, na qual observa-se rigidez muscular e bradinesia (diferente da clássica doença de Parkinson, na qual predominam tremores); 2. Cerebelar, cuja manifestação é a ataxia. Ambas as formas têm envolvimento do sistema nervoso autônomo.⁸ Imagens na ressonância magnética nuclear cerebral demonstram atrofia cerebelar, da ponte ou dos pedúnculos cerebrais, ou hipersinal na ponte, conhecido como sinal da cruz, que pode ocorrer mais tardiamente. As dosagens de catecolaminas são usualmente normais, por ser uma polineuropatia autonômica pré-ganglionar.

Na falência autonômica pura, de etiologia idiopática, descrita em 1925 e conhecida como uma polineuropatia autonômica pós-ganglionar, os sintomas são graduais, progressivos, podendo chegar a quadros severos e debilitantes, com importante comprometimento cardiovascular, hipotensão ortostática grave, com envolvimento dos sistemas gênito-urinário, digestório e sudomotor.

Por não apresentarem sintomas neurodegenerativos centrais, os exames de imagem cerebral na falência autonômica pura são normais e as dosagens de catecolaminas plasmáticas são normais ou baixas, porém não apresentam incremento adequado (>50%) com a ortostase, devido à denervação simpática periférica difusa.

Algumas toxinas podem ser fatores causais, como intoxicações por chumbo, tálio, arsênio, ou uso de alguns fármacos como quimioterápicos da classe da cisplatina ou dos alcaloides da vinca, antiarrítmicos como amiodarona, ou deficiências vitamínicas como a da vitamina B12.

Casos raros de origem familiar podem ocorrer, como a neuropatia sensorial e autonômica hereditária (HSAN). São divididas em: HSAN tipo I, de forma mais leve, iniciando-se na vida adulta, com envolvimento sensorial e autonômico distal, com ulcerações nos pés; HSAN tipo II, mais rara, com início na infância, com comprometimento mais difuso e severo.^{8,19,31,33}

As etiologias autoimunes podem justificar diversas apresentações clínicas agudas e subagudas de pandisautonomias, com algumas similaridades com a síndrome de Guillain-Barré (SGB). Entretanto, nas pandisautonomias agudas, as fibras somáticas são geralmente poupadas, diferente da SGB. Algum grau de disfunção autonômica está presente também na maioria dos casos da SGB.^{31,34,35}

Amiloidose

A amiloidose pode se apresentar nas seguintes formas:

1) Na forma mais comum, conhecida como de cadeias leves (AL) ou amiloidose primária, observa-se uma proliferação anormal clonal de células plasmáticas. Inicialmente, ocorre uma neuropatia periférica sensitiva distal, progredindo para fibras largas, com posterior falência autonômica de múltiplos órgãos acometidos, como sistema digestório, incluindo esôfago e intestino, sudomotor, com anidrose alternada com sudorese compensatória, envolvimento renal e síndrome nefrótica e comprometimento cardíaco, com insuficiência cardíaca, arritmias e morte súbita. Na avaliação autonômica, pode-se constatar comprometimento dos sistemas simpático e parassimpático.

2) Na forma da amiloidose familiar (AF), também chamada de paramiloidose ou doença de Corino Andrade,^{36,37} popularmente conhecida como doença dos pezinhos, apresenta-se na forma autossômica dominante, descrita originalmente pelo professor Português Dr. Corino de Andrade, em 1952. Tem maior incidência entre os 20 e 40 anos, evoluindo para óbito com 10–12 anos de evolução.

Tem fenótipo variável, dependendo da região geográfica e da mutação. Foram descritas diversas formas como: a portuguesa (tipo I) ou de Andrade, a Rukovina ou tipo Indiana (tipo II), a de van Allen (tipo III) e o tipo Finlandês (tipo IV). No Brasil, foram descritas algumas formas dessa patologia.³⁸

A mutação no gene da transtirretina (TTR) é a mais conhecida e estudada, tendo diversas mutações descritas neste gene. Tem seu início com sintomas de neuropatia periférica, podendo evoluir para graves manifestações de disfunção autonômica generalizada, além de sintomas cardiológicos, neurológicos (polineuropatia periférica sensitivo-motora), visuais, gênito-urinários, renais e gastrointestinais. A detecção precoce é extremamente importante, visando o tratamento e evitando a progressão. O transplante hepático antes da doença apresentar-se avançada pode modificar a evolução. Novas drogas promissoras têm sido lançadas como o Tafamidis (estabilizadoras da TTR), já disponível no Brasil, e o Inotersen.

3) A forma secundária (forma AA) decorre de patologias crônicas como artrite reumatoide, osteomielite, tuberculose, insuficiência renal, e seu quadro evolutivo dependerá do controle da doença de base.

A amiloidose cardíaca é causada principalmente pela AL ou AF tipo transtirretina (ATTR) ou por deposição de proteínas transtirretina tipo selvagem (*wild-type transthyretin protein*), previamente chamada de amiloidose cardíaca senil. Depósitos de TTR foram observados em 16% dos pacientes com estenose aórtica degenerativa e em até 17% dos pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. O prognóstico após acometimento cardíaco é ruim, com a sobrevida variando entre 2,5 e 3,6 anos. O ecocardiograma, com aumento importante da espessura da parede do ventrículo esquerdo (>14 mm), apesar da baixa voltagem no eletrocardiograma, pode sugerir o diagnóstico, sendo complementado pela ressonância magnética nuclear cardíaca e a cintilografia com pirofosfato de tecnécio.³⁹

No estudo randomizado ATTR-ACT de avaliação da segurança e eficácia do Tafamidis em pacientes com amiloidose cardíaca, foram observadas redução de todas as causas de mortalidade e internações hospitalares após 30 meses de seguimento, passando a ser indicado nessa patologia para insuficiência cardíaca classe funcional (CF) I, II e III NYHA (*New York Heart Association*), principalmente nas fases precoces. Essa foi a primeira terapia a mostrar melhora na sobrevida desses pacientes.⁴⁰

Em muitos casos de disautonomias, relatos de infecções virais recentes são identificadas, principalmente por herpes-vírus, Epstein-Barr e Coxsackie. Autoanticorpos antirreceptores gangliônicos de acetilcolina (AChR) foram encontrados em 50% dos pacientes com FAP, em 7% dos pacientes com SPOT e em 0% nos controles. A ausência desses anticorpos não afasta o diagnóstico. Relatos de casos demonstraram sucesso terapêutico com aplicação de imunoglobulinas em algumas dessas situações clínicas.^{31,34,35,41-43}

Nas síndromes paraneoplásicas, mais comumente nos carcinomas de pequenas células pulmonares, autoanticorpos, principalmente o anti-Hu ou ANNA-1, usualmente estão presentes, e as apresentações clínicas costumam ser agudas ou subagudas.

A teoria autoimune é reforçada pelo aparecimento de sintomas após quadros virais, estados febris, após vacinação e em pacientes com doenças autoimunes prévias, como tireoidite de Hashimoto, doença celíaca e lúpus eritematoso sistêmico.

Artigo de Revisão

Estudos demonstraram que a teoria autoimune pode ser o mecanismo fisiopatológico das formas “idiopáticas” de algumas síndromes disautônômicas, como a falência autonômica pura (FAP), SPOT ou a síndrome da fadiga crônica.⁴³

Anticorpos antirreceptores colinérgicos nicotínicos também foram descritos. Recentemente, autores demonstraram o mecanismo pelo qual os autoanticorpos causam vasodilatação e taquicardia. Esses achados podem ter implicações terapêuticas importantes. Na presença de anticorpos antirreceptores de acetilcolina, o uso de fármacos como a piridostigmina podem ser benéficos. Já na presença de anticorpos adrenérgicos, os betabloqueadores poderiam ser a melhor escolha.

Doença de Chagas

A disautonomia cardíaca está bem estabelecida na doença de Chagas (DCh), na qual a denervação anatômica e anormalidades funcionais têm sido descritas em estudos *in vivo*, *post mortem* e experimentais.⁴⁴⁻⁴⁶ Os trabalhos originais de Carlos Chagas já chamavam a atenção para a ausência de resposta cronotrópica à atropina nos pacientes chagásicos.⁴⁷ Além da denervação, outras alterações no sistema nervoso autônomo, como ganglionite, neurite, fibrose, atrofia e fragmentação de fibras especializadas também foram relatadas.⁴⁸

O comprometimento parassimpático pode ser detectado em todas as formas da DCh, incluindo a fase indeterminada e independente da função ventricular esquerda.^{49,50} Esses dados foram corroborados por uma metanálise que incluiu sete estudos que avaliaram a modulação autonômica cardíaca, usando a variabilidade R-R durante a manobra de Valsalva.⁵¹

Estudos com metaiodobenzilguanidina I-¹²³ (¹²³I-MIBG) detectaram disfunção simpática em pacientes chagásicos com forma indeterminada e sem disfunção sistólica do ventrículo esquerdo.^{52,53} A cintilografia com ¹²³I-MIBG também foi utilizada para avaliar a presença e magnitude da disfunção simpática em pacientes com cardiopatia chagásica e disfunção ventricular (FE ≤ 45%). Os autores observaram uma baixa na captação de ¹²³I-MIBG, indicando uma disfunção dos receptores simpáticos e perda da integridade das fibras simpáticas pré-sinápticas.⁵²

Um aspecto que demanda mais elucidação é o papel dos mecanismos imunomediados na cardiopatia chagásica. De fato, vários estudos demonstraram a presença de anticorpos que reagem com os receptores M2 muscarínicos cardíacos e receptores adrenérgicos B1 no soro de pacientes chagásicos assintomáticos.^{48,54}

Esses autoanticorpos poderiam desempenhar um papel na patogênese da miocardite chagásica, explicando a neuromiopia cardíaca, descrita na fase indeterminada.

Outro tema pouco avaliado na disautonomia chagásica é a pesquisa de hipotensão ortostática. No estudo ELSA-Brasil, os pacientes com sorologia positiva para DCh apresentavam maior associação com hipotensão ortostática (OR = 2,29–IC 95%: 1,2–4,2).⁵⁵ Na verdade, existem discrepâncias nos

resultados da avaliação do controle vascular em pacientes chagásicos. Em contraste com outros distúrbios com amplo envolvimento do SNA (por exemplo, DM e amiloidose), na DCh não costuma ser descrita a presença de hipotensão ortostática.^{44,56}

O comprometimento autonômico precoce na DCh sugere que a disautonomia cardiovascular possa estar associada a um aumento da morbimortalidade, arritmias cardíacas e morte súbita.^{49,52} Ela poderia ser um dos pilares centrais em várias manifestações clínicas, como a disfunção diastólica e/ou sistólica, a dilatação ventricular, as taqui e bradiarritmias e a morte súbita cardíaca.^{45,50,53} A disfunção autonômica cardíaca deve ser um fator de risco fisiopatológico determinante ou predisponente na gênese das arritmias. Observa-se maior vulnerabilidade arritmogênica nos casos com disfunções autonômicas mais focais do que nos casos com lesões mais difusas e significativas, em decorrência de maior grau de desconexão do sistema nervoso central, com menor susceptibilidade de interferência do SNA nas propriedades eletrofisiológicas cardíacas.^{45,57}

A observação de taquicardia ventricular sustentada em pacientes com cardiomiopatia chagásica, com função ventricular preservada e denervação simpática miocárdica regional (detectada pela cintilografia com ¹²³I-MIBG), bem como a sua ocorrência durante o estresse ortostático em paciente com acometimento discreto da função ventricular e sem alterações eletrocardiográficas basais significativas, favorecem a suposição do papel da disfunção autonômica na fisiopatologia dos distúrbios do ritmo na cardiopatia chagásica.⁵³

Hipotensão Ortostática – Um Sinal Tardio e de Gravidade

A detecção de hipotensão ortostática neurogênica (HON) representa usualmente uma manifestação tardia e de gravidade, correlacionada com pior prognóstico. Portanto, não se deve aguardar pela sua presença para diagnóstico de disautonomia. Pacientes com patologias conhecidas ou sintomas que comprometam o SNA devem ser investigados precocemente.

Classificação das Síndromes Clínicas

Neuropatia Autonômica Cardiovascular

Neuropatia Autonômica Cardiovascular (NAC) é um termo muito utilizado pelas Sociedades de Diabetes e Neuropatia Autonômica para expressar o comprometimento do sistema nervoso autônomo cardiovascular na vigência de diabetes mellitus, porém o termo não se restringe a essa patologia.⁷ A NAC engloba aspectos do envolvimento do SNA, desde a fase pré-clínica, que pode ter implicação prognóstica, como na intolerância à glicose ou pré-diabetes. (Figura 2)

A expressão hipotensão ortostática neurogênica, muito usada pelos arritmologistas e cardiologistas, vincula a necessidade da presença de HO para definição do diagnóstico, situação que, quando detectada, pode representar uma fase tardia e de maior gravidade, muitas vezes com irreversibilidade do quadro.

Hipotensão Ortostática Neurogênica (HON) e Hipertensão Supina

A hipotensão ortostática é definida pela presença de redução da pressão arterial (PA) sistólica, de pelo menos

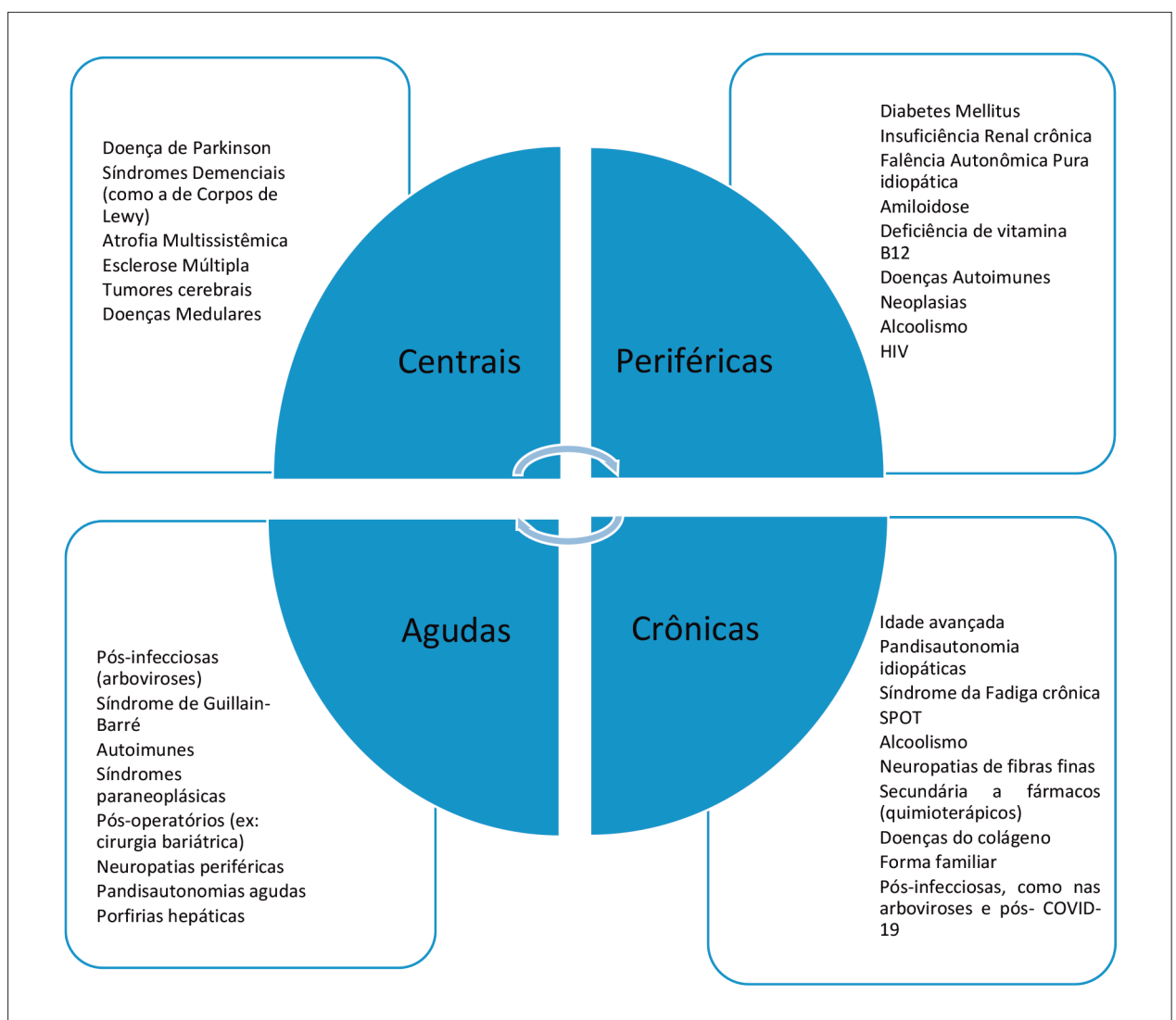


Figura 2 – Causas de disautonomia. Fonte: elaborada pelo próprio autor. A figura exemplifica diversas causas de disfunções autonômicas agudas ou crônicas, centrais ou periféricas. Algumas patologias podem apresentar-se de formas diversas. SPOT: Síndrome Postural Ortostática Taquicardizante.

20 mmHg, ou da PA diastólica de 10 mmHg ou ambas, dentro de 3 minutos após posição ortostática ativa ou durante o teste de inclinação.³

Nos pacientes que apresentam HON, observa-se comprometimento do sistema nervoso autônomo, caracterizado pela incapacidade de proporcionar adequada vasoconstrição e/ou aumento compensatório adequado da frequência cardíaca (FC), suficientes para manter a PA ao se assumir a posição ortostática. Essa disfunção é atribuída, na maioria dos casos, à liberação insuficiente de norepinefrina a partir dos nervos simpáticos.^{42,43}

Enquanto na HON a vasoconstrição comprometida é decorrente de um dano permanente na atividade eferente simpática, na hipotensão ortostática não neurogênica (HONN), ela inclui uma variedade de causas, como o uso de medicamentos, anti-hipertensivos,

antidepressivos e agentes alfa-bloqueadores (tabela 1), além da depleção de volume e doenças crônicas que levam ao descondicionamento físico.⁵⁸

É importante diferenciar a HON da HONN devido ao pior prognóstico da HON, com maior morbidade e mortalidade por todas as causas. Além disso, estudos indicam que a presença de HO em indivíduos de meia idade os predispõe a hipertrofia miocárdica mesmo na ausência de hipertensão.^{58,59} A incidência de HO aumenta com a idade, assim como a hipertensão, a diabetes e as doenças cardiovasculares ou degenerativas.^{42,43,59}

Os pacientes que apresentam uma das cinco categorias abaixo apresentam maior risco de HON quando comparados com a população geral, e devem ser rotineiramente investigados: w

1. Suspeitos ou diagnosticados com qualquer doença degenerativa associada com disfunção autonômica,

Artigo de Revisão

Sinais e Sintomas Sugestivos de Disautonomia¹

Sinais e sintomas específicos

Tonturas posturais, pré-síncope, síncope, fadiga, quedas, intolerância aos exercícios, taquicardias inapropriadas, incompetência cronotrópica, labilidade da pressão arterial.

Dores e parestesias em extremidades
Intolerância ortostática

Sintomas em diversos órgãos

Constipação, empachamento, alterações na sudorese, urgências miccionais, disfunção erétil, alterações menstruais, disfunções pupilares, hipoglicemias e dificuldade de controle glicêmico no diabético.

Rigidez articular e tremores de extremidades

Fluxograma para avaliação de disautonomia

Testes de disautonomia⁷

- 1- Aferição da pressão arterial em ortostase com 1, 3 e 5 minutos
- 2- Manobras de Valsalva, respiratória e ortostase 30:15
- 3- Variabilidade RR no domínio da frequência e do tempo

Eletrocardiograma²

Tilt test

MAPA 24 h

Outros testes conforme clínica³

Testes laboratoriais⁴

Investigação de patologias causadoras de NAC¹ e seguimento

Avaliação e acompanhamento com especialistas (cardiologista, arritmologista, neurologista, endócrino)

Seguimento com equipe multidisciplinar (fisioterapeuta, nutricionista, terapeuta ocupacional)

Avaliação constante de fármacos agravadores do quadro.

Tratamento das doenças de base

Considerar que a hipotensão ortostática (HO) pode estar associada a hipertensão Supina

Seguimento permanente e tratamento com medidas gerais e fármacos, conforme manifestações clínicas

Repetição de testes de disautonomia anuais⁵ e conforme sinais e sintomas

Investigação e tratamento de patologias cardiovasculares devido a maior risco de mortalidade cardiovascular.

Considerar uso de antiagregante, estatinas e SGLT2⁶ nos diabéticos

Figura 3 – Fluxograma para Avaliação e Seguimento das disautonomias ou neuropatias autonômicas cardiovasculares (NAC) Fonte: elaborada pelo próprio autor.

1. Ocorre de forma idiopática como na atrofia multissistêmica ou na falência autonômica pura, ou em patologias como diabetes mellitus, doenças neurodegenerativas, Doença de Parkinson, síndromes demenciais, insuficiência renal crônica, amiloidose, algumas doenças neoplásicas e nos idosos.

2. Eletrocardiograma para avaliar frequência cardíaca e intervalo QT.

3. Testes neurológicos como eletromiografia, ressonância cerebral, testes cardiológicos como Holter 24 h, avaliação de isquemia.

4. Testes laboratoriais como hemograma completo, função renal, cortisol, ACTH, perfil glicêmico, catecolaminas plasmáticas colhidas deitado e logo após ortostase, marcadores neoplásicos e de doenças autoimunes, dentre outros (vide seção específica).

5. Conforme recomendação das diretrizes internacionais no diabético^{1,2,7}.

6. SGLT2 – Medicamentos para diabetes – inibidores da enzima cotransportadora de sódio-glicose, sendo usados para tratamento da diabetes.

7. Pacientes com extrassístoles muito frequentes, fibrilação atrial, marca-passo cardíaco ou disfunção cognitiva avançada não conseguem ser avaliados por essa metodologia. Considerar que vários fármacos devem ser suspensos para o exame e os valores das medidas devem ser correlacionados com valores de normalidade para a idade e o sexo.

