

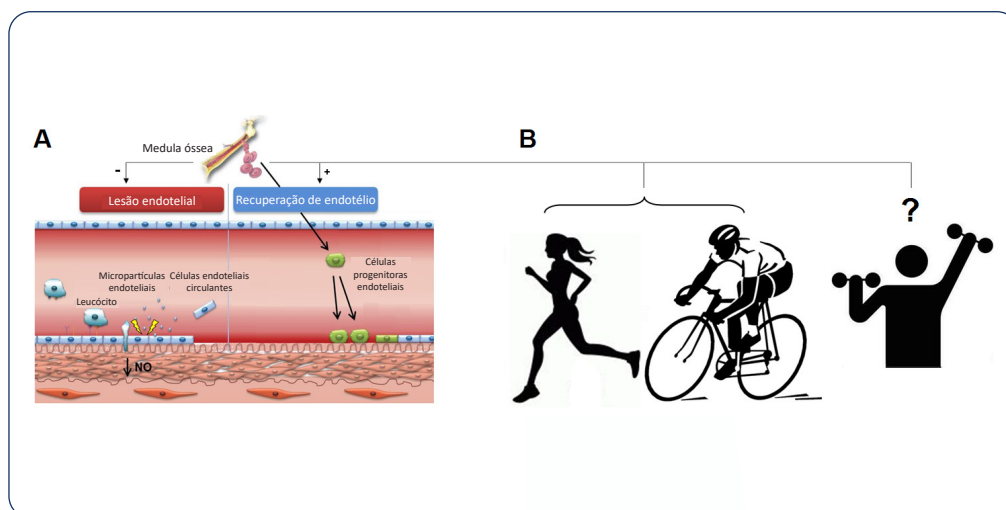


Figura 2 da Pág. 940.

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

Fenômenos de no-reflow e slow-flow

Revascularização no choque cardiogênico no infarto

Efeito direto controlado do índice de massa corporal

O teste do degrau de seis minutos e capacidade funcional

Caminhada e pressão arterial ambulatorial na claudicação

Remoção Percutânea de Eletrodos Cardíacos

Mapa T1 nativo na insuficiência cardíaca clínica

Valor prognóstico da elevação da troponina sem SCA

Endotélio, exercício e hipertensão

Fatores associados à pressão arterial em crianças

Obstrução Microvascular Coronária

Sumário - Contents

Artigo Original - Original Article

Comparação dos Resultados entre os Fenômenos de *No-Reflow* e *Slow-Flow* Coronariano em Pacientes sem IAMSSST

Comparison of the Outcomes between Coronary No-Reflow and Slow-Flow Phenomenon in Non-STEMI Patients

Mustafa Ahmet Huyut

.....página 856

Minieditorial - Short Editorial

Em Busca da Perfusão Coronariana Ideal

In Search of the Ideal Coronary Perfusion

Carlos Eduardo Lucena Montenegro

.....página 865

Artigo Original - Original Article

Estratégias de Revascularização em Doentes com Infarto Agudo do Miocárdio em Choque Cardiogênico – Resultados do Registo Português de Síndromes Coronárias Agudas

Revascularization Strategies in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock: Results from the Portuguese Registry on Acute Coronary Syndromes

Sofia Alegria, Ana Marques, Ana Catarina Gomes, Ana Rita F. Pereira, Daniel Sebaiti, Gonçalo Morgado, Rita Calé, Cristina Martins, Adriana Belo, Inês Rangel, Hélder Pereira

.....página 867

Minieditorial - Short Editorial

Análise das Estratégias de Revascularização em Doentes com Infarto Agudo do Miocárdio em Choque Cardiogênico – Resultados do Registo Português de Síndromes Coronárias Agudas

Analysis of Revascularization Strategies in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock - Results from the Portuguese Registry on Acute Coronary Syndromes

Gabriel Porto Soares

.....página 877

Artigo Original - Original Article

O Efeito Direto do Índice de Massa Corporal nos Resultados Cardiovasculares entre Participantes sem Obesidade Central pela Estimativa por Máxima Verossimilhança Direcionada

The Direct Effect of Body Mass Index on Cardiovascular Outcomes among Participants Without Central Obesity by Targeted Maximum Likelihood Estimation

Hossein Mozafar Saadati, Siamak Sabour, Mohammad Ali Mansournia, Yadollah Mehrabi, Seyed Saeed Hashemi Nazari

.....página 879

Minieditorial - Short Editorial

Obesidade, Gordura Corporal e Desfecho Cardiovascular: Além do Índice de Massa Corporal

Obesity, Body Fat Content and Cardiovascular Outcome: Beyond Body Mass Index

Desidério Favarato

.....página 887

Artigo Original - Original Article

O Teste do Degrau de Seis Minutos como Preditor de Capacidade Funcional de Acordo com o Consumo de Oxigênio de Pico em Pacientes Cardíacos

The Six-Minute Step Test as a Predictor of Functional Capacity according to Peak VO₂ in Cardiac Patients

Luiz Eduardo Ritt, Eduardo Sahade Darzé, Gustavo Freitas Feitosa, Jessica Santana Porto, Gabriela Bastos, Renata Braga Linhares de Albuquerque, Cristiane Miura Feitosa, Thaissa Costa Claro, Eloisa Ferreira Prado, Queila Borges de Oliveira, Ricardo Stein

.....página 889

Minieditorial - Short Editorial

Teste de Degrau de Seis Minutos como Alternativa para a Avaliação da Capacidade Funcional de Pacientes com Doenças Cardiovasculares

The Six-Minute Step Test as an Alternative for Functional Capacity Assessment in Patients with Cardiovascular Diseases

Raphael Mendes Ritti-Dias e Breno Quintella Farah

.....página 896

Artigo Original - Original Article

Treino de Caminhada Melhora a Variação Ambulatorial da Pressão Arterial na Claudicação

Walking Training Improves Ambulatory Blood Pressure Variability in Claudication

Marcel Chehuen, Gabriel Grizzo Cucato, Celso Carvalho, Antonio Eduardo Zerati, Anthony Leicht, Nelson Wolosker, Raphael Mendes Ritti-Dias, Claudia Lucia de Moraes Forjaz

.....página 898

Minieditorial - Short Editorial

O Exercício de Caminhada Melhora a Variabilidade da Pressão Arterial Ambulatorial em Claudicantes

Walking Training Improve Ambulatory Blood Pressure Variability in Claudicants

Leandro Franzoni e Gabriel Pereira de Reis Zubaran

.....página 906

Artigo Original - Original Article

Remoção Percutânea de Eletrodos de Estimulação Cardíaca Artificial em um Único Centro Sul-Americano

Percutaneous Removal of Cardiac Leads in a Single Center in South America

Bruna Costa Lemos Silva Di Nubila, Gustavo de Castro Lacerda, Helena Cramer Veiga Rey, Rodrigo Minati Barbosa

.....página 908

Minieditorial - Short Editorial

Remoção de Cabos Eletrodos Transvenosos de Estimulação Cardíaca Artificial

Removal of Transvenous Pacing Leads in Artificial Cardiac Stimulation Systems

Silas dos Santos Galvão Filho

.....página 917

Artigo Original - Original Article

Estratificação da Insuficiência Cardíaca Clínica através do Mapa T1 Nativo: Experiência de um Serviço de Referência

Clinical Heart Failure Stratification Through Native T1 Mapping: Experience of a Referral Service

Thiago dos Santos Silva Marques, André Maurício de Souza Fernandes, Roberto Nery Dantas Júnior, Robert W. Biederman, Ana Paula Marques de Oliveira Melo, Roque Aras

.....página 919

Minieditorial - Short Editorial

Mapeamento de T1 na Insuficiência Cardíaca: Implicações Prognósticas

T1 Mapping in Heart Failure: Prognostic Implications

Sarah Moharem-Elgamal

.....página 926

Artigo Original - Original Article

Valor Prognóstico de Níveis Elevados de Troponina I Isolados em Pacientes sem Síndrome Coronariana Aguda Admitidos no Serviço de Emergência

Prognostic Value of Isolated Elevated Troponin I Levels in Patients without Acute Coronary Syndrome Admitted to the Emergency Department

Célia Domingues, Maria João Vidigal Ferreira, Joana Moura Ferreira, Ana Vera Marinho, Patrícia Marques Alves, Cátia Ferreira, Isabel Fonseca, Lino Gonçalves

.....página 928

Artigo Original - Original Article

Efeitos de Diferentes Tipos de Treinamento Físico na Função Endotelial em Pré-Hipertensos e Hipertensos: Uma Revisão Sistemática

Effects of Different Types of Exercise Training on Endothelial Function in Prehypertensive and Hypertensive Individuals: A Systematic Review

Gustavo Waclawovsky, Marinei L. Pedralli, Bruna Eibel, Maximiliano I. Schaun, Alexandre M. Lehen

.....página 938

Minieditorial - Short Editorial

Treinamento Físico e Função Endotelial em Hipertensos: Efeitos dos Treinamentos Aeróbico e Resistido

Exercise Training and Endothelial Function in Hypertension: Effects of Aerobic and Resistance Training

Gustavo F. Oliveira, Thais C. Marin, Cláudia L. M. Forjaz, Leandro C. Brito

.....página 948

Artigo Original - Original Article

Pressão Arterial de Crianças: Associação a Indicadores Antropométricos, Composição Corporal, Aptidão Cardiorrespiratória e Atividade Física

Blood Pressure in Children: Association with Anthropometric Indicators, Body Composition, Cardiorespiratory Fitness and Physical Activity

Gisele Pinheiro, Júlio Mello, Adroaldo Gaya, Anelise Reis Gaya

.....página 950

Minieditorial - Short Editorial

Pressão Arterial em Crianças. O Papel Fundamental da Atividade Física e da Gordura Corporal

Blood Pressure in Children. The Key Role of Physical Activity and Body Fatness

César A. Agostinis-Sobrinho e Katiane Vilan

.....página 957

Artigo Original - Original Article

Comparação entre Dois Escores de Risco quanto à Predição de Obstrução Microvascular Coronariana durante a Intervenção Percutânea Primária

The Comparison between Two Risk Scores as for the Prediction of Coronary Microvascular Obstruction during Primary Percutaneous Intervention

Yuyang Xiao, Hua Chen, Dongxia Liu, Yanbo Wang, Wenlu Wang, Qian Zhang, Yuping Han, Xianghua Fu

.....página 959

Minieditorial - Short Editorial

No-Reflow nas Síndromes Coronarianas Agudas: Um Velho Inimigo ou uma Nova Fronteira?

No Reflow in Acute Coronary Syndromes: An Old Foe or a New Frontier?

Stefano Garzon

.....página 968

Artigo Original - Original Article

Suplementação de Vitamina D Induz Remodelação Cardíaca em Ratos: Associação com a Proteína de Interação com a Tiorredoxina e a Tiorredoxina

Vitamin D Supplementation Induces Cardiac Remodeling in Rats: Association with Thioredoxin-Interacting Protein and Thioredoxin

Priscila P. dos Santos, Bruna P. M. Rafacho, Andrea F. Gonçalves, Vanessa C. M. Pires, Meliza G. Roscani, Paula S. Azevedo, Bertha F. Polegato, Marcos F. Minicucci, Ana Angélica H. Fernandes, Suzana E. Minamoto, Leonardo A. M. Zornoff, Sergio A. R. de Paiva

.....página 970

Minieditorial - Short Editorial

Suplementação de Vitamina D

Supplementation of Vitamin D

Marina P. Okoshi, Rosana M. Cortez, Luana U. Pagan, Paula F. Martinez, Filipe W. L. Pereira

.....página 979

Artigo de Revisão - Review Article

Disautonomia: Uma Condição Esquecida – Parte II

Dysautonomia: A Forgotten Condition — Part I

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

.....página 981

Carta Científica - Research Letter

Aneurisma Persistente da Artéria Coronária Direita, Mesmo após Correção de Fístula com o Ventrículo

Persistent Aneurysm of the Right Coronary Artery, Even after Correction of a Fistula with the Right Ventricle

Edmar Atik

.....página 999

Carta Científica - Research Letter

Redução no Número de Pacientes com Síndrome Coronariana Aguda Suspeita e Confirmada nos Primeiros Meses da Pandemia da Covid-19: Análise de uma Rede Brasileira

Reduction in the Number of Patients with Suspected and Confirmed Acute Coronary Syndrome during the early months of the Covid-19 Pandemic: Analysis of a Brazilian Network

Pedro Gabriel Melo de Barros e Silva, Ana Amaral Ferreira Dutra, Adriana Bertolami Manfredi, Pedro Paulo Nogueira Sampaio, Celso Musa Correa, Hemilo Borba Griz, Daniel Setta, Valter Furlan

.....página 1003

Carta Científica - Research Letter

A Evolução da Angioplastia Transluminal Coronariana na America Latina

The Evolution of Percutaneous Coronary Intervention in Latin America

Costantino Roberto Costantini, Rafael Michel Macedo, Marcos Antonio Denk, Sergio Tarbine, Lazaro Garcia, Mario Fernando Camargo Maranhão, Costantino O. Costantini

.....página 1007

Ponto de vista - Viewpoint

Tratamento Percutâneo da Insuficiência Mitral Secundária por MitraClip: Mitra-FR versus COAPT

Percutaneous Treatment of Secondary Mitral Regurgitation by MitraClip: Mitra-FR vs. COAPT

Sergio Barros-Gomes, Flávio Tarasoutchi, Ana Clara Tude Rodrigues, Lara Ferreira Nhola, Pedro Alves Lemos, Samira Saady Morhy, Claudio Henrique Fischer, Marcelo Luiz Campos Vieira

.....página 1011

Comunicação Breve - Brief Communication

Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Ventricular Esquerda Supranormal - Estado da Arte

Heart Failure with Supra-normal Left Ventricular Ejection Fraction – State of the Art

Ziyin Huang, Yufeng Jiang, Yafeng Zhou

.....página 1019

Imagem - Image

Endocardite de Prótese Valvular Aórtica por *Neisseria Elongata* após Procedimento de Bentall: Quando a Imagem Multimodal é Chave para o Diagnóstico

Prosthetic Aortic Valve Endocarditis by Neisseria Elongata after Bentall Procedure: When Multimodality Imaging is Key to Diagnosis

Mariana Brandão, Pedro Gonçalves-Teixeira, Pedro Ribeiro Queirós, Nuno Dias Ferreira, Marco Oliveira

.....página 1023



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

Cleoneice 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

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

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

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

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

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

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

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

João Pimenta – Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (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 Pêrcles 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 (Licenciado)

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/GEEN – Lara Cristiane Terra
Ferreira Carreira

DERC/GERCPM – Carlos Alberto
Cordeiro Hossri

GECIP – Marcelo Luiz da Silva Bandeira

GECEG – Carlos Alberto Pastore

DCC/GETA – Carlos Vicente Serrano Junior

DCC/GECEA – Sandra Marques e Silva

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Volume 116, Nº 5, Maio 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



Comparação dos Resultados entre os Fenômenos de No-Reflow e Slow-Flow Coronariano em Pacientes sem IAMSSST

Comparison of the Outcomes between Coronary No-Reflow and Slow-Flow Phenomenon in Non-STEMI Patients

Mustafa Ahmet Huyut¹ 

Yeni Yuzüil University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology,¹ Istanbul - Turquia

Resumo

Fundamento: Os fenômenos de *slow-flow* (CSFP) e *no-reflow* coronariano (CNP) estão associados a um risco aumentado de eventos cardiovasculares adversos maiores (ECAM).

Objetivos: Este estudo teve como objetivo avaliar e comparar os resultados do seguimento clínico de um ano entre pacientes com CNP e CSFP submetidos a intervenções coronárias percutâneas (ICP) em infarto agudo do miocárdio sem supradesnívelamento do segmento ST (IAMSSST).

Métodos: Este estudo incluiu um total de 858 pacientes com diagnóstico de IAMSSST e submetidos a ICP nas 24 horas desde o início dos sintomas. Os pacientes foram divididos em dois grupos, o grupo CSFP (n = 221) e o grupo CNP (n = 25), considerando as características angiográficas do fluxo da trombólise no infarto do miocárdio (TIMI) e na artéria relacionada ao infarto. Os pacientes tiveram um seguimento de um ano. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

Resultados: O CNP foi observado em 2,91% e o CSFP em 25,75% dos pacientes. Os desfechos clínicos analisaram que a incidência de acidente vascular cerebral (AVC) foi significativamente maior no grupo CNP do que no grupo CSFP (6 (24%) vs. 6 (2,70%), $p < 0,001$) e a de ECAM foi significativamente maior no grupo CNP do que no grupo CSFP (11 (44%) vs. 51 (23,10%), $p = 0,022$). A análise de regressão logística condicional forward demonstrou que o índice de massa corporal (IMC) (OR = 1,11, IC95%: 1,00-1,24, $p = 0,038$) e frequência cardíaca (FC) basal (OR = 0,923, IC 95%: 0,88-0,96, $p < 0,001$) foram os preditores independentes de CNP no IAMSSST.

Conclusões: Pacientes com CNP têm piores resultados clínicos e um maior risco de AVC em comparação com pacientes com CSFP no IAMSSST. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(5):856-864)

Palavras-chave: Infarto do Miocárdio; Síndrome Coronariana Aguda; Fenômeno de Não Refluxo; Intervenção Coronária Percutânea/complicações; Fatores de Risco; Angiografia Coronária; Acidente Vascular Cerebral.

Abstract

Background: Coronary slow-flow phenomenon (CSFP) and coronary no-reflow phenomenon (CNP) are associated with an increased risk of major cardiovascular adverse events (MACE).

Objectives: This study aimed to evaluate and compare the one-year clinical follow-up outcomes between patients with CNP and CSFP undergoing percutaneous coronary interventions (PCI) in non-ST elevation myocardial infarction (NSTEMI).

Methods: This study included a total of 858 patients who were diagnosed with NSTEMI and underwent PCI within 24 h of symptom onset. The patients were divided into two groups, the CSFP group (n=221) and the CNP group (n=25), regarding the angiographic characteristics of thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) flow of the infarct-related artery. Patients were followed for one-year. A p-value of < 0.05 was considered significant.

Results: CNP was observed in 2.91%, and CSFP was observed in 25.75% of the patients. Clinical endpoints analyzed that stroke was significantly higher in the CNP group than in the CSFP group (6 (24%) vs. 6 (2.70%), $p < 0.001$) and MACE was significantly higher in the CNP group than in the CSFP group (11 (44%) vs. 51 (23.10%), $p = 0.022$). Forward conditional logistic regression analysis demonstrated that body mass index (BMI) (OR=1.11, 95%CI: 1.00-1.24, $p = 0.038$) and baseline heart rate (HR) (OR=0.923, 95%CI: 0.88-0.96, $p < 0.001$) were the independent predictors of CNP in NSTEMI.

Correspondência: Mustafa Ahmet Huyut •

Yeni Yuzüil University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology, Merkez Mah. Cukurcesme Caddesi No:51 Gaziosmanpaşa Istanbul - Turquia
E-mail: ahuyut@yahoo.com

Artigo recebido em 24/12/2019, revisado em 19/02/2020, aceito em 08/04/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190905>

Conclusion: CNP patients have worse clinical outcomes and a higher risk of stroke compared with CSFP patients in NSTEMI. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(5):856-864)

Keywords: bMyocardial Infarction; No-Reflow Phenomenon; Percutaneous Coronary Intervention; Acute Coronary Syndrome/complications; Risk Factors; Coronary Angiography; Stroke.

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

Introdução

As síndromes coronárias agudas continuam sendo uma das principais causas de mortalidade e morbidade nos países industrializados e estão se tornando um problema cada vez mais importante nos países em desenvolvimento, apesar das melhoras em seu manejo e sua prevenção.¹ Entre as síndromes coronárias agudas, os pacientes com infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST (IAMSSST) apresentam os piores desfechos de longo prazo.² Poucos estudos, entretanto, relataram os desfechos no IAMSSST, e esses relatos não esclareceram a diferença entre as características dos subgrupos fenômeno de *slow-flow* (CSFP, do inglês *coronary slow-flow phenomenon*) e fenômeno de *no-reflow* coronariano (CNP, do inglês *coronary no-reflow phenomenon*) na prática clínica, tanto no hospital quanto no seguimento de longo prazo, dentro de uma perspectiva do 'mundo real'.^{3,4} Na ausência de doença arterial coronária obstrutiva, o fluxo coronário TIMI-II e a opacificação coronária tardia são definidos como CSFP.⁵ Além disso, o fluxo TIMI 0-I sem dissecção, obstrução mecânica, estenose residual significativa, espasmo ou trombo da artéria coronária são definidos como CNP angiográfico.⁶ Os mecanismos subjacentes no CNP e CSFP são inflamação, microembolização aterotrombótica, ativação de neutrófilos e plaquetária, que desencadeiam a liberação de radicais livres de oxigênio, enzimas proteolíticas e mediadores pró-inflamatórios, que podem causar dano tecidual e endotelial especialmente em miócitos com lesões graves.^{5,6}

Além disso, não está claro sob que circunstâncias as diferenças nas características clínicas e nos desfechos persistem em pacientes com IAMSSST. Também não há evidências na literatura sobre como o fenômeno de *slow-flow* pode afetar os resultados no IAMSSST. Além disso, a comparação dos resultados entre CSFP e CNP em pacientes com IAMSSST não foi abordada na literatura. Nossa hipótese é que os piores desfechos clínicos no IAMSSST estão fortemente relacionados ao não-fluxo TIMI III nas artérias coronárias e especialmente no subconjunto do grupo CNP. No presente estudo, nosso objetivo foi investigar as características clínicas e comparar os principais desfechos cardiovasculares entre os grupos CSFP e CNP em pacientes com IAMSSST que foram seguidos por 12 meses.

Métodos

Para este estudo de centro único, conduzido prospectivamente, um total de 858 pacientes com idade entre 18 e 90 anos foi incluído entre junho de 2016 e junho de 2018 no Bezmialem University Hospital, que foram diagnosticados com IAMSSST e submetidos a ICP precoce nas 24 horas desde o início dos sintomas (Figura1). Pacientes com fluxo

TIMI III, cirurgia de revascularização do miocárdio (CABG), choque cardiogênico, edema pulmonar, sinais de disfunção ventricular esquerda aguda, trombose de stent, submetidos a aspiração de trombo no evento índice, com doença infecciosa ou neoplásica aguda ou crônica, doença renal moderada-grave e doença hepática crônica foram excluídos deste estudo (n = 602). De acordo com os resultados finais das características angiográficas do fluxo TIMI da artéria culpada tratada, um total de 25 pacientes com CNP comprovado por angiografia foram inscritos no grupo CNP, enquanto 221 pacientes com comprovação angiográfica de CSFP foram inscritos no grupo CSFP. Todos os pacientes receberam um total de 300 mg de ácido acetilsalicílico e uma dose de ataque (600 mg) de clopidogrel e heparina NF (100 mg/kg) durante a ICP. As informações de seguimento foram obtidas de registros hospitalares e após 1, 3, 6 e 12 meses durante as consultas feitas pelo paciente com o mesmo investigador. Os endpoints deste estudo foram obtidos a partir de prontuários hospitalares e atestados de óbito ou contato telefônico com parentes dos pacientes. Os eventos cardiovasculares adversos maiores (ECAM) foram definidos como mortalidade por todas as causas, morte cardiovascular, acidente vascular cerebral e reinfarto do miocárdio. Todos os participantes deram consentimento informado por escrito antes da participação no estudo e o estudo foi aprovado pelo comitê de ética local (Número: 7/70-04/17). Além disso, o estudo foi conduzido de acordo com os princípios da Declaração de Helsinque.

Avaliação Bioquímica

Amostras de sangue venoso foram coletadas da veia antecubital imediatamente após a hospitalização antes da ICP. Um eletrocardiograma de 12 derivações foi obtido no momento da hospitalização no pronto-socorro e a frequência cardíaca (FC) foi registrada. A taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) de cada paciente foi calculada utilizando-se a equação *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*. O IMC foi calculado através da fórmula: peso (kg) / altura² (m²). A avaliação bioquímica de rotina do sangue, parâmetros lipídicos e níveis de troponina I cardíaca foram medidos em um autoanalisador padrão. O hemograma foi realizado com um autoanalisador Sysmex K-1000 (Block Scientific, Bohemia, NY, EUA). As amostras foram centrifugadas a 3000 rpm durante 10 min, e o sobrenadante e o soro foram separados das amostras, e em seguida, foram congelados a -80°C até análise posterior. A medida dos níveis de creatinina sérica foi repetida após 72 horas, depois da administração do meio de contraste (MC). A nefropatia induzida por contraste foi definida como um aumento absoluto de 0,5 mg/dL no nível de creatinina sérica acima da linha basal ou ≥25% de aumento relativo no nível de creatinina sérica basal nas 72 horas de exposição ao MC.

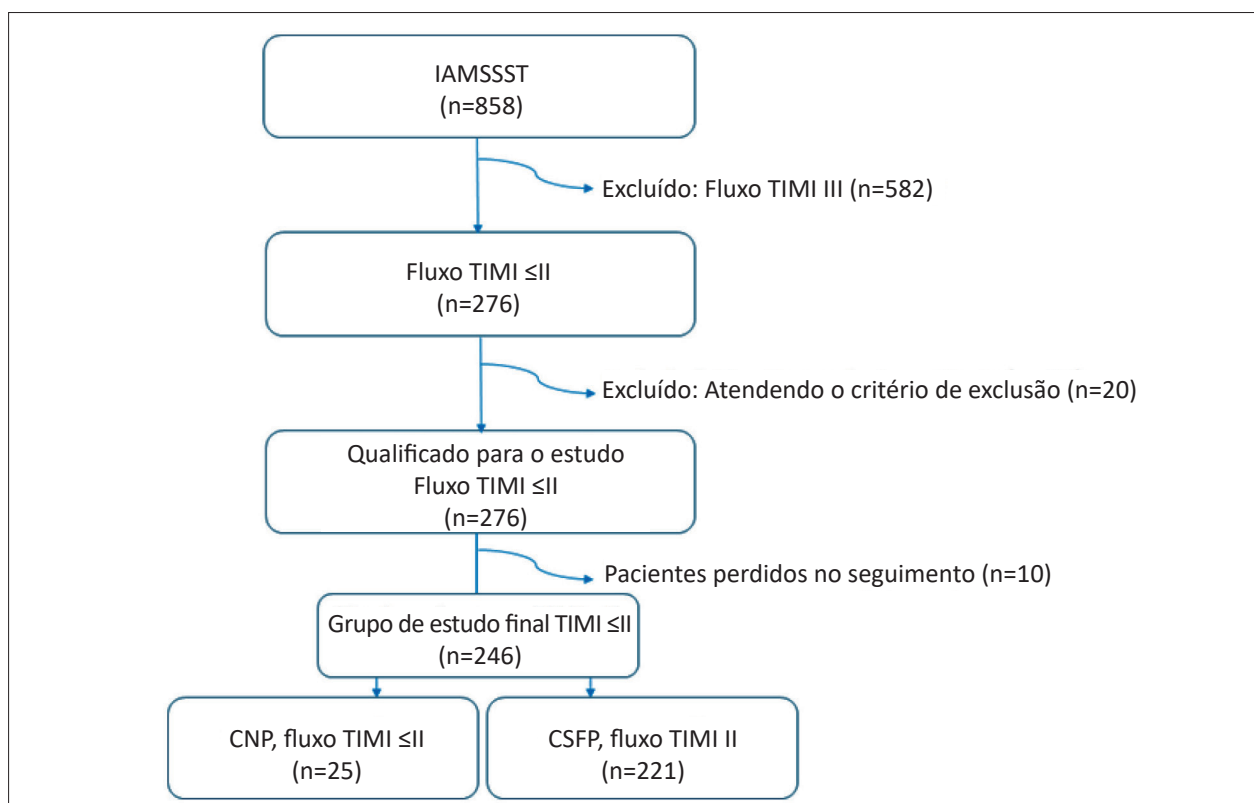


Figura 1 – Diagrama mostrando a seleção dos grupos de estudo. IAMSSST: infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST; TIMI: trombólise no infarto do miocárdio; CNP: fenômeno no-reflow coronariano; CSFP: fenômeno slow-flow coronariano.

Diagnóstico de infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST

O diagnóstico de IAMSSST foi feito na presença das seguintes características com base nas definições das diretrizes de prática clínica.⁷ Os pacientes com IAMSSST apresentaram dor ou desconforto torácico típico em repouso ou com esforço mínimo por pelo menos 10 minutos e o ECG inicial mostrou um ECG normal ou alterações isquêmicas, como infradesnivelamento do segmento ST ou inversão da onda T com nível elevado de troponina I cardíaca com pelo menos um valor acima do limite superior de referência do percentil 99.

Fatores de Risco Cardiovascular

Após exames detalhados, o histórico médico de cada paciente foi coletado pelo mesmo investigador. Fatores de risco foram identificados para doença arterial coronariana (DAC), fatores de risco cardiovascular, incluindo idade, sexo, diabetes mellitus (DM), hipertensão (HT), hiperlipidemia (HPL) e tabagismo. Pacientes recebendo terapia anti-hipertensiva anterior ou com níveis de pressão arterial $\geq 140/90$ mmHg em pelo menos duas medidas, foram considerados hipertensos.⁸ Pacientes previamente tratados com antidiabético oral e/ou terapia com insulina ou cuja glicemia de jejum era ≥ 125 mg/dL em pelo menos duas medidas foram considerados diabéticos.⁹ A presença de HPL foi considerada quando foi obtida uma medida de colesterol total >200 mg/dL ou de

lipoproteína de baixa densidade-colesterol (LDL-C) >100 mg/dL, ou quando o paciente utilizava medicamento hipolipemiante, de acordo com a diretriz “Adult Treatment Panel III”.¹⁰ Pacientes que ainda utilizavam produtos do tabaco na admissão ao serviço de emergência e aqueles que tinham parado de fumar no último mês foram considerados fumantes.

Ecocardiografia Transtorácica

Antes da alta, cada paciente foi submetido a um exame ecocardiográfico transtorácico utilizando um transdutor de 3,5 MHz (Vivid 7 GE Medical System, Horten, Noruega). Os exames e avaliações foram realizados de acordo com as recomendações das diretrizes da *American Echocardiography Unit*. O método de Simon foi utilizado para calcular a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE).¹¹

Angiografia Coronária

Os procedimentos da angiografia coronária foram realizados por via femoral utilizando o sistema de angiografia Philips (Optimus 200 DCA e Integris Allura 9, Philips Medical Systems, Eindhoven, Países Baixos). A angiografia coronária e a ICP foram realizadas com meio de contraste não iônico, iso-osmolar (iodixanol, Visipaque 320mg/100mL, GE Healthcare, Cork, Irlanda) de acordo com as práticas clínicas padrão. A ICP da artéria relacionada ao infarto foi realizada. As imagens angiográficas foram obtidas a uma taxa de pelo menos 80

quadros e gravadas a uma taxa de 25 quadros por segundo. Pelo menos dois cardiologistas especialistas examinaram a anatomia coronária e o grau de fluxo TIMI *offline*. O fluxo TIMI das coronárias foi determinado pelo número quantitativo da contagem de quadros como descrito por Gibson et al.¹² Fluxos TIMI de 0-I sem dissecação, obstrução mecânica, estenose residual significativa, espasmo ou trombo da artéria coronária foram definidos como CNP angiográfico. Na ausência de doença arterial coronária obstrutiva, o fluxo coronário TIMI-II e a opacificação coronária tardia foram definidos como CSFP. Os pacientes com CNP receberam tratamento com inibidores da glicoproteína IIb/IIIa intracoronários (IC) (inib. da Gp-IIb/IIIa) ou adenosina IC ou epinefrina IC. Após o procedimento, todos os pacientes receberam hidratação venosa (IV) com solução salina isotônica (1 mL/kg/h) por pelo menos 12 horas.

Análise Estatística

A análise dos dados foi realizada com o pacote de software estatístico SPSS versão 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). A distribuição normal de uma variável contínua foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. O teste *t* para amostras independentes ou o teste U de Mann-Whitney foram utilizados para comparar variáveis contínuas dependendo se os pressupostos estatísticos fossem cumpridos ou não. As variáveis contínuas foram expressas em média e desvio padrão se distribuídas normalmente, ou medianas e percentis 25 e 75 caso não satisfizessem a suposição de normalidade. As variáveis categóricas foram expressas em número (porcentagem). O teste de qui-quadrado foi utilizado para comparar variáveis categóricas. A correlação entre as variáveis foi realizada através da análise do teste de *log-rank* de Spearman. O método de Kaplan-Meier foi utilizado para estimar as taxas de sobrevivência livre de eventos. A análise da curva característica de operação do receptor (ROC, do inglês *Receiver Operating Characteristic*) foi realizada para determinar o valor preditivo do IMC e da FC para o CNP. Foi realizada a análise de regressão logística univariada, e as variáveis que se mostraram estatisticamente significativas ($p < 0,1$) foram avaliadas com a análise de regressão logística multivariada. O *odds ratio* e o intervalo de confiança de 95% de cada variável independente foram calculados. Um valor de *P* bicaudal $< 0,05$ foi considerado significativo.

Resultados

Neste estudo, incluímos um total de 858 pacientes com IAMSSST e, por fim, concluímos o presente estudo com 246 pacientes (171 homens; média de idade: $61,69 \pm 12,60$ anos). Em pacientes com IAMSSST, o CNP foi observado em 2,91% ($n = 25$) e o CSFP foi observado em 25,75% ($n = 221$). Para a população final do estudo, o grupo CNP teve 25 (10,16%) pacientes e o grupo CSFP, 221 (89,84%) pacientes. Os achados demográficos são descritos na Tabela 1. Além disso, a classe NYHA, a frequência cardíaca, o tempo de internação hospitalar, o escore de Mehran e a TFG foram significativamente associados ao EuroSCORE-II ($p < 0,05$) (Tabela 2). Os achados do seguimento clínico foram descritos na Tabela 3. Não identificamos nenhum acidente vascular cerebral (AVC) hemorrágico durante o seguimento.

As estimativas de Kaplan-Meier para as taxas de AVC e ECAM são descritas na Figura 2A e Figura 2B. A análise de regressão logística condicional *forward* demonstrou que o IMC e a FC foram os preditores independentes de CNP (Tabela 4).

Na análise ROC, um IMC $> 28,38 \text{ kg/m}^2$ previu a presença de CNP com 80% de sensibilidade e 54% de especificidade. A área sob a curva foi de 0,649 (IC 95%: 0,548–0,750, $p = 0,015$) (Figura 3A). Além disso, a FC $< 66,5 \text{ bpm}$ previu a presença de CNP com 86% de sensibilidade e 60% de especificidade. A área sob a curva foi de 0,741 (IC 95%: 0,88–0,96, $p < 0,001$) (Figura 3B).

Discussão

O principal achado desta pesquisa foi que os dois determinantes do CNP em pacientes com IAMSSST foram os níveis aumentados de IMC e FC mais baixa. Além disso, em pacientes com IAMSSST, o CNP foi significativamente associado a desfechos ruins. Mostramos que os valores de IMC $> 28,38 \text{ kg/m}^2$ sugerem a presença de CNP no IAMSSST. Além disso, a FC $< 66,5 \text{ bpm}$ sugere a presença de CNP no IAMSSST. Que seja de nosso conhecimento, este é o primeiro relato na literatura que demonstra a relação entre o IMC e FC mais baixa em pacientes com CNP com IAMSSST. Em nosso estudo, os resultados do seguimento clínico de um ano mostraram que as incidências de AVC e ECAM foram significativamente maiores no grupo CNP. Neste estudo, mostramos que o CNP piorou os desfechos dos pacientes com IAMSSST.

CSFP e CNP não são achados frequentes, com uma incidência de aproximadamente 1% em pacientes submetidos à angiografia coronariana; entretanto, em relação aos dados publicados, as frequências estimadas de CNP e CSFP variam de 1% a 60% na síndrome coronariana aguda.^{13,14} Neste estudo, o CNP foi observado em 2,91% e o CSFP em 25,75% da população estudada. CSFP e CNP estão associados a desfechos clínicos ruins em curto e longo prazo.¹⁵ Em particular, o CNP é um preditor significativo de desfechos cardíacos ruins no IAMSSST.^{13,16} Consistente com os dados publicados, encontramos os piores desfechos no grupo CNP. Em nosso estudo, os achados do seguimento clínico de um ano demonstraram que os desfechos de ECAM e AVC foram significativamente maiores no grupo CNP. No grupo CNP, a probabilidade de AVC foi 8,88 vezes maior do que no grupo CSFP.

Além disso, no grupo CNP, observamos uma probabilidade de ECAM 1,90 vezes maior do que no grupo PFC. Meta-análises anteriores, incluindo estudos retrospectivos e prospectivos, encontraram uma associação positiva entre troponina cardíaca e eventos adversos no IAMSSST.¹⁷ Neste estudo, consistente com a literatura, encontramos um nível de pico de troponina-I significativamente mais alto no grupo CNP. Enquanto isso, o acidente vascular cerebral foi associado à carga de um trombo. De acordo com nossa pesquisa, o mecanismo relacionado que causa esse evento adverso é a ativação contínua do trombo após o evento índice, e consideramos que essa pode ser a principal razão para o aumento do risco de acidente vascular cerebral. Embora todos os pacientes com IAMSSST tenham sido tratados regularmente com drogas antitrombóticas, o

Tabela 1 – Características basais e laboratoriais dos pacientes

Variável, n (%)	CNP, n=25 (10.16)	CSFP, n=221 (89.84)	p-valor
Idade, a	66,28±14,14	61,17±12,34	0,057
Sexo feminino, n (%)	12 (48)	63 (28,50)	0,045
IMC, kg / m ²	30,51±3,99	28,34±4,55	0,015
HT, n (%)	19 (76)	129 (58,40)	0,088
DM, n (%)	10 (40)	70 (31,70)	0,400
HL, n (%)	9 (36)	95 (43)	0,503
Fumante, n (%)	15 (60)	132 (59,70)	0,979
Histórico familiar, n (%)	8 (32)	73 (33)	0,917
DAP, n (%)	5 (20)	13 (5,90)	0,010
DPOC, n (%)	5 (20)	31 (14)	0,423
FEVE,%	50±7,40	52,29±7,19	0,126
Glicose, mg/dL	115 (90,50-174)	106 (96-146)	0,719
Ácido úrico, mg/dL	5,60 (4,55-7,25)	5,80 (4,20-6,90)	0,303
Creatinina, mg/dL	0,86 (0,77-1,23)	0,87 (0,76-1,05)	0,175
TFGe, mL/min por 1,73 m ²	70,90±25,95	82,86±20,80	0,021
Triglicérides, mg/dL	153 (125-195)	147 (110,5-180)	0,353
LDL, mg/dL	135 (114-171)	125 (98-149)	0,051
HTC,%	40,60 (35,80-42)	41 (37,10-43,15)	0,344
Plaquetas, 10 ³ /uL	220 (185-266)	225 (190-276,50)	0,428
Pico de troponina-I, pg/mL	814 (156-5693,50)	146 (116-2113)	0,037
PCR-us, mg/dL	0,10 (0,01-0,57)	0,18 (0,04-0,50)	0,836
Frequência cardíaca, bpm	69,60±19,86	78,81±13,46	<0,001
Tempo de hospitalização, d.	3,40±0,95	3,00±0,88	0,015
Escore de Mehran	7,56±6,20	5,24±4,91	0,017
Desenvolvimento NIC, n (%)	4 (16)	19 (8,60)	0,228
Classe NYHA	2,48±0,50	2,04±0,40	<0,001
EuroSCORE II,%	3,96±3,95	2,14±2,32	<0,001
Medicamentos, n (%)			
Inibidores de ECA	17 (68)	110 (49,80)	0,084
BRA	7 (28)	75 (33,90)	0,551
Betabloqueador	24 (96)	212 (95,90)	0,986
BCC	9 (36)	52 (23,50)	0,171
Estatina	25 (100)	194 (87,80)	0,064
Nitrato	11 (44)	73 (33)	0,273
DAOs	10 (40)	68 (30,80)	0,347
Diuréticos	13 (52)	71 (32,10)	0,047
Gp-IIb / IIIa inh. IC	25 (100)	8 (3,61)	<0,001
Adenosina IC	25 (100)	1 (0,45)	<0,001
Epinefrina IC	25 (100)	1 (0,45)	<0,001

Os valores são expressos em média ± DP ou números e porcentagens ou mediana e percentis 25-75. Valor de p para dados categóricos do Qui-quadrado. Valor de p para o teste t de amostras independentes ou o teste U de Mann-Whitney foi utilizado para comparar variáveis contínuas. CNP: fenômeno no-reflow coronariano; CSFP: fenômeno slow-flow coronariano; a: anos; IMC: Índice de Massa Corporal; HT: hipertensão; DM: diabetes mellitus tipo 2; HL: hiperlipidemia; DAP: doença arterial periférica; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HTC: hematócrito; PCR-us: proteína C reativa de alta sensibilidade; bpm: batimentos por minuto; d: dias; NIC: Nefropatia induzida por contraste; NYHA: Classificação Funcional da New York Heart Association; EuroSCORE: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; Inibidores ECA: inibidores da enzima de conversão da angiotensina; BRA: bloqueadores do receptor da angiotensina; B: bloqueador: betabloqueador; BCC: bloqueadores dos canais de cálcio; DAOs: drogas anti-hiperglicêmicas orais; IC: intracoronário; Inibidores Gp-IIb / IIIa: inibidores da glicoproteína-IIb/IIIa.

Tabela 2 – Características basais significativamente associadas ao EuroSCORE II

Variável	r	p-valor
Classe NYHA	0,590	<0,001
Frequência cardíaca	0,192	0,003
Tempo de hospitalização	0,468	<0,001
Escore de Mehran	0,763	<0,001
TFGe	-0,671	<0,001

EuroSCORE II: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II; r: coeficiente de correlação de log-rank de Spearman, NYHA: Classificação Funcional da New York Heart Association; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada.

Tabela 3 – Achados do seguimento clínico em um ano

Variável, n (%)	CNP, n=25 (10.16)	CSFP, n=221 (89.84)	p-valor
Mortalidade por todas as causas	4 (16)	29 (13,10)	0,689
Morte Cardiovascular	4 (16)	23 (10,40)	0,396
AVC	6 (24)	6 (2,70)	<0,001
Reinfarto do miocárdio	3 (12)	25 (11,30)	0,918
ECAM	11 (44)	51 (23,10)	0,022

Os valores são expressos como números e porcentagens. CNP: fenômeno no-reflow coronariano; CSFP: fenômeno slow-flow coronariano; AVC: acidente vascular cerebral; ECAM: Eventos cardiovasculares adversos maiores.

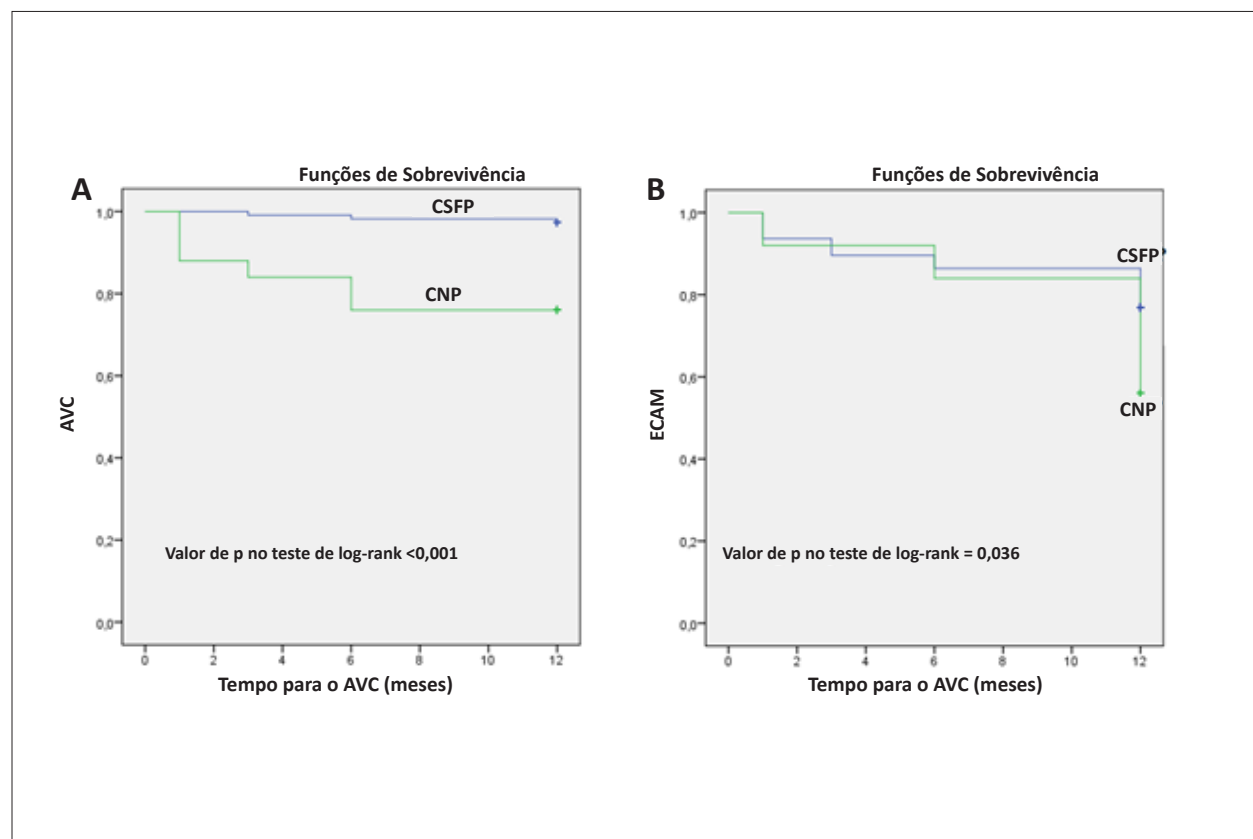


Figura 2 – (A) Estimativas de Kaplan-Meier para AVC. (B) Estimativas de Kaplan-Meier para ECAM. AVC: acidente vascular cerebral; ECAM: eventos cardíacos adversos maiores; CNP: fenômeno no-reflow coronariano; CSFP: fenômeno slow-flow coronariano.

Tabela 4 – Preditores independentes de CNP

Variável	OR	IC95%	p-valor
IMC	1,11	1,00-1,24	0,038
FC	0,923	0,88-0,96	<0,001

OR: Odds ratio; IC: intervalo de confiança; IMC: índice de massa corporal; FC: frequência cardíaca.

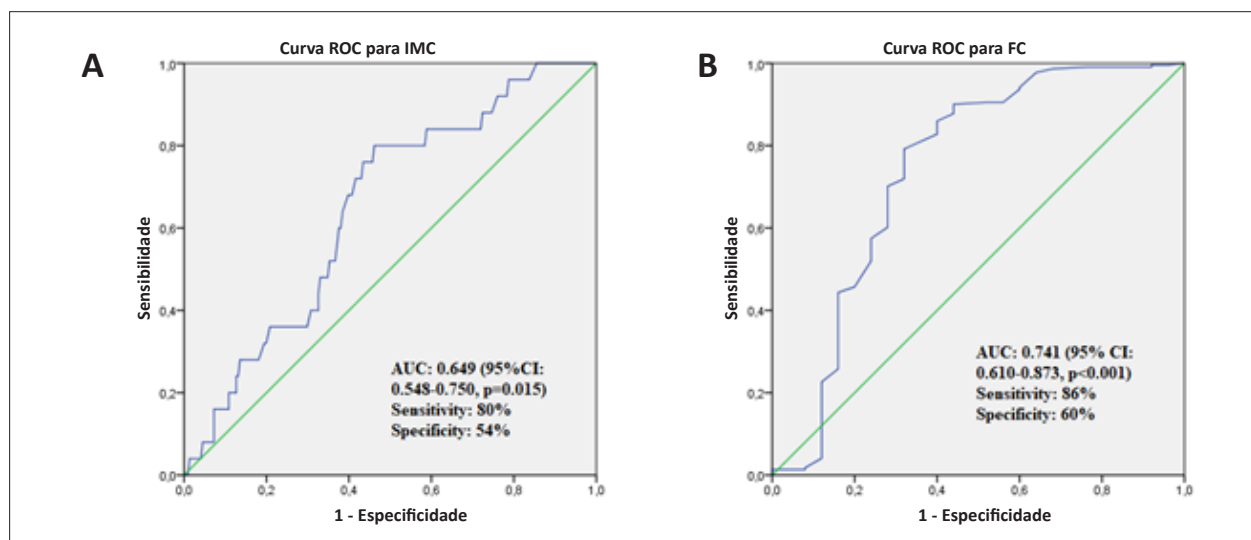


Figura 3 – (A) Curva ROC para a especificidade e sensibilidade do IMC. (B) Curva ROC para a especificidade e sensibilidade da FC. IMC: índice de massa corporal; FC: frequência cardíaca; ROC: Curva da característica de operação do receptor; AUC: área sob a curva; IC: intervalo de confiança.

AVC ocorreu com uma incidência significativamente mais alta no grupo CNP. Assim, após a alta, tais pacientes precisam ser cuidadosamente monitorados. Além disso, o IMC é o método mais comumente utilizado para avaliação de risco cardiovascular e obesidade.¹⁸

Em pacientes com IAMSSST, Bakirci et al.¹⁹ descobriram que a gordura epicárdica, que está aumentada em pacientes obesos, está associada ao fluxo coronariano prejudicado.¹⁹ Estudos recentes sugeriram que o CNP é mais comumente visto em combinação com hiperglicemia, hipercolesterolemia e insuficiência renal leve a moderada.²⁰ No presente estudo, encontramos níveis de TFGe significativamente mais baixas e escores de Mehran mais altos no grupo CNP, consistentes com a literatura. Além disso, em nosso estudo, os pacientes do grupo CNP apresentaram IMC significativamente maior e consideramos que isso pode estar associado a um risco aumentado de acidente vascular cerebral. Portanto, o cálculo do IMC pode ser um método útil para estimar os desfechos cardíacos em pacientes com IAMSSST e CNP. Também consideramos que a diminuição do IMC pode proteger os pacientes contra um AVC.

Enquanto isso, estudos randomizados mostraram que o uso de cateter de aspiração manual de trombo pode fornecer melhor perfusão microvascular e resultados em longo prazo em comparação com pacientes controle.²¹ Entretanto, o uso de aspiração de trombo pode causar acidente vascular cerebral devido a complicações do dispositivo, razão pela qual

em nosso estudo excluímos os pacientes (n = 6) submetidos a aspiração de trombo durante o procedimento índice, de forma que não afetasse o endpoint de AVC. O uso rotineiro de inibidores de plaquetas (inibidores da Gp-IIb/IIIa., Abciximab, tirofiban), nicorandil, nitroprussiato e adenosina mostraram efeitos benéficos na perfusão miocárdica no IAMSSST.²² Além disso, Aksu et al. descobriram que o uso de epinefrina intracoronária teve um efeito benéfico no CNP.²³ Além disso, Skelding et al.²⁴ descobriram que um aumento da pressão arterial na circulação coronariana e taquicardia podem ser outros efeitos benéficos potenciais da epinefrina.²⁴ Em nosso estudo, consistente com a literatura, descobrimos que a FC mais baixa foi independentemente associada com o CNP em pacientes com IAMSSST. Se a microcirculação for lenta, o CNP ocorre, e sugerimos que a FC mais baixa poderia ser um indicador de CNP em pacientes com IAMSSST. Os médicos intervencionistas devem estar cientes da FC do paciente, e o paciente com menor FC deve ser considerado como candidato a CNP antes de iniciar a ICP. Apesar dos resultados encorajadores de nosso estudo, os achados de FC mais baixa devem ser explicados por estudos grandes e randomizados.

Limitações

Em primeiro lugar, embora um modelo multivariado tenha sido utilizado para ajustar as variáveis de confusão, um viés era inevitável, uma vez que se trata de uma análise unicêntrica com um tamanho de amostra razoavelmente pequeno. Ensaios

multicêntricos com mais pacientes podem mostrar melhores resultados e fornecer mais dados. Em segundo lugar, apenas parâmetros angiográficos foram usados na determinação do CNP e CSFP; a microcirculação não foi avaliada diretamente; por outro lado, nem a ecocardiografia, nem os pacientes foram avaliados com ressonância magnética (RM) para confirmar a reperfusão microvascular adequada. A RM é o melhor método para avaliação da obstrução microvascular. Terceiro, para avaliar os resultados clínicos em longo prazo, um período de seguimento de um ano pode não ser adequado. Esses fatores limitam nosso estudo.

Conclusão

Os dois determinantes do CNP em pacientes com IAMSSST foram níveis aumentados de IMC e FC mais baixa. Em nosso estudo, os resultados do seguimento clínico de um ano mostraram que a incidência de AVC e ECAM foi significativamente mais elevada no grupo CNP. Este estudo mostrou que o CNP piorou os desfechos dos pacientes com IAMSSST.

Referências

1. Fox KA, Cokkinos DV, Deckers J, Keil U, Maggioni A, Steg G. The ENACT study: a pan-European survey of acute coronary syndromes. European Network for Acute Coronary Treatment. *Eur Heart J*. 2000;21(17):1440-9.
2. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafri A, et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA*. 1999;281(8):707-13.
3. Jaffe R, Dick A, Strauss BH. Prevention and treatment of microvascular obstruction-related myocardial injury and coronary no-reflow following percutaneous coronary intervention: a systematic approach. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3(7):695-704.
4. Brosh D, Assali AR, Mager A, Porter A, Hasdai D, Teplitsky I, et al. Effect of no-reflow during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction on six-month mortality. *Am J Cardiol*. 2007;99(4):442-5.
5. Hawkins BM, Stavakis S, Rousan TA, Abu-Fadel M, Schechter E. Coronary slow flow-prevalence and clinical correlations. *Circ J*. 2012;76(4):936-42. Epub 2012 Feb 1.
6. Rezkalla SH, Stankowski RV, Hanna J, Kloner RA. Management of No-Reflow Phenomenon in the Catheterization Laboratory. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017 Feb 13;10(3):215-23.
7. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019 Jan 14;40(3):237-69.
8. Armstrong C, Joint National Committee. JNC 8 Guidelines for the Management of Hypertension in Adults. *Am Fam Physician* 2014 Oct 1;90(7):503-4.
9. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26(Suppl 1): S5-20.
10. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Third Report of the National Cholesterol Education Program expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults final report. *Circulation*. 2002;106(2):3143-21.

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa; Obtenção de dados; Análise e interpretação dos dados; Análise estatística; Obtenção de financiamento; Redação do manuscrito; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Huyut MA.

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.

11. Acquatella H, Asch FM, Barbosa MM, Barros M, Bern C, Cavalcante JL, et al. Recommendations for Multimodality Cardiac Imaging in Patients with Chagas Disease. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018 Jan;31(1):3-25.
12. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, Dodge JT Jr, Alexander B Jr, Marble SJ, et al. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation* 1996 Mar 1;93(5):879-88.
13. Durante A, Camici PG. Novel insights into an "old" phenomenon: the no reflow. *Int J Cardiol*. 2015;187:273-80.
14. Chaudhry MA, Smith M, Hanna EB, Lazzara R. Diverse spectrum of presentation of coronary slow flow phenomenon: a concise review of the literature. *Cardiol Res Pract*. 2012;2012:383181.
15. Jaffe R, Dick A, Strauss BH. Prevention and treatment of microvascular obstruction-related myocardial injury and coronary no-reflow following percutaneous coronary intervention: a systematic approach. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3(7):695-704.
16. Ndrepepa G, Tiroch K, Fusaro M, Keta D, Seyfarth M, Byrne RA, et al. 5-year prognostic value of no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2010 May 25;55(21):2383-9.
17. Nienhuis MB, Ottervanger JP, Bilo HJ, Dikkeschei BD, Zijlstra F. Prognostic value of troponin after elective percutaneous coronary intervention: A meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;71(3):318-24.
18. Bergman RN, Kim SP, Catalano KJ, Hsu IR, Chiu JD, Kabir M, et al. Why visceral fat is bad: mechanisms of the metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring)*. 2006 Feb;14(suppl 1):16-9.
19. Bakirci EM, Degirmenci H, Duman H, Inci S, Hamur H, Buyuklu M, et al. Increased epicardial adipose tissue thickness is associated with angiographic thrombus burden in the patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2015 Oct;21(7):612-8.
20. Ipek G, Onuk T, Karatas MB, Gungor B, Osken A, Keskin M, et al. CHA2DS2-VASc score is a predictor of no-reflow in patients with ST-segment elevation myocardial infarction who underwent primary percutaneous intervention. *Angiology*. 2016 Oct;67(9):840-5.

21. Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC, Diercks GF, Fokkema ML, de Smet BJ, et al. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the thrombus aspiration during percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. *Lancet*. 2008 Jun 7;371(9628):1915-20.
22. Amit G, Cafri C, Yaroslavlsev S, Fuchs S, Paltiel O, Abu-Ful A, et al. Intracoronary nitroprusside for the prevention of the no-reflow phenomenon after primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2006 Nov;152(5):887. e9-14.
23. Aksu T, Guler TE, Colak A, Baysal E, Durukan M, Sen T, et al. Intracoronary epinephrine in the treatment of refractory no-reflow after primary percutaneous coronary intervention: a retrospective study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015 Feb 19;15:10.
24. Skelding KA, Goldstein JA, Mehta L, Pica MC, O'Neill WW. Resolution of refractory no-reflow with intracoronary epinephrine. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2002 Nov;57(3):305-9.



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

Em Busca da Perfusão Coronariana Perfeita

In Search of the Perfect Coronary Perfusion

Carlos Eduardo Lucena Montenegro¹ 

Universidade de Pernambuco,¹ Recife, PE – Brasil

Desde a faculdade, sempre ouvimos que “tempo é músculo”, e que quanto mais rápido reperfundimos uma artéria culpada por uma síndrome coronariana aguda (SCA), melhor para o paciente. Com o passar do tempo, a cardiologia baseada em evidências nos ensina que nem toda artéria aberta é igual. O fato de termos uma artéria com fluxo TIMI 3 parecia ser suficiente para definir o prognóstico do paciente. No entanto, após o conceito de isquemia microvascular, passamos a nos importar também com a perfusão dos pequenos vasos.^{1,2}

Tendo em vista essa preocupação, surgiu o conceito de *no reflow*, que significa que mesmo após a recanalização de uma artéria culpada, haveria o risco do não restabelecimento do fluxo tecidual relacionado a aquele território miocárdico.³ Voltando mais no tempo, desde 1972 já havia sido descrito o fenômeno de *slow flow*,⁴ que é a lentificação da opacificação na ausência de doença coronariana obstrutiva epicárdica, mantendo a perfusão miocárdica. O *slow flow* parece ser mais comum em pacientes com síndrome metabólica, do sexo masculino e tabagistas.⁵ Tanto o fenômeno de *no reflow* quanto o de *slow flow* estão associados a desfechos cardiovasculares significativos; o primeiro caso está relacionado à disfunção ventricular e ao remodelamento cardíaco;^{3,6} e o segundo caso, às arritmias ventriculares ou à morte súbita,^{7,8} além de angina refratária.⁹

No trabalho do Dr. Huyut, publicado nesta edição de *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*,¹⁰ encontramos uma nova abordagem sobre esse tema, na qual o autor procura comparar os dois fenômenos e as suas implicações clínicas, no contexto de uma SCA sem supradesnivelamento do segmento ST. Tanto do ponto de vista do “embate” entre essas duas entidades clínicas quanto por estarem sendo abordadas após um evento coronariano agudo, estamos diante de uma dissertação rara, talvez até inédita na literatura. Neste trabalho, um índice de massa corpórea acima de 28,3 kg/m² e uma frequência cardíaca menor que 66,5 bpm foram preditores de *no reflow*. Os pacientes com este fenômeno tiveram maior incidência de acidente vascular encefálico e de eventos cardiovasculares maiores (MACE) ao final de um ano.¹⁰

Algumas limitações devem ser consideradas, como a discrepância entre os grupos analisados (221 pacientes com

slow flow versus 25 com *no reflow*) e o fato de que não foi utilizada a ressonância nuclear magnética para avaliar a isquemia microvascular, o que seria o padrão-ouro para esse fim. No entanto, essas limitações não devem ofuscar a análise desse trabalho, que nos brinda, por outro lado, com um tempo de seguimento significativo (um ano) e desfechos clínicos importantes.¹⁰

Estamos falando de um tema que suscita ainda uma série de dúvidas. Por exemplo, como prevenir o *no reflow* nesses pacientes? Fármacos como os inibidores da glicoproteína IIb/IIIa podem ser recomendados para pacientes tempo porta-balão elevado, num contexto de SCA com supradesnivelamento do segmento ST. Será que isso vale na SCA sem supra? Dispositivos de prevenção de embolias em pacientes com lesões envolvendo enxertos venosos também tem sido recomendados,¹¹ mas ainda é muito complicado avaliar quais indivíduos podem se beneficiar de qualquer estratégia de prevenção de *slow flow* ou *no reflow*, sobretudo diante de um contexto agudo. Será que existe alguma conduta preventiva realmente eficaz desses fenômenos, que apresentem desfechos clinicamente relevantes? Tratam-se de perguntas ainda sem resposta.

Em edição recente dos *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, o mesmo autor publicou a relação entre um marcador bioquímico (molécula-1 de lesão renal – KIM-1) e concluiu que os níveis séricos dessa e, observem, a frequência cardíaca mais baixa foram associados ao *no reflow* em pacientes com SCA e supradesnivelamento do segmento ST.¹² Em contrapartida, estamos falando de um marcador ainda não disponível na prática clínica. O que temos para identificar os pacientes que irão desenvolver *no reflow/slow flow*, em termos práticos? Apenas a frequência cardíaca não me parece suficiente.

Outro trabalho também publicado no ABC em 2020, mostrou que os pacientes com fluxo coronariano lento (não relacionados a SCA) podem ter presença de realce tardio na ressonância nuclear magnética cardíaca e que nesses pacientes, o NT-proBNP parece estar mais elevado que no grupo controle,¹³ o que, em concordância com o trabalho

Palavras-chave

Síndrome Metabólica, Síndrome Coronariana Aguda, Infarto do Miocárdio, Perfusão do Miocárdio, Frequência Cardíaca, Acidente Vascular Cerebral, Lesão Renal, Prognóstico

Correspondência: Carlos Eduardo Lucena Montenegro •

Universidade de Pernambuco - Miocardiopatias/ Transplante cardíaco - Rua dos Palmares, S/N. CEP: 50100-010, Recife, PE – Brasil
E-mail: ce_montenegro@yahoo.com.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210228>

apresentado aqui, mostra que esse fenômeno não tem nada de inofensivo.

Estamos ainda em um campo de muitas dúvidas nos pacientes que desenvolvem ou possuem algum tipo de

disfunção microvascular, seja ela espontânea ou induzida por procedimento percutâneo. Contudo, o trabalho de Dr. Huyut lança alguma luz sobre esse terreno sombrio, enquanto nos estimula a seguir em busca da perfusão coronariana perfeita.

Referências

1. Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, Ryan KA, Mesley R, Marble SI Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs. *Circulation*. 2000; 101(2): 125-30.
2. Stone GW, Brodie BR, Griffin JJ, Morice MC, Costantini C, St Goar FG. Prospective, multicenter study of the safety and feasibility of primary stenting in acute myocardial infarction: in-hospital and 30-day results of the PAMI stent pilot trial. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 31(1): 23-30.
3. Ito H, Maruyama A, Iwakura K, Takiuchi S, Masuyama T, Hon M, Clinical implications of the no reflow phenomenon: a predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction. *Circulation*. 1996; 93(2): 223-8.
4. Tambe AA, Demany MA, Zimmerman HA, Mascarenhas E. Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries: a new angiographic finding. *Am Heart J*. 1972; 84(1): 66-71.
5. Beltrame JF, Limaye SB, Horowitz JD. The coronary slow flow phenomenon: a new coronary microvascular disorder. *Cardiology*. 2002; 97(4): 197-202.
6. Caldas MA, Tsutsui JM, Kowatsch I, Andrade JL, Nicolau JC, Ramires JF, et al. Value of myocardial contrast echocardiography for predicting left ventricular remodeling and segmental functional recovery after anterior wall acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004; 17(9): 923-32.
7. Wozakowska-Kapton B, Niedziela J, Krzyzak P, Stoc S. Clinical manifestations of slow coronary flow from acute coronary syndrome to serious arrhythmias. *Cardiol J*. 2009; 16(5): 462-8.
8. Saya S, Hennebry TA, Lozano P, Lazzara R, Schechter E. Coronary slow flow phenomenon and risk for sudden cardiac death due to ventricular arrhythmias: a case report and review of literature. *Clin Cardiol*. 2008; 31(8): 352-5.
9. Yilmaz H, Demir I, Uyar Z. Clinical and coronary angiographic characteristics of patients with coronary slow flow. *Acta Cardiol*. 2008; 63(5): 579-84.
10. Huyut MA. Comparison of the Outcomes between Coronary No-Reflow and Slow-Flow Phenomenon in Non-STEMI Patients. *Arq Bras Cardiol*. 2021; 116(5):856-864.
11. Baim DS, Wahr D, George B, Leon M, Greenberg J, Cutlip D, et al. Randomized trial of a distal embolic protection device during percutaneous intervention of saphenous vein aorto-coronary bypass grafts. *Circulation* 2002; 105(11): 1.285-90.
12. Huyut MA, Yamac AH. Desfechos em pacientes com fenômenos de NoReflow Coronário e a relação entre a molécula de uma lesão renal e o fenômeno de No-Reflow coronário. *Arq Bras Cardiol*. 2021; 116(2):238-247.
13. Candemir M, Şahinarslan A, Yazol M, Öner YA, Boyacı B. Determination of Myocardial Scar Tissue in Coronary Slow Flow Phenomenon and The Relationship Between Amount of Scar Tissue and Nt-ProBNP. *Arq Bras Cardiol*. 2020 Mar;114(3):540-551. doi: 10.36660/abc.2018149.



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

Estratégias de Revascularização em Doentes com Infarto Agudo do Miocárdio em Choque Cardiogênico – Resultados do Registo Português de Síndromes Coronárias Agudas

Revascularization Strategies in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock: Results from the Portuguese Registry on Acute Coronary Syndromes

Sofia Alegria,¹ Ana Marques,¹ Ana Catarina Gomes,¹ Ana Rita F. Pereira,¹ Daniel Sebaiti,¹ Gonçalo Morgado,¹ Rita Calé,¹ Cristina Martins,¹ Adriana Belo,² Inês Rangel,¹ Hélder Pereira¹

Hospital Garcia de Orta EPE,¹ Almada - Portugal

Centro Nacional Coleção de Dados em Cardiologia,² Coimbra - Portugal

Em nome dos investigadores do Registo Nacional de Síndromes Coronárias Agudas

Resumo

Fundamento: Em doentes com infarto agudo do miocárdio (IAM), choque cardiogénico (CC) e doença multivaso (DMV) persistem dúvidas sobre a intervenção nas artérias não responsáveis.

Objetivos: 1) caracterizar a amostra de doentes com IAM, CC e DMV incluídos no Registo Nacional Português de Síndromes Coronárias Agudas (RNSCA); 2) comparar os eventos associados a diferentes estratégias de revascularização; e 3) identificar preditores de mortalidade intra-hospitalar nesta amostra.

Métodos: Estudo observacional retrospectivo de doentes com IAM, CC e DMV incluídos no RNSCA entre 2010 e 2018. Compararam-se duas estratégias de revascularização: completa durante o procedimento índice (grupo 1); e completa diferida ou incompleta durante o internamento (grupo 2-3). O endpoint primário foi a ocorrência de reinfarto ou morte intra-hospitalar. A significância estatística foi definida por um valor $p < 0,05$.

Resultados: Identificaram-se 127 doentes com IAM, CC e DMV (18,1% no grupo 1 e 81,9% no grupo 2-3), com idade média de 70 ± 12 anos e 92,9% com IAM com supradesnivelamento do segmento ST. O endpoint primário ocorreu em 47,8% dos doentes do grupo 1 e em 37,5% do grupo 2-3 ($p = 0,359$). As taxas de mortalidade intra-hospitalar, reinfarto, acidente vascular cerebral e hemorragia *major* foram também semelhantes nos dois grupos. Os preditores de mortalidade intra-hospitalar nesta amostra foram a presença na admissão de disfunção ventricular esquerda (OR 16,8), bloqueio completo de ramo direito (OR 7,6) e anemia (OR 5,2), ($p \leq 0,02$).

Conclusões: Entre os doentes com IAM, CC e DMV, incluídos no RNSCA, não se verificou diferença significativa entre revascularização completa no evento índice e completa diferida ou incompleta durante o internamento, relativamente à ocorrência de morte intra-hospitalar ou reinfarto. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(5):867-876)

Palavras-chave: Infarto do Miocárdio; Choque Cardiogénico; Revascularização Miocárdica; Síndrome Coronária Aguda; Disfunção Ventricular Esquerda; Mortalidade; Biomarcadores; Hemorragia Intracraniana.

Abstract

Background: In patients with acute myocardial infarction (MI), cardiogenic shock (CS), and multivessel disease (MVD) questions remain unanswered when it comes to intervention on non-culprit arteries.

Objective: This article aims to 1) characterize patients with MI, CS and MVD included in the Portuguese Registry on Acute Coronary Syndromes (ProACS); 2) compare different revascularization strategies in the sample; 3) identify predictors of in-hospital mortality among these patients.

Methods: Observational retrospective study of patients with MI, CS and MVD included in the ProACS between 2010 and 2018. Two revascularization strategies were compared: complete during the index procedure (group 1); and complete or incomplete during the index hospitalization (groups 2-3). The primary endpoint was a composite of in-hospital death or MI. Statistical significance was defined by a p -value < 0.05 .

Correspondência: Sofia Alegria •

Avenida Torrado da Silva 2805-267, Almada - Portugal

Email: asofia.alegria@gmail.com

Artigo recebido em 25/10/2019, revisado em 11/03/2020, aceito em 15/04/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190739>

Results: We identified 127 patients with MI, CS, and MVD (18.1% in group 1, and 81.9% in groups 2-3), with a mean age of 70.12 years, and 92.9% of the sample being diagnosed with ST-segment elevation MI (STEMI). The primary endpoint occurred in 47.8% of the patients in group 1 and 37.5% in group 2-3 ($p = 0.359$). The rates of in-hospital death, recurrent MI, stroke, and major bleeding were also similar. The predictors of in-hospital death in this sample were the presence of left ventricle systolic dysfunction on admission (OR 16.8), right bundle branch block (OR 7.6), and anemia (OR 5.2) ($p \leq 0.02$ for both).

Conclusions: Among patients with MI, CS, and MVD included in the ProACS, there was no significant difference between complete and incomplete revascularization during the index hospitalization regarding the occurrence of in-hospital death or MI. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(5):867-876)

Keywords: Myocardial Infarction; Shock, Cardiogenic; Myocardial Revascularization; Acute Coronary Syndrome; Ventricular Dysfunction, Left; Mortality; Biomarkers; Intracranial Hemorrhage.

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

Introdução

Nos doentes que se apresentam com infarto agudo do miocárdio (IAM) em choque cardiogênico (CC), a revascularização da artéria responsável associa-se a uma melhoria do prognóstico.¹ No entanto uma proporção significativa destes doentes apresenta doença multivascular (DMV)² o que levanta a questão sobre a indicação e *timing* para revascularização das artérias não responsáveis.

As recomendações da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) sobre abordagem do IAM com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST) publicadas em 2017 defendiam a revascularização imediata das artérias não responsáveis nos doentes em CC (recomendação classe IIa, nível de evidência C).³

No entanto, os resultados do ensaio clínico Culprit-Shock, publicado no mesmo ano, desafiaram esta recomendação.⁴ Este estudo incluiu 706 doentes com IAM, CC e DMV, aleatorizados para duas estratégias de revascularização percutânea: angioplastia da artéria responsável, com a opção de revascularização diferida dos restantes vasos durante o internamento, ou angioplastia multivascular imediata. Os resultados demonstraram que o *endpoint* combinado de morte ou lesão renal grave com necessidade de técnica de substituição renal foi significativamente mais baixo nos doentes submetidos inicialmente apenas a angioplastia da artéria responsável.⁴

Estes dados foram fundamentais na alteração das recomendações mais recentes. Assim, as recomendações da ESC sobre revascularização miocárdica publicadas em 2018 atribuem uma recomendação classe III a esta estratégia.⁵

Desta forma, os objetivos deste trabalho foram: 1) caracterizar a amostra de doentes com IAM, CC e DMV incluídos no Registo Nacional Português de Síndromes Coronárias Agudas (RNSCA); 2) comparar os eventos associados a diferentes estratégias de revascularização; e 3) identificar preditores de mortalidade intra-hospitalar nesta amostra.

Métodos

Estudo observacional com análise retrospectiva de doentes admitidos com IAM, apresentação em CC (classe Killip-Kimball IV) e DMV, incluídos no RNSCA entre Outubro de 2010 e Janeiro de 2018.

Foram comparadas três estratégias de revascularização: revascularização completa durante o evento índice – grupo 1; revascularização completa diferida durante o internamento – grupo 2; e revascularização incompleta durante o internamento – grupo 3.

Para a definição de lesão coronária significativa foram utilizados critérios angiográficos, considerando-se como significativa uma lesão com estenose igual ou superior a 50%. Considerou-se revascularização completa quando todas as lesões coronárias significativas foram revascularizadas.

Definição de IAM

O IAM foi definido de acordo com o documento de definição de variáveis do Registo Nacional de Síndromes Coronárias Agudas.⁶

O IAM com Supradesnivelamento do segmento ST foi definido pela presença de supradesnivelamento persistente (> 30 minutos) do segmento ST > 1 mm (0,1mV) em duas ou mais derivações contíguas ou bloqueio completo de ramo esquerdo (BCRE) de novo, em contexto clínico sugestivo de isquemia miocárdica.

O IAM sem Supradesnivelamento do segmento ST foi definido pela ausência de supradesnivelamento persistente (< 30 minutos) do segmento ST associada a elevação de biomarcadores de necrose miocárdica (troponina ou CK-MB) em contexto clínico sugestivo de isquemia miocárdica.

Definição dos endpoints

Definiu-se como *endpoint* primário combinado a ocorrência de reinfarto ou morte intra-hospitalar. Os *endpoints* foram definidos de acordo com o documento de definição de variáveis do Registo Nacional de Síndromes Coronárias Agudas.⁶ Reinfarto foi definido pela recorrência de dor torácica sugestiva de isquemia, após resolução do episódio de dor da admissão, com duração superior a 20 minutos, acompanhada de alterações eletrocardiográficas e de nova elevação dos biomarcadores de necrose miocárdica em relação ao valor prévio (elevação de CK-MB duas vezes o valor de referência ou $> 50\%$ do valor prévio; ou elevação $> 20\%$ do valor da Troponina I/T em relação ao valor prévio).

Acidente vascular cerebral (AVC) isquémico foi definido pela instalação de novo de défices neurológicos focais sem evidência de hemorragia na tomografia computadorizada (TC) cerebral durante o internamento hospitalar, e o AVC

Artigo Original

hemorrágico pela instalação durante o internamento hospitalar de défices neurológicos focais de novo com evidência de hemorragia na TC cerebral. A definição de complicação mecânica de IAM incluiu ruptura de parede livre, ruptura do septo interventricular e insuficiência mitral aguda grave, por envolvimento dos músculos papilares.

Hemorragia *major* durante o internamento hospitalar foi definida de acordo com a classificação GUSTO (hemorragia intracraniana ou hemorragia com compromisso hemodinâmico requerendo intervenção).⁷

Análise Estatística

A caracterização das variáveis contínuas foi feita recorrendo a média amostral e desvio-padrão, ou mediana e intervalo interquartil, conforme a presença ou não de normalidade na distribuição dos dados. A comparação das médias foi realizada recorrendo ao teste t-Student não pareado ou ao teste não paramétrico Mann-Whitney. A normalidade foi testada com o teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis categóricas foram caracterizadas por meio de percentagens e as associações entre grupos foram analisadas pelo teste de χ^2 ou pelo teste de Fisher, conforme apropriado. Foi ajustado um modelo de regressão logística multivariada para identificação dos preditores independentes de mortalidade intra-hospitalar, com ajuste para variáveis demográficas, diagnóstico, localização do IAMCSST, fatores de risco, antecedentes, frequência cardíaca, pressão arterial, ritmo, morfologia dos complexos QRS, artérias coronárias com lesão, função ventricular esquerda, dados laboratoriais e medicação prévia e intra-hospitalar.

Para a análise estatística foi utilizado o software SPSS 19.0.0.2. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Caracterização da Amostra

Entre os 17.834 doentes incluídos no RNSCA entre Outubro de 2010 e Janeiro de 2018, identificaram-se 222 doentes com IAM e CC na admissão, submetidos a angioplastia (1,2%) (Figura 1). Destes, 57,2% ($n=127$) apresentavam DMV tendo sido incluídos na análise (18,1% no grupo 1, $n=23$; 3,1% no grupo 2, $n=4$; 78,7% no grupo 3, $n=100$).

A caracterização da amostra encontra-se detalhada nas tabelas 1-4. Os doentes apresentavam uma idade média de 70 12 anos e predomínio do sexo masculino (68,5%, $n = 87$). Cerca de três quartos (72,5%) apresentavam história de hipertensão arterial, 33,1% de diabetes mellitus, 57,5% de dislipidemia, 23,0% de tabagismo, 14,5% de IAM e 8,2% de doença renal crónica; 4,2% apresentavam história familiar de doença coronária prematura.

Cerca de um terço dos doentes (36,3%, $n = 45$) foram admitidos em centros sem Cardiologia de Intervenção e 28,6% ($n = 30$) recorreram ao serviço de urgência por meios próprios. A maioria apresentou diagnóstico de IAM com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST) (92,9%), 6,3% IAM sem supradesnivelamento do segmento ST (IAMSSST) e 0,8% IAM de origem indeterminada. A artéria

responsável foi o tronco comum em 17,2%, a descendente anterior em 25,9%, a circunflexa em 10,3% e a coronária direita em 35,3% dos casos. Utilizou-se balão intra-aórtico em 18,9% dos doentes ($n = 24$) e em nenhum doente foi implantado um dispositivo de assistência ventricular, enquanto 37,0% necessitaram de ventilação mecânica invasiva ($n = 47$). O *endpoint* primário ocorreu em 39,4% dos doentes ($n = 50$) e a taxa de mortalidade intra-hospitalar foi de 37,8% ($n = 48$).

Comparação entre Estratégias de Revascularização

Considerando o pequeno número de doentes no grupo 2, a comparação das estratégias de revascularização foi realizada entre os grupos 1 e o grupo 2-3 (revascularização completa no procedimento índice vs. completa diferida ou incompleta durante o internamento), correspondendo a 18,1% dos doentes no grupo 1 ($n=23$) e 81,9% no grupo 2-3 ($n=104$).

Na comparação entre grupos constatou-se que os doentes do grupo 1 eram mais novos (63 ± 10 vs. 72 ± 12 anos, $p < 0,001$) e apresentavam maior prevalência de hábitos tabágicos (45,5 vs. 18,0%, $p=0,006$); na admissão tinham maior prevalência de ritmo sinusal (95,7 vs. 76,0%, $p=0,043$), valores de hemoglobina (Hb) mais altos ($14,2 \pm 1,9$ gr/dl vs. $13,1 \pm 1,9$ gr/dl, $p=0,033$) e apresentavam um valor de péptido natriurético cerebral (*brain natriuretic peptide* – BNP) mais baixo (mediana 88; intervalo interquartil (IIQ) 34-535 vs. 455,5; IIQ 176,5-1234,5 pg/ml), $p=0,040$ (Tabelas 1 e 2). O infarto anterior foi mais prevalentes no grupo 1 (72,7% vs. 45,8%, $p= 0,023$) e o infarto inferior no grupo 3 (13,6% vs. 52,1%, $p=0,001$) (Tabela 2). Relativamente à anatomia coronária constatou-se ainda que os doentes do grupo 1 apresentavam todos doença de dois vasos, pelo que a prevalência de doença de três vasos foi superior no grupo 2-3 (0,0% vs. 48,9%, $p < 0,001$). Por outro lado, o tronco comum foi mais frequente como artéria responsável no grupo 1 (40,0 vs. 12,5%; $p = 0,007$), enquanto a coronária direita foi mais frequente no grupo 3 (5,0 vs. 41,7%; $p = 0,002$) (Tabela 3). De referir ainda que não houve diferenças entre o valor de creatinina (Cr) máxima durante o internamento nos dois grupos (Tabela 2).

O *endpoint* primário ocorreu em 47,8% ($n = 11$) dos doentes do grupo 1 e em 37,5% ($n = 39$) do grupo 2-3 ($p = 0,359$). As taxas de mortalidade intra-hospitalar, reinfarto, AVC e hemorragia *major* (definida de acordo com os critérios GUSTO) também foram semelhantes entre os dois grupos, embora tenha havido maior incidência de bloqueio auriculoventricular de 2º grau Mobitz II ou de 3º grau no grupo 2-3 (8,7 vs. 31,7%; $p = 0,025$) (Tabela 4 e Figura 2).

Preditores de Mortalidade Intra-Hospitalar

Na análise de regressão logística multivariada os preditores independentes de mortalidade intra-hospitalar foram a presença de disfunção ventricular esquerda (fração de ejeção inferior a 40%) (OR 16,79; IC 95% 5,03-56,02; $p = 0,001$), a presença de bloqueio completo de ramo direito (BCRD) (OR 7,60; IC 95% 2,22-25,97; $p = 0,001$) e hemoglobina inferior a 12 g/dl na admissão (OR 5,18; IC 95% 1,82-14,76; $p = 0,002$) (Tabela 5).

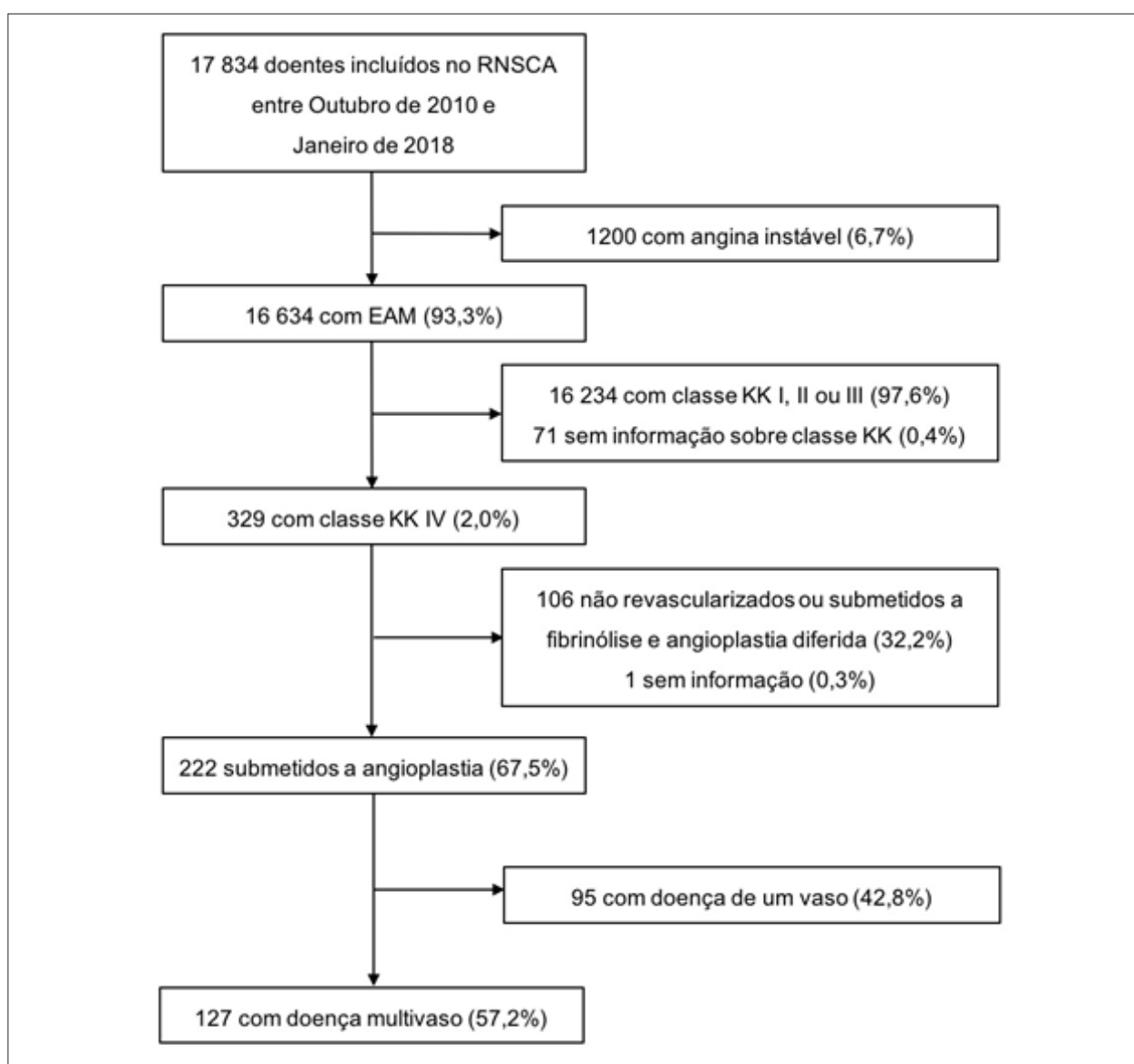


Figura 1 – Fluxograma de inclusão de doentes na análise. IAM: infarto agudo do miocárdio; KK: Killip-Kimball; RNSCA: Registo Nacional de Síndromes Coronárias Agudas.

Discussão

A DMV é frequente nos doentes com IAM e está relacionada com pior prognóstico, incluindo aumento de mortalidade.⁸ Este estudo, que incluiu uma amostra de doentes com IAM, CC na admissão e DMV, incluídos no RNSCA, mostra que, ao contrário do que defendiam as recomendações anteriores, a prática mais frequente era a realização de revascularização apenas da artéria responsável no procedimento índice.

Por outro lado, os resultados sugerem que a realização de revascularização completa no procedimento índice em comparação com revascularização diferida no mesmo internamento ou incompleta durante o internamento, não apresentou diferenças significativas relativamente ao *endpoint* combinado de reinfarcto ou morte intra-hospitalar, pelo que esta estratégia parece ser segura.

Na comparação entre grupos constatou-se que os doentes submetidos a revascularização completa eram mais novos, na admissão estavam mais frequentemente em ritmo sinusal, apresentavam valores de Hg mais altos e um valor de BNP mais baixo, ou seja, eram doentes mais jovens, menos frágeis e provavelmente apresentavam quadros menos graves e, consequentemente, com menor risco para revascularização completa, nomeadamente em relação à ocorrência de nefropatia de contraste.