Tabela 1 – Medicamentos que podem causar hipotensão ortostática ou exacerbar sintomas de hipotensão ortostática neurogênica

Classe de Medicamentos	Exemplos
Dopaminérgicos	Levodopa, agonistas da dopamina
Antidepressivos tricíclicos	Amitriptilina, nortriptilina
Anticolinérgicos	Atropina
↓ pré-carga Diuréticos	Furosemda, hidroclorotiazida, espironolactona
Nitratos	Dinitrato de isossorbida
Inibidores da fosfodiesterase	Sildenafil, vardenafila
Vasodilatadores Antagonistas alfa-1 adrenérgicos Bloqueadores de Ca ⁺⁺ Vasodilatadores diretos	Doxazosina, tansulosina Anlodipino, nifedipina Hidralazina
Inotrópicos e cronotrópicos negativos Betabloqueadores	Propranolol, metoprolol, atenolol, bisoprolol, nebivolol, carvedilol
Bloqueador dos canais de cálcio (não dihidropiridínicos)	Diltiazem, verapamil
Simpaticolíticos de ação central	Clonidina, metildopa
Antagonistas do sistema renina-angiotensina Inibidores da enzima conversora Bloqueadores da angiotensina	Captopril, enalapril, perindopril Losartana, telmisartana, candesartana

Fonte: Adaptada ⁴

incluindo doença de Parkinson, atrofia multissistêmica, insuficiência autonômica pura ou demência por corpos de Lewy;

2. História de quedas inexplicadas ou síncope;
3. Presença de neuropatia periférica;
4. Idade ≥ 70 anos com alto grau de fragilidade ou uso de múltiplas medicações;
5. Presença de tonturas ou sintomas ortostáticos inespecíficos.

Após a identificação do paciente com risco de hipotensão ortostática, é importante a realização da medida da PA e da FC em posição supina (após 5 minutos deitado) e no primeiro e terceiro minuto após a posição ortostática, sendo este considerado o padrão ouro para diagnóstico de HO.⁵⁸ Esses valores devem ser aferidos também após 5 minutos de ortostase.

Um método alternativo seria essa aferição após o paciente ter ficado 5 minutos na posição sentada e depois de 3 minutos em posição ortostática. Muitos desses pacientes ainda apresentam hipertensão supina (PA sistólica ≥ 140 mmHg e/ou ≥ 90 mmHg). Nessa situação, recomenda-se considerar HO se houver queda da PA sistólica ≥ 30 mmHg e/ou da PA diastólica ≥ 10 mmHg.⁵⁸

Medidas da FC também variam da posição supina (e/ou sentada) para a ortostática e ajudam a diferenciar a HON da HONN.^{42,59} Em indivíduos com HO, espera-se uma elevação compensatória da FC de pelo menos 15 bpm dentro de 3 minutos na posição de pé. Se isso não ocorrer, é possível que a HO seja neurogênica (desde que não haja uso concomitante de medicação cronotrópica

negativa ou doença do sistema de condução ou paciente seja portador de marca-passo).

Uma revisão dos medicamentos prescritos deve ser realizada com o intuito de se evitar efeitos sobre a resposta barorreflexa (tabela 1), principalmente bloqueadores alfa-e beta-adrenérgicos e agonistas alfa-2 de ação central.

Alguns pacientes podem apresentar hipotensão pós-prandial, particularmente após refeições copiosas, ricas em carboidratos, e associadas com ingestão de bebida alcoólica. Nessas condições, medidas da PA em posição supina e ortostática devem ser realizadas antes e após a refeição, podendo ocorrer usualmente até 90 minutos após a refeição.

Sintomas de intolerância ortostática podem ocorrer em pacientes sem hipotensão ortostática detectável ao exame clínico devido ao comprometimento da vasorreatividade periférica e do retorno venoso. Nesses casos, observa-se um volume sistólico reduzido durante a monitorização hemodinâmica no teste de inclinação ortostática. A resposta compensatória da FC é suficiente para manter a pressão arterial em níveis aceitáveis.^{59,60}

A investigação complementar (tabela 2) é aplicada para desvendar possíveis causas não neurogênicas da HO.⁵⁸

Se as medidas de pressão arterial padronizadas para o diagnóstico de HO não forem eficazes para o diagnóstico, outras condutas podem ser tomadas:

1. Orientar o paciente a medir a PA e a FC em casa em diferentes situações:

- a. Quinze minutos depois de se deitar, à noite, ou antes de se levantar pela manhã;

Artigo de Revisão

Tabela 2 – Investigação de pacientes com hipotensão ortostática (HO)

Testes Diagnósticos	
Eletrocardiograma	Avaliar ritmo e distúrbios de condução, hipertrofia, baixa voltagem
Hemograma completo	Avaliar anemia e/ou infecção
Perfil metabólico (sódio, potássio, cálcio, creatinina, ureia, glicemia de jejum, hemoglobina glicada, bicarbonato); Sódio urinário em 24 h	Depleção de volume (relação ureia/creatinina >20 mg/dl; disfunção renal ou diabetes ou distúrbios metabólicos)
TSH, T4 livre, Cortisol, ACTH, vitamina B12	Disfunção da tireoide, suprarrenal e deficiência de vitamina B12
Albumina sérica	Desnutrição e doença crônica
Enzimas e função hepática	Em pacientes com perda de peso, suspeita de alcoolismo
Estudo de autoanticorpos (ANNA-1; ANNA-2, Anti-AChR, LGI1, dentre outros) no liquor e/ou sangue	HO de início recente, suspeita de síndrome paraneoplásica autoimune, insuficiência autonômica pura
Eletroforese de proteínas séricas e urinárias, Imunofixação de proteínas Biópsia de nervo, gordura abdominal com coloração vermelho-congo	Em pacientes com neuropatia periférica, suspeita de amiloidose
Catecolaminas plasmáticas em decúbito e após ortostase	Falência autonômica pura
Sorologias para arbovírus (dengue), para COVID-19, Sorologia para HIV	Pesquisas conforme a história clínica
Pesquisa para colagenoses (autoanticorpos como FAN, anti-DNA, anti-SM, anti-RNP)	Suspeita de colagenoses

Fonte: Adaptada.⁵⁸ Anti-AChR: Autoanticorpos antirreceptores gangliônicos de acetilcolina (AChR); ANNA: anticorpo antineuronal nuclear; anti-RNP: anticorpos antirribonucleoproteínas; HIV: vírus da imunodeficiência adquirida. COVID-19: Infecção pelo novo coronavírus tem sido associada a formas de disautonomia como a síndrome da fadiga crônica.

b. Três minutos depois de assumir a posição ortostática, antes de tomar a medicação, ou ainda, sempre que apresentar sintomas;

2. Realizar o teste de inclinação ortostática, que pode documentar uma HO precoce ou tardia;

3. Realizar a monitorização ambulatorial da PA de 24 horas (MAPA) — o paciente deve fazer anotações sempre que se deitar e se levantar.

Quando confirmado o diagnóstico de HO, é importante estabelecer a severidade, que depende da magnitude da queda da PA sistólica, do tempo de tolerância na posição ortostática e da magnitude dos sintomas às atividades da vida diária.

Uma escala de graduação de 1 a 4 (tabela 3) foi proposta como estratificação desses pacientes. Havendo graduação 3 e 4, é aconselhável o encaminhamento para um centro especializado em tratamento da hipotensão ortostática.⁶¹

A hipotensão ortostática pode estar presente em apenas 30–50% dos pacientes com falência autonômica pura e em 60–70 % com atrofia multissistêmica.³³

Pandisautonomia e Escores de Avaliação

Diversas patologias podem promover o envolvimento global do SNA, com comprometimento de diversos sistemas e órgãos.

Denomina-se pandisautonomia quando há comprovação de disautonomia sistêmica: cardiovascular e de diversos órgãos. Os pacientes com neuropatia autonômica cardiovascular e/ou hipotensão ortostática neurogênica devem ser questionados sobre sintomatologia específica em outros sistemas.

Alguns questionários podem ser utilizados para melhor avaliação clínica, como o ASP (*Autonomic Symptom Profile*), que contém 73 questões e o COMPASS (*Composite Autonomic Symptom Scale*), que utiliza a escala anterior e quantifica a gravidade das alterações. A validação desses questionários não foi realizada em diversos contextos clínicos. Entretanto, os itens que os compõem podem ser usados como triagem na suspeita de comprometimentos em outros órgãos.^{61,62}

Mais recentemente, um novo escore SAS (*Survey of Autonomic Symptoms*) foi elaborado e validado, mostrando melhor sensibilidade em detectar neuropatias autonômicas leves, não necessitando de métodos complementares e podendo ser uma boa ferramenta clínica para detecção precoce de neuropatia autonômica (Tabela 4).⁶¹

Importância do Diagnóstico Precoce de Disautonomia

O diagnóstico precoce de Disautonomia, antes das manifestações clínicas ou na presença de sintomas leves, pode trazer implicações terapêuticas e prognósticas importantes.

Em pacientes portadores de diabetes mellitus, o tratamento é mais efetivo com o uso de inibidores do cotransportador de sódio/glicose.

Na amiloidose AF com mutação da transtirretina (ATTR), o Tafamidis e o Inotersen podem modificar a evolução da doença.

A detecção precoce em patologias degenerativas melhora a qualidade de vida e promove redução de quedas, fraturas e internações.

Os testes específicos para avaliação de disautonomia possibilitam o diagnóstico antes da sintomatologia incapacitante.

Tabela 3 – Escala de graduação da severidade da hipotensão ortostática neurogênica

Grau	Sintomas e Sinais
1	Sintomas infrequentes/sem restrição para se manter de pé, com 20 a 30 mm Hg de queda da PAS.
2	>30 mmHg de queda na PAS, num tempo de permanência em ortostase ≥ 5 min
3	>30 mmHg de queda na PAS em um tempo de permanência em ortostase <5 min ou severo impacto na atividade de vida diária
4	>30 mm Hg de queda na PAS em <1 min de permanência em ortostase ou incapacidade funcional.

Fonte: Adaptada.⁶¹

Tabela 4 – Questionário SAS (Survey of Autonomic Symptoms) para diagnóstico do envolvimento de diversos órgãos e sistemas nas disautonomias

Sintomas/Problemas de Saúde	Você teve algum destes sintomas nos últimos 6 meses? 1- Sim; 2- Não	Qual a severidade deste sintoma? Escala de 1 a 5 (utilizado se presença de sintomas)
1 - Escurecimento visual	1 ou 2	1–5
2 - Boca Seca ou olhos secos		
3 - Palidez ou cianose		
4 - Sensação de frio em algumas regiões do corpo		
5 - Sudorese dos pés reduzida em relação ao resto do corpo		
6 - Sudorese dos pés reduzida ou ausente após exercícios ou em climas quentes		
7 - Sudorese nas mãos aumentada em relação ao resto do corpo		
8 - Náuseas, vômitos ou gases após alimentações leves		
9 - Diarreia (>3 evacuações por dia)		
10 - Constipação persistente		
11 - Perda de urina		
12 - Dificuldade de ereção		

Fonte: Adaptada.⁶¹ A presença de três ou mais sintomas conferiu sensibilidade de 95% e especificidade de 65%, enquanto a presença de sete ou mais pontos determinou 60% de sensibilidade e 90% de especificidade. Os sintomas gastrointestinais tiveram menor correlação com outros índices.

Síndrome da Fadiga Crônica

Atualmente, é considerada uma doença sistêmica crônica que afeta profundamente a qualidade de vida dos pacientes. Tem sido denominada fadiga crônica ou encefalomielite miálgica devido à documentação de alterações no sistema nervoso central e autônomo. Essa síndrome acomete cerca de 2,5 milhões de indivíduos nos EUA, de todas as idades, e reduz drasticamente a capacidade produtiva.

É uma doença complexa que envolve desregulação do sistema nervoso central, do sistema imune, com disfunção do metabolismo da energia celular e do transporte iônico, além de anormalidades cardiovasculares. É caracterizada por fadiga após o exercício, persistente e recorrente, sem outra causa que explique a origem dos sintomas (Tabela 5).^{9,63-66}

Os exames laboratoriais de rotina geralmente são normais. O acometimento na regulação autonômica do sistema vascular é comumente encontrado, principalmente na resposta deficiente ao assumir a posição ortostática, resultando em alta associação com disautonomia (Figuras 4 e 5).

A neuroinflamação pode ter diferentes fatores deflagradores: infecção cerebral (herpes-vírus crônico), autoanticorpos, neurotoxinas ou estresse crônico, e ainda por

processos inflamatórios extracerebrais, incluindo o intestino. Baixos níveis de neuroinflamação deflagram alterações comportamentais protetoras, como a redução da atividade, do apetite e aumento do sono.⁶³⁻⁶⁶

Exames de ressonância magnética funcional em pacientes com fadiga crônica demonstraram diferentes respostas aos estímulos visual e auditivo e aos testes de memória, assim como alterações de conectividade entre as regiões do cérebro. A tomografia com emissão de pósitrons demonstrou neuroinflamação generalizada e níveis elevados de lactato, que se correlacionam com os graus de fadiga. No líquido espinhal, há maior taxa de proteínas relacionadas com injúria e reparo muscular.^{65,66}

Também têm sido descritas anormalidades metabólicas, que resultam em comprometimento da geração de energia celular de diferentes origens: oxigênio, açúcar, lipídeos e aminoácidos, com altos níveis de estresse oxidativo e de ácido nítrico. Muitos metabólitos encontram-se em níveis inferiores ao normal. Esse quadro hipometabólico é observado em alguns animais em estado de hibernação e permite que animais sob ameaça desacelerem o processo metabólico de consumo energético para preservar as funções vitais.^{65,66}

Entre as anormalidades do sistema nervoso autônomo, observam-se alterações da frequência cardíaca e da pressão

Artigo de Revisão

Tabela 5 – Critérios Clássicos para Diagnóstico da Síndrome da Fadiga Crônica

Cansaço extremo, persistente ou recorrente, sem causa justificada, com as seguintes características:
1. Início recente (isto é, não progressivo ao longo da vida) ou com gatilho específico
2. Dificuldade de exercer atividades habituais (profissionais, físicas ou sociais)
3. Preencher pelo menos 4 dos seguintes critérios:
3.1. Comprometimento da concentração e da memória recente
3.2. Dor na garganta
3.3. Linfonodos cervicais ou axilares
3.4. Dores articulares e musculares
3.5. Cefaleia
3.6. Sono não reparador
3.7. Mal-estar após o exercício, que permanece por período >24 horas.

Fonte: Adaptada⁹

arterial durante a posição ortostática prolongada, que não são suficientes para fazer diagnóstico de SPOT, ou de hipotensão ortostática, mas estão associadas com redução do fluxo cerebral e provocam sintomas.

Em testes provocativos de desafios físicos, ortostático e mental, observam-se variados tipos de sintomas, principalmente após 12–24 horas de atividade, conhecidos como “mal-estar após o exercício”. Os pacientes ainda apresentam dificuldade de extração do oxigênio durante o esforço, resultando em limiar anaeróbico reduzido.⁶⁷

Na última década, observou-se um alarmante aumento de pacientes com outras morbidades associadas, como a dor crônica e comprometimento funcional.^{46,47} Os mesmos critérios diagnósticos podem ser aplicados: fadiga crônica, dor crônica incluindo cefaleia, distúrbios do sono, distúrbios do humor, mal-estar após o exercício, intolerância ortostática e ao exercício e dificuldade de manter a capacidade funcional usual antes do início dos sintomas.

A intolerância ortostática é definida pela presença de tonturas, cabeça leve, turvação visual e pré-síncope, que pioram ao se assumir a posição ortostática e são aliviadas com a postura horizontal.

As doenças crônicas associadas com fadiga crônica, assim como a fadiga crônica isoladamente, tipicamente ocorrem após um evento deflagrador: infecção viral, bacteriana ou fúngica, cirurgia, acidente automobilístico, gravidez, vacinação ou após um período prolongado de estresse físico ou mental. Recentemente, a infecção pelo novo coronavírus (COVID-19) tem demonstrado afetar várias áreas do sistema nervoso, sendo relatados casos suspeitos de fadiga crônica, causando preocupação pela possibilidade de aumento acentuado nessa entidade.⁶⁸⁻⁷²

Em alguns casos, nenhum fator precipitante é identificado, mas pode haver história familiar de sintomas semelhantes em membros de primeiro grau, sugerindo um componente genético. Muitos pacientes desenvolvem ansiedade e depressão secundária às doenças crônicas ou como parte das alterações fisiopatológicas da doença de base. Um número significativo de pacientes apresenta marcadores autoimunes e inflamatórios.

Achados objetivos incluem: intolerância ortostática ao teste de inclinação, disfunção autonômica e neuropatia de pequenas fibras (nos testes de função autonômica), hipovolemia e anormalidade em testes funcionais de ressonância magnética (RMN), *Single Photon Emission Computed Tomography* (SPECT) ou *Positron Emission Tomography* (PET scan). A RMN convencional mostra apenas achados não específicos.⁶⁹⁻⁷¹

Apesar das recentes descobertas, ainda não há um método de alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico preciso, assim como também não há um tratamento eficaz.

Como parte do tratamento das doenças crônicas associadas com a fadiga crônica, a psicoterapia, a terapia comportamental cognitiva e a terapia ocupacional podem melhorar o estado funcional e reduzir o sofrimento desses pacientes. Geralmente são utilizadas medicações para cefaleia, dor neuropática, tensão muscular, sintomas gastrointestinais e para distúrbios do sono. É de extrema utilidade a separação das diferentes etiologias de fadiga crônica.

A síndrome de ativação dos mastócitos pode causar sintomas de fadiga crônica ou SPOT. Nesse caso, anti-histamínicos podem ser úteis. Nas doenças do tecido conjuntivo, anti-inflamatórios, terapia imunomoduladora como a cloroquina ou imunoglobulina intravenosa e corticoides podem ser utilizados para controle da dor articular e da fadiga.

Síndrome da Fadiga Crônica – Novos critérios⁹

Recentemente, recomenda-se que a fadiga crônica seja renomeada como doença sistêmica de intolerância ao exercício, com novos critérios diagnósticos:

1. Fadiga inexplicada e consequente incapacidade para o trabalho por mais que 6 meses;
2. Mal-estar após exercício;
3. Sono não reparador;
4. Comprometimento cognitivo ou intolerância ortostática.

Síndrome Postural Ortostática Taquicardizante (SPOT)

É definida como a resposta cronotrópica exagerada à mudança da postura horizontal para a ortostase, persistente e associada a sintomas de intolerância ortostática (IO).^{73,74} É

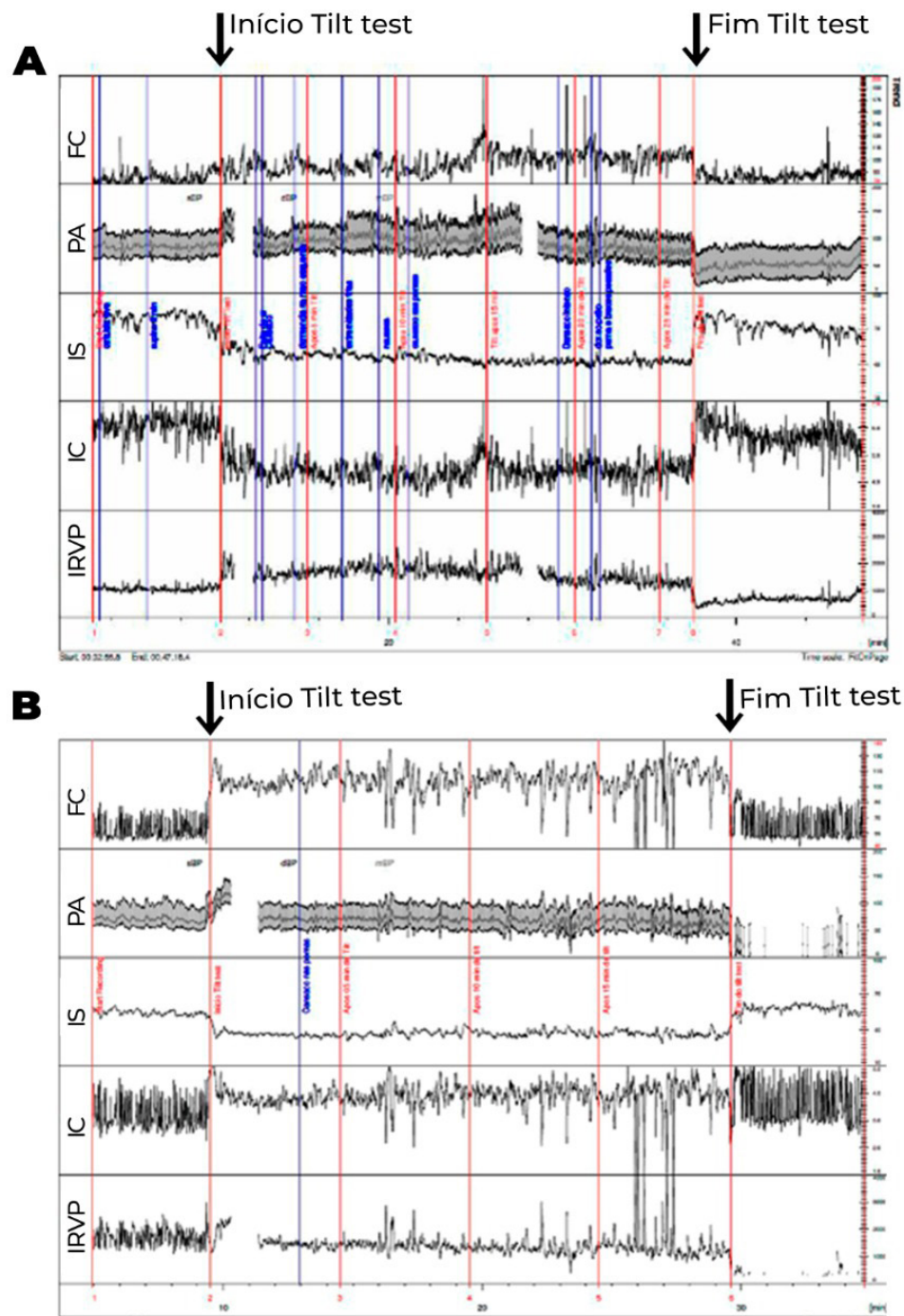
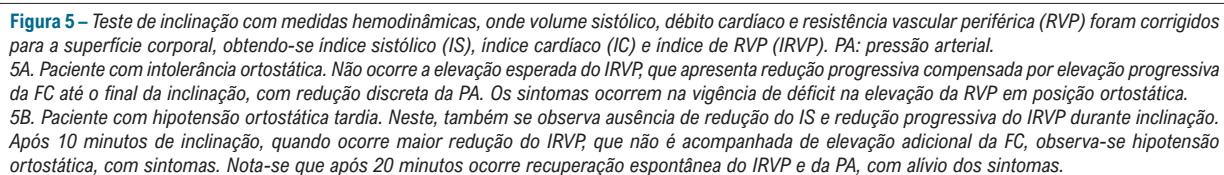


Figura 4 – Teste de inclinação com medidas hemodinâmicas, onde os valores do volume sistólico, débito cardíaco e resistência vascular periférica (RVP) foram corrigidos para a superfície corporal, obtendo-se o índice sistólico (IS), índice cardíaco (IC) e índice de RVP (IRVP).