Nos doentes com IAM e DMV a angioplastia da lesão responsável é de facto o *standard of care*, mas a abordagem das restantes lesões tem sido um tema bastante controverso. Os resultados dos últimos ensaios clínicos aleatorizados, incluindo o PRAMI (*Preventative angioplasty in acute myocardial*

Tabela 1 – Características basais da amostra

	Amostra (n=127)	Grupo 1 (n=23)	Grupo 2-3 (n=104)	Valor p*
Idade (anos) – média ± DP	70 ± 12	63 ± 10	72 ± 12	< 0,001
Sexo masculino (%)	68,5	78,3	66,3	0,266
IMC (Kg/m ²)	26,9 ± 4,2	28,2 ± 4,8	26,5 ± 4,0	0,081
Fumador (%)	23,0	45,5	18,0	0,006
HTA (%)	72,5	66,7	73,7	0,510
Diabetes mellitus (%)	33,1	27,3	34,3	0,504
Dislipidemia (%)	57,5	66,7	55,4	0,347
História familiar de doença coronária prematura (%)	4,2	10,5	2,6	0,174
IAM prévio (%)	14,5	13,6	14,7	1,000
ICP prévia (%)	10,3	13,0	9,7	0,704
Cirurgia de revascularização miocárdica prévia (%)	1,6	0,0	1,9	1,000
AIT/AVC prévio (%)	15,1	4,3	17,5	0,194
Doença vascular periférica (%)	5,7	4,3	6,0	1,000
DRC (%)	8,2	13,0	7,1	0,397

* Comparação entre revascularização completa e revascularização incompleta. AIT: acidente isquêmico transitório; AVC: acidente vascular cerebral; DP: desvio padrão; DRC: doença renal crônica; IAM: infarto agudo do miocárdio; HTA: hipertensão arterial; ICP: intervenção coronária percutânea; IMC: índice de massa corporal.

infarction),⁹ o CvLPRIT (Complete versus lesion-only primary PCI trial),¹⁰ o DANAMI-3 PRIMULTI (The third danish study of optimal acute treatment of patients with ST-segment elevation myocardial infarction: primary PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction and multivessel disease)¹¹ e o COMPARE-ACUTE (Comparison between FFR guided revascularization versus conventional strategy in acute STEMI patients with MVD) trial,¹² sugerem que a revascularização completa destes doentes poderá ser benéfica, contribuindo, por exemplo, para a recuperação da função ventricular e do estado hemodinâmico.³ Na realidade, o argumento para a revascularização completa baseia-se no potencial de melhorar a perfusão e função miocárdica global, embora a sua realização no evento índice coloque outros problemas adicionais, nomeadamente a indução de mais isquemia, sobrecarga de volume e agravamento da função renal associada ao aumento da dose de contraste utilizada.⁸ Salienta-se que em todos os estudos ocorreu redução do *endpoint* primário no grupo de revascularização completa, à custa sobretudo da redução da necessidade de revascularização adicional e da ocorrência de IAM não fatal, mas sem redução significativa da mortalidade.

Relativamente ao melhor *timing* de revascularização das artérias não responsáveis (imediate vs. diferida) não existe ainda evidência suficiente, sendo que nos ensaios foram utilizadas diferentes estratégias: revascularização das artérias não responsáveis no procedimento índice (PRAMI and Compare-Acute),^{9,12} revascularização diferida durante o internamento (DANAMI-3-PRIMULTI),¹¹ ou em qualquer altura antes da alta (imediate ou diferida) (CvLPRIT).¹⁰

Neste contexto, em 2017, as recomendações de IAMCSST do ESC atualizaram as indicações sobre a estratégia de revascularização nos doentes com DMV, atribuindo uma recomendação classe II, nível de evidência A, à revascularização completa por rotina antes da alta hospitalar.³

No entanto, os doentes em CC não foram incluídos nestes últimos ensaios. Já o ensaio CULPRIT-SHOCK⁴ (Culprit lesion only PCI versus multivessel PCI in cardiogenic shock) demonstrou que, em doentes com IAM e CC, o tratamento por rotina das lesões não responsáveis durante a angioplastia primária se associou a um aumento do *endpoint* combinado de mortalidade e lesão renal aguda grave com necessidade de técnica de substituição renal. Com base nestes resultados, as últimas recomendações do ESC sobre revascularização miocárdica, publicadas em 2018, consideram que a revascularização das artérias não responsáveis durante a angioplastia primária nestes doentes não deve ser realizada, sendo uma recomendação de classe III.⁵

Tendo em conta a evidência mais recente é também da maior relevância avaliar os dados da vida real. No presente estudo, os doentes submetidos a revascularização completa no evento índice apresentaram maior taxa de mortalidade intra-hospitalar e do *endpoint* combinado de morte intra-hospitalar ou reinarto, embora esta diferença não tenha atingido significado estatístico (43,5 vs. 36,5%, p=0,535; 47,8 vs. 37,5%, p=0,359, respetivamente). A ocorrência de reinarto, AVC ou hemorragia *major* foram semelhantes entre os dois grupos. Comparativamente, o ensaio Culprit-Shock

Tabela 2 – Características dos doentes na admissão/internamento hospitalar

	Amostra (n=127)	Grupo 1 (n=23)	Grupo 2-3 (n=104)	Valor p*
Transporte pela VMER (%)	32,4	52,9	28,4	0,048
Transporte por ambulância sem médico (%)	25,7	11,8	28,4	0,227
Transporte por meios próprios (%)	28,6	17,6	30,7	0,384
Transporte por outros meios (%)	13,3	17,7	12,5	0,462
Admissão em hospital sem laboratório de Hemodinâmica (%)	36,3	30,4	37,6	0,518
Tempo sintomas-admissão (minutos) – mediana (IIQ)	152 (82-270)	130 (90-223)	154 (79-271)	0,387
IAMCSST (%)	92,9	95,7	92,3	1,000
IAMSST (%)	6,3	4,3	6,7	1,000
IAM indeterminado (%)	0,8	0,0	1,0	1,000
IAM de localização anterior (%)	50,8	72,7	45,8	0,023
IAM de localização inferior (%)	44,9	13,6	52,1	0,001
FC (bpm) – média ± DP	82 ± 33	93 ± 36	80 ± 32	0,162
PAS (mmHg) – média ± DP	93 ± 27	90 ± 27	94 ± 27	0,446
Fibrilhação auricular (%)	10,2	4,3	11,5	0,460
Creatinina (mg/dl) – mediana (IIQ)	1,2 (0,9-1,7)	1,5 (0,8-2,0)	1,2 (1,0-1,7)	0,835
Creatinina máxima (mg/dl) – mediana (IIQ)	1,6 (1,1-2,6)	1,6 (1,2-2,8)	1,6 (1,1-2,6)	0,731
Hemoglobina (g/dl) – média ± DP	13,3 ± 1,9	14,2 ± 1,8	13,1 ± 1,9	0,033
BNP (pg/mL) – mediana (IIQ)	388 (100-779)	88 (34-535)	456 (177-1235)	0,040
Função VE <40% (%)	61,0	77,8	57,3	0,107

* Comparação entre revascularização completa e revascularização incompleta. BNP: péptido natriurético cerebral (brain natriuretic peptide); IAM: infarto agudo do miocárdio; IAMCSST: infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST; IAMSST: infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST; FC: frequência cardíaca; IIQ: intervalo interquartil; PAS: pressão arterial sistólica; VE: ventrículo esquerdo; VMER: viatura médica de emergência e reanimação.

demonstrou superioridade com a revascularização apenas da artéria responsável (com a possibilidade de revascularização completa diferida) com redução do *endpoint* combinado de mortalidade a 30 dias ou lesão renal aguda grave com necessidade de técnica de substituição renal (43,3 vs. 51,6%; HR 0,84, IC 95% 0,72–0,98; $p = 0,03$) e da mortalidade a 30 dias.⁴ No RNSCA não existe informação sobre necessidade de técnica de substituição renal pelo que não foi possível analisar este evento, embora se tenha constatado que o valor de creatinina máxima durante o internamento não foi diferente na comparação dos grupos em estudo.

Existem ainda outros aspetos que carecem de melhor esclarecimento, nomeadamente no que diz respeito à identificação das lesões não responsáveis que beneficiam de revascularização (angiografia, avaliação funcional ou imagiologia intracoronária) e ao melhor *timing* da realização do procedimento diferido. Na realidade, nos principais ensaios aleatorizados a decisão de angioplastia dos vasos não responsáveis foi guiada de diferentes formas, nomeadamente por angiografia com decisão de intervir em lesões com estenose

superior a 50% (PRAMI).⁹ ou superior a 70% (CvLPRIT),¹⁰ ou ainda por avaliação funcional guiada por *fractional flow reserve* (FFR) (DANAMI-3–PRIMULTI e Compare-Acute).^{11,12}

Neste trabalho, o facto da amostra de doentes que realizou revascularização completa diferida durante o internamento ser pequena condicionou a comparação das estratégias, não sendo possível avaliar a presença de diferenças entre a revascularização completa no evento índice *versus* revascularização completa diferida. No ensaio Culprit-Shock efetivamente houve possibilidade de revascularização completa durante a angioplastia primária *versus* revascularização apenas da artéria responsável com a possibilidade de revascularização diferida das restantes artérias. Salienta-se, no entanto, que neste último grupo apenas foi realizada revascularização diferida durante o internamento em aproximadamente 18% dos doentes.⁴ De forma semelhante, diversas meta-análises incluindo estudos aleatorizados e não aleatorizados com doentes com IAMCSST com ou sem CC também demonstraram mortalidade semelhante ou superior com revascularização completa num

Tabela 3 – Terapêutica / procedimentos intra-hospitalares

	Amostra (n=127)	Grupo 1 (n=23)	Grupo 2-3 (n=104)	valor p*
Aspirina (%)	96,1	91,3	97,1	0,222
Clopidogrel (%)	84,1	73,9	86,4	0,202
Ticagrelor (%)	16,8	23,5	15,4	0,476
Inibidores GP IIb-IIIa	37,6	52,2	34,3	0,110
Heparina não fraccionada (%)	66,7	65,2	67,0	0,870
Heparina de baixo peso molecular (%)	45,7	34,8	48,1	0,247
Bivalirudina (%)	0,8	0,0	1,0	1,000
Beta-bloqueante (%)	36,5	43,5	35,0	0,334
IECA (%)	46,5	34,8	49,0	0,215
ARA (%)	0,8	0,0	1,0	1,000
Antagonista da aldosterona (%)	21,3	30,4	19,2	0,263
Estatina (%)	74,0	73,9	74,0	0,990
Acesso vascular femoral (%)	66,4	60,9	67,6	0,534
Doença de 2 vasos (%)	58,7	100,0	51,1	< 0,001
Doença de 3 vasos (%)	41,3	0,0	48,9	< 0,001
Artéria responsável				
Tronco comum (%)	17,2	40,0	12,5	0,007
Descendente anterior (%)	25,9	40,0	22,9	0,112
Circunflexa (%)	10,3	5,0	11,5	0,688
Coronária direita (%)	35,3	5,0	41,7	0,002
Dispositivos de trombectomia (%)	39,3	36,4	40,0	0,752
Cateter de Swan-Ganz (%)	4,7	8,7	3,8	0,297
Balão intra-aórtico (%)	18,9	21,7	18,3	0,769
VMI (%)	37,0	43,5	35,6	0,478
VNI (%)	18,9	26,1	17,3	0,379
PM provisório (%)	21,3	8,7	24,0	0,158

* Comparação entre revascularização completa e revascularização incompleta. ARA: antagonista dos receptores da angiotensina; GP IIb-IIIa: glicoproteína IIb-IIIa; IECA: inibidores da enzima de conversão da angiotensina; N/D: não disponível; PM: pacemaker; VMI: ventilação mecânica invasiva; VNI: ventilação não invasiva.

único procedimento *versus* apenas da artéria responsável, mas redução da mortalidade a curto e longo prazo com revascularização completa diferida em comparação com as restantes estratégias.¹³⁻¹⁵

Os preditores de mortalidade intra-hospitalar nesta amostra, para além da disfunção ventricular esquerda que tem sido já extensamente descrita na literatura,^{5,16,17} foram a presença de BCRD e de anemia na admissão, em concordância com outros trabalhos já publicados. Em relação ao BCRD a sua prevalência no contexto de SCA é de cerca de 6 a 10% e tem sido associada ao aumento da mortalidade intra-hospitalar, sobretudo nos doentes com IAMCSST e com BCRD de novo. Esta associação será provavelmente justificada

pela facto de a irrigação do ramo direito do feixe de His ser feita principalmente por ramos da artéria descendente anterior.¹⁸⁻²⁰ Neste contexto, as últimas recomendações do ESC de IAMCSST sugerem que a estratégia de angioplastia primária deve ser considerada na presença de BCRD e isquemia persistente.⁴ Relativamente à anemia, estudos prévios têm demonstrado que a sua presença se associa a pior prognóstico nos doentes com IAM, nomeadamente nos doentes em CC, verificando-se maior ocorrência de hemorragia *major* e mortalidade a curto e longo prazo.^{21,22}

Outro aspeto particularmente interessante na análise deste registo, e que nos deve fazer refletir, é a elevada percentagem de doentes (cerca de um terço) que recorre ao hospital por

Tabela 4 – Eventos adversos durante o internamento

	Amostra (n=127)	Grupo 1 (n=23)	Grupo 2-3 (n=104)	valor p*
Reinfarto (%)	1,6	4,3	1,0	0,331
Complicação mecânica (%)	4,7	0,0	5,8	0,591
Bloqueio AV (%)	27,6	8,7	31,7	0,025
TV mantida (%)	9,4	8,7	9,6	1,000
Paragem cardiorrespiratória (%)	24,4	17,4	26,0	0,387
AVC (%)	0,8	0,0	1,0	1,000
Hemorragia major (%)	5,5	4,3	5,8	1,000
Morte intra-hospitalar (%)	37,8	43,5	36,5	0,535
Reinfarto ou morte intra-hospitalar (%)	39,4	47,8	37,5	0,359

* Comparação entre revascularização completa e revascularização incompleta. AV: auriculoventricular; AVC: acidente vascular cerebral; TV: taquicardia ventricular.

meios próprios o que poderá ter um impacto no tempo até revascularização condicionando o prognóstico. Estes dados reforçam a ideia que é fundamental otimizar a via verde coronária, atuando sobretudo no tempo entre os sintomas e o primeiro contacto médico de forma a obter redução na mortalidade em geral e particularmente nestes doentes mais graves que apresentam elevada mortalidade. Outro ponto que importa ressaltar é que apesar dos avanços na terapêutica de revascularização se terem associado a melhorias na sobrevida nestes doentes, ainda persistem disparidades regionais e a mortalidade intra-hospitalar mantém-se elevada (37,8%), embora em concordância com a literatura publicada (27-51%).²³

Limitações

As principais limitações deste estudo estão relacionadas com o facto de se tratar de um estudo observacional, incluindo o viés de seleção nas estratégias utilizadas e os fatores de confundimento não quantificados relacionados com os *outcomes*. Este aspeto poderá ser particularmente relevante nos doentes incluídos no grupo de revascularização incompleta, não se podendo excluir que alguns destes doentes tenham falecido antes de ter sido realizada nova intervenção, em detrimento de a estratégia ter sido selecionada com base em critérios clínicos. Outra questão relevante é a ausência de um critério uniforme para a tomada de decisão sobre revascularização das artérias não responsáveis, nomeadamente uma percentagem de estenose na angiografia ou a necessidade de avaliação funcional ou imagiológica intracoronária, no entanto esta prática reflete o que se verifica na vida real. Finalmente, este estudo avalia a estratégia de revascularização completa no procedimento índice *versus* revascularização completa diferida ou incompleta, mas não apresentava um número suficiente de doentes no grupo submetido a revascularização completa diferida, que nos permita avaliar o melhor *timing* de revascularização das lesões não responsáveis.

Conclusões

Nesta amostra de doentes com IAM, CC na admissão e DMV, incluídos no RNSCA, a realização de revascularização completa no procedimento índice em comparação com revascularização completa diferida no mesmo internamento ou incompleta durante o internamento não apresentou diferença significativa relativamente ao *endpoint* combinado de reinfarto ou morte intra-hospitalar.

Aprovação Ética e Consentimento Informado

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

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Alegria S, Calé R, Rangel I; Obtenção de dados: Alegria S, Marques A, Gomes AC, Pereira ARF, Sebaiti D, Morgado G, Calé R, Martins C, Rangel I; Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Alegria S; Análise estatística: Belo A; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Alegria S, Martins C, Rangel I, Pereira H.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação académica

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

Artigo Original

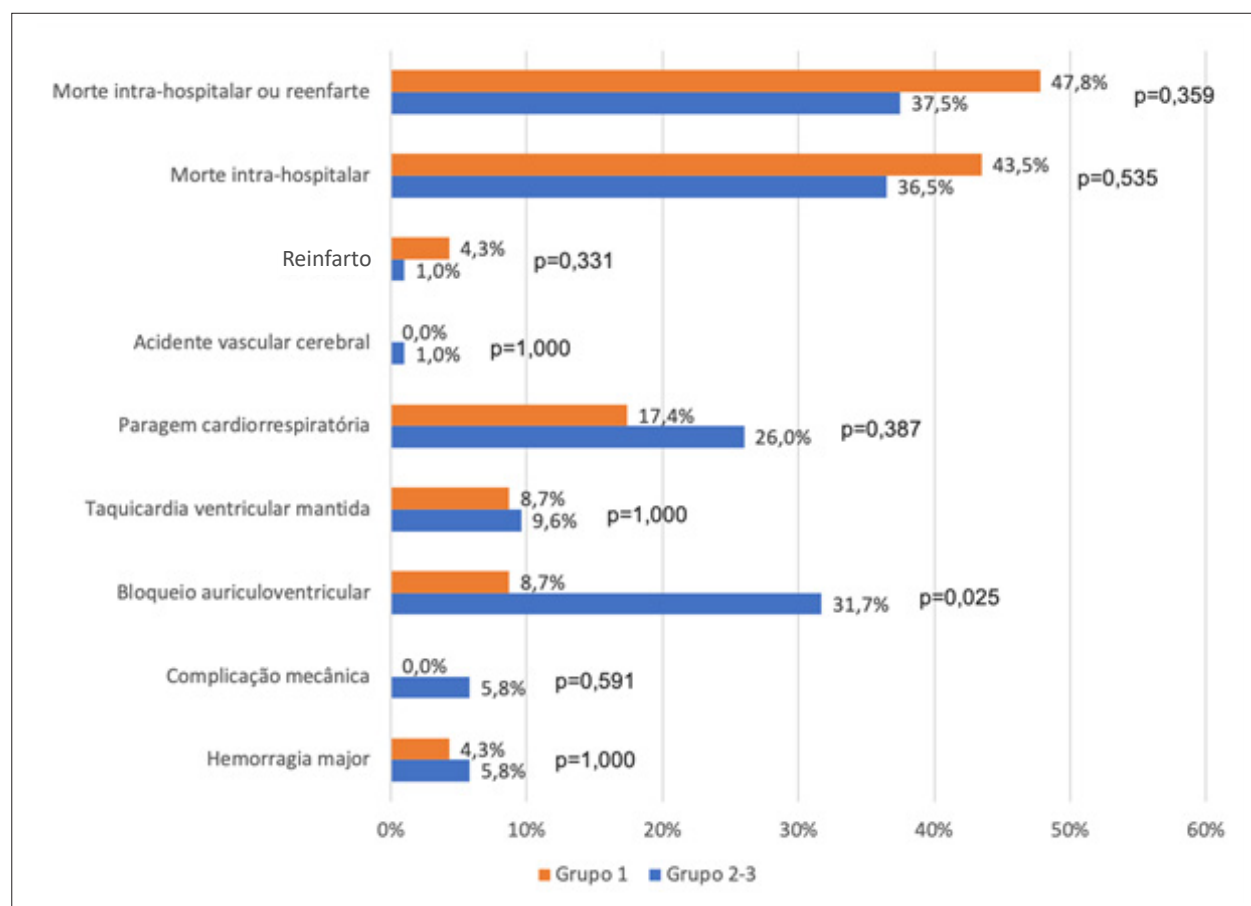


Figura 2 – Fluxograma de inclusão de doentes na análise. IAM: infarto agudo do miocárdio; KK: Killip-Kimball; RNSCA: Registo Nacional de Síndromes Coronárias Agudas.

Tabela 5 – Preditores independentes de mortalidade intra-hospitalar na amostra total na admissão

Preditores	Beta	OR	IC 95%	p-valor
Função VE < 40%	2,821	16,79	5,03-56,02	0,001
BCRD	2,028	7,60	2,22-25,97	0,001
Hb < 12 gr/dl	1,645	5,18	1,82-14,76	0,002

BCRD: bloqueio completo de ramo direito; Hb-hemoglobina; OR: odds ratio; VE: ventrículo esquerdo.

Referências

- Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: SHOCK Investigators: Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med*. 1999;341:625–34.
- Dziewierz A, Siudak Z, Rakowski T, Zasada W, Dubiel JS, Dudek D. Impact of multivessel coronary artery disease and noninfarct-related artery revascularization on outcome of patients with ST-elevation myocardial infarction transferred for primary percutaneous coronary intervention (from the EUROTRANSFER Registry). *Am J Cardiol*. 2010;106(3):342–7.
- Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018 Jan 7;39(2):119–77.
- Thiele H, Akin I, Sandri M, Fuernau G., Waha S., Saraei RM, et al. PCI strategies in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 2017; 377:2419–32.
- Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsoon A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart Journal*. 2019; 40(2):87–165.

6. Portuguese Registry on Acute Coronary Syndromes (ProACS).[Cited in 2020 Dec12] Available at: <http://www.clinicaltrials.gov/identifier/NCT01642329>.
7. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329(10):673-82.
8. Park DW, Clare RM, Schulte PJ, Pieper KS, Shaw LK, Califf RM, et al. Extent, location, and clinical significance of non-infarct-related coronary artery disease among patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2014;312:2019-27.
9. Wald DS, Morris JK, Wald NJ, Chase AJ, Edwards RJ, Hughes LO, et al., PRAMI Investigators. Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013;369(12):1115-23.
10. Gershlick AH, Khan JN, Kelly DJ, Greenwood JP, Sasikaran T, Curzen N, et al. Randomized trial of complete versus lesion-only revascularization in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for STEMI and multivessel disease: the CvLPRIT trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(10):963-72.
11. Engstrom T, Kelbaek H, Helqvist S, Hofsten DE, Klovgaard L, Holmvang L, et al. DANAMI-PRIMULTI Investigators. Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3-PRIMULTI): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386(9994):665-71.
12. Smits PC, Abdel-Wahab M, Neumann FJ, Boxma-de Klerk BM, Lunde K, Schotborgh CE, et al., Compare-Acute Investigators. Fractional flow reserve-guided multivessel angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2017;376(13):1234-44.
13. Waha S, Jobs A, Eitel I, Poss J, Stiermaier T, Meyer-Saraei R, et al. Multivessel versus culprit lesion only percutaneous coronary intervention in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2018; Feb 7(1):28-37.
14. Vlaar PJ, Mahmoud KD, Holmes DR Jr, van Valkenhoef G, Hillege HL, van der Horst IC, et al. Culprit vessel only versus multivessel and staged percutaneous coronary intervention for multivessel disease in patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction: a pairwise and network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:692-703.
15. Tarantini G, D'Amico G, Brener SJ, Tellaroli P, Basile M, Schiavo A, et al. Survival after varying revascularization strategies in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel coronary artery disease: a pairwise and network meta-analysis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9:1765-76.
16. Ng VG, Lansky AJ, Meller S, Witenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, et al. The prognostic importance of left ventricle dysfunction in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: the Horizons AML trial. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2014; 3:67-77.
17. Sutton NR, Li S, Thomas L, Wang TY, de Lemos JA, Enriquez JR, et al. The association of left ventricle ejection fraction with clinical outcomes after myocardial infarction: findings from the Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network (ACTION) Registry-Get with the Guidelines (GWTG) Medicare linked database. *Am Heart J*. 2016; 178:65-73.
18. Wang J, Luo H, Kong C, Dong S, Li J, Yu H, et al. Prognostic value of new-onset right bundle-branch block in acute myocardial infarction patients: a systematic review and meta-analysis. *Peer J*. 2018; 6:e4497.
19. Timóteo AT, Mendonça T, Rosa AS, Gonçalves A, Carvalho R, Ferreira ML, et al. Prognostic impact of bundle branch block after acute coronary syndrome. Does it matter if it is left or right? *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2019;22:31-4.
20. Shaikh S, Al-Sadawi M, Dogar M, Cavusoglu E, Hegde S, Saliccioli L, et al. New Onset Right Bundle Branch Block In Acute Coronary Syndrome and High-Grade Stenosis: A Case Series. *Scied J Cardiol*. 2019; 3(1):23.
21. Colombo M, Kirchberger I, Amman U, Heier M, Thilo C, Kuch B, et al. Association between admission anemia and long-term mortality in patients with acute myocardial infarction: results from the MONICA/KORA myocardial infarction registry. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2018; 18(1):50.
22. Backhaus T, Fach A, Schumker J, Fiehn E, Garstka D, Stehmeier J, et al. Management and predictors of outcome in unselected patients with cardiogenic shock complicating acute ST-segment elevation myocardial infarction: results from the Bremen STEMI Registry. *Clin Res Cardiol*. 2018; May;107(5):371-9.
23. Kolte D, Khera S, Aronow WS, Mujib M, Palaniswamy C, Sule S, et al. Trends in incidence, management, and outcomes of cardiogenic shock complicating ST-segment elevation myocardial infarction in the United States. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(1):e000590.



Análise das Estratégias de Revascularização em Doentes com Infarte Agudo do Miocárdio em Choque Cardiogênico – Resultados do Registro Português de Síndromes Coronárias Agudas

Analysis of Revascularization Strategies in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock – Results from the Portuguese Registry on Acute Coronary Syndromes

Gabriel Porto Soares^{1,2,3} 

Universidade Federal do Rio de Janeiro,¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Universidade de Vassouras,² Vassouras, RJ – Brasil

Centro Universitário de Valença,³ Valença, RJ – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Estratégias de Revascularização em Doentes com Infarte Agudo do Miocárdio em Choque Cardiogênico – Resultados do Registro Português de Síndromes Coronárias Agudas

O Registro Português de Síndromes Coronárias Agudas foi elaborado em 2002 pela Sociedade Portuguesa de Cardiologia a partir da constatação da necessidade de um conhecimento mais amplo sobre a abordagem nacional das síndromes coronárias agudas (SCA) e levou à fundação do Centro Nacional para Coleção de Dados em Cardiologia (CNCDC) para centralizar toda a informação e apoiar a sua análise, o que culminou com a criação dos seus primeiros registros: o Registo Nacional de Síndromes Coronárias Agudas (RNSCA), simultaneamente com o Registo Nacional de Cardiologia de Intervenção. O RNSCA é um registo observacional prospetivo e contínuo. Foram convidados a participar voluntariamente todos os serviços e departamentos de Cardiologia dos hospitais portugueses. A inclusão de doentes teve início em 1 de janeiro de 2002 e mantém-se sem interrupções até o presente momento. Brevemente, foi solicitado a cada centro que incluísse de forma consecutiva doentes internados com o diagnóstico de SCA (inclusive infarto agudo do miocárdio com elevação de ST, sem elevação de ST e angina instável), com base na clínica, no eletrocardiograma e nos biomarcadores de necrose miocárdica. Os dados recolhidos incluem dados demográficos, características basais, evolução laboratorial, evolução clínica, terapêutica efetuada, dados da intervenção percutânea, dados da alta e do seguimento aos seis meses (na primeira fase do registo) ou ao primeiro ano (na segunda fase do registo). Inicialmente, os dados eram preenchidos em papel, posteriormente transferidos para uma base eletrônica e desde 2004 são submetidos diretamente por via eletrônica. Em consulta ao site do RNSCA em fevereiro de 2021, este contava com 63.029 registros.^{1,2}

Palavras-chave

Infarto do Miocárdio; Revascularização Miocárdica; Choque Cardiogênico; Síndrome Coronariana Aguda.

Correspondência: Gabriel Porto Soares •

Universidade Federal do Rio de Janeiro Instituto do Coração Edson Abdala Saad – Av. Brigadeiro Trompowski, s/n. CEP 21941-913, Rio de Janeiro, RJ – Brasil
E-mail: gp.soares@yahoo.com.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210127>

Uma pergunta está presente na abordagem da revascularização da síndrome coronariana aguda que evolui com choque cardiogênico: devemos abordar apenas o vaso culpado ou todas as lesões coronarianas significativas? O estudo das estratégias de revascularização em doentes com infarto agudo do miocárdio em choque cardiogênico, proveniente dos resultados do Registro Português de Síndromes Coronárias Agudas, traz esclarecimentos e ajuda na tomada de decisão.³ Atualmente, as recomendações da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista são as seguintes: “A estratégia invasiva buscando a revascularização miocárdica do vaso culpado e, potencialmente, de vasos não culpados com doença coronária significativa, é recomendada nos casos de IAMCSST evoluindo com falência cardíaca e choque cardiogênico irrespectivamente do tempo de apresentação.”⁴

Um estudo multicêntrico brasileiro mostrou que a estratégia de revascularização completa esteve associada à redução significativa dos desfechos primários (óbito cardiovascular, reinfarto ou angina recorrente) e secundários (acidente vascular encefálico, parada cardiorrespiratória não fatal, maior sangramento ou necessidade de nova intervenção) no seguimento de um ano quando comparada à estratégia de revascularização incompleta.⁵

O estudo baseado no RNSCA português envolve pacientes com marcadores prognósticos sabidamente ruins, anatomicamente multiarteriais⁶ e hemodinamicamente em estado de choque cardiogênico,⁷ o que justifica a alta mortalidade relatada no estudo. Os resultados não demonstraram diferença entre a revascularização completa no procedimento-índice versus um grupo composto pela revascularização completa diferida ou incompleta, quando relacionados ao desfecho primário composto por morte intra-hospitalar ou reinfarto.³ Vale ressaltar que o tempo de seguimento foi mais curto quando comparado ao de estudos semelhantes⁸⁻¹⁰ para avaliar a estratégia de revascularização na síndrome coronariana aguda e que levavam em conta apenas a internação durante o evento-índice. Os resultados de estudos semelhantes mostraram que a revascularização completa é superior; no entanto, não envolviam apenas pacientes em choque cardiogênico.^{5,8-10}

Uma grande vantagem demonstrada no estudo³ é a disponibilidade de um registro nacional contínuo, de longa duração, com grande abrangência e múltiplas variáveis que possibilite a realização de diferentes estudos, seguimento temporal de eventos, recomendações ou intervenções

e tendência nos números e desfechos das síndromes coronarianas agudas em Portugal. No Brasil, não dispomos de registro semelhante; ele não é impossível de ser feito, mas um país continental, com dois sistemas de saúde distintos, se torna, no mínimo, difícil.

Referências

1. Timóteo AT, Mimoso J. Portuguese registry of acute coronary syndromes (ProACS): 15 years of a continuous and prospective registry. *Rev Port Cardiol.* 2018; 37(7):563-73.
2. Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Registro Nacional de Síndromes Coronarianas Agudas. [Cited in 2021 Feb 02]. Disponível em: <https://registos.spc.pt/RegistoSCA/Public/Login.aspx?ReturnUrl=%2fRegistoSCA%2f#>.
3. Alegria S, Marques A, Gomes AC, Pereira ARF, Sebaiti D, Morgado G, et al. Revascularization Strategies in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock: Results from the Portuguese Registry on Acute Coronary Syndromes. *Arq Bras Cardiol.* 2021; 116(5):867-876.
4. Feres F, Costa RA, Siqueira D, Costa Jr R, Chamie D, Stalco R, et al. Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia e da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista sobre intervenção coronária percutânea. *Arq Bras Cardiol.* 2017; 109 (1 Suppl 1): 1-81.
5. Cadore JC, Furtado MV, Tumelero R, Tognon AP, Krepsky AM, Rusehel D, et al. Revascularização completa versus tratamento da artéria culpada no infarto com supradesnívelamento do segmento ST: registro multicêntrico. *Arq Bras. Cardiol.* 2020; 115(2):229-37.
6. Viana MS, Correia VCA, Ferreira FM, Lacerda Y, Bagano GO, Fonseca LL, et al. Competência prognóstica distinta entre modelo clínico e anatômico em síndromes coronarianas agudas: comparação por tipo de desfecho. *Arq Bras Cardiol.* 2020; 115(2): 219-25.
7. Souza TMB, Cerqueira Jr AMS, Suerdieck JG, As NC, Sodré GS, Correia VC, et al. Valor prognóstico do NT-proBNP versus classificação de Killip em pacientes com síndromes coronarianas agudas. *Arq Bras Cardiol.* 2020; 114(4): 666-72.
8. Wald DS, Morris JK, Wald NJ, Chase AJ, Edwards RJ, Hughes LO, et al. Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013; 369(12): 1.115-23.
9. Gershlick AH, Banning AS, Parker E, Wang D, Budgeon CA, Kelly D, et al. Long-term follow-up of complete versus lesion-only revascularization in STEMI and multivessel disease: the CvLPRIT trial. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 74(25):3083-94. .
10. Smits PC, Abdel-Wahab M, Neumann FJ, Boxma de Klerk B, Lunde K, Schotborgh CE, et al. Fractional flow reserve-guided multivessel angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2017; 376(13):1234-44.



O Efeito Direto do Índice de Massa Corporal nos Resultados Cardiovasculares entre Participantes sem Obesidade Central pela Estimativa por Máxima Verossimilhança Direcionada

The Direct Effect of Body Mass Index on Cardiovascular Outcomes among Participants Without Central Obesity by Targeted Maximum Likelihood Estimation

Hossein Mozafar Saadati,¹ Siamak Sabour,¹ Mohammad Ali Mansournia,² Yadollah Mehrabi,¹ Seyed Saeed Hashemi Nazari³

Departamento de Epidemiologia, Faculdade de Saúde Pública e Segurança, Shahid Beheshti University of Medical Sciences,¹ Tehran - Irã

Departamento de Epidemiologia e Bioestatística, Faculdade de Saúde Pública, Tehran University of Medical Sciences,² Tehran - Irã

Centro de Pesquisa de Prevenção de Doenças Cardiovasculares, Faculdade de Saúde Pública e Segurança, Shahid Beheshti University of Medical Sciences,³ Tehran - Irã

Resumo

Fundamento: O índice de massa corporal (IMC) é o índice mais usado para categorizar uma pessoa como obesa ou não-obesa, e está sujeito a limitações importantes.

Objetivo: Avaliar o efeito direto do IMC nos desfechos cardiovasculares em participantes sem obesidade central.

Métodos: Esta análise incluiu 14.983 homens e mulheres com idades entre 45-75 anos do Estudo de Risco de Aterosclerose em Comunidades (ARIC). O IMC foi medido como obesidade geral e a circunferência da cintura (CC), a relação cintura-quadril (RCQ) e circunferência do quadril como obesidade central. A estimativa de máxima verossimilhança direcionada (TMLE, no acrônimo em inglês) foi usada para estimar os efeitos totais (TEs) e os efeitos diretos controlados (CDEs). A proporção de ET que seria eliminada se todos os participantes fossem não obesos em relação à obesidade central foi calculada usando o índice de proporção eliminada (PE). $P < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. As análises foram realizadas no pacote TMLE R.

Resultados: O risco de desfechos cardiovasculares atribuídos ao IMC foi significativamente revertido com a eliminação da obesidade na RCQ ($p < 0,001$). A proporção eliminada dos efeitos do IMC foi mais tangível para participantes não obesos em relação à CC (PE = 127%; IC95% (126,128)) e RCQ (PE = 97%; IC95% (96,98)) para doença arterial coronariana (DAC), e RCQ (PE = 92%; IC95% (91,94)) para acidente vascular cerebral, respectivamente. Com relação ao sexo, a proporção eliminada dos efeitos do IMC foi mais tangível para participantes não obesos em relação a RCQ (PE = 428%; IC95% (408,439)) para DAC em homens e CC (PE = 99%; IC95% (89,111)) para acidente vascular cerebral em mulheres, respectivamente.

Conclusão: Esses resultados indicam diferentes efeitos potenciais da eliminação da obesidade central na associação entre IMC e desfechos cardiovasculares em homens e mulheres. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(5):879-886)

Palavras-chave: Obesidade; Doenças Cardiovasculares; Índice de Massa Corporal; Circunferência Abdominal; Circunferência da Cintura; Aterosclerose; Fatores de Risco.

Abstract

Background: Body mass index (BMI) is the most commonly used index to categorize a person as obese or non-obese, which is subject to important limitations.

Objective: To evaluate the direct effect of BMI on cardiovascular outcomes among participants without central obesity.

Correspondência: Seyed Saeed Hashemi Nazari •

Associate Professor, Prevention of Cardiovascular Disease Research Center, School of Public Health and Safety, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran - Irã

E-mail: saeedh_1999@yahoo.com

Artigo recebido em 23/03/2020, revisado em 03/08/2020, aceito em 09/09/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200231>

Methods: This analysis included 14,983 males and females aged 45-75 years from the Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC). BMI was measured as general obesity, and waist circumference (WC), waist-to-hip ratio (WHR) and hip circumference as central obesity. Targeted maximum likelihood estimation (TMLE) was used to estimate the total effects (TEs) and the controlled direct effects (CDEs). The proportion of TE that would be eliminated if all participants were non-obese regarding central obesity was computed using the proportion eliminated (PE) index. $P < 0.05$ was considered statistically significant. Analyses were performed in the TMLE R package.

Results: The risk of cardiovascular outcomes attributed to BMI was significantly reversed by eliminating WHR obesity ($p < 0.001$). The proportion eliminated of BMI effects was more tangible for non-obese participants regarding WC (PE=127%; 95%CI (126, 128)) and WHR (PE=97%; 95%CI (96, 98)) for coronary heart disease (CHD), and WHR (PE=92%; 95%CI (91, 94)) for stroke, respectively. With respect to sex, the proportion eliminated of BMI effects was more tangible for non-obese participants regarding WHR (PE=428%; 95%CI (408, 439)) for CHD in males, and WC (PE=99%; 95%CI (89, 111)) for stroke in females, respectively.

Conclusion: These results indicate different potential effects of eliminating central obesity on the association between BMI and cardiovascular outcomes for males and females. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(5):879-886)

Keywords: Body mass index; central obesity; cardiovascular; controlled direct effect; proportion eliminated.

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

Introdução

A obesidade, como fator preditor de doença cardiovascular, possui várias definições e critérios. O índice de massa corporal (IMC) é o mais usado para classificar uma pessoa como obesa ou não obesa.¹ No entanto, esse índice está sujeito a limitações importantes,^{1,2} pois não fornece informações sobre distribuição de gordura, e também não pode discriminar entre as diferentes massas corporais (músculos, ossos e gordura). Essas limitações podem levar a uma classificação incorreta dos níveis de obesidade.^{3,4} Por outro lado, os índices de obesidade - central, como circunferência da cintura (CC) e relação cintura-quadril (RCQ), como medidas simples e alternativas de obesidade, medem diretamente a massa de gordura central, o que fornece informações importantes sobre os desfechos de saúde.⁵ Em um estudo de coorte, verificou-se que a CC pode nem sempre estar alinhada com o IMC, e foi proposto que uma combinação de IMC e CC poderia estimar melhor as doenças relacionadas à obesidade.⁶ Além disso, o IMC é um índice geral de obesidade e fornece evidências contraditórias entre adultos e pessoas com 65 anos ou mais. Esse fenômeno é conhecido como “paradoxo da obesidade”.^{7,8}

Para revelar uma relação causal, precisamos controlar ao máximo os potenciais confundidores e as suposições causais. A esse respeito, dois métodos causais — Ponderação pela Probabilidade Inversa (IPW – do inglês, Inverse Probability Weighting) e fórmula G — foram introduzidos. Eles são baseados em modelos de exposição e resultados, respectivamente. Em relação ao nosso tópico, se o modelo ajustado for especificado incorretamente, os resultados serão enviesados. Os métodos duplamente robustos têm a vantagem de usar simultaneamente modelos de exposição e de resultado e, se apenas um deles for mal especificado, o resultado ainda é válido.^{9,10} Considerando as limitações do IMC e as restrições dos estudos observacionais, usamos a estimativa de máxima verossimilhança direcionada (TMLE, Targeted Maximum Likelihood Estimation) como um estimador duplamente robusto para reduzir o viés dos parâmetros-alvo se a exposição ou os mecanismos de resultado fossem estimados de forma consistente,¹⁰ para estimar os efeitos totais (TEs) e os efeitos diretos controlados (CDEs) do IMC. Portanto, este estudo teve como objetivo determinar os TEs e CDEs do IMC nos desfechos cardiovasculares para

demonstrar a importância do efeito total do IMC nos desfechos cardiovasculares e quanto desse efeito seria eliminado se todos os participantes fossem não obesos em relação à obesidade central (CDE).

Método

Participantes

O estudo Risco de Aterosclerose em Comunidades (ARIC) foi um estudo de coorte prospectivo que começou em 1987 em quatro condados nos EUA (Washington County, Maryland; Jackson, Mississippi; Forsyth County, Carolina do Norte; e os subúrbios de Minneapolis, Minnesota). Os investigadores recrutaram 15.792 participantes com idades entre 45-64 anos. Mais detalhes são descritos em outros estudos.¹¹ Analisamos todos os dados desde a visita um (1987-1989) e a ocorrência do desfecho até 2014. Para o presente estudo, os participantes com informações ausentes ou histórico de qualquer doença cardiovascular foram excluídos. Os conselhos de revisão institucional de cada centro aprovaram o protocolo do estudo ARIC e um termo de consentimento livre e esclarecido foi obtido de todos os participantes em cada visita do estudo.

Medidas

Exposição: obesidade por definição de índice de massa corporal

Neste estudo, a principal exposição de interesse é a obesidade com definição de IMC. O IMC foi calculado como peso em quilogramas dividido a altura em metros ao quadrado. Obesidade geral foi definida como IMC ≥ 30 kg/m².

Mediadores: índices de obesidade central definidos por circunferência da cintura, relação cintura-quadril e circunferência do quadril

Para avaliar o efeito direto controlado do IMC mediado pela obesidade central (massa gorda central), consideramos três definições para obesidade central, incluindo CC, RCQ e circunferência do quadril. A CC foi categorizada no ponto de corte ≥ 102 cm nos homens e no ponto de corte ≥ 88 cm

nas mulheres. O valor de corte da RCQ foi estabelecido em $\geq 0,9$ para homens e $\geq 0,85$ para mulheres, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS).¹² Uma vez que não existe um acordo universal quanto ao valor de corte da circunferência do quadril, ele foi avaliado com base no melhor valor de limiar em uma curva ROC (Receiver Operating Character).

Doença coronariana, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral e mortalidade por todas as causas como resultados

Os resultados deste estudo incluíram eventos de doença arterial coronária (DAC) e insuficiência cardíaca (IC) registrados até 31 de dezembro de 2014. De acordo com os critérios do estudo ARIC, os resultados de DAC são definidos como infarto do miocárdio definitivo ou provável ou DAC fatal. Os resultados da IC são definidos com base nos critérios CID-9 e CID-10. Incidente de IC foi definido como hospitalização que incluiu o código para IC começando com “428” (ou seja, 428,0 a 428,9) em qualquer posição, ou uma certidão de óbito com código CID-9 começando com “428” ou código CID-10 “I50” (IC ou I50.0 a I50.9) em qualquer posição. Os eventos de acidente vascular cerebral (AVC) foram identificados por acompanhamento anual, códigos hospitalares CID-9 430 a 436 (listados como um código de diagnóstico de alta em qualquer posição) ou em certidões de óbito. A mortalidade por causa específica foi classificada com base nos atestados de óbito: mortalidade cardiovascular (códigos CID-9 390-459, códigos CID-10 I00-I99), mortalidade por câncer (códigos CID-9 140-239, códigos CID-10 C00-D49), e todas as outras causas de morte.

Covariáveis e fatores confundidores

Os dados covariáveis foram considerados fatores de confusão na associação de desfecho de exposição, mediador de exposição e associação mediador-desfecho. Idade, sexo (masculino e feminino), raça (preto e branco), nível de educação (básico, intermediário, avançado), local (condado de Washington, condado de Forsyth, cidade de Jackson, subúrbios do noroeste de Minneapolis selecionados), tabagismo (definido como atual, ex-fumante e nunca fumante), consumo de bebidas alcoólicas (definido como consumo atual, ex-alcoólatra e nunca consumiu bebidas alcoólicas) e pontuação total de atividade física (em três dimensões: no trabalho, no lazer e nos esportes) foram baseados em questionários de autorrelato. Outras covariáveis incluíram ingestão total de calorias (kcal), hipertensão (pressão arterial sistólica ≥ 140 ou pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg, ou uso de qualquer medicamento para pressão alta), diabetes mellitus (glicemia ≥ 200 e glicemia em jejum ≥ 126 mg/dl, ou uso de qualquer medicamento para diabetes), lipídios plasmáticos (mg/dl) e histórico de AVC no início do estudo. Os lipídios plasmáticos incluíam colesterol, colesterol de lipoproteína de alta densidade e triglicerídeos. As covariáveis biológicas foram excluídas das análises de TE e incluídas como potenciais confundidores da associação mediador-desfecho nas análises de CDE.

Análise estatística

Estatísticas descritivas foram utilizadas para descrever os participantes (média $\pm$ desvio-padrão (DP) para variáveis contínuas e número e porcentagem para variáveis categóricas). Uma análise de teste t independente foi usada para examinar as diferenças estatísticas em covariáveis contínuas entre dois níveis de exposição de interesse (IMC). Além disso, o teste χ^2 foi usado para examinar as associações de variáveis categóricas com a exposição. A normalidade dos dados foi avaliada pela curva normal (assimetria e desvio-padrão da assimetria) e pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Para calcular o efeito direto controlado do IMC sobre os desfechos (CC, IC, AVC e mortalidade por todas as causas) mediados pela obesidade central, foi utilizado o modelo TMLE. O TMLE, como estimador duplamente robusto, usa modelos de resultado e exposição. A implementação do TMLE segue as seguintes etapas: na primeira, geramos estimadores para o modelo de desfecho da exposição e todos os confundidores listados. Em seguida, geramos estimadores para o modelo de tratamento (exposição e desfecho ausente) em todos os fatores de confusão listados. Na terceira etapa, calculamos a covariável inteligente, H, com base no modelo de tratamento (exposição e desfecho ausente) para ambos expostos “ $H = 1/PS$ ” (PS como escore de propensão, a probabilidade de exposição) e grupos não expostos “ $H = -1 / (1-PS)$ ”.^{10,13}

O mecanismo ausente é definido como a ocorrência de um evento competitivo (mortalidade total por todas as outras causas, AVC, DAC e IC, para cada desfecho interessado) ou perda de acompanhamento antes da ocorrência do desfecho de interesse, onde “ausente = 1” indica que o resultado é observado e “ausente = 0” indica que o resultado está ausente. Usamos uma definição dicotômica de exposição (IMC); os valores acima do ponto de corte definido foram classificados como “obesos” e os abaixo do ponto de corte como “não obesos”. Para a variável mediadora, foram utilizados os três índices de obesidade central. Dessa forma, fixamos os valores do mediador em zero (não obesos de acordo com a obesidade central), de acordo com o modelo causal contrafactual, e avaliamos o efeito direto controlado. TE, na abordagem de inferência causal, é normalmente definido como a diferença entre o resultado de interesse de um indivíduo ou grupo, se exposto a uma exposição específica, e o resultado do mesmo indivíduo ou grupo, se não exposto. O CDE é geralmente definido como a diferença entre o resultado de interesse de um indivíduo ou grupo, se exposto a uma exposição específica, e o resultado do mesmo indivíduo ou grupo, se não exposto, ao fixar o valor dos mediadores. Em nosso estudo, o CDE do IMC foi definido como o efeito do IMC após o controle dos índices de CC, RCQ e circunferência do quadril.^{14,15}

Para controlar os fatores confundidores e as possíveis interações, usamos um algoritmo de aprendizagem de máquina de superaprendizado, que modela diferentes combinações de fatores de confusão e que interagem em diferentes modelos, sendo que as estimativas finais são a média ponderada de diferentes estimativas de modelos.

Ajustamos os algoritmos (modelo linear generalizado, MLG stepwise e MLG de interação) para cada um dos modelos de exposição e resultado, inserindo todas as covariáveis listadas como preditoras e o IMC como exposição binária.

Em seguida, calculamos o efeito de tratamento aditivo (ETA) como diferença de risco para TEs e CDEs, e os intervalos de confiança correspondentes. A estimativa de variância baseada na curva de influência foi usada para estimar os intervalos de confiança. A validação interna foi realizada no modelo superaprendizado como validação cruzada. A proporção eliminada foi calculada de acordo com a seguinte fórmula:¹⁶

$$PE(m) = \frac{TE - CDE(m)}{TE}$$

Onde PE é a proporção eliminada, TE é o efeito total, CDE é o efeito direto controlado e m é a fixação do nível do mediador em zero (não obeso). Intervalos de confiança (95%) para PE foram avaliados usando o método *bootstrap*. O valor de $P < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. A análise foi realizada no pacote TMLE R versão 3.5.3.

Resultados

Características dos participantes

Dos 14.983 participantes na linha de base, incluímos 12.085, 12.085, 12.725 e 12.936 participantes nesta análise depois de excluir todos os indivíduos com histórico de qualquer doença cardiovascular e dados ausentes na linha de base para DAC, IC, AVC e mortalidade por todas as causas, respectivamente. Para mortalidade por todas as causas, incluímos todos os participantes com histórico de qualquer doença cardiovascular. Durante uma mediana de 27 anos de acompanhamento, 1.616 (13,37%), 2.229 (18,44%), 1.078 (8,47%) e 5.364 (41,47%) participantes tiveram DAC, IC, AVC e mortalidade por todas as causas, respectivamente. Nesse período, 3.416 (22,8%) e 1.035 (6,91%) participantes tiveram perda de acompanhamento e risco competitivo, respectivamente. Em relação aos participantes com obesidade com base no IMC, durante uma mediana de 27 anos de acompanhamento, 500 (16,43%), 848 (27,86%), 357 (10,67%) e 1.676 (49,08%) participantes experimentaram DAC, IC, AVC e mortalidade por todas as causas, respectivamente. As características da linha de base (média e desvio-padrão para variáveis contínuas e número e porcentagem para variáveis categóricas para participantes com e sem obesidade, com base no IMC) são fornecidas na Tabela 1 e nas Tabelas complementares 1-4. Os participantes obesos, por definição de IMC, eram mais propensos a serem mulheres, de cor parda, ter nível educacional mais baixo e renda familiar anual mais baixa, e menos propensos a terem plano de saúde em comparação com indivíduos não obesos. Em relação às variáveis mediadoras, participantes obesos tinham maior probabilidade de ser obesos com base nos índices de CC, circunferência do quadril e RCQ, respectivamente.

Efeitos totais e efeitos diretos controlados

Os TEs e CDEs do IMC, para todos os desfechos de interesse como efeito de tratamento aditivo (diferença de risco) com intervalos de confiança de 95%, estimados por TMLE para todos os participantes e por sexo, estão demonstrados nas Tabelas 2 e 3 e na Figura 1 complementar. Sobre os TEs, os resultados mostram uma associação forte e significativa entre o IMC e todos os resultados. Os mais fortes são estimados

para IC, mortalidade por todas as causas, DAC e AVC, respectivamente. Em relação a CDEs, grandes CDEs para IC e mortalidade por todas as causas, após o controle de todos os três índices de obesidade central separadamente (ETA entre = 4,27 e 7,95), sugerem que, mesmo se a obesidade central fosse eliminada, permaneceria um forte efeito para o IMC. Por outro lado, pequenos efeitos diretos controlados para DAC e AVC, após ajuste para todos os três índices de obesidade central separadamente, especialmente CC em casos de CAD e circunferência do quadril para AVC (ETA entre = -2,81 e 3,06), sugerem que, se a obesidade central fosse eliminada, seria eliminado um forte efeito do IMC.

Em relação ao sexo, os resultados mostram associação forte e significativa entre o IMC e todos os desfechos, tanto para homens quanto para mulheres. Um forte efeito direto controlado para IC em homens e mulheres, exceto para o RCQ em homens nos índices de obesidade central (ETA entre = 4,94 e 15,06), sugere que, mesmo se a obesidade central fosse eliminada, um grande efeito permaneceria para o IMC. Por outro lado, um leve efeito direto controlado para AVC em homens e mulheres, exceto para a circunferência do quadril em mulheres (ETA entre = -6,27 e 1,14) e para DAC em homens (ETA entre = -32,28 a 2,86) nos índices de obesidade central, sugere que, se a obesidade central fosse eliminada, seria eliminado um forte efeito do IMC e, em alguns casos, o efeito do IMC seria revertido (protetor).

Proporção Eliminada

O índice PE para TEs do IMC, para todos os resultados de interesse com intervalos de confiança de 95% para todos os participantes e sexos, está listado nas Tabelas 2 e 3. A associação total de IMC com DAC pode ser completamente eliminada pela eliminação do papel da CC, em 127%. Este efeito pode ser reduzido em 94% e 71%, eliminando o papel da RCQ e da circunferência do quadril, respectivamente. Em relação ao AVC, o efeito do IMC poderia ser eliminado ao retirar o papel da circunferência do quadril, em 99%. Com relação à IC e à mortalidade por todas as causas, o papel dos índices de obesidade central na eliminação do efeito do IMC foi um pouco semelhante, entre 50% e 61%. Com relação ao sexo, a associação total do IMC com CC, IC, AVC e mortalidade por todas as causas em homens poderia ser completamente eliminada removendo-se o papel da RCQ, em 428%, 171%, 181% e 316%, respectivamente. Por outro lado, em mulheres, a associação total do IMC com CC, IC, AVC e mortalidade por todas as causas não pôde ser completamente eliminada ao remover o papel de quaisquer índices de obesidade central (entre 30% para índice de CC em IC e 99% para índice de CC em AVC).

Discussão

Neste grande estudo de coorte baseado em comunidades, os TEs e CDEs de IMC relacionados ao risco de DAC, IC, AVC e mortalidade por todas as causas em participantes sem obesidade central foram avaliados usando o método TMLE. É importante mencionar que consideramos duas limitações comuns do IMC e dos estimadores convencionais, incluindo a capacidade limitada do IMC de distinguir entre massa gorda e massa livre de gordura, o que resulta em classificação incorreta

Tabela 1 – Características de base dos participantes do Estudo ARIC por IMC, 1987-2014

Características		Índice de massa corporal		Valor de p*
		Obeso	Não obeso	
Confundidores categóricos		No. %		
Sexo	feminino	2.484 (60,85)	5.686 (52,16)	<0,001
	masculino	1.598 (39,15)	5.215 (47,84)	
Raça	branca	2.514 (61,59)	8.613 (79,01)	<0,001
	negra	1.568 (38,41)	2.288 (20,99)	
Educação	Básica	1.237 (30,39)	2.300 (21,12)	<0,001
	Intermediária	1.633 (40,11)	4.494 (41,27)	
	Avançada	1.201 (29,50)	4.094 (37,60)	
Family Income (per year) Renda familiar (por ano)	menos de \$16,000	1.208 (31,71)	2.011 (19,48)	<0,001
	\$16,000 –\$50,000	1.948 (51,13)	5.437 (52,66)	
	mais de \$50,000	654 (17,17)	2.876 (27,86)	
Ingestão de bebida alcoólica	Bebe atualmente	1.805 (44,61)	6.591 (60,64)	<0,001
	Bebia no passado	912 (22,54)	1.931 (17,77)	
	Nunca bebeu	1.329 (32,85)	2.347 (21,59)	
Tabagismo	Fumante	793 (19,44)	3.158 (28,99)	<0,001
	Ex-fumante	1.369 (33,56)	3.487 (32,01)	
	Nunca fumou	1.917 (47,00)	4.248 (39,00)	
Plano de saúde	Não	562 (13,82)	901 (8,27)	<0,001
	Sim	3.506 (86,18)	9.991(91,73)	
Histórico familiar de CAD	Não	1.719 (42,70)	4.556 (42,42)	0,76
	Sim	2.307 (57,30)	6.183 (57,58)	
Hipertensão	Não	2.229 (54,97)	8.258 (76,16)	<0,001
	Sim	1.826 (45,03)	2.585 (23,84)	
Remédios para hipertensão	Não	2.208 (54,12)	8.156 (74,85)	<0,001
	Sim	1.872 (45,88)	2.740 (25,15)	
Diabetes mellitus	Não	3.234 (80,31)	10.114 (93,38)	<0,001
	Sim	793 (19,69)	717 (6,62)	
Confundidores contínuos		Média (DP)		
Idade, anos		54,09 (5,70)	54,30 (5,78)	0,04
Atividade física (trabalho)		2,18 (0,99)	2,17 (0,93)	0,67
Atividade física (esporte)		2,27 (0,72)	2,49 (0,81)	<0,001
Atividade física (lazer)		2,26 (0,57)	2,39 (0,57)	<0,001
Ingestão total de energia (Kcal)		1632,4 (702,3)	1637,2 (703,1)	0,72
Ácidos graxos saturados (% Kcal)		12,23 (2,93)	11,93 (3,02)	<0,001
Colesterol total mg/dl		5,62 (1,12)	5,54 (1,07)	<0,001
Triglicerídeos mg/dl		1,76 (1,28)	1,40 (0,89)	<0,001
Colesterol HDL mg/dl		1,20 (0,36)	1,37 (0,46)	<0,001
Mediadores		No. %		
Circunferência da cintura	Não obeso	108 (2,65)	6.893 (63,23)	<0,001
	Obeso	3.974 (97,35)	4.008 (36,77)	
Relação cintura-quadril	Não obeso	275 (6,74)	2.927 (26,85)	<0,001
	Obeso	3.807 (93,26)	7.974 (73,15)	
Circunferência do quadril	Não obeso	989 (24,23)	10.246 (93,99)	<0,001
	Obeso	3.093 (75,77)	655 (6,01)	

Valor de p baseado no teste χ^2 e teste t independente para variáveis categóricas e contínuas, respectivamente; ARIC: Estudo de Risco de Aterosclerose em Comunidades; Média e desvio-padrão das variáveis contínuas em cada grupo de índice de massa corporal; Número e porcentagem de variáveis categóricas em cada grupo de índice de massa corporal.

Tabela 2 – Estimativa do efeito direto controlado do índice de massa corporal para DAC, IC, AVC e mortalidade por todas as causas, de acordo com Obesidade Central (não obeso), participantes do Estudo ARIC, 1987-2014 (caso completo)

Desfechos	Mediador (Índice de obesidade central, não obeso)	Efeito direto controlado	Proporção eliminada	Efeito total (ETA) (IC95%)
		ETA (IC95%)	PE % (IC95%)	
DAC	CC	-2,81 (-5,01, -0,61)	127 (109, 135)	10,47 (7,76, 13,18)
	RCQ	0,62 (-2,58, 3,82)	94 (79, 99)	
	Quadril	3,06 (-1,20, 7,33)	71 (63, 75)	
IC	CC	6,41 (4,09, 8,72)	60 (55,75)	15,92 (13,45, 18,39)
	RCQ	7,95 (4,54, 11,37)	50 (36,52)	
	Quadril	7,23 (3,33,11,13)	54 (57,64)	
AVC	CC	2,11 (-0,06, 4,29)	76 (74,101)	8,32 (6,01, 10,63)
	RCQ	0,69 (-2,34, 3,73)	92 (81,106)	
	Quadril	0,05 (-3,82,3,92)	99 (93,108)	
Mortalidade (todas as causas)	CC	4,88 (2,56, 7,20)	56 (49,73)	11,05 (9,21, 12,88)
	RCQ	4,27 (0,36, 8,17)	61 (52,69)	
	Quadril	5,19 (2,01,8,36)	53 (50,59)	

ETA: efeito de tratamento aditivo; PE: proporção eliminada; DAC: doença arterial coronária; IC: insuficiência cardíaca; AVC: acidente vascular cerebral; CC: circunferência da cintura; RCQ: relação cintura-quadril; Quadril: circunferência do quadril.

Tabela 3 – Estimativa do efeito direto controlado do IMC na DAC, IC, AVC e mortalidade por todas as causas, de acordo com Obesidade Central (não obeso), em homens e mulheres no Estudo ARIC, 1987-2014 (caso completo)

Sexo	Desfechos	Mediador (Índice de obesidade central)	Efeito direto controlado	Proporção eliminada	Efeito total (ETA) (IC95%)
			ETA (IC95%)	PE % (IC95%)	
Masculino	DAC	CC	-4,32 (-7,69, -0,96)	144 (124,161)	9,83 (5,74, 13,92)
		RCQ	-32,28 (-36,07, -28,48)	428 (408,439)	
		Quadril	2,86 (-2,54, 8,26)	71 (62,81)	
	IC	CC	4,94 (1,31, 8,56)	69 (57,79)	15,76 (12,04, 19,49)
		RCQ	-11,20 (-14,98, -7,42)	171 (158,186)	
		Quadril	15,06 (10,32, 19,79)	4 (0,07,11)	
	AVC	CC	1,14 (-1,63, 3,91)	86 (75,107)	8,10 (3,84, 12,37)
		RCQ	-6,57 (-10,63, -2,50)	181 (174,201)	
		Quadril	1,13 (-4,42, 6,69)	86 (76,95)	
	Mortalidade (todas as causas)	CC	5,57 (1,38, 9,77)	49 (37,68)	10,89 (8,12, 13,65)
		RCQ	-23,53 (-27,02, -20,04)	316 (301,329)	
		Quadril	6,00 (1,54, 10,46)	45 (36,57)	
Feminino	DAC	CC	5,02 (3,11, 6,93)	57 (43,69)	11,78 (8,70, 14,86)
		RCQ	1,13 (-2,67, 4,92)	90 (79,103)	
		Quadril	4,68 (-0,25, 9,62)	60 (52,67)	
	IC	CC	11,57 (9,18, 13,96)	30 (15,39)	16,66 (13,79,19,53)
		RCQ	9,36 (4,01, 14,70)	44 (31,52)	
		Quadril	8,28 (3,66, 12,89)	50 (37,61)	
	AVC	CC	0,06 (-1,92, 2,05)	99 (89,111)	7,70 (4,73, 10,68)
		RCQ	0,23 (-4,09, 4,55)	97 (87,113)	
		Quadril	4,04 (0,90, 7,19)	47 (34,63)	
	Mortalidade (todas as causas)	CC	5,24 (2,91, 7,57)	53 (41,66)	11,24 (8,76, 13,73)
		RCQ	5,22 (-0,72, 11,16)	53 (42,64)	
		Quadril	1,67 (-3,43, 6,77)	85 (77,98)	

ETA: efeito de tratamento aditivo; PE, proporção eliminada; DAC: doença arterial coronariana; IC: insuficiência cardíaca; AVC: acidente vascular cerebral; CC: circunferência da cintura; RCQ: relação cintura-quadril; Quadril: circunferência do quadril.

Artigo Original

e especificação incorreta do modelo, uma fonte comum de viés em estimativas convencionais.

Em resumo, em comparação com os TEs de IMC, os CDEs de IMC entre os participantes sem obesidade central para todos os desfechos de interesse foram atenuados e próximos a nulo. Esses resultados são mais destacados para DAC e AVC. Esse achado destaca a capacidade dos índices de obesidade central de prever o risco de doenças cardiovasculares e mortalidade por todas as causas. Além disso, em relação aos três índices de obesidade central para todos os participantes, a proporção eliminada dos efeitos do IMC não foi consistente para todos os desfechos. A proporção eliminada dos efeitos do IMC foi mais tangível para o índice RCQ em homens, enquanto os resultados não foram consistentes para mulheres. Em geral, para a maioria dos desfechos, os resultados mostraram que, com a redução ou eliminação da obesidade central com base no índice de RCQ, o efeito do IMC foi completamente ou quase todo removido.

Além disso, esses achados destacam as limitações do IMC em prever o risco cardiovascular como um todo ou com base no sexo. Essa discordância do IMC em relação aos desfechos cardiovasculares foi considerada “o paradoxo da obesidade”. Várias explicações para o paradoxo da obesidade relacionado à associação do IMC com doenças cardiovasculares têm sido relatadas. Uma das mais importantes refere-se ao erro de classificação dos níveis de obesidade com base na definição do IMC⁴. Considerando que o IMC é incapaz de discriminar entre massa gorda, massa muscular e superfície corporal, o efeito do IMC é uma combinação desses três tipos de massa.¹⁷ Portanto, um IMC mais elevado é um indicador não só de maior quantidade de gordura central e visceral, mas também de maior massa muscular ou periférica (gordura ou osso).

Nas últimas décadas, muitos estudos avaliaram a associação de diferentes distribuições de gordura com doenças cardiovasculares, demonstrando que a gordura corporal, principalmente o excesso de gordura central, independentemente da gordura corporal total, é um importante fator de risco para esses desfechos.¹⁸⁻²² A esse respeito, estudos anteriores mostraram que o excesso de gordura em homens é comumente armazenado nas partes viscerais, enquanto nas mulheres é armazenado em partes subcutâneas periféricas.^{23,24} Os resultados do presente estudo confirmam os achados anteriores e reforçam a importância da distribuição de gordura para homens e mulheres separadamente.

Em relação ao método estatístico em uso, estudos metodológicos anteriores e originais confirmam a superioridade do método TMLE sobre outras abordagens regularmente utilizadas em estudos observacionais para medir causalidade. Nesse sentido, o método de ponderação pela probabilidade inversa (IPW, Inverse Probability Weighting) resulta em estimativas instáveis na presença de pesos extremos e violações da suposição de positividade. Por outro lado, comparado ao método TMLE, o método G só é realizado com base no modelo de resultado e, se especificado incorretamente, traz estimativas enviesadas. TMLE é um estimador duplamente robusto que permanece consistente se a exposição ou os mecanismos de resultado forem estimados de forma consistente.^{9,10,25}

Trabalhos anteriores confirmam a utilidade do efeito direto controlado, especialmente na avaliação de políticas.^{26,27} No

entanto, o uso desse conceito necessita de outras premissas que não as TEs.^{16,26} Na análise direta controlada, deve-se considerar a suposição para a associação entre mediador e desfecho, bem como a associação entre exposição e desfecho.²⁸ Além disso, a interação entre a exposição e os mediadores é uma questão importante nesta análise.^{16,28} Com relação a essa questão, não podemos usar a diferença entre TE e CDE para estimar os efeitos diretos e indiretos.

Em resumo, com base em estudos metodológicos anteriores, no que diz respeito à limitação do efeito direto controlado e à necessidade de premissas mais fortes, isso não pode ser usado como estimativa válida de mediação; mas se tivermos um efeito mediado controlado diferente de zero, pode ser sugestivo da presença de efeito mediador.²⁸

Antes de interpretar os resultados e chegar a qualquer conclusão, os pontos fortes e as limitações deste estudo devem ser considerados. Os pontos fortes incluem a aplicação de um método duplamente robusto que estima consistentemente o parâmetro em um modelo semiparamétrico quando um dos dois modelos (exposição e resultado) é especificado corretamente, independentemente de qual. Além disso, consideramos o mecanismo ausente para minimizar o impacto de um risco competitivo e perda de acompanhamento para estimar melhor os efeitos reais. No entanto, devido ao tamanho pequeno da amostra do resultado de interesse e ao viés de dados esparsos, não foi possível avaliar essas estimativas de acordo com faixa etária. Este estudo é limitado, ainda, pelo fato de que não consideramos a variação dos fatores confundidores variáveis no tempo.

Conclusão

Neste estudo, o efeito direto controlado do IMC caiu para quase nulo em participantes sem obesidade central. Esses resultados destacam a importância de considerar a distribuição das massas de gordura ao estimar a associação entre obesidade e um desfecho de interesse, para homens e mulheres separadamente.

Agradecimentos

Este estudo está relacionado ao projeto nº IR.SBMU.PHNS.REC.1396.152 da Shahid Beheshti University of Medical Sciences (SBUMS), Teerã, Irã. Os conselhos de revisão institucional de cada local aprovaram o protocolo do estudo ARIC e um termo de consentimento livre e informado foi obtido dos participantes em todas as visitas do estudo. Os autores gostariam de agradecer à equipe e aos participantes do estudo ARIC por suas importantes contribuições. Para acessar os dados, assinamos um RMDA (NHLBI, Research Materials Distribution Agreement), disponível mediante solicitação.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise e interpretação dos dados e Análise estatística: Saadati HM, Sabour S, Mansournia MA, Mehrabi Y, Nazari SSH; Obtenção de dados e Redação do manuscrito: Saadati HM, Nazari SSH; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Sabour S, Mansournia MA, Mehrabi Y, Nazari SSH.

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 tese de doutorado de Hossein Mozafar Saadati pela Shahid Beheshti University of Medical Sciences.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do vicechancellor in research affair- Shahid Beheshti University of Medical Sciences sob o número de protocolo IR.SBMU.RETECH.REC.1399.763. 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. Nuttall FQ. Body mass index: obesity, BMI, and health: a critical review. *Nutrition today*. 2015;50(3):117.
2. Buss J. Limitations of body mass index to assess body fat. *Workplace Health & Safety*. 2014;62(6):264
3. Frankenfield DC, Rowe WA, Cooney RN, Smith JS, Becker D. Limits of body mass index to detect obesity and predict body composition. *Nutrition*. 2001;17(1):26-30.
4. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, Thomas RJ, Collazo-Clavell M, Korinek Jec, et al. Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population. *Int J Obes*. 2008;32(6):959-66.
5. Lee CMY, Huxley RR, Wildman RP, Woodward M. Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a meta-analysis. *J Clin Epidemiol*. 2008;61(7):646-53.
6. Li C, Ford ES, McGuire LC, Mokdad AH. Increasing trends in waist circumference and abdominal obesity among US adults. *Obesity*. 2007;15(1):216
7. Chrysant SG, Chrysant GS. The single use of body mass index for the obesity paradox is misleading and should be used in conjunction with other obesity indices. *Postgr Med*. 2019;131(2):96-102.
8. Iliodromiti S, Celis-Morales CA, Lyall DM, Anderson J, Gray SR, Mackay DF, et al. The impact of confounding on the associations of different adiposity measures with the incidence of cardiovascular disease: a cohort study of 296 535 adults of white European descent. *Eur Heart J*. 2018;39(17):1514-20.
9. Mansournia MA, Etminan M, Danaei G, Kaufman JS, Collins G. Handling time varying confounding in observational research. *BMJ*. 2017;359:j4587.
10. Van der Laan MJ, Rose S. Targeted learning: causal inference for observational and experimental data. Philadelphia: Springer Science & Business Media; 2011.
11. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study: design and objectives. The ARIC investigators. *Am J Epidemiol*. 1989;129(4):687-702.
12. World Health Organization. Waist circumference and waist-hip ratio Geneva; 2011. (Report of a WHO Expert Consultation Dec.2008)
13. Almasi-Hashiani A, Nedjat S, Mansournia MA. Causal Methods for Observational Research: A Primer. *Arch Iran Med*. (AIM). 2018;21(4):164-9.
14. Acharya A, Blackwell M, Sen M. Explaining causal findings without bias: Detecting and assessing direct effects. *Am Polit Scienc Rev*. 2016;110(3):512-29.
15. Nguyen TQ, Schmid I, Stuart EA. Clarifying causal mediation analysis for the applied researcher: Defining effects based on what we want to learn. *arXiv preprint arXiv:190408515*. 2019.
16. VanderWeele T. Explanation in causal inference: methods for mediation and interaction. Oxford: University Press; 2015.
17. Romero-Corral A, Lopez-Jimenez F, Sierra-Johnson J, Somers VK. Differentiating between body fat and lean mass—how should we measure obesity? *Nature Clin & Metab*. 2008;4(6):322-3.
18. Browning LM, Hsieh SD, Ashwell M. A systematic review of waist-to-height ratio as a screening tool for the prediction of cardiovascular disease and diabetes: 0-5 could be a suitable global boundary value. *Nutrit Res Rev*. 2010;23(2):247-69.
19. Leitzmann MF, Moore SC, Koster A, Harris TB, Park Y, Hollenbeck A, et al. Waist circumference as compared with body-mass index in predicting mortality from specific causes. *PLoS one*. 2011;6(4):18.582.
20. Shields M, Tremblay MS, Connor Gorber S, Janssen I. Abdominal obesity and cardiovascular disease risk factors within body mass index categories. *Health Rep*. 2012;23(2):7-15.
21. Staiano A, Reeder B, Elliott S, Joffres M, Pahwa P, Kirkland S, et al. Body mass index versus waist circumference as predictors of mortality in Canadian adults. *Int J Obes*. 2012;36(11):1450-4.
22. Van Dijk S, Takken T, Prinsen E, Wittink H. Different anthropometric adiposity measures and their association with cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis. *Netherl Heart J*. 2012;20(5):208-18.
23. Clark AL, Chyu J, Horwich TB. The obesity paradox in men versus women with systolic heart failure. *Am J Cardiol*. 2012;110(1):77-82.
24. Lemieux S, Prud'homme D, Bouchard C, Tremblay A, Després J-P. Sex differences in the relation of visceral adipose tissue accumulation to total body fatness. *Am J Clin Nutr*. 1993;58(4):463-7.
25. Pang M, Schuster T, Filion KB, Schnitzer ME, Eberg M, Platt RW. Effect Estimation in Point-Exposure Studies with Binary Outcomes and High-Dimensional Covariate Data—A Comparison of Targeted Maximum Likelihood Estimation and Inverse Probability of Treatment Weighting. *Int J Biostat*. 2016;12(2).Doi:10.1515/ijb-2015-0034
26. Pearl J. Direct and indirect effects. In: Proceedings of the Seventeenth Conference on Uncertainty and Artificial Intelligence; San Francisco: Morgan Kaufmann; 2001;p.411-20.
27. Robins JM. Semantics of causal DAG models and the identification of direct and indirect effects. *Oxford Statistical Science Series*. 2003:70-82.
28. VanderWeele TJ. Controlled direct and mediated effects: definition, identification and bounds. *Scand J Stat*. 2011;38(3):551-63.

*Material suplementar

Para informação adicional, por favor, clique aqui.

Obesidade, Gordura Corporal e Desfecho Cardiovascular: Além do Índice de Massa Corporal

Obesity, Body Fat Content and Cardiovascular Outcome: Beyond Body Mass Index

Desiderio Favarato¹ 

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

Minieditorial referente ao artigo: O Efeito Direto do Índice de Massa Corporal nos Resultados Cardiovasculares entre Participantes sem Obesidade Central pela Estimativa por Máxima Verossimilhança Direcionada

A pandemia de obesidade tem estado associada ao aumento de doenças cardiovasculares (DCV). O diagnóstico de DCV é feito com antecedência de dez anos em pessoas obesas.

Embora o índice de massa corporal (IMC) tenha sido amplamente utilizado como o principal índice de obesidade, não é um preditor preciso de doenças cardiovasculares.

Existem outras formas de medir a obesidade, desde uma simples medida da circunferência abdominal (CA) até métodos mais sofisticados, como a impedância bioelétrica e a densitometria por emissão de raios X de dupla energia.

A principal causa da imprecisão do IMC para determinar a distribuição da gordura corporal é que ele pode ser normal em indivíduos com obesidade central determinada pela circunferência abdominal ou com aumento da massa muscular.¹

Isso gerou o paradoxo da obesidade — pacientes com sobrepeso e obesos com doença cardiovascular apresentam melhor prognóstico do que aqueles com valores normais de IMC.²

A discordância entre as duas medidas de obesidade, IMC e CA foi descrita em crianças e jovens brasileiros.³ Santos et al.,³ constataram que 5,8% dos meninos não obesos, de acordo com o IMC, apresentavam CA acima do valor de corte, enquanto 10,6% dos meninos obesos, de acordo com o IMC, não foram classificados como obesos se a CA fosse usada como critério de classificação.³

Em adultos, como mostrado em uma coorte espanhola, no estudo ENRICA,⁴ a prevalência de obesidade central e CA alterada foi mais frequente do que a obesidade por IMC (36% vs. 22,9%); e nos idosos, nos quais, embora a frequência de obesidade por IMC fosse semelhante entre homens e mulheres, a obesidade central mostrou-se cerca de duas vezes mais elevada em mulheres.⁵

Palavras-chave

Obesidade; Tecido Adiposo; Índice de Massa Corporal; Doenças Cardiovasculares; Fatores de Risco; Circunferência Abdominal.

Correspondência: Desiderio Favarato •

Av. Dr. Eneas Carvalho de Aguiar, 40 Incor, bloco II, 2º andar, sala 2.
CEP 05403-000, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: desiderio.favarato@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210074>

Quando os grupos de exposição são diferentes, como em estudos observacionais, é necessário um ajuste estatístico cuidadoso de fatores de confusão para obter estimativas do efeito da exposição livre de viés. Uma simples comparação entre as taxas de incidência pode ser enganosa. Portanto, abordagens computacionais mais sofisticadas foram implementadas.

Quando dois grupos são semelhantes, normalmente calculamos a influência média do grupo, ou seja, a diferença de frequência do desfecho quando algumas características estão presentes ou não. No entanto, se as duas populações estudadas forem diferentes, como em estudos observacionais e epidemiológicos, essa comparação pode levar a resultados enganosos. Assim, por conta dessas características diferentes ou variáveis de confusão, foram desenvolvidas abordagens computacionais por aprendizado de máquina mais sofisticadas.

As variáveis de confusão podem ser analisadas como variáveis mediadoras, ou seja, embora algumas variáveis compartilhem a mesma causa, elas podem influenciar o resultado de forma diferente. Assim, o acúmulo de gordura leva à obesidade central (CA aumentada) e obesidade “geral” (IMC mais elevado) com frequências diferentes. Algumas pessoas podem apresentar obesidade central, mas não apresentar IMC elevado. No entanto, o oposto é incomum. Esta é uma situação em que abordagens computacionais complexas funcionam bem para revelar o efeito de cada situação.

Uma delas é o algoritmo *G-computation*, que se baseia na estimativa do mecanismo de desfecho, da expectativa condicional do desfecho dada a exposição (variável de agrupamento) e covariáveis. Ou seja, qual a probabilidade do desfecho quando presentes a variável de exposição e a de confusão estiver presente. Outro método é o *escore de propensão* que envolve a estimativa do mecanismo de exposição, ou seja, a probabilidade condicional de ser exposto dado um fator de confusão observado. A probabilidade de associação em uma determinada variável (exposição) quando outra (fator de confusão) está presente.

A ideia subjacente ao pareamento do *escore de propensão* é que, ao atribuir um *escore de propensão* a cada indivíduo do estudo, podemos comparar indivíduos em grupos de tratamento diferentes e tentar tornar os indivíduos o mais equivalentes possível para que possamos controlar os fatores de confusão. O resultado diferente seria apenas do tratamento. No entanto, o verdadeiro *escore de propensão* nunca é realmente conhecido, portanto, sempre há algum nível de incerteza em estudos observacionais.

Normalmente, o escore de propensão (EP) é usado como seu valor inverso denominado peso de propensão inversa. O peso para grupos ativos ou segmentados é $1/EP$ e para grupos controle, $1/(1-EP)$.

Outro método que envolve *G-computation* e o escore de propensão é o TMLE (*Targeted Maximum Likelihood Estimation*), que estima tanto a expectativa condicional de um desfecho dada a exposição e variáveis covariáveis (*G-computation*), e a expectativa condicional de exposição sendo determinada por uma variável de confusão.

Nesta edição, Saadati et al.,⁶ utilizam o TMLE para avaliar os efeitos totais (ET) e o efeito direto controlado da influência da obesidade por IMC nos eventos cardiovasculares.

Novamente, encontrou-se uma dissociação entre as medidas de obesidade central e obesidade por IMC.

O resultado final é que as medidas de obesidade central são melhores preditoras de doenças cardiovasculares pelo acúmulo de gordura do que o IMC elevado e são responsáveis por quase todos os riscos de doenças cardiovasculares do acúmulo de gordura corporal.

Referências

1. Xia JY, Lloyd-Jones DM, Khan SS. Association of body mass index with mortality in cardiovascular disease: new insights into the obesity paradox from multiple perspectives. *Trends Cardiovasc Med*. 2019;29(4):220-5.
2. Hamer M, Stamatakis E. Overweight and obese cardiac patients have better prognosis despite reporting worse perceived health and conventional risk factors. *Prev Med*. 2013;57(1):12-6.
3. Santos JL, Valerio VP, Fernandes RN, et al. Waist circumference percentiles and cut-off values for obesity in a large sample of students from 6 to 10 years old of the Sao Paulo State, Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2020;114(3):530-7.
4. Gutierrez-Fisac JL, Guallar-Castillon P, Leon-Munoz LM et al. Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008-2010: the ENRICA Study. *Obes Rev*. 2012;13(4):388-92.
5. Silveira EA, Vieira LL, Souza JD. High prevalence of abdominal obesity among elderly and its association with diabetes, hypertension and respiratory diseases. *Cien Saude Colet*. 2018;23(3):903-12.
6. Saadati HM, Sabour S, Mansournia MA, Mehrabi Y, Nazari SSH. The Direct Effect of Body Mass Index on Cardiovascular Outcomes among Participants Without Central Obesity by Targeted Maximum Likelihood Estimation. *Arq Bras Cardiol*. 2021; 116(5):879-886.



O Teste do Degrau de Seis Minutos como Preditor de Capacidade Funcional de acordo com o Consumo de Oxigênio de Pico em Pacientes Cardíacos

The Six-Minute Step Test as a Predictor of Functional Capacity according to Peak VO_2 in Cardiac Patients

Luiz Eduardo Fonteles Ritt,^{1,2} Eduardo Sahade Darzé,^{1,2} Gustavo Freitas Feitosa,¹ Jessica Santana Porto,¹ Gabriela Bastos,¹ Renata Braga Linhares de Albuquerque,² Cristiane Miura Feitosa,¹ Thaissa Costa Claro,¹ Eloisa Ferreira Prado,¹ Queila Borges de Oliveira,¹ Ricardo Stein^{3,4}

Hospital Córdio Pulmonar,¹ Salvador, BA - Brasil

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública,² Salvador, BA - Brasil

Hospital de Clínicas de Porto Alegre,³ Porto Alegre, RS - Brasil

Universidade Federal do Rio Grande do Sul,⁴ Porto Alegre, RS - Brasil

Resumo

Fundamento: O teste do degrau de seis minutos (TD6) é uma forma simples de avaliar a capacidade funcional, embora tenha sido pouco estudado em pacientes com doença arterial coronariana (DAC) ou insuficiência cardíaca (IC).

Objetivo: Analisar a associação entre o TD6 e o consumo de oxigênio de pico (VO_{2pico}) e desenvolver uma equação que estime o VO_{2pico} com base no TD6, bem como determinar um ponto de corte para o TD6 que preveja um $VO_{2pico} \geq 20 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$.

Métodos: Nos 171 pacientes submetidos ao TD6 e a um teste de exercício cardiopulmonar, análises da curva ROC, de regressão e de correlação foram usadas, e um $p < 0,05$ foi admitido como significativo.

Resultados: A idade média foi 60 ± 14 anos, e 74% eram do sexo masculino. A média da fração de ejeção ventricular esquerda foi $57 \pm 16\%$; 74% apresentavam DAC, e 28%, IC. A média do VO_{2pico} foi $19 \pm 6 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, e o desempenho médio do TD6 foi 87 ± 45 passos. A associação entre o TD6 e o VO_{2pico} foi $r = 0,69$ ($p < 0,001$). Os modelos $VO_{2pico} = 19,6 + (0,075 \times \text{TD6}) - (0,10 \times \text{idade})$ para homens e $VO_{2pico} = 19,6 + (0,075 \times \text{TD6}) - (0,10 \times \text{idade}) - 2$ para mulheres poderiam prever o VO_{2pico} com base nos resultados do TD6 (R ajustado 0,72; R^2 ajustado 0,53). O ponto de corte mais acurado para que o TD6 preveja um $VO_{2pico} \geq 20 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ foi de > 105 passos [área sob a curva 0,85; intervalo de confiança de 95% 0,79 - 0,90; $p < 0,001$].

Conclusão: Uma equação que preveja o VO_{2pico} com base nos resultados do TD6 foi derivada, e foi encontrada uma associação significativa entre o TD6 e o VO_{2pico} . O ponto de corte do TD6, que prevê um $VO_{2pico} \geq 20 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, foi > 105 passos. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(5):889-895)

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca; Consumo de Oxigênio; Capacidade Respiratória; Volume de Ventilação Pulmonar; Teste de Esforço.

Abstract

Background: Six-minute step test (6MST) is a simple way to evaluate functional capacity, although it has not been well studied in patients with coronary artery disease (CAD) or heart failure (HF).

Objective: Analyze the association between the 6MST and peak oxygen uptake (VO_{2peak}) and develop an equation for estimating VO_{2peak} based on the 6MST, as well as to determine a cutoff point for the 6MST that predicts a $VO_{2peak} \geq 20 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$.

Methods: In 171 patients who underwent the 6MST and a cardiopulmonary exercise test, correlation, regression, and ROC analysis were used and a $p < 0.05$ was admitted as significant.

Correspondência: Luiz Eduardo Fonteles Ritt •

Centro de Estudos Clínicos - Hospital Córdio Pulmonar - Avenida Anita Garibaldi, 2199. CEP 40170-130, Ondina, Salvador, BA - Brasil

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

Artigo recebido em 11/09/2019, revisado em 16/03/2020, aceito em 08/04/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190624>

Results: Mean age was 60 ± 14 years and 74% were male. Mean left ventricle ejection fraction was $57 \pm 16\%$, 74% had CAD and 28% had HF. Mean VO_{2peak} was 19 ± 6 mL.Kg⁻¹.min⁻¹ and mean 6MST performance was 87 ± 45 steps. Association between 6MST and VO_{2peak} was $r = 0.69$ ($p < 0.001$). The model $VO_{2peak} = 19.6 + (0.075 \times 6MST) - (0.10 \times \text{age})$ for men and $VO_{2peak} = 19.6 + (0.075 \times 6MST) - (0.10 \times \text{age}) - 2$ for women could predict VO_{2peak} based on 6MST results (adjusted R 0.72; adjusted R² 0.53). The most accurate cutoff point for 6MST to predict a $VO_{2peak} \geq 20$ mL.Kg⁻¹.min⁻¹ was >105 steps (AUC 0.85; 95% CI 0.79 -0.90; $p < 0.001$).

Conclusion: An equation for predicting VO_{2peak} based on 6MST results was derived, and a significant association was found between 6MST and VO_{2peak} . The cutoff point for 6MST, which predicts a $VO_{2peak} \geq 20$ mL.Kg⁻¹.min⁻¹, was >105 steps. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(5):889-895)

Keywords: Heart Failure; Oxygen Consumption; Respiratory Capacity; Tidal Volume; Exercise Test.

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

Introdução

Na doença cardiovascular, a capacidade funcional está diretamente relacionada ao prognóstico.¹ O desempenho funcional, conforme determinado pelo consumo de oxigênio de pico (VO_{2pico}) e medido por um teste de exercício cardiopulmonar (TECP), é o padrão-ouro e é utilizado para determinar o prognóstico de insuficiência cardíaca (IC) e seleção de transplante cardíaco, bem como para avaliar a resposta terapêutica.²⁻⁴ Pacientes com VO_{2pico} abaixo de 15 mL.kg⁻¹.min⁻¹ apresentam um perfil prognóstico pior, e aqueles com VO_{2pico} acima de 20 mL.kg⁻¹.min⁻¹ apresentam um perfil prognóstico melhor, independentemente da etiologia da IC e da função ventricular.^{5,6} Embora amplamente utilizado e validado, o TECP não está disponível na maioria dos centros, pois o equipamento é caro e é necessário que um médico especializado administre o teste e interprete seus resultados.

Uma alternativa ao TECP é o teste de caminhada de seis minutos (TC6), o qual é bem validado e apresenta boa correlação com o TECP em pacientes com cardiomiopatia.⁷ No entanto, o TC6 requer um longo corredor (com pelo menos 30 metros), o que pode limitar seu uso na prática comum.

O teste do degrau de seis minutos (TD6) é um teste simples no qual o paciente sobe e desce uma escada de 2 degraus por 6 minutos em cadência livre, e o número de passos é contabilizado. Não requer equipamentos sofisticados nem espaços grandes. Embora estudado em pacientes com doença pulmonar crônica e em indivíduos normais, 8-11 não há dados sobre o desempenho do TC6 em pacientes cardíacos.

Os objetivos deste estudo foram: (1) analisar a associação entre o TD6 e o VO_{2pico} , (2) desenvolver uma equação para estimar o VO_{2pico} com base nos resultados do TD6 e (3) determinar um ponto de corte para a categoria de baixo risco no TD6 ($VO_{2pico} \geq 20$ mL.kg⁻¹.min⁻¹).

Métodos

Neste estudo transversal, avaliamos pacientes encaminhados para reabilitação cardíaca entre maio de 2014 e setembro de 2017 que, conforme o protocolo clínico, foram submetidos a TECP limitado a sintomas e TD6 como avaliação basal no programa de reabilitação cardíaca do Hospital Córdio Pulmonar, em Salvador, Brasil.

Os critérios de inclusão foram pacientes maiores de 18 anos com diagnóstico de doença arterial coronariana (DAC) ou IC, caracterizadas por infarto agudo do miocárdio prévio, angioplastia coronariana/implante de stent pós-

cirurgia cardíaca ou vascular ou pacientes com dispositivos implantáveis, como marca-passos ou desfibriladores cardíacos. Esses indivíduos foram encaminhados ao programa de reabilitação cardíaca e submetidos a avaliação inicial com cardiologista e fisioterapeuta. O diagnóstico de DAC e/ou IC foi estabelecido pelo histórico médico (infarto agudo do miocárdio, DAC estável, revascularização do miocárdio ou angioplastia ou sintomas de dispneia ou angina), anormalidades eletrocardiográficas (ondas Q patológicas) e anormalidades ecocardiográficas (disfunção ventricular e anormalidades segmentares).

O critério de exclusão foi incapacidade de realizar o TECP ou o TD6. Pacientes com sintomas de angina ou isquemia em estágio inferior ao limiar anaeróbio também foram excluídos por não terem sido submetidos ao TD6.

Os dados clínicos e demográficos foram obtidos da avaliação cardiológica inicial no dia do TECP, incluindo o ecocardiograma mais recente (nos últimos 3 meses). O TECP e o TD6 foram aplicados separadamente, com 2 a 7 dias de intervalo.

O TD6 foi realizado em um degrau de 20 cm de altura coberto com borracha antiderrapante. Os pacientes foram instruídos a subir e descer o degrau o mais rápido possível por 6 minutos, sem usar os braços para se apoiar; pausas para descanso eram permitidas durante os 6 minutos.

O TECP limitado a sintomas foi realizado em uma esteira com um analisador de gases (Cortex, Leipzig, Alemanha) com medidas a cada respiração. Foi utilizado um protocolo de rampa individualizado baseado na classe funcional de cada paciente, com duração da fase de exercício direcionado entre 8 e 12 minutos. Os dados ventilatórios coletados foram tabulados e analisados em intervalos de 10 segundos.

Aspectos éticos: o protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Celso Figueiroa do Hospital Santa Izabel (processo 1.711.505). O estudo foi conduzido de acordo com a legislação nacional e internacional de pesquisa em humanos, incluindo a Declaração de Helsinque e a resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde do Brasil. O consentimento informado foi dispensado, uma vez que o estudo utilizou apenas dados de prontuários médicos.

Análise Estatística

Todas as análises foram realizadas no software SPSS, versão 25.0. As variáveis contínuas foram apresentadas como média $\pm$ desvio padrão para a distribuição paramétrica. O teste de Shapiro-Wilk e a inspeção visual dos histogramas

foram utilizados para determinar a normalidade. As variáveis categóricas foram apresentadas em número ou porcentagem. A correlação de Pearson foi aplicada para determinar associações entre variáveis contínuas, e os gráficos de Bland-Altman foram utilizados para analisar sua concordância. Análises de regressão linear univariada e multivariada (após análise das suposições adequadas) foram realizadas para determinar a previsão de VO_{2pico} do modelo com base no TD6, o qual foi controlado para idade, fração de ejeção, sexo, presença de DAC ou IC e peso. A análise da curva ROC foi aplicada para determinar os melhores pontos de corte para prever $VO_{2pico} \geq 20 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$. Um valor de p de $< 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

A amostra total consistiu em 171 indivíduos. Suas características clínicas e demográficas são apresentadas na Tabela 1. A maioria dos pacientes apresentou classe funcional I ou II da New York Heart Association (NYHA) com VO_{2pico} médio de $19 \pm 6 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$.

A associação entre o TD6 e o VO_{2pico} é apresentada na Figura 1; o índice de correlação r foi 0,69 (IC95% 0,60 – 0,78; $p < 0,001$), e o de R^2 foi 0,47. A análise do gráfico

de Bland-Altman é apresentada na Figura 2; a concordância estava distante do limite de referência superior ou inferior em apenas cinco pacientes.

Na análise multivariada, a idade, o sexo e os resultados do TD6 foram preditores independentes do VO_{2pico} (Tabela 2). As equações para a estimativa do VO_{2pico} com base no TD6 foram: $VO_{2pico} = 19,6 + (0,075 \times \text{TD6}) - (0,10 \times \text{idade})$ para homens e $VO_{2pico} = 19,6 + (0,075 \times \text{TD6}) - (0,10 \times \text{idade}) - 2$ para mulheres. O r ajustado do modelo final foi 0,72, e o R^2 ajustado foi 0,53.

A curva ROC para o TD6 como preditor de $VO_{2pico} \geq 20 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ é apresentada na Figura 3. O ponto de corte mais acurado para que o TD6 preveja $VO_{2pico} \geq 20 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ foi > 105 passos (área sob a curva 0,85; IC95% 0,79–0,90; $p < 0,001$).

Discussão

A capacidade funcional é um dos parâmetros clínicos mais importantes para a avaliar a capacidade funcional.¹ O comprometimento funcional está relacionado a pior prognóstico, independentemente do diagnóstico ou cenário clínico.^{1,7} A aptidão cardiorrespiratória (ACR) pode ser estimada por diversos métodos, embora o TECP seja o único método que permite determinação direta com base no VO_{2pico} . Uma vez que o TECP requer equipamento específico e equipe médica bem treinada, uma medição indireta e acurada da capacidade funcional é muito desejável. É importante que sejam validados formulários alternativos mais simples para a avaliação de ACR, já que podem ser aplicados de forma mais ampla.

Em uma população de pacientes com DAC e IC, demonstramos que o TD6 apresentou boa correlação com o VO_{2pico} , conforme medido pelo TCEP. Também conseguimos derivar uma equação para prever o VO_{2pico} com base nos resultados do TD6, bem como para determinar um ponto de corte para o número de passos necessários para identificar pacientes de baixo risco (valor mínimo do VO_{2pico} de $20 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$).

Teste do Degrau na Cardiologia

Os testes do degrau não são uma ferramenta nova na cardiologia. Na década de 1930, Master et al.,⁸ utilizaram um teste de escada de um degrau em um protocolo de 2 minutos para observar eletrocardiogramas de exercício. Esse foi o precursor dos atuais testes de esforço com ergômetros. O teste do degrau de Master era amplamente utilizado como teste provocativo para isquemia coronariana, mas não era rotineiramente utilizado como preditor de ACR/capacidade funcional e prognóstico. O principal objetivo do TD6 como teste submáximo é determinar a ACR e não diagnosticar isquemia coronariana. Assim como o TC6, o TD6 é seguro e pode ser realizado em esforço submáximo, embora com um gasto energético um pouco maior.

Capacidade Funcional como Sinal Vital

A capacidade funcional pode ser considerada um sinal vital e deve ser avaliada em todas as consultas médicas.^{9,10} Pode ser

Tabela 1 – Características clínicas e demográficas gerais da população

Variável	Resultado
Sexo masculino % (n)	74% (121)
Idade (anos)	60±14
DAC % (n)	74% (121)
Insuficiência cardíaca % (n)	28% (47)
Valvulopatias % (n)	13% (22)
Diabetes % (n)	25% (44)
Hipertensão % (n)	62% (102)
NYHA I, II, III%	53%/24%/10%
Inibidor de ECA-BRA % (n)	65% (110)
Betabloqueador % (n)	77% (130)
Estatinas % (n)	75% (128)
Fração de ejeção (%)	57±16
VO_{2pico} ($\text{mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$)	19±6
VO_2 no limiar anaeróbio ($\text{mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$)	12.6±3
RER	1.12±0.8
Inclinação VE/VCO_2	36±10
TD6 (passos)	85±47

BRA: bloqueador dos receptores da angiotensina; DAC: doença arterial coronariana; ECA: enzima conversora da angiotensina; NYHA: New York Heart Association; RER: razão de troca respiratória; VE/VCO_2 : relação entre a ventilação e a produção de dióxido de carbono.

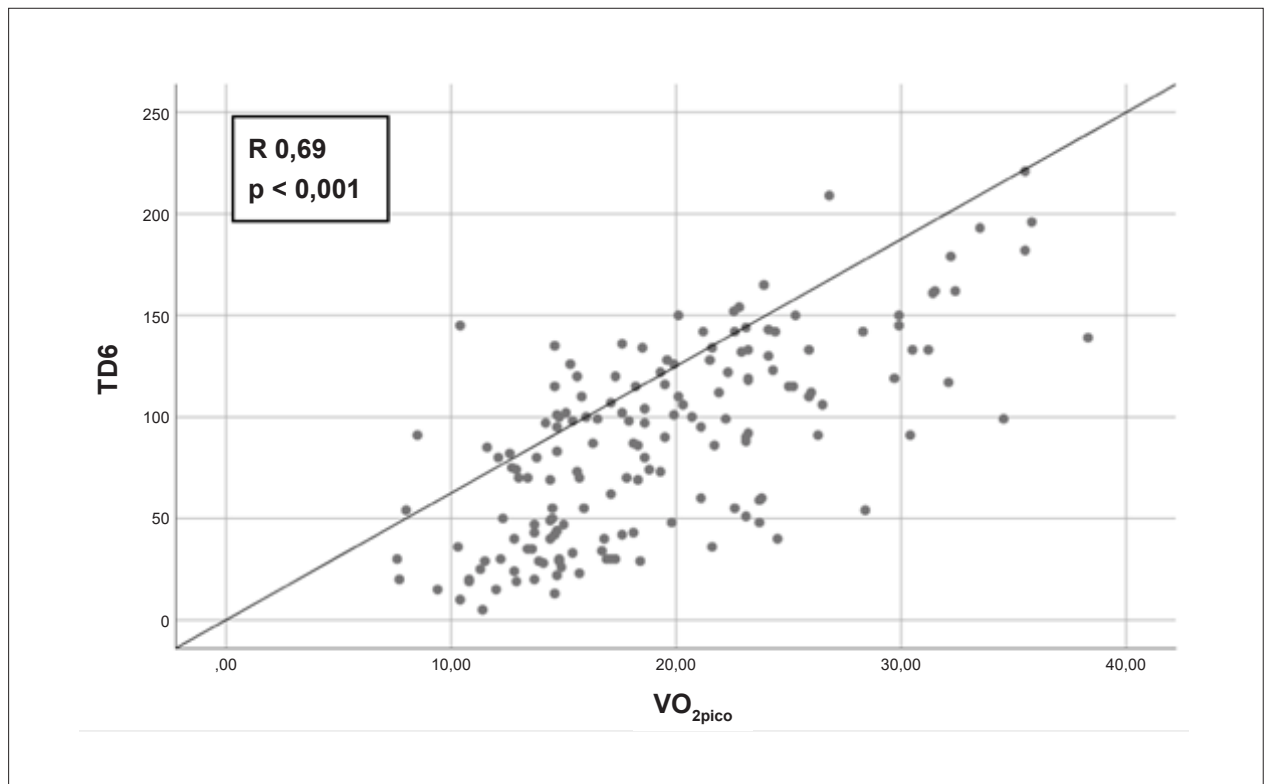


Figura 1 – Associação entre o TD6 e o VO_{2pico}

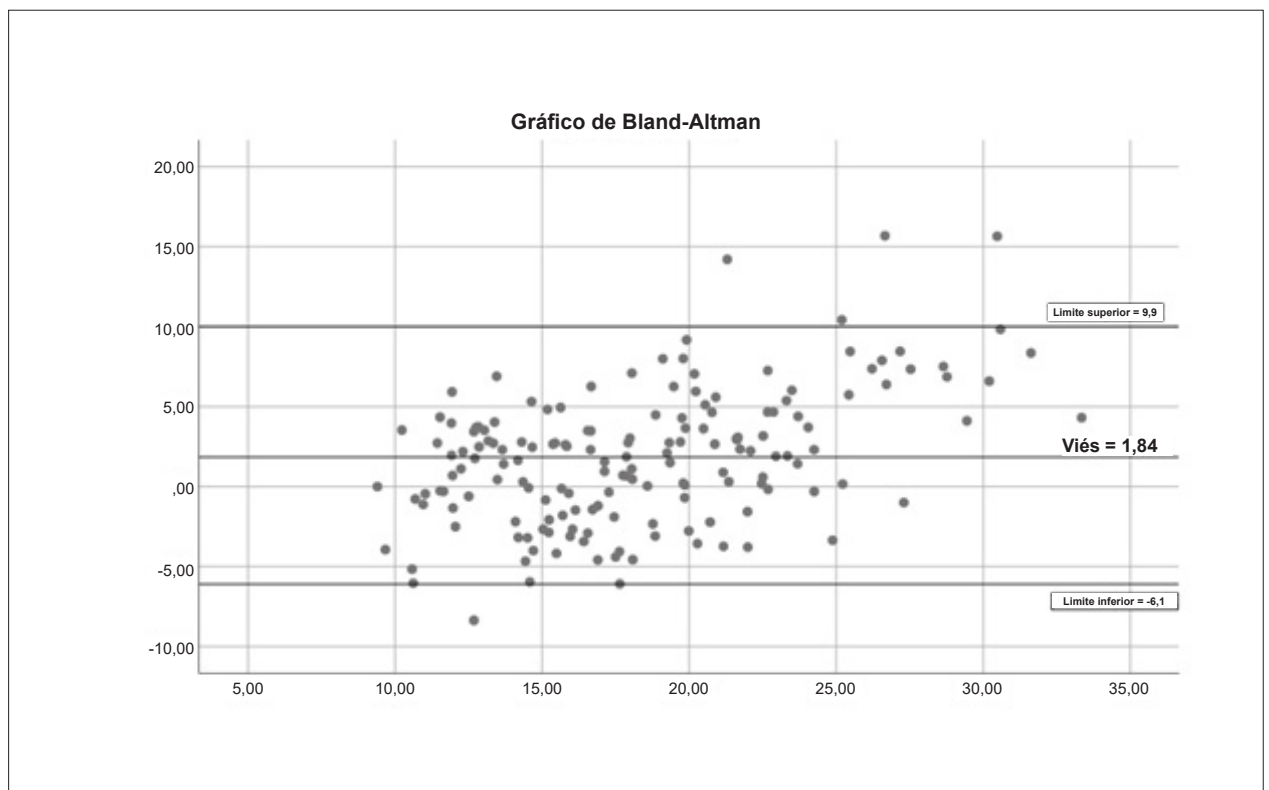


Figura 2 – Gráfico de Bland-Altman para VO_{2pico} previsto vs. Determinado.

Tabela 2 – Modelo final de regressão linear múltipla para predição do VO_{2pico} com base no TD6

Variável	Beta	Beta IC95%	p
TD6	0,075	(0,06) – (0,09)	< 0,001
Idade (anos)	-0,10	(-0,16) – (-0,05)	< 0,001
Sexo feminino	-2,0	(-3,6) – (-0,33)	0,02
Constante	19,6	(15,2) – (24,1)	< 0,001

Ajustado para idade, fração de ejeção, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca e peso. IC: intervalo de confiança; TD6: teste do degrau de seis minutos.

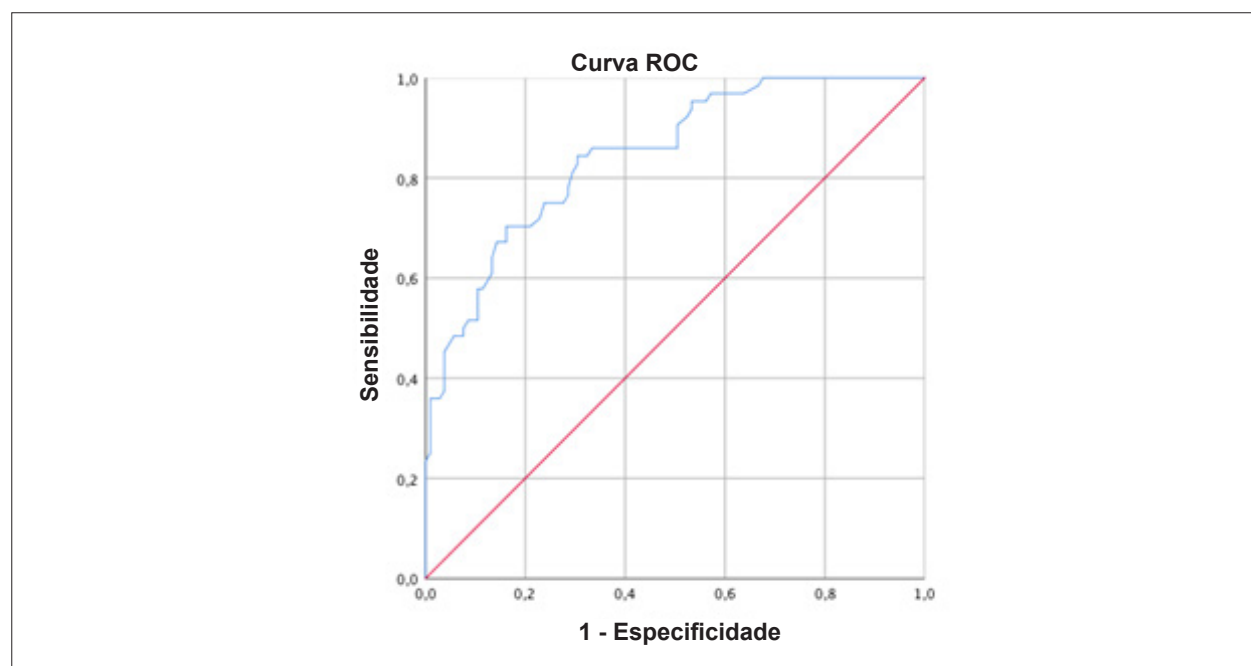


Figura 3 – Curva ROC para que o TD6 preveja um $VO_{2pico} \geq 20 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$. Área sob a curva 0,85 (IC95% 0,79 – 0,90) $p < 0,001$.

prevista por testes de exercício regulares ou testes funcionais submáximos, como o TC6; no entanto, o TCEP é a única forma de avaliar e determinar diretamente a capacidade funcional. Com base em estudos clássicos em pacientes cardíacos, um VO_{2pico} acima de $20 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ é um marcador de bom prognóstico, independentemente de outros parâmetros. Por outro lado, aqueles com VO_{2pico} abaixo de $12 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ e IC podem ser considerados candidatos a transplante cardíaco.^{5,6}

Como alternativa ao TCEP, o TC6 foi validado e é utilizado para avaliação prognóstica em diferentes doenças.¹¹ É de fácil reprodução e pode ser relacionado ao desfecho, mas a necessidade de um espaço grande impede seu uso no consultório, por exemplo. Portanto, um teste que consiga estimar a capacidade funcional mesmo em espaço pequeno sem a necessidade de equipamentos sofisticados é de grande utilidade. É importante destacar que o TD6 foi previamente comparado ao TC6 em uma população sem doenças pulmonares ou cardíacas, apresentando boa correlação.¹²

O teste do degrau de seis minutos é uma forma simples de prever capacidade funcional

O TD6 é um teste simples que não necessita de muito espaço. Pode ser realizado em um consultório médico ou por outros profissionais da saúde. O teste foi usado previamente em pacientes com doença pulmonar crônica, mas ainda não foi validado em pacientes cardíacos.

Em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica, um ponto de corte de < 78 passos foi associado a pior prognóstico.¹³ Em uma população saudável com média de idade de 39 anos, a contagem média de passos foi 149 ± 34 .¹⁴

De acordo com nossos dados, o TD6 apresenta acurácia aceitável para prever o VO_{2pico} em uma amostra de pacientes com DAC/IC, e os profissionais de saúde podem querer usar esses resultados em sua prática clínica.

Observamos que o ponto de corte de > 105 passos está relacionado ao alcance de um VO_{2pico} acima de $20 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$. Esse ponto de corte pode ser útil, por exemplo, quando o TCEP não estiver disponível. Além disso, se o paciente consegue subir mais de 105 degraus, o TCEP pode não ser necessário, pois estima-se um VO_{2pico} acima de $20 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$.

As estimativas de capacidade funcional baseadas em atividades de rotina são imprecisas e não foram validadas diretamente por meio de dados do TCEP¹⁵ embora essa estratégia ainda seja utilizada quando estimativas imediatas são necessárias, mesmo para avaliação em série. Assim, o TD6 pode ser aplicado de forma fácil e rápida, porém com mais segurança no que se refere à determinação da capacidade funcional.

Limitações

O presente estudo apresenta algumas limitações. Uma amostra maior e uma validação prospectiva dos resultados em outras populações devem ser consideradas. Nossa população consistiu em pacientes com DAC e/ou IC, os quais foram analisados em conjunto. Pode ser interessante analisar esses fenótipos separadamente. Para atenuar a influência do diagnóstico clínico na realização do teste, controlamos a análise multivariada para o diagnóstico de IC ou DAC e constatamos que o diagnóstico não influenciou o resultado. Também controlamos a análise para a fração de ejeção. Como a DAC é a causa mais prevalente de IC e a capacidade funcional é um fator prognóstico independente para ambos, a existência de um teste e um único ponto de corte que possa ser aplicado em um espectro mais amplo de doenças cardíacas pode ser de grande utilidade, já que o TD6 pode ser mais bem aplicado em triagem e acompanhamento.

A análise dos gráficos de Bland-Altman mostrou que a concordância foi considerada distante dos limites de controle superior ou inferior em apenas cinco pacientes. Desses, quatro apresentaram VO_{2pico} acima de $20 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, e o valor previsto no TD6 também foi maior de $20 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$. Dessa forma, os quatro pacientes não seriam erroneamente classificados como de menor risco do que o esperado. Em um paciente, o VO_{2pico} previsto pelo TD6 foi maior do que o medido. Ao analisar esse caso, observamos que a razão de troca respiratória do TCEP apresentou compatibilidade de apenas 0,94 com um esforço submáximo, causada pela má adaptação à esteira e à máscara. O mesmo paciente subiu e desceu 91 degraus em 6 minutos. Pode-se entender que o TD6 é mais adequado como ferramenta de triagem e não como um substituto do TCEP. Portanto, embora sejam correlacionados, o TCEP ainda é necessário em casos em que a capacidade funcional precisa ser determinada com exatidão.

No momento, não temos dados de desempenho do TC6 para esses indivíduos, embora uma correlação entre os testes nesses pacientes possa ser útil. Estudos correlacionando o desempenho do TD6 em termos de desfechos clínicos

devem fornecer mais informações sobre os melhores pontos de corte. Por fim, embora o TCEP VO_{2pico} seja o padrão-ouro para a avaliação funcional, é possível que o TD6 possa fornecer algumas implicações prognósticas, de acordo com os resultados.

Conclusão

Foi derivada uma equação capaz de prever o VO_{2pico} com base nos resultados do TD6, e foi encontrada associação significativa entre o TD6 e o VO_{2pico} . O ponto de corte do TD6, que prevê um $VO_{2pico} \geq 20 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, foi >105 passos.

Agradecimentos

Foi fornecido apoio financeiro parcial pelo FIPE-HCPA (Fundo de Amparo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre).

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa: Ritt LE, Porto JS, Bastos G, Feitosa CM, Claro TC, Prado EF, Oliveira QB, Stein R; Obtenção de dados: Ritt LE, Feitosa GF, Porto JS, Bastos G, Albuquerque RBL, Feitosa CM, Claro TC, Prado EF, Oliveira QB, Stein R; Análise e interpretação dos dados: Ritt LE, Darzé ES, Feitosa GF, Porto JS, Bastos G, Prado EF, Stein R; Análise estatística: Ritt LE, Darzé ES, Porto JS, Bastos G, Albuquerque RBL, Oliveira QB, Stein R; Obtenção de financiamento: Ritt LE, Stein R; Redação do manuscrito: Ritt LE, Darzé ES, Feitosa GF, Porto JS, Bastos G, Albuquerque RBL, Stein R; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Ritt LE, Darzé ES, Feitosa GF, Porto JS, Bastos G, Feitosa CM, Claro TC, Prado EF, Oliveira QB, Stein R.

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

- Forman DE, Arena R, Boxer R, Dolansky MA, Eng JJ, Fleg JL, et al. Prioritizing Functional Capacity as a Principal End Point for Therapies Oriented to Older Adults with Cardiovascular Disease: A Scientific Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(16):e894–918.
- Task Force of the Italian Working Group on Cardiac Rehabilitation and Prevention. Statement on cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure due to left ventricular dysfunction: recommendations for performance and interpretation Part III: Interpretation of cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure and future. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006;13(4):485–94.
- Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, Arena R, Balady GJ, Bittner VA, et al. Exercise standards for testing and training: A scientific statement from the American heart association. *Circulation*. 2013;128(8):873–934.
- Malhotra R, Bakken K, D'Elia E, Lewis GD. Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure. *JACC Hear Fail*. 2016;4(8):607–16.
- Myers J, Gullestad L, Vagelos R, Bellin D, Ross H, Fowler MB. Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in severe heart failure: 14 mL/kg/min revisited. *Am Heart J*. 2000;139(1 Pt 1):78–84.

6. Mancini DM, Eisen H, Kusmaul W, Mull R, Edmonds LH, Wilson JR. Value of pico exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation*. 1991;83(3):778–86.
7. Arena R, Myers J, Williams MA, Gulati M, Kligfield P, Balady GJ, et al. Assessment of functional capacity in clinical and research settings: A scientific statement from the American Heart Association committee on exercise, rehabilitation, and prevention of the council on clinical cardiology and the council on cardiovascular n. *Circulation*. 2007;116(3):329–43.
8. Master A, Oppenheimer E. A simple exercise tolerance test for circulatory efficiency with standard tables for normal individuals. Vol. 177, *Am J Med Sci*. 1929. p. 223–42.
9. Peterson PN, Magid DJ, Ross C, Ho PM, Rumsfeld JS, Lauer MS, Lyons EE, Smith SS MF. Association of Exercise Capacity on Treadmill With Future Cardiac Events in Patients Referred for Exercise Testing. 2014;168(2):174–9.
10. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, Sugawara A, Totsuka K, Shimano H, Ohashi Y, Yamada N SH. Cardiorespiratory Fitness as a Quantitative Predictor of All-Cause Mortality and Cardiovascular Events. *J Am Med Assoc*. 2009;301(19):2024–35.
11. ATS. Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111–7.
12. da Costa CH, da Silva KM, Maiworm A, Raphael Y, Parnayba J, Da Cal M, et al. Can we use the 6-minute step test instead of the 6-minute walking test? An observational study. *Physiother (United Kingdom)* [Internet]. 2017;103(1):48–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.physio.2015.11.003>
13. Pessoa B V., Arcuri JF, Labadessa IG, Costa JNF, Sentanin AC, Di Lorenzo VAP. Validity of the six-minute step test of free cadence in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Brazilian J Phys Ther* [Internet]. 2014;18(3):228–36. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-35552014000300228&lng=en&nr m=iso&tlng=em
14. Arcuri JF, Borghi-Silva A, Labadessa IG, Sentanin AC, Candolo C PDLV. Validity and reliability of the 6-minute step test in healthy individuals: A Cross-sectional study. *Clin J Sport Med*. 2016;26(1):69–75.
15. Ritt LEF, Stein R, Ribeiro DS, Ribeiro RS, Pilar I, Borges Q, et al. Low Concordance Between the Nyha Class and Cardiopulmonary Exercise Test Variables in Heart Failure Patients. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2019;73(9):1828. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(19\)32434-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(19)32434-9)



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

Teste de Degrau de Seis Minutos como Alternativa para a Avaliação da Capacidade Funcional de Pacientes com Doenças Cardiovasculares

The Six-Minute Step Test as an Alternative for Functional Capacity Assessment in Patients with Cardiovascular Diseases

Raphael Mendes Ritti-Dias e Breno Quintella Farah^{2,3} 

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação - Universidade Nove de Julho,¹ São Paulo, SP - Brasil

Departamento de Educação Física da Universidade Federal Rural de Pernambuco,² Recife, PE - Brasil

Programa de Pós-Graduação em Educação Física da Universidade Federal de Pernambuco,³ Recife, PE - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: O Teste do Degrau de Seis Minutos como Preditor de Capacidade Funcional de Acordo com o Consumo de Oxigênio de Pico em Pacientes Cardíacos

A capacidade funcional é um importante marcador de morbimortalidade em pacientes com doenças cardiopulmonares.^{1,2} Embora a medida direta do consumo pico de oxigênio (VO_{2pico}) por meio dos testes cardiopulmonares (padrão-ouro) seja o método mais indicado para avaliar a capacidade funcional, a sua utilização na prática clínica ainda é restrita, devido ao custo elevado.^{1,2}

O teste de degrau de seis minutos (TD6M), além de ser rápido, tem como principal vantagem a necessidade de um espaço mínimo para a sua realização. Esses fatores, e o fato de não necessitar sinais sonoros, torna-se bastante atrativo para a utilização em clínicas e hospitais. Os testes com degrau são utilizados há muito tempo para avaliar a capacidade funcional, tanto em pessoas saudáveis como naqueles com doenças pulmonares.³ Nos pacientes com doenças pulmonares, observou-se uma correlação positiva ($r = 0,76$) entre o TD6M e o teste de caminhada de seis minutos,⁴ que necessita de maior espaço para sua realização.⁵ Curiosamente, os dados de correlação entre o TD6M e a medida direta da capacidade funcional são escassos, sobretudo em pacientes com doenças cardiovasculares.

O estudo Ritt et al.⁶ busca suprir essa lacuna ao submeter 171 pacientes com insuficiência cardíaca e doença arterial coronariana ao TD6M e ao teste cardiopulmonar em esteira. Os resultados indicaram correlação significativa entre VO_{2pico} obtida no teste de esteira, e o desempenho no TD6M (de $r = 0,69$). Ademais, elaborou-se uma equação preditora de estimativa do VO_{2pico} para homens [$VO_{2pico} = 19,6 + (0,075 * TD6M) - (0,10 * idade)$] e para mulheres [$VO_{2pico} = 19,6 +$

$(0,075 * 6 TD6M) - (0,10 * idade) - 2$], baseadas nos resultados do teste do degrau. Por fim, os autores identificaram 105 subidas como ponto de corte para VO_{2pico} acima de 20 ml/kg*min, algo que em pacientes cardíacos é considerado um bom indicador de prognóstico cardiovascular.

Apesar dos resultados interessantes, devemos destacar aspectos que merecem ser elucidados em estudos futuros. Faltam indicadores psicométricos importantes do TD6M, como a reprodutibilidade e a sensibilidade à mudança. A identificação de pontos de corte é altamente relevante e aplicável na prática clínica. No entanto, para a identificação de indivíduos com baixa aptidão funcional, convém elaborar novos pontos, que considerem idade, sexo e estatura, entre outros fatores. Pontos de corte baseados em uma amostra única e heterogênea possivelmente identificam sobretudo os pacientes com idade mais avançada e do sexo feminino. No entanto, é possível que ao serem comparados aos pares da mesma idade e sexo, os mesmos apresentem capacidade funcional dentro do esperado. Tais aspectos vêm sendo amplamente discutidos no teste de caminhada de seis minutos e podem ser considerados para o TD6M.⁷⁻⁹

Em suma, o trabalho de Ritt et al.⁶ apresenta evidências iniciais e interessantes da utilização do TD6M para avaliar a aptidão funcional de pacientes com doença arterial coronariana e insuficiência cardíaca. Por se tratar de um teste com grande potencial de utilização na prática clínica, estudos futuros sobre o TD6M como marcador prognóstico e suas características psicométricas, bem como valores de referência de acordo com o sexo e a idade, serão bem-vindos.

Palavras-chave

Hipertensão, Pressão Arterial, Hereditariedade/genética, Exercício, Esportes, Futebol, Endotélio, Atletas

Correspondência: Breno Quintella Farah •

Universidade Federal Rural de Pernambuco - Rua Dom Manuel de Medeiros, s/n Dois Irmãos. CEP 52171-900, Recife, PE - Brasil
E-mail: brenofarah@hotmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210252>

Referências

1. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, Arena R, Balady GJ, Bittner VA, et al. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013; 128(8): 873-934.
2. Task Force of the Italian Working Group on Cardiac R. Statement on cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure due to left ventricular dysfunction: recommendations for performance and interpretation part III: interpretation of cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure and future applications. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006; 13(4): 485-94.
3. Andrade CH, Cianci RG, Malaguti C, Corso SD. The use of step tests for the assessment of exercise capacity in healthy subjects and in patients with chronic lung disease. *J Bras Pneumol*. 2012; 38(1): 116-24.
4. Pessoa BV, Arcuri JF, Labadessa IG, Costa JN, Santanin AC, Di Lorenzo VAP, et al. Validity of the six-minute step test of free cadence in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Braz J Phys Ther*. 2014; 18(3): 228-36.
5. ATS committee on proficiency standards for clinical pulmonary function laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166(1): 111-7.
6. Ritti LEF, Darzé ES, Feitosa GF, Porto JS, Bastos G, Albuquerque RBL, et al. The Six-Minute Step Test as a Predictor of Functional Capacity according to Peak VO₂ in Cardiac Patients. *Arq Bras Cardiol*. 2021; 116(5):889-895.
7. Ritti-Dias RM, Sant'anna FS, Braghieri HA, Wolosker N, Puech-Leão, Lanza FC, et al. Expanding the use of six-minute walking test in patients with intermittent claudication. *Ann Vasc Surg*. 2021; 70: 258-62.
8. Casanova C, Celli BR, Barria P, Casas A, Cote C, de Torres JP, et al. The 6-min walk distance in healthy subjects: reference standards from seven countries. *Eur Respir J*. 2011; 37(1): 150-6.
9. Farah BQ, Ritti-Dias RM, Montgomery P, Cucato GC, Gardner A. Exercise intensity during 6-minute walk test in patients with peripheral artery disease. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 114(3): 486-92.



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

Treinamento de Caminhada Melhora a Variabilidade da Pressão Arterial Ambulatorial em Claudicantes

Walking Training Improves Ambulatory Blood Pressure Variability in Claudication

Marcel da Rocha Chehuen,¹ Gabriel Grizzo Cucato,² Celso Ricardo Fernandes de Carvalho,³ Antonio Eduardo Zerati,³ Anthony Leicht,⁴ Nelson Wolosker,⁵ Raphael Mendes Ritti-Dias,⁶ Claudia Lucia de Moraes Forjaz¹

Universidade de São Paulo - Escola de Educação Física e Esporte,¹ São Paulo, SP - Brasil

Northumbria University, Newcastle Upon Tyne,² Reino Unido

Hospital das Clínicas (HCFMUSP), Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo,³ São Paulo, SP - Brasil

James Cook University,⁴ Queensland - Austrália

Hospital Israelita Albert Einstein,⁵ São Paulo, SP - Brasil

Universidade Nove de Julho - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação,⁶ São Paulo, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: O treinamento de caminhada (TC) melhora a capacidade de caminhar e reduz a pressão arterial (PA) clínica em pacientes com doença arterial periférica (DAP), mas seus efeitos na PA ambulatorial permanecem desconhecidos.

Objetivos: Investigar o efeito de 12 semanas de TC na PA ambulatorial e sua variabilidade em pacientes com DAP.

Métodos: Trinta e cinco pacientes do sexo masculino com DAP e sintomas de claudicação foram alocados aleatoriamente em dois grupos: controle (n = 16, 30 min de alongamento) e TC (n = 19, 15 séries de 2 minutos de caminhada na frequência cardíaca em que ocorreu limiar de dor intercalados por 2 minutos de repouso em pé). Antes e depois de 12 semanas, a PA ambulatorial de 24 horas foi avaliada. Os índices de variabilidade da PA ambulatorial avaliados em ambos os momentos incluíram o desvio-padrão de 24 horas (DP₂₄), o desvio-padrão ponderado de vigília e sono (DP_{vs}) e a variabilidade real média de 24 horas (VRM₂₄). Os dados foram analisados por ANOVAs mistas de dois fatores, considerando significativo P < 0,05.

Resultados: Após 12 semanas, nenhum dos grupos apresentou alterações na PA de 24 horas, vigília e sono. O TC diminuiu as variabilidades da PA sistólica e média (PA sistólica – 13,3 ± 2,8 vs 11,8 ± 2,3; 12,1 ± 2,84 vs 10,7 ± 2,5; e 9,4 ± 2,3 vs 8,8 ± 2,2 mmHg; PA média – 11,0 ± 1,7 vs 10,4 ± 1,9; 10,1 ± 1,6 vs 9,1 ± 1,7; e 8,0 ± 1,7 vs 7,2 ± 1,5 mmHg para DP₂₄, DP_{vs} e VRM₂₄, respectivamente). Nenhum dos grupos apresentou mudanças significantes nos índices de variabilidade da PA diastólica após 12 semanas.

Conclusão: O TC não altera os níveis ambulatoriais da PA, mas diminui a sua variabilidade em pacientes com DAP. Essa melhora pode ter um impacto favorável no risco cardiovascular de pacientes com DAP sintomática. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(5):898-905)

Palavras-chave: Claudicação Intermitente; Caminhada; Pressão Arterial; Monitoração Ambulatorial da Pressão Arterial; Fraqueza Muscular; Treinamento Aeróbico.

Abstract

Background: Walking training (WT) improves walking capacity and reduces clinic blood pressure (BP) in patients with peripheral artery disease (PAD), but its effects on ambulatory BP remains unknown.

Objectives: To investigate the effect of 12 weeks of WT on ambulatory BP and its variability in patients with PAD.

Methods: Thirty-five male patients with PAD and claudication symptoms were randomly allocated into two groups: control (n = 16, 30 min of stretching) and WT (n = 19, 15 bouts of 2 min of walking at the heart rate of leg pain threshold interspersed by 2 min of upright rest). Before and after 12 weeks, 24-hour ambulatory BP was assessed. Ambulatory BP variability indices assessed at both time points included the 24-hour standard deviation (SD₂₄), the awake and asleep weighted standard deviation (SD_{aw}), and the 24-hour average real variability (ARV₂₄). Data were analyzed by mixed two-way ANOVAs, considering P < 0.05 as significant.

Correspondência: Cláudia Lúcia de Moraes Forjaz •

Universidade de São Paulo - Escola de Educação Física e Esporte,
Av. Prof. Mello Moraes, 65 - Cidade Universitária - CEP: 05508-030 - São Paulo - SP
E-mail: cforjaz@usp.br

Artigo recebido em 21/11/2019, revisado em 03/02/2020, aceito em 16/03/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190822>

Results: After 12 weeks, neither group had significant changes in 24-hour, awake and sleep BPs. The WT decreased systolic and mean BP variabilities (Systolic BP – 13.3 ± 2.8 vs 11.8 ± 2.3 , 12.1 ± 2.84 vs 10.7 ± 2.5 and 9.4 ± 2.3 vs 8.8 ± 2.2 mmHg); Mean BP – 11.0 ± 1.7 vs 10.4 ± 1.9 , 10.1 ± 1.6 vs 9.1 ± 1.7 and 8.0 ± 1.7 vs 7.2 ± 1.5 mmHg for SD_{24} , SD_{dn} and ARV_{24} respectively). Neither group had significant changes in diastolic BP variabilities after 12 weeks.

Conclusion: The WT does not change ambulatory BP levels but decreases ambulatory BP variability in patients with PAD. This improvement may have a favorable impact on the cardiovascular risk of patients with symptomatic PAD. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(5):898-905)

Keywords: Intermittent Claudication; Walking; Blood Pressure; Blood Pressure Monitoring Ambulatory; Muscle Weakness; Endurance Training.

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

Introdução

A claudicação intermitente, o sintoma mais prevalente da doença arterial periférica (DAP), prejudica a capacidade de locomoção, afetando os níveis de atividade física¹ e a qualidade de vida do paciente.² Além disso, essa limitação funcional está associada ao aumento das taxas de eventos cardiovasculares fatais e não fatais nessa população.³

Dentre as doenças cardiovasculares, a hipertensão arterial é uma comorbidade frequente, afetando mais de 80% dos pacientes com DAP;⁴ Pacientes com DAP comumente apresentam valores de pressão arterial (PA) clínica e, principalmente, ambulatorial mais altos que indivíduos saudáveis.⁵ Recentemente a capacidade de caminhada foi negativamente associada com a PA ambulatorial na DAP,⁶ indicando um pior controle pressórico em pacientes com maior comprometimento funcional. Assim, estratégias terapêuticas que aumentem a capacidade funcional, como o treinamento de caminhada, podem melhorar os desfechos cardiovasculares e reduzir o risco cardiovascular nesse grupo.

Recentemente, demonstramos que o treinamento de caminhada (TC) supervisionado melhora a capacidade de caminhada e reduz a PA clínica de pacientes com DAP sintomática,⁷ porém seus efeitos na PA ambulatorial permanecem desconhecidos. Essa é uma questão importante, uma vez que a PA ambulatorial é um preditor mais forte de mortalidade por causas cardiovasculares do que a PA clínica.⁸ Além disso, um estudo anterior não relatou nenhum efeito do treinamento resistido de nos níveis ambulatoriais da PA, mas observou uma melhora na variabilidade da PA ambulatorial, que é um forte marcador de lesão de órgãos-alvo, eventos cardiovasculares e mortalidade.¹⁰ Uma vez que o treinamento aeróbico, como a caminhada, promove redução considerável nos níveis de PA ambulatorial em comparação ao treinamento resistido em populações normotensas e hipertensas,¹¹ é possível supor que esta modalidade de exercício também possa melhorar a PA ambulatorial e sua variabilidade em pacientes com DAP, o que precisa ser verificado. Assim, o objetivo deste estudo foi investigar os efeitos do TC na PA ambulatorial e sua variabilidade em pacientes com DAP sintomática.

Métodos

População do estudo

Este é um dado complementar de um estudo anterior.⁷ Os pacientes foram recrutados no Ambulatório de Cirurgia Vascular do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, Brasil. Foram convidados pacientes do sexo masculino

com diagnóstico prévio de DAP e sintomas de claudicação intermitente.¹² Os critérios de inclusão foram: (a) idade ≥ 50 anos; (b) índice tornozelo-braquial (ITB) $\leq 0,90$ ^{11,12}; (c) DAP classe II segundo os critérios de Fontaine;¹³ (d) índice de massa corporal <35 kg/m²; (e) PA sistólica em repouso <160 mmHg e PA diastólica <105 mmHg; (f) não estar tomando β -bloqueadores ou bloqueadores dos canais de cálcio não diidropiridínicos; (g) ausência de neuropatia autonômica cardiovascular nos pacientes diabéticos;¹⁴ (h) capacidade de caminhar por pelo menos 2 minutos a 3,2 km/h em uma esteira; (i) capacidade de realizar um teste incremental em esteira que seja limitado por sintomas de claudicação intermitente; (j) ausência de isquemia miocárdica ou arritmias complexas durante um teste máximo em esteira; (k) diminuição de pelo menos 15% no ITB após um teste máximo em esteira; e (l) não estar envolvido em programa de exercícios físicos. Além disso, os pacientes não eram incluídos se tivessem pelo menos um dos seguintes critérios: 1) cirurgia de revascularização ou angioplastia há menos de um ano; 2) uso de vasodilatadores periféricos, 3) amputação de membros inferiores e 4) problemas ortopédicos que contraindicassem o TC. Os indivíduos foram excluídos quando seus medicamentos foram alterados durante o estudo. O protocolo do estudo foi registrado no Brazilian Clinical Trials (RBR-7M3D8W) e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo (processo: 39-2008/55) e do Hospital das Clínicas (processo: 1179/09), sendo conduzido de acordo com a Declaração de Helsinque. Um termo de consentimento livre e informado foi obtido de todos os pacientes antes da participação.

Triagem dos participantes

O diagnóstico de DAP foi feito com base no histórico clínico e na medida do ITB em repouso e após teste máximo em esteira.¹⁵ A PA sistólica do braço foi medida pelo método auscultatório e a PA sistólica do tornozelo de cada perna foi avaliada com um doppler vascular (Martec, DV 6000, Ribeirão Preto, Brasil). Para cada paciente, foi registrado o ITB de menor valor. A massa corporal e a altura foram medidas (Welmy, 110, São Paulo, Brasil), e o índice de massa corporal foi calculado. A PA braquial em repouso foi medida em duas visitas, sendo o valor médio calculado e utilizado na análise. Em cada visita, após cinco minutos em repouso sentado, foram realizadas três medidas auscultatórias da PA em cada braço, sendo registrado o maior valor médio. O uso de medicamentos e os hábitos de exercícios foram avaliados por meio de entrevista. Nos diabéticos, a presença de neuropatia autonômica cardiovascular foi avaliada de acordo com as

recomendações da American Diabetes Association.¹⁴ O tratamento medicamentoso foi mantido constante para todos os pacientes ao longo do estudo.

Desenho do estudo

O desenho experimental está descrito na Figura 1. O estudo foi composto por uma triagem inicial que incluiu um teste máximo em esteira utilizando o protocolo de Gardner para avaliar o limiar de dor.¹⁶ Em seguida, os indivíduos que atenderam a todos os critérios do estudo realizaram uma monitorização ambulatorial da PA de 24 horas no início e 12 semanas após a intervenção. Os pacientes foram alocados de forma aleatória, por meio de um programa online específico (www.randomizer.org) em dois grupos: grupo treinamento de caminhada (GTC) e grupo controle (GC).

Para todas as avaliações, as recomendações prévias incluíam a não realização de exercício vigoroso nas 48 horas anteriores, realização de uma refeição leve 2 horas antes, a não ingestão de alimentos com propriedades estimulantes como cafeína, bebida alcoólica ou o consumo de tabaco nas 12 horas anteriores. As avaliações clínicas foram realizadas pela manhã em um laboratório com temperatura controlada (20-22 °C).

Medidas

Desfecho primário: pressão arterial ambulatorial

A monitorização ambulatorial da PA foi realizada com um aparelho oscilométrico não invasivo (SpaceLabs Medical Inc, 90207, Washington, EUA) posicionado no braço não dominante e programado para realizar medidas a cada 15 minutos durante 24 horas. A precisão do dispositivo foi confirmada por um esfigmomanômetro de mercúrio antes do uso.

Para a análise, os níveis ambulatoriais de PA sistólica, diastólica e média foram calculados pela média de todas as medidas realizadas por 24 horas, bem como durante os períodos de vigília e sono relatados pelo paciente. Além disso, a variabilidade da PA ambulatorial foi calculada para a PA sistólica, diastólica e média usando três índices diferentes:¹⁷ desvio-padrão de 24 horas (DP_{24}); desvio-padrão ponderado em vigília e durante o sono (DP_{vs}) e a variabilidade real média de 24 horas (VRM_{24}). Esses índices foram calculados conforme relatado anteriormente.¹⁷ Resumidamente, o DP_{24} foi calculado pelo desvio-padrão (DP) ao longo de 24 horas ponderado pelo intervalo de tempo entre as medidas. DP_{vs} foi calculado pela média de DP de vigília e sono corrigido para o número de horas de cada um desses períodos [ou seja, $DP_{vs} = [(DP \text{ vigília} \times \text{horas de vigília}) + (DP \text{ sono} \times \text{horas de sono})] / \text{horas de vigília} + \text{horas de sono}$]. A VRM_{24} foi calculada pela média das diferenças absolutas entre as medições consecutivas, contabilizando a ordem de medição pela seguinte fórmula:

$$VRM_{24} = \frac{1}{\sum w} \sum_{k=1}^{n-1} w \times |PA_{k+1} - PA_k|$$

Onde k varia de 1 a N-1, PA o valor da pressão arterial e

w é o intervalo de tempo entre PA_k e PA_{k+1} . N é o número de registros válidos da PA.

Intervenções

Detalhes das intervenções foram relatados anteriormente.⁷ Resumidamente, as intervenções foram realizadas duas vezes por semana durante 12 semanas e supervisionadas por um dos pesquisadores. Os pacientes do GC realizaram exercícios de alongamento por 30 minutos. Os pacientes do GTC realizaram 15 séries de 2 minutos de caminhada em uma esteira, intercaladas por 2 minutos de repouso. Durante cada série de caminhada, a velocidade foi mantida em 3,2 km/h e a intensidade foi ajustada pela inclinação da esteira para manter a frequência cardíaca dentro de 4 bpm da frequência cardíaca obtida no limiar de dor avaliado durante o teste máximo em esteira¹⁸ (por exemplo, se o paciente relatou o limiar de dor durante teste máximo em esteira a 100 bpm, a frequência cardíaca durante cada série era mantida entre 96 a 104 bpm).

Análise estatística

Conforme descrito anteriormente,⁷ o tamanho da amostra foi estimado considerando-se um poder de 90%, erro alfa de 5% e desvio-padrão de 3 mmHg para a PA sistólica. O tamanho mínimo necessário para detectar uma diferença de 4 mmHg foi de 7 indivíduos em cada grupo.

A normalidade da distribuição dos dados e a homogeneidade da variância foram avaliadas pelos testes de Shapiro-Wilk e Levene, respectivamente. Distribuições que não atenderam aos critérios de normalidade foram normalizadas usando transformações logarítmicas. No início do estudo, as diferenças entre os grupos foram identificadas por meio do teste qui-quadrado (comorbidades foi prevalência da terapia medicamentosa) ou teste t de Student não pareado (variáveis contínuas). Os efeitos das intervenções foram avaliados pela ANOVA mista de dois fatores (Statsoft, Statistic for Windows 4.3, Oklahoma, EUA), tendo como fatores grupo (GC e GTC) e fase do estudo (início e 12 semanas). Teste post-hoc de Newman-Keuls foi usado quando necessário. O valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo e os dados foram apresentados em média $\pm$ DP.

Resultados

O fluxograma de pacientes está representado na Figura 2. Oitenta e quatro pacientes foram triados, mas 35 foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade ($n = 7$) ou não aceitaram participar ($n = 28$, falta de disponibilidade para realização dos treinamentos). Os 49 pacientes restantes foram alocados aleatoriamente no GC ($n = 24$) e no GTC ($n = 25$). Quatorze pacientes desistiram por circunstâncias não relacionadas ao estudo, de forma que a amostra final foi composta por 35 pacientes (GC, $n = 16$; GTC, $n = 19$).

Esses grupos tinham características iniciais semelhantes quanto à idade, grau de obesidade, níveis clínicos de PA, limitações da doença, comorbidades e uso de medicamentos (Tabela 1).

Os níveis de PA ambulatorial foram semelhantes entre os grupos no início do estudo, e nenhum deles apresentou qualquer mudança significativa na PA de 24 horas, vigília e sono após as 12 semanas de intervenção (Tabela 2).

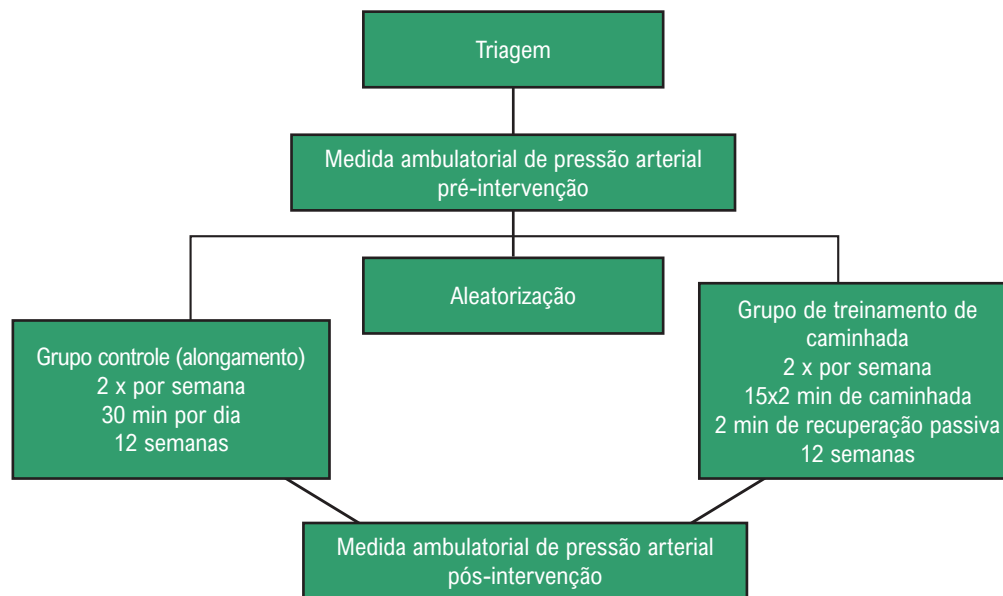


Figura 1 – Desenho experimental do estudo.

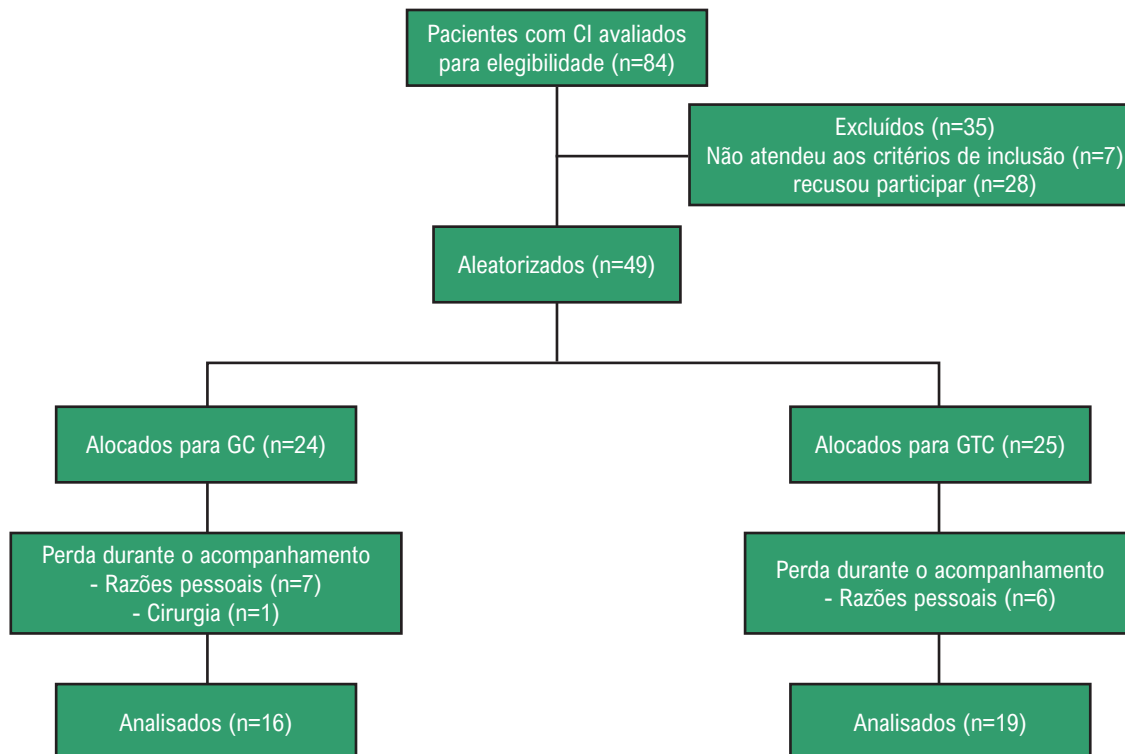


Figura 2 – Fluxograma do estudo CI: claudicação intermitente, GC: Grupo controle, GTC: Grupo treinamento de caminhada

Tabela 1 – Características dos pacientes alocados nos grupos controle e treinamento de caminhada

	GC (n = 16)	GTC (n = 19)	Valor p
Idade (anos)	62 ± 7	63 ± 7	0,64
Índice de massa corporal (kg/m ²)	25,7 ± 3,9	26,1 ± 3,1	0,76
Índice tornozelo-braquial	0,60 ± 0,12	0,62 ± 0,14	0,61
Distância de início de claudicação (m)	319 ± 152	277 ± 164	0,45
Distância total caminhada (m)	759 ± 305	624 ± 255	0,16
PA sistólica clínica (mmHg)	136 ± 19	133 ± 14	0,60
PA diastólica clínica (mmHg)	79 ± 10	77 ± 9	0,53
Comorbidades			
Obesidade (%)	12,5	10,5	0,55
Hipertensão (%)	81,3	84,2	0,89
Diabetes Mellitus (%)	25,0	21,1	0,61
Dislipidemia (%)	100,0	89,5	0,17
Fumantes atuais (%)	37,5	26,3	0,38
Doença cardíaca/acidente vascular cerebral (%)	18,8	21,1	0,80
Terapia medicamentosa			
Aspirina (%)	93,8	100,0	0,28
Estatina (%)	62,5	78,9	0,83
Inibidor da enzima de conversão da angiotensina (%)	43,8	68,4	0,20
Diuréticos (%)	25,0	47,4	0,17
Bloqueador do canal de cálcio (%)	18,8		0,86
Hipoglicemiante oral (%)	18,8		0,69
Número de anti-hipertensivos			
Monoterapia	50,0		0,76

Dados apresentados em média ± DP ou porcentagem (%). PA: pressão arterial. Variável contínua – teste t de Student não pareado. Variável categórica – teste do qui-quadrado. CG - Grupo controle, GTC - Grupo treinamento de caminhada.

Tabela 2 – Níveis de pressão arterial ambulatorial medidos no início e após o período de intervenção de 12 semanas no grupo treinamento de caminhada e o grupo controle

	GC (n = 16)		GTC (n = 19)		P grupo	P fase do estudo	P interação
	início	12 semanas	início	12 semanas			
24h							
PA sistólica (mmHg)	130 ± 14	132 ± 15	128 ± 14	126 ± 11	0,51	0,74	0,21
PA diastólica (mmHg)	78 ± 7	80 ± 7	78 ± 12	76 ± 10	0,44	0,42	0,16
PA média (mmHg)	96 ± 9	98 ± 8	94 ± 9	93 ± 9	0,32	0,60	0,14
Vigília							
PA sistólica (mmHg)	135 ± 14	137 ± 16	130 ± 14	129 ± 12	0,16	0,74	0,44
PA diastólica (mmHg)	83 ± 7	84 ± 7	80 ± 12	79 ± 11	0,16	0,41	0,35
PA média (mmHg)	101 ± 9	103 ± 9	96 ± 10	95 ± 10	0,08	0,60	0,25
Sono							
PA sistólica (mmHg)	119 ± 16	121 ± 16	124 ± 16	122 ± 12	0,50	0,85	0,51
PA diastólica (mmHg)	69 ± 9	71 ± 8	73 ± 9	71 ± 11	0,61	0,80	0,32
PA média (mmHg)	87 ± 11	89 ± 11	89 ± 9	89 ± 9	0,63	0,82	0,33

Dados apresentados em média ± desvio padrão. PA: pressão arterial. ANOVA de dois fatores (grupo e fase do estudo). CG: Grupo controle, GTC: Grupo treinamento de caminhada.

Artigo Original

Os índices de variabilidade da PA avaliados no início do estudo foram semelhantes entre o GTC e o GC. Houve interação significativa entre grupos e a fase de estudo para os índices de variabilidade da PA sistólica e média (todos $P < 0,05$), mostrando redução do DP_{24} , DP_{vs} e VRM_{24} da PA sistólica e média apenas no GTC (Tabela 3, Figura 3). Nenhum grupo teve qualquer mudança significativa nos índices de variabilidade da PA diastólica.

Discussão

O principal achado deste estudo foi que 12 semanas de TC diminuíram os índices de variabilidade da PA sistólica e média, sem alterar os níveis de PA ambulatorial.

No presente estudo, 12 semanas de TC não alteraram a PA ambulatorial em pacientes com DAP, o que contrasta com estudos realizados com indivíduos normotensos e hipertensos¹⁹ que relataram consistentemente reduções em torno de 3 mmHg para PA sistólica e diastólica ambulatorial após treinamento aeróbico. No entanto, 12 semanas de treinamento resistido também não alteraram a PA ambulatorial em pacientes com DAP.⁹ Assim, tem-se a hipótese de que episódios frequentes de isquemia durante as atividades diárias dos pacientes com DAP produzem dor de claudicação, estresse oxidativo e acúmulo metabólico, aumentando a atividade do nervo simpático e, conseqüentemente, mitigando qualquer possível efeito do exercício físico sobre os níveis de PA ambulatorial.²⁰ Outra possível explicação, entretanto, pode ser a duração muito curta do programa, uma vez que um estudo anterior²¹ realizado com hipertensos idosos não mostrou alteração dos níveis de PA ambulatoriais após 6 meses de treinamento, após 12 meses de intervenção.

Apesar da ausência de alteração nos níveis de PA ambulatorial, foram observadas reduções nas variabilidades sistólica e média da PA ambulatorial para todos os índices de variabilidade: DP_{24} , DP_{vs} e VRM_{24} . Esses resultados estão de acordo com estudo anterior com treinamento resistido em pacientes sintomáticos com DAP.⁹ Esse resultado é coerente com a ideia de que mudanças no controle autonômico precedem alterações nos níveis da PA, uma vez que a variabilidade da PA reflete principalmente o controle autonômico da PA.^{22, 23} Além disso, esses resultados também estão de acordo com nossos achados anteriores de uma melhora na modulação autonômica cardíaca e sensibilidade barorreflexa, marcadores de controle autonômico, após TC em pacientes com DAP.⁷ A ausência de alterações na variabilidade da PA ambulatorial diastólica também é coerente com a ausência de efeitos do treinamento de caminhada na resistência vascular da panturrilha, como descrito anteriormente.⁷

Mesmo sem quaisquer alterações nos níveis de PA ambulatorial, a diminuição da variabilidade da PA ambulatorial obtida com o TC pode ter implicações clínicas relevantes. A variabilidade da PA tem sido associada à presença e progressão de lesões de órgãos alvo, bem como à incidência de eventos cardiovasculares,¹⁰ levando a um pior prognóstico cardiovascular.⁸ Assim, a diminuição induzida pelo TC pode ter impacto favorável no risco cardiovascular de pacientes com DAP, reforçando a recomendação do TC para esses pacientes.

Este estudo apresenta algumas limitações que devem ser reconhecidas. Foi realizado apenas com homens e as adaptações induzidas pelo treinamento podem diferir entre os sexos.^{24, 25} Assim, estudos futuros devem investigar o impacto do TC na PA ambulatorial e sua variabilidade

Tabela 3 – Índices de variabilidade da pressão arterial ambulatorial avaliados no início e após o período de intervenção de 12 semanas para os grupos treinamento de caminhada e controle

	GC (n = 16)		GTC (n = 19)		P grupo	P fase do estudo	P interação
	início	12 semanas	início	12 semanas			
DP ₂₄							
PA sistólica (mmHg)	14,6 ± 3,0	15,5 ± 3,9	13,3 ± 2,8	11,8 ± 2,3*#	0,01	0,65	0,04
PA diastólica (mmHg)	10,9 ± 1,8	11,2 ± 1,7	9,7 ± 2,3	10,0 ± 2,5	0,06	0,49	0,68
PA média (mmHg)	12,0 ± 2,6	13,0 ± 3,0	11,0 ± 1,7	10,4 ± 1,9#	0,01	0,71	0,04
DPvs							
PA sistólica (mmHg)	12,2 ± 2,4	12,7 ± 3,0	12,1 ± 2,4	10,7 ± 2,5*#	0,18	0,27	0,03
PA diastólica (mmHg)	8,7 ± 1,3	9,0 ± 1,6	9,0 ± 1,8	8,9 ± 2,2	0,98	0,95	0,48
PA média (mmHg)	10,0 ± 2,1	10,7 ± 2,2	10,1 ± 1,6	9,1 ± 1,7*#	0,23	0,82	0,01
VRM ₂₄							
PA sistólica (mmHg)	9,4 ± 2,1	10,7 ± 2,4*	9,4 ± 2,3	8,8 ± 2,2#	0,18	0,28	0,02
PA diastólica (mmHg)	6,9 ± 1,8	7,3 ± 1,8	7,3 ± 2,3	7,2 ± 1,6	0,75	0,67	0,54
PA média (mmHg)	8,1 ± 1,9	8,6 ± 1,7	8,0 ± 1,7	7,2 ± 1,5*#	0,15	0,88	0,01

Valores apresentados em média ± desvio-padrão. DP_{24} = desvio-padrão ponderado de 24 horas; DP_{vs} = desvio-padrão ponderado em vigília e durante o sono; VRM = variabilidade real média. ANOVA de dois fatores (grupo e fase do estudo). *Diferente do início ($p < 0,05$); # Diferente do GC ($p < 0,05$). GC: Grupo controle, GTC: Grupo treinamento de caminhada, PA: pressão arterial.

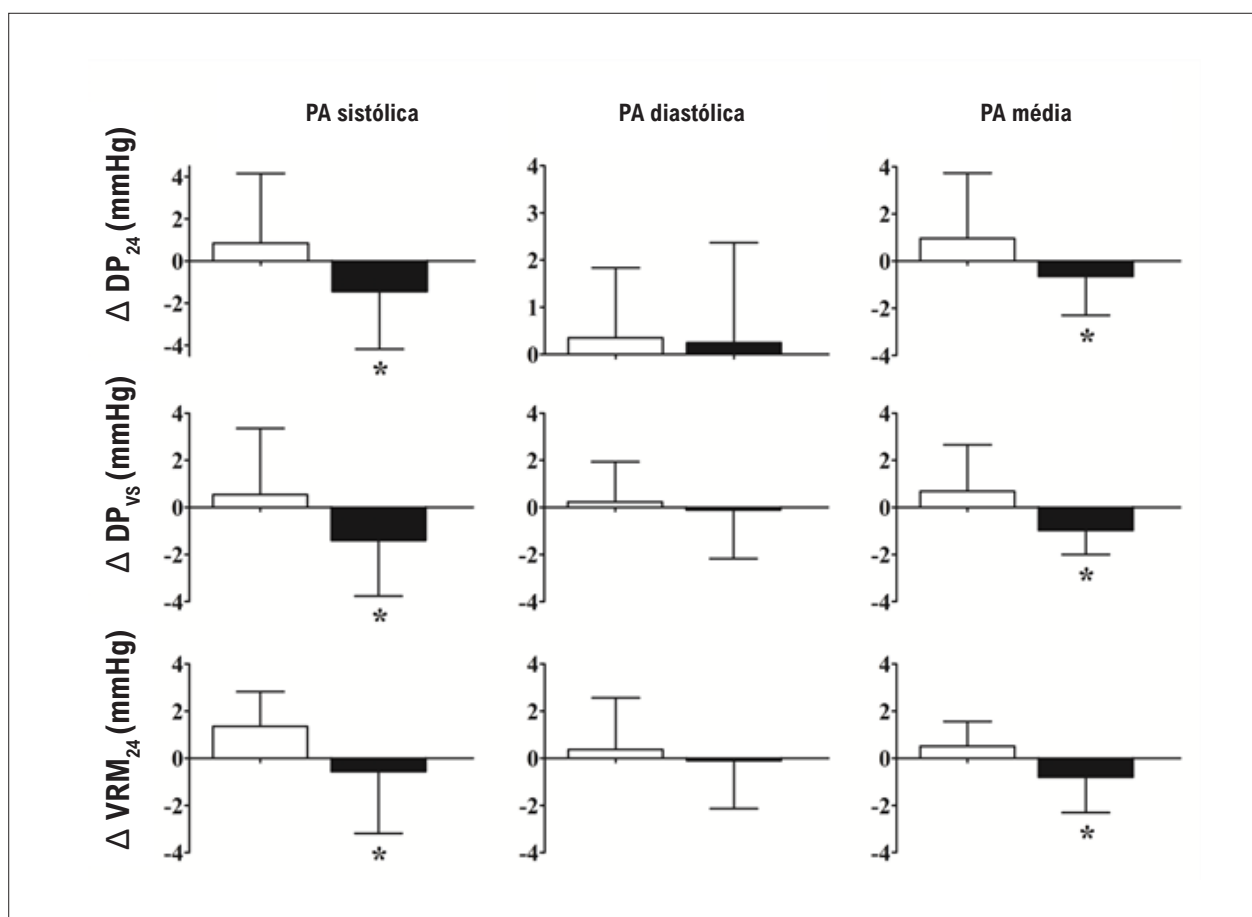


Figura 3 – Alteração absoluta (Δ) da variabilidade da pressão arterial ambulatorial para o grupo controle (GC – barras brancas) e grupo de treinamento de caminhada (GTC – barras pretas). PA: pressão arterial; DP₂₄: desvio-padrão acima de 24 horas ponderado pelo intervalo de tempo entre leituras consecutivas; DP_{vs}: a média dos DPs diurnos e noturnos ponderados para a duração do intervalo diurno e noturno, VRM₂₄: variabilidade real média ponderada para o intervalo de tempo entre leituras consecutivas de registros de PA ambulatorial de 24 horas. * $p < 0,05$ vs. GC.

também em mulheres, principalmente idosas, que podem apresentar maior risco cardiovascular do que os homens.²⁴ O presente estudo também examinou apenas pacientes com sintomas de claudicação, e novos estudos devem examinar os efeitos do TC em outros grupos de pacientes, como os assintomáticos (estágio 1) e naqueles que apresentam diminuição dos níveis pressóricos ambulatoriais após o TC. Por fim, o programa durou 12 semanas, duração que melhora a capacidade funcional e os parâmetros clínicos cardiovasculares desses pacientes,⁷ mas um período de treinamento mais longo pode ser necessário para diminuir os níveis pressóricos ambulatoriais.

Conclusão

Em conclusão, 12 semanas de TC diminuí a variabilidade ambulatorial da PA em homens com DAP sintomática.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Chehuen M, Cucato GG, Zerati AE, Leicht A, Ritti-Dias RM, Forjaz CLM;

Obtenção de dados: Chehuen M, Cucato GG; Análise e interpretação dos dados: Chehuen M, Cucato GG, Forjaz CLM; Análise estatística e Obtenção de financiamento: Forjaz CLM; Redação do manuscrito: Chehuen M, Cucato GG, Carvalho C, Wolosker N, Ritti-Dias RM; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Chehuen M, Cucato GG, Carvalho C, Zerati AE, Leicht A, Wolosker N, Ritti-Dias RM, Forjaz CLM.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo CNPQ (442507/2014-3; 304436/2018-6), FAPESP (2015/13800-0) e CAPES (0001).

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de doutorado de Marcel Chehuen pela Universidade de São Paulo.

Referências

1. Gerage AM, Correia MA, Oliveira PML, Palmeira AC, Domingues WJR, Zeratti AE, et al. Physical Activity Levels in Peripheral Artery Disease Patients. *Arq Bras Cardiol*. 2019;113(3):410-6.
2. Wu A, Coresh J, Selvin E, Tanaka H, Heiss G, Hirsch AT, et al. Lower Extremity Peripheral Artery Disease and Quality of Life Among Older Individuals in the Community. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(1):e004519.
3. Ritti-Dias RM, Correia MA, Andrade-Lima A, Cucato GG. Exercise as a therapeutic approach to improve blood pressure in patients with peripheral arterial disease: current literature and future directions. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2019;17(1):65-73.
4. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2006;295(2):180-9.
5. Svensson P, de Faire U, Niklasson U, Ostergren J. Office blood pressure underestimates ambulatory blood pressure in peripheral arterial disease in comparison to healthy controls. *J Hum Hypertens*. 2004;18(3):193-200.
6. Lima A, Chehuen M, Cucato GG, Soares AHG, Askew CD, Barbosa J, et al. Relationship between walking capacity and ambulatory blood pressure in patients with intermittent claudication. *Blood Press Monit*. 2017;22(3):115-21.
7. Chehuen M, Cucato GG, Carvalho CRF, Ritti-Dias RM, Wolosker N, Leicht AS, et al. Walking training at the heart rate of pain threshold improves cardiovascular function and autonomic regulation in intermittent claudication: A randomized controlled trial. *J Sci Med Sport*. 2017;20(10):886-92.
8. Yang WY, Melgarejo JD, Thijs L, Zhang ZY, Boggia J, Wei FF, et al. Association of Office and Ambulatory Blood Pressure With Mortality and Cardiovascular Outcomes. *JAMA*. 2019;322(5):409-20.
9. Gomes APF, Correia MA, Soares AHG, Cucato GG, Lima A, Cavalcante BR, et al. Effects of Resistance Training on Cardiovascular Function in Patients With Peripheral Artery Disease: A Randomized Controlled Trial. *J Strength Cond Res*. 2018;32(4):1072-80.
10. Mena LJ, Felix VG, Melgarejo JD, Maestre GE. 24-Hour Blood Pressure Variability Assessed by Average Real Variability: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(10):e006895.
11. Cardoso CG, Jr., Gomides RS, Queiroz AC, Pinto LG, da Silveira Lobo F, Tinucci T, et al. Acute and chronic effects of aerobic and resistance exercise on ambulatory blood pressure. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010;65(3):317-25.
12. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(11):e71-e126.
13. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation*. 2006;113(11):e463-654.
14. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005;28(4):956-62.
15. Guirguis-Blake JM, Evans CV, Redmond N, Lin JS. Screening for Peripheral Artery Disease Using the Ankle-Brachial Index: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;320(2):184-96.
16. Gardner AW, Skinner JS, Cantwell BW, Smith LK. Progressive vs single-stage treadmill tests for evaluation of claudication. *Med Sci Sports Exerc*. 1991;23(4):402-8.
17. Hansen TW, Thijs L, Li Y, Boggia J, Kikuya M, Björklund-Bodegård K, et al. Prognostic value of reading-to-reading blood pressure variability over 24 hours in 8938 subjects from 11 populations. *Hypertension*. 2010;55(4):1049-57.
18. Cucato GG, Chehuen Mda R, Costa LA, Ritti-Dias RM, Wolosker N, Saxton JM, et al. Exercise prescription using the heart of claudication pain onset in patients with intermittent claudication. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013;68(7):974-8.
19. Cornelissen VA, Buys R, Smart NA. Endurance exercise beneficially affects ambulatory blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2013;31(4):639-48.
20. Muller MD, Drew RC, Blaha CA, Mast JL, Cui J, Reed AB, et al. Oxidative stress contributes to the augmented exercise pressor reflex in peripheral arterial disease patients. *J Physiol*. 2012;590(23):6237-46.
21. Seals DR, Reiling MJ. Effect of regular exercise on 24-hour arterial pressure in older hypertensive humans. *Hypertension*. 1991;18(5):583-92.
22. Chaar LJ, Alves TP, Batista Junior AM, Michelini LC. Early Training-Induced Reduction of Angiotensinogen in Autonomic Areas-The Main Effect of Exercise on Brain Renin-Angiotensin System in Hypertensive Rats. *PLoS One*. 2015;10(9):e0137395.
23. Masson GS, Costa TS, Yshii L, Fernandes DC, Soares PP, Laurindo FR, et al. Time-dependent effects of training on cardiovascular control in spontaneously hypertensive rats: role for brain oxidative stress and inflammation and baroreflex sensitivity. *PLoS One*. 2014;9(5):e94927.
24. Correia MA, de Sousa ASA, Andrade-Lima A, Germano-Soares AH, Zerati AE, Puech-Leao P, et al. Functional and Cardiovascular Measurements in Patients With Peripheral Artery Disease: comparison between men and women. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2020;40(1):24-8.
25. Cucato GG, Ritti-Dias RM, Franco FG, de Mattos LD, Cendoroglo MS, Wolosker N, et al. Influence of peripheral arterial disease on daily living activities in elderly women. *J Vasc Nurs*. 2016;34(2):39-43.



O Exercício de Caminhada Melhora a Variabilidade da Pressão Arterial Ambulatorial em Claudicantes

Walking Training Improve Ambulatorial Blood Pressure Variability in Claudicants

Leandro Franzoni,¹  Gabriel Pereira de Reis Zubaran,² Stephanie Bastos da Motta³

Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares,¹ Porto Alegre, RS - Brasil

Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Grupo de Pesquisa em Cardiologia do Exercício,² Porto Alegre, RS - Brasil

Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Grupo de Vascular e Exercício - VascuEx,³ Porto Alegre, RS - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Treinamento de Caminhada Melhora a Variabilidade da Pressão Arterial Ambulatorial em Claudicantes

A doença arterial periférica (DAP) tem se mostrado cada vez mais prevalente em todo o mundo¹. O diagnóstico clínico se baseia na avaliação do índice tornozelo-braquial (ITB), onde a pressão arterial (PA) sistólica do tornozelo é dividida pela PA sistólica do braço². Valores <0,9 indicam a presença de DAP. A redução da PA sistólica do tornozelo se deve à aterosclerose dos membros inferiores. Indivíduos com DAP apresentam alterações hemodinâmicas significativas, como aumento nos níveis de PA³. Além disso, a alta variabilidade da PA está correlacionada ao desenvolvimento de DAP em indivíduos diabéticos⁴.

É importante reduzir os níveis de PA em indivíduos com DAP. O treinamento físico é uma ferramenta útil que pode auxiliar no tratamento dos sintomas clínicos^{5,6}. Foi o que Chehuen et al., fizeram; eles investigaram o efeito do exercício de caminhada (EC) na variabilidade da PA ambulatorial em indivíduos com DAP. Trata-se de um elegante ensaio clínico randomizado no qual indivíduos com DAP e sintomas de claudicação foram divididos em dois grupos: controle (n=16) e EC (n=19). Avaliou-se a PA ambulatorial de 24 horas antes e após 12 semanas. Como desfecho, eles avaliaram a PA sistólica média e a PA diastólica ambulatorial, bem como as variáveis que representam a variabilidade da PA sistólica, diastólica e média (desvio padrão de 24 horas — DP24; desvio padrão ponderado em vigília e sono — DPdn e média de 24 horas de variabilidade real — MVR24).

Como principal resultado, o grupo EC conseguiu reduzir as variabilidades de PA sistólica e média em comparação com o grupo controle. Um estudo simples, mas extremamente relevante, que mostra que o EC é eficaz para melhorar a variabilidade da PA ambulatorial em indivíduos com DAP. A seguir encontram-se alguns pontos interessantes do artigo. O grupo controle realizou 30 minutos de alongamento

duas vezes por semana. Este é um detalhe importante para um ensaio clínico randomizado atual. É necessário que se disponibilize tempo de intervenção semelhante com a mesma frequência semanal para os dois grupos. O EC consistiu de 15 minutos de caminhada na esteira seguido de um intervalo de 2 minutos (30 minutos de exercício ativo e 30 minutos de descanso). A intensidade foi controlada pela frequência cardíaca referente ao limiar de claudicação (padrão ouro para prescrição de DAP), com velocidade padrão de 3,2 km/h e ajuste de gradação quando necessário⁸.

O desenho do estudo também mostra a alta qualidade metodológica com a correta alocação dos participantes⁹. A realização de ensaios clínicos randomizados no Brasil é difícil, devido ao alto custo e escassez de mão de obra. É difícil realizar cegamento em estudos com exercícios físicos, uma vez que caminhada é bem diferente de alongamento. Porém, para efeito de comparação, um grupo controle é obrigatório¹⁰. Os autores optaram pelo alongamento, mas poderiam ter disponibilizado palestras sobre educação postural, atividade física e estilo de vida, por exemplo. O mais importante é que todos os avaliadores de resultados estavam cegos para o tipo de intervenção, garantindo a confidencialidade da alocação¹¹.

O estudo tem muitos méritos. Porém, é importante notar que alguns pontos relacionados às pequenas limitações devem ser destacados. Um deles é que o EC é realizado em esteira, o que reduz a validade externa em nível populacional, uma vez que muitas pessoas não possuem esteira e caminham ao ar livre. Poderia haver mais um grupo que fizesse a caminhada na rua, para comparar os efeitos com a esteira, por exemplo. Além disso, é altamente recomendável que indivíduos com DAP realizem treinamento de resistência para melhorar os níveis de resistência muscular e até mesmo o perfil lipídico. Portanto, eles poderiam ter traçado uma comparação entre as diferentes modalidades de treinamento nesses indivíduos no contexto da PA. Todos esses comentários podem ser usados como incentivo para novos estudos.

Por fim, a DAP é uma doença subdiagnosticada e, por muitos anos, as pessoas apresentam sintomas sem um diagnóstico definitivo. A melhora nos níveis de variabilidade da PA pode ter um impacto favorável na redução do risco cardiovascular e na melhora do prognóstico da doença. Portanto, a criação de estratégias de incentivo e engajamento em programas de exercícios físicos é extremamente necessária para essa população.

Palavras-chave

Doença Arterial Periférica; Prevalência; Índice Tornozelo – Braço; Pressão Arterial; Aterosclerose; Diabetes Mellitus; Claudicação Intermitente; Caminhada.

Correspondência: Leandro Franzoni •

Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) - Rua Itaboraí, 683.

CEP 90040-060, Porto Alegre, RS – Brasil

E-mail: franzoni_77@hotmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210140>

Referências

1. Alvim RO, Dias FAL, Oliveira CM, Horimoto ARVR, Ulbrich AZ, Krieger JE, et al. Prevalence of Peripheral Artery Disease and Associated Risk Factors in a Brazilian Rural Population: The Baependi Heart Study. *Int J Cardiovasc Sci.* 2018;31(4):405-13.
2. Xu D, Zou L, Xing Y, Hou L, Wei Y, Zhang J, et al. Diagnostic value of ankle-brachial index in peripheral arterial disease: a meta-analysis. *Can J Cardiol.* 2013;29(4):492-8.
3. Kang YP, Chen LY, Kang TD, Liu WX. Características Clínicas e Eventos Adversos em Pacientes com Síndrome Coronariana Aguda e História de Doença Arterial Periférica. *Arq Bras Cardiol.* 2019;113(3):367-372.
4. Yeh CH, Yu HC, Huang TY, Huang PF, Wang YC, Chen TP, et al. High Systolic and Diastolic Blood Pressure Variability Is Correlated with the Occurrence of Peripheral Arterial Disease in the First Decade following a Diagnosis of Type 2 Diabetes Mellitus: A New Biomarker from Old Measurement. *Biomed Res Int.* 2016;2016:9872945.
5. Gerage AM, Correia MA, Oliveira PML, Palmeira AC, Domingues WJR, Zeratti AE, et al. Physical Activity Levels in Peripheral Artery Disease Patients. *Arq Bras Cardiol.* 2019;113(3):410-6.
6. Alves MJNN, Souza FR. Aspectos do Tratamento não Farmacológico em Doença Arterial Periférica. *Arq Bras Cardiol.* 2019;113(3):417-8.
7. Chehuen MR, Cucato GG, Carvalho CRF, Zerati AE, Leicht A, Wolosker N, et al. Walking Training Improves Ambulatory Blood Pressure Variability in Claudication. *Arq Bras Cardiol.* 2021; 116(5):898-905.
8. Cucato GG, Chehuen MR, Costa LA, Ritti-Dias RM, Wolosker N, Saxton JM, et al. Exercise prescription using the heart of claudication pain onset in patients with intermittent claudication. *Clinics (Sao Paulo).* 2013;68(7):974-8.
9. Murad MH, Asi N, Alsawas M, Alahdab F. New evidence pyramid. *Evid Based Med.* 2016;21(4):125-7.
10. Fregni F, Imamura M, Chien HF, Lew HL, Boggio P, Kaptchuk TJ, et al. International placebo symposium working group. Challenges and recommendations for placebo controls in randomized trials in physical and rehabilitation medicine: a report of the international placebo symposium working group. *Am J Phys Med Rehabil.* 2010;89(2):160-72.
11. Hróbjartsson A, Boutron I. Blinding in randomized clinical trials: imposed impartiality. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;90(5):732-6.



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

Remoção Percutânea de Eletrodos de Estimulação Cardíaca Artificial em um Único Centro Sul-Americano

Percutaneous Removal of Cardiac Leads in a Single Center in South America

Bruna Costa Lemos Silva Di Nubila,^{1,2}  Gustavo de Castro Lacerda,¹  Helena Cramer Veiga Rey,¹  Rodrigo Minati Barbosa¹

Instituto Nacional de Cardiologia,¹ Rio de Janeiro, RJ - Brasil

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

Resumo

Fundamento: Nas últimas décadas, o número de dispositivos eletrônicos cardíacos implantáveis (DCEI) aumentou consideravelmente, assim como a necessidade de remoção destes. Neste contexto, a remoção percutânea apresenta-se como uma técnica segura e capaz de evitar uma cirurgia cardíaca convencional.

Objetivos: Primário: descrever a taxa de sucesso e complicações da remoção percutânea de DCEI em um hospital público brasileiro. Secundário: estabelecer preditores de sucesso e complicações.

Métodos: Serie de casos retrospectiva de todos os pacientes submetidos à remoção de DCEI em um hospital público brasileiro no período de janeiro de 2013 a junho de 2018. Remoção, explante e extração de eletrodos, complicações e desfechos foram definidos conforme a diretriz norte-americana de 2017. Variáveis categóricas foram comparadas pelos testes Qui-quadrado ou Fisher, enquanto variáveis contínuas, por testes não pareados. O nível de significância adotado nas análises estatísticas foi de 5%.

Resultados: 61 pacientes foram submetidos à remoção de DCEI, sendo 51 extrações e 10 explantes. No total, 128 eletrodos foram removidos. Taxa de sucesso clínico foi 100% no grupo do explante e 90,2% no da extração ($p=0,58$). Complicações maiores foram encontradas em 6,6% dos pacientes. Falha do procedimento foi associada a eletrodos de ventrículo ($p=0,05$) e átrio ($p=0,04$) direito implantados há mais tempo. Duração do procedimento ($p=0,003$) e necessidade de transfusão sanguínea ($p<0,001$) foram associadas a maior índice de complicação.

Conclusão: As taxas de complicação e sucesso clínico observadas foram de 11,5% e 91,8%, respectivamente. Remoções de eletrodos atriais e ventriculares mais antigos estiveram associados a menores taxa de sucesso. Procedimentos mais longos e necessidade de transfusão sanguínea foram associados a complicações. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(5):908-916)

Palavras-chave: Marca-Passo Artificial; Ressincronizador Cardíaco; Eletrodos Implantáveis.

Abstract

Background: In the last decade, the number of cardiac electronic devices has risen considerably; hence, the occasional need for their removal. Concurrently, the transvenous lead removal is a safe procedure and can prevent open-heart surgery.

Objective: The primary objective of this study was to describe the successful performance and the complication rates of pacemaker removals in a Brazilian public hospital. Our secondary aim was to describe the variables associated to successes and complications.

Methods: A retrospective case series was conducted in patients submitted to pacemaker removals in a Brazilian public hospital from January 2013 to June 2018. Removals, explants, extractions, success and complication rates were defined by the 2017 Heart Rhythm Society Guideline. Categorical variables were compared using χ^2 or Fisher's tests, while continuous variables were compared by unpaired tests. A p -value of 0.05 was considered statistically significant.

Results: Cardiac device removals were performed in 61 patients, of which 51 were submitted to lead extractions and 10 to lead explants. In total, 128 leads were removed. Our clinical success rate was 100% in the explant group and 90.2% in the extraction one ($p=0.58$). Major complications were observed in 6.6% patients. Procedure failure was associated to older right ventricle ($p=0.05$) and atrial leads ($p=0.04$). Procedure duration ($p=0.003$) and need for blood transfusion ($p<0.001$) were associated to more complications.

Conclusion: Complications and clinical success were observed in 11.5% and 91.8% of the population, respectively. Removal of older atrial and ventricular leads were associated with lower success rates. Longer procedures and blood transfusions were associated with complications. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(5):908-916)

Keywords: Artificial Pacemaker; Cardiac Resynchronization Therapy; Implantable Electrodes.