4A. Paciente com diagnóstico clínico de fadiga crônica. Logo após inclinação, observa-se redução exagerada do IS (>30%), compensada inicialmente por elevação esperada do IRVP e da FC. Após 15 minutos de inclinação, observa-se maior redução do IS, associada com redução do IRVP, ao invés de maior elevação compensatória esperada do IRVP, de modo que a compensação para manter a PA estável se faz às custas de maior elevação da FC, que passa a apresentar um aumento exagerado (>30 bpm), do que observado em posição supina. Essa alteração ocorre mais tardiamente (após 10 minutos do início do exame), não preenchendo os critérios para SPOT.

4B. Paciente com diagnóstico de SPOT. Observa-se, durante a inclinação, redução do IS não compensada pela elevação da IRVP. Há redução ao invés de elevação no IRVP ao assumir a posição ortostática. Desse modo, a pressão arterial média (PA) se mantém estável, às custas de elevação exagerada da frequência cardíaca (FC) em >30 bpm ocorrendo nos primeiros 10 minutos de inclinação, associado com sintomas, preenchendo, portanto, critérios para SPOT.

A diferença entre as duas entidades pode ser, em alguns casos, apenas temporal.



a causa mais comum de IO na população jovem. Afeta de 500.000 a 3.000.000 de indivíduos somente nos EUA, sendo a maioria mulheres (4:1), com idade entre 15 e 25 anos ou no início de sua vida profissional.^{10,11,75} Observa-se elevação sustentada da frequência cardíaca (FC) ≥ 30 bpm (≥ 40 bpm se <20 anos) ou FC ≥ 120 bpm nos primeiros 10 minutos em posição ortostática ou durante o *tilt test*, sem hipotensão ortostática clássica associada. Pode ocorrer leve redução na pressão arterial.

Geralmente, identifica-se um ou mais fatores desencadeadores: estresse agudo na gravidez, cirurgia, infecção prévia, vacina ou evento traumático. Entre as infecções mais comuns estão: o vírus da mononucleose (18.6%), viroses respiratórias (18%) e gastrointestinais (11.4%).^{10,76,77}

Na avaliação inicial de pacientes com suspeita de SPOT, além da história e exame físico, os sinais vitais devem ser obtidos em posição supina e ortostática. A história clínica tem como objetivo investigar as possíveis causas de taquicardia ortostática, incluindo os potenciais deflagradores. Os sintomas de SPOT geralmente são exacerbados por exercício, calor, desidratação e ingestão de álcool.

O eletrocardiograma e a monitorização ambulatorial do ECG devem ser realizados para descartar possíveis causas primárias de taquicardias e o ecocardiograma e o teste ergométrico para avaliar a presença de cardiopatia estrutural e a resposta da frequência ao esforço. Testes de função da tireoide, assim como hemograma, devem fazer parte da rotina de investigação para descartar causas secundárias de taquicardia.

O teste de inclinação ortostática pode ser útil para obtenção de parâmetros hemodinâmicos e da tolerância à posição ortostática. A avaliação autonômica ampliada, com análise de vários parâmetros hemodinâmicos durante o teste de inclinação, é altamente recomendável na investigação e diagnóstico diferencial etiológico da SPOT.

Sistemas de monitorização contínuos e não invasivos da PA e ECG, associados a medidas de bioimpedância, permitem a avaliação do volume sistólico, da resistência vascular periférica e do débito cardíaco, sendo possível identificar-se o tipo de distúrbio hemodinâmico presente no paciente com SPOT (Figuras 4 e 5).

A SPOT é uma síndrome heterogênea resultante de distintos mecanismos fisiopatológicos não excludentes. Ela pode ser classificada em cinco tipos, de acordo com o mecanismo fisiopatológico predominante: neuropático, hipovolêmico, hiperadrenérgico. Pode ser secundária a alterações na noradrenalina ou ativação dos mastócitos, e relacionada à hipermobilidade das articulações (síndrome de Ehlers-Danlos).⁷⁶⁻⁸¹

Na forma neuropática, o principal mecanismo é o comprometimento da vasoreatividade periférica por denervação simpática predominante. Nestes casos, ocorre acúmulo do volume sanguíneo nos membros inferiores ao se assumir a posição ortostática e a ativação do sistema simpático resulta em taquicardia reflexa, nem sempre compensatória. Cerca de 50% desses pacientes apresentam também denervação sudomotora periférica, sugerindo denervação simpática pós-ganglionar.

Na forma hipovolêmica, 70% dos pacientes apresentam hipovolemia decorrente de excessiva retenção de líquidos no compartimento inferior do organismo. Há redução no tônus, aumento da capacitância venosa e redução do volume sistólico durante o teste de inclinação. Essa hipovolemia central resulta em ativação adrenérgica pelos barorreceptores e taquicardia reflexa compensatória exacerbada.

Muitos pacientes desse grupo apresentam volume sanguíneo total reduzido — tanto o volume plasmático quanto de células sanguíneas.^{78,79} Paradoxalmente, alguns desses pacientes apresentam baixos níveis de atividade da renina e aldosterona plasmática e altos níveis de angiotensina II.⁷⁸

Na forma hiperadrenérgica, a excessiva ativação adrenérgica provoca sintomas como palpitações, sudorese, tremores, ansiedade e até hipertensão desencadeada por atividade física ou estímulo emocional. A forma hiperadrenérgica primária caracteriza-se por altos níveis de norepinefrina plasmática devido a maior produção (1000–2000 pg/ml), ocorrendo em 5 a 10% dos casos.

Na forma secundária, consiste num grupo heterogêneo dividido em três categorias principais:

1. Depuração reduzida de norepinefrina sináptica (mutação de perda da função);
2. Desordem de ativação dos mastócitos caracterizada pela presença de metil-histamina urinária elevada;
3. Bloqueio farmacológico do transporte da norepinefrina por fármacos que inibem esse transporte, como antidepressivos tricíclicos e outras drogas similares à anfetamina, sendo esse último o tipo mais frequentemente encontrado.

Na síndrome de Ehlers-Danlos, uma doença do tecido conjuntivo com hiperelasticidade da pele e hipermotilidade articular, 70% dos indivíduos apresentam SPOT e 18% dos pacientes com SPOT apresentam critérios diagnósticos para síndrome de Ehlers-Danlos, considerado um mecanismo subjacente para a síndrome.⁸⁰

Nos casos de pacientes com SPOT que apresentam a síndrome de ativação dos mastócitos, um fator autoimune pode estar presente. Esses pacientes apresentam rubor da pele e hipertensão associada com a taquicardia ortostática. Ainda não está claro se a ativação simpática causa degranulação dos mastócitos ou se a ativação dos mastócitos causa a vasodilatação.^{80,82}

Em pacientes refratários, uma avaliação extensa em centro especializado em testes autonômicos deve ser considerada. As manobras de Valsalva com medida da PA batimento por batimento podem mostrar uma fase 4 exagerada, revelando excessiva atividade simpática. A dosagem de epinefrina e norepinefrina plasmática em posição supina e ortostática pode ser útil para identificar os casos hiperadrenérgicos, assim como a análise do sódio urinário nas 24 horas e os casos de depleção de volume.⁶

Ansiedade e hipervigilância geralmente são frequentes nos pacientes com SPOT. Entretanto, a elevação da FC não é decorrente do estado de ansiedade, mas decorrente de uma anormalidade fisiológica. Ainda assim, avaliação e acompanhamento psicológicos podem ser úteis no manejo clínico desses pacientes.

Artigo de Revisão

Comum a todas as formas de SPOT é o estado de descondicionamento físico. Múltiplos parâmetros associados com o descondicionamento estão presentes nesses pacientes: área e massa cardíacas reduzidas (16%), volume sanguíneo reduzido (20%) e pico do consumo de oxigênio (VO_2) reduzido quando comparados com controles sedentários. Tanto o repouso no leito quanto o descondicionamento reduzem a sensibilidade do barorreflexo em produzir vasoconstrição.

Num estudo que realizou um registro internacional de SPOT, o condicionamento físico progressivo demonstrou expansão volêmica e aumentou a área cardíaca dos pacientes, resultando numa melhora significativa dos sintomas. Nesse estudo, 71% dos pacientes que completaram o programa de treinamento ficaram livres do diagnóstico de SPOT. Em um pequeno grupo, que foi acompanhado por 6 a 12 meses, o resultado também foi mantido.⁸³

O protocolo consistia em oito meses de progressivo treinamento com exercício aeróbico (três sessões por semana), associado com duas sessões semanais de exercício de fortalecimento muscular de baixa resistência, iniciando em posição supina e progredindo para posição ortostática. O exercício, quando comparado com betabloqueador, mostrou melhora na qualidade de vida e normalizou a resposta neuro-humoral, sendo considerado como classe IIa de indicação nas diretrizes internacionais.^{11,83,84}

Não há nenhuma recomendação classe I para o tratamento da SPOT. Medidas não farmacológicas incluem aumento da ingestão de líquidos para 2 a 3 litros/dia e de sal para 10 a 12 gramas/dia. Infusão de até 2 litros de soro fisiológico é recomendada para descompensações agudas (classe IIb).¹¹

Se as medidas não farmacológicas não forem efetivas, o tratamento farmacológico pode ser instituído de acordo com o tipo do distúrbio identificado (Figuras 4 e 5) ou o algoritmo proposto por Bryarly et al. modificado (Figura 6).⁷⁴

Síndrome da Fadiga Crônica x Síndrome Postural Ortostática Taquicardizante (SPOT)

A Síndrome Postural Ortostática Taquicardizante (SPOT) tem sido encontrada em 29% dos pacientes com a síndrome da fadiga crônica, enquanto quase 50% dos pacientes com SPOT apresentam a síndrome da fadiga crônica.

A fludrocortisona pode ser útil na expansão volêmica, mas o seu efeito ainda não foi testado em grandes estudos clínicos. A midodrina, com ação agonista alfa-1 adrenérgico, age aumentando a contração de veias e artérias. Essa medicação significativamente reduz a FC, mas em grau menor que a infusão salina. Apresenta tempo de ação e metabolização rápidos e deve ser utilizada três vezes ao dia, enquanto o paciente estiver em atividade, evitando possível hipertensão noturna.

Medicações como midodrina associadas a baixa dose de betabloqueador não seletivo (propranolol), fludrocortisona e piridostigmina são úteis nas formas disautômicas e hipovolêmicas da SPOT. Na forma hiperadrenérgica, a clonidina ou alfa-metildopa podem ser eficazes (classe IIb).¹¹

A modificação do nó sinusal por radiofrequência não é recomendada e pode ser prejudicial, pois elimina o

mecanismo compensatório do baixo débito cerebral, que é a taquicardia sinusal desencadeada pela ação do barorreflexo.

Sintomas concomitantes, como cefaleia e distúrbios do sono ou problemas gastrointestinais são frequentemente observados na SPOT, devendo ser tratados adequadamente, assim como a terapia cognitiva comportamental deve ser considerada.

Hipersensibilidade do Seio Carotídeo e a Cardioneuroablação

A prevalência da hipersensibilidade do seio carotídeo (HSC) varia com a idade, sendo extremamente incomum em indivíduos com idade <50 anos, apresentando aumento exponencial com a idade. Em pacientes com síncope e idade acima de 60 anos, tem sido observada uma resposta anormal do seio carotídeo em até 22,3%. Portanto, é um achado comum em pacientes idosos sem síncope, especialmente se portadores de doença cardiovascular. Por esta razão, há um consenso de que para o diagnóstico de síndrome da hipersensibilidade do seio carotídeo haja a reprodução dos sintomas clínicos durante a massagem do seio carotídeo e história prévia de síncope espontânea, sugestiva de origem reflexa.^{12,85,86} A massagem do seio carotídeo positiva, mas sem história de síncope, define apenas a hipersensibilidade do seio carotídeo e não a síndrome clínica (tabela 6).

A massagem do seio carotídeo é indicação classe I nas diretrizes internacionais para pacientes >40 anos, com síncope de origem desconhecida, compatível com mecanismo reflexo (classe I).¹² A massagem é entretanto, passível de questionamento, já que pacientes assintomáticos podem apresentar alterações hemodinâmicas com sintomas durante a manobra.⁸⁷ No entanto, se a síncope for de origem indeterminada e a resposta à massagem do seio carotídeo, na forma cardioinibitória, reproduzir o sintoma clínico, existe uma causa presuntiva da síncope, pois o uso de marca-passo nesse grupo de pacientes melhorou os sintomas de síncope em alguns estudos.^{11,88}

Talvez a melhor maneira de confirmar a causa da síncope nesse contexto seria por monitoramento com o ECG de longa duração (*looper* externo ou implantável). Apesar de mais precisa para diagnosticar os casos de hipersensibilidade do seio carotídeo na forma cardioinibitória, essa técnica (*looper* externo ou implantável), não conseguiria identificar as formas vasodepressoras da hipersensibilidade.⁸⁹

A massagem do seio carotídeo deve ser realizada preferencialmente com a monitorização da PA e do eletrocardiograma contínuo, batimento a batimento, sendo mais segura quando realizada no laboratório de teste de inclinação. A manobra deve ser realizada com a face do paciente rodada lateralmente, em posição supina e, se negativa, repetida em posição ortostática, em cada lado, por no máximo 10 segundos de compressão, na região de maior pulsação carotídea, no ângulo formado pela mandíbula, na cartilagem cricoide e na margem anterior do músculo esternocleidomastoideo. Deve-se evitá-la em pacientes com sopro carotídeo antes de uma avaliação adequada.

Embora complicações graves sejam raras (0,24%), o risco de ataque isquêmico transitório deve ser considerado, em especial para pacientes que tenham apresentado tal evento

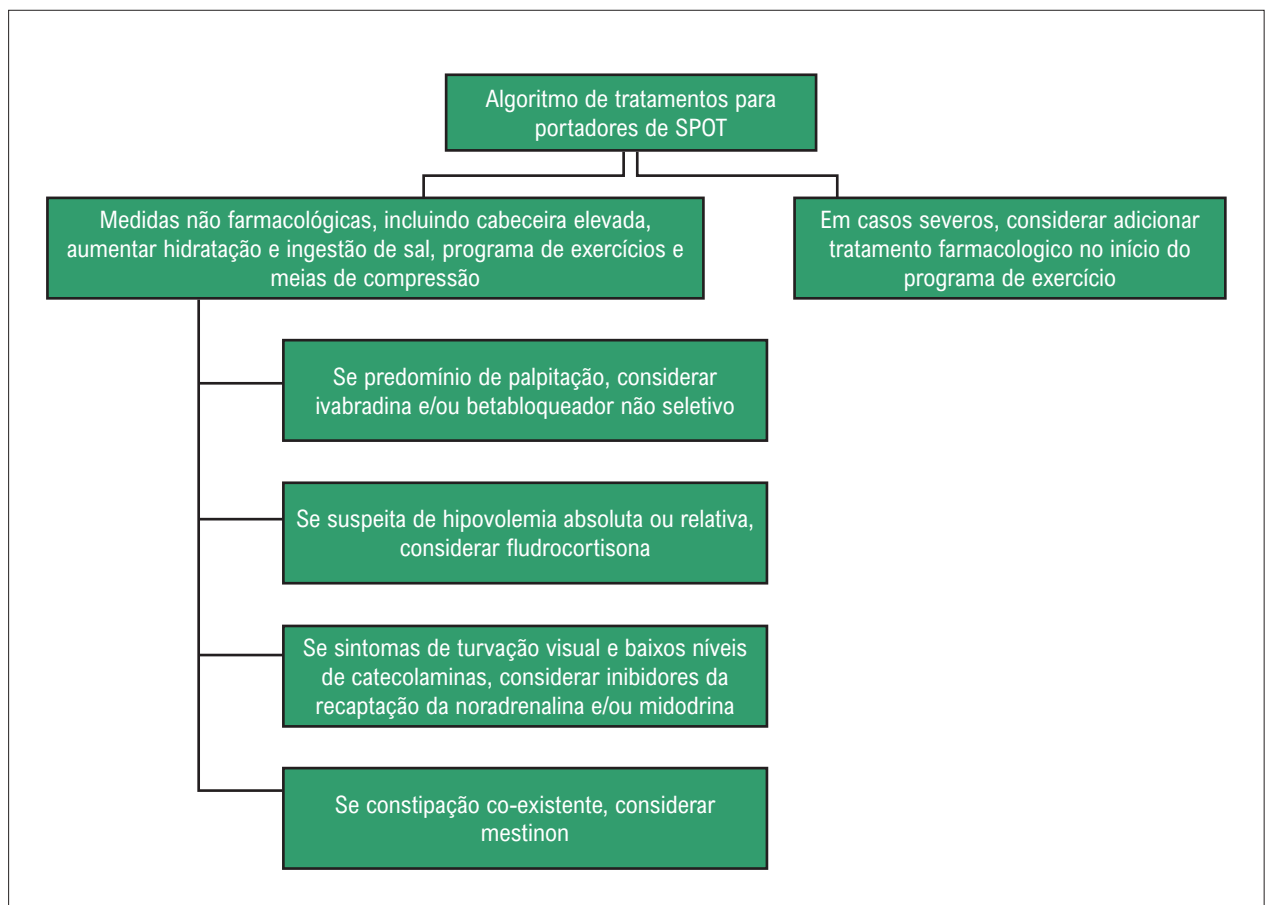


Figura 6 – Algoritmo de tratamento para portadores de SPOT. Fonte: adaptado.⁷³

Tabela 6 – Definição de Hipersensibilidade do Seio Carotídeo

DEFINIÇÃO
Redução da frequência cardíaca e/ou pressão arterial (PA) em resposta à massagem do seio carotídeo:
1. Cardioinibitória: pausa ≥ 3 segundos (usualmente >6 segundos);
2. Vasodepressora: queda da PA ≥ 50 mmHg, sem bradicardia significativa;
3. Mista: pausa ≥ 3 segundos associada com queda da PAS ≥ 50 mmHg.

Fonte: Adaptada.¹

previamente, assim como acidente vascular cerebral, ou que apresentem estenose de artéria carótida $>70\%$, sendo essas as contraindicações para a manobra.¹²

O seio carotídeo é um barorreceptor que responde ao estiramento da parede, como acontece com a elevação da PA.⁶⁵ Nessa situação, ocorre um aumento do tônus vagal e redução do tônus simpático. Do contrário, quando ocorre uma redução da PA e redução da tensão na parede vascular, há uma redução nos disparos do barorreceptor, resultando em atenuação da ação vagal. Os estímulos do barorreflexo são enviados do seio carotídeo para o núcleo do trato solitário, onde fica um grande número de neurônios cardiovasculares.

Embora a fisiologia do barorreflexo do seio carotídeo seja razoavelmente bem compreendida, a fisiopatologia da HSC permanece obscura.

Três principais mecanismos fisiopatológicos têm sido considerados:⁹⁰⁻⁹⁴

Aterosclerose: teoricamente, a redução da complacência dos vasos poderia resultar em redução no fluxo aferente do impulso barorreflexo. Contudo, tem sido demonstrado que a porção aferente do reflexo do seio carotídeo se encontra intacta em indivíduos com HSC.

Denervação do músculo esternocleidomastoideo⁹²: com a idade, ocorre denervação do músculo esternocleidomastoideo

Artigo de Revisão

(demonstrada por eletromiografia), reduzindo assim as informações enviadas para o núcleo do trato solitário, enquanto os barorreceptores do seio carotídeo continuam enviando sinais adequadamente para o mesmo núcleo, gerando um desequilíbrio de informações. Assim, o movimento da cabeça pode resultar em sinais aferentes somente do seio carotídeo, sendo interpretado pelo núcleo do trato solitário como aumento da PA, deflagrando uma redução abrupta da PA e da FC.

Disfunção autonômica generalizada: mais recentemente, tem sido demonstrada atividade simpática elevada em indivíduos com HSC, sintomáticos ou assintomáticos, o que sugere uma disfunção autonômica generalizada.

As manifestações clínicas mais comuns da HSC são síncope, pré-síncope ou tonturas durante manobras com mudança de posição da cabeça. Geralmente, a perda da consciência, assim como sua recuperação, ocorre de forma súbita. Desse modo, injúrias decorrentes das quedas são comumente observadas.

Paciente idosos podem referir episódios como quedas recorrentes, sem causa aparente. Eles podem não referir mudanças de posição da cabeça durante a queda.

Com relação ao tratamento da forma vasodepressora da HSC, estudos com midodrina⁹⁵ e fludrocortisona⁹⁶ demonstraram melhora dos sintomas de síncope e pré-síncope em comparação com placebo. Contudo, para os pacientes com a forma cardioinibitória, o implante de marca-passo definitivo tem sido o tratamento de escolha.

A decisão de se implantar um marca-passo após um único episódio de síncope vai depender da consequência e da severidade da injúria resultante desse episódio. Alguns pequenos estudos observacionais e randomizados mostraram melhora dos sintomas clínicos após o implante.^{11,12,15}

Entretanto, estudos randomizados cegos, comparando marca-passo dupla câmara versus marca-passo dupla-câmara, sem estimulação ativa (desligados), não mostraram melhora significativa nos pacientes com quedas sem explicação.^{88,90,97,98} Tampouco existem estudos randomizados em larga escala testando o uso do marca-passo na forma cardioinibitória, levantando questionamentos às recomendações das diretrizes vigentes.⁹⁷ Por outro lado, uma metanálise de três estudos demonstrou 9% de recorrência de síncope em pacientes com estimulação ativa versus 38% no grupo controle (sem marca-passo).⁹⁹ Essa metanálise e outros estudos de revisão são a base de apoio para as recomendações atuais de implante de marca-passo com nível de indicação Classe IIa nas Diretrizes Americanas¹⁵ e Europeias^{11,15} de síncope.

A denervação do seio carotídeo por irradiação ou endarterectomia foi considerada no passado também como uma opção de tratamento.¹⁰⁰

Com relação ao prognóstico, não tem sido observada diferença de mortalidade entre os pacientes com e sem a HSC quando comparados com indivíduos de mesma idade.^{87,101} Contudo, as consequências de uma injúria decorrente de uma queda num paciente idoso não podem ser adequadamente estimadas. Portanto, os pacientes devem ser informados que o risco de síncope recorrente deve reduzir, mas sintomas menores incluindo pré-síncope podem persistir, mesmo com as terapêuticas implementadas.