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

Correspondência: Bruna Costa Lemos Silva Di Nubila •

Instituto Nacional de Cardiologia – Mestrado - Rua das Laranjeiras, 374. CEP 22240-006, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

E-mail: brunaclemos@icloud.com

Artigo recebido em 18/01/2019, revisado em 29/02/2020, aceito em 08/04/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190726>

Introdução

Na última década, a ampliação das indicações de dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis (DCEI) e o envelhecimento da população aumentaram consideravelmente o número de pessoas com esses dispositivos.¹⁻⁵ O número de eletrodos por paciente seguiu a mesma tendência devido à ampliação da indicação de terapia de ressincronização/desfibrilação cardíaca, *upgrades* e maior proporção de implante de dispositivos de dupla câmara em comparação ao número de implantes de dispositivo de câmara única.³⁻⁶

Situações em que a completa remoção dos DCEI é necessária, como no caso de complicações infecciosas ou vasculares, são frequentemente vistas atualmente.^{5,7-9} Desde 1980, novas técnicas e ferramentas vêm sendo desenvolvidas, permitindo uma extração percutânea segura desses dispositivos.^{7,10-19}

No Brasil, o número de internações para implante de DCEI aumentou na última década e, atualmente, é responsável por 11.000 internações por ano.²⁰ Consequentemente, a remoção desses dispositivos também cresceu de 79 em 2008 para 151 em 2016.²⁰ A taxa de extração mundial de DCEI também aumentou, sendo aproximadamente de 10.000 a 15.000 eletrodos ao ano.^{21,22}

Contudo, estudos mostrando a experiência brasileira e também sul-americana nesse procedimento são escassos na literatura. Dessa forma, esse trabalho visa evidenciar como objetivo primário a taxa de sucesso e de complicações nas remoções de DCEI em um hospital público brasileiro. Como objetivo secundário, buscou-se descrever os fatores associados ao sucesso e às complicações desse procedimento.

Metodologia

Desenho do estudo

Série de casos retrospectiva de pacientes submetidos à remoção de DCEI em um hospital quaternário brasileiro.

Critérios de inclusão

Pacientes submetidos à remoção de DCEI no período de janeiro de 2013 a junho de 2018 foram incluídos no estudo.

Técnica do procedimento

Todos os procedimentos foram realizados pelo mesmo cirurgião cardíaco. A remoção por simples tração foi primeiramente tentada e, em caso de insucesso, as bainhas mecânicas Evolution ou Evolution RL da Cook Medical® (Cook medical Inc., Bloomington, EUA) eram usadas.

Após a remoção, o reimplante de um novo dispositivo era realizado em tempo único em sítio contralateral quando as hemoculturas eram negativas e os pacientes não apresentavam sinais de infecção sistêmica. Nos indivíduos com sinais de infecção sistêmica ou hemocultura positiva, um reimplante em um segundo tempo foi realizado. Neste último caso, um mínimo de 2 semanas de antibioticoterapia

era realizado, a contar da primeira hemocultura negativa após a remoção.

Definições

Remoção de eletrodos foi definida como remoção de eletrodos por qualquer técnica.²³ Explante foi definido como remoção de eletrodos em que todos os eletrodos tinham menos de 1 ano do implante e foram removidos sem nenhuma ferramenta ou somente usando estiletes, enquanto extração quando pelo menos um eletrodo tinha mais de 1 ano do implante ou necessitou do uso de bainhas e/ou estiletes.²³

Sucesso clínico foi definido como remoção de todo DCEI do espaço vascular ou retenção de uma pequena porção (<4cm), sem que isso afete negativamente o desfecho do procedimento, sendo sucesso completo definido para parcela desses casos em que houve a remoção completa de todo DCEI do espaço vascular.²³ Falha foi definida como ausência de sucesso clínico ou completo, desenvolvimento de uma seqüela permanente ou morte relacionada ao procedimento.²³ Definimos complicações maiores como as que trouxeram risco iminente à vida do paciente ou levaram-no a óbito; enquanto as menores como as que necessitaram de intervenção médica, incluindo intervenções cirúrgicas menores, mas que não ocasionaram seqüela ao paciente.²³

A infecção de loja foi definida como a presença de hiperemia, calor, flutuação, edema, dor ou drenagem purulenta da loja do marca-passo.²⁴ Extrusão do gerador foi definida como a erosão da unidade geradora e/ou do eletrodo pela pele, com a exposição destes, com ou sem sinais de infecção local.²³ Infecção de loja com bacteremia foi definida como sinais de infecção local na loja associada a hemoculturas positivas.²² Endocardite foi definida pela presença de vegetações na ecocardiografia e/ou quando os critérios de Duke foram preenchidos.²⁴

Análise estatística

A normalidade das variáveis foi verificada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas em forma de média e desvio padrão, sendo analisadas pelo teste não pareado de Student. As variáveis contínuas sem distribuição normal foram descritas através de mediana e intervalo interquartil, sendo comparadas usando o teste não pareado de Mann-Whitney. As variáveis categóricas foram representadas em frequências e porcentagens e foram comparadas usando o teste do Qui-quadrado de Pearson ou Fisher. O nível de significância adotado nas análises estatísticas foi de 5%. Todas as análises foram realizadas utilizando o programa R, versão 3.3.0 e 3.4.1.

Ética

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética local (Aprovação número 67765317.6.0000.5272).

Resultados

Os pacientes foram divididos conforme a Figura 1. As características demográficas dos pacientes foram

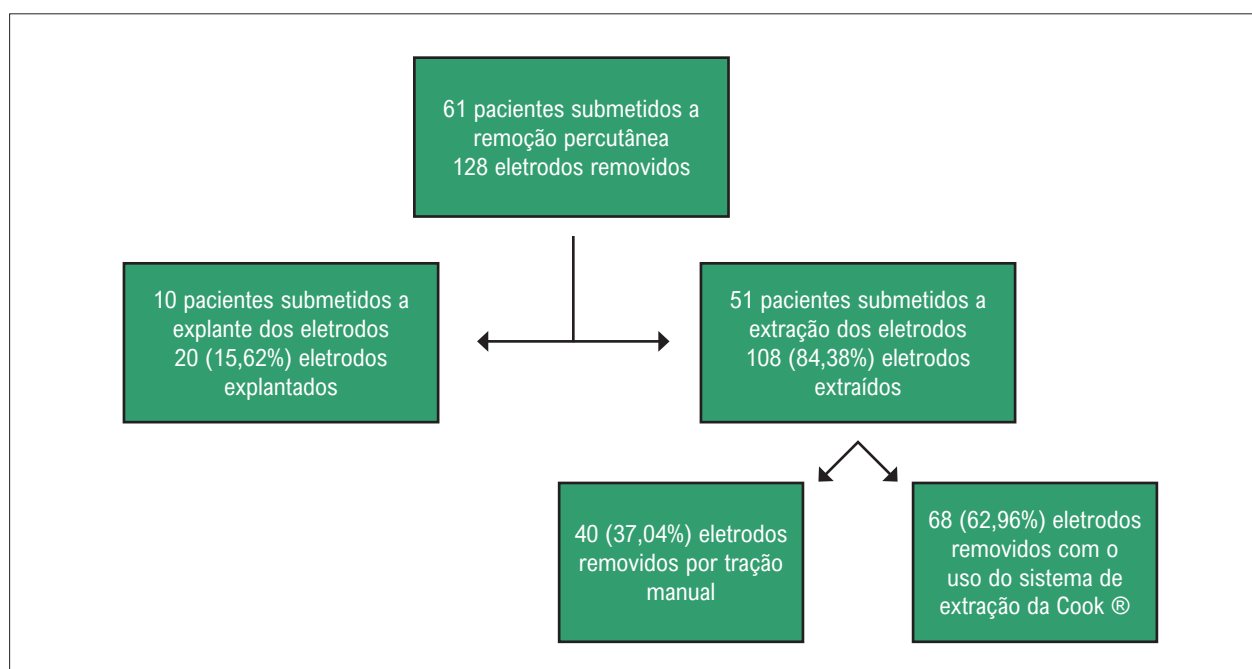


Figura 1 – Seleção dos pacientes.

discriminadas na Tabela 1. No grupo do explante, 11 (97,67%) dispositivos dupla câmara e 1 (8,33%) câmara única foram removidos, enquanto no da extração, 44 (89,8%) dupla câmara e 5 (10,2%) câmara única. A maior parte dos eletrodos nos dois grupos apresentava fixação ativa, apenas um eletrodo no grupo do explante (5%) e sete (6,5%) no grupo da extração apresentavam fixação passiva. Os tipos de eletrodos em cada grupo são apresentados na Figura 2.

O motivo inicial para indicação dos 61 dispositivos foi bloqueio atrioventricular (BAV) total em 27 pacientes (44,3%), doença do nódulo sinusal em 5 (8,2%), BAV de 2° 2:1 fixo em 5 (8,2%), taquicardia ventricular (TV) sustentada com disfunção ventricular grave em 4 (6,6%), TV não sustentada com disfunção ventricular grave em 2 (3,3%), prevenção primária de morte súbita (MS) em paciente com cardiomiopatia hipertrófica em 2 (3,3%), BAV de 2° grau em 1 (1,6%), prevenção primária de MS na cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito (VD) em 1 (1,6%), MS em 1 (1,6%), outras causas em 5 (8,2%) e desconhecida em 8 (13,1%). Quarenta pacientes (65,6%) tiveram o seu dispositivo cardíaco implantado em nosso hospital, enquanto 21 (34,42%), em outro.

Um total de 128 eletrodos foi removido desses 61 pacientes. Estes 61 pacientes foram submetidos ao procedimento cronologicamente da seguinte maneira: seis casos em 2013, nove em 2014, 18 em 2015, 12 em 2016, seis em 2017 e 11 nos primeiros 6 meses de 2018. As características do procedimento estão explicitadas na Tabela 2. Todos os pacientes do grupo do explante foram previamente submetidos a um implante de um novo DCEI, enquanto, no grupo da extração, 54,9% (28/51) foram submetidos previamente à troca de unidade geradora, 41,2% (21/51) a um novo implante e, em 2% (2/51), o procedimento prévio é desconhecido.

Na Tabela 2 é possível notar que causas infecciosas foram as mais comuns para remoção dos DCEI. Maior número de eletrodos removidos por paciente foi encontrado no grupo da extração. Dos pacientes com falha do procedimento, dois apresentaram óbito durante o procedimento devido à laceração do átrio direito e da veia cava superior, e foram incluídos nas complicações maiores. Entre os outros três pacientes, um deles teve a remoção indicada por infecção de loja, outro por extrusão de unidade geradora e um por necessidade de *upgrade* do eletrodo de VD. Um dos pacientes submetidos à extração com sucesso completo faleceu 5 dias após o procedimento devido a endocardite bacteriana e choque séptico. Entre os que tiveram sucesso clínico, 10 pacientes (100%) no grupo do explante e 38 (74,5%) no da extração tiveram sucesso completo do procedimento. As taxas de sucesso clínico e completo no total da população foram de 91,8% e 78,7%, respectivamente. A maioria dos pacientes foi submetida ao implante de um novo dispositivo.

Complicações e transfusão sanguínea ocorreram apenas no grupo de pacientes submetido à extração. O total de complicações encontrado foi 11,5%, sendo as complicações maiores responsáveis por 6,6%. Entre as complicações maiores, todas foram intraprocedimento, sendo dois óbitos, uma perfuração de VD corrigida cirurgicamente e uma parada cardiorrespiratória após remoção do eletrodo de VD com recuperação completa da paciente após manobras de reanimação cardiopulmonar. Todas as três complicações menores foram devido à hematoma de loja no pós-operatório com necessidade de drenagem cirúrgica. Todos estes três pacientes faziam uso de anticoagulantes, sendo dois usuários de varfarina e 1 de dabigatrana, os quais foram interrompidos com meia-vida adequada e/ou normalização da *international normalized ratio* (INR) antes do procedimento.

Tabela 1 – Características basais dos pacientes

	Explante (n=10)	Extração (n=51)	Valor de p
Sexo masculino n (%)	8 (80)	33 (64,7)	0,47
Idade (anos)	56,7 ± 25,64	60,63 ± 19,61	0,58
IMC (kg/m ²)	21,43 ± 2,99	25,57 ± 4,15	0,02
Testes laboratoriais			
INR	1,15 [1,11 – 1,28]	1,1 [1,03 – 1,24]	0,18
Hemoglobina (g/dL)	12,5 [9,98 – 13,68]	12,5 [11,45 – 13,4]	0,44
Parâmetros ecocardiográficos			
Fração de ejeção (%)	56,66 [47,42 – 66,45]	56,30 [31,2 – 64,3]	0,60
Presença de insuficiência tricúspide n (%)			0,12
Leve	5 (71,4)	13 (56,5)	
Moderada	0 (0,0)	7 (30,4)	
Grave	0 (0,0)	2 (8,7)	
Comorbidades			
Hipertensão arterial n (%)	7 (70,0)	30 (58,8)	1,0
Diabetes mellitus n (%)	1 (10,0)	16 (31,4)	0,26
Fibrilação atrial crônica n (%)	2 (20,0)	11 (21,6)	1,0
Doença cerebrovascular n (%)	0 (0,0)	2 (3,9)	1,0
Doença arterial coronariana n (%)	3 (30,0)	14 (27,5)	1,0
Insuficiência renal crônica n (%)	2 (20,0)	7 (13,7)	0,63
Anticoagulação n (%)	2 (20)	11 (21,6)	1,0
Cirurgia cardíaca prévia n (%)	4 (40,0)	15 (29,4)	0,71
Idade dos eletrodos (meses)			
Eletrodo atrial	3,73 [0,93 – 6,07]	83,6 [46,8 – 115,3]	<0,001
Eletrodo no ventrículo direito	3,73 [0,93 – 6,07]	87,9 [46,8 – 115,3]	<0,001
Eletrodo no seio coronariano	–	49,7 [29,4 – 83,6]	–

As variáveis contínuas foram representadas em médias ± desvio padrão e medianas ± intervalo interquartil. Variáveis categóricas foram representadas em frequências e porcentagens. Os p valores da tabela se referem aos testes de Student ou de Mann-Whitney para variáveis contínuas, teste do Qui-quadrado de Pearson ou de Fisher para variáveis categóricas. IMC: índice massa corporal; INR: international normalized ratio.

Entre os 21 pacientes com hemocultura positiva antes da remoção do dispositivo, os gram-positivos foram os mais comuns, estando presentes em 15 pacientes (93,8%) no grupo da extração e em quatro (80%) no grupo do explante. *S. aureus* foi a bactéria mais comum nos dois grupos em oito (50%) pacientes no da extração e quatro (80%) no do explante. Foi seguido pelo *S. epidermitis* e outros *Staphylococci* coagulase negativos.

Na Tabela 3, as variáveis associadas à falha do procedimento foram eletrodo atrial (p=0,04) e do VD (p=0,05) mais antigos. Na Tabela 4, a necessidade de transfusão sanguínea (p<0,001) e a duração do procedimento (p=0,003) revelaram-se associadas a maior índice de complicações.

Discussão

A idade média nos dois grupos evidencia uma população de meia-idade, porém com alto índice de comorbidades que acreditamos ter contribuído para o número elevado de complicações infecciosas relacionadas aos marca-passos. O número elevado de comorbidades cardiovasculares na

população estudada também é compatível com pacientes de um centro altamente especializado em cardiologia em que um percentual considerável de pacientes havia sido submetido a uma cirurgia cardíaca previamente para reparo valvar ou revascularização miocárdica. Apesar de eletrodos mais antigos e a presença de comorbidades serem descritos por Sohail et al. como associados a maiores taxas de complicação, isso não foi confirmado nesse estudo.²⁴

De acordo com Kusumoto et al. e Sohail et al., mulheres com infecção de dispositivo têm maior risco de óbito que homens.^{23,24} Contudo, no presente estudo, todos os óbitos ocorreram entre pacientes do sexo masculino. No presente estudo, o grupo da extração teve um maior número de eletrodos de choque do VD que o grupo do explante. Sohail et al. também relatam que esses eletrodos têm menor taxa de sucesso de extração por tração manual, sendo mais frequente a necessidade do uso de bainha extratora.²⁴

Nesse estudo, todos os pacientes portadores de três ou mais eletrodos foram submetidos à extração, confirmando

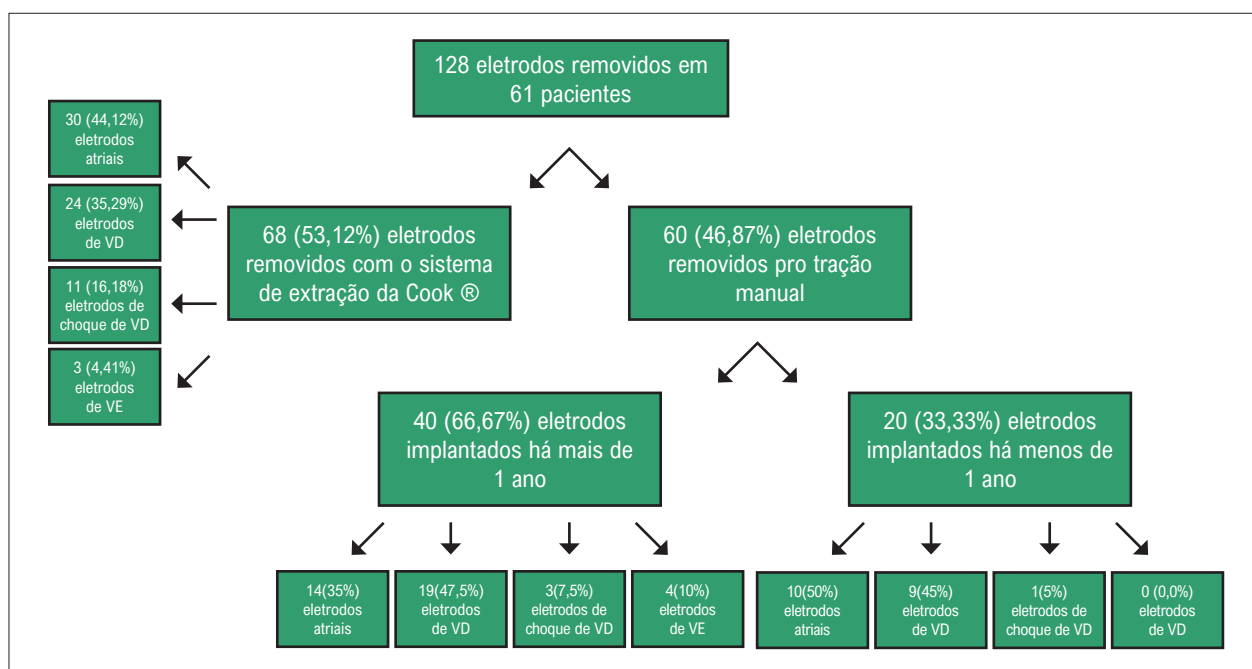


Figura 2 – Tipos de eletrodos de estimulação cardíaca artificial. VD: ventrículo direito, VE: ventrículo direito

que quanto maior o número de eletrodos por paciente, maior a chance de se necessitar do uso de bainha extratora. Sohail et al. justificam tal achado devido ao aumento da quantidade de aderências com o aumento do número de eletrodos.²⁴ Isso também é válido para associação de eletrodos de atriais e de VD mais antigos e falhas de extração percutânea.

As taxas de complicações maiores (6,6%) e de óbitos (3,3%) foram ligeiramente maiores no presente estudo do que nos centros de baixo volume (menos de 30 procedimentos ao ano) do registro ELECTRA (4,1% e 2,5%), o qual é o maior registro mundial de remoção de DCEI.²⁵ Essa diferença pode ser atribuída à amostra mais reduzida do nosso estudo quando comparada à amostra do estudo ELECTRA, visto que os nossos valores são próximos aos encontrados neste estudo. Em relação às complicações menores (4,9%), esta foi bem próxima ao encontrado nesse mesmo registro (5,0%).²⁵

A transfusão sanguínea, como esperado, esteve presente mais frequentemente entre os pacientes que apresentaram alguma complicação, visto que era necessária como suporte terapêutico em determinados casos. A maior duração do procedimento também esteve associada a maior taxa de complicações, semelhante ao observado nos centros de baixo volume do estudo ELECTRA em que houve maior duração do procedimento e de complicações em comparação aos centros de alto volume.²⁵

A taxa de sucesso clínico na remoção de eletrodos (91,8%) foi ligeiramente menor que nos centros de baixo volume do estudo ELECTRA (94,3%), o que também pode ter sido influenciado pelo tamanho amostral.²⁵ Bongiorno et al., recentemente, relatam a sua experiência em um centro de alto volume europeu com uma taxa de sucesso completo de 98,4% (2015).²⁶ Esta é muito maior que a observada nesse estudo (78,7%) o qual é bem próximo ao observado por Eckhard et al. (81%, 1996).²⁷ Neste último

estudo, a taxa de falha na remoção do sistema foi semelhante à encontrada na nossa população (7% vs. 8%).²⁷ No ELECTRA, a tração manual esteve mais presente nos centros de baixo volume, o que é compatível com a nossa proporção de tração manual.²⁵

O número de dias dentro do hospital depois da remoção no grupo do explante foi maior que no da extração (10 vs. 23), pois mais da metade dos pacientes do primeiro grupo (70%) tinha endocardite ou infecção de loja com hemoculturas positivas, o que foi menos observado no segundo grupo (37,3%). Isso é compatível com o achado de que todos os eletrodos explantados foram precedidos do implante de um novo DCEI, sendo a bacteremia durante o implante a mais provável causa. Dessa forma, o grupo do explante necessitou de maior tempo de antibioticoterapia após a remoção e, consequentemente, maior tempo de hospitalização no pós-operatório.

Kutarski et al. e Bongiorno et al. relatam que a avulsão cardíaca é mais comum em centros que usam a bainha mecânica quando comparada à avulsão vascular.^{26,28} Isso foi confirmado nesse artigo, visto que a avulsão cardíaca foi encontrada no dobro de pacientes quando comparada à avulsão vascular. No paciente que foi a óbito por avulsão vascular, nenhuma oclusão vascular foi documentada, a qual Zucchelli et al. descrevem como fator prognóstico para esse tipo de complicação.²⁹ Esses mesmos autores associam a presença do eletrodo de choque St Jude Medical Riata® (St. Jude Medical, Inc., St. Paul, MN, EUA) e presença de três ou mais eletrodos com maiores índices de avulsão cardíaca.²⁹ Contudo, os pacientes que apresentaram essa complicação em nossa população apresentavam dois eletrodos, um atrial e outro ventricular direito, e este último não era um eletrodo de choque.

Este estudo apresenta algumas limitações que precisam ser consideradas. Além de ser de um único centro, foi uma análise

Tabela 2 – Descrição do procedimento

	Explante (n=10)	Extração (n=51)	p valor
Razão para remoção do dispositivo			
Eletrodo disfuncionante n (%)	0 (0,0)	8 (15,7)	0,33
Endocardite relacionada ao marca-passo n (%)	3 (30)	14 (27,5)	1,0
Extrusão do marca-passo n (%)	0 (0,0)	12 (23,5)	0,19
Infecção de loja n (%)	1 (10)	10 (19,6)	0,67
Upgrade n (%)	0 (0,0)	1 (2)	1,0
Infecção de loja + bacteremia n (%)	4 (40)	5 (9,8)	0,09
Número de eletrodos removidos por paciente			0,75
1 n (%)	2 (20)	8 (15,7)	
2 n (%)	8 (80)	34 (66,7)	
3 n (%)	0 (0,0)	7 (13,7)	
4 n (%)	0 (0,0)	1 (2,0)	
5 n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	
6 ou mais n (%)	0 (0,0)	1 (2,0)	
Desfecho			0,58
Sucesso clínico n (%)	10 (100)	46 (90,2)	
Falha do tratamento n (%)	0 (0,0)	5 (9,8)	
Óbito n (%)	0 (0,0)	2 (3,9)	
Complicações n (%)	0 (0,0)	7 (13,7)	1,0
Momento da complicação			1,0
Periprocedimento n (%)	0 (0,0)	4/7 (57,1)	
Pós-procedimento n (%)	0 (0,0)	3/7 (42,9)	
Tipo de complicação			1,0
Maior n (%)	0 (0,0)	4/7 (57,1)	
Menor n (%)	0 (0,0)	3/7 (42,9)	
Transfusão sanguínea n (%)	0 (0,0)	5 (9,8)	0,58
Implante de novo dispositivo no mesmo dia da remoção n (%)	2 (22,2)	20 (55,6)	0,14
Implante de novo dispositivo após a remoção n (%)	9 (90,0)	36 (70,6)	0,27
Dias de hospitalização antes do procedimento	8 [5,25 – 22,0]	9,0 [4,0 – 17,5]	0,88
Dias de hospitalização após o procedimento	23 [6,0 – 63,0]	10,0 [4,0 – 23,5]	0,16

As variáveis contínuas foram representadas em médias $\pm$ desvio padrão e medianas $\pm$ intervalo interquartil. Variáveis categóricas foram representadas em frequências e porcentagens. Os p valores para variáveis contínuas se referem aos testes de Student ou de Mann-Whitney, para variáveis categóricas, teste do Qui-quadrado de Pearson ou de Fisher.

retrospectiva e, por isso, alguns eventos podem não ter sido reportados. Esse estudo também retrata a experiência inicial do uso de bainha mecânica em nosso hospital, referindo-se a uma curva de aprendizado, o que pode ter refletido em um menor percentual de sucesso e maiores índices de complicações. O número de extrações durante o período designado pode não ter alcançado o observado em outros estudos europeus e americanos, os quais reportam mais de mil pacientes em algumas series. Contudo, é um número considerável quando comparado à realidade dos países latino-americanos em que poucos artigos evidenciando a experiência sul-americana são encontrados na literatura e, entre os poucos publicados, estes apresentam menos de 40 pacientes com uso de bainha mecânica.

Conclusão

A taxa de complicação total observada foi de 11,5%, e a taxa de sucesso clínico foi de 91,8%. Remoções de eletrodos atriais e ventriculares mais antigos estiveram associadas a menores taxas de sucesso. Apesar de procedimentos mais longos e necessidade de transfusão sanguínea não serem a causa de maiores complicações, estes foram mais encontrados nesse grupo de pacientes.

Os resultados deste estudo reforçam que, mesmo em hospitais públicos brasileiros com recursos limitados e, consequentemente, menor volume de extrações ao ano, é possível alcançar sucesso no procedimento na maioria dos

Tabela 3 – Fatores associados ao sucesso do procedimento

	Falha (n=5)	Sucesso clínico (n=56)	p valor
Sexo masculino n (%)	3 (60%)	38 (67,9%)	1,0
Idade (anos)	56,4 ± 13,7	60,3 ± 21,08	0,69
Fração de ejeção ≤ 30% n (%)	2 (40)	8 (14,3)	0,44
Comorbidades			
Doença arterial coronariana n (%)	0 (0,0)	17 (30,4)	0,35
Diabetes mellitus n (%)	1 (20)	16 (28,6)	1,0
Insuficiência renal crônica n (%)	0 (0,0)	9 (16,1)	0,75
Presença de cirurgia torácica prévia n (%)	2 (40)	17 (30,4)	1,0
Remoção de eletrodo prévia n (%)	0 (0,0)	4 (7,1)	0,51
Razão para remoção do eletrodo			
Eletrodo disfuncionante n (%)	0 (0,0)	8 (14,3)	0,83
Endocardite relacionada ao marca-passo n (%)	2 (40)	15 (26,8)	0,91
Extrusão n (%)	0 (0,0)	12 (21,4)	0,57
Infecção de loja n (%)	2 (40)	9 (16,1)	0,47
Upgrade n (%)	1 (20)	0 (0,0)	0,12
Infecção de loja + bacteremia n (%)	0 (0,0)	9 (16,1)	0,58
Número de eletrodos por paciente			0,61
1 n (%)	2 (40)	8 (14,3)	
2 n (%)	3 (60)	38 (69,6)	
3 n (%)	0 (0,0)	7 (12,5)	
4 n (%)	0 (0,0)	1 (1,8)	
6 ou mais n (%)	0 (0,0)	1 (1,8)	
Tipo de procedimento			0,69
Implante n (%)	0 (0,0)	10 (17,9)	
Extração n (%)	5 (100)	46 (82,1)	
Tipo do eletrodo removido			
Atrial n (%)	5 (100)	51 (91,1)	1,0
Ventrículo direito n (%)	4 (80)	46 (82,1)	1,0
Eletrodo de choque do ventrículo direito n (%)	1 (20)	11 (19,6)	1,0
Eletrodo de seio coronariano n (%)	1 (20)	9 (16,1)	1,0
Idade do eletrodo atrial (anos)	9,5 [7,9 – 15,2]	5,1 [1,4 – 8,2]	0,04
Idade do eletrodo do ventrículo direito (anos)	9,5 [7,9 – 15,2]	5,1 [1,4 – 8,9]	0,05
Hemocultura positiva n (%)	2 (40,0)	19 (33,9)	0,89
Presença de <i>S. aureus</i> na hemocultura n (%)	1 (20)	11 (19,6)	1,0
Dias internado antes da remoção	13,0 [6,0 – 19,0]	8,5 [4,0 – 17,5]	0,34

As variáveis contínuas foram representadas em médias ± desvio padrão e medianas ± intervalo interquartil. Variáveis categóricas foram representadas em frequências e porcentagens. Os p valores para variáveis contínuas se referem aos testes de Student ou de Mann-Whitney, para variáveis categóricas teste do Qui-quadrado de Pearson ou de Fisher.

pacientes submetidos à remoção percutânea dos DCEI e com taxas de sucesso e complicações próximas às encontradas aos centros de baixo volume europeus.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Análise e interpretação dos dados: Di Nubila BCLS, Lacerda GC, Barbosa RM; Obtenção

de dados: Di Nubila BCLS; Análise estatística e Redação do manuscrito: Di Nubila BCLS, Lacerda GC; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Di Nubila BCLS, Lacerda GC, Rey HCV, Barbosa RM.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Tabela 4 – Fatores associados a complicações no procedimento

	Com complicações (n=7)	Sem complicações (n=54)	p valor
Sexo masculino n (%)	4 (57,1)	37 (68,5)	0,67
Idade (anos)	50,14 ± 14,99	61,26 ± 20,9	0,18
Hemoglobina (g/dl)	11,5 [10,35 – 12,70]	12,7 [11,3 – 13,4]	0,34
INR	1,22 [1,17 – 1,29]	1,10 [1,04 – 1,24]	0,17
Fração de ejeção ≤ 30% n (%)	2 (28,6)	8 (14,8)	0,78
Presença de insuficiência tricúspide n (%)	4 (57,1)	26 (52,0)	1,0
Comorbidades			
Doença arterial coronariana n (%)	0 (0,0)	17 (31,5)	0,18
Diabetes mellitus n (%)	0 (0,0)	17 (31,5)	0,18
Insuficiência renal crônica n (%)	0 (0,0)	9 (16,7)	0,58
Anticoagulação n (%)	4 (57,1)	9 (16,7)	0,07
Presença de cirurgia cardíaca prévia n (%)	4 (57,1)	15 (27,8)	0,19
Remoção de eletrodo prévia n (%)	0 (0,0)	4 (7,4)	0,74
Razão para remoção do eletrodo			
Eletrodo disfuncionante n (%)	0 (0,0)	8 (14,8)	0,58
Endocardite relacionada ao marca-passo n (%)	2 (28,6)	15 (27,8)	1,0
Extrusão n (%)	2 (28,6)	10 (18,5)	0,62
Infecção de loja n (%)	3 (42,9)	8 (14,8)	0,10
Upgrade n (%)	0 (0,0)	1 (1,9)	1,0
Infecção de loja + bacteremia n (%)	0 (0,0)	9 (16,7)	0,58
Número de eletrodos por paciente			1,0
1 n (%)	1 (14,3)	10 (18,5)	
2 n (%)	5 (71,4)	36 (66,7)	
3 n (%)	1 (14,3)	6 (11,1)	
4 n (%)	0 (0,0)	1 (1,9)	
6 ou mais n (%)	0 (0,0)	1 (1,9)	
Tipo de procedimento			0,59
Explante n (%)	0 (0,0)	10 (18,5)	
Extração n (%)	7 (100)	44 (81,5)	
Tipo do eletrodo removido			
Atrial n (%)	6 (85,7)	50 (92,6)	0,47
Ventriculo direito n (%)	6 (85,7)	44 (81,5)	1,0
Eletrodo de choque n (%)	1 (14,3)	11 (20,4)	1,0
Eletrodo de seio coronariano n (%)	2 (28,6)	8 (14,8)	0,32
Idade do eletrodo atrial (anos)	7,7 [5,1 – 18,1]	5,1 [1,3 – 8,3]	0,16
Idade do eletrodo de ventrículo direito (anos)	8,1 [5,5 – 15,4]	5,2 [1,4 – 8,7]	0,11
Idade do eletrodo de ventrículo esquerdo (anos)	3,9 [3,8 – 4,0]	5,2 [2,3 – 7,6]	0,77
Transfusão sanguínea n (%)	5 (71,4)	0 (0,0)	<0,001
Presença de <i>S. aureus</i> na hemocultura n (%)	1 (14,3)	11 (20,4)	1,0
Hemocultura positiva (%)	1 (14,3)	20 (37,0)	0,37
Duração do procedimento (minutos)	180 [146,25 – 202,50]	72,5 [47,75 – 105,0]	0,003
Dias internado antes da remoção	13 [6,5 – 29,5]	8 [4,00 – 15,50]	0,24

As variáveis contínuas foram representadas em médias, desvio padrão e medianas ± intervalo interquartil. Variáveis categóricas foram representadas em frequências e porcentagens. Os p valores para variáveis contínuas se referem aos testes de Student ou de Mann-Whitney, para variáveis categóricas teste do Qui-quadrado de Pearson ou de Fisher. INR: international normalized ratio.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de mestrado de Bruna Costa Lemos Silva Di Nubila pelo Instituto Nacional de Cardiologia.

Referências

1. Sidhu BS, Gould J, Sieniewicz B, Porter B, Rinaldi CA. The role of transvenous lead extraction in the management of redundant or malfunctioning pacemaker and defibrillator leads post ELECTRa. *Europace*. 2018;20(11):1733-40.
2. JC P-M, WL P, WDB J, JCP M, EIP M, RNA V, et al. RBM - Registro Brasileiro de Marcapassos, Ressincronizadores e Desfibriladores. 2013;26(1):39-49.3. AL F, AA F, ARC B, AAVD P, A P, CJ G, et al. Diretrizes Brasileiras de Dispositivos Cardíacos Eletrônicos Implantáveis (DCEI). *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2007;69(6):e210-e38.
4. Andrade J C S, Ávila Neto V, Braile D M, Brofman P R S, Costa A R B, Costa R, et al. Diretrizes para o Implante de Marcapasso Cardíaco Permanente. *Relampa*. 1999;12(1):1-9.
5. Ribeiro S, Leite L, Oliveira J, Pereira MJ, Pinheiro C, Ermida P, et al. Transvenous removal of cardiac implantable electronic device leads. *Rev Port Cardiol*. 2015;34(12):739-44. 6. Di Monaco A, Pelargonio G, Narducci ML, Manzoli L, Boccia S, Flacco ME, et al. Safety of transvenous lead extraction according to centre volume: a systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2014;16(10):1496-507. 7. Wilkoff BL, Love CJ, Byrd CL, Bongioni MG, Carrillo RC, Crossley GH, et al. Transvenous lead extraction: Heart Rhythm Society expert consensus on facilities, training, indications, and patient management: this document was endorsed by the American Heart Association (AHA). *Heart Rhythm*. 2009;6(7):1085-104.
8. Calvagna GM, Evola R, Scardace G, Valsecchi S. Single-operator experience with a mechanical approach for removal of pacing and implantable defibrillator leads. *Europace*. 2009;11(11):1505-9. 9. Barakat AF, Wazni OM, Tarakji KG, Callahan T, Nimri N, Saliba WJ, et al. Transvenous Lead Extraction in Chronic Kidney Disease and Dialysis Patients With Infected Cardiac Devices. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018;11(1):e005706.
10. Kocabas U, Duygu H, Eren NK, Akyıldız Z, Özyıldırım S, Tülüçe SY, et al. Transvenous extraction of pacemaker and implantable cardioverter defibrillator leads using Evolution® mechanical dilator sheath: a single center confirmatory experience. *Springerplus*. 2016;5:356.
11. Pecha S, Yildirim Y, Gosau N, Aydin MA, Willems S, Treede H, et al. Laser lead extraction allows for safe and effective removal of single- and dual-coil implantable cardioverter defibrillator leads: A single-centre experience over 12 years. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2017;24(1):77-81.
12. Aytemir K, Yorgun H, Canpolat U, Şahiner ML, Kaya EB, Evranos B, et al. Initial experience with the TightRail™ Rotating Mechanical Dilator Sheath for transvenous lead extraction. *Europace*. 2016;18(7):1043-8.
13. Sharma S, Ekeruo IA, Nand NP, Sundara Raman A, Zhang X, Reddy SK, et al. Safety and Efficacy of Transvenous Lead Extraction Utilizing the Evolution Mechanical Lead Extraction System: A Single-Center Experience. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018;4(2):212-20.
14. Sideris S, Kasiakogias A, Pirounaki M, Gatzoulis K, Sotiropoulos I, Dilaveris P, et al. Transvenous extraction of cardiac rhythm device leads: a report of the experience from a single referral centre in Greece. *Hellenic J Cardiol*. 2015;56(1):55-60.
15. Domenichini G, Gonna H, Sharma R, Conti S, Fiorista L, Jones S, et al. Non-laser percutaneous extraction of pacemaker and defibrillation leads: a decade of progress. *Europace*. 2017;19(9):1521-6.
16. Kempa M, Budrejko S, Piepiorka-Broniecka M, Rogowski J, Kozłowski D, Raczak G. One-Year Follow-Up of Patients Undergoing Transvenous Extraction of Pacemaker and Defibrillator Leads. *PLoS One*. 2015;10(12):e0144915.
17. Sood N, Martin DT, Lampert R, Curtis JP, Parzynski C, Clancy J. Incidence and Predictors of Perioperative Complications With Transvenous Lead Extractions: Real-World Experience With National Cardiovascular Data Registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018;11(2):e004768.
18. Oto A, Aytemir K, Canpolat U, Yorgun H, Şahiner L, Kaya EB, et al. Evolution in transvenous extraction of pacemaker and implantable cardioverter defibrillator leads using a mechanical dilator sheath. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012;35(7):834-40. 19. Diemberger I, Mazzotti A, Giulia MB, Biffi M, Cristian M, Massaro G, et al. From lead management to implanted patient management: systematic review and meta-analysis of the last 15 years of experience in lead extraction. *Expert Rev Med Devices*. 2013;10(4):551-73.
20. DATASUS. Retirada de sistema de estimulação cardíaca artificial. In: DATASUS, editor. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/qiuf.def>: DATASUS; 2017.
21. Brunner MP, Cronin EM, Duarte VE, Yu C, Tarakji KG, Martin DO, et al. Clinical predictors of adverse patient outcomes in an experience of more than 5000 chronic endovascular pacemaker and defibrillator lead extractions. *Heart Rhythm*. 2014;11(5):799-805.
22. Starck CT, Falk V. Lead extraction technology and techniques: a surgeon's perspective. *Multimed Man Cardiothorac Surg*. 2016;2016.
23. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Wilkoff BL, Berul CI, Birgersdotter-Green UM, Carrillo R, et al. 2017 HRS expert consensus statement on cardiovascular implantable electronic device lead management and extraction. *Heart Rhythm*. 2017;14(12):e503-e51.
24. Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH, Friedman PA, Hayes DL, Wilson WR, et al. Management and outcome of permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infections. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(18):1851-9. 25. Bongioni MG, Kennergren C, Butter C, Deharo JC, Kutarski A, Rinaldi CA, et al. The European Lead Extraction ConTrolled (ELECTRa) study: a European Heart Rhythm Association (EHRA) Registry of Transvenous Lead Extraction Outcomes. *Eur Heart J*. 2017;38(40):2995-3005.
26. Bongioni MG, Soldati E, Zucchelli G, Di Cori A, Segreti L, De Lucia R, et al. Transvenous removal of pacing and implantable cardiac defibrillating leads using single sheath mechanical dilatation and multiple venous approaches: high success rate and safety in more than 2000 leads. *Eur Heart J*. 2008;29(23):2886-93.
27. Alt E, Neuzner J, Binner L, Göhl K, Res JC, Knabe UH, et al. Three-year experience with a stylet for lead extraction: a multicenter study. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1996;19(1):18-25.
28. Kutarski A, Czajkowski M, Pietura R, Obszanski B, Polewczyk A, Jachec W, et al. Effectiveness, safety, and long-term outcomes of non-powered mechanical sheaths for transvenous lead extraction. *Europace*. 2018;20(8):1324-33.
29. Zucchelli G, Di Cori A, Segreti L, Laroche C, Blomstrom-Lundqvist C, Kutarski A, et al. Major cardiac and vascular complications after transvenous lead extraction: acute outcome and predictive factors from the ESC-EHRA ELECTRa (European Lead Extraction ConTrolled) registry. *Europace*. 2019;21(5):771-80.



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

Remoção de Cabos Eletrodos Transvenosos de Estimulação Cardíaca Artificial

Removal of Transvenous Pacing Leads in Artificial Cardiac Stimulation Systems

Silas dos Santos Galvão Filho¹

Centro Avançado de Ritmologia e Eletrofisiologia (CARE) - Hospital da Beneficência Portuguesa de São Paulo,¹ São Paulo, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Remoção Percutânea de Eletrodos de Estimulação Cardíaca Artificial em um Único Centro Sul-Americano

Os cabos eletrodos são a parte mais frágil dos sistemas de estimulação cardíaca artificial, sendo responsáveis pela maioria das complicações. A remoção dos cabos eletrodos transvenosos sempre foi um desafio, sendo que durante muito tempo a remoção percutânea era reservada aos eletrodos mais recentemente implantados e a toracotomia era a melhor opção para os casos mais antigos

A partir da década de 90, foram desenvolvidas várias ferramentas para remoção de eletrodos, tais como: guias especiais de aço com travas (locking stylet), bainhas de contra-tração sem ou com mecanismos de liberação mecânicos ou energizados a Laser e bainhas longas deflectíveis com guias Snare para extração via femoral. Esses instrumentos viabilizaram a extração percutânea de eletrodos mais antigos com índices altos de sucesso e baixos de complicações, como demonstrado no estudo europeu Electra¹ que envolveu 3.510 pacientes apresentando 96,7% de sucesso clínico e 1,7% de complicações maiores. Com o aumento das indicações e a maior complexidade dos sistemas de estimulação cardíaca artificial (ECA)² que passaram a necessitar por vezes de até 4 eletrodos, além da maior sobrevida dos seus portadores o que implica em várias trocas de gerador, a necessidade de remoção de eletrodos, por vezes mandatória, aumentou consideravelmente.

Não obstante esses enormes avanços, a remoção percutânea persiste sendo um procedimento complexo que envolve riscos. Portanto para realização desses procedimentos, alguns aspectos e devem ser considerados:

1- Indicação: Em algumas situações de ECA, como nas infecções, a indicação de remoção dos eletrodos é mandatória, já em outras a remoção completa pode ser discutível. Entretanto, em todos os casos, deve-se avaliar criteriosamente os riscos e benefício tanto da indicação como na escolha da modalidade de remoção.

2- Expertise do grupo: A experiência dos operadores com a utilização das diversas ferramentas de remoção percutânea de eletrodos, é fundamental para se obter bons resultados.

Palavras-chave

Cabo-eletrodo de Estimulação Cardíaca Artificial; Remoção percutânea; Infecção de sistemas de Estimulação Cardíaca; Ferramentas de extração; Dispositivos de Ressincronização Cardíaca

Correspondência: Silas dos Santos Galvão Filho •

Rua Martiniano de Carvalho, 864/702. CEP 01321-000, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: sdsantos@uol.com.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210204>

Algumas diretrizes internacionais preconizam a realização de 40 extrações de eletrodos em no mínimo 30 intervenções, para qualificar o médico a realizar esses procedimentos.^{3,4} O Estudo Electra¹ envolveu 73 centros em 19 países europeus e mostrou que centros de maior volume, definidos como os que realizam mais de 30 procedimentos de remoção por ano, apresentam significativos melhores resultados tanto em sucesso como complicações.

3- Disponibilidade de materiais: A remoção percutânea de cabos eletrodos com mais de um ano de implante, pressupõe a utilização de pelo menos um sistema de extração, quer por via subclávia-cava superior (bainhas de contra-tração com mecanismos de liberação com rotação mecânica ou energizada a laser), ou por via femoral-cava inferior (Bainhas longas deflectíveis com guias Snare).⁵ O ideal é que o grupo operador tenha experiência com as duas vias de acesso, já que a extração por via femoral pode ser complementar aquela por via subclávia, e em alguns casos de eletrodos abandonados é a única opção de extração percutânea. É importante também ter disponível cateteres balão de oclusão venosa (Bridge ballon) para casos de lesões graves no sistema venoso.

4- Condições do centro: O procedimento de extração percutânea deve ser realizado sob anestesia geral, com retaguarda cirúrgica (cardiovascular) e vaga na UTI, onde o paciente deve permanecer pelo menos no POI. O centro deverá ainda ter disponibilidade de ecocardiografia, transtorácica ou intracardíaca.

O artigo “Remoção Percutânea de Eletrodos de Estimulação Cardíaca Artificial em um Único Centro Sul-Americano”⁶ é uma das poucas publicações na literatura nacional mostrando a experiência inicial do serviço de um hospital público no Brasil, com remoção de 128 eletrodos em 61 pacientes, apresentando bons resultados (91% de sucesso clínico e 78,7% de sucesso total) e índices baixos de complicações (6,6% de complicações maiores sendo 3,3% de óbitos). Recentemente Costa et al.,⁷ publicou nessa revista um robusto registro prospectivo de remoção de eletrodos em um dos maiores centros cardiológicos do Brasil, envolvendo 634 eletrodos em 365 pacientes, utilizando todas as modalidades e ferramentas de extração e mostrando resultados bem melhores (96,7% de sucesso clínico e 90,1% de sucesso total) porém com maior mortalidade (8,2% de óbitos hospitalares dos quais somente 1,5% diretamente relacionados ao procedimento de extração). Acredito que esses dois artigos nacionais possam estimular a remoção percutânea de cabos eletrodos no Brasil, procedimento importante na estimulação cardíaca artificial e ainda subutilizado em nosso país.

A remoção de cabos eletrodos transvenosos é de longe o mais complexo e o que envolve maior risco dentre os procedimentos de estimulação cardíaca artificial. Utilizando-se adequadamente as ferramentas que dispomos atualmente, a remoção percutânea é a melhor opção na grande maioria dos casos, sendo um procedimento seguro e muito eficaz.

Entretanto, a experiência do grupo operador é fundamental para obtenção de bons resultados e nesse sentido, nos primeiros procedimentos utilizando esses sistemas de extração, é muito importante contar com apoio de médicos habilitados para treinamento em regime de proctoria, até o grupo operador adquirir experiência.

Referências

1. Bongiorno MG, Kennergren C, Butter C, Deharo JC, Kurtanski A, Rinaldi CA, et al. et al. The European Lead Extraction ConTrolled (ELECTRa) study: a European Heart Rhythm Association (EHRA) Registry of Transvenous Lead Extraction Outcomes. *Eur Heart J*. 2017;38:2995-3005.
2. Greenspon AJ, Patel JD, Lau E, Ochoa JA, Frisch DR, Ho RT, Pauri BB, Kurtz SM. Trends in permanent pacemaker implantation in the United States from 1993 to 2009: increasing complexity of patients and procedures. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1540-1545.
3. Wilkoff BL, Love CJ, Byrd CL, Bongiorno MG, Carrillo RG, Crossley GH, et al. The European Lead Extraction: Heart Rhythm Society expert consensus of facilities, training, indication and patient management: This document was endorsed by the American Heart Association (AHA). *Heart Rhythm*. 2009;6:1085-104.
4. Deharo JC, Bongiorno MG, Rozkovec A, Bracke F, Defayeet I. Pathway for training and accreditation for transvenous lead extraction: a European Heart Rhythm Association position paper. *Europace*. 2012;14:124-34.
5. Bongiorno MG, Blomstrom-Lundquist C, Kennergren C, Fernandez-Lozano P. Current practice in transvenous lead extraction: a European Heart Rhythm Association EP Network Survey. *Europace*. 2012;14(6):783-6.
6. Di Nubila BCLS, Lacerda GC, Rey HCV, Barbosa RM. Percutaneous Removal of Cardiac Leads in a Single Center in South America. *Arq Bras Cardiol*. 2021; 116(5):908-916.
7. Costa R, Silva KR, Crevelari ES, Nascimento WTJ, Nagumo MM, Martinelli Filho M, Jatene FB. Efetividade e Segurança da Remoção de Cabos-Eletrodos Transvenosos de Marca-Passos e Desfibriladores Implantáveis no Cenário da Prática Clínica Real. *Arq Bras Cardiol*. 2020;115(6):1114-24.



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

Estratificação da Insuficiência Cardíaca Clínica através do Mapa T1 Nativo: Experiência de um Serviço de Referência

Clinical Heart Failure Stratification Through Native T1 Mapping: Experience of a Referral Service

Thiago dos Santos Silva Marques,¹ André Maurício de Souza Fernandes,² Roberto Nery Dantas Júnior,¹ Robert W. Biederman,³ Ana Paula Marques de Oliveira Melo,⁴ Roque Aras⁵

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

Universidade Federal da Bahia - Faculdade de Medicina de Bahia,² Salvador, BA - Brasil

Allegheny General Hospital,³ Pittsburgh, Pennsylvania - EUA

Hospital Heliópolis,⁴ São Paulo, SP - Brasil

Hospital Universitário Professor Edgard Santos,⁵ Salvador, BA - Brasil

Resumo

Fundamento: Fibrose cardíaca difusa é fator importante na avaliação prognóstica dos pacientes com disfunção ventricular. Mapeamento T1 nativo pela ressonância magnética cardíaca (RMC) apresenta elevada sensibilidade e é considerado preditor independente de mortalidade por todas as causas e desenvolvimento de insuficiência cardíaca (IC) nos pacientes com cardiomiopatia.

Objetivos: Avaliar aplicabilidade da avaliação com mapa T1 nativo em pacientes com IC em um hospital de referência de cardiologia e sua associação com parâmetros estruturais e perfil funcional.

Métodos: Estudo transversal com pacientes adultos com IC classes funcionais NYHA I e II, isquêmicos e não isquêmicos, acompanhados em hospital de referência, que realizaram RMC. Os valores de T1 nativo foram analisados em relação a parâmetros estruturais, comorbidades, etiologia e categorização da IC pela fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). Análises foram realizadas com nível de significância de 5%.

Resultados: Analisados 134 pacientes. Valores de T1 nativo elevados foram encontrados em pacientes com maior dilatação (1004,9 vs 1042,7ms, $p=0,001$), volume (1021,3 vs 1050,3ms, $p<0,01$) e disfunção ventricular (1010,1 vs 1053,4ms, $p<0,001$), mesmo quando analisados isoladamente os não isquêmicos. Pacientes classificados com IC com fração de ejeção reduzida apresentaram maiores valores T1 em relação aos com IC e fração de ejeção preservada (ICFEP) (992,7 vs 1054,1ms, $p<0,001$). Dos com ICFEP, 55,2% apresentavam T1 elevado.

Conclusões: Mapeamento T1 por RMC é factível para avaliação da IC clínica. Houve associação direta entre maior valor nativo de T1 e menor fração de ejeção, maiores diâmetros e volumes do VE, independentemente da etiologia da IC. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(5):919-925)

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca; Cardiomiopatia Dilatada; Disfunção Ventricular Esquerda; Fibrose; Diagnóstico por Imagem; Cardiomiopatia Chagásica; Espectroscopia de Ressonância Magnética/métodos.

Abstract

Background: Diffuse cardiac fibrosis is an important factor in the prognostic assessment of patients with ventricular dysfunction. Cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) native T1 mapping is highly sensitive and considered an independent predictor of all-cause mortality and heart failure (HF) development in patients with cardiomyopathy.

Objectives: To evaluate the feasibility of native T1 mapping assessment in patients with HF in a cardiology referral hospital and its association with structural parameters and functional profile.

Methods: Cross-sectional study with adult patients with HF NYHA functional classes I and II, ischemic and non-ischemic, followed in a referral hospital, who underwent CMR. Native T1 values were analyzed for structural parameters, comorbidities, etiology, and categorization of HF by left ventricular ejection fraction (LVEF). Analyses were performed with a significance level of 5%.

Correspondência: Thiago dos Santos Silva Marques •

Rua Leonor Calmon, 74, Ed. Príncipe de Lyon, Apt 1202. CEP 40296-210, Cidade Jardim, Salvador, BA - Brasil

E-mail: thiago.ssm@hotmail.com

Artigo recebido em 12/05/2019, revisado em 08/03/2020, aceito em 15/04/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190782>

Results: Enrollment of 134 patients. Elevated native T1 values were found in patients with greater dilation (1004.9 vs 1042.7ms, $p = 0.001$), ventricular volumes (1021.3 vs 1050.3ms, $p < 0.01$) and ventricular dysfunction (1010.1 vs 1053.4ms, $p < 0.001$), also present when the non-ischemic group was analyzed separately. Patients classified as HF with reduced ejection fraction had higher T1 values than those with HF and preserved ejection fraction (HFPEF) (992.7 vs 1054.1ms, $p < 0.001$). Of those with HFPEF, 55.2% had higher T1.

Conclusions: CMR T1 mapping is feasible for clinical HF evaluation. There was a direct association between higher native T1 values and lower ejection fraction, and with larger LV diameters and volumes, regardless of the etiology of HF. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(5):919-925)

Keywords: Heart Failure; Cardiomyopathy, Dilated; Ventricular Dysfunction, Left; Fibrosis; Diagnosis Imaging; Chagas Cardiomyopathy; Magnetic Resonance Spectroscopy/methods.

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

Introdução

Fibrose cardíaca tornou-se fator importante na avaliação prognóstica dos pacientes com disfunção ventricular, sendo considerada como uma das consequências do remodelamento patológico do ventrículo esquerdo (VE),¹ que desempenha um marcante papel na resposta do miocárdio à lesão. Quando em excesso leva à progressão da insuficiência cardíaca (IC) e pior prognóstico.² Métodos de imagem não invasivos para avaliação quantitativa, em um estágio inicial, da presença e extensão da fibrose miocárdica são necessários para melhor estratificação de risco de IC e para monitorar os efeitos do tratamento.³

Ressonância magnética cardíaca (RMC), considerada ferramenta eficaz para avaliar a morfologia e função miocárdica, bem como alterações teciduais,⁴⁻⁷ surgiu como uma modalidade não invasiva de primeira linha para investigação de etiologia e prognóstico em pacientes com disfunção miocárdica.^{8,9} O mapeamento T1 nativo é um método rápido e sem contraste que visa detectar alterações miocárdicas difusas, em uma variedade de condições cardíacas. Apresenta ampla sensibilidade comprovada para alterações patológicas, incluindo detecção de edema miocárdico, infarto, isquemia, cardiomiopatias e fibrose difusa.¹⁰⁻¹⁴ Portanto, o mapeamento T1 nativo é um método de imagem alternativo para avaliação da área cardíaca de risco.¹⁵

Estudo observacional multicêntrico evidenciou que o T1 nativo mostrou ser melhor preditor expressivo de piores desfechos na cardiomiopatia dilatada (CMD) do que os parâmetros clínicos clássicos, mostrando que T1 nativo foi o mais forte preditor independente de mortalidade por todas as causas e desenvolvimento de IC.^{16,17} A gravidade de doença difusa, avaliada pelo mapa T1 nativo, pode ser fisiopatologicamente um parâmetro mais relevante, pois está diretamente relacionada à progressão da doença e à capacidade funcional do miocárdio remanescente. A natureza contínua dos valores de T1 corresponde bem à taxa de eventos clínicos: quanto maior o T1 nativo, maior o risco de eventos adversos e vice-versa. Esses achados permitem refinar a abordagem atual de estratificação de risco em pacientes com cardiomiopatias, principalmente na CMD.¹⁷

Nosso estudo objetiva avaliar a aplicabilidade da avaliação com mapa T1 nativo em pacientes com IC em um hospital de referência de cardiologia e sua associação com parâmetros estruturais e perfil funcional destes pacientes.

Métodos

Estudo e Amostra

Foram incluídos pacientes acompanhados no ambulatório de IC do Hospital Ana Nery, Salvador, Bahia, que consecutivamente foram encaminhados para realização de RMC como parte do cuidado clínico e diagnóstico no período compreendido entre os anos de 2012 e 2016.

Foram selecionados, de forma consecutiva, pacientes com idade ≥ 18 anos com diagnóstico de IC, de acordo com critérios de Framingham e/ou Boston, conforme Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda, com classes funcionais I e II pela New York Heart Association (NYHA), com ao menos IC diastólica tipo II definida pelo ecocardiograma transtorácico, de diversas etiologias, divididas em isquêmicas ou não isquêmicas, definição essa baseada na documentação de infarto do miocárdio (IM) prévio, pela presença de realce tardio pelo gadolínio (RTG) subendocárdico ou transmural (respeitando território coronariano) na RMC e/ou presença de isquemia por algum método diagnóstico. Em relação à cardiomiopatia chagásica, foi considerado o diagnóstico na presença de sorologia positiva e após exclusão de isquemia.

Todos os pacientes realizavam exames de rotina no ambulatório de IC, como radiografia de tórax, teste de caminhada e eletrocardiograma, associado a avaliação de uma equipe multiprofissional. Todos os pacientes eram acompanhados no serviço de IC da unidade e faziam uso de terapia medicamentosa otimizada, associada ou não à reabilitação cardíaca pela equipe multidisciplinar, conforme critério clínico do médico assistente.

O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da instituição, como subprojeto do trabalho principal: "Características dos pacientes submetidos à ressonância magnética cardiovascular em um hospital de referência".

Protocolo de Aquisição e Avaliação de Exames de RMC

Todos os exames de RMC foram realizados em um scanner de corpo inteiro Avanto de 1,5 T (Siemens Medical Solutions, Alemanha) usando uma bobina cardíaca de 8 canais. Imagens em varredura foram realizadas para obter sequências cine SSFP em duas, três e quatro câmaras, além do eixo curto. As imagens de cine foram adquiridas durante apnéia expiratória (20 quadros por ciclo cardíaco com cortes de 8mm de espessura, FOV 300, matriz 208 Åx 80, BW 925 KHz/pixel). Para análise da função do VE, o eixo curto foi composto de

Artigo Original

um mínimo de 8 e um máximo de 12 cortes, com 8 mm de espessura e 2 mm de intervalo.

Imagens de mapa T1 nativo foram realizadas sem injeção de contraste através de corte em porção média do VE através da sequência *Modified Look-Locker Inversion recovery* (MOLLI), com acoplamento eletrocardiográfico, 250 a 360 mm de FOV; 192×122 a 192×183 de tamanho da matriz. Espessura do corte de 6-8 mm; $2,2 / 1,1 \text{ ms} \approx \text{TR} / \text{TE}$, ângulo de viragem de 35° ; Fator GRAPPA = 2; 17 batimentos cardíacos (que coletam $3 + 3 + 5$ amostras). Como a utilização de contraste nos estudos não fazia parte do protocolo e esteve reservado a critério clínico, não foi realizado o cálculo de volume extracelular (VEC) e mapa T1 pós contraste.

O valor de normalidade do T1 nativo, para nossa amostra, foi obtido previamente através de um estudo piloto com pacientes sem comorbidades e coração estruturalmente normal da mesma instituição/scanner, como recomendado pela Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR).¹⁸ Segundo resultado dessa avaliação, o valor médio de normalidade considerado para o T1 miocárdico nativo foi de $983,46 \pm 34,38 \text{ ms}$.

Todos os exames foram analisados através do software cvi42 (Circle Cardiovascular Imaging Inc., Calgary, Canada) por especialista em imagem cardiovascular com mais de 5 anos de experiência. Após delineamento de bordos endocárdicos e epicárdicos no eixo curto do VE, em sístole e diástole máximas, foram quantificadas variáveis funcionais como fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (DDFVE), volume diastólico final do ventrículo esquerdo (VDFVE), massa cardíaca (indexados para superfície corpórea), avaliados conforme valores de referência em RMC recomendados.¹⁹ Para cálculo do mapa T1 nativo, os bordos dos traçados foram realizados de forma estreita com intuito de evitar ao máximo contaminação com a cavidade ventricular ou com gordura epicárdica, e de forma

a evitar áreas com realce tardio miocárdico identificável visivelmente (Figura 1). Os exames foram analisados por um único profissional experiente.

Os valores de T1 miocárdico nativo obtidos foram analisados em relação às comorbidades clínicas, parâmetros estruturais, etiologia e categorização da IC. A IC foi categorizada em: 1) FEVE reduzida (IC de fração de ejeção reduzida – ICFER: $< 40\%$); 2) FEVE limítrofe (IC de fração de ejeção limítrofe – ICFEL: 40 a 49%); e 3) FEVE preservada (IC de fração de ejeção preservada – ICFEP: $\geq 50\%$) (20,21).

Análise Estatística

Os dados coletados foram descritos através de médias e desvio padrão para as variáveis contínuas de distribuição normal; e medianas e intervalo interquartilico para as de distribuição não normal. As variáveis categóricas foram descritas em números absolutos e porcentagens. A normalidade das variáveis foi testada através do teste de Kolmogorov-Smirnov. Foram realizados testes estatísticos, conforme o tipo de variável e a normalidade da distribuição: teste *t* de Student não pareado, teste de Mann Whitney e teste do qui-quadrado. Valores de *p* inferiores a 0,05 foram considerados estatisticamente significativos. A análise estatística foi realizada utilizando o software SSPS (versão 22.0).

Resultados

Foram incluídos 134 pacientes no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2016. Houve uma predominância de pacientes do sexo masculino, FEVE reduzida e diâmetros/volumes cavitários aumentados (Tabela 1). Pacientes não isquêmicos foram maioria, num total de 95 indivíduos (70,9%). Houve presença de realce tardio em 56 pacientes dos 95 com miocardiopatia não isquêmica (59%), com predomínio

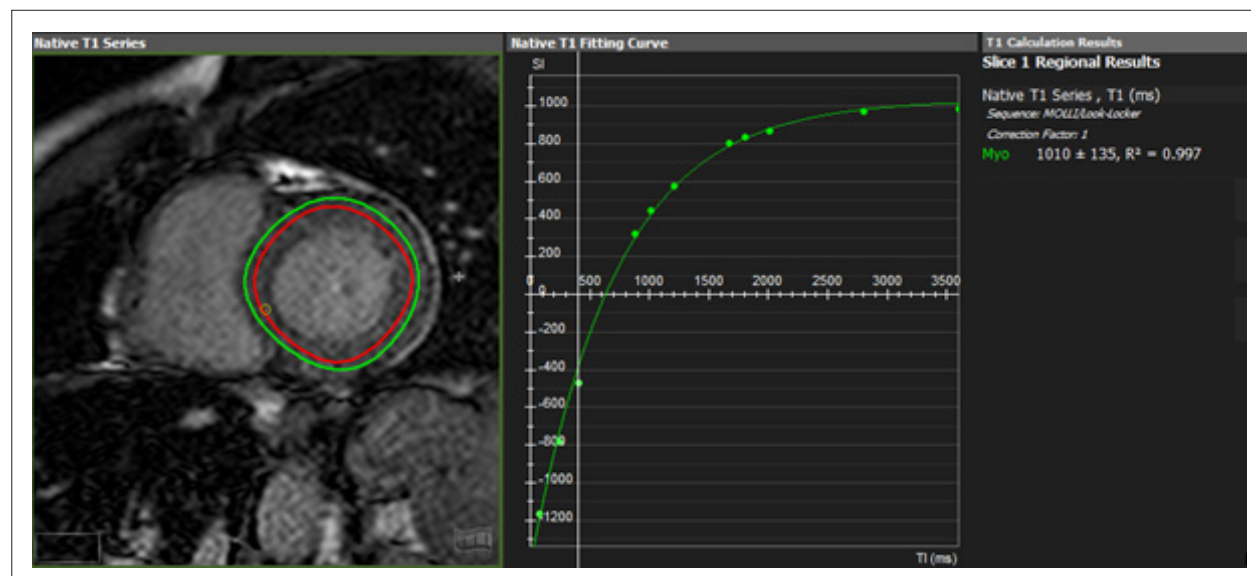


Figura 1 – Cálculo do mapa T1 nativo. Fonte: Marques, 2019.

Tabela 1 – Características clínicas e funcionais da amostra

Características gerais	n (134)
Idade (anos) (DP)	50,2 (14,0)
Sexo masculino (%)	94 (70,1%)
Etiologia não-iskêmica	95 (70,9%)
Átrio esquerdo (cm) (DP)	3,9 (0,8)
Septo interventricular (cm) (DP)	0,8 (0,2)
Parede posterior (cm) (DP)	0,7 (0,2)
FEVD (%) (DP)	39,6 (15,9)
FEVE (%) (DP)	34,4 (17,9)
DDFVE (cm) (DP)	6,4 (1,2)
DSFVE (cm) (DP)	5,1 (1,6)
VDFVE (ml) (DP)	215,1 (96,2)
VDFVE indexado (ml/m ²) (DP)	116,7 (51,9)
VSFVE (ml) (DP)	150,9 (93,7)
VSFVE indexado (ml/m ²) (DP)	82,5 (52,3)
MC (g) (IQ)	88,5 (73,7; 114,0)
MC indexada (g/m ²) (IQ)	49,0 (40,0; 62,5)
Hipertensão arterial	53 (39,6%)
Diabetes	21 (15,7%)
Doença coronária	33 (24,6%)
Doença renal crônica	13 (9,7%)
Tabagismo	20 (14,9%)
Chagas	13 (9,7%)
Dislipidemia	7 (5,2%)

FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; FEVD: Fração de ejeção do ventrículo direito; DDFVE: Diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; DSFVE: Diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo; VDFVE: Volume diastólico final do ventrículo esquerdo; VSFVE: Volume sistólico final do ventrículo esquerdo; MC: Massa cardíaca; DP: Desvio padrão; IQ: Intervalo interquartil. Fonte: Marques, 2019. Não está nas referências

de realce mesocárdico e multifocal. Dentre os pacientes com miocardiopatia isquêmica, 34 pacientes (87%) apresentaram realce tardio, em sua maioria transmural.

Valores de T1 miocárdico nativo elevados, quando analisado em relação ao VE, foram encontrados em pacientes com maior dilatação ($p=0,007$), maiores volumes ventriculares ($p<0,01$) e disfunção ventricular ($p<0,001$) (Tabela 2). Numa avaliação adicional de forma dicotomizada, considerando-se essas mesmas variáveis funcionais, manteve-se associação do valor do T1 miocárdico nativo, conforme exposto na Tabela 3. Quando realizada a análise de subgrupo dos pacientes não isquêmicos, as mesmas associações encontradas permaneceram presentes (Tabelas 3 e 4). Houve adequada concordância intraobservador na detecção de valores T1 elevados (Kappa 0,82; $p=0,001$).

Quando analisado o T1 miocárdico nativo em relação ao perfil da IC, classificada conforme a FEVE, observou-se um maior valor T1 nos pacientes com FEVE $< 35\%$ ($p<0,001$) (Tabela 5). Houve diferença significativa entre os grupos, com T1 mais elevado, quando comparado ICFER com ICFEL ($p=0,004$); e com ICFEP ($p<0,001$); assim como quando comparado ICFEL com ICFEP ($p=0,02$). Dos pacientes com ICFEP, 55,2% já apresentavam T1 elevado. Quando analisado em relação aos diâmetros e volumes cavitários, observados maiores valores nos pacientes com ICFER e ICFEL quando comparados com os ICFEP ($p<0,01$).

Quanto à etiologia da IC, foi observado que, independente da etiologia, há alta porcentagem de pacientes com T1 nativo elevado (89,7% nos isquêmicos e 81,1% nos não isquêmicos), com um maior valor T1 nos isquêmicos em relação aos não isquêmicos ($p=0,004$). Analisando especificamente o grupo de não isquêmicos, 13 pacientes tinham diagnóstico de cardiomiopatia chagásica, todos apresentam T1 nativo elevado ($1077,1 \pm 61,1$ ms) associado a FEVE reduzida ($27,6 \pm 16,8\%$), elevados DDFVE ($7,1 \pm 1,5$ cm), DSFVE ($6,1 \pm 1,7$ cm), VDFVE indexado ($146,7 \pm 52,3$ ml/m²) e VSFVE indexado ($112,7 \pm 54,1$ ml/m²).

Dentre as comorbidades clínicas avaliadas, observa-se associação estatística de maiores valores de T1, acima da faixa de normalidade, nos pacientes tabagistas ($p=0,032$). (Tabela 6)

Discussão

O presente estudo demonstra que, além de o Mapeamento T1 ser factível na prática clínica, existe associação do T1 miocárdico nativo com disfunção miocárdica, expressa por uma menor FEVE e maiores volumes e diâmetros intracavitários, independentemente da etiologia da cardiomiopatia.

A RMC permite a detecção de fibrose miocárdica difusa através do mapeamento T1 nativo e com alta concordância com a biópsia miocárdica.⁶ Um estudo recente publicado com 637 pacientes com CMD não isquêmica demonstrou que a presença de fibrose por mapeamento T1 nativo está relacionada ao desfecho combinado de mortalidade por todas as causas de IC ($p<0,001$), e na análise multivariada, é considerado como um preditor independente para esses desfechos (IC 1,06-1,15, $p<0,001$).¹⁶ Estudo prévio validou o uso do mapeamento T1 para confirmação de fibrose com excelente correlação ($R=0,95$, $p<0,001$) entre o exame de RMC e a histologia, mas quando analisado comparando com o RTG, este último foi menos acurado na avaliação da fibrose intersticial difusa.⁶ Assim, o mapeamento T1 nativo do miocárdio é um método de imagem que permite detectar a presença de fibrose com maior precocidade que o RTG, que pode ser relacionada a um pior prognóstico.²²

Entre as etiologias, no Brasil, há uma característica distinta em relação à prevalência e importância da doença de Chagas.^{23,24} No presente estudo, houve uma prevalência de 9,7% de cardiomiopatia Chagásica, que representa 13,7% dos pacientes não isquêmicos. Todos os pacientes chagásicos tiveram valores nativos de T1 elevados, sendo observado um maior T1 nativo associado com menor FEVE, maior DDVE e VDFVE quando comparado com os demais não isquêmicos com T1 elevado, mas sem significância estatística. Estudos anteriores

Artigo Original

Tabela 2 – Avaliação do mapa T1 miocárdico nativo com parâmetros funcionais

	T1 normal (ms)	T1 elevado (ms)	p
FEVE (%) (DP)	50,27 (16,3)	31,26 (16,5)	<0,001*
DDFVE (cm) (DP)	5,74 (1,2)	6,55 (1,2)	0,007*
DSFVE (cm) (DP)	3,95 (1,42)	5,32 (1,5)	<0,001*
VDFVE (ml) (IQ)	167,9 (62,5)	224,3 (99,1)	0,001*
VDFVE indexado (ml/m ²) (DP)	89,8 (31,1)	122,0 (53,7)	0,001*
VSFVE (ml) (DP)	91,5 (60,2)	162,6 (94,8)	0,001*
VSFVE indexado (ml/m ²) (DP)	47,9 (30,9)	89,3 (53,1)	0,001*
Massa (g) (IQ)	81,0 (66,0; 99,2)	89,5 (77,0; 119,5)	0,05†
Massa indexada (g/m ²) (IQ)	41,5 (36,5; 52,5)	50,0 (40,5; 62,7)	0,025†

FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DDFVE: Diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; DSFVE: Diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo; VDFVE: Volume diastólico final do ventrículo esquerdo; VSFVE: Volume sistólico final do ventrículo esquerdo; MC: massa cardíaca; DP: desvio padrão; IQ: intervalo interquartilico. * Teste T de student. † Teste de Mann-Whitney Fonte: Marques, 2019. Não está nas referências

Tabela 3 – Avaliação do valor T1 miocárdico nativo com parâmetros funcionais na amostra geral e não isquêmicos

		Geral		Não Isquêmicos	
		T1 (ms)	p	T1 (ms)	p
FEVE (%) (DP)	>35%	1010,1 (46,6)	<0,001	1008,9 (43,7)	<0,001
	<35%	1053,4 (48,1)		1052,1 (48,1)	
DDFVE (cm) (DP)	Normal	1004,9 (48,1)	0,001	1010,8 (39,9)	0,03
	Dilatado	1042,7 (50,4)		1038,3 (53,4)	
DSFVE (cm) (DP)	Normal	989,0 (43,7)	<0,001	994,2 (37,7)	0,001
	Dilatado	1043,8 (49,0)		1040,3 (51,1)	
VDFVE indexado (ml/m ²) (DP)	Normal	1021,3 (49,3)	0,001	1015,5 (46,0)	0,001
	Aumentado	1050,4 (50,8)		1049,2 (52,4)	
VSFVE indexado (ml/m ²) (DP)	Normal	1000,7 (48,3)	<0,001	999,8 (42,5)	<0,001
	Aumentado	1048,5 (47,3)		1046,2 (49,5)	

FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DDFVE: Diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; DSFVE: Diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo; VDFVE: Volume diastólico final do ventrículo esquerdo; VSFVE: Volume sistólico final do ventrículo esquerdo; DP: desvio padrão. Teste T de student. Fonte: Marques, 2019. Não está nas referências

menores evidenciaram uma associação estatisticamente significativa ($p < 0,001$) entre a presença de fibrose com piores desfechos nesses pacientes, principalmente relacionada a eventos arritmicos.^{23,24} Em estudo anterior foi demonstrado que a probabilidade de taquicardia ventricular (TV) foi maior na presença de fibrose transmural por realce tardio, sendo um preditor de TV clínica (RR 4,1, $p = 0,04$).²³

Há limitações que devem ser destacadas principalmente relacionadas ao modelo transversal do estudo. O tamanho da amostra foi limitado, o que impede a validação adequada das conclusões encontradas. Algumas patologias adicionais podem levar a alterações do T1, incluindo fibrose miocárdica difusa por outras causas, edema, inflamação e doenças infiltrativas. Como não foi realizado estudo de

mapa T1 pós-contraste, o cálculo e avaliação do VEC não foi possível, o que não reduz a importância dos achados, uma vez que o T1 nativo demonstrou na literatura ser comparável ao VEC na quantificação de colágeno demonstrado histologicamente.²⁵ Apesar de ter sido realizado e analisado de acordo com recomendações prévias, como o mapeamento T1 é um método relativamente novo, ainda requer padronização metodológica.²⁶

Conclusões

A utilização do mapa T1 miocárdico nativo é factível para avaliação da IC clínica, com correlação significativa a um pior perfil funcional. Houve associação direta entre maior valor nativo de T1 e piores parâmetros clínicos e funcionais,

Tabela 4 – Avaliação do mapa T1 miocárdico nativo com parâmetros funcionais nos pacientes não isquêmicos

	T1 normal (ms)	T1 elevado (ms)	p
FEVE (%) (DP)	48,9 (16,6)	32,3 (17,9)	0,001*
DDFVE (cm) (DP)	5,9 (1,2)	6,6 (1,4)	0,035*
DSFVE (cm) (DP)	4,0 (1,5)	5,4 (1,7)	0,002*
VDFVE (ml) (IQ)	173,7 (66,8)	236,5 (112,8)	0,003*
VDFVE indexado (ml/m ²) (DP)	92,2 (30,6)	122,7 (60,9)	0,001*
VSFVE (ml) (DP)	97,7 (63,3)	170,5 (107,9)	<0,001*
VSFVE indexado (ml/m ²) (DP)	50,1 (31,2)	93,0 (60,2)	<0,001*
Massa (g) (IQ)	84,5 (66,7; 99,2)	91,0 (77,0; 129,0)	0,06†
Massa indexada (g/m ²) (IQ)	42,0 (37,7; 52,5)	56,2 (42,0; 95,0)	0,02†

FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DDFVE: Diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; DSFVE: Diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo; VDFVE: Volume diastólico final do ventrículo esquerdo; VSFVE: Volume sistólico final do ventrículo esquerdo; MC: massa cardíaca; DP: desvio padrão; IQ: intervalo interquartil. * Teste T de student. † Teste de Mann-Whitney. Fonte: Marques, 2019. Não está nas referências

Tabela 5 – Avaliação do mapa T1 miocárdico nativo com classificação de IC

	N	T1 normal (ms)	T1 elevado (ms)	p
ICFER	84	5 (6%)	79 (94%)	< 0,001*
ICFEL	21	4 (19%)	17 (81%)	
ICFEP	29	13 (45%)	16 (55%)	

ICFER: Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; ICFEL: Insuficiência cardíaca com fração de ejeção limitrofe; ICFEP: Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. *Teste de qui-quadrado. Fonte: Marques, 2019. Não está nas referências

Tabela 6 – Avaliação do mapa T1 miocárdico nativo com comorbidades clínicas

	T1 normal	T1 elevado	p
Hipertensão arterial (%)	9 (17,0%)	44 (83,0%)	0,88
Diabetes (%)	1 (4,8%)	20 (95,2%)	0,11
Doença coronária (%)	4 (12,1%)	29 (87,9%)	0,44
Doença renal crônica (%)	0 (0%)	13 (100%)	0,09
Tabagismo (%)	0 (0%)	20 (100%)	0,03
Chagas (%)	1 (7,1%)	13 (92,9%)	0,09
Dislipidemia (%)	1 (14,3%)	6 (85,7%)	0,87

Teste de qui-quadrado. Fonte: Marques, 2019. Não está nas referências

dentre eles uma menor fração de ejeção, diâmetros e volumes maiores do VE, independentemente da etiologia da cardiomiopatia. É importante ressaltar que, em pacientes com cardiopatia chagásica, patologia prevalente no Brasil, a mesma associação foi observada.

Agradecimentos

Agradeço aos Prof. Dr. Roque Aras, Prof. Dr. André Maurício Fernandes, Dr. Roberto Nery e Dr. Robert Biederman pelo apoio, orientação e revisão do projeto e texto final do

artigo. Agradeço a Ana Paula Marques pela ajuda na análise dos dados e construção da base de dados.

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa: Marques TSS, Fernandes AMS, Dantas Júnior RN, Aras R; Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados e Análise estatística: Marques TSS, Melo APMO; Redação do manuscrito: Marques TSS; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo

intelectual importante: Fernandes AMS, Dantas Júnior RN, Biederman RW, Aras R.

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 Thiago dos Santos Silva Marques pela Universidade Federal da Bahia.

Aprovação Ética e Consentimento Informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Ana Nery sob o número de protocolo 171.522. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013.

Referências

1. Mann DL, Barger PM, Burkoff D. Myocardial Recovery and the Failing Heart. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(24):2465–72.
2. Brown RD, Ambler SK, Mitchell MD, Long CS. The Cardiac fibroblast: Therapeutic Target in Myocardial Remodeling and Failure. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2005;45(1):657–87.
3. Chen R, Abendschein D, Goldstein T, Yin Q, Muccigrosso D, O'Connor R, et al. A non-contrast CMR index for assessing myocardial fibrosis. *Magn Reson Imaging*. 2017;42:69–73.
4. Vitorino RR, Nacif MS. Ressonância magnética cardíaca na cardiomiopatia dilatada : atualidades. *Rev Bras Clin Med*. 2011;9(3):225–33.
5. Hombach V, Merkle N, Torzewski J, Kraus JM, Kunze M, Zimmermann O, et al. Electrocardiographic and cardiac magnetic resonance imaging parameters as predictors of a worse outcome in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2009;30(16):2011–8.
6. Iles LM, Ellims AH, Llewellyn H, Hare JL, Kaye DM, McLean CA, et al. Histological validation of cardiac magnetic resonance analysis of regional and diffuse interstitial myocardial fibrosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(1):14–22.
7. Abdel-Aty H, Friedrich MG. Magnetic resonance of cardiomyopathies and myocarditis. In: Kwong RY, (editor). *Cardiovascular magnetic resonance imaging*. New Jersey: Humana Press; 2008. p:399–414.
8. Stirrat J, White JA, Wisenberg G, Drangova M, Gula L, Skanes A, et al. Prediction of Arrhythmic Events in Ischemic and Dilated Cardiomyopathy Patients Referred for Implantable Cardiac Defibrillator. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5(4):448–56.
9. Yasuda S, Kanzaki H, Ogawa H, Ishibashi-Ueda H, Morita Y, Yamada N, et al. Prognostic impact of blood pressure response plus gadolinium enhancement in dilated cardiomyopathy. *Heart*. 2015;101(10):774–80.
10. Ferreira VM, Piechnik SK, Robson MD, Neubauer S, Karamitsos TD. Myocardial tissue characterization by magnetic resonance imaging: Novel applications of T1 and T2 mapping. *J Thorac Imaging*. 2014;29(3):147–54.
11. Moon JC, Messroghli DR, Kellman P, Piechnik SK, Robson MD, Ugander M, et al. Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: A Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group of the European Society of Cardiology consensus statement. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15(1):1.
12. Piechnik SK, Ferreira VM, Dall'Armellina E, Cochlin LE, Greiser A, Neubauer S, et al. Shortened Modified Look-Locker Inversion recovery (ShMOLLI) for clinical myocardial T1-mapping at 1.5 and 3 T within a 9 heartbeat breathhold. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2010 Dec 19;12(1):69.
13. Whelan CJ, Ntusi NB, Neubauer S, Karamitsos TD, Myerson SG, Ferreira VM, et al. Noncontrast T1 Mapping for the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(4):488–97.
14. Roujol S. Reproducibility of Four T1 Mapping Sequences : A Head-. *Radiology*. 2014;272(3):683–9.
15. Muscogiuri G, Suranyi P, Schoepf UJ, De Cecco CN, Secinaro A, Wichmann JL, et al. Cardiac Magnetic Resonance T1-Mapping of the Myocardium: Technical Background and Clinical Relevance. *J Thorac Imaging*. 2018;33(2):71–80.
16. Puntmann VO, Carr-White G, Jabbour A, Yu CY, Gebker R, Kelle S, et al. T1-Mapping and Outcome in Nonischemic Cardiomyopathy All-Cause Mortality and Heart Failure. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(1):40–50.
17. Satoh H. Distribution of late gadolinium enhancement in various types of cardiomyopathies: Significance in differential diagnosis, clinical features and prognosis. *World J Cardiol*. 2014;6(7):585.
18. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, Grosse-Wortmann L, He T, Kellman P, et al. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2 and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imagin. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017;19(1):1–24.
19. Kawel-boehm N, Maceira A, Valsangiacomo-buechel ER, Vogel-clausen J, Turkbey EB, Williams R, et al. Normal values for cardiovascular magnetic resonance in adults and children. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015;17(1):29.
20. Fontes-Carvalho R. Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada : Combater Equívocos para uma Nova Abordagem. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(6):504–14.
21. Ponikowski P, Voors A. 2016 Esc guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European society of cardiology (ESC): Developed with the special contribution . *Russ J Cardiol*. 2017;141(1):7–81.
22. Liu JM, Liu A, Leal J, McMillan F, Francis J, Greiser A, et al. Measurement of myocardial native T1 in cardiovascular diseases and norm in 1291 subjects. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017;19(1):1–10.
23. Espinosa MM, Cirenza C, Szarf G, Szejnfeld D, Mello RP de, Lima JAC, et al. Realce Tardio miocárdico por Ressonância Magnética Cardíaca pode identificar risco para Taquicardia Ventricular na Cardiopatia Chagásica Crônica. *Arq Bras Cardiol*. 2012;98(5):421–30.
24. Senra T, Ianni BM, Costa ACP, Mady C, Martinelli-Filho M, Kalil-Filho R, et al. Long-Term Prognostic Value of Myocardial Fibrosis in Patients With Chagas Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(21):2577–87.
25. Nakamori S, Dohi K, Ishida M, Goto Y, Imanaka-yoshida K, Omori T, et al. Native T1 Mapping and Extracellular Volume Mapping for the Assessment of Diffuse Myocardial Fibrosis in Dilated Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(1):48–59.
26. Fuad Jan M, Jamil Tajik A. Modern imaging techniques in cardiomyopathies. *Circ Res*. 2017;121(7):874–91.



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

Mapeamento de T1 na Insuficiência Cardíaca: Implicações Prognósticas

T1 Mapping in Heart Failure: Prognostic Implications

Sarah Moharem-Elgamal^{1,2} 

Liverpool Heart and Chest Hospital,¹ Liverpool - Reino Unido

National Heart Institute,² Giza - Egito

Minieditorial referente ao artigo: Estratificação da Insuficiência Cardíaca Clínica através do Mapa T1 Nativo: Experiência de um Serviço de Referência

A fibrose miocárdica leva ao comprometimento da função diastólica e sistólica e está associada ao aumento de eventos cardiovasculares adversos maiores. É um correlato estrutural que pode ser encontrado nas diferentes fases da insuficiência cardíaca. Os dois principais tipos de fibrose miocárdica são a fibrose intersticial e a fibrose de substituição. A fibrose intersticial é um processo reversível que ocorre no início do processo da doença como aumento da síntese de colágeno em distribuição microscópica difusa dentro do miocárdio e às vezes por distribuição perivascular localizada. A fibrose de substituição tipicamente ocorre nos estágios mais avançados da doença, após lesão irreversível do miócito ou morte, na qual a apoptose celular desencadeia o aparecimento de fibroblastos e promove deposição macroscópica de tecido fibroso de colágeno no miocárdio.

A ressonância magnética cardíaca (RMC) tem a capacidade de quantificar com precisão os volumes ventriculares e a fração de ejeção, bem como a caracterização não-invasiva do miocárdio. Essas características únicas levaram ao aumento do uso de RMC na avaliação de pacientes com insuficiência cardíaca (IC). A RMC pode detectar a presença e extensão da fibrose de substituição através de imagem de realce tardio com gadolínio e fibrose intersticial difusa por mapeamento de T1 nativo. A fibrose intersticial identificada pelo mapeamento de T1 nativo tem sido utilizada como marcador de atividade da doença,¹⁻³ na estratificação de risco⁴ e no monitoramento do manejo terapêutico em pacientes com IC.⁵

Nesta edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Marques et al.,⁶ relatam a viabilidade da avaliação do mapeamento de T1 nativo em pacientes com IC em um hospital de referência em cardiologia e sua associação com parâmetros estruturais e perfil funcional.⁶ Eles incluíram 134 pacientes com insuficiência cardíaca de diferentes etiologias de um único centro. A maior parte da etiologia da população do estudo foi de pacientes não isquêmicos [n = 95 (70,9%)]. O realce tardio com gadolínio foi observado em 59% (56

pacientes) com cardiomiopatia não-isquêmica e 87% (34 de 39) de pacientes com cardiomiopatia isquêmica. Valores aumentados de T1 nativo do miocárdio foram associados a maiores diâmetros do VE (p = 0,007) e volumes ventriculares (p < 0,01). Um valor de T1 significativamente maior foi observado em pacientes com FEVE < 35% (p < 0,001). Ao comparar os valores de T1 em relação à gravidade da disfunção sistólica, o T1 significativamente maior foi observado na ICFeI do que na ICFeE (p = 0,004) e ICFeP (p < 0,001). T1 elevado foi observado em 55,2% dos pacientes com ICFeP (p < 0,01).

Além disso, o mapeamento de T1 estava elevado independentemente da etiologia da IC (89,7% em isquêmicos e 81,1% em não-isquêmicos), com um maior valor de T1 observado em pacientes isquêmicos vs. não isquêmicos (p = 0,004). Um dado interessante neste estudo, foi o fato de os autores incluíram a cardiomiopatia chagásica. Eles demonstraram que 13 pacientes com cardiomiopatia chagásica com T1 nativo aumentado ($1.077,1 \pm 61,1$ ms) estavam associados à redução da FEVE ($27,6 \pm 16,8\%$) e aumento dos diâmetros e volumes do VE. Além das diferentes etiologias e da gravidade da insuficiência cardíaca, o tabagismo foi a única comorbidade identificada com valores elevados de T1 estatisticamente significativos (p = 0,032).

Esses achados enfatizam o fato de que o aumento dos valores de mapeamento de T1 nativo apresentaram uma associação direta com os parâmetros tradicionais utilizados para avaliar a gravidade da doença, independentemente da etiologia subjacente. Os autores reconheceram que o tamanho limitado da amostra, outras patologias tais como edema, infiltração, e inflamação podem afetar os valores de T1, bem como a falta de cálculo do volume extracelular. Apesar disso, o mapeamento de T1 nativo oferece um método não invasivo para caracterizar a patologia difusa. Seus achados apoiam o uso do mapeamento de T1 nativo como um biomarcador não invasivo para estratificação de risco na insuficiência cardíaca.

Palavras-chave

Fibrose Endomiocárdica; Insuficiência Cardíaca; Mortalidade; Proteína de Suscetibilidade a Apoptose Celular; Fibroblastos; Ressonância Magnética/métodos.

Correspondência: Sarah Moharem-Elgamal •

Cardiology Department- Liverpool Heart and Chest Hospital Thomas Drive
Liverpool L14 3PE - Reino Unido
E-mail: sarahmoharem@hotmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210205>

Referências

1. Puntmann VO, Voigt T, Chen Z, Mayr M, Karim R, Rhode K, et al. Native T1 mapping in differentiation of normal myocardium from diffuse disease in hypertrophic and dilated cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013; 6:475–484.
2. aus dem Siepen F, Buss SJ, Messroghli D, Andre F, Lossnitzer D, Seitz S, et al. T1 mapping in dilated cardiomyopathy with cardiac magnetic resonance: quantification of diffuse myocardial fibrosis and comparison with endomyocardial biopsy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015; 16:210–216.
3. Mordi I, Carrick D, Bezerra H, Tzemos N. T1 and T2 mapping for early diagnosis of dilated non-ischaemic cardiomyopathy in middle-aged patients and differentiation from normal physiological adaptation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016 Jul;17(7):797-803.
4. Puntmann VO, Carr-White G, Jabbour A, Yu CY, Gebker R, Kelle S, Hinojar R, et al. International T1 Multicentre CMR Outcome Study. T1-Mapping and Outcome in Nonischemic Cardiomyopathy: All-Cause Mortality and Heart Failure. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016 Jan;9(1):40-50.
5. Xu Y, Li W, Wan K, Liang Y, Jiang X, Wang J, et al. Myocardial Tissue Reverse Remodeling After Guideline-Directed Medical Therapy in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2021 Jan;14(1):e007944.
6. Marques T, Fernandes A, Dantas Júnior R, de Oliveira Melo A, Biederman R, Aras Junior R. Clinical heart failure stratification through native T1 mapping: Experience of a referral service. *Arq Bras Cardiol*. 2021; 116(5):919-925.



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

Valor Prognóstico de Níveis Elevados de Troponina I Isolados em Pacientes sem Síndrome Coronariana Aguda Admitidos no Serviço de Emergência

Prognostic Value of Isolated Elevated Troponin I Levels in Patients without Acute Coronary Syndrome Admitted to the Emergency Department

Célia Domingues,¹ Maria João Vidigal Ferreira,^{1,2} Joana Moura Ferreira,¹ Ana Vera Marinho,¹ Patrícia Marques Alves,¹ Cátia Ferreira,¹ Isabel Fonseca,¹ Lino Gonçalves^{1,2}

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra EPE,¹ Coimbra - Portugal

Universidade de Coimbra - Faculdade de Medicina,² Coimbra - Portugal

Resumo

Fundamento: Embora a elevação não isquêmica da troponina seja frequentemente observada em pacientes admitidos no pronto-socorro (PS), não há consenso quanto ao seu manejo.

Objetivos: Este estudo teve como objetivo caracterizar os pacientes admitidos no PS com elevação da troponina não-isquêmica e identificar potenciais preditores de mortalidade nessa população.

Métodos: Este estudo observacional retrospectivo incluiu pacientes do PS com resultado positivo no teste da troponina entre junho e julho de 2015. Pacientes com diagnóstico clínico de síndrome coronariana aguda (SCA) foram excluídos. Os dados demográficos dos pacientes e as variáveis clínicas e laboratoriais foram extraídos dos prontuários médicos. Os dados do seguimento foram obtidos por 16 meses ou até a ocorrência de morte. O nível de significância estatística foi de 5%.

Resultados: A elevação da troponina sem SCA foi encontrada em 153 pacientes no PS. A mediana (IIQ) de idade dos pacientes foi de 78 (19) anos, 80 (52,3%) eram do sexo feminino e 59 (38,6%) morreram durante o seguimento. A mediana do período de seguimento (IIQ) foi de 477 (316) dias. Os sobreviventes eram significativamente mais jovens 76 (24) vs. 84 (13) anos; $p=0,004$ e apresentaram uma maior proporção de elevação da troponina isolada (sem elevação da creatina quinase ou mioglobina) em duas avaliações consecutivas: 48 (53,9%) vs. 8 (17,4%), $p<0,001$. Os sobreviventes também apresentaram menor taxa de tratamento antiplaquetário e internação no mesmo dia. Na regressão logística multivariada com ajuste para variáveis significativas na análise univariada, a elevação isolada da troponina em duas avaliações consecutivas mostrou *hazard ratio* = 0,43 (IC95% 0,17–0,96, $p=0,039$); hospitalização, tratamento antiplaquetário anterior e idade permaneceram independentemente associados à mortalidade.

Conclusões: A elevação isolada da troponina em duas medidas consecutivas foi um forte preditor de sobrevida em pacientes no PS com elevação da troponina, mas sem SCA. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(5):928-937)

Palavras-chave: Troponina I; Prognóstico; Pronto-socorro; Lesão Miocárdica Não Isquêmica.

Abstract

Background: Although non-ischemic troponin elevation is frequently seen in patients admitted to the emergency department (ED), consensus regarding its management is lacking.

Objectives: This study aimed to characterize patients admitted to the ED with non-ischemic troponin elevation and to identify potential mortality predictors in this population.

Methods: This retrospective observational study included ED patients with a positive troponin test result between June and July of 2015. Patients with a clinical diagnosis of acute coronary syndrome (ACS) were excluded. Data on patient demographics and clinical and laboratory variables were extracted from medical records. Follow-up data were obtained for 16 months or until death occurred. The statistical significance level was 5%.

Results: Troponin elevation without ACS was found in 153 ED patients. The median (IQR) patient age was 78 (19) years, 80 (52.3%) were female and 59(38.6%) died during follow-up. The median (IQR) follow-up period was 477(316) days. Survivors were significantly younger 76 (24) vs. 84 (13) years; $p=0.004$ and featured a higher proportion of isolated troponin elevation (without creatine kinase or myoglobin elevation) in

Correspondência: Célia Domingues •

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra EPE - Praceta Prof Mota Pinto Coimbra 3000-075 – Portugal

E-mail: celiadomingues@me.com

Artigo recebido em 06/06/2019, revisado em 10/03/2020, aceito em 08/04/2020

DOI: DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190356>

two consecutive evaluations: 48 (53.9%) vs. 8 (17.4%), $p < 0.001$. Survivors also presented a lower rate of antiplatelet treatment and same-day hospitalization. In the multivariate logistic regression with adjustment for significant variables in the univariate analysis, isolated troponin elevation in two consecutive evaluations showed a hazard ratio = 0.43 (95%CI 0.17–0.96, $p = 0.039$); hospitalization, previous antiplatelet treatment and age remained independently associated with mortality.

Conclusions: Isolated troponin elevation in two consecutive measurements was a strong predictor of survival in ED patients with troponin elevation but without ACS. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(5):928-937)

Keywords: Troponin I; Prognosis; Emergency Department; Myocardial Non-Ischemic Injury.

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

Introdução

O infarto do miocárdio (IM) clínico, de acordo com a quarta definição universal, requer a presença de lesão miocárdica aguda detectada por biomarcadores cardíacos anormais associados a evidências de isquemia miocárdica aguda. A troponina cardíaca (Tnc) acima do ponto de corte do percentil 99, com padrão crescente ou decrescente, é o biomarcador de lesão miocárdica,¹ porque não pode ser liberada por tecidos não cardíacos e tem excelente acurácia para o diagnóstico de infarto agudo do miocárdio.¹⁻³

A Tnc é uma proteína distribuída no citoplasma e sarcômero de um miócito cardíaco, principalmente no retículo sarcoplasmático. Três subunidades constituem o complexo da troponina, um componente inibitório (troponina I), componente de ligação à tropomiosina (troponina T) e componente de ligação de cálcio (troponina C).⁴

As subunidades T e I (TncT e TncI, respectivamente) são específicas do músculo cardíaco e, portanto, podem atuar como marcadores adequados de lesão cardíaca. A TncT apresenta uma descarga dupla, primeiro o componente citoplasmático e depois o componente de ligação.⁵ A TncI é específica para o coração, e não foi identificada no músculo esquelético. Esta especificidade de 100% mostra que a TncI pode ser um marcador de necrose miocárdica (MNM) ideal.⁶

Antes do advento da troponina, os MNM anteriores utilizados eram a creatina quinase-isoenzima muscular/cerebral (CK-MB) e a mioglobina, que eram menos sensíveis e não específicas para IM.^{7,8} Por essa falta de sensibilidade e especificidade, elas foram progressivamente excluídas das investigações de CSA.^{2,3}

Embora as subunidades Tnc sejam fortemente específicas para miócitos cardíacos, elas podem ser liberadas sob um amplo espectro de condições patológicas não cardíacas, como sepse, doença renal crônica, emergências hipertensivas, sangramento gastrointestinal, acidente vascular cerebral e rabdomiólise.^{6,9} Nesse cenário, a detecção da troponina pode ser o resultado de 5–8% da liberação do componente citosólico em resposta ao *turnover* celular do miócito, liberação celular de produtos de degradação e aumento da permeabilidade da parede celular.¹⁰

O uso generalizado de ensaios de troponina no pronto-socorro (PS) pode representar um desafio diagnóstico difícil quando o teste é anormal em paciente sem SCA.¹¹ De acordo com a literatura, níveis elevados de Tnc em pacientes sem SCA foram associados a um prognóstico ruim.^{10,12-16}

Objetivo

Este estudo teve como objetivo identificar os fatores preditivos de mortalidade/sobrevivência em pacientes de PS sem SCA e TncI elevada utilizando as características do paciente, histórico clínico, comorbidades e valores analíticos (incluindo creatinina, CK-MB, mioglobina e TncI) medidos no PS.

Métodos

Desenho, local e participantes do estudo

Neste estudo retrospectivo, analisamos os dados laboratoriais de pacientes consecutivos que vieram ao PS de um hospital universitário da comunidade durante o período de 1 mês, de junho a julho de 2015, e selecionamos pacientes que apresentaram elevação da TncI.

Todas as informações clínicas foram coletadas, incluindo registros médicos e de enfermagem do PS e hospitalizações, análises e outros exames complementares. O seguimento foi realizado através de registros locais e nacionais para observar as taxas de reinternação cardiovascular e morte.

Os dados coletados incluíram dados demográficos, fatores de risco cardiovascular, ensaio de biomarcador miocárdico e resultados da creatinina, sintoma principal no PS, diagnóstico final do PS, hospitalização, mortalidade da hospitalização, taxa de mortalidade em 30 dias e 16 meses e taxa de reinternação cardiovascular.

Neste estudo, os critérios para o diagnóstico de infarto agudo do miocárdio foram: aumento ou diminuição da Troponina I com pelo menos um valor anormal acima do limite superior de referência do ensaio e, ao menos um dos seguintes: 1) sintomas de isquemia; 2) novas alterações da onda T / segmento ST ou novo bloqueio de ramo esquerdo; 3) desenvolvimento de ondas Q patológicas na eletrocardiografia; 4) nova perda de miocárdio viável ou anormalidades regionais de movimento da parede na imagem; ou 5) identificação de um trombo intracoronário na imagem.¹

Os registros do PS e a hospitalização de todos os pacientes com TncI elevada foram revisados pelos investigadores, e os pacientes foram divididos em dois grupos: aqueles com diagnóstico de SCA (IM tipo 1 ou tipo 2 com sinais e sintomas isquêmicos (com vasoespasmos, embolia e dissecação coronária não-aterosclerótica) (grupo A) e aqueles sem SCA com um teste de troponina positivo devido ao desequilíbrio de oferta/demanda de oxigênio ou lesão miocárdica sem sinais ou sintomas de isquemia miocárdica aguda (grupo B). Pacientes com IM tipo 4 ou 5 não foram incluídos neste estudo, pois,

por definição, estes não são os pacientes regulares do PS e os pacientes com IM tipo 3 não têm medida de Tncl.¹

Pacientes sem SCA foram identificados através de critérios predefinidos que incluíram o seguinte: 1) miocardite/ cardiomiopatia: diagnóstico à alta hospitalar ou achados sugestivos de miocardite em teste de imagem ou patológico, cardiomiopatias infiltrativas, como amiloidose ou sarcoidose, uma fração de ejeção $\leq 30\%$ antes da admissão, ou transplante cardíaco anterior; 2) infecções: condições com impacto sistêmico, como celulite, pneumonia, sepse e pielonefrite; 3) disritmias agudas não relacionadas com a SCA; 4) doença renal crônica ou aguda: doença renal crônica estágio 5, diálise crônica, receptor de transplante renal ou doença renal aguda moderada a grave; 5) patologia do sistema nervoso central: acidente vascular cerebral, convulsão ou hemorragia subaracnóidea; 6) sangramento abdominal ou gastrointestinal agudo; 7) embolia pulmonar; 8) síncope inexplicada; 9) asma ou exacerbação de doença pulmonar obstrutiva crônica; e 10) outros: nível elevado de troponina de etiologia desconhecida que não atende a nenhum dos critérios acima mencionados.

O *endpoint* primário para este estudo foi a mortalidade durante a hospitalização, em 30 dias e 16 meses, enquanto o *endpoint* secundário foi a reinternação por doença cardiovascular durante o seguimento.

O seguimento foi concluído em 16 meses ou em caso de morte. O seguimento foi realizado através de consulta aos prontuários eletrônicos e ao registro nacional de óbitos online. O conselho de revisão institucional aprovou o protocolo do estudo. A exigência de consentimento informado foi dispensada porque os pacientes não receberam qualquer tipo de cuidado diferente por causa do estudo.

Ensaio de marcadores de necrose miocárdica

O nível de troponina I foi determinado utilizando o mesmo imunoensaio Tncl padrão (Troponina I Siemens Dimension EXL)¹⁷⁻¹⁹ em todos os pacientes. O teste foi realizado no laboratório central do hospital. Os limites de detecção inferior e superior estabelecidos pelo fabricante foram 0,017 ng/mL e 4000 ng/mL, respectivamente. As medidas abaixo do limite de detecção receberam o valor de 0. Os resultados do teste de troponina I foram considerados positivos se o nível fosse superior ao limite de referência ($> 0,059$ ng/mL) usado no laboratório do PS. Os resultados dos ensaios de CK-MB e mioglobina foram considerados normais quando $< 3,6$ ng/mL e 9–82 ng/mL, respectivamente.

Medidas repetidas dos MNM foram realizadas pelo menos 3 horas após a primeira avaliação.

Utilizando a primeira e a segunda avaliação da Tnc, a variação foi calculada da seguinte forma: $\text{variação da troponina\%} = ((\text{segunda troponina} \times 100) / \text{primeira troponina}) \times 100\%$.

Métodos estatísticos

Todos os dados contínuos foram testados quanto à normalidade com o teste de Shapiro-Wilks; todos apresentaram distribuição não-normal e são apresentados por sua mediana e intervalo interquartil. O teste de Mann-

Whitney foi aplicado para comparar variáveis contínuas. As variáveis categóricas foram representadas por sua frequência e comparadas utilizando o teste exato de Fisher ou o teste de qui-quadrado.

A sobrevida foi analisada utilizando modelos de risco proporcional de Cox uni- e multivariados. Os resultados foram expressos como *hazard ratio* (HR) com intervalos de confiança de 95% (IC 95%). Para as variáveis independentes preditoras de sobrevida, um gráfico de sobrevida foi obtido utilizando o método de Kaplan-Meier e o teste de *log-rank*. O nível de significância estatística foi estabelecido com um valor de $p < 0,05$. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o software SPSS 23.0 para Mac (SPSS, Inc; Chicago, IL, EUA).

Resultados

Características basais e diagnósticos da população de estudo

Durante o período de estudo de 1 mês, 10.564 pacientes foram admitidos no PS da nossa instituição. Os pacientes que foram submetidos a avaliações de MNM, incluindo troponina I, CK-MB e mioglobina e sua distribuição de acordo com o status da troponina e o diagnóstico final, estão descritos na Figura 1. Os pacientes foram divididos em dois grupos: Grupo A ($n = 42$ [21,5%]) com SCA (todos com oclusão/sub-occlusão aguda de artérias coronárias: 4 deles com IM tipo 2 (2 casos de dissecação coronária e 2 de trombose coronária embólica); de 38 com IM tipo 1, 14 apresentavam IAM com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST); enquanto no Grupo B ($n = 153$ [78,5%]) sem SCA, 58 apresentavam desequilíbrio entre oferta/demanda de oxigênio, 53 tinham lesão miocárdica aguda sem sinais ou sintomas de isquemia e 42 tinham elevação estável da Tncl (variação da Tncl em duas análises consecutivas $\leq 20\%$). Entre os pacientes sem SCA, a primeira medida de MNM foi realizada após uma mediana de 6 (IIQ 4) horas desde o início dos sintomas, e 90 pacientes repetiram a medida de MNM após uma mediana de 5 (IIQ 3) horas a partir da primeira avaliação.

Na primeira avaliação do MNM do grupo B, 81 pacientes apresentaram elevação de CK-MB e/ou mioglobina (16 apresentaram elevação de CK-MB, e 40 de mioglobina, enquanto 25 tiveram elevação de ambos). Na segunda avaliação, 18 apresentaram elevação de ambos e 6 apresentaram elevação isolada do CK-MB e 31 da mioglobina. Em ambas as avaliações, 88 pacientes apresentaram pelo menos uma elevação de CKMB e / ou mioglobina.

Os pacientes com resultado positivo no teste da troponina apresentaram um amplo espectro de sintomas clínicos na apresentação (Figura 2). Como esperado, os pacientes que ao final receberam o diagnóstico de SCA (Grupo A) apresentaram maior proporção de dor torácica como queixa principal na apresentação hospitalar.

Conforme mostrado na Tabela 1, os pacientes dos Grupos A e B possuíam mediana de idade semelhante, mas tinham proporções de gênero significativamente diferentes. Em relação aos fatores de risco cardiovascular e condições de comorbidade, não foram encontradas diferenças significativas na prevalência de diabetes mellitus e hipertensão, mas hiperlipidemia e doença

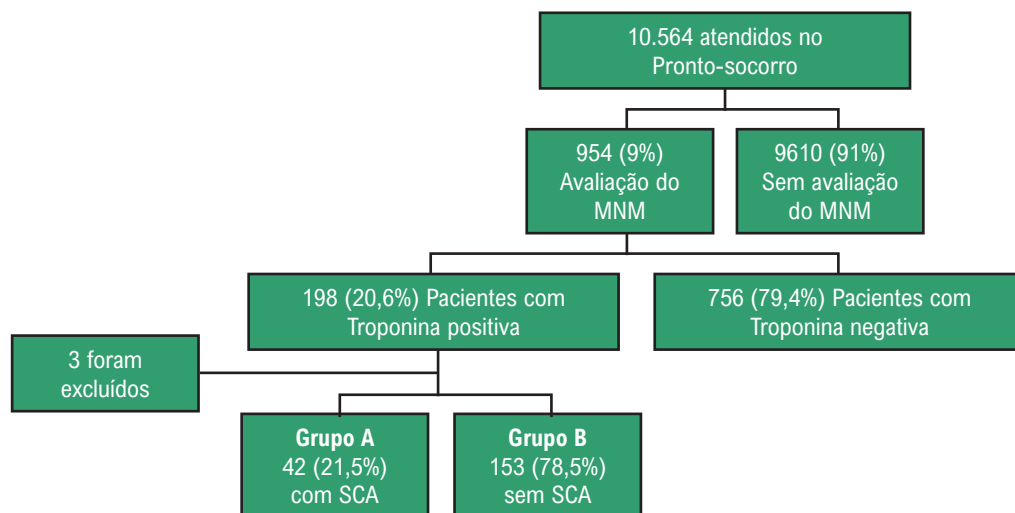


Figura 1 – Ilustração esquemática dos pacientes incluídos. MNM, marcadores de necrose miocárdica; SCA, síndrome coronariana aguda

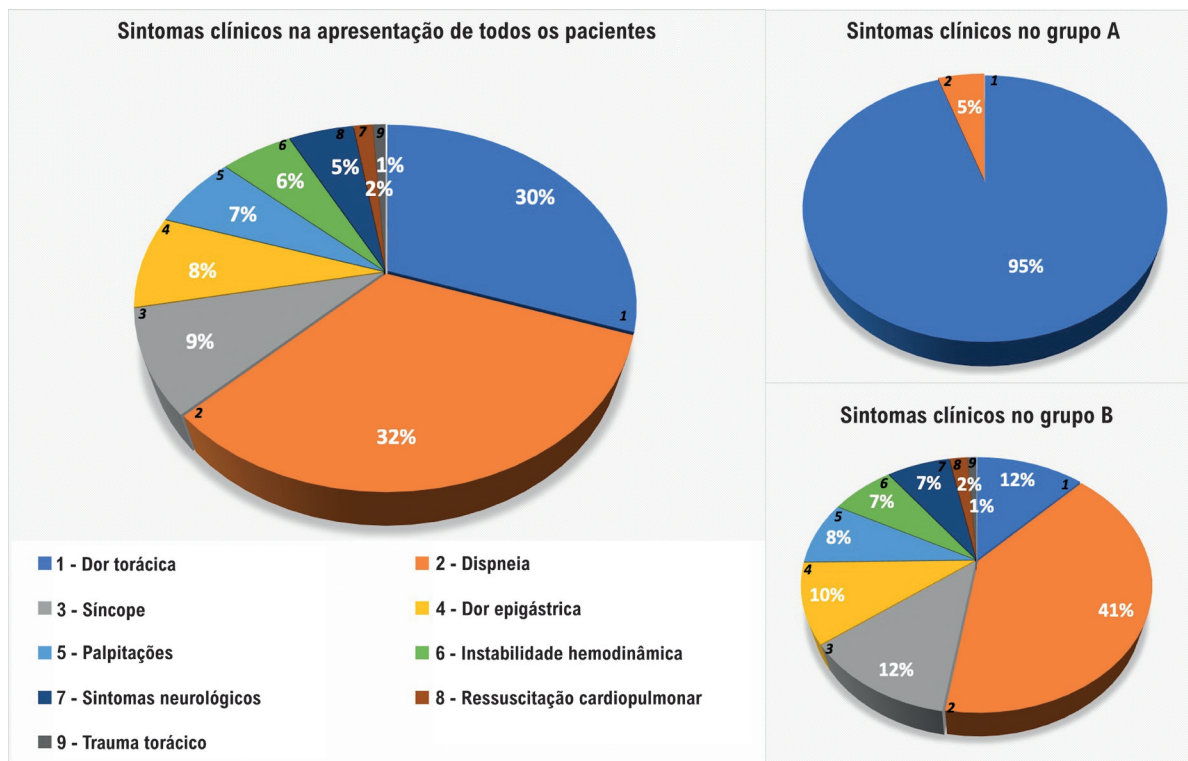


Figura 2 – Ilustração esquemática dos sintomas clínicos na apresentação de todos os pacientes e diferentes grupos A: com SCA e grupo B: Sem SCA.

arterial coronariana anterior foram mais comuns em pacientes com SCA e insuficiência cardíaca anterior e tratamento anticoagulante foram mais prevalentes em pacientes sem SCA.

Os principais diagnósticos dos pacientes do Grupo B foram miocardite /cardiomiopatia (40 [26%]), seguido de infecção (celulite, pneumonia e pielonefrite, 24 [15,5%]),

arritmias agudas (25 [16,6%]), doença renal crônica ou aguda (17 [11%]), doença cerebral (13 [8,4%]), sangramento abdominal ou gastrointestinal agudo (11[7,1%]), embolia pulmonar (6 [3,9%]), síncope inexplicada (4 [2,6%]), asma ou exacerbação de doença pulmonar obstrutiva crônica (4 [2,6%]) e outros (9 [6,5%]).

Tabela 1 – Características basais de todos os pacientes com elevação da troponina no PS

	Global N = 195	Grupo A n = 42 (22%)	Grupo B n = 153 (78%)	p-valor
Idade (anos), mediana (IIQ)	77(21) anos	71(19) anos	78(19) anos	0,06
Sexo masculino n (%)	105 (53,8%)	32 (76,2%)	73 (47,7%)	0,001
Diabetes mellitus, n (%)	69 (35,5%)	16 (37,2%)	54 (35%)	0,89
Hipertensão, n (%)	155 (79,3%)	35 (84,4%)	119 (78,1%)	0,57
Hiperlipidemia, n (%)	87 (44,4%)	25 (60%)	61 (40,1%)	0,03
DAC anterior, n (%)	37 (19%)	13 (31%)	24 (16%)	0,02
IC anterior, n (%)	43 (21,9%)	9 (21,9%)	71 (46,7%)	0,02
AVCI anterior, n (%)	31 (14,8%)	3 (6,3%)	26 (16,8%)	0,26
TFG (ml/[min.1.73 m ²]), mediana (IIQ)	54 (46)	68 (47)	49(47)	0,10
Medicação Anterior				
Anticoagulantes	62 (33,7%)	4 (10%)	47 (31%)	0,007
Antiplaquetários	50 (26,7%)	15(37%)	48 (32%)	0,13
Betabloqueadores	69 (36,9%)	16 (40%)	53 (36,1%)	0,65
Inibidores ECA/ARA	108 (57,8%)	23 (57,5%)	87 (57,8%)	0,97
ARM	15 (17,6%)	2 (12,5%)	13 (18,8%)	0,55
Estatinas	83 (44,4%)	24 (60%)	60 (40,1%)	0,02
Troponina padronizada na primeira avaliação *, n (%)	<0,001			
1–2,99	95 (48,9%)	10 (23,1%)	85 (55,8%)	
3–4,99	36 (18,3%)	5 (12,8%)	31 (19,7%)	
5–9,99	19 (9,7%)	4 (10,3%)	15 (9,7%)	
10+	45 (23,1%)	23 (53,8%)	22 (15%)	
CK-MB elevada, n (%)	54 (53%)	22 (53%)	32 (21%)	<0,001
Mioglobina elevada, n (%)	88 (48%)	23 (56%)	66 (45%)	0,24
CK-MB + Mioglobina elevadas, n (%)	43 (22%)	16 (40%)	25 (16%)	0,003
% de elevação da troponina entre 2 medidas, mediana (IIQ)	7 (73)	183 (666)	2,65(42)	<0,001

Grupo A - pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA); Grupo B - pacientes sem SCA. DAC: doença arterial coronariana; IC: insuficiência cardíaca; AVCI: acidente vascular cerebral isquêmico agudo; TFG: taxa de filtração glomerular de acordo com a equação MDRD; Inibidor de ECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina; ARM: antagonista do receptor mineralocorticoide.

Dados de desfechos

A mediana do seguimento (IIQ) foi de 477 dias (316). Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos em relação à mortalidade intra-hospitalar (6 [14,3%] vs. 21 [13,7%], $p = 0,077$), mortalidade em 30 dias (6 [14,3%] vs. 27 [17,6%], $p = 0,4$) e reinternação cardiovascular no seguimento (11 [29,7%] vs. 32 [24,2%], $p = 0,316$). Notavelmente, a taxa de mortalidade em longo prazo foi significativamente maior nos pacientes do grupo B (9 [21,4%] vs. 59 [38,6%], $p = 0,039$), embora as curvas de sobrevivência dos dois grupos não fossem significativamente diferentes (log rank, 3,45; $p = 0,063$). As principais causas de morte do grupo B foram: cardiovasculares em 12 indivíduos (nenhum deles com diagnóstico de infarto agudo do miocárdio), 27 não-cardiovasculares, 13 por causas desconhecidas e 4 mistas de causas cardiovasculares e outras comorbidades.

Resultados principais

Os preditores de mortalidade dos pacientes do Grupo B estão descritos na Tabela 2. Foi observado que maior idade ($p < 0,001$), insuficiência cardíaca anterior ($p = 0,049$), medicação antiplaquetária anterior ($p = 0,005$) e hospitalização após a avaliação índice do PS ($p < 0,001$) foram preditores de mortalidade. A morte no seguimento não foi relacionada com os níveis de Tncl, CK-MB ou mioglobina (primeira, segunda ou ambas as avaliações). No entanto, a elevação isolada da troponina (isto é, sem elevação concomitante da CK-MB ou mioglobina) foi um poderoso preditor de sobrevivência; de fato, a elevação isolada da troponina na primeira medida estava presente em 58,7% dos sobreviventes vs. 40% dos não sobreviventes ($p = 0,021$); os pacientes com duas medidas isoladas de elevação da troponina tinham maior probabilidade de sobreviver (48 [53,9%] dos sobreviventes vs. 8 [17,4%] dos não sobreviventes [$p < 0,001$]).

Artigo Original

Tabela 2 – Associação entre as Variáveis Clínicas e Sobrevida em Longo Prazo de Pacientes com Elevação da Troponina e Síndrome Coronariana Não-Aguda (Grupo B)

	Sobreviventes (n = 94)	Não-sobreviventes (n = 59)	p-valor
Idade, mediana (IIQ)	76(24) anos	84 (13)	<0,001
Sexo masculino, n (%)	44 (46,8%)	29 (49,2%)	0,77
Fatores de risco CV, n (%)			
Diabetes mellitus	28 (30,8%)	22 (38,6%)	0,33
Hipertensão	68 (73,9%)	44 (78,6%)	0,52
DAC anterior	14 (15,2%)	9 (16,4%)	0,85
HF anterior	33 (39,3%)	31 (56,4%)	0,049
TFG, mL / (min.1.73 m ²), mediana (IIQ)	56 (48)	45 (34)	0,05
Frequência cardíaca, bpm, mediana (IIQ)	75 (33)	84 (36)	0,10
Medicação Anterior, n (%)			
Antiplaquetária	22 (23,9%)	25 (35,5%)	0,02
Anticoagulantes	34 (37%)	12 (21,8%)	0,06
Betabloqueadores	35 (38%)	18 (32,7%)	0,52
Inibidor de ECA	57 (62%)	28 (50,9%)	0,19
ARM	9 (20,5%)	4 (16%)	0,65
Estatinas	36 (39,1%)	23 (41,8%)	0,75
ECG, n (%)			
Sem alterações significativas	51 (64,6%)	16 (50%)	0,38
Elevação do ST	1 (1,3%)	0 (0%)	
Depressão do ST ou onda T negativa	16 (20,3%)	6 (18,8%)	
Fibrilação atrial	28 (35,0%)	18 (46,2%)	
BRE	4 (5,1%)	4 (12,5%)	
Ritmo	4 (5,1%)	3 (9,4%)	
Marcadores de necrose miocárdica, mediana (IIQ)			
Troponina (ng/mL) na primeira avaliação	0,13 (0,23)	0,10 (0,18)	0,61
CK-MB (ng/mL) na primeira avaliação	1,6 (1,8)	1,9 (2,05)	0,50
Mioglobina (ng/mL) na primeira avaliação	70 (120)	99 (175)	0,06
Elevação isolada da troponina na primeira avaliação, n (%)	54 (58,7%)	22 (40%)	0,028
Troponina (ng / mL) na segunda avaliação, mediana (IIQ)	0,12(0,16)	0,14(0,32)	0,28
% de variação da troponina I em duas medidas sequenciais, mediana (IIQ)	0 (32)	27 (35)	0,002
Elevação isolada da troponina em duas medidas sequenciais, n (%)	48 (53,9%)	8 (17,4%)	<0,001
Hospitalização no evento índice, n (%)	52 (55,3%)	51 (86,4%)	<0,001
Revascularização coronária			0,88
Sem terapia específica, n (%)	88 (93,6%)	54 (91,5%)	
TMO, n (%)	5 (5,3%)	4 (6,8%)	
ICP + TMO, n (%)	1 (1,1%)	1 (1,1%)	

IIQ: intervalo interquartil; DAC: doença arterial coronariana; IC: insuficiência cardíaca; AVC: acidente vascular cerebral isquêmico agudo; TFG: taxa de filtração glomerular de acordo com a equação MDRD; Inibidor da ECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina; ARM: antagonista do receptor mineralocorticoide; ECG: eletrocardiograma; CK: creatina-quinase; CK-MB: creatina quinase-MB; TMO: terapia médica otimizada; ICP: intervenção coronária percutânea;

A análise de regressão de Cox é apresentada na Tabela 3. A análise univariada mostrou que em pacientes internados com troponina isolada em duas medidas consecutivas de MNM, a probabilidade de sobrevida em longo prazo no seguimento aumentou em quatro vezes ($p < 0,001$). A análise multivariada de Cox corrigida para idade e sexo demonstrou que a elevação isolada da troponina em duas medidas consecutivas permaneceu um preditor independente de sobrevida (HR, 0,433; IC95%, 0,196-0,958; $p = 0,039$). A Figura 3 mostra as curvas de sobrevida dos pacientes do Grupo B de acordo com a presença de elevação isolada da troponina em duas medidas consecutivas (*log rank*, 18,09; $p < 0,001$).

Discussão

Interpretação

Em nosso estudo, 78% dos pacientes com elevação da troponina receberam diagnóstico de não-SCA, o que está de acordo com estudos anteriores.^{20,21} Em algumas séries, a isquemia miocárdica não foi identificada em aproximadamente 65% dos pacientes do PS com elevação da troponina. O espectro do diagnóstico clínico foi extremamente heterogêneo em nosso estudo, englobando condições de alto risco. O prognóstico a médio prazo foi claramente pior para pacientes com troponina elevada e sem SCA do que para pacientes com níveis normais de troponina. Provavelmente também foi pior do que para pacientes com diagnóstico de SCA, com esses achados relatados em estudos anteriores.^{16,22,23}

Neste estudo, 33,5% dos pacientes com níveis elevados de troponina e diagnóstico de não-SCA tiveram alta do PS sem internação. Esse percentual parece muito alto, mas taxas mais elevadas foram descritas por outros autores.^{21,24,25} No grupo sem SCA, a mortalidade em 16 meses foi de 38,6%, mas 81,4% dessas mortes ocorreram durante a internação ou nos primeiros 30 dias, o que reforça o papel do MNM como preditor de mortalidade nesse grupo. Considerando a alta taxa de alta hospitalar após uma internação no PS e o alto risco de mortalidade conferido pela elevação da troponina, não é surpreendente que os pacientes idosos com elevação da troponina que recebem um diagnóstico diferente de SCA e não são hospitalizados apresentem em um risco inaceitável de morte.

Acreditamos que a alta taxa de mortalidade durante a hospitalização e seguimento está intimamente relacionada à idade avançada e maiores comorbidades (insuficiência cardíaca anterior ou medicação antiplaquetária), conforme relatado por outros autores.²¹

O único biomarcador recomendado para uso no diagnóstico de SCA neste momento é a Tnc, devido à sua sensibilidade e precisão superiores.^{2,3} De fato, até 80% dos pacientes com IM isquêmico terá um nível elevado de troponina nas 2 a 3 horas após a chegada ao PS.⁷

Nosso estudo é notável por descobrir que a elevação isolada da Tnc em duas análises consecutivas de MNMs é um preditor de sobrevida para pacientes com elevação da Tnc e sem SCA, em comparação com a elevação de pelo menos dois MNMs (Tnc e CK-MB e/ou mioglobina). Algumas particularidades

das diferentes propriedades das moléculas de MNM poderiam explicar esse fato. A mioglobina apresenta liberação precoce e *clearance* rápida (liberada a partir de 1h após a lesão e retorna à linha de base em 24-36h), enquanto a CK-MB apresenta uma liberação e *clearance* mais lentas (liberada a partir de 4-9h após a lesão e *clearance* em 48-72h),²⁶ e a troponina apresenta liberação semelhante à da CK-MB (4-9h), mas *clearance* retardada (7-10 dias).²⁷ Nossa hipótese é que a elevação persistente da CK-MB e/ou mioglobina junto com a troponina em duas análises consecutivas de MNM implica em uma lesão miocárdica recente ou permanente, mesmo em pacientes sem SCA.

Provavelmente houve uma diferença no mecanismo de liberação de diferentes moléculas de MNM de acordo com o tipo e a gravidade da lesão. Alguns estudos em animais e células humanas sugeriram que a descarga de proteínas miocárdicas, exatamente como a Tnc, pode não implicar em necrose miocárdica.²⁸

Em relação às subunidades T e I, a TncI tem um peso molecular de 37 kDa e a TncT tem um peso molecular de 21 kDa, ambas presentes principalmente nos sarcômeros e 4-6% no citoplasma. Após a lesão miocárdica, a troponina citosólica é liberada primeiro; à medida que mais danos ocorrem, a troponina presente no sarcômero é liberada na circulação;⁸ estudos anteriores defenderam a ideia de que cardiomiócitos com lesão reversível poderiam liberar troponina.²⁹⁻³¹

A CK-MB também é liberada com necrose tecidual devido ao seu alto peso molecular (86kDa). A mioglobina tem liberação rápida, provavelmente pelo baixo peso molecular (17kDa) e sua localização citoplasmática, podendo ser liberada sob estresse miocárdico sem necrose,⁸ assim como a troponina.

Essa propriedade molecular de diferentes MNMs poderia explicar a incapacidade de uma medida isolada da troponina I em prever mortalidade no presente estudo e em outro.³² Este achado destaca o papel valioso da CK-MB e da mioglobina que não pode ser realizado pela medida isolada da troponina. No entanto, as diretrizes atuais recomendam que a Tnc seja o único biomarcador utilizado para o diagnóstico da SCA, devido à sua sensibilidade e precisão superiores.^{2,3} No entanto, a não-realização das medidas de CK-MB e mioglobina pode ter um custo, especialmente para aqueles pacientes com um diagnóstico de não-SCA. Acreditamos que a exclusão da CK-MB e mioglobina da avaliação de rotina com MNMs em muitas instituições e diretrizes deve ser reconsiderada, devido ao seu valor prognóstico adjuvante superior, principalmente em pacientes sem SCA, e o aumento do número de pacientes com elevação da troponina que serão observados com níveis de troponinas altamente sensíveis.

Limitações

Nossa instituição segue um protocolo não-restritivo para pedidos de medidas de MNM no PS. Portanto, nossa taxa de pacientes sem SCA estava provavelmente aumentado em comparação com protocolos mais rígidos.

Nosso estudo analisou a mortalidade dos pacientes sem considerar que os pacientes foram tratados de forma diferente de acordo com o diagnóstico inicial. Esta pode parecer uma

Tabela 3 – Análise de regressão de Cox univariada e multivariada (corrigida para idade e sexo) das variáveis clínicas e sobrevida em longo prazo de pacientes com elevação da troponina e síndrome coronariana não-aguda

	Regressão univariada de Cox		Regressão multivariada de Cox	
	HR (IC95%)	p-valor	HR (IC95%)	p-valor
Idade, anos	1,040 (1,017–1,063)	0,001	1,030 (1,002–1,058)	0,038
Sexo	0,899 (0,540–1,499)	0,684	0,807 (0,436–1,493)	0,494
Fatores de risco CV				
Diabetes mellitus	1,336 (0,783–2,277)	0,288		
Hipertensão	1,245 (0,658–2,358)	0,501		
DAC anterior	1,067 (0,521–2,182)	0,860		
HF anterior	1,649 (0,967–2,812)	0,066		
GFR, mL / (min.1.73 m ²)	0,992 (0,984–1,001)	0,082		
Frequência cardíaca, bpm	1,006 (0,997–1,014)	0,193		
Medicação Anterior				
Antiplaquetários	1,867 (1,230–2,835)	0,006	1,823 (1,105–3,006)	0,019
Betabloqueadores	0,806 (0,459–1,416)	0,449		
Inibidor de ECA	0,689 (0,406–1,170)	0,170		
ARM	0,764 (0,262–2,226)	0,611		
Estatinas	1,017 (0,595–1,739)	0,950		
Padrão de ECG	1,162 (0,999–1,351)	0,067		
Laboratório				
Elevação isolada da troponina na primeira avaliação	0,533 (0,311–0,916)	0,021	1,097 (0,378–3,180)	0,865
Elevação isolada da troponina na segunda avaliação	0,528 (0,218–1,279)	0,142		
% de elevação da troponina em duas avaliações sequenciais	1,000 (0,999–1,001)	0,750		
Elevação isolada da troponina em duas avaliações sequenciais	0,239 (0,111–0,512)	<0,001	0,433 (0,196–0,958)	0,039
Hospitalização no evento índice	3,782 (1,794–7,973)	<0,001	4,708 (1,652–13,423)	0,004

IC 95%: intervalo de confiança de 95%; DAC: doença arterial coronariana; IC: insuficiência cardíaca; TFG: taxa de filtração glomerular de acordo com a equação MDRD; CK: creatina quinase; CK-MB: creatina quinase-MB; Inibidor da ECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina; ARM: antagonista do receptor mineralocorticoide; ECG: eletrocardiograma.

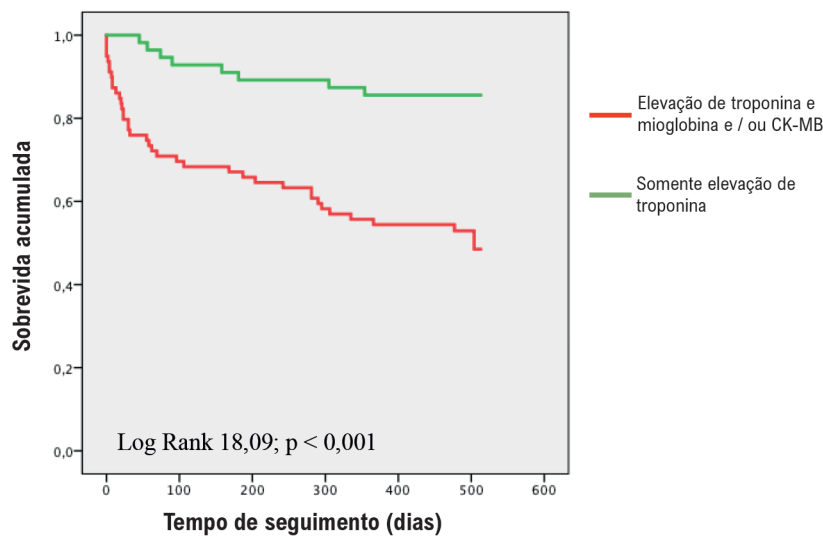


Figura 3 – Curva de sobrevida de Kaplan-Meier no seguimento de 16 meses de pacientes não-SCA de acordo com resultados de duas avaliações consecutivas de MNM.

limitação importante, mas deve ser esclarecido que cada processo clínico geralmente tem seu próprio manejo específico que influencia o prognóstico do paciente. Portanto, o prognóstico dos grupos é inerente, de alguma forma, ao manejo fornecido. Por exemplo, os pacientes com SCA são geralmente admitidos para tratamento com agentes antiplaquetários, anticoagulantes, estatinas, revascularização e outras terapias, e essa abordagem tem um prognóstico específico.

Os dados foram coletados retrospectivamente, sendo possível que alguns prontuários estivessem incompletos e o histórico clínico subvalorizado.

O ensaio de troponina utilizado anteriormente em nosso hospital era um ensaio contemporâneo denominado 'troponina sensível' e não era altamente sensível, ao contrário do ensaio de troponina utilizado atualmente, através do qual espera-se detectar valores positivos de troponina em mais pacientes, como descrito para este ensaio de troponina.^{18,19}

Conclusão

Uma alta porcentagem de pacientes com um nível elevado de troponina medido no PS não foi diagnosticada com SCA. Esses pacientes apresentavam perfil clínico de alto risco, ampla heterogeneidade em relação ao diagnóstico principal e prognóstico adverso aos 16 meses. Uma elevação isolada da troponina I em duas determinações consecutivas de MNMs foi um forte preditor de sobrevida em pacientes sem SCA com elevação da troponina.

Agradecimentos

Gostaríamos de agradecer a todos os médicos e enfermeiras envolvidos no tratamento desses pacientes e seus registros.

Referências

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Circulation*. 2018;138(20):e618-51.
2. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Ganiats TG, Holmes DR, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;130(25):2354-94.
3. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(3):267-315.
4. Lewandrowski K, Chen A, Januzzi J. Cardiac markers for myocardial infarction. A brief review. *Am J Clin Pathol*. 2002;118(Suppl):93-9.
5. Katus HA, Remppis A, Scheffold T, Diederich KW, Kuebler W. Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and nonreperfused myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1991;67(16):1360-7.
6. Higgins JP, Higgins JA. Elevation of cardiac troponin I indicates more than myocardial ischemia. *Clin Invest Med*. 2003;26(3):133-47.
7. White HD. Pathobiology of troponin elevations: do elevations occur with myocardial ischemia as well as necrosis? *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(24):2406-8.
8. Santaló M, Martín A, Velilla J, Povar J, Temboury F, Balaguer J, et al. Using high-sensitivity troponin T: the importance of the proper gold standard. *Am J Med*. 2013;126(8):709-17.
9. Kehl DW, Iqbal N, Fard A, Kipper BA, Landa AP, Maisel AS. Biomarkers in acute myocardial injury. *Transl Res*. 2012;159(4):252-64.
10. Sheyin O, Davies O, Duan W, Perez X. The prognostic significance of troponin elevation in patients with sepsis: a meta-analysis. *Heart Lung*. 2015;44(1):75-81.
11. Michos ED, Wilson LM, Yeh HC, Berger Z, Suarez-Cuervo C, Stacy SR, et al. Prognostic value of cardiac troponin in patients with chronic kidney disease without suspected acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;161(7):491-501.
12. Sarkisian L, Saaby L, Poulsen TS, Gerke O, Jangaard N, Hosbond S, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with myocardial infarction, myocardial injury, and nonelevated troponins. *Am J Med*. 2016;129(4):446e.5-e21.
13. Shah KS, Maisel AS, Fonarow GC. Troponin in heart failure. *Heart Fail Clin*. 2018;14(1):57-64.

Também agradecemos o Departamento do Laboratório por fornecer a lista de pacientes com elevação da troponina, a base de dados inicial dos pacientes.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Domingues C, Ferreira MJV, Ferreira JM; Obtenção de dados: Domingues C, Marinho AV, Alves PM, Ferreira C; Análise e interpretação dos dados: Domingues C, Ferreira MJV, Marinho AV, Alves PM, Fonseca I, Gonçalves L; Análise estatística: Domingues C, Ferreira MJV, Ferreira JM, Ferreira C; Redação do manuscrito: Domingues C, Ferreira MJV; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Ferreira MJV, Ferreira JM, Marinho AV, Alves PM, Ferreira C, Fonseca I, Gonçalves L.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

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

14. Wu C, Singh A, Collins B, Fatima A, Qamar A, Gupta A, et al. Causes of troponin elevation and associated mortality in young patients. *Am J Med.* 2018;131(3):284-92.
15. Wong P, Murray S, Ramsewak A, Robinson A, Heyningen C, Rodrigues E. Raised cardiac troponin T levels in patients without acute coronary syndrome. *Postgrad Med J.* 2007;83(977):200-5.
16. Bardají A, Cedié G, Carrasquer A, Castro R, Sánchez R, Boqué C. Troponin elevation in patients without acute coronary syndrome. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68(6):469-76.
17. Calderón JLM, Pérez JMV, Bustos F, Gómez JCS. Performance characteristics of loci method for measuring cardiac troponin I on the dimension EXL. *Pract Lab Med.* 2015 Apr 8;1:42-7.
18. Javed U, Aftab W, Ambrose JA, Wessel RJ, Mouanoutoua M, Huang G, et al. Frequency of elevated troponin I and diagnosis of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2009;104(1):9-13.
19. Brunner NW, Scheuermeyer FX, Grafstein E, Ramanathan K. Outcomes of non-acute coronary syndrome patients discharged from the emergency department with troponin positivity. *Can J Emerg Med.* 2014;16(1):41-52.
20. Schreiber D, Miller SM. Cardiac markers: definition and efficacy. *Medscape* [Internet]; 2018. [acesso 29 jan 2021]. Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/811905-over>.
21. Vaidya HC. Myoglobin: an early biochemical marker for the diagnosis of acute myocardial infarction. *J Clin Immunoass.* 1994;17:35-9.
22. Tucker JF, Collins RA, Anderson AJ, Hauser J, Kalas J AF. Early diagnostic efficiency of cardiac troponin I and troponin T for acute myocardial infarction. *Acad Emerg Med.* 1997;4(1):13-21.
23. Mair J, Lindahl B, Hammarsten O, Müller C, Giannitsis E, Huber K, et al. How is cardiac troponin released from injured myocardium? *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2018;7(6):553-60.
24. Vaidya HC, Vaananen HK. Myoglobin and carbonic anhydrase III. In: *Cardiac markers*. Totowa: Humana Press; 2011. p. 103-12. (Pathology and Laboratory Medicine book series).
25. Wahed A, Dasgupta A. Clinical chemistry, immunology and laboratory quality control. Amsterdam: Elsevier; 2014. Chapter 8, Cardiac markers; p. 127-41.
26. Mair J. Tissue release of cardiac markers: from physiology to clinical applications. *Clin Chem Lab Med.* 1999;37(11-12):1077-84.
27. Piper HM, Schwartz P, Spahr R, Hütter JF, Spieckermann PG. Early enzyme release from myocardial cells is not due to irreversible cell damage. *J Mol Cell Cardiol.* 1984;16(4):385-8.
28. Demonbreun AR, McNally EM. Plasma membrane repair in health and disease. *Curr Top Membr.* 2016;77:67-96.
29. Kavasoglu M, Eken C, Eray O, Serinken M, Gulen B. Value of high-sensitive cardiac troponin in predicting mortality in the emergency department. *Clin Lab.* 2016;62(8):1483-9.
30. Jaffery Z, Nowak R, Khoury N, Tokarski G, Lanfear DE, Jacobsen G, et al. Myoglobin and troponin I elevation predict 5-year mortality in patients with undifferentiated chest pain in the emergency department. *Am Heart J.* 2008;156(5):939-45.
31. Croce A, Brunati P, Colzani C, Terramocci R, Favero S, Bordoni G, et al. A rational adoption of the high sensitive assay for cardiac troponin I in diagnostic routine. *Dis Markers.* 2017;2017:4523096.
32. Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M, Steuer S, Bassetti S, Balmelli C, et al. Introduction of high-sensitivity troponin assays: impact on myocardial infarction incidence and prognosis. *Am J Med.* 2012;125(12):1205-13.



Efeitos de Diferentes Tipos de Treinamento Físico na Função Endotelial em Pré-Hipertensos e Hipertensos: Uma Revisão Sistemática

Effects of Different Types of Exercise Training on Endothelial Function in Prehypertensive and Hypertensive Individuals: A Systematic Review

Gustavo Waclawovsky,¹  Marinei L. Pedralli,¹  Bruna Eibel,¹  Maximiliano I. Schaun,¹ Alexandre M. Lehen¹ 

Laboratório de Pesquisas Clínicas - Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul / Fundação Universitária de Cardiologia,¹ Porto Alegre, RS – Brasil

Resumo

Fundamento: A hipertensão sustentada pode levar ao remodelamento vascular e lesão das células endoteliais, o que pode explicar a disfunção endotelial encontrada em hipertensos. O treinamento físico pode melhorar a saúde vascular em indivíduos com risco cardiovascular, mas pouco se sabe sobre seus efeitos em pré-hipertensos e hipertensos.

Objetivo: Revisar a literatura mostrando evidências de alterações da função endotelial em resposta a diferentes modalidades de treinamento físico em pré-hipertensos e hipertensos.

Métodos: Realizamos uma revisão sistemática de estudos nas bases de dados MEDLINE, Cochrane, LILACS, EMBASE e SciELO seguindo tanto as diretrizes PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) quanto a estratégia PICO (paciente/população, intervenção, comparação e resultados). Os ensaios clínicos randomizados (ECRs) publicados até abril de 2019 foram selecionados e avaliados por quatro revisores independentes. A qualidade metodológica foi avaliada por meio da escala PEDro (Physiotherapy Evidence Database).

Resultados: Nossa busca rendeu 598 resumos, e 10 estudos foram elegíveis para revisão. Todos eles apresentaram qualidade metodológica aceitável pela escala PEDro. Dos 10 estudos, 7 envolveram treinamento aeróbico, 1 treinamento resistido isométrico e 2 treinamento aeróbico e treinamento resistido dinâmico separadamente. Sete estudos usaram dilatação fluxo-mediada (DFM) para avaliar a saúde vascular, e três usaram pletismografia. A maioria dos protocolos de treinamento envolveu indivíduos hipertensos e consistiu em exercícios de baixa e moderada intensidade.

Conclusão: Nossa revisão sistemática mostrou que o treinamento aeróbico contínuo moderado é eficaz para melhorar a saúde vascular em indivíduos hipertensos. Em pré-hipertensos, o treinamento aeróbico intervalado vigoroso parece ser uma alternativa para benefícios à saúde vascular. O treinamento físico resistido isométrico ou dinâmico pode ser usado como alternativa secundária, mas ainda requer mais investigação. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(5):938-947)

Palavras-chave: Endotélio; Células Tronco; Exercício Físico; treinamento resistido; Hipertensão; Revisão.

Abstract

Background: Sustained high blood pressure can lead to vascular remodeling and endothelial cell injury, which may explain the endothelial dysfunction found in hypertensive individuals. Exercise training can improve vascular health in individuals with cardiovascular risk, but little is known about its effects in prehypertensive and hypertensive individuals.

Objective: To review the literature showing evidence of changes in endothelial function in response to different modalities of exercise training in prehypertensive and hypertensive individuals.

Methods: We conducted a systematic review of studies in the MEDLINE, Cochrane, LILACS, EMBASE, and SciELO databases following both the PRISMA guidelines (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) and the PICO framework (patient/population, intervention, comparison and outcomes). Randomized clinical trials (RCTs) published up to April 2019 were selected and assessed by four independent reviewers. The methodological quality was assessed using the PEDro (Physiotherapy Evidence Database) scale.

Correspondência: Alexandre M. Lehen •

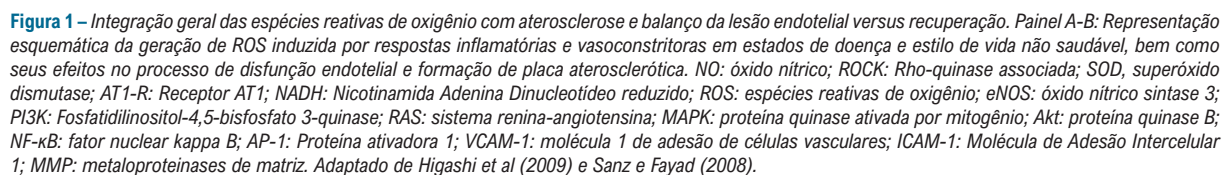
Laboratório de Pesquisas Clínicas - Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul / Fundação Universitária de Cardiologia - Av. Princesa Isabel, 395. CEP 90620-001, Santana, Porto Alegre, RS - Brasil
E-mail: amlehen@gmail.com

Artigo recebido em 16/11/2019, revisado em 23/03/2020, aceito em 06/05/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190807>

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

O exercício aeróbico regular pode prevenir a perda da vasodilatação dependente do endotélio até mesmo em idosos.¹² Este benefício está associado ao aumento do estresse de cisalhamento nas paredes vasculares em resposta ao exercício físico. Portanto, o exercício regular aumenta a produção de óxido nítrico (NO), aumenta a expressão de óxido nítrico sintase e dilata todos os tipos de vasos sanguíneos, estimulando a guanilato ciclase solúvel e aumentando o monofosfato cíclico de guanosina (GMPc) nas células musculares lisas. Também promove angiogênese por meio do fator de crescimento endotelial vascular e aumenta a resposta antioxidante local, que por sua vez preserva a biodisponibilidade do óxido nítrico endotelial.¹³



Uma metanálise de estudos de indivíduos com vários fatores de risco cardiovascular e/ou doença cardiovascular estabelecida demonstrou que o treinamento aeróbico e resistido podem melhorar a resposta à dilatação dependente do endotélio.¹⁴ Outros estudos relatam os benefícios do exercício regular por promover a expressão de moléculas de adesão, modulação da resposta inflamatória¹⁵ e mobilização de CPE.¹⁶ Ainda assim, esse corpo de evidências provém de estudos conduzidos com populações altamente heterogêneas, o que dificulta conclusões para a população particular de indivíduos pré-hipertensos e hipertensos.

De fato, nosso grupo publicou uma metanálise abordando os efeitos do treinamento físico na função endotelial.¹⁷ No entanto, apenas exercícios aeróbicos foram incluídos e o resultado foi avaliado por dilatação fluxo-mediada (DFM). Assim, a presente revisão sistemática tem um escopo mais amplo, pois discute os mecanismos potenciais envolvidos na associação entre o treinamento físico e a função endotelial (Figura 2). Assim, semelhante à técnica de DFM, a pletismografia é fortemente dependente do NO endotelial¹⁸⁻²⁰ e, portanto, ambas as técnicas são amplamente utilizadas quando a função endotelial é o desfecho de interesse. Optamos por incluir pletismografia e exercícios resistidos, que não foram abordados em nossa metanálise anterior. Assim, realizamos uma revisão sistemática de estudos que mostram evidências das alterações da função endotelial em resposta a diferentes modalidades de treinamento físico em pré-hipertensos e hipertensos. Em seguida, examinamos as evidências sobre marcadores endoteliais, como mobilização de CPE e MPE.

Materiais e métodos

Seleção de estudos

Esta revisão sistemática seguiu as diretrizes PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)²¹ e foi conduzida até abril de 2019 por quatro revisores independentes (G.W., M.I.S., M.L.P. e B.E.) nas seguintes bases de dados: MEDLINE (acessado via PubMed), Cochrane Central Register of Controlled Trials (Cochrane);

Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (LILACS); EMBASE e Scientific Electronic Library Online (SciELO). Não estabelecemos limites para a data de publicação, e artigos em português, inglês ou espanhol eram elegíveis para inclusão.

O conjunto de termos *exercise*, *systemic hypertension* e *endothelium* foi utilizado para a busca de estudos nas bases de dados Cochrane, LILACS, EMBASE e SciELO. Para a pesquisa MEDLINE, usamos três conjuntos diferentes de descritores MeSH (Figura 3). Para aumentar a precisão e a sensibilidade de nossa pesquisa de desenhos de estudo (*Randomized Controlled Trial*, RCTs) no banco de dados MEDLINE, adicionamos os termos de pesquisa para RCTs (Figura 3).²² Além disso, utilizamos a estratégia PICO²¹ (paciente/população, intervenção, comparação e desfechos) para inclusão dos estudos.

Os quatro revisores realizaram a seleção dos estudos e revisaram independentemente os títulos e resumos. Quando os resumos não forneciam informações suficientes, eles realizavam uma leitura completa dos artigos. Os revisores resolveram quaisquer discrepâncias por consenso; quaisquer discordâncias sobre os critérios de inclusão foram resolvidas por outro revisor (A.M.L.). As informações sobre o número de artigos envolvendo treinamento aeróbico, resistido e combinado, bem como as intensidades dos exercícios e técnicas utilizadas para medir a função endotelial, foram definidas por grupos: pré-hipertensão e hipertensão.

Crítérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão foram: (a) adultos com 18 anos ou mais; (b) indivíduos com pré-hipertensão ou hipertensão sistêmica; (c) treino regular de exercícios como parte do protocolo de intervenção; (d) mobilização de CPE ou MPE como resultado do estudo; (e) avaliação endotelial por DFM ou pletismografia, número de CPE avaliado por citometria de fluxo ou cultura de células e número de MPE avaliados por citometria de fluxo.

Foram excluídos estudos sobre intervenções medicamentosas, intervenções dietéticas ou uma única sessão de exercícios, bem como estudos envolvendo animais,

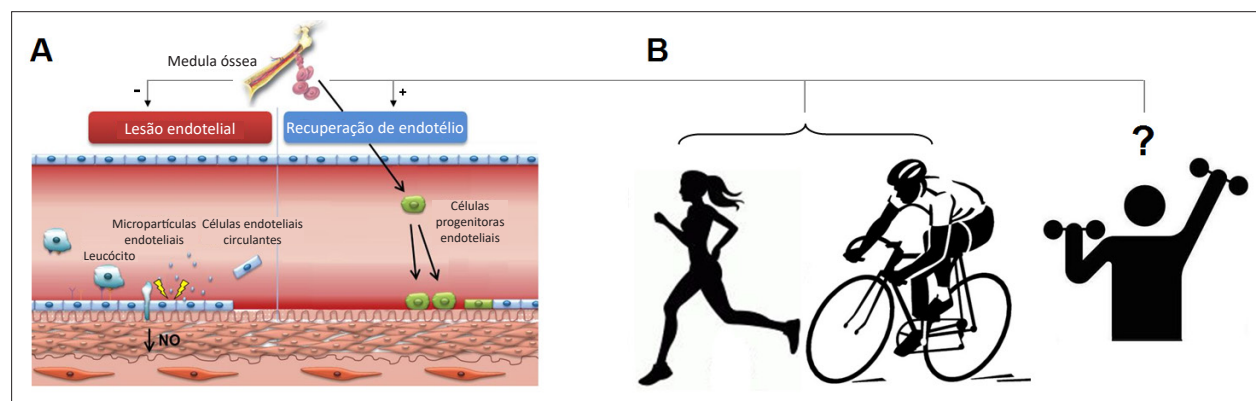


Figura 2 – Painel A-B: Hipótese do processo adaptativo modulado pelo treinamento físico para restaurar o equilíbrio dano/reparo do tecido endotelial e a manutenção de sua função vasomotora.

Exercise training:(*exercise OR exercises, isometric OR isometric exercises OR warm-up exercise OR exercise, warm-up OR exercises, warm-up OR warm up exercise OR warm-up exercises OR exercise, aerobic OR aerobic exercises OR exercises, aerobic OR aerobic exercise OR endurance, physical OR endurance, physical OR physical endurance OR training, resistance OR strength training OR training, strength OR weight-lifting OR strengthening program OR strengthening program, weight-lifting OR strengthening programs, weight-lifting OR weight lifting strengthening program OR weight-lifting strengthening programs OR weight-lifting exercise program OR exercise program, weight-lifting OR exercise programs, weight-lifting OR weight lifting exercise program OR weight-lifting exercise programs OR weight-bearing strengthening program OR strengthening program, weight-bearing OR strengthening programs, weight-bearing OR weight bearing strengthening program OR weight-bearing strengthening programs OR weight-bearing exercise program OR exercise program, weight-bearing OR exercise programs, weight-bearing OR weight bearing exercise program OR weight-bearing exercise programs OR activities, motor OR activity, motor OR motor activities OR physical activity OR activities, physical OR activity, physical OR physical activities OR locomotor activity OR activities, locomotor OR activity, locomotor OR locomotor activities OR exercise tests OR test, exercise OR tests, exercise OR stress test OR stress tests OR test, stress OR tests, stress OR treadmill test OR test, treadmill OR tests, treadmill OR treadmill tests OR step test OR step tests OR test, step OR tests, step OR arm ergometry test OR arm ergometry tests OR ergometry test, arm OR ergometry tests, arm OR test, arm ergometry OR tests, arm ergometry OR bicycle ergometry test OR bicycle ergometry tests OR ergometry test, bicycle OR ergometry tests, bicycle OR test, bicycle ergometry OR tests, bicycle ergometry*) AND

Systemic hypertension:(*blood pressure, high OR blood pressures, high OR high blood pressure OR high blood pressures OR hypertension OR pre-hypertension OR pre hypertension OR prehypertension*) AND

Endothelium:(*vascular endothelium OR endothelium, vascular OR vascular endothelium OR capillary endothelium OR capillary endothelium OR endothelium, capillary OR endothelium, capillary OR endothelial progenitor cell OR endothelial progenitor OR cell, endothelial OR cells, endothelium endothelial cells OR endothelial progenitor OR vascular endothelial cells OR cell, vascular endothelial OR cells, vascular endothelial OR endothelial cell, vascular OR endothelial cells, vascular OR vascular endothelial cell OR capillary endothelial cells OR capillary endothelial cell or cell, capillary endothelial OR cells, capillary endothelial OR endothelial cell, capillary OR endothelial cells, capillary OR Cell Derived Microparticles OR Cell-Derived Microparticle OR Microparticle, Cell-Derived OR Microparticles, Cell-Derived OR Microparticles, Cell Derived OR Cell Membrane Microparticles OR Cell Membrane Microparticle OR Membrane Microparticle, Cell OR Membrane Microparticles, Cell OR Microparticle, Cell Membrane OR Microparticles, Cell Membrane OR Circulating Cell-Derived Microparticles OR Cell-Derived Microparticle, Circulating OR Cell-Derived Microparticles, Circulating OR Circulating Cell Derived Microparticles OR Circulating Cell-Derived Microparticle OR Microparticle, Circulating Cell-Derived OR Microparticles, Circulating Cell-Derived OR vasorelaxation OR vasodilatation OR vascular endothelium-dependent relaxation OR endothelium-dependent relaxation, vascular OR relaxation, vascular endothelium-dependent OR vascular endothelium dependent relaxation OR hyperemia OR reactive hyperemia OR hyperemia, reactive OR hyperemia, reactive OR reactive hyperemia OR active hyperemia OR hyperemia, active OR arterial hyperemia OR hyperemia, arterial OR venous engorgement OR engorgement, venous OR venous congestion OR congestion, venous OR passive hyperemia OR hyperemia, passive OR flow-mediated dilation*).

Randomized controlled trial:*randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR single-blind method[mh] OR clinical trial[pt] OR clinical trials[mh] OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ("latin square"[tw]) OR placebos[mh] OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR research design[mh:noexp] OR follow-up studies[mh] OR prospective studies[mh] OR cross-over studies[mh] OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw].*

Figura 3 – Descritores MeSH (Medical Subject Headings for PubMed) para busca no MEDLINE.

crianças/adolescentes e apenas indivíduos normotensos, ensaios clínicos não randomizados e publicações duplicadas. Também foram excluídos estudos cujos participantes tinham doenças metabólicas e outras doenças cardiovasculares além da hipertensão.

A avaliação da qualidade dos estudos foi baseada na escala Physiotherapy Evidence Database (PEDro)²³ (Tabela 1S, material suplementar).

Análise estatística

Todos os dados foram tabulados como variáveis categóricas no Microsoft Excel e uma análise descritiva no SPSS for Windows, versão 24 (Chicago, IL), foi realizada por um dos pesquisadores (G.W.).

Resultados

Esta revisão sistemática teve como objetivo avaliar as evidências de alterações na função endotelial em resposta ao treinamento físico aeróbico, resistido e combinado (pré- vs. pós-treinamento) em indivíduos pré-hipertensos e hipertensos. Encontramos em nossa busca 598 resumos (297 na MEDLINE; 43 na Cochrane; 47 na LILACS; 200 na EMBASE; e 11 na SciELO). Todos os títulos e resumos foram revisados e, em seguida, 46 artigos foram lidos na íntegra e revisados para checagem de elegibilidade. Dez artigos foram selecionados para revisão (Figura 4).

Dentre os dez estudos, quatro somaram 7 pontos, outros quatro somaram 6 pontos e apenas dois estudos somaram 5 pontos na escala PEDro. No entanto, é importante destacar que a abordagem cega (treinamento físico) não foi fornecida, pois não é aplicável neste tipo de intervenção. Assim, consideramos todos os estudos incluídos de qualidade aceitável de acordo com a escala PEDro.

A Tabela 2S (material suplementar) mostra informações detalhadas dos estudos revisados. Resumidamente, dos dez estudos selecionados, sete envolveram treinamento aeróbico, um abordou o treinamento resistido isométrico, dois o treinamento aeróbico e o treinamento resistido dinâmico separadamente e nenhum envolveu a combinação de exercícios aeróbicos e resistido na mesma sessão (treinamento combinado). Destes, apenas três estudos compararam os efeitos de diferentes tipos de treinamento físico na função endotelial (treinamento contínuo e intervalado; resistido dinâmico e treinamento intervalado). O tamanho da amostra variou de 16 a 155, totalizando 519 pré-hipertensos e hipertensos.

Dos estudos selecionados, as amostras de sangue foram analisadas em busca de marcadores de saúde vascular em apenas dois deles. CPE e MPE não foram avaliados em nenhum dos RCTs com pré-hipertensos ou hipertensos. A função vasomotora endotelial foi avaliada por DFM (dilatação fluxo-mediada da artéria braquial avaliada por ultrassom) em sete estudos e pletismografia (vasodilatação total do antebraço ou panturrilha capturada por medições de fluxo por um extensor de elástico local) em três estudos (descrição detalhada da pletismografia pode ser vista em Bystrom et al.²⁴ e Waclawovsky et al.²⁵).

De acordo com a classificação de intensidade de exercício do American College of Sports Medicine,²⁶ o treinamento aeróbico de baixa intensidade foi avaliado em três estudos, o exercício moderado em quatro estudos e o exercício vigoroso em três estudos. Para o treinamento de resistência isométrica, selecionamos apenas um estudo de baixa intensidade. Para o treinamento de resistência dinâmico, a intensidade moderada foi examinada em dois estudos, enquanto o treinamento de intensidades baixa e vigorosa não foi avaliado em nenhum deles.

A duração do treinamento físico foi na maioria das vezes de 12 semanas (seis estudos), seguida de 8 semanas (três estudos) e 24 semanas (um estudo). O número de sessões variou: 3 vezes por semana (sete estudos); 4 vezes por semana (um estudo); e 5 ou mais vezes por semana (dois estudos).

Discussão

Esta revisão sistemática teve como objetivo avaliar quaisquer evidências de alterações na função endotelial em resposta a diferentes modalidades de treinamento físico em indivíduos pré-hipertensos e hipertensos. Os resultados mostraram que o treinamento aeróbico contínuo em intensidade moderada (50% $\text{VO}_{2\text{máx}}$), por 30-40 minutos por sessão pelo menos 3 vezes por semana, parece ser a intervenção mais adequada para melhorar a vasodilatação endotélio-dependente em hipertensos. Em pré-hipertensos, o treinamento aeróbico intervalado vigoroso (3 min/caminhada e 2 min/corrida; 65% e 85% da $\text{FC}_{\text{máx}}$), em sessões de 45 minutos, 3 vezes por semana parece ser uma alternativa para beneficiar a saúde vascular. Em relação ao treinamento resistido, encontramos um estudo relatando os efeitos do treinamento isométrico de baixa intensidade (30% do esforço máximo, 4 vezes por 2 minutos, 3 vezes por semana) na função endotelial em indivíduos hipertensos; e o treinamento resistido de intensidade moderada (8 exercícios, 60 min/sessão, 3 vezes por semana, 2x8-12 repetições até a fadiga muscular local) foi examinado em dois estudos conduzidos com indivíduos pré-hipertensos. Com base nos ensaios clínicos randomizados envolvendo treinamento isométrico avaliado, podemos especular que o treinamento de baixa intensidade pode melhorar a função endotelial localizada. Já o treinamento resistido dinâmico pode ser uma alternativa para melhorar a função endotelial em pré-hipertensos quando realizado em intensidade moderada.

Treinamento aeróbico

Westhoff et al.,²⁷ desenvolveu um protocolo de treinamento de exercício aeróbico de baixa intensidade (sessões 2 vezes por semana durante 12 semanas) usando um cicloergômetro de membros superiores para avaliar a resposta vascular em pacientes com hipertensão e não encontrou melhora na vasodilatação dependente do endotélio dos vasos do braço. Uma explicação pode ser a intensidade do exercício: o lactato sanguíneo era 2,0 mmol/L, que é um nível próximo ao de repouso. A associação com a intensidade do exercício é ainda suportada pelo fato de que os indivíduos com hipertensão estágio I-II apresentaram melhora da vasodilatação endotélio-dependente dos vasos do braço após treinamento aeróbico em

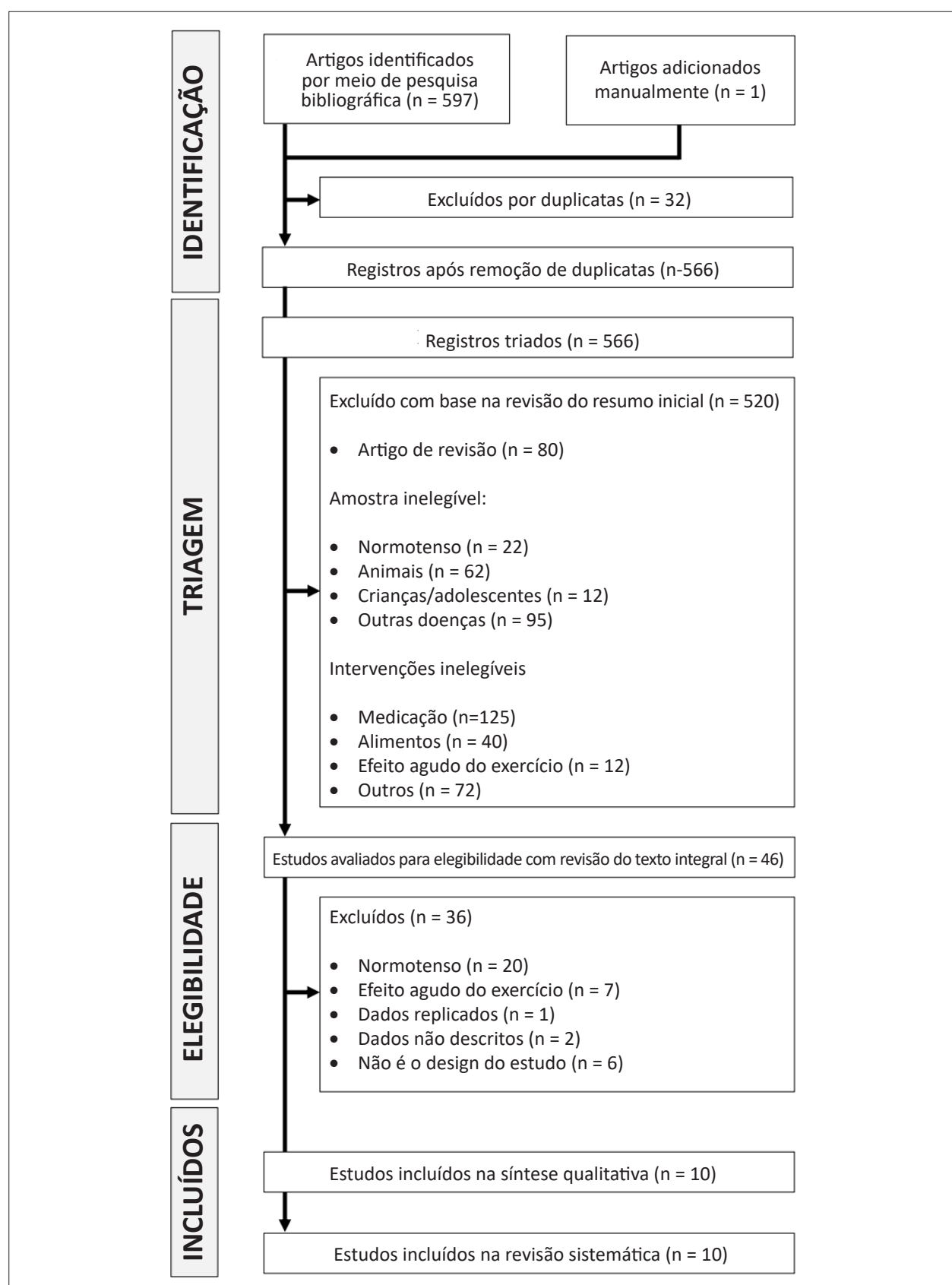


Figura 4 – Fluxograma da seleção dos ensaios clínicos randomizados incluídos nesta revisão sistemática.

exercícios de intensidade quase máxima.²⁸ Além do exercício de baixa intensidade neste estudo, o uso de betabloqueadores pode ter causado diminuição do volume sistólico e do débito cardíaco e redução da liberação de NO mediada pelo estresse de cisalhamento das células endoteliais, causando, portanto, menor vasodilatação.²⁹

A intensidade do exercício aeróbico parece influenciar a resposta vasomotora em indivíduos hipertensos. O treinamento aeróbico por uma hora em bicicleta ergométrica, 3 vezes por semana por 6 meses em intensidade moderada (50% FCreserva), demonstrou aumentar os níveis plasmáticos de NO em mulheres hipertensas.³⁰ Molmen-Hansen et al.²⁸ relatou que um treinamento aeróbico de 3 meses melhorou a vasodilatação endotélio-dependente dos vasos do braço em indivíduos hipertensos apenas em altas intensidades (exercícios alternados a 60-70% e 90-95% da FCmáx). Levanta-se a questão de quais outros fatores além do aumento dos níveis de NO poderiam contribuir para a melhora da função vasomotora em resposta ao treinamento aeróbico em indivíduos hipertensos.

A hipertensão arterial está associada ao aumento da atividade simpática, que é intensificada durante o exercício. Em indivíduos normotensos, o exercício causa uma atenuação da atividade simpática nos músculos ativos com consequente vasodilatação local.³¹ Essa vasodilatação local tardia é paralela ao aumento da intensidade do trabalho muscular, e esse fenômeno envolve alterações nos metabólitos musculares e outras substâncias para reduzir a resposta vascular à ativação de receptores α -adrenérgicos envolvidos na regulação do tônus vascular.³² Por outro lado, esse mecanismo é atenuado em indivíduos hipertensos³¹ e, junto com o aumento da rigidez arterial, leva à redução do fluxo sanguíneo e menor estresse de cisalhamento durante o exercício.³³ Esses fatores podem atuar em conjunto, impossibilitando a melhora na capacidade vasomotora em hipertensos após exercício aeróbico em intensidade moderada ou próxima a moderada, mesmo com síntese de NO preservada.³⁰

O treinamento intervalado parece ser benéfico para a saúde vascular de indivíduos pré-hipertensos. Conforme demonstrado por Beck et al.,³⁴ um programa de treinamento de exercícios que consiste em caminhar por 3 minutos em intensidade moderada, alternando com corrida por 2 minutos em intensidade vigorosa (exercícios alternados em 65-85% da FCmáx), 3 vezes por semana e durante 8 semanas pode aumentar a vasodilatação dependente do endotélio em jovens pré-hipertensos.³⁵

Ao contrário do corpo de evidências sobre exercícios de alta intensidade, alguns estudos relataram melhorias na vasodilatação dependente do endotélio dos vasos do braço em pacientes idosos hipertensos após 12 semanas de treinamento aeróbico de baixa intensidade (nível de lactato sanguíneo $\leq 2,5$ mmol/L).^{36,37} No entanto, um fator importante que afeta a melhora da função endotelial após exercício aeróbico em indivíduos com hipertensão é a disfunção endotelial, ou seja, vasodilatação endotélio-dependente avaliada por DFM menor que 5,5%.³⁸ Assim, a variação dos resultados de estudos envolvendo exercícios aeróbicos em intensidade baixa e moderada também pode ser explicada pela disfunção endotelial basal dos participantes.

A saúde vascular em hipertensos em resposta ao treinamento aeróbico pode ser influenciada pelo perfil lipídico. Em dois estudos, Higashi et al.,^{39,40} demonstraram que um treinamento de 3 meses, consistindo em caminhada não supervisionada 5-7 vezes por semana em intensidade moderada (50% VO₂máx) por 30 minutos, melhorou a vasodilatação dos vasos do antebraço em indivíduos hipertensos não tratados.^{39,40} Curiosamente, a melhora na vasodilatação dos vasos do antebraço foi negativamente correlacionada com os níveis de colesterol LDL. Assim, como a hipertensão está comumente associada a níveis baixos de HDL e níveis elevados de LDL, a não modificação do perfil lipídico nessa população pode contribuir para uma melhora insatisfatória da função endotelial.

Os níveis circulantes de MPE no sangue periférico estão associados à integridade endotelial. MPE são pequenas vesículas de membrana liberadas das células endoteliais em resposta à ativação, lesão e apoptose celular. Os principais marcadores de superfície celular incluem CD144+, CD31+/CD41-, CD31+/CD42b-, CD31+/anexina V+ e CD62E.⁴¹ Os MPE têm sido associados ao escore de risco de Framingham,³ hipertensão,⁴² entre outras condições. Fairheller et al.,⁴³ avaliaram, em afroamericanos, os efeitos do treinamento aeróbico vigoroso (até 65% do VO₂máx) por 6 meses.⁴³ Eles relataram que a DFM aumentou 60% e os níveis plasmáticos de NO aumentaram 77%, junto com uma redução de 50% nas contagens de MPE. Porém, dos 25 indivíduos da amostra, 10 eram normotensos, 9 pré-hipertensos e apenas 7 eram hipertensos, dificultando a extrapolação dos dados para as três populações. Parece que o estresse de cisalhamento induzido pelo exercício pode preservar a função endotelial por meio de um mecanismo que potencializa as funções metabólicas das células vasculares.

O equilíbrio entre lesão endotelial e reparo é o evento mais significativo na patogênese da aterosclerose. Os CPE desempenham um papel importante na reparação de células endoteliais lesadas e na manutenção da integridade endotelial. Um baixo número de CPE expressando o fenótipo CD34+/KDR+ é preditivo de eventos cardiovasculares e morte,⁴⁴ e baixos níveis de CPE expressando o fenótipo CD34+/KDR+/CD45dim é um forte preditor de progressão da doença aterosclerótica.⁴ Está bem estabelecido que os indivíduos hipertensos apresentam baixo número de CPE funcionais.⁵ Por sua vez, o treinamento aeróbico aumenta os níveis de CPE em pacientes com risco cardiovascular ou doença cardiovascular estabelecida,⁴⁵ equilibrando lesão e reparo endotelial. No entanto, não encontramos estudos associando treinamento aeróbico e CPE em pré-hipertensos e hipertensos. Mais investigações sobre esse tema são necessárias.

Treinamento resistido

Até o momento, apenas um RCT relatou os resultados do treinamento isométrico sobre a função endotelial em hipertensos. Os autores avaliaram a vasodilatação endotélio-dependente dos vasos do braço em indivíduos hipertensos após treinamento de preensão manual isométrica unilateral e bilateral.⁴⁶ Curiosamente, a vasodilatação dependente do endotélio melhorou apenas no braço treinado (o DFM do braço treinado aumentou de 2,4 para 6,6%, $p < 0,001$;

sem alteração observada no braço não treinado).⁴⁶ Portanto, pode-se supor que uma maior massa muscular submetida ao treinamento seja necessária para alcançar benefícios globais da função endotelial nessa população. É importante ressaltar que a maioria dos artigos incluídos realizava a técnica DFM de Corretti et al.,⁴⁷ mesmo os publicados após 2011, período em que a técnica já havia sido atualizada. Isso nos permite questionar como a técnica atual, mais precisa, poderia alterar os resultados vasculares encontrados, otimizando-os.

Beck et al.,³⁴ examinaram os efeitos do treinamento resistido em indivíduos pré-hipertensos e descobriram que o treinamento de uma hora, 3 vezes por semana durante 2 meses, consistindo de 2x8 a 12 repetições máximas (intensidade moderada), aumentou a vasodilatação dependente do endotélio dos vasos do braço e reduziu os níveis de ET-1. Esse mesmo protocolo foi repetido para avaliação da função vascular em membros superiores e inferiores por pletismografia de oclusão venosa.³⁵ Foi reportada uma melhora na vasodilatação dos vasos do antebraço e das pernas, bem como maior equilíbrio oxidante-antioxidante ao final de dois meses de treinamento. O aumento da vasodilatação endotélio-dependente pode ser explicado pela oclusão mecânica dos vasos durante o exercício, que causa períodos contínuos de isquemia e reperfusão nos membros treinados, aumenta o o estresse de cisalhamento e leva a alterações adaptativas endoteliais locais que aumentam cronicamente a capacidade vasodilatadora.³³ Outra explicação possível é o aumento do fluxo sanguíneo para os músculos treinados. Essa redistribuição do fluxo sanguíneo durante o exercício aumenta o fluxo sanguíneo sistólico anterógrado e diastólico retrógrado, que pode induzir aumento do estresse de cisalhamento nos vasos dos membros destreinados.²⁹

Ao contrário do exercício resistido, o exercício aeróbico aumenta continuamente o fluxo sanguíneo, o que pode levar a um aumento no estresse de cisalhamento⁴⁸ e maiores adaptações vasculares induzidas pelo exercício quando comparado a outras modalidades. No entanto, melhorias na função endotelial em membros não treinados parecem ser semelhantes em indivíduos jovens saudáveis e indivíduos com diabetes tipo 1 após uma sessão de exercícios aeróbicos e resistido com duração, intensidade e grupos musculares treinados semelhantes.²⁵ Esse achado levanta a possibilidade de que essas variáveis possam ter impactado os resultados e possam explicar inconsistências entre os estudos.

Não encontramos estudos envolvendo treinamento isométrico ou dinâmico que medissem MPE e CPE em pré-hipertensos e hipertensos. Requer mais investigação.

Nosso estudo apresenta algumas limitações que precisam ser consideradas. Diferentes estratégias de treinamento aeróbico (caminhada rápida, ciclismo e esteira), idades dos participantes e tempos de intervenção avaliados nos RCTs dificultam a inferência do efeito de cada fator na função

endotelial. Dado o corpo limitado de evidências para o treinamento resistido, mais investigações são necessárias para que possamos delinear os efeitos da melhora na função endotelial em indivíduos com pressão arterial alterada, uma vez que até agora são especulativos.

Conclusão

Nos estudos incluídos em nossa revisão sistemática, o treinamento aeróbico de intensidade moderada por 30–40 minutos/sessão e pelo menos 3 vezes por semana é eficaz para melhorar a função endotelial em indivíduos hipertensos. Em pré-hipertensos, o treinamento aeróbico intervalado de intensidade vigorosa, 45 minutos/sessão e 3 vezes por semana parece ser uma alternativa para trazer benefícios à saúde vascular. Em perspectiva, o treinamento resistido, seja isométrico ou dinâmico, pode ser utilizado como estratégia secundária para melhorar a função endotelial de indivíduos com medidas alteradas da pressão arterial. Com relação aos dados de CPE e MPE, nenhum estudo envolvendo treinamento de força isométrico ou dinâmico mediu MPE e CPE em pré-hipertensos e hipertensos.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Waclawovsky G, Schaun MI, Lehnen AM; Obtenção de dados: Waclawovsky G, Pedralli ML, Eibel B, Schaun MI; Análise e interpretação dos dados: Waclawovsky G, Pedralli ML, Eibel B, Schaun MI, Lehnen AM.

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 tese de Doutorado de Gustavo Waclawovsky pelo Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul / Fundação Universitária de Cardiologia.