Outra estratégia de tratamento muito promissora para a síncope reflexa decorrente de atividade vagal exacerbada é a técnica conhecida como cardioneuroablação, que consiste na modificação da atividade vagal pela técnica de ablação por cateter, utilizando a energia de radiofrequência.¹⁰²

Pachon et al.,¹⁰³ observaram que as fibras nervosas, quando se misturam com as células miocárdicas, produzem alteração na sua condução, de compacta (condução uniforme com uma frequência principal de 40 Hz, que ocorre na região de células muito bem conectadas) para fibrilar (condução com potenciais fracionados com frequência maior que 100 Hz). Os autores utilizaram o padrão de miocárdio fibrilar (encontrado principalmente na região do nó sinusal e do nó atrioventricular) como marcador da interface neuromiocárdio e dos sítios-alvo para cardioneuroablação, obtendo melhora clínica dos episódios de síncope.¹⁰³

Resultados animadores com a técnica de ablação do miocárdio fibrilar ao redor do nó sinusal e do nó atrioventricular têm sido descritos na literatura. Durante o procedimento de ablação, a obtenção de desaparecimento dos potenciais de alta frequência nessas regiões resultou em melhora da função sinusal e nodal.¹⁰⁴

A cardioneuroablação já foi utilizada para tratar paciente com hipersensibilidade do seio carotídeo, podendo ser uma alternativa ao implante de marca-passo, especialmente em indivíduos jovens que são mais vulneráveis às complicações a longo prazo.^{105,106}

Em resumo, a ablação de plexos ganglionares pode promover significativa redução da atividade vagal, nos nós sinusal e atrioventricular, sendo efetiva em reduzir sintomas em pacientes com bradicardia acentuada neuromediada. Devido às diferentes técnicas empregadas, estudos randomizados multicêntricos seriam necessários para definir a eficácia, a melhor técnica, a segurança e a reprodutibilidade do método.¹⁰⁷

Taquicardia Sinusal Inapropriada (TSI)

O primeiro caso de taquicardia sinusal inapropriada (TSI) foi descrito na literatura em 1939 por Codvelle e Boucher.¹⁰⁸ Atualmente, estima-se uma prevalência de 1,2% na população geral.¹¹ É considerada uma condição crônica, mas pouco se sabe sobre sua evolução e mortalidade. Seu mecanismo é pouco compreendido,¹⁰⁹⁻¹¹³ incluindo a automaticidade aumentada do nó sinusal, hipersensibilidade beta-adrenérgica, atividade parassimpática reduzida e modulação neuro-hormonal prejudicada.

O início das manifestações geralmente está associado a evento de estresse, tais como um divórcio entre os pais de adolescentes, separação ou outro evento familiar maior. Os sintomas geralmente encontrados são: palpitações, tonturas e síncope, também podendo ocorrer desconforto abdominal, sudorese, cefaleia, turvação visual, fadiga, ansiedade, intolerância ao exercício, mialgia e dor torácica.

História clínica e exame físico devem ser realizados com o objetivo de identificar possíveis causas para a taquicardia, tais como: hipertireoidismo; medicamentos; uso de substâncias ocultas; deflagradores psicológicos; ataques de pânico e descartar SPOT, considerando que ambas entidades compartilham os mesmos sintomas (Tabela 7).

Tabela 7 – Causas que devem ser descartadas antes de se fazer o diagnóstico de taquicardia sinusal inapropriada

Condições Médicas	Condições Fisiológicas	Drogas/Substâncias
Hipertireoidismo	Exercício físico	Cafeína
Doença de Cushing	Estresse emocional	Álcool
Feocromocitoma	Dor	Tabaco
Anemia	Febre	Catecolaminas
Infecções	Gravidez	Vasodilatadores
Desidratação	Depleção de volume	Substâncias com atropina
Miocardopatia		Teofilina
Ataque de Pânico		Drogas ilícitas
Pericardite		Descongestionantes
Insuficiência mitral ou aórtica		Simpaticomiméticos
Infarto do miocárdio		Hormônios da tireoide
Hipotensão ortostática		

Fonte: próprio autor e adaptada.^{10,110}

Os pacientes devem ser investigados com relação à hipovolemia, que pode ser observada em alguns casos. Entretanto, é necessário se descartar doença cardíaca estrutural para o diagnóstico de TSI. Na história natural de pacientes com TSI, em geral, não há piora da função ventricular decorrente da taquicardia.¹⁰⁹ Raramente, no entanto, há descrição de casos isolados de taquicardiomiopatia, desafiando a noção de que TSI é sempre condição benigna.^{111,113,114}

O teste de esforço pode ser útil em documentar uma taquicardia exagerada em resposta ao exercício físico. Os testes autonômicos cardiovasculares, incluindo a resposta da FC tanto à manobra de Valsalva quanto à respiração profunda e à posição ortostática, assim como à variabilidade da FC e à sensibilidade do barorreflexo, não têm demonstrado utilidade clínica, portanto não devem ser rotineiramente empregados.¹¹

Taquicardia Sinusal Inapropriada (TSI)

É definida quando a frequência cardíaca em repouso é superior a 100 bpm e a média da FC é maior que 90 bpm no Holter 24 h em adolescentes e adultos jovens. Ocorre mais comumente em mulheres, sem causa que justifique. Está associada a diversos sintomas acentuados e às vezes debilitantes, sendo principalmente palpitações, tonturas e síncope.

Os portadores de TSI geralmente apresentam uma perda significativa da qualidade de vida. Não existem estudos clínicos prospectivos, controlados com placebo, para as intervenções terapêuticas utilizadas no tratamento, podendo alguns sintomas persistirem apesar do controle da FC.

Existem algumas evidências de que a ivabradina, na dose de 5 a 7,5 mg, duas vezes ao dia, possa melhorar a qualidade de vida.^{115,116,117} Além disso, parece que a ivabradina pode trazer benefícios quando associada com o betabloqueador (metoprolol).¹¹⁸

Betabloqueadores, isoladamente, não são úteis e podem causar efeitos colaterais. Outros tratamentos têm sido

propostos, tais como: fármacos como a fludrocortisona; clonidina; eritropoietina; medidas não farmacológicas, como as meias de compressão elásticas; os exercícios físicos e, raramente, a ablação por radiofrequência, que pode trazer riscos de lesão do nó sinusal, necessitando de implante de marca-passo cardíaco.¹¹⁹ Os pacientes portadores de TSI geralmente requerem atenção especial e mudanças no estilo de vida.

Observação

A parte II desse artigo, com a descrição das manifestações clínicas, cardiovasculares, métodos de investigação e tratamento, continuará nos próximos números da revista.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Rocha EA; Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual: Rocha EA, Mehta N, Távora-Mehta MZP, Roncari CF, Cidrão AAL, Elias Neto J; Análise estatística: Elias Neto J; Rocha EA, Mehta N, Távora-Mehta MZP, Roncari CF, Cidrão AAL, Elias Neto.

Potencial conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não contou com fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Referências

1. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, Bernardi L, Frontoni S, Pop-Busui R, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011 Oct;27(7):639–53.
2. Spallone V. Update on the impact, diagnosis and management of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: what is defined, what is new, and what is unmet. *Diabetes Metab J*. 2019 Feb;43(1):3–30.
3. Gibbons CH, Schmidt P, Biaggioni I, Frazier-Mills C, Freeman R, Isaacson S, et al. The recommendations of a consensus panel for the screening, diagnosis, and treatment of neurogenic orthostatic hypotension and associated supine hypertension. *J Neurol*. 2017;264(8):1567–82.
4. Jordan J, Fanciulli A, Tank J, Calandra-Buonaura G, Cheshire WP, Cortelli P, et al. Management of supine hypertension in patients with neurogenic orthostatic hypotension: scientific statement of the American Autonomic Society, European Federation of Autonomic Societies, and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2019 Aug;37(8):1541–6.
5. Vinik AI, Camacho PM, Davidson JA, Handelsman Y, Lando HM, Leddy AL, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement on Testing for Autonomic and Somatic Nerve Dysfunction. *Endocr Pract*. 2017 Dec;23(12):1472–8.
6. Spallone V, Bellavere F, Scionti L, Maule S, Quadri R, Bax G, et al. Recommendations for the use of cardiovascular tests in diagnosing diabetic autonomic neuropathy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011;21(1):69–78.
7. Freeman R, Abuzinadah AR, Gibbons C, Jones P, Miglis MC, Sinn DI. Orthostatic hypotension. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(11):1294–309.
8. Institute of Medicine, Board on the Health of Select Populations, Committee on the Diagnostic Criteria for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness. Washington (DC): National Academies Press; 2015.
9. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med*. 1994;121(12):953–9.
10. Sheldon RS, Grubb 2nd BP, Olshansky B, Shen WK, Calkins H, Brignole M, et al. 2015 heart rhythm society expert consensus statement on the diagnosis and treatment of postural tachycardia syndrome, inappropriate sinus tachycardia, and vasovagal syncope. *Heart Rhythm*. 2015 Jun;12(6):e41–63.
11. Brignole M, Moya A, Lange FJ, Deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A, et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J*. 2018;39(21):1883–948.
12. Brignole M, Moya A, Lange FJ, Deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A, et al. Practical Instructions for the 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J*. 2018 Jun 1;39(21):e43–80.
13. Gondim FAA, Barreira AA, Claudino R, Cruz MW, Cunha FMB, Freitas MRC, et al. Definition and diagnosis of small fiber neuropathy: consensus from the Peripheral Neuropathy Scientific Department of the Brazilian Academy of Neurology. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2018;76(3):200–8.
14. Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempner P, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010;33(10):2285–93.
15. Shen WK, Sheldon RS, Benditt DG, Cohen MI, Forman DE, Goldberger ZD, et al. 2017 ACC/AHA/HRS Guideline for the Evaluation and Management of Patients With Syncope: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2017;Aug 1;70(5):620–63.
16. Bernardi L, Spallone V, Stevens M, Hilsted J, Frontoni S, Pop-Busui R, et al. Methods of investigation for cardiac autonomic dysfunction in human research studies. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27(7):654–64.
17. Shiao C, Lipsitz LA, Biaggioni I. ASH position paper: evaluation and treatment of orthostatic hypotension. *J Clin Hypertens*. 2013;15(3):147–53.
18. Ricci F, De Caterina R, Fedorowski A. Orthostatic Hypotension: Epidemiology, Prognosis, and Treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Aug 18;66(7):848–60.
19. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, Benditt DC, Benarroch E, Biaggioni I, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res*. 2011;21(2):69–72.
20. Langley JN. The autonomic nervous system. Cambridge: W. Heffer & Sons; 1921.
21. Hasan W. Autonomic cardiac innervation. *Organogenesis*. 2013;9(3):176–93.
22. Jose AD, Collison D. The normal range and determinants of the intrinsic heart rate in man. *Cardiovasc Res*. 1970;4(2):160–7.
23. Ophthof T. The normal range and determinants of the intrinsic heart rate in man. *Cardiovascular Research*. 2000;45(1):177–84.
24. Schreihofer AM, Guyenet PG. The baroreflex and beyond: control of sympathetic vasomotor tone by GABAergic neurons in the ventrolateral medulla. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2002;29(5):514–21.
25. Smit AA, Halliwill JR, Low PA, Wieling W. Pathophysiological basis of orthostatic hypotension in autonomic failure. *J Physiol*. 1999 Aug 15;519(Pt 1):1–10.
26. Ponte CMM, Fernandes VO, Gurgel MHC, Vasconcelos ITCF, Karbage LBAS, Liberato CBR, et al. Early commitment of cardiovascular autonomic modulation in Brazilian patients with congenital generalized lipodystrophy. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018 Jan 12;18(1):6.
27. Rolim LCSP, Sá JR, Chacra AR, Dib SA. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: risk factors, clinical impact and early diagnosis. *Arq Bras Cardiol*. 2008 Apr;90(4):e24–31.
28. Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, Fonseca V, Fleg JL, Hoogwerf BJ, et al. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the action to control cardiovascular risk in diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1578–84.
29. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2003 Jun;26(6):1895–901.
30. Vinik AI, Casellini C, Parson HK, Colberg SR, Nevoret ML. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a predictor of cardiometabolic events. *Front Neurosci*. 2018 Aug 27;12:591.
31. Low PA, Vernino S, Suarez G. Autonomic dysfunction in peripheral nerve disease. *Muscle Nerve*. 2003 Jun;27(6):646–61.
32. Shy GM, Drager GA. A neurological syndrome associated with orthostatic hypotension: a clinical-pathologic study. *Arch Neurol*. 1960 May;2:511–27.
33. Committee on the Diagnostic Criteria for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. Beyond myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: redefining an illness. Washington (DC): National Academies Press; 2015. V. 46.
34. Vernino S, Low PA, Fealey RD, Stewart JD, Farrugia G, Lennon VA. Autoantibodies to ganglionic acetylcholine receptors in autoimmune autonomic neuropathies. *N Engl J Med*. 2000 Sep 21;343(12):847–55.
35. Low PA. Laboratory evaluation of autonomic function. In: *Clinical Autonomic Disorders*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997.
36. Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy: familial atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. *Brain*. 1952 Sep;75(3):408–27.
37. Corino de Andrade. *BMJ*. 2005;331:163.
38. Bittencourt PL, Couto CA, Clemente C, Farias AQ, Palacios SA, Mies S, et al. Phenotypic expression of familial amyloid polynuropathy in Brazil. *Eur J Neurol*. 2005;12(4):289–93.
39. Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar AV, Bullock-Palmer RP, Chang PP, Eisen HJ, et al. Cardiac amyloidosis: evolving diagnosis and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142(1):e7–22.

40. Berk J, Damy T, Drachman B, Elliott P, Gottlieb S, Grogan M, et al. Efficacy of tafamidis in transthyretin amyloid cardiomyopathy in the ATTR-ACT trial. *Heart Lung*. 2019;48(5):470.
41. Ruzieh M, Dasa O, Pacenta A, Karabin B, Grubb B. Droxidopa in the treatment of postural orthostatic tachycardia syndrome. *Am J Ther*. 2017;24(2):e157–61.
42. Loavenbruck A, Sandroni P. Neurogenic orthostatic hypotension: roles of norepinephrine deficiency in its causes, its treatment, and future research directions. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(11):2095–104.
43. Ruzieh M, Batizy L, Dasa O, Oostra C, Grubb B. The role of autoantibodies in the syndromes of orthostatic intolerance: a systematic review. *Scand Cardiovasc J*. 2017 Oct;51(5):243–7.
44. Amorim DS, Neto JAM. Functional alterations of the autonomic nervous system in Chagas' heart disease. *Sao Paulo Med J*. 1995;113(2):772–84.
45. Junqueira Jr LF. Insights into the clinical and functional significance of cardiac autonomic dysfunction in Chagas disease. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2012 Mar;45(2):243–52.
46. Dávila DF, Inglessis G, Dávila CAM. Chagas' heart disease and the autonomic nervous system. *Int J Cardiol*. 1998;66:123–7.
47. Chagas C, Villela E. Cardiac form of American Trypanosomiasis. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1922;14(1):5–61.
48. Goin JC, Borda E, Leiros CP, Storino R, Sterin-Borda L. Identification of antibodies with muscarinic cholinergic activity in human Chagas' disease: pathological implications. *J Auton Nerv Syst*. 1994 Apr;47(1-2):45–52.
49. Ribeiro ALP, Moraes RS, Ribeiro JP, Ferlin EL, Torres RM, Oliveira E, et al. Parasympathetic dysautonomia precedes left ventricular systolic dysfunction in Chagas disease. *Am Heart J*. 2001;141(2):260–5.
50. Punukollu G, Gowda RM, Khan IA, Navarro VS, Vasavada BC. Clinical aspects of the Chagas' heart disease. *Int J Cardiol*. 2007;115(3):279–83.
51. Ribeiro ALP, Campos MS, Baptista LMG, Sousa MR. The Valsalva maneuver in Chagas disease patients without cardiopathy. *Clin Auton Res*. 2010;20(2):79–83.
52. Marino VSP, Dumont SM, Mota LG, Braga DS, Freitas SS, Moreira MCV. Sympathetic dysautonomia in heart failure by 123I-MIBG: comparison between Chagasic, non-Chagasic and heart transplant patients. *Arq Bras Cardiol*. 2018 Aug;111(2):182–90.
53. Nunes MCP, Dones W, Morillo CA, Encina JJ, Ribeiro AL, Council on Chagas Disease of the Interamerican Society of Cardiology. Chagas disease: an overview of clinical and epidemiological aspects. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Aug 27;62(9):767–76.
54. Sterin-Borda L, Borda E. Role of neurotransmitter autoantibodies in the pathogenesis of chagasic peripheral dysautonomia. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;917:273–80.
55. Velten APC, Benseñor I, Souza JB, Mill JG. Factors associated with orthostatic hypotension in adults: the ELSA-Brasil study. *Cad Saúde Pública*. 2019;35(8):e00123718.
56. Marin-Neto JA. Cardiac dysautonomia and pathogenesis of Chagas' heart disease. *Int J Cardiol*. 1998 Sep 30;66(2):129–31.
57. Elias Neto J, Kuniyoshi RR, Silva MA, Merçon E. Taquicardia ventricular polimórfica durante teste de inclinação na doença de Chagas. *J Card Arrhythm*. 2017;30(2):51–4.
58. Fanciulli A, Jordan J, Biaggioni I, Calandra-Buonaura G, Cheshire WP, Cortelli P, et al. Consensus statement on the definition of neurogenic supine hypertension in cardiovascular autonomic failure by the American Autonomic Society (AAS) and the European Federation of Autonomic Societies (EFAS): Endorsed by the European Academy of Neurology (EAN) and the European Society of Hypertension (ESH). *Clin Auton Res*. 2018 Aug;28(4):355–62.
59. Távora-Mehta MZP, Mehta N, Magajevski A, Oliveira L, Maluf DLS, Concato L, et al. Reduced systolic volume: main pathophysiological mechanism in patients with orthostatic intolerance? *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(4):354–64.
60. Low PA. Neurogenic orthostatic hypotension: pathophysiology and diagnosis. *Am J Manag Care*. 2015;21(13 Suppl):s248–57.
61. Zilliox L, Peltier AC, Wren PA, Anderson A, Smith AG, Singleton JR, et al. Assessing autonomic dysfunction in early diabetic neuropathy: the survey of autonomic symptoms. *Neurology*. 2011;76(12):1099–105.
62. Low PA. Composite autonomic scoring scale for laboratory quantification of generalized autonomic failure. *Mayo Clin Proc*. 1993 Aug;68(8):748–52.
63. Lewis I, Fairman J, Spickett G, Newton JL. Clinical characteristics of a novel subgroup of chronic fatigue syndrome patients with postural orthostatic tachycardia syndrome. *J Intern Med*. 2013;273(5): 501–10.
64. Carruthers BM, Sande MI, De Meirleir KL, Klimas NG, Broderick G, Mitchell T, et al. Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria. *J Intern Med*. 2011;270(4):327–38.
65. Mueller C, Lin JC, Sheriff S, Maudsley AA, Younger JW. Evidence of widespread metabolite abnormalities in Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: assessment with whole-brain magnetic resonance spectroscopy. *Brain Imaging Behav*. 2020;14(2):562–72.
66. Campen CLMC, Rowe PC, Visser FC. Blood volume status in ME/CFS correlates with the presence or absence of orthostatic symptoms: preliminary results. *Front Pediatr*. 2018 Nov 15;6:352.
67. Stevens S, Snell C, Stevens J, Keller B, VanNess JM. cardiopulmonary exercise test methodology for assessing exertion intolerance in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Front Pediatr*. 2018 Sep 4;6:242.
68. Solve M.E. What does COVID-19 portend for ME/CFS; 2020. [acesso 30 jan 2021]. Disponível em: <https://solvecfs.org/covid/>.
69. Blitshteyn S, Chopra P. Chronic fatigue syndrome: from chronic fatigue to more specific syndromes. *Eur Neurol*. 2018;80(1-2):73–7.
70. Sotzny F, Blanco J, Capelli E, Castro-Marrero J, Steiner S, Murovska M, et al. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome – evidence for an autoimmune disease. *Autoimmun Rev*. 2018;17(6):601–9.
71. Komaroff A, Cho TA. Role of infection and neurologic dysfunction in chronic fatigue syndrome. *Semin Neurol*. 2011;31(3):325–37.
72. Komaroff AL. Advances in understanding the pathophysiology of chronic fatigue syndrome. *JAMA*. 2019;322(6):499–500.73.
73. Bryarly M, Phillips LT, Fu Q, Vernino S, Levine BD. Postural orthostatic tachycardia syndrome: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Mar 19;73(10):1207–28.
74. Thieben MJ, Sandroni P, Sletten DM, Benrud-Larson LM, Fealey RD, Vernino S, et al. Postural orthostatic tachycardia syndrome: the Mayo clinic experience. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(3):308–13.
75. Zadourian A, Doherty TA, Swiatkiewicz I, Taub PR. Postural orthostatic tachycardia syndrome: prevalence, pathophysiology, and management. *Drugs*. 2018 Jul;78(10):983–94.
76. Boris JR, Bernadzikowski T. Demographics of a large paediatric Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome Program. *Cardiol Young*. 2018;28(5):668–74.
77. Levin KH, Chauvel P. Clinical neurophysiology: diseases and disorders. Amsterdam: Elsevier BV; 2019. (Handbook of clinical neurology 3rd series; vol. 161).
78. Raj SR, Biaggioni I, Yamhure PC, Black BK, Paranjape SY, Byrne DW, et al. Renin-aldosterone paradox and perturbed blood volume regulation underlying postural tachycardia syndrome. *Circulation*. 2005;111(13):1574–82.
79. Fu Q, VanGundy TB, Melyn Galbreath M, Shibata S, Jain M, Hastings JL, et al. Cardiac origins of the postural orthostatic tachycardia syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(25):2858–68.
80. Wallman D, Weinberg J, Hohler AD. Ehlers-Danlos Syndrome and Postural Tachycardia Syndrome: a relationship study. *J Neurol Sci*. 2014 May 15;340(1-2):99–102.
81. Garland EM, Celedonio JE, Raj SR. Postural Tachycardia Syndrome: beyond orthostatic intolerance. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015 Sep;15(9):60.