Aprovação ética e consentimento informado

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

Referências

- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Collaboration PS. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002; 360(9349): 1903-13.
- Furchgott RF, Vanhoutte PM. Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *FASEB J*. 1989; 3(9): 2007-18.
- Amabile N, Cheng S, Renard JM, Larson MC, Ghorbani A, McCabe E et al. Association of circulating endothelial microparticles with cardiometabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Eur Heart J*. 2014; 35(42): 2972-9.
- Schmidt-Lucke C, Fichtlscherer S, Aicher A, Tschöpe C, Schultheiss HP, Zeiher AM et al. Quantification of circulating endothelial progenitor cells using the modified ISHAGE protocol. *PLoS One*. 2010; 5(11): e13790.
- Skrzypkowska M, Myśliwska J, Słomiński B, Siebert J, Gutknecht P, Ryba-Stanisławowska M. Quantitative and functional characteristics of endothelial progenitor cells in newly diagnosed hypertensive patients. *J Hum Hypertens*. 2014.
- Shimbo D, Muntner P, Mann D, Viera AJ, Homma S, Polak JF et al. Endothelial dysfunction and the risk of hypertension: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Hypertension*. 2010; 55(5): 1210-6.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013; 34(28): 2159-219.
- James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014; 311(5): 507-20.
- Martinez DG, Nicolau JC, Lage RL, Toschi-Dias E, de Matos LD, Alves MJ et al. Effects of long-term exercise training on autonomic control in myocardial infarction patients. *Hypertension*. 2011; 58(6): 1049-56.
- Hansen AH, Nyberg M, Bangsbo J, Saltin B, Hellsten Y. Exercise training alters the balance between vasoactive compounds in skeletal muscle of individuals with essential hypertension. *Hypertension*. 2011; 58(5): 943-9.
- Nyberg M, Mortensen SP, Hellsten Y. Physical activity opposes the age-related increase in skeletal muscle and plasma endothelin-1 levels and normalizes plasma endothelin-1 levels in individuals with essential hypertension. *Acta Physiol (Oxf)*. 2013; 207(3): 524-35.
- DeSouza CA, Shapiro LF, Clevenger CM, Dineno FA, Monahan KD, Tanaka H et al. Regular aerobic exercise prevents and restores age-related declines in endothelium-dependent vasodilation in healthy men. *Circulation*. 2000; 102(12): 1351-7.
- Higashi Y, Yoshizumi M. Exercise and endothelial function: role of endothelium-derived nitric oxide and oxidative stress in healthy subjects and hypertensive patients. *Pharmacol Ther*. 2004; 102(1): 87-96.
- Ashor AW, Lara J, Siervo M, Celis-Morales C, Oggioni C, Jakovljevic DG et al. Exercise modalities and endothelial function: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Sports Med*. 2015; 45(2): 279-96.
- Palmefors H, Dutta Roy S, Rundqvist B, Börjesson M. The effect of physical activity or exercise on key biomarkers in atherosclerosis—a systematic review. *Atherosclerosis*. 2014; 235(1): 150-61.
- Volaklis KA, Tokmakidis SP, Halle M. Acute and chronic effects of exercise on circulating endothelial progenitor cells in healthy and diseased patients. *Clin Res Cardiol*. 2013; 102(4): 249-57.
- Pedralli ML, Eibel B, Waclawovsky G, Schaun MI, Nisa-Castro-Neto W, Umpierre D et al. Effects of exercise training on endothelial function in individuals with hypertension: a systematic review with meta-analysis. *J Am Soc Hypertens*. 2018; 12(12): e65-e75.
- Green DJ, Jones H, Thijssen D, Cable NT, Atkinson C. Flow-mediated dilation and cardiovascular event prediction: does nitric oxide matter? *Hypertension*. 2011; 57(3): 363-9.
- Gilligan DM, Panza JA, Kilcoyne CM, Waclawiw MA, Casino PR, Quyyumi AA. Contribution of endothelium-derived nitric oxide to exercise-induced vasodilation. *Circulation*. 1994; 90(6): 2853-8.
- Dyke CK, Proctor DN, Dietz NM, Joyner MJ. Role of nitric oxide in exercise hyperaemia during prolonged rhythmic handgripping in humans. *J Physiol*. 1995; 488 (Pt 1): 259-65.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009; 6(7): e1000097.
- Robinson KA, Dickersin K. Development of a highly sensitive search strategy for the retrieval of reports of controlled trials using PubMed. *Int J Epidemiol*. 2002; 31(1): 150-3.
- Maher CG, Sherrington C, Herbert RD, Moseley AM, Elkins M. Reliability of the PEDro scale for rating quality of randomized controlled trials. *Phys Ther*. 2003; 83(8): 713-21.
- Bystrom S, Jensen B, Jensen-Ustad M, Lindblad LE, Kilbom A. Ultrasound-Doppler technique for monitoring blood flow in the brachial artery compared with occlusion plethysmography of the forearm. *Scand J Clin Lab Invest*. 1998; 58(7): 569-76.
- Waclawovsky G, Umpierre D, Figueira FR, de Lima ES, Alegratti AP, Schneider L et al. Exercise on Progenitor Cells in Healthy Subjects and Patients with Type 1 Diabetes. *Med Sci Sports Exerc*. 2016; 48(2): 190-9.
- Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2011; 43(7): 1334-59.
- Westhoff TH, Schmidt S, Gross V, Joppke M, Zidek W, van der Giet M et al. The cardiovascular effects of upper-limb aerobic exercise in hypertensive patients. *J Hypertens*. 2008; 26(7): 1336-42.
- Molmen-Hansen HE, Stolen T, Tjonna AE, Aamot IL, Ekeberg IS, Tyldum GA et al. Aerobic interval training reduces blood pressure and improves myocardial function in hypertensive patients. *Eur J Prev Cardiol*. 2012; 19(2): 151-60.
- Tinken TM, Thijssen DH, Hopkins N, Black MA, Dawson EA, Minson CT et al. Impact of shear rate modulation on vascular function in humans. *Hypertension*. 2009; 54(2): 278-85.
- Zaros PR, Pires CE, Bacci M, Moraes C, Zanesco A. Effect of 6-months of physical exercise on the nitrate/nitrite levels in hypertensive postmenopausal women. *BMC Womens Health*. 2009; 9: 17.
- Vongpatanasin W, Wang Z, Arbique D, Arbique G, Adams-Huet B, Mitchell JH et al. Functional sympatholysis is impaired in hypertensive humans. *J Physiol*. 2011; 589(Pt 5): 1209-20.
- Thomas GD. Functional sympatholysis in hypertension. *Auton Neurosci*. 2015; 188: 64-8.
- Tinken TM, Thijssen DH, Hopkins N, Dawson EA, Cable NT, Green DJ. Shear stress mediates endothelial adaptations to exercise training in humans. *Hypertension*. 2010; 55(2): 312-8.
- Beck DT, Casey DP, Martin JS, Emerson BD, Braith RW. Exercise training improves endothelial function in young prehypertensives. *Exp Biol Med* (Maywood). 2013; 238(4): 433-41.
- Beck DT, Martin JS, Casey DP, Braith RW. Exercise training improves endothelial function in resistance arteries of young prehypertensives. *J Hum Hypertens*. 2014; 28(5): 303-9.

36. Westhoff TH, Franke N, Schmidt S, Vallbracht-Israng K, Meissner R, Yildirim H, et al. Too old to benefit from sports? The cardiovascular effects of exercise training in elderly subjects treated for isolated systolic hypertension. *Kidney Blood Press Res*. 2007; 30(4): 240-7.
37. Westhoff TH, Franke N, Schmidt S, Vallbracht-Israng K, Zidek W, Dimeo F et al. Beta-blockers do not impair the cardiovascular benefits of endurance training in hypertensives. *J Hum Hypertens*. 2007; 21(6): 486-93.
38. Swift DL, Earnest CP, Blair SN, Church TS. The effect of different doses of aerobic exercise training on endothelial function in postmenopausal women with elevated blood pressure: results from the DREW study. *Br J Sports Med*. 2012; 46(10): 753-8.
39. Higashi Y, Sasaki S, Kurisu S, Yoshimizu A, Sasaki N, Matsuura H et al. Regular aerobic exercise augments endothelium-dependent vascular relaxation in normotensive as well as hypertensive subjects: role of endothelium-derived nitric oxide. *Circulation*. 1999; 100(11): 1194-202.
40. Higashi Y, Sasaki S, Sasaki N, Nakagawa K, Ueda T, Yoshimizu A et al. Daily aerobic exercise improves reactive hyperemia in patients with essential hypertension. *Hypertension*. 1999; 33(1 Pt 2): 591-7.
41. Berezin A, Zulli A, Kerrigan S, Petrovic D, Kruzliak P. Predictive role of circulating endothelial-derived microparticles in cardiovascular diseases. *Clin Biochem*. 2015; 48(9): 562-8.
42. Tang EH, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: a strategic target in the treatment of hypertension? *Pflugers Arch*. 2010; 459(6): 995-1004.
43. Fearheller DL, Diaz KM, Kashem MA, Thakkar SR, Veerabhadrapa P, Sturgeon KM et al. Effects of moderate aerobic exercise training on vascular health and blood pressure in African Americans. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014; 16(7): 504-10.
44. Werner N, Kosiol S, Schiegl T, Ahlers P, Walenta K, Link A et al. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*. 2005; 353(10): 999-1007.
45. Ribeiro F, Ribeiro IP, Alves AJ, do Céu Monteiro M, Oliveira NL, Oliveira J et al. Effects of exercise training on endothelial progenitor cells in cardiovascular disease: a systematic review. *Am J Phys Med Rehabil*. 2013; 92(11): 1020-30.
46. McGowan CL, Visocchi A, Faulkner M, Verduyn R, Rakobowchuk M, Levy AS et al. Isometric handgrip training improves local flow-mediated dilation in medicated hypertensives. *Eur J Appl Physiol*. 2006; 98(4): 355-62.
47. 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.
48. Thijssen DH, Dawson EA, Black MA, Hopman MT, Cable NT, Green DJ. Brachial artery blood flow responses to different modalities of lower limb exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2009; 41(5): 1072-9.

*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

Treinamento Físico e Função Endotelial em Hipertensos: Efeitos dos Treinamentos Aeróbico e Resistido

Exercise Training and Endothelial Function in Hypertension: Effects of Aerobic and Resistance Training

Gustavo F. Oliveira,^{1,3} Thais C. Marin,^{1,3} Cláudia L. M. Forjaz,²  Leandro C. Brito^{1,2,3} 

Escola de Artes, Ciências e Humanidades da Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, SP - Brasil

Laboratório de Hemodinâmica da Atividade Motora, Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo,² São Paulo, SP - Brasil

Grupo de Pesquisa em Cronobiologia Aplicada & Fisiologia do Exercício, Universidade de São Paulo,³ São Paulo, SP - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Efeitos de Diferentes Tipos de Treinamento Físico na Função Endotelial em Pré-Hipertensos e Hipertensos: Uma Revisão Sistemática

A hipertensão é um dos fatores de risco mais importantes para eventos cardiovasculares, e está fortemente relacionada à disfunção endotelial.¹ A função endotelial avaliada pela técnica de dilatação mediada por fluxo (DMF) é 3,2% menor em hipertensos do que em normotensos.² O balanço negativo entre dano e regeneração de células endoteliais, indicado por um elevado número de micropartículas endoteliais (MPE) circulantes e níveis reduzidos de células progenitoras endoteliais (CPE), é preditor de eventos cardiovasculares em hipertensos.³ Assim, terapias capazes de influenciar positivamente a função endotelial são importantes para melhorar o prognóstico na hipertensão.

A prática regular de exercícios é recomendada não apenas pelo benefício de reduzir a pressão arterial, mas também para reduzir a morbidade e mortalidade cardiovascular em hipertensos.⁴ Importantes adaptações vasculares induzidas por exercício, principalmente resultando em aumento da vasodilatação dependente do endotélio, podem explicar parcialmente esses benefícios do exercício. Uma meta-análise prévia mostrou efeitos positivos do exercício aeróbico na função endotelial de hipertensos.⁵ No entanto, a variação dos resultados sugere que diferentes protocolos de exercício (tipos e intensidade) e características dos participantes podem influenciar a resposta da função endotelial ao treinamento físico. Além disso, é necessário saber os mecanismos subjacentes para a melhora endotelial.

Diante disso, Waclawovsky et al.,⁶ ajudaram a esclarecer alguns desses pontos. Os autores pesquisaram a literatura em busca de ensaios clínicos randomizados (ECR) que investigassem os efeitos de diferentes protocolos de treinamento físico na função endotelial, MPE e CPE em pré-hipertensos e hipertensos. Foram pesquisadas diferentes bases de dados (e.g.: MEDLINE, Cochrane, LILACS, EMBASE

e SciELO), e aplicou-se a estratégia PICOS para conseguir 10 estudos elegíveis.

Em relação ao exercício aeróbico, 9 estudos envolveram grupos de treinamento aeróbico permitindo especulações de dose-resposta em relação à melhora vascular. Assim, os autores sugeriram que o treinamento de intensidade moderada realizado 3 vezes/semana por 30–40 min pode ser melhor para melhorar a função endotelial em hipertensos, enquanto o treinamento intervalado vigoroso pode ser uma alternativa em pré-hipertensos. Na verdade, um estudo anterior detectou que cada aumento absoluto (2-MET) ou relativo (10%) na intensidade do treinamento aeróbico resulta em uma melhora de quase 1% na função endotelial sem influência do volume de treinamento.⁷ A teoria subjacente aos maiores benefícios propiciados pela maior intensidade se baseia na maior taxa de cisalhamento produzida por um fluxo sanguíneo mais rápido levando a níveis mais elevados de óxido nítrico. Digno de nota, um estudo de Waclawovsky et al.,⁶ avaliou hipertensos sem síndrome metabólica ou doença cardiovascular, demonstrando benefício específico do treinamento aeróbico para hipertensão, independente de comorbidades. Estudos anteriores envolvendo diferentes populações (por exemplo: saudáveis, hipertensos, diabéticos, pacientes cardíacos, etc.) sugerem que as características antropométricas e de saúde podem influenciar as melhorias da função endotelial induzidas pelo treinamento aeróbico. De fato, análises de subgrupo em uma meta-análise anterior demonstraram que indivíduos não obesos apresentam maior melhora da função endotelial com treinamento aeróbico do que obesos. Além disso, indivíduos com menores valores basais de DMF apresentam mais melhorias após o treinamento do que aqueles que apresentam valores basais mais elevados.⁷

Em relação ao exercício resistido, Waclawovsky et al.,⁶ encontraram apenas dois estudos que incluíram grupos de exercícios resistidos dinâmicos e ambos apresentaram resultados de função endotelial positivos. No entanto, um estudo publicado após a busca dos autores (2020) não encontrou nenhuma alteração na função endotelial com esse tipo de treino em comparação com o grupo controle.⁸ Além disso, a revisão de Waclawovsky et al.,⁶ encontrou o único estudo com exercício isométrico resistido, que aumentou a DMF, mas apenas em braços treinados,⁹ sugerindo um efeito local desse tipo de exercício. Portanto, com base no pequeno número de estudos, qualquer conclusão sobre os efeitos do exercício resistido na função endotelial na hipertensão ou seus fatores de influência

Palavras-chave

Exercício Físico; Treino Aeróbico; Resistência Física; Hipertensão; Endotélio Vascular.

Correspondência: Leandro C. Brito •

Universidade de São Paulo - Escola de Educação Física e Esporte - Av. Prof. Mello Moraes, 65. CEP 05508-030, Cidade Universitária, São Paulo, SP - Brasil
E-mail: leandrobrito@usp.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210111>

é arriscada. No entanto, uma revisão com populações mais abrangentes, incluindo hipertensos, revelou um efeito positivo do exercício dinâmico de resistência na função endotelial.⁷

Em relação aos mecanismos de melhora da função endotelial induzida pelo exercício, espera-se o aumento da biodisponibilidade do óxido nítrico por meio da redução de sua degradação por radicais livres.¹⁰ Além disso, o equilíbrio entre o dano e a regeneração das células endoteliais surgiu como uma ferramenta promissora. Relatou-se a redução das MPE e um aumento das CPE (isto é, biomarcador de reparo) após o exercício físico em amostras heterogêneas.^{11,12} No entanto, Waclawovsky et al.,⁶ não conseguiram encontrar nenhum ECR que investigasse os efeitos de qualquer tipo de exercício físico sobre esses biomarcadores em hipertensos. Isso revelou uma importante lacuna na literatura e a necessidade de estudos futuros.

Em resumo, os achados relatados por Waclawovsky et al.,⁶ contribuem para a literatura ao confirmar o efeito positivo do treinamento aeróbico na melhora da função endotelial em hipertensos. Também sugere que a intensidade do exercício aeróbico pode influenciar essa melhora, o que deve ser reforçado com mais estudos. No entanto, o falta de estudos com exercício resistido dinâmico e isométrico em hipertensos expôs a necessidade de mais ECRs para permitir conclusões robustas sobre seu benefício na função endotelial. Finalmente, a literatura sugere que o equilíbrio entre dano e regeneração do tecido endotelial parece ser uma chave promissora para entender os benefícios do exercício na função endotelial. Waclawovsky et al.,⁶ mostrou claramente a necessidade de estudos que investiguem os efeitos do exercício sobre os mecanismos da função endotelial.

Referências

1. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Prospective Studies C. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002; 360(9349):1903-13.
2. Gokce N, Holbrook M, Duffy SJ, Demissie S, Cupples LA, Biegelsen E, et al. Effects of race and hypertension on flow-mediated and nitroglycerin-mediated dilation of the brachial artery. *Hypertension*. 2001; 38(6):1349-54.
3. Shimbo D, Muntner P, Mann D, Viera AJ, Homma S, Polak JF, et al. Endothelial dysfunction and the risk of hypertension: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Hypertension*. 2010; 55(5):1210-6.
4. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Gomes MAM, Brandão AA, Feitosa ADM, et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(3):616-58.
5. Pedralli ML, Eibel B, Waclawovsky G, Schaun MI, Nisa-Castro-Neto W, Umpierre D, et al. Effects of exercise training on endothelial function in individuals with hypertension: a systematic review with meta-analysis. *J Am Soc Hypertens*. 2018; 12(12):e65-e75.
6. Waclawovsky G, Pedralli M. L, Eibel B, Schaun M. I, Lehnen AM. Effects of different types of exercise training on endothelial function in prehypertensive and hypertensive individuals: a systematic review. *Arq Bras Cardiol*. 2021; 116(5):938-947.
7. Ashor AW, Lara J, Siervo M, Celis-Morales C, Oggioni C, Jakovljevic DG, et al. Exercise modalities and endothelial function: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Sports Med*. 2015; 45(2):279-96.
8. Boeno FP, Ramis TR, Munhoz SV, Farinha JB, Moritz CEJ, Leal-Menezes R, et al. Effect of aerobic and resistance exercise training on inflammation, endothelial function and ambulatory blood pressure in middle-aged hypertensive patients. *J Hypertens*. 2020; 38(12):2501-9.
9. McGowan CL, Visocchi A, Faulkner M, Verduyn R, Rakobowchuk M, Levy AS, et al. Isometric handgrip training improves local flow-mediated dilation in medicated hypertensives. *Eur J Appl Physiol*. 2006; 98(4):355-62.
10. Brianezi L, Omelas E, Gehrke FS, Fonseca FLA, Alves B, Sousa LVA, et al. Effects of Physical Training on the Myocardium of Oxarctomized LDLr Knockout Mice: MMP2/9, Collagen I/III, Inflammation and Oxidative Stress. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 114(1):100-5.
11. Bittencourt CRO, Izar MCO, Franca CN, Schwerz VL, Povoas R, Fonseca FAH. Effects of Chronic Exercise on Endothelial Progenitor Cells and Microparticles in Professional Runners. *Arq Bras Cardiol*. 2017; 108(3):212-6.
12. Cavalcante SL, Lopes S, Bohn L, Caverio-Redondo I, Alvarez-Bueno C, Viamonte S, et al. Effects of exercise on endothelial progenitor cells in patients with cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rev Port Cardiol*. 2019; 38(11):817-27.



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

Pressão Arterial de Crianças: Associação a Indicadores Antropométricos, Composição Corporal, Aptidão Cardiorrespiratória e Atividade Física

Blood Pressure in Children: Association with Anthropometric Indicators, Body Composition, Cardiorespiratory Fitness and Physical Activity

Gisele Pinheiro,¹  Júlio Mello,^{1,2}  Adroaldo Gaya,¹  Anelise Reis Gaya¹ 

Universidade Federal do Rio Grande do Sul,¹ Porto Alegre, RS – Brasil

Faculdade SOGIPA de Educação Física,² Porto Alegre, RS – Brasil

Resumo

Fundamento: Evidências apontam variáveis antropométricas e de condicionamento físico como fatores associados à pressão arterial infantil. Analisá-los em apenas um contexto é um meio relevante de identificar o peso que cada um deles pode apresentar no desenvolvimento da hipertensão arterial.

Objetivo: Identificar as possíveis associações de medidas antropométricas, da composição corporal, da atividade física moderada-vigorosa (AFMV) e da aptidão cardiorrespiratória (ApC) com a pressão arterial em crianças.

Métodos: Estudo correlacional com abordagem quantitativa. Duzentos e quinze (215) estudantes com idades de 6 a 12 anos de uma escola pública de Porto Alegre, selecionados por critério de conveniência. A pressão arterial foi aferida através de um esfigmomanômetro digital. Para o tratamento dos dados, os valores de pressão arterial sistólica e diastólica foram padronizados (escore Z) e somados. As variáveis testadas como preditoras foram: APMV; Percentual de gordura (%G); Índice de massa corporal (IMC); Razão cintura/estatura (RCE); Maturação somática; ApC. Após a verificação dos parâmetros de normalidade, as associações brutas e ajustadas (para sexo, idade e maturação somática) foram testadas através de equações de regressão linear. Para as análises, foi considerado $p < 0,05$.

Resultados: Três diferentes modelos indicaram os melhores conjuntos de fatores associados à pressão arterial padronizada: O Modelo 1 ($R^2 = 0,21$) se constituiu das variáveis RCE ($\beta = 9,702$) e APMV ($\beta = -0,021$); O Modelo 2 ($R^2 = 0,19$) foi composto pelas variáveis IMC ($\beta = 0,156$) e APMV ($\beta = -0,021$); O Modelo 3 ($R^2 = 0,18$) incluiu as variáveis %G ($\beta = 0,063$) e ApC ($\beta = -0,004$).

Conclusões: A pressão arterial de crianças é predita pelas variáveis corporais %G, IMC e RCE. Além disso, está associada negativamente à APMV e a ApC. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(5):950-956)

Palavras-chave: Criança; Pressão Arterial; Antropometria; Exercício; Composição Corporal; Aptidão Física; Atividade Motora.

Abstract

Background: Evidence points to anthropometric and fitness variables as associated factors with children's blood pressure. Analysing these factors in a single context is a relevant possibility of identifying the weight that each factor can present for the development of arterial hypertension.

Objective: Identify the possible associations between anthropometric measurements, body composition, moderate-vigorous physical activity (MVPA) and cardiorespiratory fitness (CRF) with blood pressure in children.

Methods: Correlational study with a quantitative approach. Sample: 215 schoolchildren aged 6-12 years selected by convenience criteria of a public school in Porto Alegre, Brazil. Blood pressure was measured with a digital sphygmomanometer. For data treatment, the values of systolic and diastolic blood pressure were standardized (Z score) and added. The variables tested as predictors were: MVPA; body fat percentage (BF%); Body Mass Index (BMI); waist-height ratio (WHR); maturity-offset and CRF. After checking the normality parameters, the crude and adjusted associations (for sex, age and maturity-offset) were tested with linear regression equations. For the analyses, $p < 0.05$ was considered.

Correspondência: Gisele Pinheiro •

Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Rua Felizardo, 750. CEP 90040-060, Jardim Botânico, Porto Alegre, RS – Brasil

E-mail: giselepinheiros@hotmail.com

Artigo recebido em 05/08/2019, revisado em 05/03/2020, aceito em 06/05/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190520>

Results: Three different models indicated the best sets of factors associated with standardized blood pressure. Model 1 ($R^2 = 0.21$) consisted of the variables WHTR ($\beta = 9.702$) and MVPA ($\beta = -0.021$). Model 2 ($R^2 = 0.19$) was composed of the variables BMI ($\beta = 0.156$) and MVPA ($\beta = -0.021$). Model 3 ($R^2 = 0.18$) included the variables BF% ($\beta = 0.063$) and CRF ($\beta = -0.004$).

Conclusion: Blood pressure in children is predicted by the body variables BF%, BMI and WHTR, in addition, it is negatively associated with MVPA and CRF. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(5):950-956)

Keywords: Child; Blood Pressure; Anthropometry; Exercise; Body Composition; Physical Fitness; Motor Activity.

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

Introdução

A pressão arterial é um importante indicador da saúde cardiovascular e metabólica. Crianças com níveis elevados de pressão arterial têm alta probabilidade de se tornarem adultos hipertensos. Portanto, o diagnóstico e tratamento precoce podem evitar eventos cardiovasculares adversos a longo prazo.¹ Apesar de a hipertensão arterial ser mais frequente na vida adulta, evidências epidemiológicas sugerem que a sua gênese possa estar localizada na infância.² Todavia, cabe ressaltar que pesquisas recentes demonstram índices consideráveis da prevalência de elevados valores de pressão arterial.³

Para compreendermos a hipertensão na infância e adolescência, é de suma importância considerarmos variáveis como: idade, estatura, sexo, sobrepeso/obesidade, níveis de atividade física e níveis de aptidão física.⁴⁻⁶ O estudo de Freedman et al.,⁷ sugeriu que crianças com sobrepeso ou obesidade a mais chances de apresentarem níveis de pressão arterial elevados. Pesquisas mostram uma associação negativa entre o nível de atividade física e a pressão arterial,³ assim como outros estudos^{8,9} têm demonstrado que crianças e adolescentes com baixos níveis de aptidão cardiorrespiratória acrescido a um excesso de peso possuem mais chances de apresentar fatores de risco para doenças cardiovasculares.

Evidências sobre todos os fatores avaliados em um mesmo estudo agregam informações relevantes sobre a magnitude da influência que cada indivíduo pode apresentar para o desenvolvimento da hipertensão arterial. Desse modo, o presente estudo tem como objetivo verificar as possíveis associações do conjunto de medidas antropométricas, de composição corporal, de atividade física moderada-vigorosa e de aptidão cardiorrespiratória com a variabilidade da pressão arterial em crianças.

Métodos

Caracterização do Estudo

Trata-se de um estudo de corte transversal com método correlacional e abordagem quantitativa.¹⁰

Sujeitos da Pesquisa

A população-alvo¹¹ são estudantes de primeiro a quinto ano do ensino fundamental, com idade entre 6 a 12 anos e matriculados em escolas públicas. A população disponível¹¹ foi composta por aproximadamente 400 crianças estudantes do 1º ao 5º ano do ensino fundamental de uma escola pública estadual de Porto Alegre. A população disponível

foi selecionada por conveniência, justificada pelo fato desta escola atender a disciplina de estágio supervisionado do curso de Educação Física na mesma universidade frequentada pelos pesquisadores e, como tal, permitir pleno acesso dos mesmos à comunidade escolar.

Para compor a amostra foram convidadas todas as crianças matriculadas nos anos iniciais do ensino fundamental. Foram avaliadas 215 crianças de 6 a 12 anos de idade. Após a coleta de dados, para identificar a dimensão amostral que mais equilibra a probabilidade entre os erros de tipo I e II, respectivamente, e para justificar a testagem estatística em uma amostra não aleatória, foi utilizado o programa G-Power, versão 3.1.

Foi feito o cálculo para testes da família F, mais especificamente o de regressão linear múltipla. O α utilizado foi 0,05, o tamanho de efeito de foi 0,15 (médio), o poder do teste foi de 0,95 e o número de preditores foi 8 (oito) (considerando o modelo com o maior número de variáveis possível neste estudo: razão cintura-estatura (RCE), índice de massa corporal (IMC), percentual de gordura (%G), atividade física moderada-vigorosa, aptidão cardiorrespiratória, sexo, idade e maturação somática). A partir destes critérios foi estipulada uma dimensão amostral mínima de 160 sujeitos.

A coleta de dados foi realizada no período entre março e abril de 2017. A escola foi convidada a participar do estudo e consentiu através de uma Carta de Anuência. Em seguida, foi convocada e realizada uma reunião com os pais para detalhar o estudo. Por fim, estes receberam e assinaram um Termo de Consentimento do Livre e Esclarecido. Os alunos, por sua vez, assinaram um Termo de Assentimento. Ambos os termos explicavam o estudo. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Humanos da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) sob o parecer nº 2.571.198.

Procedimento de Coleta de Dados

As variáveis antropométricas (estatura, massa e perímetro da cintura) foram avaliadas seguindo as recomendações do Manual de Medidas e Testes do Proesp-Br.¹² A massa corporal foi avaliada com os escolares descalços, através de uma balança digital portátil (*Tech Line*) e cuja precisão era de 100 g. Os valores foram aferidos em Kg, com o uso de uma casa decimal.

Para a medição da estatura foi utilizada uma fita métrica com precisão de 2 mm, presa verticalmente à parede a 1 m do solo e estendida de baixo para cima. Os resultados foram aferidos em cm, com o uso de uma casa decimal e o auxílio de um esquadro para a leitura. A medida de perímetro da cintura foi aferida através de uma fita métrica flexível posicionada

no ponto médio entre a borda inferior da última costela e a crista ilíaca, geralmente próxima da cicatriz umbilical. As demais variáveis antropométricas seguiram as recomendações de Mirwald et al.¹³ A altura do indivíduo quando sentado foi aferida com um banco padrão para todas as crianças e uma fita métrica com precisão de 2 mm fixada à parede. O ponto-zero da fita métrica foi fixado no acento do banco.

Para o cálculo do IMC foram utilizadas as variáveis estatura e massa corporal, para o cálculo da RCE foram utilizadas as variáveis estatura e perímetro da cintura.¹² Para o cálculo da maturação somática foram utilizadas as variáveis sexo, estatura, massa corporal, estatura sentada, comprimento da perna (diferença entre estatura total e estatura sentado) e idade.¹³

A aferição da pressão arterial foi realizada durante o período de aulas da escola, através do uso de um esfigmomanômetro digital com braçadeiras adequadas da marca Omron. Todas as verificações de medidas foram feitas entre o primeiro e o segundo período escolar matutino (entre oito e nove horas), período em que nem todas as crianças estavam em jejum. Foi solicitado aos alunos que se mantivessem sentados por cinco minutos para que se pudesse obter um valor mais próximo do repouso. Foram feitas três aferições no braço direito e, em seguida, computado o valor médio. Os valores de pressão arterial sistólica e diastólica foram padronizados (através do uso de escore Z). O escore Z da pressão arterial sistólica foi somado ao escore Z da pressão arterial diastólica, o que resultou em uma nova variável da pressão arterial padronizada.

Para mensurar o percentual de gordura, foi utilizado o exame de imagem por absorciometria de duplo feixe de raios X (DXA) da marca GE Healthcare, modelo Lunar Prodigy e realizado por um pesquisador treinado. As crianças foram instruídas a vestirem roupas sem zíperes, fechos e fivelas, a removerem qualquer peça de metal, a se posicionarem deitadas em decúbito dorsal e permanecerem paradas até o braço do aparelho passar sobre o corpo no trajeto entre cabeça e os pés. Os valores, em percentuais, foram calculados automaticamente pelo software do equipamento.

Para mensurar a atividade física foi utilizado um acelerômetro Actigraph (wActiSleep-BT Monitor), que foi posicionado na cintura dos escolares através de um cinto elástico na linha axilar média do lado direito. As crianças foram incentivadas a usá-lo durante sete dias consecutivos. Para fins de análise, foram considerados cinco dias (inclusive um dia do final de semana) e pelo menos 10 horas por dia de tempo de uso. O equipamento foi mantido durante todo o dia e retirado apenas para o banho ou quaisquer outras atividades aquáticas. Após o último dia de uso do acelerômetro, o aparelho foi retirado pela equipe avaliadora. Posteriormente, através do software Actilife (ActiGraph®, version 5.6, EUA) foi verificado se os dados estavam completos.

Os dados foram coletados em uma taxa de amostragem de 30 Hz, baixados em períodos de um segundo e agregados em períodos de 15 segundos. Na apuração de counts para os pontos de corte em acelerômetros, foi utilizada a proposta de Evenson et al.¹⁴ para períodos de 15 segundos: ≤ 25 counts/15 segundos para o tempo sedentário; ≥ 574 counts/15 segundos para atividade física moderada e ≥ 1.003 counts/15 segundos para atividade física vigorosa.

Para medir a aptidão cardiorrespiratória foi feito o teste de corrida/caminhada de seis minutos, conforme as recomendações do Manual de Medidas e Testes do Proesp-Br.¹² Para a sua realização, foi utilizada uma quadra com perímetro de 56 metros, demarcada com cones e sinalizadas com giz a cada dois metros para aferir a distância percorrida por cada criança ao final do teste. Foi utilizado também um cronômetro e um apito para iniciar e finalizar a atividade. As crianças foram instruídas a percorrer (correr ou caminhar) o maior número de voltas, ou seja, a maior distância possível. Durante o teste, foi avisada a passagem do tempo aos dois, quatro e cinco minutos, respectivamente, (“Atenção: falta um minuto!”) e ao final da atividade (com o som do apito). As crianças deveriam parar no lugar em que estavam no momento do apito e permanecer neste ponto até que o avaliador anotasse a distância percorrida.

Procedimentos Estatísticos

Inicialmente, todas as variáveis foram submetidas ao Teste de Normalidade de Kolmogorov-Smirnov e demonstraram distribuição normal. Para a análise descritiva, foram utilizados valores médios e desvios padrão, mínimo e máximo para as variáveis contínuas, além de valores de frequência absoluta e relativa para as variáveis categóricas. A diferença entre os sexos foi testada em todas as variáveis com o Teste *t* de Student para amostras independentes. De início, as associações foram testadas com o Teste de Correlação de Pearson. A multicolineariedade foi testada previamente e foi identificada uma alta relação entre a atividade física de moderada-vigorosa e a aptidão cardiorrespiratória. Estes procedimentos foram realizados para atender os pressupostos da regressão linear múltipla. A análise seguinte se propôs a estimar a variância da pressão arterial padronizada a partir das demais variáveis estudadas.

Foram testados diferentes modelos de regressão linear múltipla a partir do método Stepwise. Aqueles que apresentaram maiores valores de R^2 ajustado foram considerados, desde que mantivessem a lógica teórica. Todas as associações foram ajustadas quanto ao sexo, a idade e a maturação somática, no intuito de retirar o efeito de possíveis confundidores. Para as análises, foi considerado *a priori* um α de 0,05 e foram realizadas com o software SPSS para Windows, versão 20.0.

Resultados

A amostra revelou que, no total, 53,5% são meninos e 46,5% são meninas. Na Tabela 1, são apresentadas as características dos sujeitos da pesquisa, relacionadas com as variáveis estudadas. Apenas as variáveis “percentual de gordura”, “atividade física moderada-vigorosa” e “aptidão cardiorrespiratória” apresentaram diferenças entre os sexos ($p < 0,05$). Importante destacar o baixo desempenho no teste de corrida/caminhada de seis minutos em ambos os sexos.

A análise de correlação está apresentada na Tabela 2. A pressão arterial padronizada está associada de forma negativa e positiva com algumas variáveis nos meninos, todavia com índices de correlação (*r*) razoavelmente baixos. Já nas meninas, todos os valores se encontram abaixo de 0,3, o que indica que na análise bivariada, as associações são fracas.

Artigo Original

Tabela 1 – Descrição das características dos sujeitos da pesquisa (n = 215)

	MENINOS				MENINAS				Valor de p
	N	X ± DP	Min	Max	N	X ± DP	Min	Max	
Idade (anos)	115	8,25 ± 1,54	6	12	100	8,51 ± 1,44	6	11	0,211
PAS (mmHg)	115	103,04 ± 11,35	83	143	100	103,81 ± 11,75	77	134	0,628
PAD (mmHg)	115	60,78 ± 9,13	41	81	100	60,67 ± 8,59	42	82	0,926
Estatura (cm)	111	134,27 ± 10,09	111	161	98	134,47 ± 10,84	108	154	0,890
Peso (kg)	111	32,98 ± 9,58	18	61	98	33,82 ± 11,23	15	67	0,558
PC (cm)	111	63,41 ± 9,09	48	86	98	61,75 ± 10	35	90	0,209
% G	55	31,86 ± 9,09	15,6	51,2	57	35,24 ± 7,55	17,2	49,6	0,035
IMC (kg/m ²)	111	18 ± 3,47	12,4	29,5	98	18,27 ± 3,98	12,6	29,78	0,600
RCE	111	0,47 ± 0,05	0,37	0,64	98	0,45 ± 0,05	0,27	0,60	0,800
AFMV (min)	57	70,26 ± 29,57	23,62	147,16	60	55,33 ± 18,75	23,64	110,24	0,002
ApC (m)	101	800,43 ± 142,99	438	1158	91	749,25 ± 104,64	504	952	0,005

Fonte: os autores. N: número de sujeitos; X: média; DP: desvio padrão; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PC: perímetro da cintura; %G: percentual de gordura; IMC: índice de massa corporal; RCE: razão cintura/estatura; APMV: atividade física moderada-vigorosa; ApC: aptidão cardiorrespiratória.

Tabela 2 – Valores da correlação entre a pressão arterial padronizada e a composição corporal, a atividade física moderada-vigorosa e a aptidão cardiorrespiratória (n = 215)

	zPA	
	MENINOS (n:115)	MENINAS (n:100)
	r	r
RCE	0,368	0,252
IMC	0,454	0,342
%G	0,490	0,288
AFMV	-0,349	-0,253
ApC	-0,216	-0,227

zPA: pressão arterial padronizada; r: coeficiente da correlação; RCE: razão cintura/estatura; IMC: índice de massa corporal; %G: percentual de gordura; APMV: atividade física moderada-vigorosa; ApC: aptidão cardiorrespiratória.

Após a verificação das correlações, foram feitas as análises de associação ajustadas. Os resultados mostraram que, considerando o sexo, a idade e a maturação somática constantes, as variáveis “razão cintura/estatura”, “índice de massa corporal” e “percentual de gordura” indicam uma associação positiva com a pressão arterial padronizada. Em contrapartida, a atividade física moderada-vigorosa e aptidão cardiorrespiratória indicaram uma relação negativa.

As variáveis preditoras foram testadas em diversos modelos. Entretanto, três diferentes modelos indicaram os conjuntos de fatores que melhor explicaram a variância da pressão arterial padronizada (Tabela 3). Embora os três modelos sejam compostos por variáveis diferentes, explicaram entre 18%

e 21% da variância da pressão arterial padronizada. Outro importante fator é que as duas medidas de estado nutricional (índice de massa corporal e razão cintura/estatura) foram os indicadores que apresentaram maiores magnitudes de associação, considerando os ajustes já descritos.

Discussão

Os principais resultados do presente estudo indicaram que a atividade física moderada-vigorosa, a aptidão cardiorrespiratória, as variáveis antropométricas, a idade, o sexo e a maturação somática são importantes preditores da variabilidade da pressão arterial padronizada nas crianças. Em nossos resultados, observamos que a média da pressão arterial sistólica foi de 103,0 mmHg em meninos e de 103,8 mmHg em meninas. A pressão arterial diastólica foi de 60,7 mmHg em meninos e de 60,6 mmHg em meninas.

No estudo de Gaya et al.,¹⁵ com 416 meninos portugueses entre 8 e 15 anos, a média da pressão arterial sistólica foi de 117,2 mmHg e da pressão arterial diastólica foi de 61,1 mmHg. Já no estudo de Monteiro et al.,¹⁶ com 51 escolares brasileiros, a média da pressão arterial sistólica foi de 111,6 mmHg em meninos e 107,6 em meninas, e diastólica de 66,8 mmHg em meninos e 66,5 em meninas com idades entre 13 e 16 anos. Uma possível explicação para os valores de pressão arterial sistólica serem maiores nos estudos supracitados em comparação com os aferidos pode ser a idade cronológica dos sujeitos serem maiores. Isto influencia diretamente nos níveis pressóricos, já que as crianças mais velhas tendem a ter uma maior estatura, o que naturalmente eleva os níveis pressóricos.²

No que diz respeito à aptidão cardiorrespiratória, percebemos que a média de metros percorridos no teste de seis minutos é baixa para meninos e meninas. No estudo de Mello et al.,¹⁷ ainda que tenha sido com crianças e

Tabela 3 – Regressão linear múltipla para a estimativa da variabilidade da pressão arterial padronizada a partir de 3 modelos (n = 215)

zPA			
Modelo 1 (R ² ajustado: 0,210)			
	β	p	IC 95%
RCE	7,170	0,022	1,033 – 13,308
AFMV	-0,021	0,004	-0,035 – -0,007
Sexo	-0,998	0,136	-2,315 – 0,320
Idade	-0,302	0,212	-0,778 – 0,174
Maturação	0,456	0,079	-0,054 – 0,965
Modelo 2 (R ² ajustado: 0,192)			
IMC	0,113	0,090	-0,018 – 0,245
AFMV	-0,023	0,002	-0,037 – -0,008
Sexo	-0,697	0,408	-2,360 – 0,967
Idade	-0,254	0,364	-0,808 – 0,299
Maturação	0,260	0,471	-0,453 – 0,973
Modelo 3 (R ² ajustado: 0,183)			
%G	0,054	0,043	0,002 – 0,107
ApC	-0,003	0,037	-0,006 – 0,001
Sexo	-0,737	0,307	-2,163 – 0,689
Idade	0,090	0,765	-0,508 – 0,688
Maturação	0,238	0,466	-0,408 – 0,884

zPA: pressão arterial padronizada; R² ajustado: coeficiente de determinação ajustado para as variáveis do modelo; β : associação ajustada para sexo, idade e maturação somática; p: nível de significância; RCE: razão cintura/estatura; AFMV: atividade física moderada-vigorosa; IMC: índice de massa corporal; %G: percentual de gordura; ApC: aptidão cardiorrespiratória.

adolescentes entre 10 a 17 anos, a prevalência de baixa aptidão cardiorrespiratória foi de 74,1% entre os jovens sendo superior nas meninas. Mesmo utilizando os critérios do Proesp-BR, iguais aos deste estudo, os resultados encontrados por Mello et al.,¹⁷ foram mais preocupantes. Todavia, nos estudos de Coledam et al.,¹⁸ e Minatto et al.,¹⁹ os autores observaram resultados semelhantes ao presente estudo, mostrando que em torno de 50% das crianças apresentavam baixos níveis de aptidão cardiorrespiratória.

Já em relação à atividade física moderada-vigorosa, no presente estudo observamos uma média de 70,2 min/sem nos meninos e de 55,3 min/sem em meninas. Matsudo et al.,²⁰ observou em crianças brasileiras de 9 a 11 anos de idade uma média de atividade física moderada-vigorosa de 59,5 min/dia, sendo que as crianças acumularam mais atividade deste tipo nos dias úteis que nos finais de semana. Ademais, 55,9% não atingiram a recomendação diária estipulada.

Percebemos que as meninas tendem a possuir valores menores, tanto de aptidão cardiorrespiratória quanto de atividade física moderada-vigorosa. Esse dado pode ser explicado por um conjunto de fatores relacionados com a cultura de incentivo para a prática de atividades físicas vigorosas, variáveis antropométricas, étnicas e fisiológicas.²¹ Treuth et al.²² apontou em um estudo realizado com meninas que a atividade mais realizada durante a semana e na maior parte dos dias de finais de semana são de caráter sedentário

(55,4% do tempo). Dentro do tempo em atividade, eram praticadas em sua maioria atividades com baixa intensidade (41,7% atividades leves) e pouco tempo era dispensado em atividades moderadas (2,2%) e vigorosas (0,7%).

No tocante às associações, nossos resultados iniciais demonstraram uma correlação entre a pressão arterial padronizada e todos os indicadores de sobrepeso e obesidade, bem como a atividade física moderada-vigorosa e aptidão cardiorrespiratória. Todos os resultados apresentaram correlações de magnitude moderada ou baixa ($r < 0,4$). Essa baixa magnitude pode ser explicada principalmente pelos diversos fatores que influenciam na pressão arterial, como a estatura, o sexo e a idade,²³ que não fizeram parte desta análise inicial. Portanto, a partir dessas primeiros estudos se fez clara a necessidade de análises ajustadas.

Nesta perspectiva, foram analisados modelos que pudessem explicar parte da variância da pressão arterial padronizada, mediante o ajuste de associações para as variáveis “maturação somática”, “idade” e “sexo”. Dessa forma, percebemos de forma mais clara o quanto as variáveis: “razão cintura/estatura”, “índice de massa corporal”, “percentual de gordura”, “atividade física moderada-vigorosa” e “aptidão cardiorrespiratória” podem, de fato, influenciar na pressão arterial padronizada dos escolares, tanto de forma individual (através dos valores de beta) quanto de forma conjunta (através dos valores de R² ajustados).

Partindo deste ponto, foram testadas as variáveis preditoras, o que resultou em três modelos que melhor explicam a variância da pressão arterial padronizada. Os dois primeiros (modelo 1: razão cintura/estatura, atividade física moderada-vigorosa, sexo, idade e maturação; e modelo 2: índice de massa corporal, atividade física moderada-vigorosa, sexo, idade e maturação) explicam 21% e 19% da variância, respectivamente. A variável “razão cintura/estatura”, que é um indicador de gordura abdominal, é a que mais influência no grau de variância da pressão arterial. Esses resultados vão de encontro a estudo de Silva et al.,²⁴ que demonstrou a associação do excesso de gordura visceral com os índices de pressão arterial e a prevalência de hipertensão arterial. Entretanto, segundo o estudo de Cauduro et al.,²⁵ crianças e adolescentes obesos teriam menos chance de apresentar níveis elevados de pressão arterial independentemente do sexo, da idade e do nível socioeconômico, caso cumprissem as recomendações de atividades físicas ideais para a sua idade.

Portanto, os resultados de Cauduro et al.,²⁵ demonstram a importância de considerar a atividade física e algum indicador de sobrepeso e obesidade no mesmo modelo de associação, diante da perspectiva de tentarmos entender o conjunto de preditores da pressão arterial em crianças. Nossos resultados ainda demonstram que, independentemente do indicador de sobrepeso/obesidade inserido no modelo, as associações se mantêm. Isso se justifica pelo fato de ambas as variáveis estarem associadas de forma independente à pressão arterial.^{6,26,27}

Já no último modelo apresentado, observamos que a aptidão cardiorrespiratória e o percentual de gordura explicam 18% da variância da pressão arterial padronizada. É importante salientar que, apesar de a magnitude da associação da aptidão cardiorrespiratória ser baixa em relação à pressão arterial padronizada (β : -0,003), aparentemente, percebemos pela unidade de medida dessa variável ser metros que se trata de um resultado importante e que pode influenciar facilmente na pressão arterial de crianças.

Por fim, é importante acrescentar que a aptidão cardiorrespiratória e atividade física moderada-vigorosa não estão no mesmo modelo, visto que ambas se associam teoricamente.²⁸ Nos testes de multicolineariedade, a relação encontrada no presente estudo foi de $r > 0,7$. Ainda é importante salientar que mesmo com três indicadores de sobrepeso/obesidade realizados através de medidas diferentes (crescimento corporal, gordura abdominal e exame de imagem) as associações se mantiveram e os modelos permaneceram em um percentual de explicação da pressão arterial padronizada semelhante. Ademais, também ressaltamos que no ambiente escolar a utilização de medidas antropométricas para estimar o estado nutricional de crianças é uma estratégia eficaz e possui um efeito de análise semelhante à avaliação por imagem. Isso indica que estas variáveis (índice de massa corporal e razão cintura/estatura) podem ser agregadas aos programas de intervenção.

Conclusão

Percebemos que as variáveis corporais: “percentual de gordura”, “índice de massa corporal” e “razão cintura/estatura” se mostraram influentes à pressão arterial. Além disso, observou-se que a atividade física moderada-vigorosa e a aptidão cardiorrespiratória, que são importantes variáveis relacionadas com o exercício, também influenciam na pressão arterial de crianças. Portanto, podemos concluir que todos os indicadores estudados, quando analisados em conjunto, se associam à pressão arterial de crianças, o que sugere que a prevenção precoce de hipertensão arterial em crianças deve considerar a prática regular de atividade física moderada-vigorosa, os aumentos dos níveis de aptidão cardiorrespiratória e as estratégias a serem adotadas para o controle dos indicadores de sobrepeso e obesidade.

Agradecimentos

Agradecemos ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela bolsa de pesquisa nível D1 e pela bolsa do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica. Agradecemos também a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior pela concessão da bolsa de doutorado.

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa: Pinheiro G, Gaya A, Gaya AR; Obtenção de dados: Pinheiro G, Mello J, Gaya AR; Análise e interpretação dos dados: Pinheiro G, Mello J, Gaya A, Gaya AR; Análise estatística: Pinheiro G, Mello J; Obtenção de financiamento: Gaya AR; Redação do manuscrito: Pinheiro G, Gaya A; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Mello J, Gaya A, Gaya AR.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, número 401969/2016-9.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é do Programa de Pós-Graduação em Ciências do Movimento Humano de *Júlio Mello, Adroaldo Gaya e Anelise Reis Gaya* pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Referências

1. Li S, Chen W, Srinivasan SR, Bond MG, Tang R, Urbina EM et al. Childhood Cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood. *JAMA*. 2003; 290(17):2271-6.
2. Agostinis-Sobrinho C, Ruiz JR, Moreira C, Abreu S, Lopes L, Oliveira-Santos et al. Cardiorespiratory fitness and blood pressure: a longitudinal analysis. *J Pediatr*. 2018; 192:130-5.
3. Gaya A, Aires L, Mello J, Gaya A, Mota J. Incidence of hypertension in schoolchildren and adolescents: relationship with physical activity, cardiorespiratory fitness and obesity. *Pensar a Prática*. 2015; 18: 557-70.
4. Christofaro DGD, Ritti-Dias RM, Chiolerio A, Fernandes RA, Casonatto J, Oliveira AR. Physical activity is inversely associated with high blood pressure independently of overweight in brazilian adolescents. *Scand J Med Sci Sports*. 2013; 23(3): 317-22.
5. Ruben Rodriguez RMO. Increased physical activity reduces the odds of elevated systolic blood pressure independent of body mass or ethnicity in rural adolescents. *J Hypertens Open Access*. 2013; 3: 1-8.
6. Hayes HM, Eisenmann JC, Pfeiffer K, Carlson JJ. Weight status, physical activity, and vascular health in 9 to 12-year-old children. *J Phys Act Health*. 2013;10(2):205-10.
7. Freedman DS, Mei Z, Srinivasan SR, Berenson GS, Dietz WH. Cardiovascular risk factors and excess adiposity among overweight children and adolescents: the bogalusa heart study. *J Pediatr*. 2007; 150(1): 12-7.e2.
8. Janssen I, Cramp WC. Cardiorespiratory fitness is strongly related to the metabolic syndrome in adolescents. *Diabetes Care*. 2007; 30(2):2143-4.
9. Andersen LB, Sardinha LB, Froberg K, Riddoch CJ, Page AS, Anderssen SA. Fitness, fatness and clustering of cardiovascular risk factors in children from Denmark, Estonia and Portugal: the european youth heart study. *Int J Pediatr Obes*. 2008;3(Suppl 1):58-66.
10. Gaya ACA. Projetos de pesquisa científica e pedagógica: desafio da iniciação científica. Belo Horizonte:Casa da Educação Física;2016.
11. Hulley SB, Cummings SR, Warren BS, Grady DG, Newman TB. Delineando a pesquisa clínica. 4ed. Porto Alegre:Artmed;2015.
12. Gaya AR, A. Gaya A, Pedretti A, Mello J. Projeto Esporte Brasil: Manual de medidas, testes e avaliações. 5 ed. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2021. (E-book.)
13. Mirwald RL, Baxter-Jones AD, Bailey DA, Beunen GP. An assessment of maturity from anthropometric measurements. *Med Sci Sports Exerc*. 2002; 34: 689-94.
14. Evenson KR, Catellier DJ, Gill K, Ondrak KS, McMurray RG. Calibration of two objective measures of physical activity for children. *J Sports Sci*. 2008; 26(14):1557-65.
15. Gaya AR, Cardoso MF da S, Gaya ACA. Efeitos da maturação sexual nos níveis de pressão arterial em crianças e adolescentes do sexo masculino: associação com as variáveis massa corporal, estatura e idade cronológica. *Rev Bras Educ Física e Esporte*. 2005;19:199-207.
16. Monteiro A, Lopes G, Bustos P, Ramos M, Do Santos T, Vidal V et al. Aptidão física e composição corporal de alunos do ensino fundamental da rede pública em Jacarepaguá-RJ. *Rev Bras Presc Fisiol Exerc*. 2015; 9:485-96.
17. Mello JB, Ribeiro YS, Castagna A, Bergmann MLA, Bergmann GG. Baixa aptidão cardiorrespiratória está associada ao excesso de peso em crianças e adolescentes independente do sexo e da idade. *Rev Bras Cienc Mov*. 2013;21:56-62.
18. Coledam DHC, Ferraiol PF, Dos-Santos JW, Oliveira AR. Fatores associados à aptidão cardiorrespiratória de escolares. *Rev Bras Med Esp*. 2016;22:21-6.
19. Minatto G, Silva DAS, Pelegrini A, Fidelix YL, Silva AF da, Petroski EL. Aptidão cardiorrespiratória, indicadores sociodemográficos e estado nutricional em adolescentes. *Rev Bras Med Esp*. 2015; 2121:12-46.
20. Matsudo VKR, Ferrari GL de M, Araújo TL, Oliveira LC, Mire E, Barreira TV et al. Indicadores de nível socioeconômico, atividade física e sobrepeso/obesidade em crianças brasileiras. *Rev Paul Pediatr*. 2016;34(2):162-70
21. Victo ERD, Ferrari GL, Silva Junior JPD, Araújo TL, Matsudo VKR. Lifestyle indicators and cardiorespiratory fitness in adolescents. *Rev Paul Ped*. 2017;35(1):61-8
22. Treuth MS, Catellier DJ, Schmitz KH, Pate RR, Elder JP, McMurray RG et al. Weekend and weekday patterns of physical activity in overweight and normal-weight adolescent girls. *Obesity*. 2007;15(7):1782-15.
23. Moreira M CV, Montenegro ST, Paola AAV de. Livro-texto da Sociedade Brasileira de Cardiologia. 2. ed. Barueri:Manole; 2015.
24. Silva AO, Silva MV, Pereira LKN, Feitosa WMN, Ritti-Dias RM, Diniz PRB, et al. Association between general and abdominal obesity with high blood pressure: difference between genders. *J Pediatr*. 2016; 92(2):174-80.
25. Cauduro A, Bergmann M, Bergmann G. Atividade física, sobrepeso e pressão arterial: associação independente e combinada em adolescentes. *Rev Bras Ativ Fis*. 2015 doi:10.12820.
26. Costanzi CB, Halpern R, Rech RR, Bergmann ML de A, Alli LR, Mattos AP. Associated factors in high blood pressure among schoolchildren in a middle size city, southern Brazil. *J Pediatr*. 2009;85(4):335-40.
27. Marty K, Wolff C, Morgan I. Overweight, diet, physical activity, and hypertension in low-income school-aged children. *Californian J Health Promot*. 2006;4:47-68.
28. Swift DL, Lavie CJ, Johannsen NM, Arena R, Earnest CP, O'Keefe JH, et al. Physical activity, cardiorespiratory fitness, and exercise training in primary and secondary coronary prevention. *Circ J*. 2013; 77(2):81-92.



Pressão Arterial em Crianças. O Papel Fundamental da Atividade Física e da Gordura Corporal

Blood Pressure in Children. The Key Role of Physical Activity and Body Fatness

César A. Agostinis-Sobrinho¹  e Katiane Vilan¹

Klaipeda University - Faculty of Health Sciences,¹ Klaipeda – Lituânia

Minieditorial referente a artigo: Pressão Arterial de Crianças: Associação a Indicadores Antropométricos, Composição Corporal, Aptidão Cardiorrespiratória e Atividade Física

A hipertensão é o principal fator de risco global para doença renal crônica e doenças cardiovasculares além de ser a principal causa de morte prematura em todo o mundo.¹ O número de adultos com pressão alta aumentou de 594 milhões em 1975 para 1,13 bilhão em 2015.² A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que 1 em cada 4 homens e 1 em cada 5 mulheres tinham hipertensão e que, em 2025, 1,56 bilhão de adultos viverão com hipertensão.

O aumento da pressão arterial na infância está se tornando mais comum na população pediátrica em geral, representando um desafio considerável para a saúde pública em todo o mundo.³ Estudos têm sugerido que a hipertensão arterial na infância parece seguir desde a infância até a idade adulta⁴ e está associada a eventos cardiovasculares prejudiciais ao longo da vida.³ No entanto, a pressão arterial elevada é um dos mais importantes contribuintes evitáveis para doenças e morte e é considerada um dos principais fatores de risco modificáveis para doenças cardiovasculares com raízes na infância.^{4,5} Estudos indicam que níveis pressóricos elevados durante a infância são uma condição multifatorial.⁶ Genética, idade, sexo, etnia, sobrepeso/obesidade, ingestão de sódio e potássio, sedentarismo e fatores socioeconômicos foram apontados como os principais fatores de risco para hipertensão.⁷

A inatividade física e a obesidade se tornaram um problema de saúde global e as evidências indicam que ambas estão independentemente associadas ao aumento da pressão arterial.⁸⁻¹⁰ A prevalência da hipertensão infantil está aumentando paralelamente aos aumentos globais na prevalência de sobrepeso e obesidade.⁸ Além disso, a hipertensão relacionada à obesidade contribui ainda mais para o agrupamento de fatores de risco cardiometabólico.⁸

A atividade física e o alto comportamento sedentário desempenham um papel fundamental na saúde de

crianças e adolescentes.^{9,10} A literatura atual relata que a atividade física confere benefícios para a melhoria da aptidão física (aptidão cardiorrespiratória e muscular), saúde cardiometabólica (pressão arterial, dislipidemia, glicose e resistência à insulina), saúde óssea, resultados cognitivos (desempenho acadêmico, função executiva), saúde mental (redução dos sintomas de depressão); e redução da adiposidade.⁹ Além disso, alguns estudos em crianças demonstraram que baixos níveis de aptidão cardiorrespiratória (ACR) estão inversamente associados ao aumento da pressão arterial.^{11,12} Assim como um alto nível de ACR na infância está associada a níveis normais de pressão arterial na idade adulta.^{13,14}

De fato, a prevalência de níveis elevados de pressão arterial durante a infância também se tornou um problema de saúde pública significativo.¹ Do ponto de vista da saúde pública, estudos confiáveis para identificar possíveis mecanismos associados ao aparecimento da hipertensão servem como base para prevenção e tratamento adequados, bem como para a alocação de recursos de saúde baseada em evidências e formulação de políticas. Levando tudo isso em consideração juntamente com a condição multifatorial da hipertensão arterial, do estudo publicado na ABC Cardiol,¹⁵ os autores buscaram investigar as associações entre medidas antropométricas, composição corporal, atividade física moderada-vigorosa e ACR com pressão arterial em crianças de 6 a 12 anos. Os autores observaram que a gordura corporal (porcentagem de gordura, índice de massa corporal e relação cintura/altura) estava negativamente associada aos níveis de pressão arterial. Além disso, observaram que a atividade física moderada-vigorosa e a ACR também tiveram grande impacto na pressão arterial. Os achados do estudo¹⁵ são particularmente importantes do ponto de vista da saúde pública, uma vez que tanto a atividade física quanto o peso corporal são fatores de risco modificáveis para a prevenção da hipertensão, ambos devem ser considerados simultaneamente em intervenções futuras. A identificação precoce de altos índices de gordura corporal e baixos níveis de ACR e atividade física na infância podem permitir intervenções precoces, prevenindo a hipertensão em idades precoces e adultas.

O estudo¹⁵ apresenta alguns pontos fortes importantes que devem ser destacados, como a novidade da análise do impacto de diversas variáveis sobre os níveis pressóricos em crianças de ambos os sexos, bem como a avaliação objetiva de atividade física com acelerômetros, uma vez que esses dispositivos não dependem da memória do sujeito e

Palavras-chave

Pressão Arterial; Hipertensão/hereditariedade; Fatores de Risco; Criança; Obesidade; Sobrepeso; Atividade Física; Exercício; Sedentarismo; Saúde Pública.

Correspondência: César A. Agostinis-Sobrinho •

Klaipeda University - manto gatve Klaipeda 92294 – Lituânia
E-mail: cesaragostinis@hotmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210117>

podem capturar todo o padrão diário de atividade física. O estudo também apresenta algumas limitações, como seu desenho transversal, e os autores não podem inferir que as associações observadas refletem relações causais. Além disso, faltam dados coletados sobre a ingestão alimentar, o que poderia fornecer um modelo preditor mais robusto.

Em conclusão, a pressão arterial elevada na infância representa um desafio considerável à saúde pública em todo o mundo. A hipertensão pediátrica é uma condição que tem efeitos profundos na vida adulta, aumentando o risco de eventos cardiovasculares futuros.⁶ Portanto, considerando que tanto a atividade física quanto a obesidade/sobrepeso são as principais condições modificáveis, interagindo com as alterações epigenéticas, elas devem ser consideradas

simultaneamente em futuras intervenções com o objetivo de melhorar o perfil de saúde das crianças. O incremento da atividade física ou exercício para melhorar a aptidão física e diminuir a obesidade/sobrepeso pode ser uma estratégia preventiva eficaz para a redução e proteção contra o aumento da pressão arterial. No entanto, levando em consideração os resultados do estudo,¹⁵ bem como a literatura atual, especialistas científicos recomendam fortemente que crianças e adolescentes façam pelo menos uma média de 60 minutos por dia de atividade física de intensidade moderada a vigorosa, principalmente aeróbica, durante a semana para oferecer benefícios significativos à saúde e mitigar riscos. Além disso, atividades aeróbicas de intensidade vigorosa, bem como aquelas que fortalecem músculos e ossos, devem ser incorporadas pelo menos 3 dias por semana.

Referências

1. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol* 2020;16(4):223–37.
2. Zhou B, Bentham J, Di Cesare M, Bixby H, Danaei G, Cowan MJ, et al. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19·1 million participants. *Lancet* REFERÊNCIAS2017;389(10064):37–55.
3. Song P, Zhang Y, Yu J, Zha M, Zhu Y, Rahimi K, et al. Global prevalence of hypertension in children: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2019;173(12):1154–63.
4. Chen X, Wang Y, Chen, Xiaoli and YW, Chen X, Wang Y. Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: A systematic review and meta-regression analysis. *Circulation* 2008;117(25):3171–80. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.730366.
5. Kelly RK, Thomson R, Smith KJ, Dwyer T, Venn A, Magnussen CG. Factors Affecting Tracking of Blood Pressure from Childhood to Adulthood: The Childhood Determinants of Adult Health Study. *J Pediatr* 2015;167(6):1422–8.e2. doi:10.1016/j.jpeds.2015.07.055.
6. Tran AH, Urbina EM. Hypertension in children. *Curr Opin Cardiol* 2020;35(4):376–80. doi:10.1097/HCO.0000000000000744.
7. Barroso W, Rodrigues C, Bortolotto L, Gomes M, Brandão A, Feitosa A. Diretrizes Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. *Arq Bras Cardiol* 2020.
8. Wühl E. Hypertension in childhood obesity. *Acta Paediatr Int J Paediatr* 2019;108(1):37–43. doi:10.1111/apa.14551.
9. World Health Organization (WHO). Guidelines on physical activity and sedentary behaviour. Geneva; 2020.
10. Tozo TA, Pereira BO, Junior FJ de M, Montenegro CM, Moreira CMM, Leite N. Hypertensive measures in schoolchildren: Risk of central obesity and protective effect of moderate-to-vigorous physical activity. *Arq Bras Cardiol* 2020;115(1):42–9. doi:10.36660/abc.20180391.
11. Klasson-Heggebø L, Andersen LB, Wennlöf a H, Sardinha LB, Harro M, Froberg K, et al. Graded associations between cardiorespiratory fitness, fatness, and blood pressure in children and adolescents. *Br J Sports Med* 2006;40(1):25–9; discussion 25–29. doi:10.1136/bjsm.2004.016113.
12. Agostinis-Sobrinho C, Ruiz JR, Moreira C, Abreu S, Lopes L, Oliveira-Santos J, et al. Cardiorespiratory Fitness and Blood Pressure: A Longitudinal Analysis. *J Pediatr* 2018;192:130–5. doi:10.1016/j.jpeds.2017.09.055.
13. Juhola J, Oikonen M, Magnussen CG, Mikkilä V, Siitonen N, Jokinen E, et al. Childhood physical, environmental, and genetic predictors of adult hypertension: The cardiovascular risk in young finns study. *Circulation* 2012;126(4):402–9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.085977.
14. Franklin SS, Pierce GL. Cardiorespiratory fitness and the attenuation of age-related rise in blood pressure: An important role for effective primordial prevention. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(12):1254–6. doi:10.1016/j.jacc.2014.06.1183.
15. Pinheiro G, Mello J, Gaya A, Gaya AR. Blood Pressure in Children: Association with Anthropometric Indicators, Body Composition, Cardiorespiratory Fitness and Physical Activity. *Arq Bras Cardiol*. 2021; 116(5):950-956.



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

Comparação entre Dois Escores de Risco quanto à Predição de Obstrução Microvascular Coronariana durante a Intervenção Percutânea Primária

The Comparison between Two Risk Scores as for the Prediction of Coronary Microvascular Obstruction during Primary Percutaneous Intervention

Yuyang Xiao,^{1,2} Hua Chen,¹ Dongxia Liu,¹ Yanbo Wang,² Wenlu Wang,² Qian Zhang,² Yuping Han,^{1*} Xianghua Fu^{2*}

Hebei General Hospital - Department of Cardiology,¹ Shijiazhuang, Hebei – China

Second Hospital of Hebei Medical University - Department of Cardiology,² Shijiazhuang, Hebei – China

* Os autores contribuíram igualmente para este artigo

Resumo

Fundamento: Para pacientes com infarto do miocárdio com elevação do segmento ST (IAMCST) que sofrem de obstrução coronariana microvascular funcional e estrutural (OCM) subsequente, nenhuma abordagem terapêutica específica e definitiva de atenuação foi comprovada como válida em testes de larga escala atuais, o que destaca a necessidade de abordar seu reconhecimento precoce.

Objetivos: Este estudo teve como objetivo comparar o desempenho de dois escores de risco clínico com uma medida objetiva de OCM durante intervenção coronária percutânea (ICP) em casos de IAMCST

Métodos: A medição do índice de resistência microcirculatória (IRM) foi realizada e os parâmetros clínicos e angiográficos basais também foram registrados. Os pacientes foram divididos em entre os grupos OM (obstrução microvascular) e NOM (não-obstrução microvascular), de acordo com o valor de IRM pós-procedimento. O risco de OCM foi avaliado para todos os participantes pelos escores preditivos SAK e ATI, respectivamente. Cada sistema foi calculado somando-se as pontuações de todas as variáveis. As curvas de características do operador receptor (ROC) e a área sob a curva (AUC) de dois modelos de risco foram utilizadas para avaliar o desempenho discriminatório. Um ecocardiograma foi realizado sete dias após o procedimento para avaliar a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). Um valor P bicaudal de <0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados: Entre os 65 pacientes elegíveis com IAMCST, 48 foram alocados no grupo NOM e 17 no grupo OM, com uma incidência de OCM de 26,15%. Não houve diferença significativa na AUC entre os dois escores. A FEVE avaliada para o grupo NOM foi maior do que para o grupo OM.

Conclusão: Os escores SAK e ATI tiveram bom desempenho para estimar o risco de OCM após ICP primário para pacientes com IAMCST. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(5):959-967)

Palavras-chave: Infarto do Miocárdio; Intervenção Coronária Percutânea; Obstrução Coronariana; Previsões; Indicador de Risco.

Abstract

Background: For patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) that are suffering from subsequent coronary microvascular functional and structural obstruction (CMVO), no specific and definitive therapeutic approaches of attenuation have been proven valid in up-to-date large-scale tests, which highlights the urge to address its early recognition.

Objectives: This study aimed to compare the performance of two clinical risk scores with an objective measurement of CMVO during percutaneous coronary intervention (PCI) with STEMI.

Methods: The Index of Microcirculatory Resistance (IMR) measurement was conducted and the baseline clinical and angiographic parameters were also recorded. The patients were divided into MO (Microvascular obstruction) or NMO (Non-microvascular obstruction) groups according to the post-procedure IMR value. The CMVO risk was evaluated for all participants by SAK and ATI predictive scores, respectively. Each system was calculated by summing the scores of all variables. The receiver operator characteristic (ROC) curves and the area under the curve (AUC) of two risk models were used to evaluate the discriminatory performance. An echocardiography was performed seven days after the procedure to evaluate left ventricular ejection fraction (LVEF). A two-sided P-value of <0.05 was considered statistically significant.

Correspondência: Yuping Han •

Department of Cardiology, Hebei General Hospital, No. 348 Heping West Road, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China

E-mail: hyp8@hotmail.com

Artigo recebido em 13/02/2020, revisado em 06/05/2020, aceito em 06/05/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200115>

Results: Among the 65 eligible STEMI patients, 48 patients were allocated in the NMO group and 17 in the MO group, with a CMVO incidence of 26.15%. There was no significant difference in the AUC between both scores. The LVEF evaluated for the NMO group was higher than that of MO group.

Conclusion: Both SAK and ATI scores performed well in estimating CMVO risk after primary PCI for STEMI patients. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(5):959-967)

Keywords: Myocardial Infarction; Percutaneous Coronary Intervention; Coronary Obstruction; Forecasting; Risk Index.

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

Introdução

Para pacientes com infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST (IAMCST), a reperfusão oportuna da artéria relacionada ao infarto (ARI) já se mostrou a estratégia padrão-ouro para salvar o miocárdio isquêmico e inibir a remodelação ventricular. Durante o procedimento de recanalização da artéria origem, independentemente da patência do enxerto angiográfico, muitos pacientes desenvolvem perfusão insuficiente no tecido miocárdico decorrente de obstrução coronariana microvascular estrutural e funcional (OCM) no período perioperatório.¹ A OCM, que é um reflexo de lesão microvascular persistente e foi anteriormente entendida como “fenômeno de no-reflow” (FNR), mostrou estar diretamente associada à extensão da área infartada e eventos cardiovasculares que aumentam e pioram o prognóstico de curto e/ou longo prazo.^{2,3} No entanto, para pacientes com IAMCST que sofrem de OCM subsequente, nenhuma abordagem terapêutica específica e definitiva de atenuação foi válida nos testes de grande escala atuais, o que destaca a necessidade de abordar o reconhecimento precoce e o pré-tratamento de pacientes de alto risco.

Recentemente, com base em alguns experimentos com animais e pesquisas clínicas, o mecanismo subjacente da OCM em um cenário de IAMCST agudo foi explorado. Embora a fisiopatologia exata não esteja clara, vários mecanismos, incluindo lesão de isquemia/reperfusão, embolização distal e suscetibilidade individual, são considerados responsáveis pela deterioração da perfusão microvascular integralmente.⁴ Consequentemente, apesar do fato de que numerosos ensaios sobre os possíveis fatores de influência de OCM ou FNR foram conduzidos, um único indicador pode não ser preciso o suficiente para avaliar o estado de perfusão da microvasculatura. Com base nessa suposição, desenvolvemos o modelo de risco SAK, composto por seis elementos independentes, incluindo tempo de início dos sintomas ao balão (SO-B), nível de ACT na admissão, classificação de Killip, idade, relação neutrófilos/linfócitos (RNL) e glicose. O modelo demonstrou bom desempenho preditivo para risco de OCM. Outros modelos de previsão também foram recentemente introduzidos por vários centros, com diferentes variáveis e conclusões. Dentre eles, o escore ATI pôde avaliar o comprometimento microvascular coronariano durante a intervenção coronária percutânea primária (ICP), na qual o IRM foi um parâmetro essencial.⁵

Desde 2003, o índice de resistência microcirculatória (IRM) tem sido descrito e aplicado gradativamente como um novo parâmetro invasivo do fluxo microvascular coronariano.⁶ Comparado com outros métodos não invasivos ou invasivos, o IRM tem as vantagens da boa reprodutibilidade, especificidade

e independência de estenose epicárdica e dinâmica. Portanto, adotamos o índice como principal meio de avaliação da microvasculatura neste estudo. O objetivo deste artigo foi comparar o desempenho de previsão dos escores ATI e SAK para risco de OCM durante a ICP.

Métodos

Seleção de Pacientes

Neste estudo prospectivo, os candidatos admitidos no Departamento de Cardiologia do Segundo Hospital da Universidade Médica de Hebei de janeiro de 2018 a abril de 2018 foram inscritos consecutivamente. Todos os participantes preencheram os seguintes critérios: (1) ser diagnosticado com IAMCST de acordo com o padrão recomendado (sintomas típicos de dor no peito com duração de mais de 30 minutos sem alívio, segmento ST elevado a 0,1 mV em pelo menos duas derivações contínuas ou presumivelmente um novo bloqueio de ramo esquerdo (BRE) no exame eletrocardiográfico e valores aumentados de biomarcadores miocárdicos ou troponina cardíaca de alta sensibilidade positiva 7); (2) PIC primária agendada no laboratório de cateterismo de emergência 24 horas após o início da dor torácica até a admissão; e (3) ter concordado com o exame de IRM durante o procedimento. Os participantes que preencheram as seguintes características foram excluídos do estudo: (1) ter recebido agentes trombolíticos intravenosos; (2) ter sofrido choque cardíaco; (3) recusar o cateterismo primário ou ter uma intervenção seletiva agendada; (4) desenvolver dissecação ou complicações mecânicas durante o procedimento; (5) presença de múltiplas lesões adequadas para cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM); (6) insuficiência hepática ou renal grave; (7) presença de tumor maligno; e (8) ter contraindicação à terapia antitrombótica e anticoagulante. O protocolo do estudo foi aprovado pelo comitê de ética local, de acordo com a Declaração de Helsinque. Todos os pacientes selecionados assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido antes do estudo.

Na admissão, os históricos médicos dos pacientes foram imediata e brevemente coletados. Um eletrocardiograma de 12 derivações foi realizado nos primeiros 10 minutos. Todos os pacientes receberam prescrição de doses de ataque de Aspirina (300mg) e Ticagrelor (180mg) ao receberem os diagnósticos de IAMCST. Amostras de sangue venoso foram coletadas para exames laboratoriais, incluindo rotina de sangue, ensaio bioquímico [proteína C reativa de alta sensibilidade (PCR-as), função hepática e renal, glicose, lipídios, eletrólitos], biomarcadores miocárdicos [creatina

Artigo Original

quinase e isoenzima creatinoquinase MB (CK, CK-MB)], troponina I cardíaca (cTnI), D-dímero, peptídeo natriurético cerebral de plasma (BNP) e tempo de coagulação ativado (TCA). O teste de TCA foi realizado com êmbolo mecânico de dois canais (ACT plus, Medtronic Inc., Minneapolis, Minnesota, EUA) com temperatura de reação de 37 °C. Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido antes da operação.

Tratamento e Avaliação

O procedimento foi realizado de acordo com a prática clínica padrão via acesso radial, ulnar ou femoral. A revisão e a análise angiográfica foram realizadas por pelo menos dois cardiologistas intervencionistas qualificados. A gravidade da estenose da artéria coronária foi medida usando o sistema Quantitative Coronary Analysis (QCA). Se o grau da ARI fosse superior a 75%, o implante de stent farmacológico foi considerado uma terapia de reperfusão primária útil. Os pacientes receberam heparina não fracionada intravenosa (HNF) 70-100U/kg para manter os níveis de ACT de 250-300 segundos convencionalmente, enquanto a bivalirudina serviu como alternativa se os pacientes apresentassem alto risco de hemorragia. As doses do anticoagulante foram ajustadas com base nas condições individuais dos pacientes e na aplicação do inibidor da glicoproteína (Tirofiban). Dispositivos de rotina (stents, balões, cateteres e fios), procedimentos intervencionistas (os números e a pressão de pré-dilatação e pós-dilatação, aspiração de trombo e implante de marcapasso temporário) e medicação adjuvante foram determinados pelos operadores.

Os dados do tempo de reperfusão, incluindo o início dos sintomas até a introdução do balão (SO-B), o primeiro contato médico até o procedimento com balão (FMC-B) e o grau de fluxo inicial da trombólise no infarto do miocárdio (TIMI)⁸ da artéria originária foram cuidadosamente avaliados e registrados. Assim que o fio-guia cruzou ou o balão inflou as lesões originárias, a carga de trombo da ARI foi analisada e avaliada.⁹ Após a revascularização, o grau de fluxo da TIMI, o grau de perfusão miocárdica TIMI (GPTIMI)¹⁰ e a contagem de quadros TIMI corrigida (cTFC) da artéria foram avaliados, conforme descrito anteriormente. O cTFC da artéria originária foi contado a uma taxa de 15 quadros por segundo, de acordo com o método de Gibson.¹¹ Todos os pacientes inscritos receberam terapia anticoagulante e antitrombótica, estatinas, bloqueador do receptor β , inibidores da enzima de conversão da angiotensina/bloqueador do receptor da angiotensina e/ou nitratos, de acordo com as diretrizes mais recentes.

Após a insuflação do balão, todos os pacientes foram submetidos a IRM mediante colocação de stent com o cabo de pressão (Pressure Wire Certus, C12008, St. Jude Medical System AB, Uppsala, Suécia). O fio e o sensor de pressão/temperatura foram colocados na extremidade distal do vaso. Após a calibração do aparelho, 3 mL de solução salina em temperatura ambiente foram injetados três vezes no cateter-guia para a coleta dos dados basais. O trifosfato de adenosina dissódico foi administrado por transfusão intravenosa a uma velocidade de 140 μ g/kg·min para atingir hiperemia coronariana. O tempo de trânsito médio hiperêmico (Tmn-

Hyp) foi obtido por injeção repetida de solução salina. O valor da pressão da artéria distante (Pd) exibido na tela foi cuidadosamente registrado e o fio de pressão permaneceu na mesma posição durante a avaliação do IRM para garantir a confiabilidade do resultado. Após a implantação do stent, o valor IRM da artéria originária foi medido novamente para estimar o status de perfusão miocárdica. Os valores de IRM pré e pós-intervenção foram calculados usando a seguinte fórmula, sem considerar o aumento da pressão coronária:

$$\text{IRM} = \text{Pd} \times \text{Tmn-Hyp}^6$$

Todos os participantes receberam números de identificação de acordo com a ordem cronológica da operação e foram alocados em grupos diferentes de acordo com os valores IRM finais após a intervenção: grupo NOM (Não obstrução microvascular), com valores IRM superiores a 40 U, e grupo OM (obstrução microvascular), com valores de IRM não superiores a 40 U. O risco de OCM foi avaliado por meio de dois modelos de risco, sendo que cada pontuação foi calculada somando-se os pontos de todas as variáveis. Os detalhes do escore SAK estão apresentados na Tabela 1 e do ATI, na Tabela 2.

Uma ecocardiografia transtorácica bidimensional foi realizada sete dias após o procedimento em todos os pacientes para avaliação da função ventricular esquerda e remodelação.

Análise Estatística

A análise estatística foi realizada no software SPSS (Versão 23.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois, EUA). Variáveis contínuas foram testadas para distribuição normal com o teste de Kolmogorov-Smirnov. Os dados normalmente distribuídos foram apresentados em média $\pm$ desvio padrão (DP) e comparados pelo teste t de Student entre os grupos. Os dados com distribuição não normal foram apresentados em mediana (primeiro quartil, terceiro quartil) e comparados pelo teste U de Mann-Whitney. Variáveis categóricas foram expressas em porcentagem e comparadas por meio do teste qui-quadrado ou do teste exato de Fisher. O desempenho discriminatório do modelo construído foi examinado pela curva Característica de Operação do Receptor (ROC). A ilustração da curva ROC dos escores foi feita no Software MedCalc (Versão 15.2.2, Med Calc Software bvba, Ostend, Bélgica). A área sob a curva (AUC), o valor de corte, sensibilidade, a especificidade e o Índice de Youden correspondente de cada curva ROC foram então obtidos (Índice de Youden = sensibilidade + especificidade - 1). Os escores foram comparados por meio de um teste não paramétrico. O valor de p bicaudal de <0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Alocação nos Grupos

De janeiro de 2018 a abril de 2018, um total de 65 pacientes elegíveis com IAMCST foram incluídos neste estudo. Com base no limiar IRM final de 40, alocamos 48 pacientes no grupo NOM e 17 no grupo OM, com uma incidência de OCM de 26,15%.

Tabela 1 – Escore SAK

Idade	Pontos	SO-B (hrs)	Pontos	TCA	Pontos	Killip	Pontos	RNL	Pontos	GLI	Pontos
≤65	0	0-1	1	≤ 60	9	I	0	≤7,0	0	≤12,0	0
>65	2	1-2	2	60-80	8	II	4	>7,0	4	>12,0	2
		2-3	3	80-100	7	III	8				
		3-4	4	100-120	6						
		4-5	5	120-140	5						
		...		140-160	4						
		20-21	21	160-180	3						
		21-22	22	180-200	2						
		22-23	23	200-220	1						
		23-24	24	>220	0						

SO-B: sintomas ao balão; TCA: tempo de coagulação ativado; RNL: relação neutrófilos/linfócitos; GLI: Glicose.

Tabela 2 – Escore ATI

Idade	Pontos	Pontuação do trombo	Pontos	IRM-pré	Pontos
≤50	0	0-3	0	< 40	0
>50	1	4	1	40-100	1
		5	3	>100	2

IRM: índice de resistência microcirculatória.

Características Clínicas de Base

A comparação dos dados demográficos, características clínicas basais e exames laboratoriais pré-operatórios entre os grupos estão na Tabela 3. Não foi observada diferença significativa nos seguintes parâmetros: sexo, índice de massa corporal (IMC), sinais vitais, história prévia, contagem de hemácias, contagem de plaquetas, proteína C reativa de alta sensibilidade (PCR-as), eletrólitos e lipídios (todos $p > 0,05$). A média de idade do grupo OM foi maior do que a do grupo NOM ($p = 0,002$). Os pacientes do grupo OM compartilharam uma proporção maior da classificação de Killip 3 e uma proporção menor da Killip 1. Os escores GRACE e CRUSADE também foram significativamente maiores no grupo OM. Houve diferenças estatísticas nos seguintes itens laboratoriais entre os grupos: contagem de leucócitos, contagem de neutrófilos, contagem de linfócitos, razão neutrófilos/linfócitos (RNL), CK-MB, cTNI, ACT, creatinina sérica, eGFR, glicose, D-dímero e BNP (Todos $p < 0,05$).

Análise Angiográfica e Medição Invasiva de Perfusão Microvascular

As características angiográficas de todos os participantes estão resumidas na Tabela 4. O tempo SO-B do grupo OM foi aparentemente atrasado em comparação com o do grupo NOM ($p = 0,002$), sendo que não houve diferença significativa no tempo de FMC para o FMC-B ($p =$

0,843). Após a intervenção, uma diferença significativa em relação aos indicadores de perfusão do fluxo sanguíneo foi observada, incluindo a proporção do grau TIMI 3 ($p < 0,001$), cTFC ($p < 0,001$) e a proporção de GPTIMI 3 ($p < 0,001$). Outras informações angiográficas e de procedimento, como distribuição da ARI, detalhes de stent, medicação, tratamento suplementar e volume de meio de contraste foram comparáveis entre os grupos (todos $p > 0,05$).

Curva ROC dos Dois Escores e Comparação de AUC

As pontuações correspondentes dos dois sistemas foram calculadas para todos os participantes. Com base nas pontuações e incidência de OCM, a curva ROC foi traçada. Para os escores SAK, a AUC foi de 0,855 [intervalo de confiança (IC) de 95%: 0,746 - 0,930], com um valor de corte de 15 e um índice de Youden de 0,6078. Para o escore ATI, a AUC foi de 0,907 (IC95%: 0,809 - 0,965), com valor de corte de 3 e Índice de Youden de 0,6875. Não houve diferença significativa na AUC ($Z = 1,001$, $p = 0,317$) (Tabela 5).

Ecocardiografia

Todos os pacientes aceitaram fazer a ecocardiografia transtorácica após o procedimento no hospital. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) do grupo NOM foi maior do que a do grupo OM ($56,03 \pm 5,22$ vs. $47,79 \pm 6,38$, $p < 0,001$).

Tabela 3 – Características clínicas basais entre os grupos

Variáveis	Grupo NOM (n=48)	Grupo OM (n=17)	Valor p
Idade (anos)	56,51±8,99	64,96±9,43	0,002
Masculino, n (%)	42(87,50)	13(76,47)	0,434
IMC (kg/m ²)	24,76±3,31	25,52±3,12	0,412
Pressão arterial sistólica (mmHg)	128,54±19,30	136,67±22,49	0,158
Pressão arterial diastólica (mmHg)	79,03±10,22	75,41±14,80	0,271
Frequência cardíaca (bpm)	74,28±18,69	77,35±16,65	0,552
Classificação Killip			
Classe I, n (%)	29(60,42)	4(23,53)	0,009
Classe II, n (%)	16(33,33)	4(23,53)	0,452
Classe III, n (%)	3(6,25)	9(52,94)	<0,001
Histórico de DAC, n (%)	25(52,08)	11(64,71)	0,368
Hipertensão, n (%)	27(56,25)	10(58,82)	0,854
Diabetes, n (%)	15(31,25)	9(52,94)	0,111
Hiperlipidemia, n (%)	22(45,83)	8(47,06)	0,931
Fumantes, n (%)	18(37,50)	9(52,94)	0,267
Teste laboratorial na admissão			
Contagem de leucócitos (10 ⁹ /L)	9,84±2,51	12,45±2,89	<0,001
Contagem de neutrófilos (10 ⁹ /L)	7,63(6,18, 9,09)	11,65(10,18, 13,00)	<0,001
Contagem de linfócitos (10 ⁹ /L)	1,60(1,26, 2,00)	1,46(1,08, 1,70)	0,184
Razão N/L	4,95(3,85, 7,00)	9,52(6,98, 10,56)	<0,001
PCR-as (mg/L)	4,10(2,10, 6,55)	4,30(2,95, 7,30)	0,565
TCA	154(135, 178)	105(88, 132)	<0,001
CK-MB (U/L)	111 (43, 251)	168(84, 335)	0,044
Troponina cardíaca I (ng/mL)	3,5 (1,8, 8,9)	14,0(6,0, 28,5)	<0,001
Creatinina sérica (μmol/L)	77,50(71,35, 86,15)	87,8 (77,5, 93,73)	0,038
TFG (mL/min/1,73m ²)	98,70±14,62	85,89±17,08	0,004
Potássio sérico (mmol/L)	3,81±0,55	3,83±0,43	0,886
colesterol LDL (mmol/L)	2,87±0,67	2,80±0,83	0,717
Glicose (mmol/L)	8,57±1,88	11,31±2,41	<0,001
Dímero-D (μg/mL)	0,14(0,10, 0,23)	0,25 (0,16, 0,50)	<0,001
BNP (pg/mL)	50(26, 150)	190(78,420)	0,003
Medicação pré-procedimento			
Terapia antiplaquetária dupla, n (%)	48(100,00)	15(88,24)	0,065
Estatinas, n (%)	24(50,00)	7(41,18)	0,531
Bloqueador beta, n (%)	3(6,25)	2(11,76)	0,6
Escore GRACE	137,48±23,91	152,94±27,97	0,032
Escore CRUSADE	22,75±12,34	29,77±12,29	0,045

NOM: não-obstrução microvascular; IMC: índice de massa corporal; DAC: doença arterial coronariana; PCR-as: proteína C reativa de alta sensibilidade; TCA: tempo de coagulação ativado; TFG: taxa de filtração glomerular; BNP: peptídeo natriurético do tipo B.

Tabela 4 – Características procedurais e angiográficas entre os grupos

Variáveis	Grupo NOM (n=48)	Grupo OM (n=17)	Valor p
Início até o balão (hours)	4,0(3,0; 5,0)	6,5(5,0; 12,0)	0,002
FMC até o balão (horas)	2,0(1,0; 3,0)	1,5(1,0; 2,8)	0,843
Parede miocárdica, n (%)			
Parede anterior	19(44,19)	9(52,94)	0,339
Outros	29(55,81)	8(47,06)	0,339
Número de artérias estenosadas, n (%)			
1	9(18,75)	4(23,53)	0,729
2	18(37,50)	7(41,18)	0,789
3	21 (43,75)	6(35,29)	0,543
Fluxo TIMI inicial, n (%)			
0	27(56,25)	14(82,35)	0,055
1	8(16,67)	2(11,76)	1
2	8(16,67)	1(5,89)	0,426
3	5(10,41)	0(0,00)	0,315
Pontuação de trombo, n (%)			
0-3	24(50,00)	1(5,56)	0,001
4	20(41,67)	7(41,18)	0,972
5	4(8,33)	9(53,26)	<0,001
Fluxo TIMI final, n (%)			
0	0(0,00)	1(5,88)	0,262
1	0(0,00)	3(17,65)	0,016
2	0(0,00)	11(64,71)	<0,001
3	48(100,00)	2(11,76)	<0,001
ARI-cTFC	24(20; 32)	48(36; 58)	<0,001
GPTIMI, n (%)			
0	0(0,00)	2(11,76)	<0,001
1	0(0,00)	5(29,41)	<0,001
2	5(10,42)	11(58,83)	<0,001
3	43(89,58)	0(0,00)	<0,001
IRM-pré			
< 40	16(33,33)	1(5,58)	0,029
40-100	20(41,67)	5(29,41)	0,372
>100	12(25,00)	11(64,71)	0,003
Número do stent por paciente, n (%)			
1	42(87,50)	12(70,59)	0,138
≤2	6(12,50)	5(29,41)	0,138
Comprimento do stent (mm)	23(21; 28)	24(18; 31)	0,143
Diâmetro do stent (mm)	2,25(2,20; 3,00)	2,50(2,25; 3,00)	0,859
Pressão de pré-dilatação (atm)	14(12; 16)	14(12; 15)	0,307
Números de pré-dilatação	3(2; 5)	4(3; 5)	0,422

Continuação

Pressão de expansão do stent (atm)	14(14; 16)	14(12; 16)	0,347
Pressão pós-dilatação (atm)	16(12; 17)	14(11; 16)	0,776
Números pós-dilatação	2(2; 3)	2(1; 3)	0,689
Aspiração de trombo, n (%)	12(25,00)	3(17,64)	0,741
Marcapasso temporário, n (%)	4(8,33)	1(5,88)	1
Circulação colateral, n (%)	9(18,75)	3(17,65)	1
Volume do meio de contraste (mL)	160(140; 190)	180(150; 210)	0,06
Medicação de procedimento, n (%)			
Tirofiban	43(89,58)	14(82,35)	0,421
Bivalirudina	9(18,75)	5(29,41)	0,493
Anisodamina	8(16,67)	3(17,65)	1

NOM: não-obstrução microvascular; OM: obstrução microvascular; TIMI: trombólise no infarto do miocárdio; GPTIMI: grau de perfusão miocárdica TIMI; IRM: índice de resistência microcirculatória

Tabela 5 – Comparação de AUC e detalhes relacionados dos escores SAK e ATI

Variáveis	AUC	IC95%	Ponto de corte	Índice Youden	Z	p
Escore SAK	0,855	0,746 - 0,930	15	0,6078	1,001	0,317
Escore ATI	0,907	0,809 - 0,965	3	0,6875		

Discussão

Apesar do grande progresso alcançado nas estratégias terapêuticas do infarto do miocárdio nas últimas décadas, o comprometimento microvascular continua sendo uma questão importante durante o cateterismo primário. Estima-se que a reperfusão insuficiente no nível do tecido miocárdico possa chegar a 50% dos casos, apesar do sucesso da recanalização epicárdica.¹² Os benefícios decorrentes das estratégias de reperfusão farmacêutica ou mecânica estariam comprometidos na presença de obstrução coronariana microvascular, que está associada à função cardíaca deficiente e desfechos desfavoráveis.

Devido à falta de tratamento específico e atenuação da OCM, o reconhecimento precoce e o pré-tratamento de pacientes de alto risco são de grande importância. Os indicadores de identificação foram examinados intensamente por consideráveis estudos anteriores. No entanto, considerando que se acredita que um grande número de mecanismos complicados contribua para o desenvolvimento da obstrução microvascular, um único elemento pode não ser convincente o suficiente na avaliação da predição e estratificação de risco. Portanto, a avaliação de sistemas compostos por vários índices para avaliar a probabilidade dessa complicação proporciona melhor detecção e diagnóstico. Além dos dois modelos analisados neste estudo, escores de FNR também foram previamente desenvolvidos.

Dogan et al.,¹³ relatou que a hiperglicemia, o tempo isquêmico prolongado e a baixa contagem de neutrófilos são atribuídos ao desenvolvimento do modelo de risco.¹³ Bayramoglu et al.,¹⁴ construiu o modelo preditivo abrangendo

idade, valor da FEVE, pontuação SYNTAX, comprimento do stent, pontuação da carga do trombo, classificação de Killip e tempo de reperfusão.¹⁴ O estudo retrospectivo conduzido por Wang et al.,¹⁵ também mostrou que idade, tempo da dor até ICP, contagem de neutrófilos, nível de glicose na admissão, pontuação de trombo pré-ICP, circulação colateral e classificação Killip poderiam ser adotados para estabelecer o modelo de no-reflow.¹⁵ Devido aos diferentes protocolos de estudo, tamanho da amostra, não foram obtidas medidas auxiliares e conclusões consistentes.

Em vez dos padrões angiográficos (fluxo sanguíneo TIMI, GPTIMI ou graus de blush miocárdico) aplicados nos ensaios clínicos anteriores, o IRM foi introduzido para determinar a perfusão da microcirculação no presente estudo. O IRM, uma medida quantitativa derivada da termodiluição da função microvascular coronariana, foi proposto pela primeira vez por Fearon em 2003. O modelo Porcine também foi usado para investigar a correlação entre o valor do IRM calculado e a resistência distal verdadeira, validando a viabilidade desta técnica inovadora para estimar a resistência microvascular.⁶ Diferente de outras avaliações angiograficamente fisiológicas e funcionais, o IRM compartilha as vantagens de independência da estenose epicárdica, reprodutibilidade superior e instabilidade hemodinâmica. Bulluck revisou a literatura e relatou que um limiar pós-procedimento de 40 U era válido na identificação de OCM para aqueles que realizaram medições de IRM.¹⁶

Além de estar diretamente relacionado ao estado de perfusão do tecido miocárdico, o IRM também mostrou ter

uma forte associação com os níveis de pico de creatina quinase, prognóstico do paciente e recuperação do desempenho ventricular no contexto de IAMCST,¹⁷⁻²⁰ que lançou as bases para desenvolvimento do ATI. O escore ATI foi introduzido pela primeira vez por De Maria et al. consistindo principalmente de três características, incluindo idade, escore de trombo e valor de IRM pré-stent.⁵ O escore ATI também foi considerado uma ferramenta promissora para prever reperfusão miocárdica subótima em pacientes com IAMCST e está correlacionado com a área de infarto medida por ressonância magnética (RM) cardíaca em estudos subsequentes.²¹

Limitada por custos e regulamentos de seguro relacionados, entretanto, o IRM nem sempre está disponível ou é aceitável nas práticas atuais. Também só poderia ser implementado no Laboratório de Cateterização emergente. Nesse sentido, com base nas evidências existentes e em nossa experiência prática, rastreamos sistematicamente as possíveis informações clínicas e angiográficas, desenvolvendo escores preditivos SAK que incorporam seis variáveis convencionais: idade, classificação de Killip, início dos sintomas ao tempo do balão, níveis iniciais de TCA, RNL e valores de glicose. Nosso estudo anterior verificou sua capacidade e eficácia na avaliação de pacientes com alto risco de OCM.²² Portanto, tentamos comparar o desempenho dos escores SAK e ATI na previsão do risco potencial de microvasculatura prejudicada durante a intervenção primária, auxiliando os médicos no pré-tratamento imediato para minimizar a incidência desta condição antes que o procedimento ocorra.

Visivelmente, um valor de AUC ou índice C acima de 0,75 em um modelo desenvolvido é reconhecidamente uma validação confiável. A partir dos resultados obtidos, a AUC dos escores SAK e ATI foram de 0,855 e 0,907, respectivamente, o que provou que ambos os sistemas de estimativa foram capazes de prever o risco potencial de OCM e tiveram um bom desempenho. A AUC do escore ATI parecia mais alta, mas não houve diferença óbvia no desempenho para a avaliação de risco.

Embora o escore ATI tivesse um desempenho favorável para previsão, havia algumas diferenças em comparação com o relatório original de desenvolvimento da ATI. Em primeiro lugar, o padrão de pontuação de trombo mais comumente escolhido foi estabelecido por Gibson. No entanto, de acordo com a prática clínica e dados anteriores, apenas 0,4% dos casos tiveram pontuação 5 após o fio-guia ou balão passar pelas lesões ocluídas, enquanto quase 30% dos casos compartilharam uma pontuação de 4.²³ Consequentemente, a pontuação da carga do trombo foi avaliada após a passagem do fio-guia ou insuflação do balão. Em segundo lugar, o valor de pico dos biomarcadores miocárdicos e da troponina cardíaca não foram documentados como no estudo original, levando-se em consideração a ecocardiografia e que a diferença da FEVE também foi precisa o suficiente para mostrar a relação entre a perfusão da microcirculação e a área do infarto. A partir dos resultados da ecocardiografia, pudemos deduzir que os pacientes com OCM apresentavam pior função cardíaca, o que era consistente com as evidências existentes, enfatizando a importância particular de melhorar o estado de perfusão da circulação microvascular.²⁴

Apesar de suas vantagens, o IRM não está disponível ou é aplicável na maioria dos hospitais locais e muitos pacientes recusam esse exame devido ao seu custo. Da mesma forma, um escore SAK consistindo em índices comuns, atualmente, parecia ser uma alternativa no campo clínico.

Este estudo, entretanto, tem algumas limitações. Primeiro, foi um estudo de centro único com amostra de tamanho relativamente pequeno. Os escores de risco foram validados pelas informações de um banco de dados de centro único. O poder discriminatório dos modelos requer uma investigação e validação de escala amostral maior. Em segundo lugar, o TCA era um elemento essencial no escore SAK, enquanto o nível de TCA é influenciado por uma série de fatores na prática; portanto, o intervalo de referência na pontuação pode ser diferente dependendo da equipe de teste e do equipamento. Terceiro, os pacientes com choque cardíaco não foram inscritos, pois pode ser necessário tratamento suplementar de suporte à vida e as características basais seriam desequilibradas para esses sujeitos.

Conclusão

Neste estudo, nossos dados mostraram que os escores SAK e ATI tiveram um bom desempenho na estimativa do risco de OCM após o ICP primário para pacientes com IAMCST agudo. Portanto, esses escores são precisos para prever OCM quando comparados às medidas invasivas obtidas no IRM.

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa: Xiao Y, Wang Y, Wang W, Zhang Q, Han Y, Fu X; Obtenção de dados: Chen H, Liu D, Wang W, Han Y; Análise e interpretação dos dados: Xiao Y, Liu D, Wang Y, Zhang Q, Fu X; Análise estatística: Chen H, Wang Y, Wang W, Zhang Q; Obtenção de financiamento: Xiao Y, Han Y, Fu X; Redação do manuscrito: Xiao Y, Chen H, Han Y, Fu X; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Xiao Y, Liu D, Han Y, Fu X.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado pela National Key R&D Program of China, number 2016 YFC1301100.

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 Second Hospital of Hebei Medical University. 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

- Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L, Crea F. Myocardial no-reflow in humans. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(4):281-92.
- Lerman A, Holmes DR, Herrmann J, Gersh BJ. Microcirculatory dysfunction in ST-elevation myocardial infarction: cause, consequence, or both. *Eur Heart J*. 2007;28(7):788-97.
- Bolognese L, Carrabba N, Parodi G, Santoro GM, Buonamici P, Cerisano G, Antoniucci D. Impact of microvascular dysfunction on left ventricular remodeling and long-term clinical outcome after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation*. 2004;109(9):1121-6.
- Niccoli G, Scalone G, Lerman A, Crea F. Coronary microvascular obstruction in acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2016;37(13):1024-33.
- De Maria GL, Fahrni G, Alkhalil M, Cuculi F, Dawkins S, Wolfrum M, et al. A tool for predicting the outcome of reperfusion in ST-elevation myocardial infarction using age, thrombotic burden and index of microcirculatory resistance (ATI score). *EuroIntervention*. 2016;12(10):1223-30.
- Fearon WF, Balsam LB, Farouque HM, Caffarelli AD, Robbins RC, Fitzgerald PJ, et al. Novel index for invasively assessing the coronary microcirculation. *Circulation*. 2003;107(25):3129-32.
- Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-77.
- Ganz W. The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial. *N Engl J Med*. 1985;313(16):1018.
- Gibson CM, de Lemos JA, Murphy SA, Marble SJ, McCabe CH, Cannon CP, et al.; TIMI Study Group. Combination therapy with abciximab reduces angiographically evident thrombus in acute myocardial infarction: a TIMI 14 substudy. *Circulation*. 2001;103(21):2550-4.
- Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, Ryan KA, Mesley R, Marble SJ, et al. Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs. *Circulation*. 2000;101(2):125-30.
- Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, Dodge JT, Alexander B, Marble SJ, McCabe CH, Raymond L, Fortin T, Poole WK, Braunwald E. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation*. 1996;93(5):879-88.
- van Kranenburg M, Magro M, Thiele H, de Waha S, Eitel I, Cochet A, et al. Prognostic value of microvascular obstruction and infarct size, as measured by CMR in IAMCST patients. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(9):930-9.
- Dogan NB, Ozpelit E, Akdeniz S, Bilgin M, Baris N. Simple clinical risk score for no-reflow prediction in patients undergoing primary Percutaneous Coronary Intervention with acute IAMCST. *Pak J Med Sci*. 2015;31(3):576-81.
- Bayramoğlu A, Taşolar H, Kaya A, Tanboğa İH, Yaman M, Bektaş O, et al. Prediction of no-reflow and major adverse cardiovascular events with a new scoring system in IAMCST patients. *J Interv Cardiol*. 2018;31(2):144-9.
- Wang JW, Zhou ZQ, Chen YD, Wang CH, Zhu XL. A risk score for no reflow in patients with ST-segment elevation myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention. *Clin Cardiol*. 2015;38(4):208-15.
- Bulluck H, Berry C. Toward Improving Our Understanding of the Relationship Between IMR and MVO in STEMI Patients. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12:1593-94.
- Ng MK, Yong AS, Ho M, Shah MG, Chawantanpipat C, O'Connell R, et al. The index of microcirculatory resistance predicts myocardial infarction related to percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5(4):515-22.
- Murai T, Yonetsu T, Kanaji Y, Usui E, Hoshino M, Hada M, et al. Prognostic value of the index of microcirculatory resistance after percutaneous coronary intervention in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2018;92(6):1063-74.
- Faustino M, Baptista SB, Freitas A, Monteiro C, Leal P, Nêdio M, et al. The Index of Microcirculatory Resistance as a Predictor of Echocardiographic Left Ventricular Performance Recovery in Patients With ST-Elevation Acute Myocardial Infarction Undergoing Successful Primary Angioplasty. *J Interv Cardiol*. 2016;29(2):137-45.
- Fearon WF, Shah M, Ng M, Brinton T, Wilson A, Tremmel JA, et al. Predictive value of the index of microcirculatory resistance in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(5):560-5.
- De Maria GL, Alkhalil M, Wolfrum M, Fahrni G, Borlotti A, Gaughran L, et al. The ATI score (age-thrombus burden-index of microcirculatory resistance) determined during primary percutaneous coronary intervention predicts final infarct size in patients with ST-elevation myocardial infarction: a cardiac magnetic resonance validation study. *EuroIntervention*. 2017;13(8):935-43.
- Xiao Y, Fu X, Wang Y, Wu Y, Wang W, Zhang Q. Development and Validation of Risk Nomogram Model Predicting Coronary Microvascular Obstruction in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI) Undergoing Primary Percutaneous Catheterization. *Med Sci Monit* 2019;25:5864-77.
- Sianos G, Papafakis MI, Daemen J, Vaina S, van Mieghem CA, van Domburg RT, et al. Angiographic stent thrombosis after routine use of drug-eluting stents in ST-segment elevation myocardial infarction: the importance of thrombus burden. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(7):573-83.
- de Waha S, Patel MR, Granger CB, Ohman EM, Maehara A, Eitel I, et al. Relationship between microvascular obstruction and adverse events following primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: an individual patient data pooled analysis from seven randomized trials. *Eur Heart J*. 2017;38(47):3502-10.



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

No-Reflow nas Síndromes Coronarianas Agudas: Um Velho Inimigo ou uma Nova Fronteira?

No Reflow in Acute Coronary Syndromes: An Old Foe or a New Frontier?

Stefano Garzon^{1,2} 

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

Universidade de São Paulo Instituto do Coração,² São Paulo, SP - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Comparação entre Dois Escores de Risco quanto à Predição de Obstrução Microvascular Coronariana durante a Intervenção Percutânea Primária

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a cardiopatia isquêmica é a principal causa de óbitos no mundo, tendo sido responsável por 16% dos óbitos no mundo em 2019.¹ No entanto, devido à contínua evolução do tratamento médico e das técnicas de revascularização, tem-se observado um constante declínio nas taxas de mortalidade em síndromes coronarianas agudas (SCA) nos últimos anos.²

Atualmente, a intervenção coronariana percutânea (ICP) é o tratamento padrão-ouro para infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCST³ e uma opção terapêutica básica para SCA sem IAMCST⁴ e doença arterial coronariana estável.⁵ No entanto, e particularmente em pacientes com STEMI, a ICP pode ser muito desafiadora às vezes. Um dos eventos mais temidos durante a ICP no IAMCST é o fenômeno comumente denominado “no-reflow”, um comprometimento na perfusão miocárdica secundário à obstrução microvascular sem evidência angiográfica de obstrução coronariana. Descrito inicialmente em modelos animais^{6,7} também foi reconhecido em humanos nas décadas seguintes^{8,9} sendo descrito pela primeira vez após a ICP por IAMCST por Feld em 1992.¹⁰ Sua ocorrência está relacionada a desfechos de curto e de longo prazo após ICP,^{11,12} e está presente em mais de 20% dos pacientes submetidos a ICP primária por IAMCST.¹³

Em uma publicação recente,¹⁴ Rezkalla et al. revisaram exaustivamente o manejo do *no-reflow*, identificando muitos fatores de risco, como maior tempo de reperfusão, dilatação do balão de alta pressão, stents mais longos e também características clínicas do paciente, muitas das quais se sobrepõem às da doença arterial coronariana e SCA. Caso seja previsto o *no-reflow*, medidas técnicas e farmacológicas podem ser tomadas na tentativa de evitá-lo, possivelmente minimizando sua ocorrência e alertando o operador a agir prontamente caso ocorra.

Palavras-chave

Isquemia Miocárdica; Doenças Cardiovasculares/mortalidade; Intervenção Coronária Percutânea; Infarto do Miocárdio; Doença da Artéria Coronária; Fatores de Risco; Resistência Vascular.

Correspondência: Stefano Garzon •

Hospital Israelita Albert Einstein - Av. Albert Einstein, 627. CEP 05652-900, São Paulo, SP - Brasil
E-mail: stefano.lemos@einstein.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210118>

De acordo com essa ideia, o artigo “Comparação entre Dois Escores de Risco quanto à Predição de Obstrução Microvascular Coronariana durante a Intervenção Percutânea Primária”,¹⁵ publicado na edição atual desta revista, explora a capacidade de dois escores de risco em prever a ocorrência de *no-reflow*. Ele compara o escore SAK, que utiliza parâmetros puramente clínicos (início dos sintomas até o tempo de insuflação do balão, nível de ACT na internação, classificação de Killip, idade, razão neutrófilos/linfócitos e níveis de glicose), com o escore ATI, cujos parâmetros são uma medida invasiva de resistência microvascular (MIRM) obtida por meio do escore de microcateter coronariano, idade e trombo na artéria culpada. Nesse estudo, ambos os escores tiveram bom desempenho, com o escore SAK apresentando uma AUC de 0,855. Nesse estudo, o *no-reflow* se mostrou mais comumente associado a pacientes com idade mais avançada, com maior tempo, maiores níveis de glicose, maiores níveis de creatinina sérica, maior contagem de leucócitos, classificação Killip III e aumento de biomarcadores de necrose miocárdica, o que está de acordo com a literatura médica atual. Porém, outros fatores, como hipertensão, dislipidemia, diabetes e tabagismo não estiveram relacionados à ocorrência do fenômeno, sugerindo que sua fisiopatologia ainda não esteja totalmente esclarecida. Além disso, não há dados sobre como o *no-reflow* foi tratado e se o tratamento resultou em melhora da resistência microvascular e possivelmente melhores resultados.

Em estudo publicado recentemente,¹⁶ Viana et al. compararam os escores SYNTAX e GRACE na predição de mortalidade cardiovascular e eventos coronarianos não fatais recorrentes após SCA. Ambos foram eficazes na predição de morte cardiovascular (estatística-C 0,80 vs. 0,89, $p=0,19$, para os escores SYNTAX e GRACE, respectivamente), mas o escore SYNTAX anatômico foi o único capaz de prever eventos coronários recorrentes não fatais (estatística-C 0,64 vs. 0,50, $p=0,027$), sugerindo que complicações e resultados intraprocedimento, como *no-reflow*, não são levados em consideração ao usar escores de risco puramente clínicos para SCA.

Compreender toda a complexidade do ACS ainda parece estar fora do nosso alcance no momento. No entanto, perceber que o prognóstico e os resultados de tais pacientes resultam de diversos fatores clínicos e intraprocedimento pode ser o farol para nos ajudar a navegar por essas águas turbulentas e ainda não totalmente percorridas.

Referências

1. World Health Organization.(WHO).World Health Statistics. Monitoring Health For The SDGs Sustainable Development Goals. Geneva;2020.
2. Fox KAA, Steg PG, Eagle KA, Goodman SG, Anderson FA, Granger CB, et al. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999-2006. *J Am Med Assoc.* 2007;297(17):1892-900.
3. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2018;39(2):119-77.
4. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2021;42(14):1289-367.
5. Sousa-Uva M, Neumann FJ, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2019; 55(1):4-90.
6. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The "no reflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest.* 1974;54(6):1496-508.
7. Krug A, Du Mesnil de Rochemont, Korb G. Blood supply of the myocardium after temporary coronary occlusion. *Circ Res.* 1966;19(1):57-62.
8. Schofer J, Montz R, Mathey DG. Scintigraphic evidence of the "No reflow" phenomenon in human beings after coronary thrombolysis. *J Am Coll Cardiol.* 1985;5(3):593-8.
9. Bates ER, Krell MJ, Dean EN, O'Neill WW, Vogel RA. Demonstration of the "no-reflow" phenomenon by digital coronary arteriography. *Am J Cardiol.* 1986;57(1):177-8.
10. Feld H, Lichstein E, Schachter J, Shani J. Early and late angiographic findings of the "no-reflow" phenomenon following direct angioplasty as primary treatment for acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 1992;123(3):782-4.
11. Morishima I, Sone T, Okumura K, Tsuboi H, Kondo J, Mukawa H, et al. Angiographic no-reflow phenomenon as a predictor of adverse long-term outcome in patients treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty for first acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(4):1202-9.
12. Harrison RW, Aggarwal A, Ou FS, Klein LW, Rumsfeld JS, Roe MT, et al. Incidence and outcomes of no-reflow phenomenon during percutaneous coronary intervention among patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2013;111(2):178-84.
13. Jaffe R, Charron T, Puley G, Dick A, Strauss BH. Microvascular obstruction and the no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 2008;117(24):3152-6.
14. Rezkalla SH, Stankowski R V., Hanna J, Kloner RA. Management of No-Reflow Phenomenon in the Catheterization Laboratory. *JACC: Cardiovasc Interv.* 2017;10(3):215-23.
15. Xiao Y, Chen H, Liu D, Wang Y, Wang W, Zhang Q, et al. The Comparison between Two Risk Scores as for the Prediction of Coronary Microvascular Obstruction during Primary Percutaneous Intervention. *Arq Bras Cardiol.* 2021; 116(5):959-967.
16. Viana MS, Correia VCA, Ferreira FM, Lacerda YF, Bagano GO, Fonseca LL, et al. Competência Prognóstica Distinta entre Modelo Clínico e Anatômico em Síndromes Coronarianas Agudas: Comparação por Tipo de Desfecho. *Arq Bras Cardiol.* 2020;115(2):219-25.



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

Suplementação de Vitamina D Induz Remodelação Cardíaca em Ratos: Associação com a Proteína de Interação com a Tiorredoxina e a Tiorredoxina

Vitamin D Supplementation Induces Cardiac Remodeling in Rats: Association with Thioredoxin-Interacting Protein and Thioredoxin

Priscila P. dos Santos,^{1,2} Bruna P. M. Rafacho,¹ Andrea F. Gonçalves,¹ Vanessa C. M. Pires,¹ Meliza G. Roscani,¹ Paula S. Azevedo,¹ Bertha F. Polegato,¹ Marcos F. Minicucci,¹ Ana Angélica H. Fernandes,² Suzana E. Tanni,¹ Leonardo A. M. Zornoff,¹ Sergio A. R. de Paiva^{1,3}

Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP,¹ Botucatu, SP - Brasil

Instituto de Biociências de Botucatu-UNESP,² Botucatu, SP - Brasil

Centro de Pesquisa em Alimentos,³ São Paulo, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: A vitamina D (VD) tem um importante papel na função cardíaca. No entanto, a vitamina exerce uma curva “dose-resposta” bifásica na fisiopatologia cardiovascular e pode causar efeitos deletérios, mesmo em doses não tóxicas. A VD exerce suas funções celulares ligando-se ao seu receptor. Ainda, a expressão da proteína de interação com a tiorredoxina (TXNIP) é positivamente regulada pela VD. A TXNIP modula diferentes vias de sinalização celular que podem ser importantes para a remodelação cardíaca.

Objetivos: Avaliar se a suplementação com VD leva à remodelação cardíaca, e se a TXNIP e a tiorredoxina (Trx) estão associadas com esse processo.

Métodos: Duzentos e cinquenta ratos Wistar machos foram alocados em três grupos: controle (C, n=21), sem suplementação com VD; VD3 (n = 22) e VD10 (n=21), suplementados com 3,000 e 10,000 UI de VD/ kg de ração, respectivamente, por dois meses. Os grupos foram comparados por análise de variância (ANOVA) com um fator e teste post hoc de Holm-Sidak (variáveis com distribuição normal), ou pelo teste de Kruskal-Wallis e análise post-hoc de Dunn. O nível de significância para todos os testes foi de 5%.

Resultados: A expressão de TXNIP foi mais alta e a atividade do Trx foi mais baixa no grupo VD10. Os animais que receberam suplementação com VD apresentaram aumento de hidroperóxido lipídico e diminuição de superóxido dismutase e glutatona peroxidase. A proteína Bcl-2 foi mais baixa no grupo VD10. Observou-se uma diminuição na β -oxidação de ácidos graxos, no ciclo do ácido tricarbóxico, na cadeia transportadora de elétrons, e um aumento na via glicolítica.

Conclusão: A suplementação com VD levou à remodelação cardíaca e esse processo pode ser modulado por TXNIP e Trx, e consequentemente por estresse oxidativo. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(5):970-978)

Palavras-chave: Vitamina D; Remodelação Ventricular; Ratos; Tiorredoxinas; Estresse Oxidativo.

Abstract

Background: Vitamin D (VD) has been shown to play an important role in cardiac function. However, this vitamin exerts a biphasic “dose response” curve in cardiovascular pathophysiology and may cause deleterious effects, even in non-toxic doses. VD exerts its cellular functions by binding to VD receptor. Additionally, it was identified that the thioredoxin-interacting protein (TXNIP) expression is positively regulated by VD. TXNIP modulate different cell signaling pathways that may be important for cardiac remodeling.

Objective: To evaluate whether VD supplementation lead to cardiac remodeling and if TXNIP and thioredoxin (Trx) proteins are associated with the process.

Correspondência: Priscila Portugal dos Santos •

Faculdade de Medicina de Botucatu, Rubião Júnior s/n. CEP 18618-970, Botucatu, SP - Brasil

E-mail: prilpolmed@yahoo.com.br, priscila.portugal@unesp.br

Artigo recebido em 21/03/2019, revisado em 14/04/2020, aceito em 10/06/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190633>

Methods: A total of 250 Male Wistar rats were allocated into three groups: control (C, n=21), with no VD supplementation; VD3 (n = 22) and VD10 (n=21), supplemented with 3,000 and 10,000 IU of VD/ kg of chow respectively, for two months. The groups were compared by one-way analysis of variance (ANOVA) and Holm-Sidak post hoc analysis, (variables with normal distribution), or by Kruskal-Wallis test and Dunn's test post hoc analysis. The significance level for all tests was 5%.

Results: TXNIP protein expression was higher and Trx activity was lower in VD10. The animals supplemented with VD showed increased lipid hydroperoxide and decreased superoxide dismutase and glutathione peroxidase. The protein Bcl-2 was lower in VD10. There was a decrease in fatty acid β -oxidation, tricarboxylic acid cycle and electron transport chain with shift to increase in glycolytic pathway.

Conclusion: VD supplementation led to cardiac remodeling and this process may be modulated by TXNIP and Trx proteins and consequently oxidative stress. (Arq Bras Cardiol. 2021; 116(5):970-978)

Keywords: Vitamin D; Ventricular Remodeling; Rats; Thioredoxins; Oxidative Stress.

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

Introdução

A Vitamina D (VD) é um composto lipossolúvel que sabidamente afeta órgãos-alvo clássicos, como ossos, intestinos e rins, e estimula o transporte de cálcio desses órgãos para o sangue.¹ No entanto, há evidências crescentes de que a VD afeta outros órgãos, incluindo o coração, e pode exercer um importante papel na função e no desenvolvimento cardíacos.^{2,3}

A prevalência da deficiência de VD aumentou nos últimos anos, tornando-se um problema de saúde pública em todo o mundo.⁴ Além disso, a deficiência de VD está associada a um risco aumentado de se desenvolver várias doenças crônicas, incluindo doenças cardiovasculares.⁵ Assim, pesquisadores têm recomendado aumento na exposição solar, fortificação de alimentos e suplementação de VD, tanto para pessoas em maior risco de hipovitaminose D como para a população geral.⁶⁻⁹ No entanto, mais estudos com diferentes doses de suplementação de VD são urgentemente necessários,¹⁰⁻¹² dado o número de estudos relatando efeitos cardiovasculares deletérios da VD em doses não tóxicas.^{10,11,13-15} Estudos com ratos urêmicos e ratos infartados suplementados com VD em doses que não induzem hipercalcemia (não hipercalcêmicas), desenvolveram hipertensão,¹³ alterações na aorta,¹³ hipertrofia ventricular esquerda,^{13,14} disfunção cardíaca e alterações no metabolismo energético cardíaco.¹⁴ Além disso, estudo realizado com ratos normotensos mostrou que a suplementação de VD em doses não hipercalcêmicas levou ao aumento da pressão arterial e a alterações na estrutura e função vascular, mediados por geração de espécies reativas e alteração na biodisponibilidade de óxido nítrico.¹⁵ Esses dados indicam que a VD exerce uma curva “dose-resposta” bifásica na remodelação cardíaca.¹⁰

A remodelação cardíaca é causada por uma lesão no coração que pode levar a mudanças celulares, intersticiais e moleculares progressivas.¹⁶ As alterações celulares e moleculares incluem estresse oxidativo, apoptose, e mudança no metabolismo energético, que pode progredir para hipertrofia e disfunção ventricular.¹⁴

A VD exerce funções celulares ligando-se ao seu receptor e levando à regulação transcricional de genes alvo.¹⁷ Ainda, Chen e DeLuca¹⁸ identificaram um gene da proteína VDUP1 (VD3-up-regulated protein-1), estimulada pelo tratamento com 1,25-dihidroxivitamina D3 (1,25(OH)2D3) em células de linhagem promielocítica humana.¹⁸ Desde então, a VDUP1 tem sido identificada em vários tecidos, incluindo o coração.¹⁹

A proteína codificada pela VDUP1 é conhecida como proteína de interação com a tioredoxina (TXNIP), e foi identificada como um regulador negativo da tioredoxina (Trx). A TXNIP liga-se ao centro catalítico da Trx, formando um complexo estável por ligações dissulfeto, reduzindo sua atividade.²⁰ Isso causa um desequilíbrio antioxidante, uma vez que o sistema Trx é um importante sistema antioxidante redutor de tiol no coração.^{21,22} De fato, estudos com células cancerosas mostraram que o tratamento com VD aumentou a produção de espécies reativas de oxigênio (EROS).²³⁻²⁵

Estudos têm mostrado que tanto a Trx como a TXNIP modulam diversas vias por meio da interação direta com moléculas de sinalização intracelular. Essas proteínas participam na regulação de vias apoptóticas e hipertróficas, e modulam o metabolismo energético tanto em cardiomiócitos como em outros tipos celulares.^{21,22,26} Assim, a suplementação com VD em doses não hipercalcêmicas poderia levar a um desequilíbrio entre TXNIP e Trx no coração, resultando em remodelação cardíaca.

Portanto, o objetivo do presente estudo foi avaliar se a suplementação com VD em doses não hipercalcêmicas leva à remodelação cardíaca, e se a TXNIP e a Trx estão associadas a esse processo.

Materiais e métodos

Protocolo experimental

Todos os experimentos foram realizados de acordo com as diretrizes dos Institutos Nacionais da Saúde (NIH, *National Institutes of Health*) para o uso e cuidado de animais em laboratório e aprovados pelo comitê de ética Experimentação Animal da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, São Paulo, Brasil (2008/694). Ratos machos de 250g foram alocados aleatoriamente em três grupos e alimentados com ração à base de cereal durante dois meses. Os grupos foram: 1) grupo controle (C, n=21), que não recebeu suplementação de VD [dieta baseada em cereal – Nuvilab CR1, com composição aproximada (por kg de mistura): 220g proteína; 40g gordura; 100g mineral; 80 g fibra; e 1,800 UI VD]; 2) VD3 (n=22), suplementada com 3,000 UI VD/kg de ração; e 3) VD10 (n=21), suplementada com 10,000 UI de VD/kg de ração.

O tamanho amostral foi determinado com base em nossa experiência com modelos experimentais e análises. Também usamos esse tamanho amostral em um estudo prévio

conduzido em nosso laboratório para avaliar a influência da suplementação com VD sobre a pressão arterial sistólica, reatividade vascular, e propriedades mecânicas.¹⁵ Os animais foram alocados aleatoriamente em caixas individuais. Subsequentemente, as caixas foram escolhidas aleatoriamente para compor os diferentes grupos.

Todos os animais receberam a mesma quantidade de alimentos. A suplementação de VD foi realizada adicionando-se colecalciferol (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) diluído em óleo de milho à ração. Todos os grupos receberam 10mL de óleo de milho por quilo de ração.

O Conselho Nacional de Pesquisa (NRC, *National Research Council*) recomendou a quantidade de 1000 UI de VD por quilo de ração para os ratos.²⁷ Contudo, o conselho não estabeleceu um nível máximo de ingestão. Assim, nós utilizamos uma quantidade 10 vezes superior à dose diária recomendada como nosso limite máximo de ingestão. Shepard e DeLuca²⁸ demonstraram que ratos suplementados com doses acima de 1000 UI de VD/dia (~30000 UI/kg de ração) apresentaram sinais de toxicidade tais como diarreia, perda de apetite, diminuição no ganho de peso, e calcificação renal. As doses utilizadas em nosso estudo foram 4,8 e 11,8 vezes maior que as doses recomendadas para ratos e não chegaram a 1000 UI/dia. Ainda, em nosso estudo anterior,¹⁵ essas doses de VD não causaram sinais de toxicidade ou hipercalcemia. Assim, as doses usadas no presente estudo foram consideradas não tóxicas em termos de metabolismo do cálcio.

Estudo ecocardiográfico

Todos os animais foram avaliados por ecocardiografia transtorácica,²⁹ utilizando um equipamento disponível comercialmente (General Electric Medical Systems, Vivid S6, Tirat Carmel, Israel), equipado com um transdutor *phased-array* 5-12 MHz. Todas as medidas foram obtidas pelo mesmo observador de acordo com as recomendações da *American Society of Echocardiography* e da *European Association of Echocardiography*.³⁰

Após o exame ecocardiográfico, realizou-se eutanásia dos animais com injeção intraperitoneal de tiopental sódico em dose elevada (180 mg/Kg), e os animais foram sacrificados por decapitação. Foram coletados sangue e coração dos animais.

Avaliação de 25-hidroxivitamina D₃ (25 (OH) D₃) e cálcio³¹

Concentrações plasmáticas de 25 (OH) D₃ foram determinadas por cromatografia líquida de alta resolução (HPLC) conforme descrito por Asknes,³¹ com pequena modificação. O aparelho utilizado foi o cromatógrafo Waters 2695, com detector fotodiodo Waters 2996. A quantificação de 25 (OH) D₃ foi realizada determinando-se áreas de pico nos cromatogramas, calibrados por quantidades conhecidas dos padrões (H4014 Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EUA).

Concentração sérica de cálcio foi determinada pelo método arsenazo III (kit Labor Lab, SP, Brasil).

Hidroperóxido lipídico cardíaco, enzima antioxidante e metabolismo cardíaco

Amostras do ventrículo esquerdo (200mg) foram usadas para as medidas das concentrações de proteína total e

hidroperóxido lipídico (HI) e para determinação da atividade da glutatona peroxidase (GPx), superóxido dismutase (SOD) e catalase (CAT).¹⁴ O metabolismo energético cardíaco foi avaliado pela atividade das enzimas 3-hidroxiacil CoA desidrogenase (HAD), fosfofrutoquinase, lactato desidrogenase (LDH), piruvato desidrogenase, citrato sintase (CS), complexo II (succinato desidrogenase) e ATP sintase. Os testes de atividade enzimática foram realizados a 20°C com a absorbância medida por um espectrofotômetro Pharmacia Biotech (UV/visible Ultrospec 5000 com software Swift II Applications). Todos os reagentes foram adquiridos de Sigma (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EUA).

Western blot

Western blot foi realizado para avaliar a expressão de proteínas no ventrículo esquerdo. As amostras foram separadas em gel de poliacrilamida (SDS) a 10%, e as amostras transferidas para uma membrana de nitrocelulose. A membrana foi bloqueada com leite em pó desnatado 5% e incubada com anticorpo primário (Santa Cruz Biotechnology, Inc, Europa): VDUP1 (IgG1 monoclonal de camundongo, sc271238); Trx-1 (IgG policlonal de coelho, sc20146); coativador 1-alfa do receptor gama ativado por proliferador de peroxissoma (PGC-1α – IgG policlonal de coelho, sc13067); receptor ativado por proliferador de peroxissoma alfa (PPAR-α - rabbit polyclonal IgG, sc9000); Bcl-2 (IgG monoclonal de coelho, sc492); caspase 3 (IgG monoclonal de coelho - Cell Signaling Technology, Inc, Beverly, MA, EUA, 9664) e anticorpo secundário conjugado com peroxidase. O substrato quimioluminescente Super Signal® West Pico (Pierce Protein Research Products, Rockford, EUA) foi usado para detectar anticorpos ligados. GAPDH (IgG1 monoclonal de camundongo, Santa Cruz Biotechnology, Inc, Europa, sc 32233) foi usado para normalização.

Teste de redução da insulina para Trx e Trx redutase (TrxR)

A atividade da Trx no coração foi determinada pelo teste de redução da insulina segundo método descrito por Yamamoto et al.,³² com pequena modificação. A atividade da TrxR foi determinada pelo ensaio de redução da insulina, segundo método descrito por Schutze et al.,³³ com pequena modificação.

Análise estatística

A normalidade dos dados foi verificada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Para as variáveis com distribuição normal, os grupos foram comparados por análise de variância (ANOVA) com um fator, e análise post hoc de Holm-Sidak; os dados foram expressos em média ± desvio padrão (DP). Para as variáveis sem distribuição normal, os dados foram comparados pelo teste de Kruskal-Wallis e teste post-hoc de Dunn, e os dados foram expressos em mediana (e intervalos superiores e inferiores). As análises estatísticas foram realizadas usando o programa Sigma Stat para Windows v3.5 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA). Para avaliar a dose resposta da VD, utilizamos o teste de tendência – *Trend test* do software GraphPad – para as variáveis com distribuição normal, e a correlação de Spearman usada para as variáveis sem distribuição normal. O nível de significância estabelecido foi de 5% em todos os testes.

Resultados

Como observado na Tabela 1, a suplementação de VD foi efetiva, uma vez que a ingestão diária de colecalciferol foi diferente entre os três grupos, as concentrações de 25-hidroxicolecalciferol foram maiores no VD10 que em C, e o grupo VD3 apresentou um valor intermediário. Além disso, os animais que receberam ambas as doses de VD apresentaram um leve aumento nos níveis séricos de cálcio. No entanto, os grupos que receberam a suplementação de VD encontraram-se com níveis plasmáticos normais de cálcio. Essas variáveis mostraram uma resposta dose-dependente. O peso corporal e o consumo alimentar finais não foram diferentes entre os grupos e não apresentaram resposta dose-dependente.

Como observado nas Figuras 1A e 1B e na Tabela 2, a suplementação com VD causou mudanças na TXNIP, atividade de Trx e proteína Trx, sem participação da TrxR. A expressão de TXNIP foi maior e a atividade da Trx menor no grupo VD10. Essas variáveis mostraram uma resposta dose-dependente. Ainda, observou-se uma redução na expressão de Trx de maneira dose-dependente.

A Tabela 3 resume dados de estresse oxidativo e apoptose. Neste estudo, os animais que receberam suplementação com VD apresentaram aumento no estresse oxidativo, demonstrado por valores mais altos de peroxidação lipídica em VD10; além disso, observamos uma atividade mais baixa das enzimas antioxidantes. As atividades de SOD e GPx foram mais baixas nos animais que receberam suplementação de VD e a razão $LH/(SOD+GPx+CAT)$ foi mais alta no grupo VD10. Para os dados de apoptose, a expressão de proteínas antiapoptóticas Bcl-2 foi mais baixa no VD10, com resposta dose-dependente (Figura 1C). O fator apoptótico caspase-3 clivado foi mais baixo no grupo VD3 que no grupo VD10 (Tabela 3).

A Tabela 4 resume dados do metabolismo energético cardíaco. Em relação à β -oxidação de ácidos graxos, a expressão de PGC-1 α (Figura 1D) e a atividade de HAD foram

mais baixas no grupo VD10. Ambas as variáveis apresentaram uma resposta dose-dependente. Quanto à via glicolítica, a atividade das enzimas PFK e LDH foi mais elevada no grupo VD10. A enzima LDH e o complexo PDH apresentaram aumento de maneira dose-dependente. O ciclo do ácido tricarboxílico (CAT) foi avaliado pela atividade da enzima CS, e a cadeia transportadora de elétrons (CTE) avaliada pela atividade do complexo II e da atividade da ATP sintase. A atividade da CS e do complexo II foi mais baixa no grupo VD10. Ambas as enzimas apresentaram uma resposta dose-dependente. A atividade da ATP sintase variou entre os grupos, sendo maior no grupo VD3. Essas alterações indicam que os animais que receberam suplementação com VD apresentaram déficit na oxidação de ácidos graxos, no CAT e na CTE, com aumento na via glicolítica.

Não foram observadas diferenças entre os três grupos em relação às variáveis estruturais ou na função sistólica e diastólica no ecocardiograma após dois meses de suplementação com VD. As variáveis ecocardiográficas encontram-se descritas no material suplementar (Tabela S1).

Discussão

O presente estudo mostrou que a suplementação com VD, em doses não hipercalcêmicas durante dois meses, associou-se com maior expressão de TXNIP e menor atividade da Trx. Além disso, os animais apresentaram alterações moleculares compatíveis com o processo de remodelação cardíaca, tais como estresse oxidativo, redução dos marcadores antiapoptóticos, e mudanças no metabolismo cardíaco, sem alterações na estrutura ou função cardíaca. Alterações na expressão de TXNIP e Trx podem ser um dos mecanismos envolvidos na remodelação cardíaca em animais suplementados com VD.

Um estudo prévio mostrou que a $1,25(OH)_2D_3$ aumenta a expressão de TXNIP.¹⁸ A TXNIP interage com a Trx e atua como um regulador negativo de Trx, diminuindo sua expressão e sua

Tabela 1 – Peso corporal, vitamina D, consumo alimentar, cálcio sérico e 25-hidroxicolecalciferol plasmático nos grupos de animais suplementados com vitamina D e grupo controle

Variável	C	VD3	VD10	P1 Teste de comparação	P2 Teste de tendência
Peso corporal (g)	422±26,8 (21)	429±35,6 (22)	421±31,7 (21)	0,646	0,923
Consumo alimentar (g/dia)	25,7±1,54 (21)	25,9±1,91 (22)	24,9±1,98 (21)	0,166	0,154
Ingestão de VD (UI/ dia)	45,5 (44,8-48,1) (21)	123 (118-128)* (22)	290 (283-310)*# (21)	<0,001	<0,001
25 (OH) D ₃ (ng/mL)	14,6 (9,40-16,4) (7)	19,0 (17,2-32,4) (7)	35,6 (33,2-37,8)* (7)	0,007	<0,001
Ca (mg/dL)	8,25±1,10 (9)	9,32±1,15* (10)	9,44±0,54* (10)	0,023	0,011

Dados expressos em média ± DP ou mediana e percentis 25 e 75. Números em parênteses indicam o número de animais em cada grupo. C: grupo controle, sem suplementação de VD; VD3 e VD10: grupos que receberam suplementação com 3000 e 10000 UI vitamina D/kg de ração, respectivamente. VD: vitamina D; 25 (OH) D₃: 25-hidroxicolecalciferol plasmático; Ca: cálcio sérico. P1: valor p para teste de ANOVA com um fator ou teste de Kruskal Wallis e Holm-Sidak ou teste post hoc de Dunn; P2: p valor para teste de tendência ou correlação de Spearman. Números em negrito representam os efeitos estatisticamente significativos * ≠ grupo C; # ≠ grupo VD3

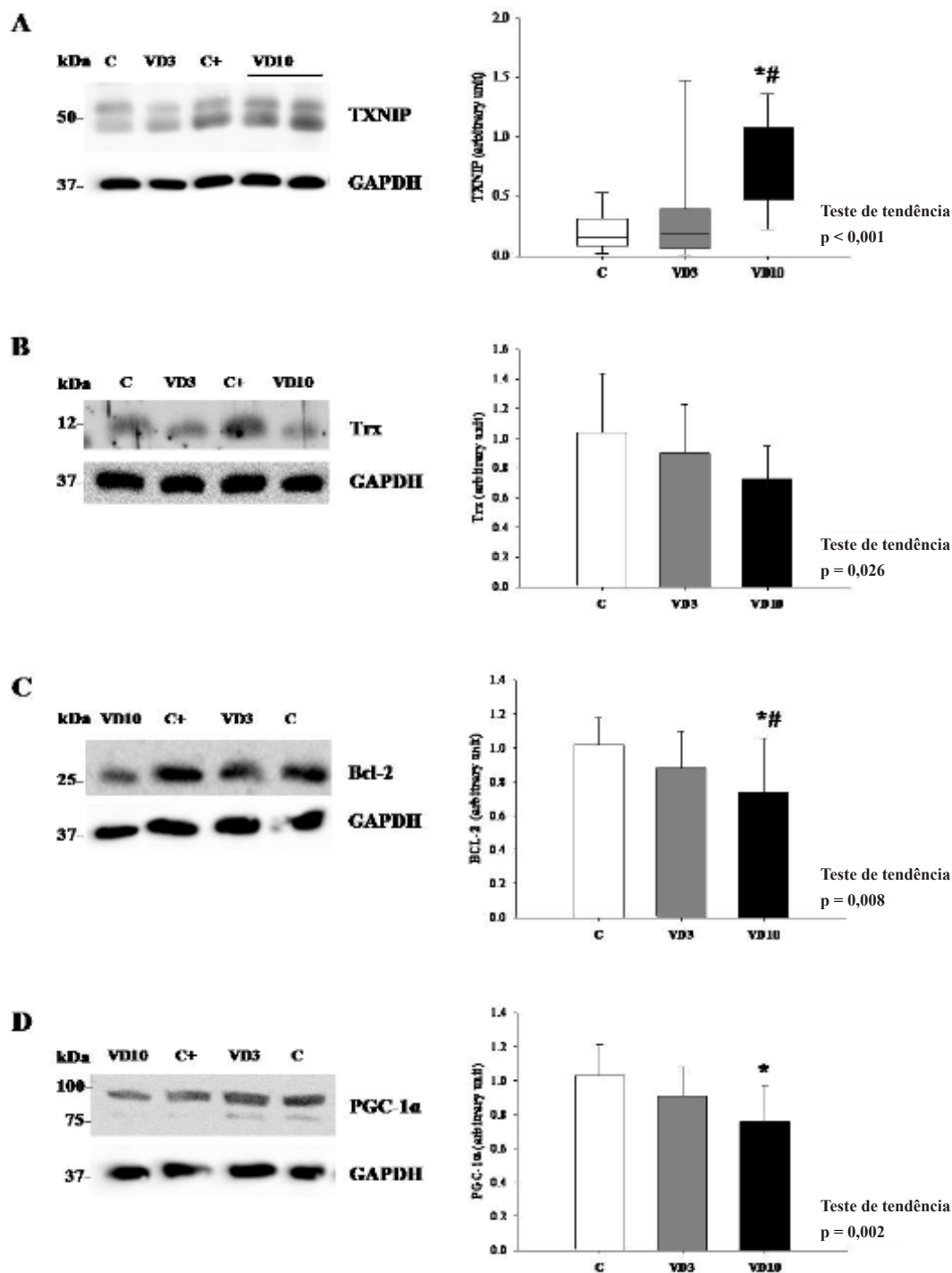


Figura 1 – Western blot. A: Esquerda: Western blots da proteína de interação com a tiorredoxina (TXNIP). Direita: densidade de banda da razão TXNIP/GAPDH (mediana); p = 0,002. B: Esquerda: Western blots da tiorredoxina (Trx). Direita: densidade de banda da razão Trx/GAPDH (mediana); p = 0,082. C: Esquerda: Western blots da proteína Bcl-2. Direita: densidade de banda da razão Bcl-2/GAPDH (mediana); p = 0,027. D: Esquerda: Western blots do coativador 1-alfa do receptor gama ativado por proliferador de peroxissoma (PGC-1α). Direita: densidade de banda da razão PGC-1α/GAPDH (mediana); p = 0,006. Número de animais: 11-12. C: grupo controle sem suplementação de VD; VD3: grupo suplementado com 3,000 UI VD/Kg de ração; VD10: suplementado com 10 000 UI VD/Kg de ração. Análise estatística: ANOVA com um fator. * ≠ grupo C; # ≠ grupo VD3. C+ animal controle para ajuste para a corrida em gel.

Artigo Original

Tabela 2 – Atividade enzimática da tiorredoxina (Trx) e da tiorredoxina redutase (TrxR) nos grupos de animais suplementados com vitamina D e grupo controle

Variáveis	C	VD3	VD10	P1 Teste de comparação	P2 Teste de tendência
Atividade da Trx (DO 340 nm x minuto)	0,251±0,08 (10)	0,226±0,06 (10)	0,115±0,07* (10)	<0,001	<0,001
Atividade da TrxR (mU/mg proteína x minuto)	0,097 (0,096-0,098) (8)	0,097 (0,096-0,097) (9)	0,096 (0,085-0,098) (10)	0,383	0,117

Dados expressos em média ± DP ou mediana e percentis 25 e 75. Números em parênteses indicam o número de animais em cada grupo. C: grupo controle, sem suplementação de VD; VD3 e VD10: grupos que receberam suplementação com 3000 e 10000 UI vitamina D/kg de ração, respectivamente. Trx: atividade enzimática da tiorredoxina; DO: densidade ótica; TrxR: tiorredoxina redutase; P1: valor p para teste de ANOVA com um fator ou teste de Kruskal Wallis e Holm-Sidak ou teste post hoc de Dunn; P2: p valor para teste de tendência ou correlação de Spearman. Números em negrito representam os efeitos estatisticamente significativos * ≠ grupo C; # ≠ grupo VD3.

Tabela 3 – Variáveis do estresse oxidativo e apoptose nos grupos de animais suplementados com vitamina D e grupo controle

Variáveis	C	VD3	VD10	P1 Teste de comparação	P2 Teste de tendência
LH (nmol/g tecido)	143,8±13,9 (8)	134,1±20,1 (8)	179,6±11,8* (8)	<0,001	<0,001
SOD (nmol/mg proteína)	19,9 (18,6-24,5) (8)	13,0 (11,8-14,0)* (8)	13,0 (11,8-14,2)* (8)	<0,001	0,001
GPx (umol/g tecido)	40,4±6,2 (8)	31,5±4,6* (8)	29,7±3,1* (8)	<0,001	<0,001
CAT (μmol/g tecido)	120,9±15,5 (8)	124,6±11,1 (8)	110,9±15,8 (8)	0,165	0,178
LH/(SOD+GPx+CAT)	0,79±0,09 (8)	0,80±0,14 (8)	1,18±0,09* (8)	<0,001	<0,001
Caspase-3 (unidade arbitrária)	1,01±0,49 (12)	0,84±0,48 (12)	1,54±0,56* (12)	0,023	0,060

Dados expressos em média ± DP ou mediana e percentis 25 e 75. Números em parênteses indicam o número de animais em cada grupo. C: grupo controle, sem suplementação de VD; VD3 e VD10: grupos que receberam suplementação com 3000 e 10000 UI vitamina D/kg de ração, respectivamente. SOD: superóxido dismutase; GPx: glutathione peroxidase; CAT: catalase; LH: hidroperóxido lipídico; Caspase-3: Caspase-3-clivada. P1: valor p para ANOVA com um fator e teste de Holm-Sidak ou análise post-hoc de Dunn; P2: valor p para teste de tendência ou correlação de Spearman. Números em negrito representam os efeitos significativos. * ≠ grupo C; # ≠ grupo VD3.

atividade.²⁰ Neste estudo, observamos que a suplementação com VD aumentou a expressão de TXNIP e reduziu a atividade de Trx. Ambas são importantes moléculas de sinalização, modulando várias funções celulares no coração, tal como o equilíbrio redox (por uma ação direta sobre EROS ou atuando sobre homeostase de proteínas e enzimas antioxidantes), apoptose e metabolismo energético.^{21,22,35} Em nosso estudo, observamos que todas essas funções celulares foram afetadas pela suplementação com VD.

Em relação ao equilíbrio redox, observamos um aumento na peroxidação lipídica e diminuição na atividade das enzimas antioxidantes SOD e GPx. Essas alterações caracterizam o estresse oxidativo.³⁶ Uma diminuição nesses mecanismos antioxidantes pode induzir danos celulares graves, devido a desequilíbrios entre a produção e a remoção de radicais livres, como indicado pela razão LH/SOD+GPx+CAT no animais VD10.³⁷ O sistema SOD-CAT-GPx é considerado a primeira linha de defesa contra a formação de EROS.³⁶ Estudos *in vitro*

(com células tumorais, adipócitos e células ósseas humanas) também mostraram um potencial papel pró-oxidante da VD. O tratamento com VD nessas células levou a mudanças no equilíbrio redox, como um aumento em EROS, e redução na SOD e glutathione.^{24,25,38}

A apoptose é o processo biológico pelo qual a morte celular programada ocorre, a partir da interação de fatores pró-inflamatórios e antiapoptóticos, tal como a proteína Bcl-2.³⁹ Neste estudo, mostramos uma menor expressão da Bcl-2 nos animais que receberam suplementação com VD, de maneira dose-dependente. Estudos com células tumorais também mostraram que o tratamento com VD levou ao aumento da apoptose,^{24,40} e os mecanismos envolvidos foram redução de Bcl-2⁴¹ e maior estresse oxidativo.^{24,40}

As proteínas TXNIP e Trx participam na regulação de vias apoptóticas.²⁶ Em um estudo *in vitro* realizado por Min et al.⁴² mostrou que a TXNIP diminui a expressão do gene Bcl-2.

Tabela 4 – Variáveis do metabolismo energético cardíaco nos grupos de animais suplementados com vitamina D e grupo controle

Variáveis	C	VD3	VD10	P1 Teste de comparação	P2 Teste de tendência
PPAR α (unidade arbitrária)	1,06 $\pm$ 0,40 (12)	0,87 $\pm$ 0,44 (12)	0,95 $\pm$ 0,50 (11)	0,593	0,562
HAD (nmol/mg proteína)	69,9 $\pm$ 10,8 (8)	65,8 $\pm$ 13,1 (8)	34,4 $\pm$ 5,14 [#] (8)	<0,001	<0,001
PFK (nmol/g tecido)	131 $\pm$ 23,6 (6)	123 $\pm$ 34,8 (6)	170 $\pm$ 36,4 (6)	0,048	0,053
LDH (nmol/mg proteína)	220 $\pm$ 18,1 (8)	209 $\pm$ 10,0 (8)	256 $\pm$ 9,60 [#] (8)	<0,001	<0,001
PDH (nmol/g tecido)	317 $\pm$ 57,9 (6)	337 $\pm$ 42,9 (6)	382 $\pm$ 41,6 (6)	0,088	0,034
CS (umol/g tecido)	39,7 $\pm$ 3,22 (8)	40,4 $\pm$ 2,75 (8)	34,5 $\pm$ 4,02 [#] (8)	0,004	0,005
Complexo II (umol/mg tecido)	6,36 $\pm$ 0,90 (6)	6,27 $\pm$ 1,18 (6)	3,40 $\pm$ 0,67 [#] (6)	<0,001	<0,001
ATP sintase (umol/mg tecido)	45,4 $\pm$ 2,96 (6)	53,0 $\pm$ 5,42 (6)	44,6 $\pm$ 8,04 (6)	0,049	0,824

Dados expressos em média $\pm$ DP. Números em parênteses indicam o número de animais em cada grupo. C: grupo controle, sem suplementação de VD; VD3 e VD10: grupos que receberam suplementação com 3000 e 10000 UI vitamina D/kg de ração, respectivamente. PPAR α : receptor ativado por proliferador de peroxissoma α ; HAD: 3-hidroxiacil CoA desidrogenase; PFK: fosfofrutoquinase; LDH: lactato desidrogenase; PDH: piruvato desidrogenase; CS: citrato sintase; Complexo II: complexo II respiratório; ATP: adenosina trifosfato. P1: valor p para ANOVA com um fator e análise post-hoc de Holm-Sidak; P2: valor de p para o teste de tendência. Números em negrito representam os efeitos significativos. * $\neq$ grupo C; # $\neq$ grupo VD3.

Outro estudo, com células epiteliais humanas, mostrou que o tratamento com VD aumenta a atividade de TXNIP e diminui a atividade de Trx. Além disso, os autores observaram um aumento no estresse oxidativo, diminuição na expressão de Bcl-2 e ativação da apoptose.²⁶

Em nosso estudo, os animais suplementados com VD mostraram uma diminuição no fluxo de substratos oxidáveis para β -oxidação, CAT, e CTE. Por outro lado, os animais apresentaram um aumento na via glicolítica. Mudanças no metabolismo podem ser mediadas por dois importantes fatores de PGC-1 α e PPAR α . O PGC-1 α liga-se a PPAR α e ao receptor do retinoide, formando um complexo que regula a transcrição de enzimas de β -oxidação e CTE, e inibe a oxidação do piruvato.⁴³ Neste estudo, a suplementação com VD causou redução da expressão de PGC-1 α . Estudos mostraram que as proteínas TXNIP e Trx regulam vias do metabolismo energético,⁴⁴ por exemplo, modulando o PGC-1 α .^{45,46} Camundongos transgênicos com expressão aumentada de Trx no coração apresentaram elevada expressão de PGC-1 α e melhora na função mitocondrial.^{45,46}

Nossos achados nos permitem supor que um dos mecanismos envolvidos nas alterações metabólicas e moleculares observadas nos animais suplementados com VD durante dois meses são as alterações no complexo TXNIP/Trx.

Todas essas alterações metabólicas e moleculares precedem as alterações na estrutura e função do coração.⁴⁷ Os animais tratados com VD por dois meses não apresentaram mudanças na estrutura ou função cardíaca. Contudo, estudos com um período mais longo de suplementação são necessários para avaliar se a VD leva a essas alterações.

Para a maioria das alterações observadas em nosso estudo, a VD mostrou uma resposta dose-dependente, e a intensidade dessas mudanças foi maior na dose mais elevada da vitamina.

Limitações

No presente estudo, a suplementação com VD foi realizada durante dois meses, o que nos permitiu observar somente mudanças bioquímicas, celulares e moleculares. Estudos com períodos mais longos de suplementação poderiam mostrar mudanças na estrutura e função cardíaca, o que seria mais relevante clinicamente.

Conclusão

Em nosso estudo, a suplementação com VD em doses não hipercalcêmicas levou a um processo precoce de remodelação cardíaca. O possível mecanismo das alterações cardíacas pela suplementação de VD é via modulação de TXNIP e Trx, e consequente estresse oxidativo.

Referências

- Martini LA, Peters BSE. Cálcio e vitamina D: fisiologia, nutrição e doenças associadas. Barueri: Manole; 2017.
- Wolden-Kirk H, Gysemans C, Verstuyf A, Mathieu C. Extraskelatal effects of vitamin D. *Endocrinol Metab Clin*. 2012;41(3):571-94.
- Wang TJ. Vitamin D and cardiovascular disease. *Annu Rev Med*. 2016;67:261-72.
- Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;144-(pt A):138-45.
- Scragg R, Waayer D, Stewart AW, Lawes CM, Toop L, Murphy J, et al. The Vitamin D Assessment (ViDA) Study: design of a randomized controlled trial of vitamin D supplementation for the prevention of cardiovascular disease, acute respiratory infection, falls and non-vertebral fractures. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016;164:318-25.
- Pilz S, Tomaschitz A. Vitamin D status: to be considered in heart failure patients! *Eur J Heart Fail*. 2011;13(6):595-6.
- LeBlanc ES, Zakher B, Daeges M, Pappas M, Chou R. Screening for vitamin D deficiency: a systematic review for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2015;162(2):109-22.
- Authority E. Scientific opinion on the tolerable upper intake level of vitamin D. *EFSA Journal*. 2012;10(7):2813.
- PODYLOMOWE S, EDUCATION P. Prophylaxis of vitamin D deficiency—Polish Recommendations 2009. *Endokrynol Pol*. 2010;61(2):222-32.
- Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R. Vitamin D and vascular calcification. *Curr Opin Lipidol*. 2007;18(1):41-6.
- Rosen CJ. Clinical practice. Vitamin D insufficiency. *N Engl J Med*. 2011;364(3):248-54.
- Norman PE, Powell JT. Vitamin D and cardiovascular disease. *Circ Res*. 2014;114(2):379-93.
- Haffner D, Hoher B, Muller D, Simon K, Konig K, Richter CM, et al. Systemic cardiovascular disease in uremic rats induced by 1,25(OH)2D3. *J Hypertens*. 2005;23(5):1067-75.
- Goncalves AF, Santos PP, Rafacho BP, Batista DF, Azevedo PS, Minicucci MF, et al. Vitamin D supplementation intensifies cardiac remodeling after experimental myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2014;176(3):1225-6.
- Santos PP, Rafacho BP, Goncalves Ade F, Jaldin RG, Nascimento TB, Silva MA, et al. Vitamin D induces increased systolic arterial pressure via vascular reactivity and mechanical properties. *PLoS One*. 2014;9(6):e98895.
- Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(3):569-82.
- Hirota Y, Suhara Y, Osakabe N, Sakaki T, Okano T. 25-hydroxyvitamin D3 may function via Genomic and Non-Genomic actions. *Anat Physiol*. 2017;7:2161-0940.
- Chen KS, DeLuca HF. Isolation and characterization of a novel cDNA from HL-60 cells treated with 1,25-dihydroxyvitamin D-3. *Biochim Biophys Acta*. 1994;1219(1):26-32.
- Wang Y, De Keulenaer GW, Lee RT. Vitamin D(3)-up-regulated protein-1 is a stress-responsive gene that regulates cardiomyocyte viability through interaction with thioredoxin. *J Biol Chem*. 2002;277(29):26496-500.
- Nishiyama A, Matsui M, Iwata S, Hirota K, Masutani H, Nakamura H, et al. Identification of thioredoxin-binding protein-2/vitamin D(3) up-regulated protein 1 as a negative regulator of thioredoxin function and expression. *J Biol Chem*. 1999;274(31):21645-50.
- Oka S, Hirata T, Yaginuma H, Shao D, Nagarajan N, Sadoshima J. Thioredoxin-1 Potentiates Mtor Activity Through Direct Reduction In Cardiomyocytes. *Circulation*. 2016;134(suppl_1):A16734-A.
- Wang BF, Yoshioka J. The emerging role of thioredoxin-interacting protein in myocardial ischemia/reperfusion injury. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2017;22(3):219-29.
- Koren R, Hadari-Naor I, Zuck E, Rotem C, Liberman UA, Ravid A. Vitamin D is a prooxidant in breast cancer cells. *Cancer research*. 2001;61(4):1439-44.
- Chen WJ, Huang YT, Wu ML, Huang TC, Ho CT, Pan MH. Induction of apoptosis by vitamin D2, ergocalciferol, via reactive oxygen species generation, glutathione depletion, and caspase activation in human leukemia cells. *J Agric Food Chem*. 2008;56(9):2996-3005.
- Somjen D, Katzburg S, Grafi-Cohen M, Knoll E, Sharon O, Posner GH. Vitamin D metabolites and analogs induce lipoxygenase mRNA expression and activity as well as reactive oxygen species (ROS) production in human bone cell line. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2011;123(1-2):85-9.
- Yu Y, Xing K, Badamas R, Kuszynski CA, Wu H, Lou MF. Overexpression of thioredoxin-binding protein 2 increases oxidation sensitivity and apoptosis in human lens epithelial cells. *Free Radic Biol Med*. 2013;57:92-104.
- Hrubec Z, Neel JV. The National Academy of Sciences--National Research Council Twin Registry: ten years of operation. *Prog Clin Biol Res*. 1978;24(PtB):153-72.
- Shepard RM, Deluca HF. Plasma Concentrations of Vitamin D3 and Its Metabolites in the Rat as Influenced by Vitamin D, or 25-Hydroxyvitamin D3 Intake. *Arch Biochem Biophys*. 1980;202(1):43-53.
- Paiva SA, Zornoff LA, Okoshi MP, Okoshi K, Matsubara LS, Matsubara BB, et al. Ventricular remodeling induced by retinoic acid supplementation in adult rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;284(6):H2242-6.
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(12):1440-63.
- Aksnes L. A simplified high-performance liquid chromatographic method for determination of vitamin D3, 25-hydroxyvitamin D2 and 25-hydroxyvitamin D3 in human serum. *Scand J Clin Lab Invest*. 1992;52(3):177-82.
- Yamamoto M, Yang G, Hong C, Liu J, Holle E, Yu X, et al. Inhibition of endogenous thioredoxin in the heart increases oxidative stress and cardiac hypertrophy. *J Clin Invest*. 2003;112(9):1395-406.
- Schütze N, Fritsche J, Ebert-Dümig R, Schneider D, Köhrle J, Andreesen R, et al. The selenoprotein thioredoxin reductase is expressed in peripheral blood monocytes and THP1 human myeloid leukemia cells-regulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3 and selenite. *Biofactors*. 1999;10(4):329-38.
- Chagas CE, Bassoli BK, de Souza CA, Deminice R, Jordao Junior AA, Paiva SA, et al. Folic acid supplementation during early hepatocarcinogenesis: cellular and molecular effects. *Int J Cancer*. 2011;129(9):2073-82.
- Ago T, Sadoshima J. Thioredoxin and ventricular remodeling. *J Mol Cell Cardiol*. 2006;41(5):762-73.
- Liguori I, Russo G, Curcio F, Bulli G, Aran L, Della-Morte D, et al. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging*. 2018;13:757-72.
- Ruas CBC, dos Santos Carvalho C, de Araújo HSS, Espíndola ELC, Fernandes MN. Oxidative stress biomarkers of exposure in the blood of cichlid species from a metal-contaminated river. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2008;71(1):86-93.
- Sun X, Zemel MB. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 modulation of adipocyte reactive oxygen species production. *Obesity*. 2007;15(8):1944-53.
- Ashkenazi A, Fairbrother WJ, Levenson JD, Souers AJ. From basic apoptosis discoveries to advanced selective BCL-2 family inhibitors. *Nat Rev Drug Discov*. 2017;16(4):273-84.

40. Weitsman GE, Koren R, Zuck E, Rotem C, Liberman UA, Ravid A. Vitamin D sensitizes breast cancer cells to the action of H₂O₂: mitochondria as a convergence point in the death pathway. *Free Radic Biol Med*. 2005;39(2):266-78.
41. Blutt SE, McDonnell TJ, Polek TC, Weigel NL. Calcitriol-induced apoptosis in LNCaP cells is blocked by overexpression of Bcl-2. *Endocrinology*. 2000;141(1):10-7.
42. Minn AH, Pise-Masison CA, Radonovich M, Brady JN, Wang P, Kendzierski C, et al. Gene expression profiling in INS-1 cells overexpressing thioredoxin-interacting protein. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;336(3):770-8.
43. Finck BN, Kelly DP. PGC-1 coactivators: inducible regulators of energy metabolism in health and disease. *J Clin Invest*. 2006;116(3):615-22.
44. Chen J, Young ME, Chatham JC, Crossman DK, Dell'Italia LJ, Shalev A. TXNIP regulates myocardial fatty acid oxidation via miR-33a signaling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016;311(1):H64-H75.
45. Sánchez-Villamil JP, D'Annunzio V, Finocchietto P, Holod S, Rebagliati I, Pérez H, et al. Cardiac-specific overexpression of thioredoxin 1 attenuates mitochondrial and myocardial dysfunction in septic mice. *Int J Biochem Cell Biol*. 2016;81(PtB):323-34.
46. Ago T, Yeh I, Yamamoto M, Schinke-Braun M, Brown JA, Tian B, et al. Thioredoxin1 upregulates mitochondrial proteins related to oxidative phosphorylation and TCA cycle in the heart. *Antioxid Redox Signal*. 2006;8(9-10):1635-50.
47. Santos PP, Oliveira F, Ferreira VC, Polegato BF, Roscani MG, Fernandes AA, et al. The role of lipotoxicity in smoke cardiomyopathy. *Plos One*. 2014;9(12):e113739.

*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

Suplementação de Vitamina D

Supplementation of Vitamin D

Marina P. Okoshi,¹ Rosana M. Cortez,^{1,2} Luana U. Pagan,¹ Paula F. Martinez,³ Filipe W. L. Pereira¹

Departamento de Clínica Médica - Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP),¹ Botucatu, SP - Brasil

Unimed Sorocaba,² São Paulo, SP - Brasil

Instituto Integrado de Saúde, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS),³ Campo Grande, MS - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Suplementação de Vitamina D Induz Remodelação Cardíaca em Ratos: Associação com a Proteína de Interação com a Tiorredoxina e a Tiorredoxina

A vitamina D (Vit D) é uma vitamina lipossolúvel essencial para o metabolismo de ossos e minerais. O status de Vit D é avaliado medindo-se os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D]. Atualmente, a suplementação da Vit D é indicada principalmente em casos de deficiência. No entanto, existem duas questões importantes em relação à suplementação da Vit D. A primeira está relacionada à definição do limite inferior para os valores considerados normais de [25(OH)D] sérico. Nos últimos anos, extensa pesquisa clínica tem revelado que grandes proporções das populações globais têm baixos níveis de Vit D, isto é, concentrações séricas de [25(OH)D] menor que 20 ng/mL.¹ Contudo, muitos pesquisadores consideram esse valor superestimado, considerando, assim, que um maior número de pessoas necessitaria de suplementação. Hoje, várias sociedades médicas estão em grande discussão sobre quando rastrear a deficiência de Vit D e quando suplementá-la.^{1,2}

Outra questão a respeito da suplementação da Vit D diz respeito ao fato de que estudos experimentais e epidemiológicos convincentes sugerem que a deficiência da Vit D esteja associada ao maior risco de doenças cardiovasculares e doenças imunes crônicas, e câncer. Consequentemente, a suplementação da Vit D tem sido realizada na população geral sem uma indicação específica. Contudo, estudos mais recentes têm relatado que a suplementação da Vit D para a prevenção ou controle de doenças crônicas como o câncer, diabetes mellitus, demência e doenças cardiovasculares não tem mostrado benefícios.³⁻⁵ Além da ausência de benefícios, um estudo mostrou que a suplementação diária de Vit D foi associada a uma maior necessidade de dispositivos de suporte mecânico circulatório na insuficiência cardíaca avançada, o que indica que é necessário cautela em relação à suplementação em longo prazo.⁶

Estudos experimentais são importantes, pois permitem estabelecer melhor controle de parâmetros envolvidos na

suplementação da vitamina.⁷⁻⁹ Na edição atual dos ABC, Santos et al.¹⁰ confirmaram sua hipótese de que a suplementação com Vit D em doses que não levam à hipercalcemia (doses “não hipercalcêmicas”) induz mudanças deletérias no miocárdio em ratos, e que esse processo pode, ao menos em parte, ser modulado pela proteína de interação com a tiorredoxina (TXNIP), pela tiorredoxina (Trx), e pelo estresse oxidativo. Em um elegante estudo, ratos Wistar machos foram submetidos a duas diferentes doses não hipercalcêmicas por dois meses. A suplementação reduziu a atividade das enzimas envolvidas no metabolismo oxidativo e aumentou a via glicolítica. O estresse oxidativo foi caracterizado por peroxidação lipídica aumentada e atividade reduzida das enzimas antioxidantes no miocárdio dos ratos suplementados. Além disso, uma maior expressão da TXNIP e menor atividade da Trx, associadas com redução nos marcadores antiapoptóticos, foram observados na suplementação com a maior dose de Vit D, de maneira dose-dependente. Considerando o aumento no estresse oxidativo e a diminuição nos marcadores antiapoptóticos, podemos levantar a hipótese de que, em longo prazo, as alterações no miocárdio poderiam induzir a remodelação cardíaca ou predispor corações saudáveis a efeitos deletérios da lesão cardíaca, tais como isquemia miocárdica e hipertensão arterial. Conforme destacada pelos autores, uma limitação do estudo é o curto período de tratamento, o que não permitiu determinar se a suplementação crônica de Vit D causa remodelação cardíaca patológica.

Apesar de dados epidemiológicos associarem a Vit D a desfechos cardiovasculares, e corroborarem um papel da Vit D no processo patogênico, dados mecanicistas são ainda insuficientes para se recomendar a suplementação da vitamina para prevenção ou tratamento de outras doenças que não a doença óssea metabólica.¹¹

Palavras-chave

Vitamina D; Estado Nutricional; Osso e Ossos/metabolismo; Suplementos Nutricionais/efeitos adversos.

Correspondência: Marina P. Okoshi •

Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu.
Rubião Junior, S/N. CEP 18618 687, Botucatu, SP – Brasil
E-mail: mpoliti@fmb.unesp.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210181>

Referências

1. Manson JE, Brannon PM, Rosen CJ, Taylor CL. Vitamin D deficiency - is there really a pandemic? *N Engl J Med*. 2016;375(19):1817-20.
2. Ross AC, Manson JAE, Abrams EA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: What clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):53-8.
3. Heath AK, Kim IY, Hodge AM, English DR, Muller DC. Vitamin D status and mortality: A systematic review of observational studies. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(3):383.
4. Manson JAE, Cook NR, Lee I-M, Christen W, Bassuk SS, Mora S, et al. Vital Research Group. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2019;380(1):33-44.
5. D'Amore C, Marsico F, Parente A, Paolillo S, De Martino F, Gargiulo P, et al. Vitamin D deficiency and clinical outcome in patients with chronic heart failure: A review. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017;27(10):837-49.
6. Zittermann A, Ernst JB, Prokop S, Fuchs U, Dreier J, Kuhn J, et al. Effect of vitamin D on all-cause mortality in heart failure (EVITA): A 3-year randomized clinical trial with 4000 iu vitamin D daily. *Eur Heart J*. 2017;38(29):2279-86.
7. Basilio PG, Oliveira APC, Castro ACF, Carvalho MR, Zagatto AM, Martinez PF, et al. Intermittent fasting attenuates exercise training-induced cardiac remodeling. *Arq Bras Cardiol*. 2020;115(2):184-93.
8. Effting PS, Brescianini SMS, Sorato HR, Fernandes BB, Fidelis GSP, Silva PRL, et al. Resistance exercise modulates oxidative stress parameters and TNF- α content in the heart of mice with diet-induced obesity. *Arq Bras Cardiol*. 2019;112(5):545-52.
9. Alegre P, Mathias L, Lourenço MA, Santos PP, Gonçalves A, Fernandes AA, et al. *Euterpe oleracea* mart. (açai) reduces oxidative stress and improves energetic metabolism in myocardial ischemia-reperfusion injury in rats. *Arq Bras Cardiol*. 2020;114(1):78-86.
10. Santos PP, Rafacho BPM, Gonçalves AF, Pires VCM, Roscani MG, Azevedo PS, et al. Vitamin D Supplementation Induces Cardiac Remodeling in Rats: Association with Thioredoxin-Interacting Protein and Thioredoxin. *Arq Bras Cardiol*. 2021; 116(5):970-978.
11. Pludowski P, Holick MF, Grant WB, Konstantynowicz J, Mascarenhas MR, Haq A, et al. Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018;175:125-35.



Disautonomia: Uma Condição Esquecida – Parte II

Dysautonomia: A Forgotten Condition – Part II

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

Manifestações clínicas gerais e cardiovasculares

As patologias que acometem o SNA podem manifestar-se de diversas formas, a depender da etiologia, do grau de comprometimento, do tempo de doença, da presença de comorbidades, da idade ou do uso de fármacos associados. Muitos sintomas podem ser completamente debilitantes, como as dores intensas na neuropatia periférica e as quedas ou síncope nas neuropatias autonômicas. Pode ocorrer evolução para uma severa intolerância ortostática em casos mais avançados das disautonomias, na forma de hipotensão ortostática precoce, de difícil tratamento clínico, podendo estar associada a hipotensão supina, o que dificulta o tratamento (Tabela 1).¹⁻⁷

Métodos de investigação

O Sistema nervoso autônomo (SNA) apresenta complexidade razoável, o que torna, à primeira vista, sua investigação difícil e de interpretação duvidosa. No entanto, alguns testes são simples e de fácil execução e fornecem informações valiosas quanto às suas deficiências. Eles podem ser realizados por meio de equipamentos computadorizados modernos ou de simples eletrocardiogramas digitais, que possam gravar os testes e os intervalos RR, tornando possíveis as medidas adequadas das relações entre as suas variações. Os objetivos desta avaliação são:

- Confirmar o diagnóstico;
- Estadiar a gravidade da disfunção;
- Identificar alterações subclínicas;
- Monitorar a evolução da doença.

Para a realização efetiva dos testes autonômicos, é essencial

que o paciente esteja descansado e tranquilo. O laboratório de avaliação autonômica deve ser um local com pouco barulho, adequadamente aquecido e levemente escurecido.^{8,9}

Testes dos reflexos autonômicos cardiovasculares (testes de função cardiovagal)

Foram descritos por Ewing, na década de 1970, e são nos dias atuais os de padrão ouro no diagnóstico da NAC.^{7, 10-13} Apresentam boa sensibilidade e especificidade, e devem ser realizados na presença de sintomas sugestivos de disautonomia, além de precocemente em pacientes que apresentem patologias como a diabetes, que podem evoluir com NAC mesmo na fase de intolerância à glicose (Figura 1).⁸⁻¹⁰ Os testes são divididos em métodos que avaliam as funções simpática e parassimpática, sendo alterados mais usual e precocemente, sobretudo no diabetes.

A presença de alteração em qualquer método dos três testes cardiovagais implica em neuropatia autonômica precoce ou incerta. O teste deve ser repetido após um ano, para confirmação e avaliação evolutiva. A presença de dois testes positivos mostra-se confirmatória para a NAC. A associação de hipotensão ortostática em dois testes positivos implica disautonomia avançada e com pior prognóstico.

Esses testes necessitam de uma avaliação e preparo adequado, com suspensão de diversos fármacos que possam alterar a análise da frequência cardíaca e do SNA. Pacientes com arritmias frequentes (mais de seis extrasístoles por minuto), fibrilação atrial, marca-passo cardíaco, tremores acentuados ou não colaborativos impossibilitam a avaliação adequada desse exame.

Testes dos reflexos autonômicos cardiovasculares (testes da função cardiovagal)

Descritos por Ewing na década de 1970, são os testes padrão-ouro no diagnóstico de neuropatia autonômica cardiovascular (NAC). Eles apresentam boa sensibilidade e especificidade e devem ser realizados quando houver sintomas sugestivos de disautonomia, além de precocemente em pacientes com patologias como diabetes, que podem evoluir com NAC, mesmo em sua fase de intolerância à glicose.^{7,11-13}

Podem ser realizados por meio de equipamentos computadorizados modernos ou de simples eletrocardiogramas digitais, que gravem os testes, os intervalos RR. Isso possibilita as medidas adequadas das relações entre as variações dos maiores e menores intervalos RR.¹⁴⁻¹⁶

Palavras-chave

Disautonomias Primárias; Hipotensão Ortostática; Hipotensão Postural; Fadiga; Diabetes; Sistema Nervoso Autônomo; Síncope; neuropatia autonômica cardiovascular.

Correspondência: Eduardo Arrais Rocha •

Av. Padre Antônio Tomás, 3535/ 1301. CEP 60190-120, Fortaleza, CE - Brasil
E-mail: eduardoarraisrocha@gmail.com

Artigo recebido em 04/05/2020, revisado em 06/10/2020, aceito em 04/11/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200422>

Tabela 1 – Sinais e sintomas clínicos e cardiovasculares de disautonomia e/ou neuropatia autonômica cardiovascular (NAC)

Sintomas clínicos	Sinais e sintomas cardiovasculares
Impotência masculina e redução da libido	Fadiga e intolerância ao exercício
Irregularidades na menorreia	Pré-síncope/síncope
Urgência e incontinência urinária	Escurecimento visual e intolerância a ortostase prolongada
Diarreia/Constipação/Empachamento	Quedas inexplicadas
Respostas exacerbadas a hipoglicemiantes	Respostas exacerbadas a anti-hipertensivos
Dificuldade de controle do diabetes (devido a gastroparesia)	Hipertensão supina
Hipo ou anidrose	Padrão <i>non-dipper</i> na MAPA
Alterações visuais, atrofia pupila	Cansaço, falta de ar (por incompetência cronotrópica)
Dor, dormência ou queimação em extremidades	Bradicardia
Esquecimento e redução da função cognitiva	Palidez, extremidades frias
Tremores, desequilíbrio	Hipotensão ortostática
Alterações no sono/Apneias	Síncope ou pré-síncope pós-prandial (até duas horas após refeição copiosa ou rica em carboidratos)
Dor forte na região cervical posterior (isquemia do trapézio)	Palpitações e taquicardia ao levantar

Fonte: próprio autor.

Teste respiratório (quociente respiratório E/I)

Nesse método, verifica-se a relação (quociente) entre o maior ciclo RR na expiração, dividido pelo maior ciclo RR na inspiração: são feitos três ciclos de um minuto cada, com intervalos de um minuto entre os testes, o que possibilita a avaliação do sistema parassimpático.

Os ciclos de inspiração e expiração são lentos e profundos, com duração do ciclo respiratório total de dez segundos. O método acentua a arritmia respiratória sinusal, observada em indivíduos normais. A resposta normal é uma aceleração da frequência cardíaca durante a inspiração e uma desaceleração durante a expiração. Em suma, a frequência cardíaca é registrada no intervalo de um minuto (seis ciclos respiratórios lentos, profundos e com duração de dez segundos cada). A diferença entre a frequência cardíaca máxima e mínima, ou a razão desses dois valores (E:I) é registrada, sendo aferida em milissegundos.

Usualmente, calculamos a média das amplitudes respiratórias nos seis ciclos. Trata-se de um teste que avalia a resposta parassimpática a um estímulo respiratório. Pacientes com disautonomia podem apresentar oscilação reduzida ou ausente da frequência cardíaca à respiração profunda. A perda da arritmia sinusal respiratória pode ser um dos primeiros sinais de neuropatia autonômica diabética.

Os valores normais fisiológicos da diferença de amplitude são considerados quando os valores estão acima de 15 bpm. Entre 11-14 bpm, estariam classificados como limítrofe e abaixo de dez batimentos, patológico. A razão E:I (máxima frequência cardíaca, aferida em milissegundos, durante a expiração dividida pela máxima frequência cardíaca durante a inspiração) em indivíduos normais deve ser maior que 1,2.¹¹⁻¹⁵ Tais valores devem ser ajustados de acordo com a idade e o sexo.

Teste de Valsalva (quociente de Valsalva)

Neste teste, mede-se a relação entre o maior ciclo RR na fase de relaxamento, dividido pelo maior ciclo RR na fase da manobra de Valsalva. Isso permite a avaliação do sistema parassimpático predominante e também do simpático, quando associada às medidas de pressão arterial contínua.

A manobra de Valsalva é particularmente interessante, pois testa a integridade tanto da resposta parassimpática cardiovagal, através da análise da frequência cardíaca, como também da resposta simpática pelo estudo da pressão arterial. A técnica consiste basicamente em fazer o paciente, após estar monitorado, soprar durante 15 segundos por um pequeno tubo, com discreta saída de ar para evitar o fechamento da glote. A pressão expiratória de ar gerada deve ser em torno de 40 mmHg.

Ocorrem quatro fases distintas: as deflexões da pressão arterial nas fases I e III representam as perturbações mecânicas geradas por alterações da pressão intratorácica no início e final da manobra de Valsalva. Por outro lado, as fases II e IV são consideradas, de fato, as clinicamente relevantes.

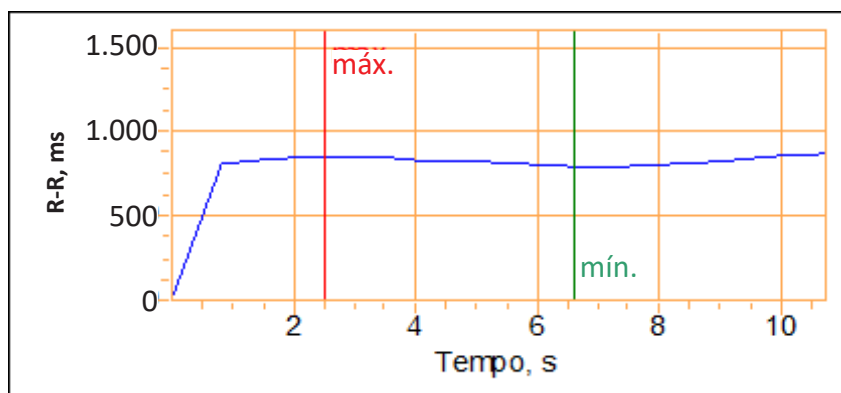
Em indivíduos saudáveis, durante o esforço expiratório, há, na fase I, uma queda da pressão arterial pela diminuição do retorno venoso e que é percebida por barorreceptores intactos, que deflagram uma resposta que causa o aumento do tônus simpático, levando a vasoconstrição e ao aumento da frequência cardíaca.