Artigo de Revisão

82. Shibao C, Arzubiaga C, Jackson Roberts L, Raj S, Black B, Harris P, et al. Hyperadrenergic Postural Tachycardia Syndrome in mast cell activation disorders. *Hypertension*. 2005;45(3):385–90.
83. George SA, Bivens TB, Howden EJ, Saleem Y, Melyn Galbreath M, Hendrickson D, et al. The international POTS registry: evaluating the efficacy of an exercise training intervention in a community setting. *Heart Rhythm*. 2016;13(4):943–50.
84. Fu Q, Vangundy TB, Shibata S, Auchus RJ, Williams GH, Levine BD. Exercise training versus propranolol in the treatment of the postural orthostatic tachycardia syndrome. *Hypertension*. 2011 Aug;58(2):167–75.
85. Krediet CTP, Parry SW, Jardine DL, Benditt DG, Brignole M, Wieling W. The history of diagnosing carotid sinus hypersensitivity: why are the current criteria too sensitive? *Europace*. 2011;13(1):14–22.
86. Kerr SRJ, Pearce MS, Brayne C, Davis RJ, Kenny RA. Carotid sinus hypersensitivity in asymptomatic older persons. *Arch Intern Med*. 2006;166(5):515–20.
87. Wu TC, Hachul DT, Darrieux FCC, Scanavacca MI. Carotid sinus massage in syncope evaluation: a nonspecific and dubious diagnostic method. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(1):84–91.
88. Parry SW, Steen N, Bexton RS, Tynan M, Kenny RA. Pacing in elderly recurrent fallers with carotid sinus hypersensitivity: a randomised, double-blind, placebo controlled crossover trial. *Heart*. 2009;95:405–9.
89. Elias Neto J, Vasconcelos DM, Merçon ES, Silva MA, Kuniyoshi R. Ablação do plexos ganglionários parassimpáticos cardíacos no tratamento da síncope neuromediada cardinoinibitória em paciente com monitor de evento implantável. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2018;111(5):S1.
90. Amin V, Pavri BB. Carotid sinus syndrome. *Cardiol Rev*. 2015;23(3):130–4.
91. Kenny RA, Lyon CC, Ingram AM, Bayliss J, Lightman SL, Sutton R. Enhanced vagal activity and normal arginine vasopressin response in carotid sinus syndrome: implications for a central abnormality in carotid sinus hypersensitivity. *Cardiovasc Res*. 1987;21(7):545–50.
92. Blanc J-J, L'Heveder G, Mansourati J, Tea SH, Guillo P, Mabin D. Assessment of a newly recognized association. Carotid sinus hypersensitivity and denervation of sternocleidomastoid muscles. *Circulation*. 1997;95(11):2548–51.
93. Tan MP, Kenny RAM, Chadwick TJ, Kerr SRJ, Parry SW. Carotid sinus hypersensitivity: disease state or clinical sign of ageing? Insights from a controlled study of autonomic function in symptomatic and asymptomatic subjects. *Europace*. 2010 Nov;12(11):1630–6.
94. Kumar NP, Thomas A, Mudd P, Morris RO, Masud T. The usefulness of carotid sinus massage in different patient groups. *Age Ageing*. 2003;32(6):666–9.
95. Moore A, Watts M, Sheehy T, Hartnett A, Clinch D, Lyons D. Treatment of vasodepressor carotid sinus syndrome with midodrine: a randomized, controlled pilot study. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(1):114–8.
96. Costa D, McIntosh S, Kenny RA. Benefits of fludrocortisone in the treatment of symptomatic vasodepressor carotid sinus syndrome. *Br Heart J*. 1993;69(4):308–10.
97. Parry SW. Should we ever pace for carotid sinus syndrome? *Front Cardiovasc Med*. 2020;7(44):1–11.
98. Ryan DJ, Nick S, Colette SM, Roseanne K. Carotid sinus syndrome, should we pace? A multicentre, randomised control trial (Safepace 2). *Heart*. 2010;96(5):347–51.
99. Brignole M, Menozzi C. The natural history of carotid sinus syncope and the effect of cardiac pacing. *Europace*. 2011;13:462–4.
100. Trout 3rd HH, Brown LL, Thompson JE. Carotid sinus syndrome. *Ann Surg*. 1979;189(5):575–80.
101. Brignole M, Oddone D, Cogorno S, Menozzi C, Gianfranchi L, Bertulla A. Long-term outcome in symptomatic carotid sinus hypersensitivity. *Am Heart J*. 1992;123(3):687–92.
102. Pachon JC, Pachon EI, Pachon JC, Lobo TJ, Pachon MZ, Vargas RNA, et al. “Cardioneuroablation” – new treatment for neurocardiogenic syncope, functional AV block and sinus dysfunction using catheter RF-ablation. *Europace*. 2005;7(1):1–13.
103. Pachon-MJC. Neurocardiogenic syncope: Pacemaker or cardioneuroablation? *Heart Rhythm*. 2020;17(5 PtA):829–30.
104. Lu CS, Guo CJ, Fang DP, Hao P, He D-F, Xu AG. Initial experience with ablation of the innervation surrounding sinus and atrioventricular nodes to treat paroxysmal bradyarrhythmia. *Chin Med J*. 2020 Jan 20;133(2):134–40.
105. Palamà Z, De Ruvo E, Grieco D, Borrelli A, Sciarra L, Calò L. Carotid sinus hypersensitivity syncope: is there a possible alternative approach to pacemaker implantation in young patients? *Postepy Kardiologii Interwencyjnej*. 2017;13(2):184–5.
106. Pachon MJC, Pachon EI, Lobo TJ, Pachon MJC, Pachon MZC, Vargas RNA, et al. Syncope high-degree AV block treated with catheter RF ablation without pacemaker implantation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006;29(3):318–22.
107. Scanavacca M, Hachul D. Ganglionated plexi ablation to treat patients with refractory neurally mediated syncope and severe vagal-induced bradycardia. *Arq Bras Cardiol*. 2019;112(6):709–12.
108. Codvèle MM, Boucher H. Tachycardie sinusale permanente à haute fréquence sans troubles fonctionnels. *Bull Mem Soc Med Hop Paris*. 1939;54:1849–52.
109. Olshansky B, Sullivan RM. Inappropriate sinus tachycardia. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(8):793–801.
110. Chiale PA, Garro HA, Schmidberg J, Sánchez RA, Acunzo RS, Lago M, et al. Inappropriate sinus tachycardia may be related to an immunologic disorder involving cardiac β and adrenergic receptors. *Heart Rhythm*. 2006;3(10):1182–6.
111. Peyrol M, Lévy S. Clinical presentation of inappropriate sinus tachycardia and differential diagnosis. *J Interv Card Electrophysiol*. 2016 Jun;46(1):33–41.
112. Winum PF, Cayla G, Rubini M, Beck L, Messner-Pellenc P. A case of cardiomyopathy induced by inappropriate sinus tachycardia and cured by ivabradine. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009;32(7):942–4.
113. Morillo CA, Klein GJ, Thakur RK, Li H, Zardini M, Yee R. Mechanism of “inappropriate” sinus tachycardia. Role of sympathovagal balance. *Circulation*. 1994;90(2):873–7.
114. Sag S, Coskun H, Baran I, Güllülü S, Aydinlar A. Inappropriate sinus tachycardia-induced cardiomyopathy during pregnancy and successful treatment with ivabradine. *Anatol J Cardiol*. 2016;16(3):212–13.
115. Shabtaie SA, Witt CM, Asirvatham SJ. Natural history and clinical outcomes of inappropriate sinus tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020 Jan;31(1):137–43.
116. Cappato R, Castelvécchio S, Ricci C, Bianco E, Vitali-Serdoz L, Gnecci-Ruscone T, et al. Clinical efficacy of ivabradine in patients with inappropriate sinus tachycardia: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover evaluation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(15):1323–9.
117. Ptaszynski P, Kaczmarek K, Cygankiewicz I, Klingenberg T, Urbanek I, Wranicz JK. Ivabradine in patients with symptomatic inappropriate sinus tachycardia: long-term observational study. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(11):306.
118. Ptaszynski P, Kaczmarek K, Ruta J, Klingenberg T, Cygankiewicz I, Wranicz JK. Ivabradine in combination with metoprolol succinate in the treatment of inappropriate sinus tachycardia. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2013;18(4):338–44.
119. Marrouche NF, Beheiry S, Tomassoni C, Cole C, Bash D, Dresing T, et al. Three-dimensional nonfluoroscopic mapping and ablation of inappropriate sinus tachycardia. Procedural strategies and long-term outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(6):1046–54.



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

Dupla Via de Saída de Ventrículo Direito com Comunicação Interventricular não Relacionada e Estenose Pulmonar, em Evolução Natural, em Mulher com 36 Anos

Double Outlet Right Ventricle with Unrelated Ventricular Septal Defect and Pulmonary Stenosis, in Natural Evolution, in a 36-Year-Old Woman

Edmar Atik¹ 

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

Introdução

O defeito congênito caracterizado por saída de ambas grandes artérias do ventrículo direito (VD), de forma completa ou mesmo em cavalgamento superior a 50% de uma das artérias sobre o septo interventricular, apresenta relações variáveis dessas artérias com a comunicação interventricular (CIV), assim como associação com outras variáveis anátomo-funcionais.¹

No defeito mais comum associado, a CIV isolada, em posição subaórtica ou na não relacionada às grandes artérias, o quadro funcional se expressa com predomínio da sobrecarga de volume do coração como um todo, incrementada pela sobrecarga de pressão, causando insuficiência cardíaca precoce.

Em defeitos associados como coartação da aorta, estenose mitral e ainda quando a CIV se mostra restritiva, há acentuação do quadro congestivo pulmonar. Associação com defeito do septo atrioventricular, anomalias de posição cardíaca e de isomerismos atriais, também reforçam este quadro.

Na associação da CIV com estenose pulmonar infundíbulo-valvar, surge outro tipo de complicação da dinâmica cardiovascular, responsável pelo aparecimento de quadros variados de hipóxia. A cianose é progressivamente mais intensa na dependência da acentuação da estenose pulmonar, quadro similar àquele apresentado na tetralogia de Fallot. O mesmo ocorre em pacientes submetidos à bandagem pulmonar prévia.

Na CIV subpulmonar (tipo *Taussig-Bing*), decorrente do resultante hiperfluxo pulmonar com sobrecarga de volume das cavidades esquerdas, expressa-se daí quadro de insuficiência cardíaca congestiva com pletora venocapilar pulmonar. A hipoxemia em geral é discreta nessa condição, e se acentua quando a comunicação interatrial se mostra restritiva. A hipóxia se mostra mais intensa em associação com estenose

pulmonar. A exteriorização clínica precoce nos primeiros dias de vida é similar à encontrada na transposição das grandes artérias com CIV.

Em linhas gerais, variações clínicas dependem da intensidade dos defeitos obstrutivos, do tamanho das comunicações intercavitárias e de defeitos associados, que no conjunto incrementam a dinâmica cardiovascular.

Por vezes, na associação de estenose pulmonar e CIV, pode haver balanceamento dos fluxos, sistêmico e pulmonar, de tal modo que o paciente evolui até a idade adulta sem manifestações, mas com possíveis futuras complicações, dada a sobrecarga de pressão imposta ao VD.

Nesse diapasão, se torna discutível a conduta expectante clínica que se adota em pacientes que estejam evoluindo favoravelmente em idades mais precoces, quando crianças ou jovens.

Esta seria a razão principal da discussão e apresentação do caso a seguir.

Descrição do Caso

Dados clínicos: Paciente com 36 anos de idade evolui com palpitações há 8 anos por extrassístoles ventriculares e supraventriculares, mesmo com o uso de propafenona. Refere boa tolerância a esforços físicos usuais e usa levotiroxina por hipotireoidismo. Endocardite infecciosa foi tratada com 17 anos de idade. A família rejeitou a ideia de intervenção cirúrgica na primeira década da vida, em vista de que nesta época a paciente se encontrava em bom estado geral e sem sintomas.

Exame físico: bom estado geral, eupneica, acianótica, pulsos normais nos 4 membros. Peso: 55 Kg, Alt.: 165 cm, PAMSD: 100x65 mmHg, FC: 79 bpm, Sat.O₂ = 96%.

Precórdio: *ictus cordis* não palpado, sem impulsões sistólicas na borda externa esquerda. Bulhas cardíacas hiperfonéticas, sopro sistólico moderado em borda externa esquerda alta, sem frêmito, 3/6+. Fígado não palpado e pulmões limpos.

Exames Complementares

Eletrocardiograma: Ritmo sinusal, com morfologia “rs” em V1 estando a onda “r” espessada e entalhada (AQRS = +60°). Havia sobrecarga ventricular direita tipo diastólica com onda T negativa em V1, e presença de potenciais esquerdos com complexo qRs em V6, sendo altas as ondas R de V4 a

Palavras-chave

Dupla Via de Ventrículo Direito; Cardiopatias Congênitas/cirurgia; Comunicação Interventricular; Diagnóstico por Imagem; Estenose da Valva Pulmonar; Adulto.

Correspondência: Edmar Atik •

Rua Dona Adma Jafet, 74 cj 73. CEP 01308-050, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: edmar.atik@incor.usp.br

Artigo recebido em 01/09/2020, revisado em 14/10/2020, aceito em 14/10/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200971>

Carta Científica

V6. Não havia alterações da repolarização ventricular ($AT = +60^\circ$), onda P normal ($AP = +50^\circ$) (Figura 1).

Radiografia de tórax: Aumento discreto a moderado da área cardíaca a custa do arco ventricular esquerdo, longo e arredondado ($ICT=0,57$). Trama vascular pulmonar aumentada estando mais saliente no hilo à direita, com arco médio abaulado. Arco aórtico normal (Figura 1).

Ecocardiograma: Conexão atrioventricular concordante e dupla via de saída de VD com aorta anterior e à direita. A veia cava inferior era dilatada com 21 mm, com contraste espontâneo. A CIV de via de entrada com extensão para a via de saída era ampla e não relacionada, média 26 mm, com fluxo bidirecional, preferente da esquerda à direita e sem restrição, e sem gradiente de pressão interventricular. Os átrios eram aumentados, especialmente à esquerda ($AE=51$ mm). VD hipertrófico e dilatado com função sistólica preservada. Na via de saída havia estenose infundibular e também a nível da valva pulmonar, com gradiente sistólico de 85 mmHg. O ventrículo esquerdo (VE) era hipertrófico e dilatado (67 mm) com função normal. A aorta tinha 35 mm e as artérias pulmonares confluentes, a direita com 28 mm e a esquerda com 24 mm. A valva tricúspide tinha 30 mm e a valva mitral 25 mm (Figura 2).

Angiotomografia: O diagnóstico foi confirmado com medidas semelhantes às do ecocardiograma, estando aumentados o átrio esquerdo e as duas cavidades ventriculares. A função biventricular era normal. A artéria pulmonar era posterior à esquerda e a aorta à direita e anterior (Figura 2).

Holter: Extrassístoles ventriculares (3% do total de batimentos), sem taquicardias supraventriculares ou ventriculares. A frequência cardíaca variou de 51 a 116 bpm, com média de 76 bpm.

Ergoespirometria: Consumo máximo de oxigênio ajustado para o peso corporal de 22,3 ml/kg/min. A pressão arterial em repouso era de 100x60 mmHg com 75 bpm e no esforço máximo de 130x60 mmHg, com 155 bpm.

Diagnóstico clínico: Dupla via de saída de VD com aorta anterior e à direita, com grande comunicação interventricular de via de entrada, não relacionada, e estenose pulmonar infundíbulo-valvar, em evolução natural na idade adulta.

Características Clínicas

A) Raciocínio Clínico: Havia elementos clínicos de orientação diagnóstica da cardiopatia congênita, com malposição arterial pela hiperfonese de bulhas cardíacas e da estenose pulmonar em presença de sopro sistólico de

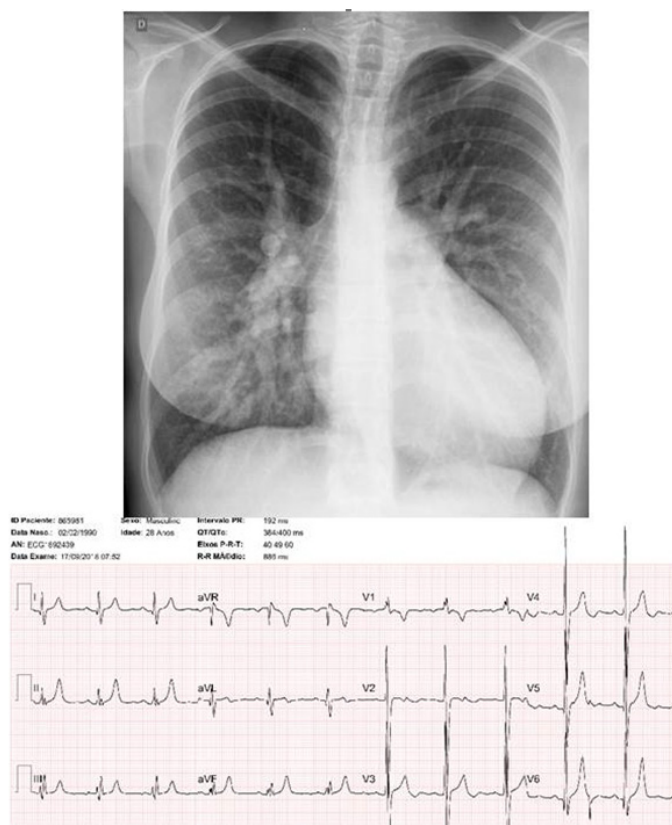


Figura 1 – Radiografia de tórax mostra o aumento discreto a moderado da área cardíaca a custa do arco ventricular esquerdo alongado e arredondado ($ICT=0,57$). Trama vascular pulmonar aumentada estando bem saliente no hilo à direita com arco médio abaulado. Eletrocardiograma salienta a sobrecarga diastólica de ambos os ventrículos.

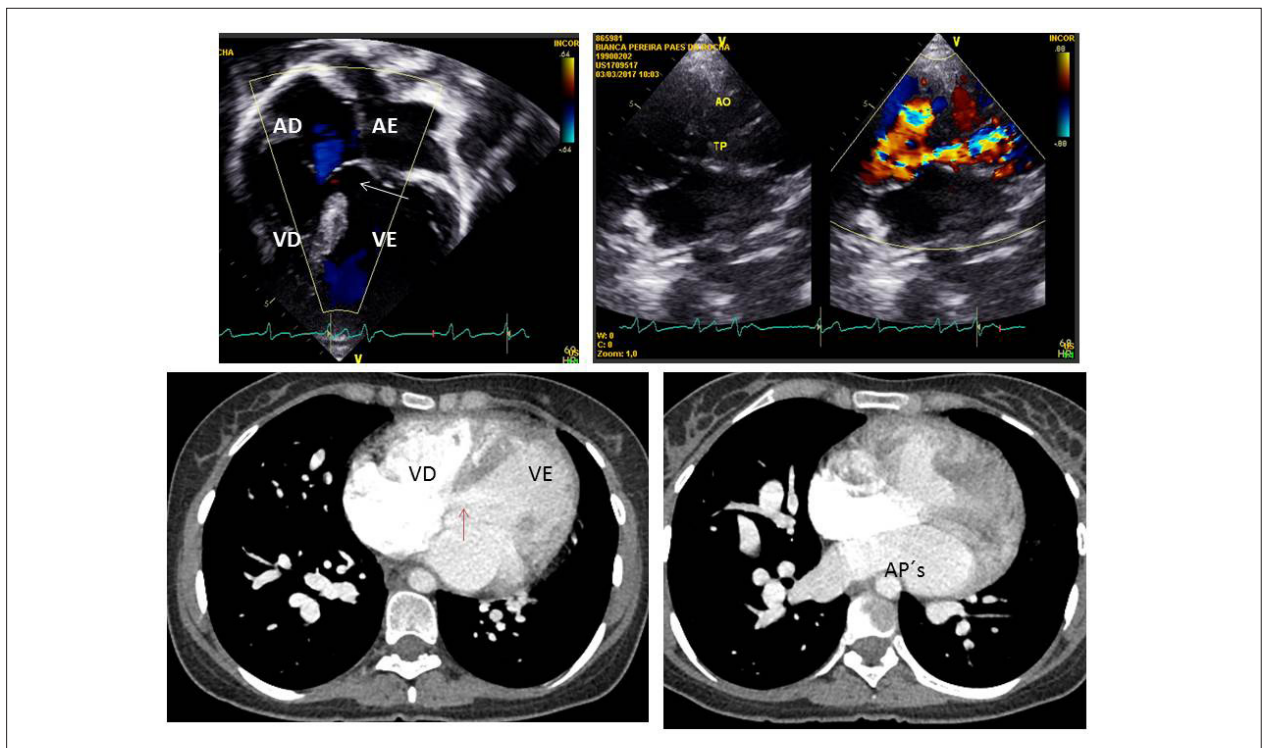


Figura 2 – Ecocardiograma mostra em corte de 4 câmaras a grande comunicação interventricular (seta) de via de entrada e em corte subcostal os dois grandes vasos emergindo do ventrículo direito estando a aorta à direita da pulmonar. A obstrução pulmonar se inicia na região infundibular. A tomografia cardíaca salienta as cavidades ventriculares e as artérias pulmonares dilatadas além da comunicação interventricular (seta). AD: átrio direito; AE: átrio esquerdo; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo; Ao: aorta; TP: tronco pulmonar; AP's: artérias pulmonares.

ejeção na área pulmonar, com irradiação à borda externa esquerda. A sobrecarga diastólica de VD no eletrocardiograma com potenciais nítidos de VE expressam a presença de dois ventrículos bem formados e daí se invoca presença de CIV associada. O defeito obstrutivo pulmonar contrabalança o da CIV, de tal maneira que a paciente permaneceu sem cianose, com fluxo preferencial da esquerda para a direita e sem sintomas. O diagnóstico clínico elaborado foi bem estabelecido pela ecocardiografia e tomografia.

B) Diagnóstico diferencial: Este quadro geral pode ser encontrado em outros defeitos que se assemelham nesta dinâmica de comunicação intercavitária e estenose pulmonar, como na transposição das grandes artérias e na dupla via de entrada de VE ou VD, nas atresias das valvas atrioventriculares e na transposição corrigida das grandes artérias. Outros elementos dos exames complementares usuais os diferenciam.

Conduta: Em face do balanceamento dos fluxos pulmonar e sistêmico ao longo do tempo, com ausência de sinais de hipoxemia e/ou de insuficiência cardíaca e na presença de boa tolerância física, foi considerada a continuidade da conduta expectante clínica.

Discussão

A evolução natural desta paciente até a idade adulta nos salienta elementos desfavoráveis, embora tenha se mostrado em boas condições clínicas e hemodinâmicas. São eles os

caracteres adquiridos que interferem na evolução a maior prazo de tempo adiante. Correspondem ao aumento das cavidades cardíacas, por hiperfluxo pulmonar em período anterior de tempo, e pela progressão da estenose pulmonar, com hipertrofia e dilatação cardíacas. Apesar da manutenção da boa função ventricular, a paciente está sujeita ao aparecimento de outros fatores adversos como acentuação das arritmias, insuficiência cardíaca diastólica, surgimento de hipoxemia progressiva, de endocardite infecciosa, causas do provável des controle clínico evolutivo.¹

Por outro lado, pouco se pode oferecer neste momento, do ponto de vista cirúrgico, pois a técnica presumível como mais adequada seria a funcional de Fontan, contraindicada pela ausência atual de hipóxia. A técnica corretiva seria muito difícil pela presença de CIV não relacionada e com aorta anterior.² Pergunta-se daí, em casos semelhantes na idade infantil, se não seria mais conveniente a tentativa da correção, naquela faixa etária, mesmo com risco cirúrgico também considerável.

Na recordação das técnicas cirúrgicas, na CIV subaórtica se realiza a tunelização com pericárdio bovino, dacron ou goretex do fluxo sanguíneo do VE para a aorta. Este defeito pode ser ampliado quando restritivo ao fluxo, na face anterior do mesmo, evitando-se assim o feixe de condução ínfero-dorsal. Em presença de estenose pulmonar, é similar a correção àquela efetuada na tetralogia de Fallot com ressecção do músculo infundibular, por via atrial ou por ventriculotomia direita, ademais da valvotomia pulmonar com ampliação

do anel pulmonar e posterior colocação da monocúspide. Enxerto valvulado entre o VD e o tronco pulmonar pode ser necessário, quando este se situa posteriormente ou quando a artéria coronária se posiciona na via de saída ventricular, próxima ao anel pulmonar. Na impossibilidade de correção, quando o VD se mostra hipoplásico, orienta à operação cavopulmonar total como descrita no ventrículo único funcional ou anatômico. Por sua vez, na CIV subpulmonar, o VE é direcionado ao tronco pulmonar. Dessa maneira, a troca arterial e das artérias coronárias seguem as mesmas táticas preconizadas segundo a correção de *Jatene*.

A evolução pós-operatória geralmente obedece a técnica preferida e necessária conforme o tipo anatômico. Problemas mais intensos são verificados no manejo pós-operatório quando se realiza a colocação de tubos de conexão entre o VD e o tronco pulmonar, em vista de obstrução e/ou de insuficiência valvar na evolução.

Arritmias podem complicar a evolução quando em associações com isomerismos atriais, disfunção ventricular e em defeitos residuais pós-operatórios.

No motivo desta apresentação clínica, pela associação específica da estenose pulmonar e CIV não relacionada, o quadro funcional se torna dependente mais da repercussão da lesão obstrutiva. A estenose pulmonar pode diminuir a repercussão da CIV e haver um contrabalanceamento tal que os fluxos pulmonar e sistêmico se equivalem. Por isso, a paciente pode permanecer sem sobrecargas de volume e sem sintomas e evoluir adequadamente até a idade adulta, sem manifestação. No entanto, a sobrecarga sistólica do VD pela estenose pulmonar e a discreta repercussão de volume do VE podem, a maior prazo, ocasionar problemas evolutivos como insuficiência cardíaca, arritmias, que obscurecem os resultados, e colocam a vida em risco.¹

Em presença de CIV não relacionada como no caso em exposição, a técnica idealizada por *Barbero-Marcial*³ direciona

o VE para a aorta com tunelização com remendos desde a CIV até a valva aórtica, e com alívio da estenose pulmonar aplicada com relativo sucesso em face de sobrevivência de 86,5% após 10 anos.^{4,5} Outra técnica, como o direcionamento pela CIV à artéria pulmonar e troca arterial subsequente, também se torna viável.

Conclui-se que a conduta mais adequada nestes pacientes, mesmo com equilíbrio dos fluxos sistêmico e pulmonar, seja a da intervenção corretiva em idades mais precoces, mesmo que o paciente esteja em boa condição clínica.⁵⁻⁷

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: Atik E.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

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

Aprovação Ética e Consentimento Informado

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

Referências

1. Atik E, Moreira VM. Dupla via de saída de ventrículo direito. In: Atik E, Moreira VM: *Imagens e Correlações em Cardiologia Pediátrica*. São Paulo: Editora Roca Ltda; 2011. P:137-45.
2. Pang KJ, Meng H, Hu SS, Wang H, Hsi D, Hua ZD, et al.. Chocardiographic Classification and Surgical Approaches to Double-Outlet Right Ventricle for Great Arteries Arising Almost Exclusively from the Right Ventricle. *Tex Heart Inst J*. 2017 Aug 1;44(4):245-51.
3. Barbero-Marcial M, Tanamati C, Atik E, Ebaid M. Intraventricular repair of double-outlet right ventricle with non-committed ventricular septal defect: advantages of multiple patches. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999; 118(6):1056-67.
4. Villemain O, Belli E, Ladouceur M, Houyel L, Jalal Z, Lambert V, et al. Impact of anatomic characteristics and initial biventricular surgical strategy on outcomes in various forms of double-outlet right ventricle. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016 Sep;152(3):698-706.
5. Kahr PC, Alonso-Gonzalez R, Kempny AC, Konstantinos U, Lorna SH, et al. Long-term Natural History and Postoperative Outcome of Double-Chambered Right Ventricle-Experience From Two Tertiary Adult Congenital Heart Centres and Review of the Literature *Int J Cardiol*. 2014 1;174(3):662-8.
6. Ting Lu, Jia Li, Jianguo Hu, Can Huang, Ling Tan, Qin Wu, et al. Biventricular Repair of Double-Outlet Right Ventricle With Noncommitted Ventricular Septal Defect Using Intraventricular Conduit *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;159(6):2397-403.
7. Lacour-Gayet F. Biventricular Repair of Double Outlet Right Ventricle With Noncommitted Ventricular Septal Defect *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*. 2002; 5:163-72.



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

Bioprótese Valvar Porcina: Um Legado de Mario Vrandecic

Porcine Valve Bioprosthesis: a Legacy from Mario Vrandecic

Erika Correa Vrandecic,¹ Ektor Correa Vrandecic,¹ Bayard Gontijo-Filho,¹ Rossana Dall'Orto Elias,¹ Braulio Roberto Gonçalves Marinho Couto,¹ Marcus Vinicius Bolivar Malachias^{1,2} 

Biocor Instituto,¹ Nova Lima, MG - Brasil

Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais,² Belo Horizonte, MG - Brasil

A doença valvar cardíaca ocupa atualmente os holofotes da medicina cardiovascular em face dos recentes avanços das técnicas de imagens e emergentes possibilidades terapêuticas, atraindo a atenção de médicos, pesquisadores, fabricantes de dispositivos e investidores.¹ O Brasil ocupa um lugar de destaque internacional na história e no desenvolvimento tecnológico de substitutos valvares utilizados no tratamento dessa enfermidade.

O primeiro implante mundial de uma bioprótese valvar suína, comercialmente disponível, aconteceu em outubro de 1968.² Cerca de meio século depois, em setembro de 2019, faleceu o médico e cientista Mario Vrandecic, criador da única bioprótese cardíaca de tecido porcino produzida no Brasil e aprovada na agência norte-americana Food and Drug Administration (FDA), há décadas globalmente utilizada no tratamento da doença cardíaca valvar.

Nesse artigo, destacamos a história do seu criador e as evidências de efetividade e segurança da bioprótese valvar Biocor, hoje denominada *St. Jude Medical Biocor* (St. Jude Medical, Inc., St Paul, MN).³⁻¹⁶

Mario Vrandecic, de ascendência croata e nascido na Bolívia, cursou Medicina na Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (FM/UFMG). Especializou-se em cirurgia geral e cardiovascular nos Estados Unidos da América (EUA), onde serviu ao exército americano como cirurgião, inclusive durante a guerra do Vietnã. Retornou definitivamente ao Brasil em 1976 e passou a atuar como professor da FM/UFMG e cirurgião cardiovascular na Santa Casa de Belo Horizonte, entre outros hospitais.

Tendo realizado pesquisas com tecidos biológicos durante a sua residência nos EUA, em 1981 criou a Biocor Indústria, empresa na qual desenvolveu uma bioprótese valvar cardíaca de tecido porcino, entre outras patentes. Inicialmente usada no Brasil, na América Central e na Ásia, a bioprótese logo obteve o *CE Marking*, passando a ser utilizada na Europa e, posteriormente, com a aprovação pelo FDA, também nos EUA. Recebeu homenagens de várias sociedades científicas e de entidades da área de inovação nacionais e internacionais. Em 1997, a Biocor Indústria foi vendida à empresa norte-americana

St. Jude Medical, sendo posteriormente incorporada no ano de 2016 à Abbott Laboratories.

Após quase 40 anos de uso clínico, as evidências de seguimentos de curto, médio e longo prazos demonstram efetividade, durabilidade e segurança da referida bioprótese valvar em séries nacionais e de outros países (Tabela 1).³⁻¹⁶ Em um dos seguimentos mais longos, Mykén e Bech-Hansen, avaliaram 1.712 pacientes que receberam a bioprótese Biocor porcina no Sahlgrenska University Hospital, em Gotemburgo, na Suécia, demonstrando uma sobrevida livre de mortalidade devido à falência valvar após 20 anos de $84,3\% \pm 6,9\%$ e $88,0\% \pm 4,0\%$, para implantes em posições aórtica e mitral, respectivamente¹⁶ (Tabela 1).

Mario Vrandecic fundou ainda, em 1985, o Biocor Instituto, localizado em Nova Lima, região metropolitana de Belo Horizonte (MG). Inicialmente dedicado às doenças cardiovasculares, o hospital logo evoluiu para ser um importante centro de Medicina de alta complexidade. O hospital tem sido o responsável pela especialização e atuação de muitas gerações de cardiologistas, cirurgiões cardíacos, médicos de diversas especialidades e outros profissionais de saúde, além de ser referência em assistência de qualidade à população do estado, com importantes certificações nacionais e internacionais. A gestão de Mario Vrandecic foi pautada na ética, na geração de confiança, na qualificação de pessoas e na educação continuada. O seu legado simboliza um exemplo de humanismo e dedicação à Medicina, um marco de inovação em ciência cardiovascular e uma prova da potencialidade biotecnológica do país.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual: Vrandecic EC, Vrandecic EC, Gontijo-Filho B, Elias RD, Couto BRGM, Malachias MVB; Obtenção de dados: Vrandecic EC, Vrandecic EC, Gontijo-Filho B; Análise estatística e Redação do manuscrito: Vrandecic EC, Couto BRGM, Malachias MVB.

Potencial conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não contou com fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Palavras-chave

Doença das Valvas Cardíacas/cirurgia; Implante de Prótese de Valva Cardíaca; Biopróteses/tendências; Mario Vrandecic.

Correspondência: Marcus Vinicius Bolivar Malachias •

Biocor Instituto – Rua Mario Vrandecic, 250. CEP 34006-059, Bairro Vila da Serra, Nova Lima, MG - Brasil

E-mail: mbolivar@cardiol.br

Artigo recebido em 15/10/2020, revisado em 18/11/2020, aceito em 18/11/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201110>

Tabela 1 – Desfechos clínicos observados em pacientes que receberam bioprótese porcina Biocor em posições aórtica e mitral*

Autor/ referência	Período de acompanhamento	Posição da bioprótese	Tamanho da amostra (n)	Desfecho	Resultado observado
Vrandecic ^{3,4}	Março 1981– março 1988 (48 [1 a 84] meses)	Aórtica + Mitral	1.713	Mortalidade hospitalar	6,1%
				Sobrevida após 7 anos	97,1%
		Aórtica	385	Complicações tardias	13,2%
				Sobrevida livre de falência valvar após 7 anos	96,9%
		Mitral	716	Complicações tardias	14,2%
				Sobrevida após 7 anos	95,2%
Gontijo-Filho ⁵	Maio 1990 – março 1992 (9 [1 a 22] meses)	Aórtica	81	Mortalidade hospitalar	4,9%
Gontijo-Filho ⁶	Junho 1990 – janeiro 1993	Aórtica <i>stentless</i> em alterações do anel aórtico	16	Mortalidade hospitalar	6,3%
Vrandecic ⁷	Março 1992 – março 1993 (6 [1 a 12] meses)	Mitral	38	Mortalidade hospitalar	0%
				Retroca valvar	3,8%
Vrandecic ⁸	Maio 1990 –dezembro 1993	Aórtica <i>stentless</i>	120	Mortalidade hospitalar	5%
				Retroca valvar	4%
Vrandecic ⁹	(14 [1 a 26] meses)	Mitral <i>stentless</i>	85	Mortalidade hospitalar	0%
				Retroca valvar	6%
Vrandecic ¹⁰	Março 1992 –dezembro 1995 (26 [3 a 45] meses)	Mitral <i>stentless</i>	108	Mortalidade hospitalar	6,5%
				Retroca valvar	12,5%
Vrandecic ¹¹	Março 1992 – agosto 1996 (29 [2 a 54] meses)	Mitral <i>stentless</i>	120	Mortalidade hospitalar	6,5%
				Retroca valvar	14,3%
Vrandecic ¹²	Janeiro 1990 – junho 1999 (54 [3 a 114] meses)	Aórtica <i>stentless</i> vs <i>stented</i>	407	Sobrevida em 8 anos	71,8% ± 0,7% (<i>stentless</i>) vs 62,9% ± 13,4% (<i>stented</i>)
				Mortalidade em 30 dias	4,4%
				Retroca valvar	14%
				Sobrevida livre em 5 anos	83,7% ± 3%
				Sobrevida em 13 anos	77,8% ± 3,4%
				Sobrevida livre de falência valvar após 5 anos	95,5% ± 1,8%
				Sobrevida livre de falência valvar após 13 anos	64,8% ± 5,3%
				Sobrevida livre de reoperação, devido falência valvar após 5 anos	98,4% ± 1,1%
				Sobrevida livre de reoperação, devido falência valvar após 10 anos	89,2% ± 2,9%
				Sobrevida livre de reoperação, devido falência valvar após 14 anos	76,8% ± 7,9%
Kirali ¹³	Janeiro 1985 – junho 1999 (10 [1 a 15] anos)	Mitral	158		

Continuação

Pomerantzeff ¹⁴	Março 1983 – dezembro 2000	Mitral	546	Mortalidade hospitalar	9,5%
				Sobrevida em 15 anos	45% ± 15,8%
				Sobrevida livre de reoperação, devido falência valvar após 15 anos	33,9% ± 10,4%
Eichinger ¹⁵	Janeiro 1985 –dezembro 2006 (8 [1 a 21] anos)	Aórtica	455	Mortalidade em 30 dias	5,3%
				Sobrevida em 5 anos	74,7% ± 2,0%
				Sobrevida em 10 anos	44,9% ± 2,4%,
				Sobrevida em 15 anos	20,9% ± 2,5%
				Sobrevida em 20 anos	9,4% ± 2,8%.
				Sobrevida livre de falência valvar após 5 anos	97,5% ± 0,8%
				Sobrevida livre de falência valvar após 10 anos	93,1% ± 1,7%
				Sobrevida livre de falência valvar após 15 anos	88,4% ± 3,5%
				Sobrevida livre de falência valvar após 20 anos	70,3% ± 10,9%
				Sobrevida livre de reoperação, devido falência valvar após 5 anos	95,9% ± 1%
				Sobrevida livre de reoperação, devido falência valvar após 10 anos	91,9% ± 1,6%
				Sobrevida livre de reoperação, devido falência valvar após 15 anos	90,6% ± 2,1%
Mykén ¹⁶	Janeiro 1983 – janeiro 2003 [média 6 anos]	Aórtica	1.518	Mortalidade hospitalar	5,1%
				Incidência de reoperação	0,9%/ paciente-ano
				Sobrevida livre de mortalidade, devido falência valvar após 20 anos	84,3% ± 6,9%
				Sobrevida livre de reoperação, devido falência valvar após 20 anos	61,1% ± 8,5%
		Mitral	194	Mortalidade hospitalar	12,9%
				Incidência de reoperação	0,9%/ paciente-ano
				Sobrevida livre de mortalidade, devido falência valvar após 20 anos	88,0% ± 4,0%
				Sobrevida livre de reoperação, devido falência valvar após 20 anos	79,3% ± 6,0%

*Dados de 14 publicações que avaliaram os desfechos de curto, médio e longo prazos das biopróteses porcinas Biocor, publicados entre 1988 e 2008.³⁻¹⁶

Referências

1. Binder RK, Dweck M, Prendergast B. The year in cardiology: valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2020; 41(8): 912-20.
2. Bortolotti U, Milano AD, Valente M, Thiene G. The Stented Porcine Bioprosthesis: a 50-year journey through hopes and realities. *Ann Thorac Surg*. 2019; 108(1):304-8.
3. Vrandecic MO, Filho BG, Silva JAP, Fantini FA, Barbosa IT, São Jose MC, et al. Clinical results with the Biocor porcine bioprosthesis. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1991; 32(6): 807-13.
4. Vrandecic MO, Filho BG, Silva JAP, Radegran KI, Silva JAP, Fantini FA, et al. Estudo multicêntrico dos resultados das trocas valvares com o uso da bioprótese Biocor no Estado de Minas Gerais. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 1988; 3(3): 159-68.
5. Gontijo Filho B, Vrandecic MO, Morea M, Morea M, Nova bioprótese aórtica sem suporte: resultados clínicos. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 1992; 7(3): 208-14.
6. Gontijo Filho B, Vrandecic MO, Fantini FA, Barbosa JT, Avelar SS, et al. Implante de bioprótese aórtica "stentless" em pacientes com alterações do anel aórtico. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 1993; 8(2): 118-24.
7. Vrandecic MO, Filho BG, Fantini FA, Barbosa JT, Silva JAP, Barbosa JT, Gutierrez C, et al. Transplante de valva mitral heteróloga: nova alternativa cirúrgica: estudo clínico inicial. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 1993; 8(2): 83-90.
8. Vrandecic MO, Filho BG, Fantini FA, Oliveira OC, Martins Jr IC, Bioprótese aórtica porcina "stentless": acompanhamento clínico a médio prazo. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 1994; 9(1): 60-3.
9. Vrandecic MOP, Fantini FA, Gontijo BF, Oliveira OC, Martins Jr JC. Surgical technique of implanting the stentless porcine mitral valve. *Ann Thorac Surg*. 1995; 60 (2 Suppl): S439-S442.
10. Vrandecic MO, Filho BG, Fantini FA, Martins MH, Avelar SS, Vrandecic E. Valva mitral heteróloga sem suporte: resultados clínicos a médio prazo. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 1996; 11(3): 148-54.
11. Vrandecic MO, Gontijo B, Fantini FA, Martins I, Oliveira MH, Avelar SS, et al. Porcine mitral stentless valve mid-term clinical results. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1997; 12(1): 56-62.
12. Vrandecic M, Fantini FA, Filho BG, Filho BG, Oliveira OC, Costa Jr IM, et al. Retrospective clinical analysis of stented vs stentless porcine aortic bioprostheses. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2000; 18: 46-53.
13. Kirali K, Güler M, Tuncer A, Daglar B, Ipek G, Isik O, et al. Fifteen-year clinical experience with the biocor porcine bioprostheses in the mitral position. *Ann Thorac Surg*. 2001; 71(3): 811-5.
14. Pomerantzeff PM, Brandão CM, Albuquerque JM, Stolf NA, Grinberg M, Oliveira AS. Long-term follow up of the Biocor porcine bioprosthesis in the mitral position. *J Heart Valve Dis*. 2006; 15(6): 763-7.
15. Eichinger WB, Hettich IM, Ruzicka DJ, Holper K, Schrick C, Bleiziffer S, et al. Twenty-year experience with the St. Jude medical Biocor bioprosthesis in the aortic position. *Ann Thorac Surg*. 2008; 86(4):1204-10.
16. Mykén PS, Bech-Hansen O. A 20-year experience of 1712 patients with the Biocor porcine bioprosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009; 137(1): 76-81.



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

Pacientes Naïve Infectados por HIV Apresentam Disfunção Concomitante com Diminuição de Anticorpos Naturais contra Autoantígenos Derivados da Apolipoproteína B Definidos

HIV-Infected Naïve Patients Exhibit Endothelial Dysfunction Concomitant with Decreased Natural Antibodies Against Defined Apolipoprotein B Autoantigens

Henrique Andrade R. Fonseca,^{1,2} Magnus Gidlund,² Viviane Rodrigues Sant'Anna,^{1,2} Esteferson Rodrigues Fernandes,^{1,2} Francisco A. H. Fonseca,¹ Maria Cristina Izar¹

Universidade Federal de São Paulo Escola Paulista de Medicina,¹ São Paulo, SP - Brasil

Universidade de São Paulo,² São Paulo, SP - Brasil

Fundamento: Fatores de risco definidos para HIV e tradicionais podem estar associados a um aumento de eventos cardiovasculares. Estudos recentes sugerem que a resposta imune humoral à LDL modificada pode estar associada ao processo de aterosclerose.

Objetivos: Avaliar a presença de anti-LDL oxidada e de peptídeos derivados da Apolipoproteína B no sangue, bem como sua associação à função endotelial na infecção por HIV.

Métodos: Este estudo incluiu consecutivamente sujeitos com idade, sexo e dados demográficos correspondentes em dois grupos: (1) indivíduos infectados com HIV e naïve para terapia antiviral e (2) indivíduos não infectados. A aterosclerose subclínica foi avaliada pela espessura íntima-média, utilizando-se a ultrassonografia das artérias carótidas. A função endotelial foi determinada pela dilatação mediada por fluxo (DMF) da artéria braquial por ultrassonografia. Os níveis de autoanticorpos (IgM, IgG) de lipoproteínas de baixa densidade oxidadas (LDL-ox), fragmentos de peptídeos antiapolipoproteína B (peptídeos ApoB-D e 0033G-Cys), e citocina foram avaliados por meio de ELISA.

Resultados: Os resultados deste estudo não mostraram diferenças na aterosclerose subclínica entre os grupos. Entretanto, os sujeitos infectados com HIV apresentaram uma DMF mais baixa, em comparação com os sujeitos não infectados. Portanto, os sujeitos infectados com HIV apresentaram níveis mais altos de citocinas inflamatórias, títulos de IgG anti-LDL-ox, e IgG anti-ApoB-D. Em contraste, títulos

de IgM anti-ApoB-D foram mais baixos em indivíduos infectados com HIV e associados a funções endoteliais diminuídas.

Conclusões: Os resultados deste estudo mostram que a infecção por HIV, em sujeitos naïve, está associada à disfunção endotelial e à diminuição de anticorpos naturais para antígenos Apo-B.

Introdução

Doenças cardiovasculares são mais prevalentes em indivíduos infectados por HIV, em comparação com indivíduos não infectados.¹ A disfunção endotelial (DE) é o evento iniciador da formação de placas, associado à inflamação do espaço subendotelial causada pela oxidação da proteína de baixa densidade (LDL).^{2,3} A detecção de oxidação de LDL pode ser um marcador do processo e/ou do avanço da aterosclerose.⁴

Para superar alguns dos obstáculos relacionados à falta de mais epítopos restritos do que os expressos em um processo de oxidação artificial (cobre, ferro e outros) para gerar a LDL oxidada (LDL-ox), foi determinada a resposta autoimune a peptídeos da Apolipoproteína B (ApoB) - derivada de uma partícula de LDL. Estudos anteriores demonstraram que anticorpos contra um peptídeo específico (ApoB-D) podem ser considerados um marcador de ativação inflamatória.⁵⁻⁷ Entretanto, não foi demonstrado que infecções crônicas podem modular os autoanticorpos (AAC) em autoantígenos, especialmente na condição de deficiência do sistema imune.

Materiais e métodos

Sujeitos

Este trabalho conduziu um estudo piloto caso-controle transversal que incluiu prospectivamente 40 sujeitos infectados por HIV, naïve para terapia antirretroviral altamente ativa (HAART, do inglês *highly active antiretroviral therapy*), de ambos os sexos. Cinquenta e três sujeitos não infectados com HIV (controle) foram recrutados nas mesmas comunidades, utilizando-se os mesmos anúncios e fatores de risco cardiovasculares. Depois de fazer a coleta de sangue e avaliações clínicas,

Correspondência: Henrique Andrade Fonseca •

Universidade Federal de São Paulo Escola Paulista de Medicina - Rua Loeffgreen, 1350. CEP 04023-062, Vila Clementino, São Paulo, SP - Brasil
E-mail: har.fonseca@yahoo.com.br

Artigo recebido em 26/01/2020, revisado em 23/04/2020, aceito em 16/06/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200062>

os pacientes infectados com HIV que iniciaram a HAART aderiram à medicação prescrita.

Lipídios e análise bioquímica

O colesterol total sérico, o colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C), e os triglicérides foram determinados enzimaticamente (Opera Bayer, Leverkusen, Alemanha), com o colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) estimado pela equação *Friedewald* quando os triglicérides eram <400 mg/dL.⁸ A glicose foi avaliada pelo método enzimático.

Função endotelial e espessura íntima-média da carótida

Testes de ultrassom foram realizados para avaliar a aterosclerose subclínica por meio da espessura íntima-média da carótida (EIMC)⁹ e avaliação de vasorreatividade da dilatação mediada por fluxo (DMF) dependente do endotélio da artéria braquial.¹⁰

Brevemente, os pacientes tiveram que fazer jejum e não consumir nitratos e álcool, e não fazer uso de medicamentos vasoativos 24 horas antes dos exames. Depois de um repouso de 15-20 minutos, a artéria braquial da fossa antecubital direita foi visualizada, utilizando-se um transdutor linear com frequência de até 11 MHz, com monitoramento simultâneo por eletrocardiograma (ECG). As imagens foram obtidas pelo sistema de ultrassom HP SONOS 5500 (Hewlett Packard, Palo Alto, EUA). Quanto foi obtida a imagem ideal da artéria, o diâmetro do vaso de linha de base foi medido. Foi induzida a hiperemia reativa inflando-se o manguito até 200 mmHg, ou pelo menos 50 mmHg acima da PAS, no antebraço distal por 5 minutos e, em seguida, esvaziando-se o manguito. Imagens diastólicas finais foram obtidas no momento do surgimento do complexo QRS no ECG. Essas imagens foram capturadas na linha de base e um minuto após o esvaziamento da braçadeira. A mudança de porcentagem do diâmetro da linha de base até o valor detectado durante a hiperemia reativa foi calculada para determinar a DMF. As medidas de DMF e a EIMC foram avaliadas por um ultrassonografista experiente de maneira cega. As variabilidades de resultados do próprio sonógrafo e entre sonógrafos foram menores que 1% e 2%, respectivamente.

Citocinas e células T CD4

As concentrações de citocina foram testadas utilizando-se kits ELISA disponíveis comercialmente. A carga viral plasmática e as contagens de células T CD4 foram determinadas para os sujeitos infectados com HIV. O nadir de células T CD4+ foi definido como o valor mais baixo registrado e confirmado em laboratório.

Isolamento e síntese de autoantígeno

A partícula de LDL foi obtida do plasma total após a centrifugação (1.000 g; 4 °C; 15 min) e suplementada com benzamida (2 mM), gentamicina (0,5%), cloranfenicol (0,25%), fluoreto de fenilmetilsulfonil (PMSF) (0,5 mM), e aprotinina (0,1 unidade/mL). Partículas de lipoproteína

de baixa densidade ($1,006 < d < 1,063$ mg/mL) foram isoladas por ultracentrifugação sequencial (100.000 g; 4 °C), utilizando-se um rotor (70 Ti, ângulo fixo; Beckman Coulter, EUA) e uma ultracentrífuga (Hitachi, Japão). A partícula de LDL foi oxidada por cobre e utilizada como autoantígeno para avaliar os títulos de anticorpos.¹¹ Os peptídeos de Apolipoproteína B (peptídeos ApoB) usados neste estudo foram compostos de dois fragmentos sintéticos: ApoB-D (ApoB-D, que é um fragmento de peptídeo ApoB com uma sequência de 22 aminoácidos derivados do domínio 3 da sequência da Apolipoproteína B na terceira porção conservada para digestões de tripsina),¹² e o peptídeo-0033G-Cys (peptídeo-0033G-Cys, que é um fragmento de peptídeo com uma sequência de 21 aminoácidos derivados do domínio 3 da sequência da Apolipoproteína B na primeira porção conservada para digestão de tripsina).¹²

Determinações de autoanticorpos

A quantificação da LDL-ox e dos autoanticorpos (AAC) derivados do peptídeo ApoB foi avaliada no plasma total por ELISA, conforme descrito anteriormente.^{13,14} Microplacas de 96 poços (Microplates 8096, Costar-EUA) foram cobertas com 10 µg/mL do peptídeo ApoB-D ou 0033G-Cys em tampão carbonato/bicarbonato (0,1 mol/L; pH 9,6), que foi deixado em sensibilização durante a noite a 4°C. Depois de três ciclos de lavagem com solução salina tamponada com fosfato (PBS, pH 7,4) mais Polissorbato-20 (0,05%), a placa foi bloqueada com gelatina (3%; temperatura ambiente; 24 h). Amostras de plasma dos pacientes (50 µL/poço, 1:400 em tampão fosfatado, PBS, pH 7,4) foram acrescentadas às placas por 2 horas em temperatura ambiente. Em seguida, três ciclos adicionais de lavagem foram realizados, e foram acrescentados anticorpos conjugados com peroxidase horseradish de IgG secundário (anticorpo de cabra anti-IgG de humano, 0,1 µg/mL, KPL, Kirkegaard & Perry Laboratories, Gaithersburg, Maryland, EUA) ou IgM (anticorpo de cabra anti-IgM de humano purificado, 10 µg/mL, KPL, Kirkegaard & Perry Laboratories, Gaithersburg, Maryland, EUA), para avaliar os títulos de AAC de peptídeos anti-ApoB-D ou anti-0033G-Cys. Depois da incubação (1 hora), as placas foram lavadas (três ciclos), e foram acrescentados 3,3',5,5'-tetrametilbenzidina (6,5% in dimetilsulfóxido; Sigma, St Louis, MO) e H₂O₂ (Sigma) diluídos em tampão fosfato-citrato (0,1 mol/L; 250 µL; pH 5,5) em temperatura ambiente, como enzima-substratos. A reação foi interrompida acrescentando-se H₂SO₄ (2 mol/L). A densidade ótica (DO) das amostras foi medida em 450 nm. Títulos de autoanticorpos (AAC) foram expressos como índice de reatividade (IR), calculado como $IR = (DO_{amostra} - DO_{amostra\ em\ branco}) / (DO_{IgG\ ou\ IgM} - DO_{IgG\ ou\ IgM\ em\ branco})$ em que os anticorpos IgG ou IgM foram usados como controles. O coeficiente de variação intraensaios foi de 5,4% e o intraensaios foi de 2,0%.

Foram realizados títulos de AAC Anti-LDL-ox similares para o ensaio com peptídeo de Apolipoproteína B, utilizando-se, contudo, microplacas de noventa e seis poços cobertos com 7,5 µg/mL de LDL-ox.¹³ Os anticorpos totais foram determinados em plasma total pelo método ELISA.

As amostras foram executadas triplicadas e a variação entre os triplos não ultrapassou 5% da média.

Ética

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética institucional da Universidade Federal de São Paulo e da Universidade de São Paulo (FO. 99/2009), e todos os participantes assinaram termos de consentimento informado antes do início do protocolo.

Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o pacote de software SPSS 17.0 (Statistical Package for Social Science, SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). As variáveis categóricas foram comparadas por meio do teste qui-quadrado de Pearson. A distribuição de normalidade foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. As análises entre grupos foram testadas por teste *t* ou teste Mann-Whitney. A interação entre a função endotelial e outras variáveis foram testadas com os testes de Pearson ou Spearman. Variáveis cuja interação foi identificada como significativa foram testadas com análise de regressão linear múltipla stepwise, com a função endotelial como variável dependente. Foi usado um nível de significância de 5% para todos os testes.

Resultados

Os parâmetros clínicos e demográficos são apresentados na Tabela 1. Não houve diferença de EIMC entre sujeitos infectados com HIV e não infectados. A função endotelial foi diminuída em sujeitos infectados com HIV ($p=0,040$). (Tabela 1).

Como esperado, sujeitos infectados com HIV tinham níveis de marcador inflamatório significativamente mais altos do que indivíduos não infectados. Entretanto a citocina anti-inflamatória IL-10 não variou entre os grupos (Tabela 1).

Os títulos de AAC IgG e IgM totais séricos não variaram entre sujeitos infectados e não infectados com HIV (Tabela 1). A Figura 1 demonstrou que os títulos de AAC de IgG anti-LDL-ox eram mais altos em sujeitos infectados por HIV ($p<0,001$). Entretanto, os títulos de AAC de IgM anti-LDL-ox não variaram entre sujeitos infectados e não infectados com HIV. Os sujeitos infectados com HIV tiveram títulos mais altos de AAC de IgG anti-ApoB-D ($p<0,001$) e títulos mais baixos de IgM anti-ApoB-D em comparação com sujeitos não infectados ($p=0,040$). Nenhuma diferença foi encontrada entre os grupos em relação aos AAC de antipeptídeo-0033G-Cys.

O presente estudo demonstrou que, em sujeitos infectados com HIV, a função endotelial foi associada aos títulos IgM anti-ApoB-D AAC [$\beta=10,75$; $p=0,015$] (Tabela 2). O modelo de regressão stepwise, incluindo fatores de risco cardiovascular tradicionais, marcadores relacionados ao HIV, e respostas imunes, mostrou que AAC IgM anti-ApoB-D estavam associados à função endotelial [$\beta=7,28$; $p=0,002$]. Não foram observadas associações entre IgG anti-ApoB-D e a função endotelial. Em relação à aterosclerose subclínica, as medidas de EIMC não foram associadas à resposta humoral para ambos os peptídeos.

Discussão

O presente estudo mostrou que, em sujeitos infectados por HIV, naive de terapia antirretroviral, uma função endotelial reduzida acompanha uma modulação distinta em AAC contra fragmentos de peptídeos ApoB, em comparação com sujeitos não infectados, independentemente dos títulos de AAC com totais séricos.

Dados relacionados a imunidade humoral de peptídeos ApoB sugerem que sua presença está associada ao avanço da doença aterosclerótica, como parte de uma resposta autoimune.^{5,14} Entretanto, esses AAC podem participar de eliminação de produtos pró-aterogênicos gerados a partir da oxidação de partículas LDL, e da modificação dos ApoB, desempenhando uma função dupla no processo de aterogênese.^{15,16}

Este estudo também mostrou que AAC de IgM contra ApoB-D estavam associados à ED, corroborando com estudos anteriores.^{6,17} Nossos achados sugerem que há uma eliminação de autoantígenos ApoB por anticorpos naturais, sugerindo que eles possam estar envolvidos em reparos vasculares após um processo de lesão,¹⁸ entretanto, os efeitos da infecção por HIV da DMF podem ser atribuídos a um estágio distinto da doença e às diferentes terapias medicamentosas adotadas.¹⁹

Estudos de coorte e meta-análise demonstraram que a EIMC é mais alta em pacientes infectados com HIV, em comparação com não infectados.²⁰ Acreditamos que o momento da infecção em nosso estudo não foi suficiente para promover modificações ateroscleróticas na carótida, detectadas por exame de ultrassom.

Os resultados do presente estudo sugerem que autoanticorpos para peptídeos definidos-ApoB podem ser um marcador de disfunção endotelial, ou mesmo de uma resposta inflamatória elevada, porém não de aterosclerose da carótida em pacientes infectados com HIV. Estudos clínicos coorte em pacientes submetidos a HAART merecem investigação adicional para confirmar esses resultados preliminares.

O desenho transversal e a falta de um grupo que estivesse recebendo tratamento antirretroviral para permitir comparações dos efeitos das drogas HAART na função endotelial e na aterosclerose subclínica são limitações. Nenhuma diferença significativa foi encontrada entre os sexos, o que pode ser justificado pelo pequeno número de sujeitos incluído neste estudo. Estudos adicionais, incluindo um número maior de pacientes, são necessários para confirmar nossos achados em relação a sexo, infecção e função endotelial. Para fins de ajuste, os efeitos de fatores de risco cardiovascular diferentes e marcadores de infecção foram avaliados como uma possível explicação para a resposta imune natural observada, associada à função vascular.

Conclusão

Os achados deste estudo sugerem que a imunidade natural a antígenos ApoB está associada à DE. Mais estudos prospectivos são necessários para a avaliação de parâmetros

Comunicação Breve

Tabela 1 – Características dos sujeitos infectados com HIV naïve e não infectados

Variáveis	Geral (93)	HIV- (Controle) (53)	HIV+ (Naïve) (40)	p-valores
Parâmetros clínicos				
Sexo (masculino/feminino)	63/30	32/21	31/9	0,110
Idade (anos)	32 (1,0)	32 (1,7)	32 (1,3)	0,746
Circunferência abdominal (cm)	88 (83-97)	89,5 (76,5-100)	97 (83-96)	0,668
Índice de Massa Corporal (kg/m²)	24,8 (23-28)	25,5 (21,5-28,5)	25,2 (23,5-28)	0,586
Fumantes (%)	11	6	5	0,951
Pressão sanguínea sistólica (mmHg)	120 (110-120)	120 (110-120)	120 (110-120)	0,631
Pressão sanguínea diastólica (mmHg)	80 (70-80)	80 (70-80)	80 (70-80)	0,441
Análise bioquímica				
Colesterol total (mg/dL)z	165 (139-185)	166 (144-191)	150 (124-176)	0,028
LDL-c (mg/dL)	98 (69-115)	103 (77-119)	91 (66-113)	0,095
HDL-c (mg/dL)	46 (37-65)	47 (40-57)	36 (30-46)	0,008
Triglicérides (mg/dL)	91 (52-122)	88 (67-131)	113 (73-131)	0,285
Glicose (mg/dL)	90 (86-94)	90 (86-94)	92 (86-96)	0,425
Parâmetros de infecção por HIV				
Tempo de infecção (anos)	-	-	3 (1-6)	N.A
Contagem de células CD4 (células/μL)	-	-	447 (366-590)	N.A
Nadir CD4 (células/μL)	-	-	402 (356-537)	N.A
Carga viral de HIV (cópias de RNA/μL)	-	-	2623 (485-26225)	N.A
Coinfecção por HBV	0	0	4	N.A
Coinfecção por HCV	0	0	3	N.A
Terapia em uso				
Anti-hipertensivos (indivíduos, N)	4	3	1	N.A
Estatinas (indivíduos, N)	0	0	0	N.A
Drogas neurológicas (indivíduos, N)	3	2	1	N.A
Marcadores inflamatórios				
hs-CRP (mg/L)	1,20 (0,30-1,92)	0,51 (0,20-1,87)	1,48 (0,82-3,30)	0,017
IFN-γ (pg/dL)	2,84 (0,90-6,85)	1,43 (0,87-4,10)	3,89 (1,30-8,85)	0,021
TNF-α (pg/dL)	6,66 (5,58-7,31)	6,02 (5,51-6,94)	6,90 (6,54-7,63)	0,020
IL-6 (pg/dL)	1,54 (1,37-1,80)	1,54 (1,36-1,63)	1,50 (1,37-1,95)	0,028
IL-8 (pg/dL)	3,13 (2,50-4,60)	2,80 (2,20-4,40)	3,65 (2,70-5,50)	0,050
IL-10 (pg/dL)	1,75 (0,39-1,97)	1,79 (0,80-1,98)	0,87 (0,36-1,94)	0,088
Anticorpos totais				
Total sérico de IgG (IR)	1,33 (1,19-1,38)	1,34 (1,20-1,38)	1,33 (1,18-1,37)	0,877
Total sérico de IgM (IR)	0,69 (0,55-0,84)	0,67 (0,49-0,82)	0,3(0,58-0,86)	0,310
Aterosclerose subclínica				
Espessura íntima-média (mm)	0,67 (0,57-0,68)	0,67 (0,56-0,68)	0,67 (0,57-0,68)	0,971
Função endotelial				
Dilatação mediada por fluxo (%)	11,6 (1,4)	13,7 (2,4)	9,3 (1,2)	0,040

HBV: vírus da hepatite B; HCV: vírus da hepatite C; N.A: não se aplica; IR: índice de reatividade.

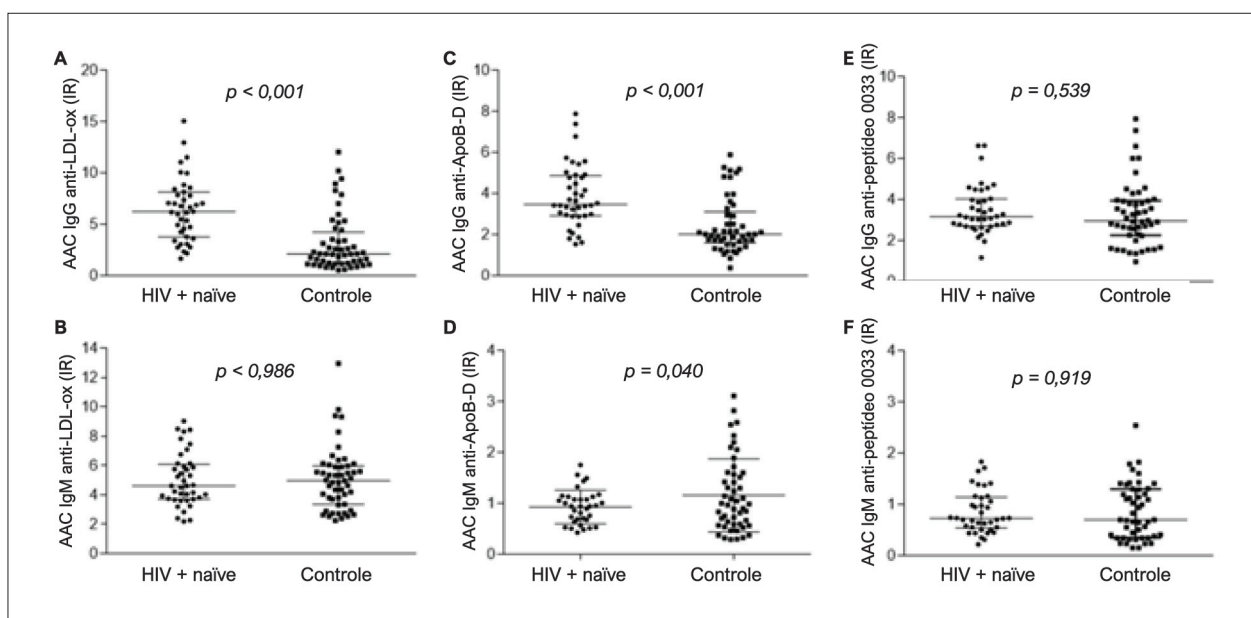


Figura 1 - Resposta humoral a LDL oxidada, peptídeo ApoB-D e peptídeo 0033 em pacientes infectados com HIV e controles não infectados. (A) Autoanticorpos (AAC) IgG anti-LDL-ox; (B) AAC IgM anti-LDL-ox; (C) AAC IgG peptídeo anti-ApoB-D; (D) AAC IgM anti-ApoB-D. (E) AAC IgG peptídeos anti-0033; (F) IgM peptídeos anti-0033. Diferenças significativas entre os grupos foram calculadas pelo teste de Mann-Whitney.

Tabela 2 – Análise univariada ajustada de possíveis fatores de risco associados à função endotelial em sujeitos infectados com HIV

Variáveis	β	p-valores
Idade (anos)	-0,187	0,350
Circunferência abdominal	-0,049	0,708
IgM peptídeo anti-ApoB-D	10,754	0,015
IgG peptídeo anti-ApoB-D	0,597	0,351
Nadir CD4	0,007	0,135
CD4 atual	-0,010	0,126
Carga viral registrada	0,413	0,786
Tempo de infecção	-0,215	0,718

O coeficiente β representa as alterações na porcentagem de dilatação mediada por fluxo nas variáveis preditoras. Foram feitos ajustes para hipertensão, tabagismo atual, e dislipidemia. IC: Intervalo de confiança.

imunológicos de HIV em resposta autoimune e seus efeitos na função vascular.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Fonseca HA, Gidlund M, Fonseca FAH, Izar MC; Obtenção de dados: Fonseca HA, Fernandes ER; Análise e interpretação dos dados: Fonseca HA, Gidlund M, Sant'Anna VR, Fernandes ER; Análise estatística: Fonseca HA, Sant'Anna VR; Obtenção de financiamento: Fonseca HA, Fonseca FAH; Redação do manuscrito: Fonseca HA, Gidlund M, Sant'Anna VR, Izar MC.

Potencial conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não contou com fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Referências

1. Feinstein MJ, Hsue PY, Benjamin LA, Bloomfield GS, Currier JS, Freiberg MS, et al. Characteristics, prevention, and management of cardiovascular disease in people living with HIV: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;140(2):e98-124.
2. Kearns A, Gordon J, Burdo TH, Qin X. HIV-1-Associated atherosclerosis: unraveling the missing link. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(25):3084-98.
3. Stein JH, Currier JS, Hsue PY. Arterial disease in patients with human immunodeficiency virus infection: what has imaging taught us? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(5):515-25.
4. Pocock MO, Dorrell L, Cicconi P. Pathophysiology of ischaemic heart disease. *Curr Opin HIV AIDS*. 2017;12(6):548-53.
5. Fonseca HAR, Fonseca FA, Monteiro AM, Bianco HT, Boschcov P, Brandão SA, et al. Obesity modulates the immune response to oxidized LDL in hypertensive patients. *Cell Biochem Biophys*. 2013;67(3):1451-60.
6. Fonseca HAR, Fonseca FA, Lins LC, Monteiro AM, Bianco HT, Brandão SA, et al. Antihypertensive therapy increases natural immunity response in hypertensive patients. *Life Sci*. 2015 Dec 15;143:124-30.
7. Svensjö, Boschcov P, Ketelhuth DF, Jancar S, Gidlund M. Increased microvascular permeability in the hamster cheek pouch induced by oxidized low density lipoprotein (oxLDL) and some fragmented apolipoprotein B proteins. *Inflamm Res*. 2003;52:215-20.
8. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18(6):499-502.
9. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(2):93-111.
10. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(2):257-65.
11. Fernvik EC, Ketelhuth DF, Russo M, Gidlund M. The autoantibody repertoire against copper- or macrophage-modified LDL differs in normolipidemics and hypercholesterolemic patients. *J Clin Immunol*. 2004;24(2):170-6.
12. Yang CY, Gu ZW, Weng SA, Kim TW, Chen SH, Pownall HJ, et al. Structure of apolipoprotein B-100 of human low density lipoproteins. *Arteriosclerosis*. 1989;9(1):96-108.
13. Fonseca HAR, Fonseca FAH, Monteiro AM, Farias Jr NC, Bianco HT, Brandão SAB, et al. Inflammatory environment and immune responses to oxidized LDL are linked to systolic and diastolic blood pressure levels in hypertensive subjects. *Int J Cardiol*. 2012;157(1):131-3.
14. Soares SR, Carvalho-Oliveira R, Ramos-Sanchez E, Catazoni S, Silva LFF, Mauad T, et al. Air pollution and antibodies against modified lipoproteins are associated with atherosclerosis and vascular remodeling in hyperlipemic mice. *Atherosclerosis*. 2009;207(2):368-73.
15. Lopes-Virella MF, Virella G. Pathogenic role of modified LDL antibodies and immune complexes in atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*. 2013;20(10):743-54.
16. Ronchini KR, Duarte AJ, Casseb JSR, Gidlund M. Cardiovascular complications and increased levels of circulating modified low density lipoprotein in HIV patients and patients with lipodystrophy. *Braz J Med Biol Res*. 2004;37(1):119-22.
17. Orellana RV, Fonseca HA, Monteiro AM, Ortega KL, Gallottini MH, Gidlund M, et al. Association of autoantibodies anti-OxLDL and markers of inflammation with stage of HIV infection. *Int J Cardiol*. 2013;168(2):1610-2.
18. Ascutto G, Wigren M, Fredrikson GN, Mattisson IY, Grönberg C, Alm R, et al. Apolipoprotein B-100 antibody interaction with atherosclerotic plaque inflammation and repair processes. *Stroke*. 2016;47(4):1140-3.
19. Bush KNV, Teel JL, Watts JA, Gore RS, Alvarado G, Harper NL, et al. Association of endothelial dysfunction and antiretroviral therapy in early HIV infection. *JAMA Netw Open*. 2019;2(10):e1913615.
20. Wohl DA, Arnoczy G, Fichtenbaum CJ, Campbell T, Taiwo B, Hicks C, et al. Comparison of cardiovascular disease risk markers in HIV-infected patients receiving abacavir and tenofovir: the nucleoside inflammation, coagulation and endothelial function (NICE) study. *Antivir Ther*. 2014;19(2):141-7.



Amiloidose Cardíaca por Transtirretina Simulando Cardiomiopatia Hipertrófica em um Paciente Idoso

Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy Mimicking Hypertrophic Cardiomyopathy in an Older Patient

José Pedro Alves Guimarães,¹ Joana Trigo,¹ Fernando Gonçalves,¹ J. Ilídio Moreira¹

Centro Hospitalar de Trás-os-montes e Alto Douro EPE – Cardiologia,¹ Vila Real – Portugal

A amiloidose cardíaca por transtirretina de tipo selvagem (wt-ATTR-CM) é cada vez mais reconhecida devido ao reconhecimento da prevalência crescente, avanços em métodos de diagnóstico e desenvolvimento de tratamentos eficazes.

Relatamos o caso de uma paciente de 88 anos com histórico de hipertensão, doença renal crônica (DRC), insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e sem histórico familiar relevante. Ela se apresentou ao pronto-socorro com histórico de síncope, tosse produtiva, agravamento da dispneia e febre. Ausculta com sopro sistólico grau III/VI na borda esternal esquerda, ausência de sons respiratórios na base pulmonar direita e roncocal bilaterais.

O eletrocardiograma revelou bloqueio atrioventricular (AV) completo; a radiografia de tórax, um edema alveolar bilateral e consolidação no pulmão direito, e os resultados analíticos foram notáveis para lesão renal aguda com hipercalemia. O bloqueio AV foi resolvido após a correção dos níveis de potássio, e ela foi internada com o diagnóstico de pneumonia adquirida na comunidade e insuficiência cardíaca descompensada.

O ecocardiograma transtorácico (Vídeo 1) revelou hipertrofia assimétrica do ventrículo esquerdo (Figura 1 – A e B) e movimento anterior sistólico da válvula mitral causando obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE), com encerramento mesossistólico da válvula aórtica (Figura 1 – C e D). Esses achados foram indicativos de cardiomiopatia hipertrófica (CMH). O VE não estava dilatado e tinha fração de ejeção preservada; sua deformação longitudinal global (GLS) foi reduzida com preservação da deformidade miocárdica nos segmentos apicais (padrão de “apical sparing”) (Figura 2). Havia insuficiência mitral moderada, insuficiência aórtica leve e a pressão sistólica da artéria pulmonar estimada era de 40 mmHg.

A cintilografia com DPD-^{99m}Tc mostrou captação difusa do traçador biventricular (grau II, Figura 3), e não se encontrou nenhuma evidência de proteína monoclonal no soro e imunofixação da urina, tampouco em ensaio de cadeia leve.

As características ecocardiográficas, a captação cardíaca com DPD-^{99m}Tc e a ausência de proteína monoclonal definiram o diagnóstico de ATTR-CM.

Infelizmente, a paciente evoluiu de forma desfavorável, com superinfecção nosocomial e insuficiência cardíaca progressiva, culminando em óbito. Os resultados do teste genético de TTR foram negativos, confirmando assim o diagnóstico de wt-ATTR.

Wt-ATTR pode ser a forma mais frequente de amiloidose cardíaca,¹ no entanto, o diagnóstico é desafiador dado o amplo espectro clínico, falta de achados “clássicos” e o fenótipo atribuído à doença cardíaca hipertensiva, estenose aórtica, ou HCM.

A ecocardiografia é o marco do diagnóstico, e o principal achado é a HVE, mas a proporção de pacientes com HVE assimétrica é alta.² O strain é útil para o diagnóstico diferencial devido ao seu padrão diferenciado de “segmentos apicais”.³ Outros sinais são espessamento da válvula, espessamento do septo atrial, hipertrofia ventricular direita (HVD), dilatação biatrial, efusão pericárdica leve e aspecto em granular cintilante do miocárdio.⁴

A cintilografia com traçadores ósseos de medicina nuclear é útil para o diagnóstico não invasivo. A captação de grau II ou III na ausência de uma proteína monoclonal obteve 100% de especificidade e valor preditivo positivo em um estudo de referência.⁵ Como a amiloidose de cadeia leve é capaz de causar captação cardíaca leve e a gamopatia monoclonal de significado indeterminado é comum em pacientes mais velhos, a análise de proteína monoclonal é obrigatória. Por fim, o teste genético é necessário para distinguir entre amiloidose ATTR hereditária (ATTRh) e amiloidose de tipo selvagem (wt-ATTR).⁴

A ATTR-CM é uma causa pouco reconhecida de insuficiência cardíaca em idosos. Com o desenvolvimento de terapias eficazes, o reconhecimento e diagnóstico adequados de ATTR-CM terão um impacto terapêutico significativo.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados e Redação do manuscrito: Guimarães JPA; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Trigo J, Gonçalves F, Moreira JI.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

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

Palavras-chave

Amiloidose; Cardiomiopatia Hipertrófica; Hipertensão; Insuficiência Cardíaca; Volume Sistólico; Insuficiência Renal Crônica; Ecocardiografia/métodos.

Correspondência: José Pedro Alves Guimarães •

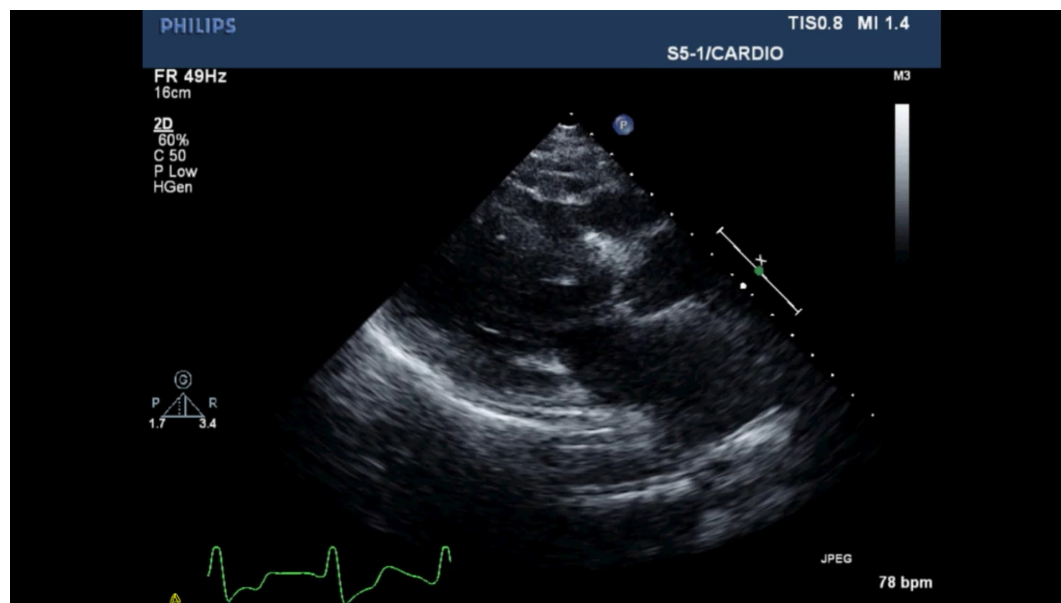
Centro Hospitalar de Trás-os-montes e Alto Douro EPE – Cardiologia - Av. Noruega Vila Real 5000-508 – Portugal

E-mail: josepedro.ag@gmail.com

Artigo recebido em 13/02/2020, revisado em 24/03/2020m, aceito em 22/04/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200236>

Imagem



Vídeo 1 – Ecocardiograma transtorácico, visão paraesternal e apical. Válvula (seta vermelha) (C-D) com gradiente intraventricular máximo de 70 mmHg.
URL: <http://abccardiol.org/supplementary-material/2021/11604/2020-0236-video01.mp4>

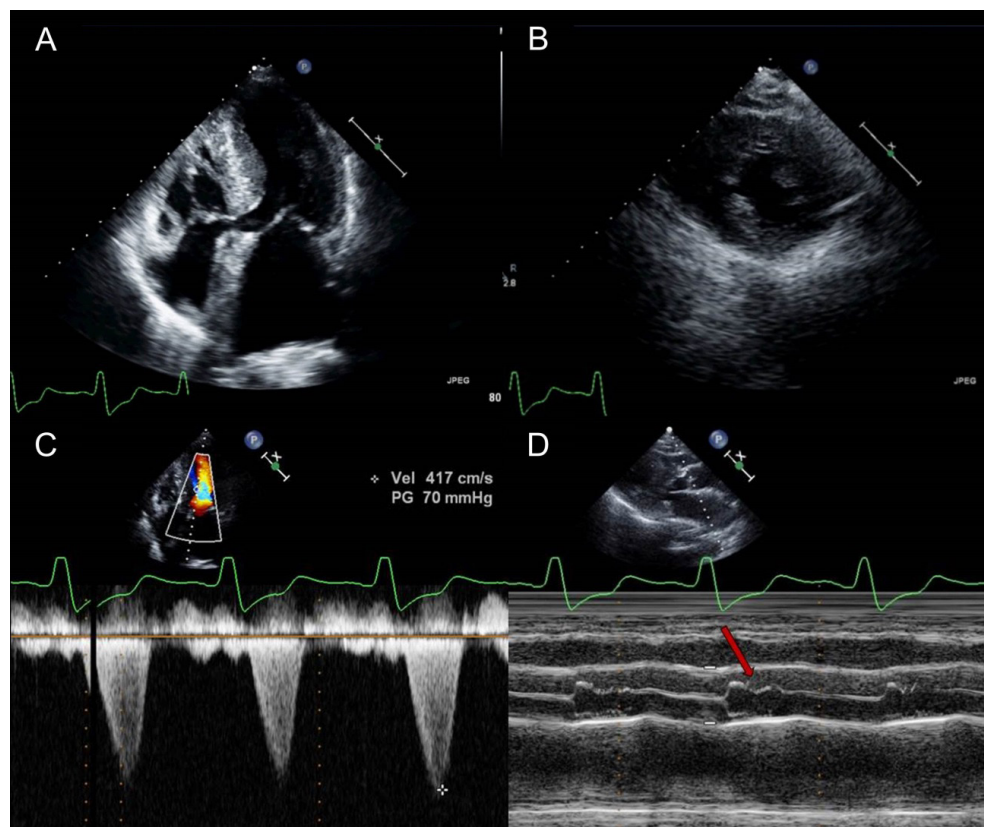


Figura 1 – Hipertrofia assimétrica do septo (septo=19mm; parede posterior=13mm) (AB); movimento anterior sistólico da válvula mitral causando obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE) e encerramento mesossistólico da válvula aórtica.

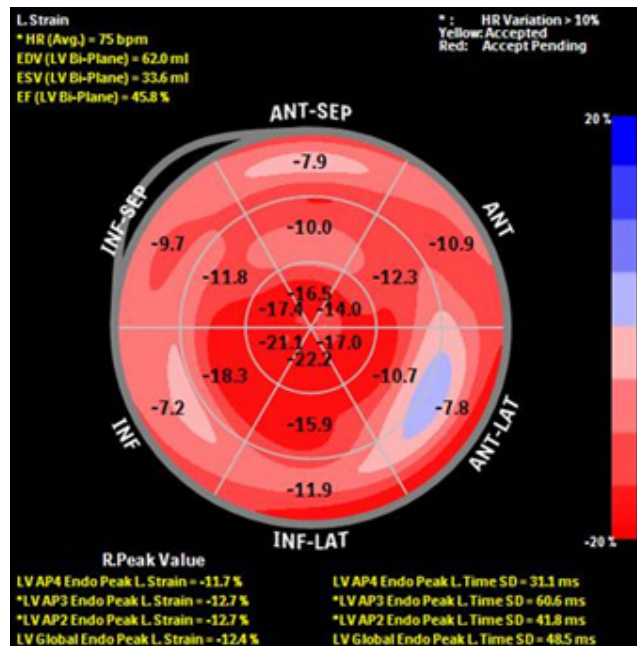


Figura 2 – GLS reduzido (-12,4%) e preservação da deformidade miocárdica nos segmentos apicais (padrão de “apical sparing”)

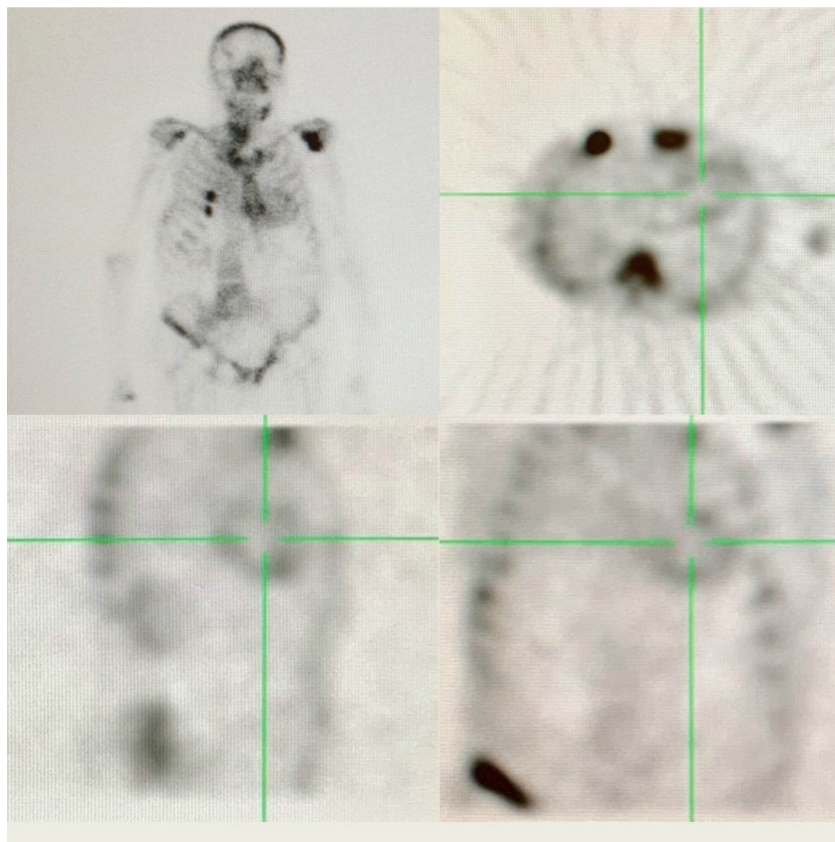


Figura 3 – Cintilografia com DPD-99mTc mostrando captação do traçador biventricular grau II.

Referências

1. Gilstrap L G, Francesca D, Yun W, El-Sady MS, Amitoj S, Di Carli MF, et al. Epidemiology of Cardiac Amyloidosis–Associated Heart Failure Hospitalizations Among Fee-for-Service Medicare Beneficiaries in the United States. *Circ Heart Fail*. 2019 Jun 1;12(6):e005407.
2. Martinez-Naharro A, Treibel TA, Abdel-Gadir A, Bulluck H, Zumbo G, Knight DS, et al. Magnetic Resonance in Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Jul 25;70(4):466–77.
3. Pagourelas ED, Mirea O, Duchenne J, Van Cleemput J, Delforge M, Bogaert J, et al. Echo Parameters for Differential Diagnosis in Cardiac Amyloidosis: A Head-to-Head Comparison of Deformation and Nondeformation Parameters. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017 Mar;10(3):e005588.
4. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Jun 11;73(22):2872.
5. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlino G, Damy Thibaud, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*. 2016 Jun 14;133(24):2404–12.



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

Troponina-T e Peptídeo Natriurético tipo B na COVID-19

Troponin-T and B-Type Natriuretic Peptide in COVID-19

Sora Yasri¹  e Viroj Wiwanitkit¹

Dr. DY Patil University, Pune - Índia

Caro Editor,

Gostaríamos de compartilhar ideias sobre a publicação “Valor Prognóstico da Troponina T e do Peptídeo Natriurético Tipo B em Pacientes Internados por COVID-19.”¹ Almeida Jr. et al.,¹ relataram o uso da caixa de memória como uma ferramenta para apoiar o luto e concluíram que “Nas primeiras 24h de admissão, TnT, mas não o BNP, foi marcador independente de mortalidade ou necessidade de ventilação mecânica invasiva.”¹ Na COVID-19, a complicação cardíaca é

possível e comum em infecções graves.² O comprometimento miocárdico é um problema cardíaco comum e a miocardite imunológica é uma importante manifestação grave da COVID-19.³ Portanto, a troponina-T, que é um bom biomarcador de lesão miocárdica, pode ter um bom fator prognóstico para a gravidade da COVID-19. No entanto, deve-se notar que problemas renais também podem induzir alterações da troponina-T.⁴ Se o paciente tiver um problema renal subjacente, a interpretação da troponina-T em pacientes com COVID-19 deve ser cuidadosa.

Palavras-chave

COVID-19/complicações; Betacoronavírus; Mortalidade; Hospitalização; Miocardite; Biomarcadores; Troponina T; Peptídeo Natriurético Tipo B.

Correspondência: Sora Yasri •

Private Academic Practice Bangkok 1-2012021 – Tailândia

E-mail: sorayasri@outlook.co.th

Artigo recebido em 09/11/2020, revisado em 16/12/2020, aceito em 16/12/2020.

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201191>

Referências

1. Almeida Junior GLC, Braga F, Jorge JK, Nobre GF, Kalichshtein M, Faria PMP, et al. Prognostic Value of Troponin-T and B-Type Natriuretic Peptide in Patients Hospitalized for COVID-19. *Arq Bras Cardiol.* 2020 Oct;115(4):660-6.
2. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020 Jul 1;5(7):811-8.
3. Kogan EA, Berezovskiy YS, Blagova OV, Kukleva AD, Bogacheva GA, Kurilina EV, et al. Myocarditis in Patients with COVID-19 Confirmed by Immunohistochemical. *Kardiologia.* 2020 Jun 19;60(7):4-10.
4. Bozbas H, Yildirim A, Muderrisoglu H. Cardiac enzymes, renal failure and renal transplantation. *Clin Med Res.* 2006 Mar;4(1):79-84.



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

Edição de Outubro de 2019, vol. 113 (4), págs. 787-891

Na “Atualização da Diretriz de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia – 2019”, com número de DOI: <https://doi.org/10.5935/abc.20190204>, publicado no periódico Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 113(4):787-891, na página 862, corrigir o item “Não-HDL-colesterol” da tabela 11.3, “> 145” para “< 145”, nas colunas 1 e 2; na página 863, corrigir o item “Não-HDL-colesterol”, de Lípides, da tabela 11.6, “> 145” para “< 145”, nas colunas 1 e 2.

Edição de Janeiro de 2021, vol. 116 (1), págs. 160-212

No “Posicionamento sobre o Consumo de Gorduras e Saúde Cardiovascular – 2021”, com número de DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201340>, publicado no periódico Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 116(1):160-212, na página 160, corrigir o nome da autora Lis Mie Misuzawa Beda para: Lis Mie Masuzawa Beda.

DOI: DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210278>



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