Essa ação recupera a pressão na fase II tardia. Ao liberar a pressão intratorácica com o fim da manobra, há um retorno venoso aumentado e, com a manutenção ainda da vasoconstrição periférica, um *overshoot* (aumento exagerado) da pressão arterial (a combinação perfeita do aumento do retorno venoso e da vasoconstrição).

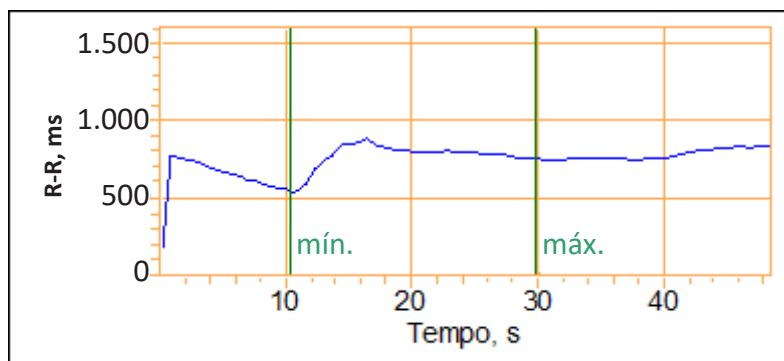
Pacientes com disfunção autonômica não conseguem reagir com aumento do tônus simpático à queda inicial da pressão

Artigo de Revisão

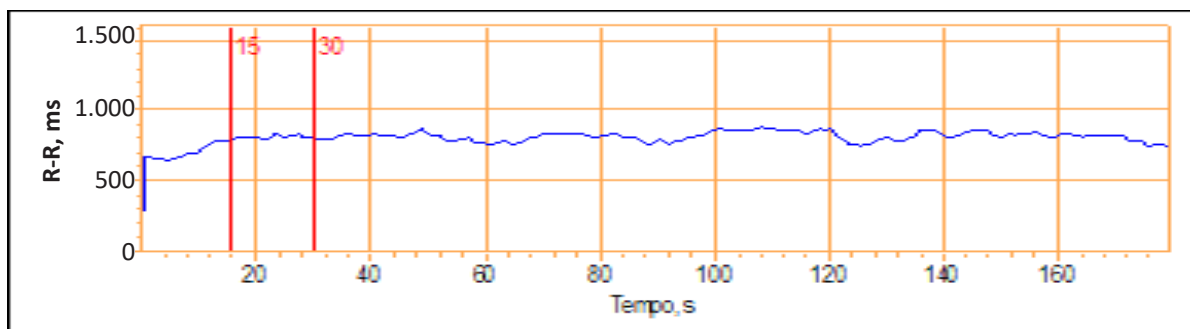
1.1 – Teste respiratório



1.2 – Coeficiente de Valsalva



1.3 – Teste ortostático 30:15



1.4 – Tabela de resultados

Parâmetro	Valor
Coeficiente respiratório	1,08
Coeficiente 30:15	1,03
Coeficiente de Valsalva	1,44

Figura 1 – Testes dos reflexos autonômicos cardiovasculares. Caso clínico de paciente com disautonomia avançada e alterações nos testes respiratórios (1,08) e no coeficiente ortostático 30:15 (1,03). Os valores precisam ser ajustados para a idade e o sexo.¹¹⁻¹³

provocada pela manobra. Assim, não há um aumento da pressão na fase II tardia e, tipicamente, não há o overshoot da pressão na fase IV. Ao invés disso, a resposta da pressão em pacientes com disautonomia revela um retorno gradual da pressão arterial a níveis basais, após a indução da hipotensão provocada pela fase expiratória forçada.¹⁷⁻¹⁹

Com relação à frequência cardíaca, o quociente de Valsalva é derivado pela máxima frequência cardíaca, medida em milissegundos, e gerada pela manobra de Valsalva, dividida pela menor frequência cardíaca nos primeiros 30 segundos do pico da frequência cardíaca. As respostas da frequência cardíaca são mediadas pelos barorreceptores.

O aumento da frequência cardíaca ocorre em decorrência da queda de pressão. Além disso, a resposta barorreceptora ao aumento da pressão excessiva da fase IV é a responsável pela bradicardia transitória ao final da manobra.¹⁷⁻¹⁹

Em indivíduos com disautonomia, detectam-se a perda do aumento excessivo da pressão e a ausência da bradicardia reflexa. Assim, a frequência cardíaca também não responde, devido à falta do aumento da resposta simpática, exibindo curva reta (ausência de oscilação da frequência cardíaca).

O quociente de Valsalva normal (máximo valor de RR em ms, dividido pelo menor valor de RR) durante a manobra deve ser maior que 1,21. Os valores limítrofes estariam entre 1,11 e 1,20, enquanto os valores patológicos seriam considerados quando menores ou iguais a 1,10.¹³⁻¹⁵ Essas aferições também devem ser ajustadas de acordo com a idade e o sexo.

Teste do quociente 30:15 com a ortostase

Faz-se a avaliação do intervalo RR após a ortostase, em torno do 15º batimento (maior frequência habitual – menor intervalo RR) e do 30º batimento (menor frequência – maior intervalo RR), o que indica uma avaliação predominante do sistema parassimpático. O método mais simples e mais usado para testar o feedback cardiovascular é medir os parâmetros cardiovasculares (frequência cardíaca, pressão arterial e dosagem de noradrenalina) durante a mudança postural da posição horizontal para a ortostática.¹⁶⁻¹⁹

Ao ficar em pé, devido às mudanças na pressão hidrostática, 500-800 mL de volume são redistribuídos para os membros inferiores. Ao ficar em pé ativamente, no entanto, ocorre a compressão das veias dos membros inferiores (a chamada bomba musculoesquelética), aumentando imediatamente o retorno venoso.

Os mecanismos compensatórios agem rapidamente, fazendo com que a pressão arterial sofra poucas alterações em indivíduos saudáveis. No entanto, em 10 a 15% dos indivíduos, distúrbios circulatórios ortostáticos são observados devido à insuficiência dos mecanismos compensatórios.

A avaliação da resposta à ortostase pode ser realizada por inclinação ativa ou pela resposta ao *tilt test*. Na primeira, no que diz respeito à frequência cardíaca, há um aumento rápido e máximo ao redor do décimo quinto batimento cardíaco em pessoas normais. Em seguida, há uma bradicardia relativa máxima ao redor do trigésimo batimento. Estudos farmacológicos indicam que esta resposta é mediada pelo nervo vago.

Pacientes com neuropatia autonômica cardiovascular diabética mostram apenas um leve aumento progressivo da frequência cardíaca.¹⁹ A razão 30:15 é usada como medida da integridade parassimpática. O intervalo RR mais longo se dá no 30º batimento. O intervalo RR mais curto ao 15º batimento é chamado de razão de Ewing ou razão 30:15, no qual um valor normal seria acima de 1,04.

Os softwares atuais não calculam mais a razão 30:15 pura; utilizam as medidas do intervalo RR mais longo entre o 20º e o 40º batimentos cardíacos e do intervalo RR mais curto entre o 5º e o 25º batimentos cardíacos.¹⁴⁻¹⁹

Protocolo dos sete testes de avaliação de disautonomia

A associação dos três testes da função cardiovagal citados, com os testes de análise da variabilidade RR no domínio da frequência e a pesquisa de hipotensão ortostática) representa o protocolo dos sete testes (Figuras 1 e 2) para a pesquisa de NAC, com sensibilidade e especificidade elevada.

Ele pode apresentar melhor capacidade diagnóstica segundo alguns autores.¹² Na presença de três métodos alterados dos sete testes é considerado positivo, e incerto ou precoce na presença de dois métodos alterados. A semelhança dos testes isolados cardiovagais, a presença de hipotensão ortostática associada inferem maior gravidade e severidade da NAC.

Os testes podem ser feitos em conjunto, através de softwares específicos como o da *Poly-Spectrum-Analysis®*, da *VNS-Rhythm*, ou *Neuro-Diag Ansar®*. Ambos são considerados de baixo custo quando comparamos aos equipamentos utilizados para tilt teste com medidas hemodinâmicas.

Tilt test ou teste de inclinação ortostática

O *tilt test* é uma ferramenta diagnóstica muito útil em pacientes com disautonomia. Ao assumir a posição ortostática, há uma transferência de 500-800 mL de volume central para a periferia (pélvis, abdômen e membros inferiores), o que leva a uma queda no volume sistólico e, consequentemente, do débito cardíaco. Esse déficit, por sua vez, é sentido pelos barorreceptores do arco aórtico e do seio carotídeo, que após a interação com os centros vasomotores, deflagram uma resposta que gera uma redução da atividade parassimpática e o aumento da atividade simpática, que se traduz em vasoconstricção periférica e aumento da frequência cardíaca.

Este teste diagnóstico pode ser particularmente útil para detectar e confirmar a falência autonômica observada na hipotensão ortostática, na taquicardia postural ortostática, na hipotensão ortostática tardia e, obviamente, nas alterações reflexas da reação vasovagal.¹⁹⁻²⁰

O *tilt test* é realizado em uma sala com pouco barulho e distrações mínimas. O paciente é inicialmente instruído a ficar em jejum por três horas e deitar em posição supina, pelo período mínimo de 10 a 15 minutos. Embora existam vários protocolos, a recomendação atual (e o protocolo mais utilizado) são a inclinação a 70 graus por cerca de 30 a 40 minutos.²¹

O teste provocativo com isoproterenol ou 1,25 mg de isossorbida sublingual pode ser útil para investigar a síncope

Artigo de Revisão

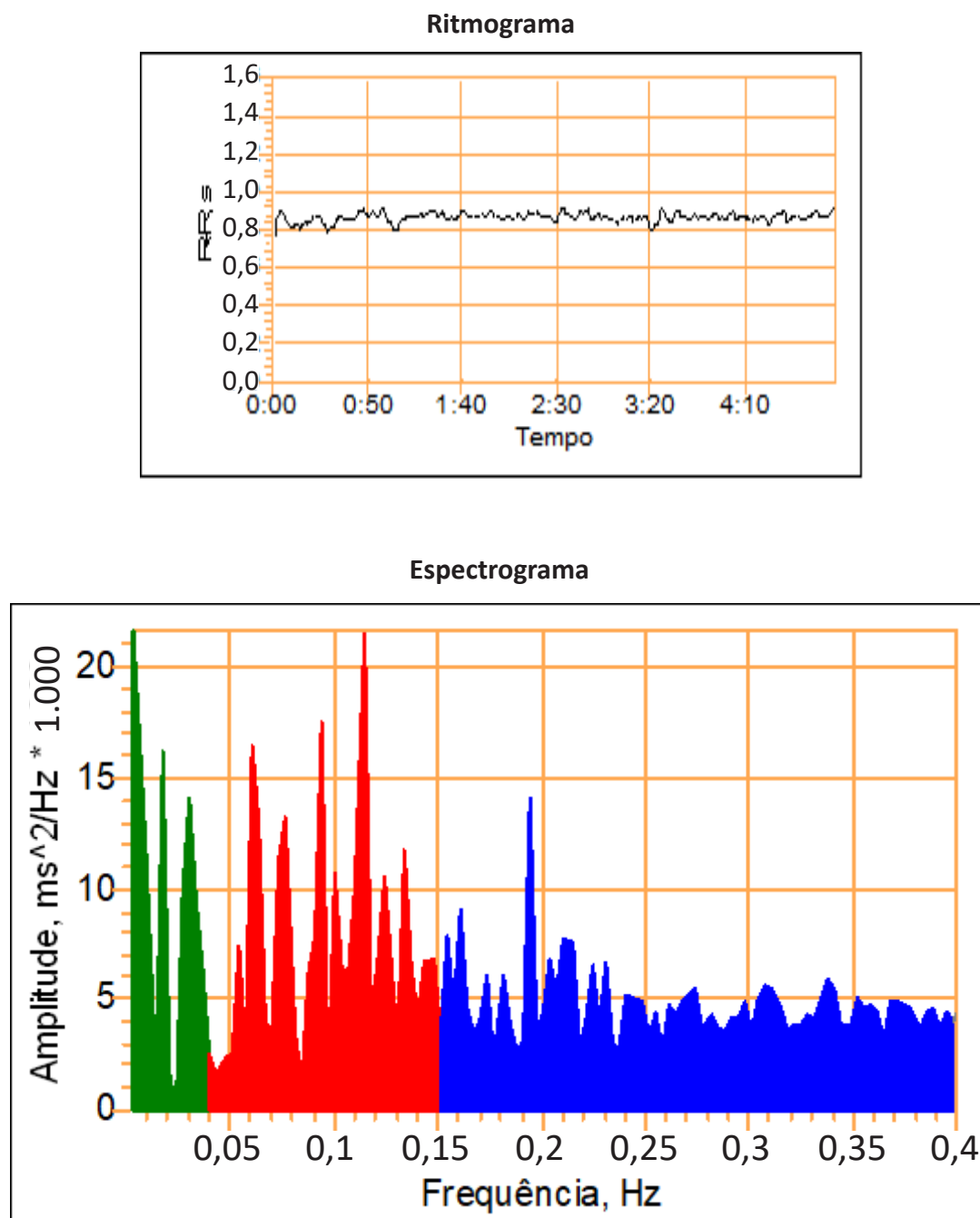


Figura 2 – Análise da variabilidade RR no domínio da frequência durante ciclo de cinco minutos. Há necessidade de suspensão dos fármacos que possam interferir na análise da frequência cardíaca. A presença de arritmias frequentes, fibrilação atrial ou marca-passo impossibilita a análise do exame.

Componente de muito baixa frequência 0,01-0,04 Hz (FMB – VLF): avaliação das flutuações do tônus vasomotor ligado a termorregulação e a sudorese (ação predominante do simpático).

Componente de baixa frequência 0,04-0,15 Hz (FB – LF): avaliação do barorreceptor (componente simpático predominante com modulação vagal).

Componente de alta frequência 0,15-0,5 Hz (FA – HF): relacionado ao controle sinusal (ação parassimpática).

Pode ser realizado no protocolo e em conjunto com os testes da Figura 1 (configurando o protocolo dos sete testes de avaliação dos reflexos autonômicos cardiovasculares).

de origem vasovagal por aumentar a sensibilidade do teste.²² No entanto, a sensibilização com fármacos não se aplica quando o objetivo é avaliar a disautonomia, pois convém avaliar a resposta fisiológica cardiovascular espontânea ao estresse ortostático prolongado.

Embora as medidas intermitentes da pressão arterial (a cada 2-3 minutos) possam ser adotadas, a monitorização contínua da pressão arterial e do registro eletrocardiográfico seria preferível, ainda que com o custo bem mais elevado.

Tilt test associado às medidas hemodinâmicas

A utilização de módulos adicionais à medida da pressão arterial contínua (*modelflow* do *Finapress*® e cardiografia por impedância do *Task Force Monitor*®) permite determinar de modo indireto o volume sistólico. A partir desse ponto, os parâmetros de caráter hemodinâmico podem ser estimados com razoável precisão, tais como a resistência vascular periférica e o débito cardíaco.

O *modelflow* do *Finapress*® utiliza a análise do contorno do pulso arterial, uma técnica capaz de determinar o volume sistólico. No *modelflow*, a onda de fluxo do pulso arterial é calculada a partir do contorno da pressão de pulso arterial, cuja integração a cada batimento cardíaco gera o volume sistólico.^{22,23}

Por outro lado, a cardiografia por impedância (*Task Force Monitor*®) mede as alterações na impedância torácica gerada por volumes sanguíneos flutuantes durante o ciclo cardíaco, permitindo o cálculo de volume sistólico, do débito cardíaco e de outros parâmetros.²³ Essas técnicas não invasivas utilizadas para determinar o débito cardíaco, ainda que não totalmente precisas, foram validadas quando comparadas às técnicas invasivas e se mostram bastante confiáveis em acompanhar as mudanças relativas do débito cardíaco.

Portanto, o *tilt test* com parâmetros hemodinâmicos e a aferição da pressão arterial contínua permitem avaliar o volume sistólico, o débito cardíaco e a resistência vascular periférica. A análise dos parâmetros hemodinâmicos durante o *tilt test* é muito importante, pois permite registrar a queda na resistência vascular periférica, revelando a presença de disautonomia, muitas vezes sem a queda significativa na pressão arterial, devido a mecanismos compensatórios limítrofes (disautonomia leve a moderada). Além disso, possibilita determinar se há importante redução do volume sistólico, que pode ser um componente não neurogênico da hipotensão ortostática (por desidratação crônica, por exemplo).

Dessa forma, o *tilt test* com parâmetros hemodinâmicos permite identificar alterações subclínicas da integridade do SNA, mesmo sem a evidente queda de pressão, o que aumenta a sensibilidade do método. A limitação do método é seu elevado custo, sendo restrito a poucos centros, principalmente de pesquisas em disautonomia.

MAPA 24 horas

Os balanços autonômicos diurno e noturno não afetam apenas a frequência cardíaca, mas também a pressão arterial. Normalmente, a pressão arterial flutua, com níveis

mais elevados durante a vigília e queda à noite (descenso noturno). Quedas proporcionais da pressão arterial à noite, tendo como referência o período diurno, determinam as respostas de descenso noturno esperado: resposta atenuada (0 a 10% de descenso noturno), resposta normal (10-20% de descenso noturno), resposta acentuada (acima de 20% de descenso) e resposta reversa (elevação da pressão arterial ao invés de descenso noturno esperado).

A resposta atenuada ou reversa demonstra atividade simpática exacerbada, podendo estar presente na disautonomia, e tem sido associada ao aumento de mortalidade. Além disso, a presença de hipertensão noturna pode aumentar o risco de hipotensão diurna (resultado, entre outros aspectos, do incremento da excreção noturna de hormônio natriurético).

A MAPA pode indicar alterações relacionadas a disfunção autonômica cardiovascular, podendo selecionar pacientes para avaliação mais profunda de disautonomia. Mais especificamente, a MAPA pode ser bastante útil em detectar hipertensão noturna (um importante preditor de eventos cardiovasculares) e formas de hipotensão ortostática precoce ou pós-prandial, habitualmente não descobertos com as medidas usuais de pressão arterial.

Hipertensão supina - Um sinal de Alerta!

A presença de hipertensão supina, padrão non-dipper ou negativo dipper no exame da MAPA 24 horas, principalmente em pacientes acometidos de patologias conhecidas que podem evoluir com disautonomia deve levar a suspeição e investigação com screening clínico e laboratorial para Disautonomia.

Holter e análises da variabilidade RR

O nó sinusal está sujeito tanto a ação simpática quanto a parassimpática (vagal), dependendo da modulação avaliada. Posição em pé, estresse mental e exercício estão associados a um aumento do tônus simpático. O tônus vagal, por outro lado, é aumentado em condições de repouso. Em indivíduos normais, tanto o tônus simpático quanto o parassimpático flutua ao longo do dia, gerando uma variação nos intervalos RR, ou simplesmente, variabilidade RR, que, em indivíduos normais, declina de três a cinco batimentos por década.

O Holter 24 horas pode ser utilizado para a análise da frequência cardíaca média, incompetência cronotrópica e arritmias cardíacas, além de, quando acoplado a softwares específicos, permitir a análise da variabilidade RR.

A análise da frequência cardíaca média pode sugerir disfunção autonômica no diabético, indicar uma taquicardia sinusal inapropriada (TSI) ou permitir a identificação de incompetência cronotrópica. A detecção de arritmias pode sugerir outras etiologias como justificativa dos sintomas, além de auxiliar na seleção para a realização dos testes cardiovasculares.

Existem vários métodos de estudo dos dados da variabilidade RR, incluindo a análise no domínio do tempo e da frequência. Na análise no domínio do tempo, cada QRS é detectado para determinar o intervalo “normal a normal” que, por sua vez, fornece informação adicional, incluindo o seu desvio-padrão. A análise estatística mais complexa

Artigo de Revisão

requer períodos prolongados de tempo. A análise espectral pode fornecer avaliação no domínio da frequência e informar como a variância é disposta, como uma função da frequência.

As alterações na frequência cardíaca ocorrem continuamente durante as atividades diárias, refletindo no equilíbrio autonômico, nos mecanismos cardiovasculares reflexos e nos estímulos externos. Em pessoas normais, a variabilidade RR aumentada da frequência cardíaca é considerada uma medida de integridade autonômica, enquanto a variação reduzida da frequência cardíaca é um sinal precoce de desequilíbrio autonômico.

A análise da variabilidade RR pode ser feita no domínio do tempo e da frequência, durante períodos curtos de poucos minutos ou em intervalos mais longos (*Holter* de 24 horas). A análise no domínio do tempo inclui a avaliação de vários parâmetros, como: média dos intervalos normais, média da frequência cardíaca, diferença da frequência cardíaca máxima, desvio-padrão na média de cinco minutos dos intervalos RR normais (SDANN) e raiz quadrada da média da diferença dos intervalos RR sucessivos (rMSSD).

Monitorizações prolongadas (*Holter* 24 horas) permitem calcular, também, o número das instâncias por hora em que foi medida uma diferença maior que 50 ms, entre dois intervalos RR consecutivos (pNN50). Essencialmente, todos esses índices exploram a atividade parassimpática.

A análise espectral da variabilidade RR (domínio da frequência), por sua vez, revela três componentes de frequências principais:

- (1) Componente de frequências muito baixas ($< 0,04\text{Hz}$), relacionado com flutuações do tônus vasomotor e ligadas a termorregulação e a sudorese (controle simpático);
- (2) Componente de frequências baixas ($0,04\text{-}0,15\text{ Hz}$), ligado ao reflexo barorreceptor (controle simpático com modulação vagal);
- (3) Componente de frequências altas ($0,15\text{-}0,4\text{ Hz}$), influenciado pela respiração (arritmia sinusal respiratória) e sendo componente de atividade parassimpática.

Em pacientes diabéticos e com disfunção predominantemente vagal (mais precoce), a amplitude de frequências altas está reduzida ou ausente. Por outro lado, nas disfunções simpáticas mais tardias, as amplitudes de frequências baixas e muito baixas estão reduzidas.

Os parâmetros do domínio do tempo, o poder total espectral da variabilidade RR e o componente espectral de frequências altas são parassimpáticos. Embora o componente de frequência baixa seja controlado pelo simpático, a ativação extrema simpática (como no exercício, na insuficiência cardíaca) atenua a variabilidade RR, dificultando seu registro, podendo, então, não se correlacionar com a atividade simpática real.

Dessa maneira, atualmente é aceito que o “poder espectral” absoluto das frequências baixas não reflete a atividade simpática. No entanto, quando medida em termos relativos (como uma percentagem da variabilidade RR global), a proporção da baixa frequência sobre as altas

frequências providencia uma indicação média e aproximada da modulação simpática do coração.

Portanto, a razão do componente de baixa frequência em relação à alta frequência é um parâmetro mais representativo de status simpático. Como a variabilidade RR é influenciada pela idade, pelo sexo e pelo ritmo respiratório, recomenda-se o ajuste para essas variáveis. Os resultados da análise espectral correlacionam bem com os testes de função autonômica nas situações clínicas.

A análise espectral é mais sensível em estágios iniciais da NAC. Nos pacientes diabéticos, em especial, uma deterioração progressiva dos parâmetros da análise espectral relacionada ao sistema parassimpático é documentada. O esperado aumento noturno da banda de alta frequência da variabilidade RR, que representa a modulação vagal do coração, parece ser a anormalidade mais precoce detectada. Durante os estágios avançados da NAC, todos os componentes são eliminados.

Eletromiografia e as neuropatias de fibras finas

As fibras autonômicas pós-ganglionares são do tipo C, não-mielínicas. Junto às fibras A δ , pouco mielinizadas, compõem o grupo das fibras finas. Diferenciam-se das fibras mielinizadas grossas por sua espessura e pela velocidade: conduzem impulsos nervosos numa velocidade que varia de 0,5 a 1 m/s, enquanto nas últimas se observam velocidades de até 120 m/s.^{24,25}

As fibras A δ são do tipo sensoriais somáticas e participam da inervação cutânea, mediando a percepção de estímulos algícos e térmicos. As fibras autonômicas tipo C inervam a musculatura cardíaca, os músculos lisos (presentes na parede dos vasos sanguíneos, trato gastrointestinal e geniturinário) e as glândulas (salivares, lacrimais e sudoríparas).²⁴

O comprometimento neuropático de fibras finas pode ocorrer sem que aconteça o mesmo às fibras grossas, o que configura a neuropatia de fibras finas, ou no contexto de uma polineuropatia, onde há um acometimento claro. Nas neuropatias de fibras finas, mais comumente observa-se o acometimento das fibras A δ .

Entre os sintomas típicos, destacam-se parestesia, dor e sensação de queimação ou de frio, com clara piora no período noturno. Sintomas e sinais disautonômicos ocorrem em aproximadamente 50% desses pacientes. Mais raramente, um quadro de neuropatia de fibras finas pode manifestar-se predominante, com sintomas autonômicos.^{26,27}

A biopsia de pele e o teste de quantificação sensitiva (QST – *Quantitative Sensory Testing*) são úteis principalmente na avaliação das fibras A δ , ainda que existam outros exames direcionados à avaliação das fibras autonômicas que, quando realizados, aumentam a sensibilidade diagnóstica.²⁶⁻³¹

A eletroneuromiografia convencional, através de estudos de condução e eletromiografia, é um exame fundamental na avaliação inicial desses casos, não para confirmar o diagnóstico, mas, sobretudo, para excluir polineuropatia (acometimento de fibras grossas) e investigar condições que possam manifestar-se de modo semelhante aos quadros de neuropatia de fibras finas, como a radiculopatia S1 bilateral que, caracteristicamente, cursa com parestesias nos pés.

Os estudos de condução por esse método avaliam apenas as fibras nervosas mais rápidas, sendo incapazes de identificar o comprometimento das fibras finas. Portanto, nos quadros puros de neuropatia de fibras finas, os estudos de condução, incluindo a avaliação dos nervos surais, que classicamente estão alterados nos quadros de polineuropatias, serão normais.^{26,27,31,32}

A biopsia de pele ainda é considerada o padrão-ouro no diagnóstico de neuropatia de fibras finas. É um procedimento pouco invasivo, realizado ambulatorialmente e com anestesia local. Em geral, retira-se um fragmento de 3 mm de tecido da região distal de um dos membros inferiores, 7 a 10 cm proximal ao maléolo lateral. Outros fragmentos podem ser retirados, 7 a 10 cm proximal ao joelho e distal ao trocânter maior, do mesmo membro, respectivamente, para definir o padrão – comprimento-dependente (padrão distal para proximal), ou não comprimento-dependente, ou a biopsia de sítios específicos diante de sintomas focais.

Conforme já mencionado, a avaliação da densidade de fibras intraepidérmicas é direcionada predominantemente às fibras Aδ.²⁸ Os valores normais esperados variam de acordo com a idade, o gênero e o sítio de biopsia, e estudos recentes procuram normatizá-los.^{33,34} Quando os valores são desconhecidos para um determinado sítio, a análise comparativa com o lado contralateral pode ser uma alternativa válida.

As limitações do método são: dificuldade de acesso a laboratórios especializados, principalmente no contexto de países emergentes como o Brasil; a possibilidade de o exame ainda ser normal no início do quadro; a ausência de normatização de valores esperados para diversos sítios anatômicos e a falta de padronização para avaliar as fibras autonômicas.

Teste sensorial quantitativo e teste sudomotor

O teste QST (*Quantitative Sensory Testing*) avalia o limiar de sensação da dor, sobretudo, através de estímulo térmico controlado pelo calor, de modo geral. Avalia, então, a integridade das fibras Aδ. Trata-se, portanto, de um exame que depende da colaboração do paciente, uma vez que ele precisa sinalizar as suas percepções adequadamente. Dessa forma, ele pode ser falseado pela dificuldade de compreensão das instruções, do paciente concentrar-se ou mesmo por ação volitiva.

Outras limitações ao método são a baixa disponibilidade e o fato de que ele não distingue lesões periféricas das centrais. O comprometimento das vias espinotalâmicas e de áreas cerebrais relacionadas a esta modalidade sensitiva também levarão a um padrão de anormalidade no exame. Por esses motivos, não é recomendado que o método seja utilizado como teste único na definição diagnóstica de neuropatia de fibras finas.^{26,30}

Os exames das fibras autonômicas são direcionados principalmente à avaliação da função sudomotora. A produção de suor pelas glândulas sudoríparas é mediada pela inervação simpática colinérgica. Observa-se, de modo geral e diante de um comprometimento de tais fibras em padrão comprimento-dependente (distal para proximal), anidrose

em distribuição de botas e luvas, com hiperidrose proximal compensatória.^{26,27} A perda grave e difusa dessa função pode levar a distúrbios da termorregulação e hipertermia.

Dos métodos disponíveis, pode-se ser feito o teste do suor termorregulador (*Thermoregulatory Sweat Testing – TST*) e o teste quantitativo do reflexo axonal sudomotor (*Quantitative Sudomotor Axon Reflex Testing – QSART*).

Realiza-se o TST em uma sala onde é possível controlar a temperatura e a umidade. O paciente deita em posição supina em uma maca, com sua temperatura sendo monitorada por dois sensores (um para a pele e outro para a cavidade oral) e o corpo coberto por um composto, que muda de cor diante da alteração de pH local, produzido pelo suor.

A temperatura da sala é elevada para 45-50 °C, mantendo-se uma umidade relativa do ar em torno de 35-40%. A temperatura da pele é mantida entre 38,5 e 39,5 °C, e a temperatura oral deve elevar-se em 1 °C em relação ao valor basal ou alcançar 38 °C (o que for maior). A observação deve ocorrer em um período de tempo entre 30 e 65 minutos. A mudança de cor do reagente sobre o corpo do paciente indica a produção local de suor. Então, são registradas fotografias digitais e gerado um mapa anatômico da densidade de suor, que será posteriormente interpretado.

As principais limitações do método são a pouca disponibilidade e a sua incapacidade de distinguir comprometimento pré ou pós-ganglionar. Desse modo, a combinação com um exame direcionado às fibras pós-ganglionares pode ajudar a dirimir eventuais dúvidas.^{31,34}

O QSART avalia a função das fibras autonômicas pós-ganglionares relacionadas à função sudomotora e a produção de suor através do estímulo colinérgico realizado por técnica de iontoforese. Habitualmente, são avaliados quatro segmentos – antebraço, perna proximal, perna distal e dorso do pé; isso pode fornecer informações sobre o padrão de acometimento: comprimento-dependente ou não comprimento-dependente.

O sistema é composto por uma cápsula especial multicompartmentalizada (uma subdivisão para o estímulo iontoforético, outra para mensurar a umidade e uma terceira que separa as duas primeiras), que fica em contato direto com a pele; e um sistema de fluxo contínuo de nitrogênio seco, que passa pela cápsula à temperatura constante e segue para um higrômetro, onde se registra a oscilação de umidade frente à produção local de suor.

Registra-se a variação de umidade em forma de gráfico, em um computador acoplado ao sistema. Este gráfico é analisado principalmente quanto à sua latência e à área sobre a curva, com valores padronizados para homens e mulheres. As limitações do método são a dificuldade de acesso e a impossibilidade de avaliar fibras pré-ganglionares.²⁶

Ressonância magnética cerebral e cintilografia com MIBG

A ressonância magnética pode ser útil no diagnóstico de atrofia multissistêmica (AMS), ao identificar alterações estruturais específicas no cérebro, focadas na localização de padrões de atrofia da substância cinzenta.^{35,36}

Artigo de Revisão

A visualização de imagens ponderadas em T1 e T2 por neuroradiologistas experientes tem identificado sinais clássicos como o *da cruz* (que representa a degeneração de fibras da ponte e pontocerebelares, com preservação do trato córtico-espinal). Este sinal aparece como uma cruz hiperdensa na ponte, com alta especificidade (97%), embora com baixa sensibilidade (50%). Outra observação é o sinal hiperdenso na borda do putâmen com alta especificidade (90%), embora também com menor sensibilidade (72%).^{35,36}

Nos últimos anos, houve um progresso significativo nas técnicas de neuroimagem, através do uso de novas conectividades e técnicas funcionais, que podem melhorar a acurácia diagnóstica e determinar novos marcadores de progressão da doença. Uma abordagem multimodal com tecnologias inovadoras como parte do arsenal diagnóstico, permitirá futuros progressos nesta área e na pesquisa da atrofia multissistêmica (AMS).^{35,36} Com relação à doença de Parkinson, a análise morfológica do mesencéfalo pela ressonância magnética, sobretudo da substância negra e dos núcleos da base, apresenta achados que auxiliam no diagnóstico das síndromes parkinsonianas.³⁶

Uma nova e excitante área na ressonância magnética é a análise da inflamação cerebral. Em pacientes com síndrome da fadiga crônica, a inflamação cerebral tem sido investigada com espectroscopia, através da medição dos níveis de vários metabólitos relacionados à neuroinflamação, incluindo os compostos que contêm colina, mio-inositol, lactato e N-acetilaspártato.³⁷ Um estudo que avaliou a espectroscopia com ressonância magnética, aplicada à área cerebral inteira, demonstrou anormalidades de metabólitos e temperatura de forma distribuída em todo o cérebro, ao invés de regionalmente limitada.³⁷

O achado sugere que a síndrome da fadiga crônica seja um processo patológico difuso que afeta todo o cérebro, o que é consistente com os seus sintomas clínicos heterogêneos. Estes estudos, segundo os autores, sustentam a hipótese de que a síndrome da fadiga crônica seja resultado de uma neuroinflamação crônica e de baixa intensidade.

Outro dado interessante gerado pela ressonância magnética é a análise dos distúrbios cognitivos nas alfa-sinucleinopatias.³⁸ Muito desses pacientes apresentam hipotensão ortostática, o que leva à hipoperfusão cerebral transitória. Uma hipótese sugerida é que a hipoperfusão cerebral (transitória ou repetitiva) pode ser a responsável pelo déficit cognitivo detectado nesses pacientes.

A ressonância magnética estrutural demonstra hiperintensidade da substância branca, o que pode contribuir para defeitos cognitivos. Há evidências que a HO está associada a hiperintensidade de substância branca nas alfa-sinucleinopatias, explicando parcialmente a relação entre hipotensão ortostática e deficiência cognitiva.

Novas aplicações de ressonância magnética funcional mostram que flutuações fisiológicas na substância branca observadas na ressonância, precedem as alterações estruturais da hiperintensidade da substância branca, sendo medidas mais sensíveis para avaliar o comprometimento cerebral.³⁸

As imagens de cintilografia com metaiodobenzilguanidina (MIBG) podem ser utilizadas para quantificar diretamente a

inervação simpática cardíaca em várias patologias, inclusive as neuropatias autonômicas cardiovasculares. A assimetria de inervação pode ser responsável por predisposição a arritmias e morte súbita, e também ser utilizada para avaliar a reinervação simpática após o tratamento adequado.³⁹

Testes laboratoriais

As catecolaminas plasmáticas mais importantes em humanos são a epinefrina e norepinefrina, ambas refletem a atividade simpática. A norepinefrina é liberada em terminais simpáticos neuronais; apenas uma pequena taxa chega até a circulação sistêmica. A epinefrina, por sua vez, é liberada por meio da estimulação pré-ganglionar simpática da medula adrenal. A epinefrina e a norepinefrina plasmáticas respondem de modo diverso aos agentes estressores. Enquanto a norepinefrina responde mais aos estímulos do frio, a epinefrina apresenta uma maior resposta à hipoglicemia e às hipotensões.⁴⁰

Ficar em pé após o repouso na posição deitada, ou inclinar o paciente no *tilt test*, traz como consequência o acúmulo de sangue nos membros inferiores e resulta em queda do débito cardíaco. A ativação reflexa do sistema nervoso simpático resulta, entre outras ações, no aumento na liberação de norepinefrina pelos terminais dos nervos simpáticos, o que resulta no aumento de até 100% na circulação plasmática de norepinefrina em um período de cinco minutos.

Pacientes com falência autonômica secundária à disfunção dos neurônios pós-gangliônicos simpáticos podem ter concentrações reduzidas de norepinefrina em posição supina. Por outro lado, indivíduos com falência autonômica por qualquer causa frequentemente falham em elevar seus níveis de norepinefrina plasmática ao ficarem em pé ou serem inclinados no *tilt test*.

Isso ocorre devido à redução ou à ausência de disparos dos eferentes simpáticos em resposta ao estímulo ortostático. Um incremento subnormal de norepinefrina ao estresse ortostático é um dado bastante específico, embora não muito sensível, da resposta simpática atenuada pela falência barorreflexa-simpatoneural ou pela denervação simpática.⁴⁰

Por outro lado, em pacientes com disfunção autonômica hiperadrenérgica, tais como os que apresentam prolapso de valva mitral ou alguns subtipos da síndrome postural ortostática taquicardizante (SPOT ou POTS na língua inglesa), pode haver incremento supranormal exagerado de norepinefrina, quando submetidos ao estresse ortostático (ficar de pé ou inclinados).

Na hipotensão ortostática neurogênica, causada por diversas desordens autonômicas, incluindo a neuropatia autonômica cardiovascular (NAC), o incremento ortostático de norepinefrina é atenuado. Portanto, um incremento de norepinefrina plasmática menor que 60% após cinco minutos de ortostase favorece o diagnóstico de hipotensão ortostática neurogênica.⁴⁰

Outros exames laboratoriais específicos podem ser solicitados a fim de investigar as diversas etiologias potencialmente causadoras de disautonomia conforme a sintomatologia e a suspeita clínica. Patologias como diabetes, amiloidose, insuficiência renal, doenças autoimunes e neoplasias, sobretudo de pulmão, podem necessitar de investigação especializada.

Neuropatia periférica = sinal de alerta

A presença de sintomas ou do diagnóstico de neuropatia periférica pode representar um sinal de alerta para a pesquisa de disautonomia. Nos pacientes diabéticos, mais de 50% apresentarão neuropatia autonômica cardiovascular (NAC) quando diagnosticados com neuropatia periférica, enquanto quase 100% dos pacientes com NAC terão neuropatia periférica.

Tratamento

Na maioria dos casos, o tratamento da disautonomia e, particularmente, da hipotensão ortostática (HO), bem como sua principal manifestação clínica, devem seguir uma abordagem progressiva, que passa tanto pelo tratamento não farmacológico como pelo uso de fármacos (Figuras 3 e 4).⁴¹⁻⁴⁴

O objetivo do tratamento dos pacientes com HO é a melhora dos sintomas clínicos debilitantes (especialmente a redução do risco de quedas) e da qualidade de vida, aumentando a tolerância a maiores períodos de ortostase e a capacidade física. A busca por níveis de pressão arterial normais dificilmente é atingível.

A necessidade de tratamento deve estar baseada em uma análise individualizada, tomando como referência a gravidade da apresentação clínica e as comorbidades envolvidas. Em boa parte dos casos, particularmente nos pacientes idosos e/ou com disautonomia, deve-se buscar um melhor controle dos sintomas e dos sinais vitais em ortostase, visando ajudar na otimização da terapêutica instituída.

Existe uma carência de estudos sobre o tratamento da HO, sendo que as recomendações existentes estão baseadas, sobretudo, em pequenos trabalhos. Uma limitação potencial é o fato de não terem sido validados por estudos randomizados, com um número mais significativo de pacientes. Além disso, eles refletem apenas o resultado do tratamento agudo da HO e, de modo geral, em um grupo heterogêneo de pacientes. Trata-se de um aspecto fundamental, já que a HO envolve diversas patologias que se distinguem na sua forma de apresentação e evolução clínica.⁴²⁻⁴⁴ Um consenso de especialistas em HO neurogênica (HON) propôs um tratamento escalonado e baseado em quatro etapas:

- (1) Avaliar e ajustar os medicamentos preexistentes;
- (2) Tratamento não farmacológico;
- (3) Implementar a monoterapia;
- (4) Tentar a associação de fármacos.

Segundo esses autores, existe uma recomendação de que para cada etapa proposta do tratamento exista um período mínimo de duas semanas de observação, a fim de definir o benefício sintomático antes da migração para outra estratégia.^{45,46}

Os envolvidos no tratamento dos pacientes com disautonomia devem sempre lembrar que a educação do paciente, dos familiares e dos cuidadores sobre os mecanismos envolvidos na gênese da HO e as situações da atividade diária que podem favorecer uma queda da pressão arterial são fundamentais no tratamento clínico. Exemplos como o de permanecer em ambientes com temperatura elevada, banhos quentes, tipo e intensidade de esforço físico, postura

ortostática prolongada ou atingida de forma rápida, ingestão de bebida alcoólica ou de grandes refeições, particularmente com carboidratos, podem precipitar ou agravar os sintomas.

Tratamento não farmacológico

Análise dos medicamentos em uso

Independente da etiologia da disautonomia, sempre que possível deve ser considerada a interrupção do uso ou o ajuste posológico dos medicamentos que potencializam a HO.^{42,43,47} Um número substancial desses agentes são medicamentos de uso regular por parte dos cardiologistas.

Na medida em que se faz o ajuste dos medicamentos, é importante manter um monitoramento constante dos sintomas de HON. Para que isso aconteça, alguns estudos recomendam a utilização de questionários criados com este fim.^{43,44,47} Nos casos com indicação definida, deve-se optar por anti-hipertensivos com uma meia-vida menor, preferencialmente com dosagem noturna única.

Medicamentos como os nitratos e diuréticos, que diminuam a pré-carga, devem ser suspensos ou evitados. Outros fármacos que também pioram ou contribuem para a HO são os fármacos dopaminérgicos, anticolinérgicos, antidepressivos tricíclicos, alfa-1-bloqueadores (p. ex., tansulosina) e outros anti-hipertensivos.

Medidas não farmacológicas

A próxima etapa do tratamento é a incorporação de várias medidas não-farmacológicas na rotina diária do paciente, todas com o objetivo de minimizar os sintomas decorrentes da HON. Do ponto de vista prático, elas são incorporadas ao mesmo tempo em que se faz uma revisão cuidadosa do tratamento farmacológico previamente ministrado.

No caso de pacientes que apresentem síncope, pré-síncope ou quedas recorrentes, existe uma urgência maior em eliminar a instabilidade postural causada pela HO e orientar os pacientes sobre as manobras que possam reduzir a retenção venosa nos membros inferiores e no trato digestório.⁴⁸

As medidas não farmacológicas podem ser usadas individualmente; no entanto, são mais eficazes quando usadas em combinação ou durante a titulação concomitante de tratamentos farmacológicos. Embora sejam custo-efetivas e passíveis de combinação com as intervenções farmacológicas, as orientações não farmacológicas podem apresentar baixa aderência por parte dos pacientes.

Aumento do volume circulatório

Pacientes com HON precisam de intervenções que possibilitem a normalização ou a expansão do volume sanguíneo. Muitos deles, especialmente os idosos, apresentam uma diminuição volêmica secundária a uma ingestão inadequada de líquido por via oral, o que pode ser decorrente de uma restrição voluntária para evitar condições comuns, como a urgência urinária do idoso ou de pacientes com doenças neurológicas.⁴⁹

Artigo de Revisão

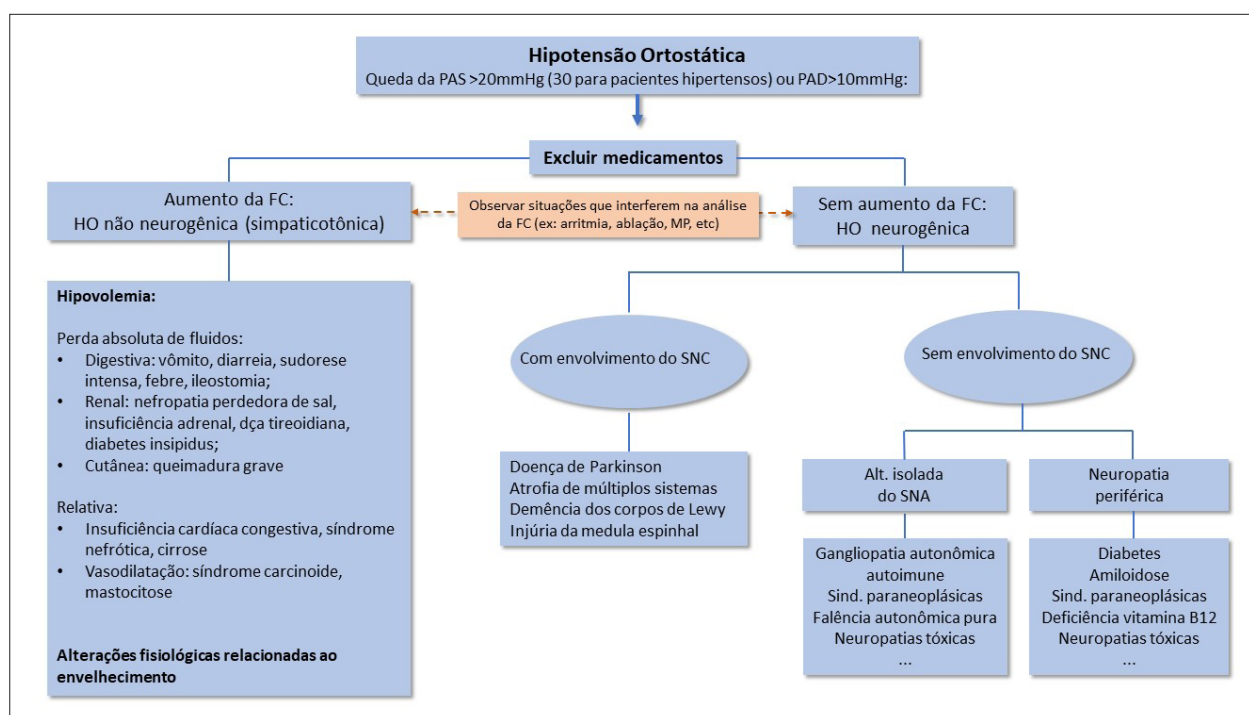


Figura 3 – Fluxograma de abordagem da hipotensão ortostática e seus diagnósticos diferenciais. Dividido em grupos com aumento da frequência cardíaca em ortostase, usualmente observada em HO por hipovolemia ou medicamentosa e sem aumento, visto nas hipotensões neurogênicas e excluindo-se o uso de fármacos bradicardizantes ou pacientes com doença do nó sinusal.

Abordagem terapêutica das disautonomias
Hipotensão ortostática neurogênica – intervenções não farmacológicas Redução da retenção venosa em membros inferiores - Contramanobras físicas (p. ex.: cruzar as pernas, agachamento, movimentação das pernas, compressão das mãos); mudança lenta de postura - Vestimento compressivo (meias elásticas, preferencialmente até a cintura: 30-40 mmHg e/ou cintas abdominais 20-30 mmHg)
Aumento da volemia central - Aumentar a ingesta de sódio (2-3 g/dia ou 5-7,5 g de NaCl) ou doses maiores, na ausência de hipertensão supina, edemas ou insuficiência cardíaca - Aumentar a ingesta de água (2-3 L/dia) - Levantar a cabeça da cama durante o sono (20-30 cm)
Outras mudanças no estilo de vida - Aprender a identificar os sintomas prodrômicos de hipotensão ortostática - Refeições leves e fracionadas - Atividade física regular e diária, como exercícios na água, bicicleta sentado com apoio, caminhadas com acompanhante de curta duração e aumentos graduais - Evitar o consumo de álcool e de alimentos ricos em carboidratos - Evitar situações que aumentem a temperatura corporal (sauna, banho quente) - Ingesta de 400-500 mL de água antes de levantar ou após decúbito prolongado ou antes de exercícios (efeito osmótico agudo) - Dormir com cabeça elevada - Evitar uso de fármacos agravadores
Intervenções farmacológicas - Rever todo tratamento farmacológico, evitando fármacos que potencializem a hipotensão ortostática - Aumentar o volume intravascular - Fludrocortisona (0,1-0,3 mg/dia – 1x dia)/eritropoetina (25-75U/Kg – 3x semana) - Aumento da resistência vascular - Midodrina (2,5-10 mg, 3x dia)/droxidopa (100-600mg, 3x dia)/atomoxetina (18-40 mg x dia)/piridostigmina (30-60 mg, 2 a 3x dia)/pseudoefedrina (30mg, 3x dia)/ergotamina/cafeína (1 mg/100 mg/dia) - Octreotida (12,5-25 mcg, subcutâneo), 30 minutos à uma hora antes da refeição e acarbose 100 mg para HO pós-prandial.
Terapia combinada Fludrocortisona (0,1-0,3 mg/dia, VO) e midodrina (2,5-10 mg, VO – 3x dia)

Figura 4 – Abordagem terapêutica das disautonomias. Fonte: próprio autor.

O ajuste do volume de ingesta de fluidos também deve levar em consideração a área geográfica e as oscilações climáticas. A ingesta de água é considerada o “fármaco” de primeira escolha no tratamento da HON.⁴⁹⁻⁵³

Além disso, em situações agudas (p. ex.: síncope ou HO muito sintomática), quando existe programação de longo período de ortostase ou exposição ao calor, recomenda-se o uso de ingesta rápida de água, preferencialmente gelada (500 mL ingerida no período de 2 a 3 minutos), devido à promoção do aumento do tônus simpático e à consequente elevação da PA.⁵³⁻⁵⁶

A resposta pressórica aguda inicia-se depois de cinco a dez minutos após a ingesta de água, com pico entre 20 e 40 minutos, ou seja, produz um efeito que mimetiza o uso de fármacos de efeito rápido e curta duração. O efeito dessa ingesta rápida de água se deve ao reflexo hipo-osmolar na circulação portal e pode durar até uma hora, possibilitando uma melhora dos sintomas de HON. A ingesta de outros líquidos é ineficaz para gerar uma resposta pressórica significativa. Dessa forma, a hidratação adequada pode produzir efeitos agudos e crônicos, com impacto clínico benéfico nos pacientes com HON.⁵¹⁻⁵⁶

Ingesta de sódio

Outro tratamento não farmacológico importante é o monitoramento e o ajuste do aporte diário de sal. Como o sódio é considerado um componente negativo da dieta, muitos pacientes buscam remover ou reduzir significativamente o seu uso na dieta, piorando os sintomas ortostáticos.

Recomenda-se aos pacientes com HON uma ingesta de 2 a 3 de sódio ao dia (5 a 7,5 g de sal). Alguns casos podem necessitar de aportes maiores, chegando até 10 g de sódio. Pacientes com risco de insuficiência cardíaca, hipertensão supina ou edema periférico devem ser monitorados de perto, pela possibilidade de piora dos sintomas, já que podem necessitar ajustes ou menores ingestas. Deve-se evitar a privação acentuada de sal.^{57,58}

Dieta

Em pacientes com HO, a ativação simpática não é capaz de compensar o acúmulo de sangue na circulação esplâncnica após a refeição. A atividade simpática vasoconstritora na HON é deficiente e muitos pacientes apresentam hipotensão significativa após a ingesta de alimentos.

Para os indivíduos com hipotensão pós-prandial, recomenda-se refeições em menor quantidade e com maior frequência.^{59,60} Esse tipo de dieta tem se mostrado eficaz na diminuição dos sintomas ortostáticos em pacientes portadores de falência autonômica pura e atrofia multissistêmica. Existem evidências de que a dieta com baixo teor glicêmico pode causar um efeito benéfico em pacientes como sintomas de HO. A hipotensão pós-prandial também pode ser reduzida com o uso de cafeína ou acarbose.⁶¹

A anemia leva a uma diminuição da viscosidade sanguínea e da capacidade de carreamento de oxigênio, com aumento potencial dos sintomas de HO. Portanto, ela deve ser prevenida e tratada.⁶² O déficit de vitamina B₁₂ pode estar associado a

instabilidade postural e causar HO, sendo causa reversível de algumas polineuropatias.⁶³ Dessa forma, as mudanças na dieta e a suplementação com vitaminas e ferro nos pacientes com deficiências destes minerais pode ser útil aos pacientes com HON.

Manobras físicas para elevar a pressão arterial

Os pacientes com HO devem ser informados a respeito de medidas simples que podem ser utilizadas para aumentar a PA durante as atividades diárias. Entre as contra-manobras físicas, incluem-se o cruzamento de pernas, o agachamento e a tensão dos músculos das pernas, braços, abdômen, nádegas ou do corpo inteiro.⁶⁴ Essas manobras geram aumentos da pré-carga cardíaca e, conseqüentemente, no débito cardíaco, na pressão arterial e na perfusão cerebral.⁶⁴

A manobra mais básica é a ativação da bomba muscular das panturrilhas (musculatura “antigravitacional”). Se as válvulas venosas são competentes, a ativação muscular aumenta a pressão venosa cardíaca e de enchimento cardíaco. Pequenos aumentos na PA podem alterar a autorregulação e prevenir a pré-síncope e a síncope.⁶⁵

Os pacientes devem ser alertados de que o ato de sentar ou deitar melhora os sintomas, ainda que estes possam recorrer após o retorno à postura ortostática. Existem evidências que sinalizam para o efeito benéfico da contração voluntária dos membros inferiores por 40 segundos após adoção da ortostase.^{47,48}

O treinamento de contramanobras respiratórias que facilitem o retorno venoso do abdômen e dos membros inferiores para o coração também é útil, pois estas se utilizam de respiração profunda lenta e da criação de resistência inspiratória.

Muitos pacientes, particularmente os portadores de disautonomias mais graves, necessitam de ajuda de terceiros para realizar as contramanobras físicas. Eles devem ser aconselhados a levantar-se lentamente (ao longo de mais 15 segundos), uma vez que já foi comprovado que tal método atenua a queda da pressão arterial.

Atividade física

A atividade física e o exercício devem ser incentivados a fim de evitar o descondicionamento, que sabidamente pode piorar a intolerância ortostática.⁶⁶ Os mecanismos subjacentes à exacerbação estão relacionados à hipovolemia e ao remodelamento do ventrículo esquerdo, levando à deterioração do desempenho da câmara ventricular esquerda. Tais alterações cardíacas são revertidas pelo treinamento e aptidão físicas.⁶⁷⁻⁶⁹

Entretanto, a realização de exercício físico, particularmente nos casos de HO por disautonomia, demonstrou que a adoção da postura ortostática, imediatamente após a prática de exercício em decúbito supino, pode exacerbar a HO nesses pacientes. Tal observação não é reproduzível em indivíduos saudáveis.⁶⁷⁻⁶⁹

Por conta desse fator, principalmente nos pacientes idosos, portadores de HON, o exercício físico muitas vezes deve ser supervisionado por familiares ou profissionais especializados para evitar lesões ou quedas. Nesse subgrupo de pacientes, deve-se priorizar o treinamento físico moderado e, sobretudo,

Artigo de Revisão

direcionado para os membros inferiores e exercícios físicos que não gerem um maior estresse gravitacional, como a bicicleta em decúbito supino ou exercícios em meio aquático.

Os pacientes devem evitar exercícios extenuantes, já que podem causar o aumento da temperatura corporal e a vasodilatação periférica, com consequente risco de hipotensão ortostática.^{70,71}

Para minimizar a HO, o paciente deve ser hidratado antes e durante todo o período do exercício e ser alertado sobre o risco inicial de potencialização da HO logo após a interrupção do esforço físico.

Evitar o aumento da temperatura corporal

A elevação da temperatura corporal causa vasodilatação periférica. Pacientes com HON devem evitar situações que causem aumento da temperatura corporal, como exercícios físicos de alta intensidade, exercícios em ambientes com alta temperatura e umidade, saunas ou banhos quentes.⁷² Além disso, indivíduos com falência autonômica, por terem um comprometimento da capacidade termorregulatória, apresentam maior risco de hipertermia.

Cabeceira elevada

A elevação da cabeceira da cama é uma medida importante, realizada através do uso de uma cunha sob o colchão ou da colocação de blocos sob as pernas da cabeceira, para que a cabeça do paciente fique de 20 a 30 cm mais alta do que os pés, reduzindo a hipertensão supina. Ângulos de inclinação menores podem não ser tão bem-sucedidos, e travesseiros dobrados sob a cabeça podem não ser suficientes.

A hipertensão supina comumente leva ao aumento da noctúria e a depleção volêmica noturna. Este aumento da diurese noturna diminui com a elevação da cabeceira. Adicionalmente, ainda que modesto, o aumento do estresse gravitacional noturno mantém a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, o que permite uma pressão mais elevada durante a manhã.

A eficácia dessa intervenção foi questionada em um estudo randomizado recente que, entretanto, não diferenciou as causas de HO e não monitorou adequadamente a hidratação e o grau de elevação do leito, aspectos esses que podem ter contribuído para um resultado negativo. Consequentemente, recomenda-se que pelo menos nos pacientes com falência autonômica, seja orientada a elevação da cabeceira da cama. Tal postura específica não é isenta de efeitos adversos, podendo estar associada ao edema de tornozelo, ao deslizamento do corpo na cama e, como resultado, à dor nos pés.⁷³⁻⁷⁵

Vestuário compressivo

O uso de meias elásticas que gerem um gradiente de pressão pode ser benéfico no tratamento da HO. Meias ou bandagens de compressão reduzem o acúmulo de sangue periférico nas extremidades inferiores, a hipotensão ortostática e os eventuais sintomas.

É preferível que a compressão se estenda até a cintura, pois a maioria da estase ocorre na circulação esplâncica, que contém até 25% do volume sanguíneo em repouso. Deve-se

colocar as meias pela manhã, com paciente deitado na cama e antes que ele se levante.

Esses procedimentos não invasivos costumam ser desafiadores, de baixa aceitabilidade e demandam a ajuda de terceiros, principalmente em pacientes idosos e com doenças neurológicas. Os benefícios a longo prazo dessas intervenções não foram estudados. Alguns autores sugerem que uma alternativa aceitável, devido à baixa adesão a longo prazo do vestuário compressivo, seria a utilização de roupas de ciclistas, que podem oferecer uma compressão abdominal satisfatória.

De qualquer forma, a associação entre as técnicas de compressão (particularmente do abdômen) e as contramanobras físicas se mostram muito efetivas nos pacientes portadores de disautonomia de etiologia neurogênica.

Um aumento da pressão abdominal de 20-40 mmHg através do uso de cintas abdominais e associada às contramanobras físicas de contração dos membros inferiores, resultam em um aumento significativo da resposta pressórica ao estresse gravitacional. Estudos que avaliaram o tratamento não farmacológico das disautonomias, identificaram evidências no uso de vestuário compressivo.⁷⁶⁻⁷⁹

Tratamento farmacológico

A adição do tratamento farmacológico pode ser necessária em pacientes com HO grave, quando as abordagens não farmacológicas são insuficientes para prevenir os sintomas pré-síncope ou síncope (Figuras 3 e 4). É importante que se considere adequadamente o diagnóstico provável do paciente, como o HON, o SPOT ou a síndrome da fadiga crônica.

A presença de hipertensão prévia ou hipertensão supina, comum em pacientes com disautonomia, e a doença cardiovascular subjacente também devem ser consideradas. O tratamento da HO é desafiador por conta das poucas opções terapêuticas. Apenas a midodrina e a droxidopa (aprovadas nos EUA e no Japão) apresentam evidências de ensaios clínicos randomizados que apoiam o seu uso no tratamento de HO. Os dois fármacos normalmente não se encontram disponíveis no mercado brasileiro.

Não existem estudos comparativos que visem orientar a escolha inicial do medicamento na HON. A seleção de um medicamento ou outro, em muitas situações, estará relacionada à preferência, à experiência do clínico e a possibilidade de acesso ao medicamento por parte do paciente. Devemos sempre levar em conta a gravidade e a existência de comorbidades (especialmente a insuficiência cardíaca e/ou renal).

Esses agentes podem aumentar a PA e a volemia, o que pode agravar a hipertensão supina. Consequentemente, a melhora esperada da hipotensão ortostática (e a redução do risco de síncope e quedas) deve ser ponderada em relação aos riscos, a longo prazo, da hipertensão.

Outros desafios associados ao tratamento são a disponibilidade limitada de evidências clínicas e a falta de estudos comparativos de eficácia. A seguir, apresentamos uma visão geral dos principais medicamentos usados no tratamento da HO e as recomendações de uso.⁷⁹

Midodrina

O midodrina foi o primeiro fármaco aprovado pela agência reguladora americana (FDA) para o tratamento da HO. Trata-se de um pró-medicamento que pode ser rapidamente convertido em seu metabólito ativo, a desglímidodrina. É um agonista alfa-1-adrenérgico seletivo, com meia-vida curta (pico de ação após uma hora) e duração de ação estimado de 3-4 horas. Demonstrou-se que o midodrina aumenta significativamente a pressão sanguínea em ortostase e reduz os sintomas de intolerância ortostática.

Uma metanálise recente também concluiu que o midodrina melhora os resultados clínicos, com mínimos efeitos colaterais significativos. A dose geralmente começa em 2,5 mg, podendo chegar até a 10-15 mg por dose, em até 3 vezes ao dia. Devido a sua meia-vida curta, o esquema de dosagem típico é a cada 4 horas, a primeira ao acordar. A midodrina não deve ser administrado na hora de dormir e os pacientes devem evitar deitar-se por quatro horas após a última dose de midodrina, a fim de afastar o risco de agravamento da hipertensão supina.⁷⁹⁻⁸¹

Dada a sua meia-vida curta, também pode ser usada de acordo com o necessário, antes de atividades específicas relacionadas a ocorrência de hipotensão ortostática sintomática. Os efeitos colaterais do midodrina são a hipertensão supina, a piloereção, o formigamento no couro cabeludo, a urgência ou retenção urinária e a cefaleia.

A midodrina está contraindicada em paciente que apresente doença cardíaca grave, bradicardia, história de angina, glaucoma de ângulo fechado, doença arterial oclusiva grave, tireotoxicose, feocromocitoma, insuficiência renal grave, doença de Raynaud e retinopatia diabética proliferativa. Deve-se, também, estar atento aos pacientes com insuficiência cardíaca e insuficiência renal crônica.

Fludrocortisona

Em pacientes sem hipertensão ou insuficiência cardíaca, a fludrocortisona é incluída no tratamento baseada na opinião de especialistas, sendo mais amplamente usada em países que não dispõem dos outros fármacos preconizados. A fludrocortisona é um mineralocorticoide sintético que aumenta o volume intravascular e a reabsorção renal de sódio. Os efeitos da fludrocortisona a longo prazo na PA, no entanto, são atribuídos a maior sensibilidade dos vasos sanguíneos a noradrenalina e a angiotensina II. A dose inicial típica é de 0,05 mg por dia e pode ser aumentada até 0,3 mg (em dose única ou fracionada).

O início de ação ocorre no período de três a sete dias. Seus efeitos colaterais podem incluir hipocalemia, dores de cabeça, edema periférico, insuficiência cardíaca e hipertensão supina. Em doses mais altas, os pacientes podem apresentar risco aumentado de supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Cerca de 30% dos pacientes deixam de usar o medicamento por conta dos efeitos colaterais.

De modo geral, em pacientes com hipertensão supina preexistente, a fludrocortisona geralmente não é escolhida como medicamento de primeira linha, sendo a midodrina o

mais apropriado. A evidência clínica formal que apoia o uso do fármaco para o tratamento da HO neurogênia é escassa.⁸²⁻⁸⁴

Droxidopa

Mais recentemente, o FDA aprovou a droxidopa para o tratamento da hipotensão ortostática neurogênica nos Estados Unidos, especialmente na doença de Parkinson, na atrofia multisistêmica e na falência autonômica pura. A droxidopa é um pró-fármaco sintético que se converte em noradrenalina no cérebro e nos tecidos periféricos. Os níveis circulantes de norepinefrina aumentam no período máximo de seis horas após a droxidopa. A droga tem pico plasmático entre 1-4 hs, com média de 2hs em indivíduos saudáveis.

A droxidopa é bem tolerada e melhora a tolerância ortostática em ensaios controlados em HON (100-600 mg VO, 3 vezes ao dia). Semelhante ao midodrina, a droxidopa não deve ser administrada dentro de cinco horas antes de dormir. Recomenda-se cautela no uso do medicamento em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva e insuficiência renal crônica. Seus efeitos colaterais incluem dor de cabeça, tontura, náusea e fadiga.⁸⁵ Interações importantes existem com os fármacos usados para tratamento da doença de parkinson.

Outros medicamentos

Outros medicamentos são a pseudoefedrina, a atomoxetina (inibidor da recaptação de noradrenalina), a ioimbina (antagonista do receptor alfa-2-adrenérgico), a octreotida (análogo da somatostatina), a ergotamina, a eritropoetina e a piridostigmina (inibidor da colinesterase).⁸⁶⁻⁸⁹

A *atomoxetina* é um inibidor de transportador de noradrenalina, aprovado para o tratamento do transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH). No entanto, em pacientes com insuficiência autonômica que apresentem função noradrenérgica periférica intacta, ela pode causar uma vasoconstrição periférica potente e, consequentemente, o aumento da pressão arterial. Esse medicamento é pouco eficaz na falência autonômica pura (FAP), por conta do comprometimento periférico do sistema noradrenérgico.

A *piridostigmina*, um inibidor da acetilcolinesterase que aumenta a disponibilidade da acetilcolina nas terminações nervosas, agiria na prevenção da HO. Entretanto, ela aumenta a atividade nervosa simpática em resposta ao estresse ortostático, causando uma mudança na sensibilidade do baroreceptores. Provavelmente, ela é mais útil em pacientes de menor gravidade, com função simpática residual e possui a vantagem de não piorar a hipertensão supina. Estudos mostram que a menor eficácia da piridostigmina se comparada a fludrocortisona na HO da doença de Parkinson, ainda que cause menor hipertensão supina e apesar do aumento da hipertensão supina periférica não ser acompanhado de similar aumento na pressão arterial central com a fludrocortisona.^{90,91}

A *acarbose*, agente que impede a absorção de glicose no intestino delgado, diminui a liberação de hormônios gastrointestinais e retarda o esvaziamento gástrico quando administrada 20 minutos antes da refeição. Esse padrão tem se mostrado eficiente nos casos de hipotensão pós-prandial. Ela é contraindicada em pacientes com cetoadose diabética,

Artigo de Revisão

cirrose, doença inflamatória intestinal, colite ulcerativa, obstrução intestinal ou qualquer doença intestinal crônica que possa interromper a digestão ou absorção.

A *cafeína* (200-250 mg ou uma xícara de café de 200 mL por dia), quando administrada nos pacientes que não são usuários crônicos, pode ajudar a inibir a vasodilatação periférica e, portanto, é capaz de aumentar a pressão arterial em ortostase.

Um estudo recente mostrou que a *di-hidroergotamina*, em combinação com a *cafeína*, pode ser utilizada como tratamento alternativo em pacientes com falência autonômica e sem doença arterial coronariana vascular subjacente.⁸⁷

Tratamento farmacológico combinado

Existem poucos dados para determinar a eficácia e a segurança de diferentes combinações de terapia em comparação à monoterapia para a HO. Recomenda-se buscar a dose máxima tolerável de um único agente e, em seguida, caso o benefício sintomático não seja obtido, considerar a troca para uma terapia diferente ou adicionar um segundo agente e titular, a partir da menor dose efetiva.

A associação mais comum nos casos refratários se dá entre a midodrina e a fludrocortisona. A utilização de água, sal e de medidas preventivas já discutidas também podem ser efetiva quando combinada aos fármacos. Uma combinação entre os demais fármacos é possível, sempre com atenção a flexibilidade de dose (particularmente dos fármacos de meia-vida curta, como o midodrina) e o controle rigoroso da adesão ao tratamento não farmacológico.^{92,93}

Peculiaridades no manejo da hipertensão supina e hipotensão pós-prandial

Hipertensão supina e noturna

Nos pacientes portadores de HO, especialmente HON, é frequente observarmos a associação a hipertensão supina e noturna, sendo que a gravidade da hipertensão noturna se correlaciona com a magnitude da HO. A hipertensão supina é distinta da hipertensão essencial, uma vez que a maioria dos pacientes é normotenso enquanto está sentado e pode ser severamente hipotenso em pé. Aproximadamente 50% dos pacientes com FAP apresentam hipertensão supina. A avaliação

da hipertensão supina e noturna deve ser realizada de rotina nos pacientes com HON, pois a sua presença é um limitador das opções terapêuticas, devido a possibilidade de efeitos adversos. A MAPA também pode ser utilizada na avaliação diagnóstica e para o seguimento clínico.

Na maioria dos pacientes, existem fortes razões para priorizar o tratamento da HON sobre a hipertensão supina. A HO sintomática é a causa de uma variedade de sintomas relacionados à postura, incluindo tonturas, pré-síncope ou síncope, fadiga, dor cervical em nuca, fraqueza e deficiência visual durante ortostase. Todos os sintomas que podem contribuir para um aumento na ocorrência de quedas devem ser bem avaliados, pois estas representam uma das mais comuns causas de internação hospitalar, com elevada morbimortalidade.

Para a prevenção e o tratamento da hipertensão supina, deve-se:

- (1) Dormir com a cabeceira da cama elevada;
- (2) Consumir refeição rica em carboidratos na hora de dormir;
- (3) Evitar a ingestão de líquidos antes de dormir;
- (4) Evitar o decúbito supino durante o dia, especialmente nos pacientes que estejam usando vestuário de compressão ou fármacos vasopressores.

Não existem medicamentos aprovados para o tratamento da hipertensão supina, mas existem vários agentes potencialmente úteis. Em pacientes que ainda apresentam algum tônus simpático, um agonista alfa-2 central (clonidina) reduz o fluxo simpático quando administrado ao final da tarde, sem exacerbar a hipotensão ortostática durante o dia. É importante evitar-se o uso de diuréticos e anti-hipertensivos de ação prolongada, mesmo que eles possibilitem o controle da hipertensão supina.^{89,92,93}

Tratamento para hipertensão supina na disautonomia

O ponto de corte da PA para iniciar a terapia antihipertensiva não foi definido e as decisões de tratamento devem ser tomadas individualmente. No entanto, anti-hipertensivos podem ser indicados com cautela se a PA noturna atingir valores predominantemente $\geq 160/100$ mmHg (Tabela 2), com o uso de fármacos de ação curta.^{89,92,93}

A hipertensão supina é distinta da hipertensão essencial, uma vez que a maioria dos pacientes é normotensa enquanto está sentada e pode ser gravemente hipotensa em pé.

Tabela 2 – Tratamento da hipertensão arterial supina

Fármacos*	Mecanismo de ação	Dose habitual
Captopril	Inibidor da enzima de conversão de angiotensina	25 mg à noite
Clonidina ^a	Agonista alfa-2 central	0,1-0,2 mg após refeição noturna
Hidralazina	Relaxamento da musculatura lisa periférica	10-25 mg à noite
Losartana	Antagonista dos receptores de angiotensina II	50 mg à noite
Nitroglicerina (patch)	Vasodilatador	0,1 mg/h (patch – remover pela manhã)

* Os medicamentos anti-hipertensivos de meia-vida curta devem ser os de uso preferencial para o tratamento da hipertensão supina. A administração deve ser feita apenas no período noturno. Lembrar que muitos desses medicamentos possuem dosagem habitual de 2-3x/dia. Quando tomados inadvertidamente dessa forma ou durante a vigília, podem piorar os sintomas de HON
a – O uso da clonidina aumenta o risco de hipotensão matinal.

Hipotensão pós-prandial

A hipotensão pós-prandial (HOP) é comumente observada em portadores de HO, mas pode ocorrer isoladamente, em particular nos pacientes idosos institucionalizados. Os mecanismos que levam ao declínio da pressão arterial não são claros. A ocorrência de hipotensão pós-prandial e a sua extensão são favorecidas pela ingestão de glicose.

As estratégias de tratamento incluem: refeições pequenas, frequentes e com baixo conteúdo de carboidratos; beber água antes e durante a refeição (recomenda-se tomar 400-500 mL de água gelada, 30 minutos antes das refeições); minimizar ou, preferencialmente, evitar a ingestão de álcool; eliminar as causas iatrogênicas (administração de anti-hipertensivos entre as refeições, não durante as refeições) e o uso de cafeína (200-250 mg ou uma xícara de café de 200 mL) e a acarbose (100 mg).

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Rocha EA, Elias Neto J; Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Rocha EA, Mehta N, Távora-Mehta MZP, Roncari CF, Cidrão AAL, Elias Neto J.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

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

- Rocha EA. Neurally mediated syndromes. *Arq Brasil Cardiol.* 2006; 87(3): e34-e44.
- Grubb BP, Olshanski B. Syncope: mechanisms and management. Armonk, NY: Futura Publishing Company; 1998: 107-26.
- Lorga Filho AM, Magalhães LP, Cintra FD. Síncope. Rio de Janeiro: Atheneu. 2013. p. 35-52.
- Shy GM, Drager GA. A neurological syndrome associated with orthostatic hypotension. *Arch Neurol* 1960; 2: 522-27.
- Quinn NP, Wenning G, Marsden CD. The shy-drager syndrome. What did shy and drager really describe? *Arch Neurol.* 1995; 52(7): 656-7.
- Bradbury S, Eggleston C. Postural hypotension: a report on three cases. *Am Heart J.* 1925; 1: 73-86.
- Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications. *Ann Intern Med.* 1980; 92(2): 308-11.
- 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; 27(7): 639-53.
- Spallone V, Bellavere F, Scionti L, Maule S, W et al. Recommendations for the use of cardiovascular tests in diagnosing diabetic autonomic neuropathy. *Nutr Metabol.* 2011; 21(1): 69-78.
- Vinik AI, Camacho PM, Davidson JA, Handelsman Y, Lando HM, Leddy A, et al. Task force to develop an AACE position statement on autonomic testing. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement on testing for autonomic and somatic nerve dysfunction. *Endocr Pract.* 2017; 23(12): 1472-78.
- Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care.* 1985; 8(5): 491-8.
- Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation.* 2007; 115(3): 387-97.
- Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2017; 40(1): 136-54.
- Taylor AA. Autonomic control of cardiovascular function: clinical evaluation in health and disease. *J Clin Pharmacol.* 1994; 34(5): 363-74.
- Ziemssen T, Siegmund T. The investigation of the cardiovascular and sudomotor autonomic nervous system – a review. *Front Neurol.* 2019; 10: 53.
- Nwazue VC, Raj SR. Confounders of vasovagal syncope: orthostatic hypotension. *Cardiol Clin.* 2013; 31(1): 89-100.
- Low PA. Testing the autonomic nervous system. *Semin Neurol.* 2003; 23(4): 407-21.
- Jones PK, Gibbons CH. Autonomic function testing: an important diagnostic test for patients with syncope. *Pract Neurol.* 2015; 15(5): 346-51.
- Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications. *Annals Intern Med.* 1980; 92(2): 308-11.
- Moya A, Sutton R, Ammirati F, deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A, et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009): the task force for the diagnosis and management of syncope of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2009; 30(21): 2631-71.
- Bernardi L, Spallone V, Stevens M, Helsted 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.
- Cheshire WP, Goldstein DS. Autonomic uprising: the tilt table test in autonomic medicine. *Clin Auton Res.* 2019; 29(2): 215.
- Mathews L, Singh KKK. Cardiac output monitoring. *Ann Card Anaesth.* 2008; 11(1): 56-68.
- Preston DC, Shapiro BE. Anatomy and neuromuscular. In: Preston DC, Shapiro BE. Electromyography and neuromuscular disorders: clinical-electrophysiological correlations. 3. ed. London: Elsevier; 2013.
- Gondim FAA, Barreira AA, Claudino RC, Cruz MW, Cunha F, Freitas MR, et al. Definition and diagnosis of small fiber neuropathy: consensus from the Peripheral Neuropathy Scientific Department of the Brazilian Academy of Neurology. *Arq Neurol Psiquiatr.* 2018; 76(3): 200-8.
- Zhou L. Small fiber neuropathy. *Semin Neurol.* 2019; 39(5): 570-7.
- Lauria G, Merkies ISJ, Faber CG. Small fiber neuropathy. *Curr Opin Neurol.* 2012; 25: 542-9.
- Schestatsky P, Stefani LC, Sanches PR. Validation of a Brazilian quantitative sensory testing (QST) device for the diagnosis of small fiber neuropathies. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 2011; 69(6): 943-8.

Artigo de Revisão

29. Low VA, Sandroni P, Fealey RD, Low FA. Detection of small-fiber neuropathy by sudomotor testing. *Muscle Nerve*. 2006; 34(1): 57-61.
30. Chan ACY, Wilder-Smith EP. Small fiber neuropathy: getting bigger! *Muscle Nerve*. 2016; 53(5): 671-82.
31. Lauria G, Bakkers M, Schmitz C, Lombardi R, Penza P, Devigli G, et al. Intra-epidermal nerve fiber density at the distal leg: a worldwide normative reference study. *J Peripher Nerv Syst* 2010; 15(3): 202-7.
32. Provitera V, Gibbons CH, Wendelschafer C, Donadio DF, Vitale A, Stancanelli G, et al. A multi-center, multinational age- and gender-adjusted normative dataset for immunofluorescent intra-epidermal nerve fiber density at the distal leg. *Eur J Neurol*. 2016; 23(2): 333-8.
33. Blackmore D, Siddiqui ZA. Diagnostic criteria for small fiber neuropathy. *J Clin Neuromusc Dis*. 2017; 18(3): 125-31.
34. Illigens BMW, Gibbons CH. Sweat testing to evaluate autonomic function. *Clin Auton Res*. 2009; 19(2): 79-87.
35. Chelban V, Bocchetta M, Hassanein S et al. An update on advances in magnetic resonance imaging of multiple system atrophy. *J Neurol*. 2019; 266(4): 1.036-45.
36. Vedolin L, Marchiori E, Reider C. Avaliação da doença de Parkinson pela ressonância magnética. *Radiol Bras*. 2004; 37(2): 83-90
37. Mueller C, Lin JC, Sheriff S, Mceudley AA, Young JW, Evidence of widespread metabolite abnormalities in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: assessment with whole-brain magnetic resonance spectroscopy. *Brain Imaging and Behavior*. 2019; 14(2): 562-72.
38. Udow SJ, Robertson AD, Macintosh BJ, Espay AJ, Rowe JB, Lang AE, et al. 'Under pressure': is there a link between orthostatic hypotension and cognitive impairment in α -synucleinopathies? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016; 87(2): 1.311-21.
39. Rocha ET, Alves WEFM, Verschure DO, Verberne HJ. Uso do 123I-mIBG cardíaco na rotina clínica: a necessidade de padronizar! *Int J Cardiovasc Sci*. 2017; 30(6): 533-41.
40. Goldstein DS, Cheshire WP. Roles of catechol neurochemistry in autonomic function testing. *Clin Auton Res*. 2018; 28(3): 273.
41. Shibao C, Lipsitz LA, Biaggioni I. ASH position paper: evaluation and treatment of orthostatic hypotension. *J Clin Hypertension*. 2013; 15(3): 147-53.
42. Kaufmann H, Saadia D, Voustianiouk A et al. Norepinephrine precursor therapy in neurogenic orthostatic hypotension. *Circulation*. 2003; 108(6): 724-8.
43. Pharm D, Raj SR. Orthostatic hypotension for the cardiologist. *Curr Opin Cardiol*. 2018; 33(1): 66-72.
44. Ricci F, De Caterina R, Fedorowski A. Orthostatic hypotension: epidemiology, prognosis and treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66(7): 848-60.
45. Brignole M, Moya A, Frederik J, de Lange FJ. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J*. 2018; 39(21):1.883-1.948
46. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Auton Neurosci*. 2011; 161(1-2): 46-48.
47. Low PA, Singer W. Management of neurogenic orthostatic hypotension: an update. *Lancet Neurol*. 2008; 7(5): 451-8.
48. Lieshout JJ, Harkel AD, Wieling W. Physical manoeuvres for combating orthostatic dizziness in autonomic failure. *Lancet*. 1992; 339(8.798): 897-8.
49. Weinberg AD, Minaker KL. Dehydration: evaluation and management in older adults. Council on Scientific Affairs, American Medical Association. *JAMA*. 1995; 274(19): 1552-6.
50. Schroeder C, Jordan J, Kaufmann H. Management of neurogenic orthostatic hypotension in patients with autonomic failure. *Drugs*. 2013; 73(2): 1267-79.
51. Shannon JR, Diedrich A, Biaggioni I, Tank J, Robertson RM, Robertson D, et al. Water drinking as a treatment for orthostatic syndromes. *Am J Med*. 2002; 112(5): 355-60.
52. Mills PB, Fung CK, Travlos A, Krassioukov A. Non-pharmacologic management of orthostatic hypotension: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015; 96(2): 366-75.
53. Jordan J, Shannon JR, Black BK, Ali Y, Farlez M, Costa F, et al. The pressor response to water drinking in humans: a sympathetic reflex? *Circulation*. 2000; 101(5):504-9.
54. Shannon JR, Diedrich A, Biaggioni I, Tank J, et al. Water drinking as a treatment for orthostatic syndromes. *Am J Med*. 2002; 112(5): 355-60. Igual 51.
55. Lipp A, Tank J, Franke G, Arnold G, Luft FC, Jordan J. Osmosensitive mechanisms contribute to the water drinking-induced pressor response in humans. *Neurology*. 2005; 65(6): 905-7.
56. Schroeder C, Bush VE, Norcliffe LJ, Luft FC, Sluiter WJ, Dullaart P. Water drinking acutely improves orthostatic tolerance in healthy subjects. *Circulation*. 2002; 106(22): 2806-11.
57. Kerstens MN, Kobold AC, Volmer M, Koerts J, Sluiter WJ, Dullaart RDF. Reference values for Aldosterone-Renin ratios in normotensive individuals and effect of changes in dietary sodium consumption. *Clin Chem*. 2011; 57(11): 1.607-11.
58. Mtinangi BL, Hainsworth R. Early effects of oral salt on plasma volume, orthostatic tolerance, and baroreceptor sensitivity in patients with syncope. *Clin Auton Res*. 1998; 8(4): 231-5.
59. Puisieux F, Boumbar Y, Bulckaen H, Bonnin E, Houssin F, Dewailly P. Intra-individual variability in orthostatic blood pressure changes among older adults: the influence of meals. *J Am Geriatr Soc*. 1999; 47(11): 1.332-6.
60. Puvil-Rajasingham S, Mathias CJ. Effect of meal size on post-prandial blood pressure and on postural hypotension in primary autonomic failure. *Clin Auton Res*. 1996; 6(2): 111-4.
61. Shibao C, Gamboa A, Diedrich A, Dossett C, Choi L, Farley G. Acarbose, an alpha-glucosidase inhibitor, attenuates postprandial hypotension in autonomic failure. *Hypertension*. 2007; 50(1): 54-61.
62. Ando Y, Asahara K, Obayashi K, Suhr O, Yonemitsu M, Yamashita T, et al. Autonomic dysfunction and anemia in neurologic disorders. *J Auton Nerv Syst*. 1996; 61(2): 145-8.
63. Skrabal F. Syncope, falls and cobalamin deficiency in the old population. *J Clin Auton*. 2004; 14(2): 60-6.
64. Wieling W, Dijk N, Thijs RD, Lange FJ, Krediet CTP, Halliwell JR. Physical countermeasures to increase orthostatic tolerance. *J Intern Med*. 2015; 277(1): 69-82.
65. Elias Neto, J. Great arteries contribution in orthostasis cardiovascular adaptation. *Arq Bras Cardiol*. 2006; 87(2): 209-22.
66. Parsaika A, Allison TG, Singer W, Sletten DM, Joyner MJ, Benarroch EE, et al. Deconditioning in patients with orthostatic intolerance. *Neurology*. 2012; 79(14): 1435-9.
67. van Lieshout JJ. Exercise training and orthostatic intolerance: a paradox? *J Physiol*. 2003; 551(Pt 2): 401.
68. Pawelczyk JA, Zuckerman JH, Blomqvist CG, Levine BD. Regulation of muscle sympathetic nerve activity after bed rest deconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001; 280(5): 2.230-9.
69. Fu Q, Levine BD. Exercise in the postural orthostatic tachycardia syndrome. *Auton Neurosci*. 2015; 188: 86-9.
70. Zion AS, De Meersman R, Diamond BE, Bloomfield DM. A home-based resistance-training program using elastic bands for elderly patients with orthostatic hypotension. *Clin Auton Res*. 2003; 13(4): 286-92.
71. Figueroa JJ, Basford JR, Low PA. Preventing and treating orthostatic hypotension: as easy as A, B, C. *Cleve Clin J Med*. 2010; 77(5): 298-306.

72. Pierangeli G, Provini F, Maltoni P, Barletta G, Contin M, Lugaesi E, et al. Nocturnal body core temperature falls in Parkinson's disease but not in multiple-system atrophy. *Mov Disord.* 2001; 16(2): 226-32.
73. Wieling W, Raj SR, Thijs RD. Are small observational studies sufficient evidence for a recommendation of head-up sleeping in all patients with debilitating orthostatic hypotension? *Clin Auton Res.* 2009; 19(1): 8-12.
74. Fan CW, Walsh C, Cunningham CJ. The effect of sleeping with the head of the bed elevated six inches on elderly patients with orthostatic hypotension: an open randomised controlled trial. *Age Ageing.* 2011; 40(2): 187-92.
75. Harms MP, Colier WN, Wieling W, Lenders JW, Secher NH, Van Lieshout JJ. Orthostatic tolerance, cerebral oxygenation, and blood velocity in humans with sympathetic failure. *Stroke.* 2000; 31(7): 1608-14.
76. Podoleanu C, Maggi R, Brignole M, Croci F, Incze A, Solano A, et al. Lower limb and abdominal compression bandages prevent progressive orthostatic hypotension in elderly persons: a randomized single-blind controlled study. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48(7): 1425-32.
77. Shibao CA, Kaufmann H. Pharmacotherapy of cardiovascular autonomic dysfunction in Parkinson disease. *CNS Drugs.* 2017; 31(11): 975-89.
78. Smit AA, Wieling W, Fujimura J, Denq JC, Opfer-Gehrking T, Akarious M, et al. Use of lower abdominal compression to combat orthostatic hypotension in patients with autonomic dysfunction. *Clin Auton Res.* 2004; 14(3): 167-75.
79. Jones PK, Shaw B, Raj SR. Orthostatic hypotension: managing a difficult problem. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2015; 13(11):1263-76.
80. Ong AC, Myint PK, Shepstone L, Potter JF. A systematic review of the pharmacological management of orthostatic hypotension. *Int J Clin Pract.* 2013; 67(7): 633-46.
81. Izcovich A, Malla CG, Manzotti M. Midodrine for orthostatic hypotension and recurrent reflex syncope: a systematic review. *Neurology.* 2014; 83(13): 1170-7.
82. Lahrmann H, Cortelli P, Hilz M. Orthostatic hypotension. In: Barnes MP, Brainin M, Gilhus NE (eds). *European handbook of neurological management.* 2nd. ed. New Jersey: Wiley-Blackwell; 2011.
83. Hussain RM, McIntosh SJ, Lawson J, Kenny RA. Fludrocortisone in the treatment of hypotensive disorders in the elderly. *Heart.* 1996; 76(6): 507-9.
84. Grijalva CG, Biaggioni I, Griffin MR, Shibao CA. Fludrocortisone is associated with a higher risk of all-cause hospitalizations compared with midodrine in patients with orthostatic hypotension. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6(10): e006848.
85. White WB, Hauser RA, Rowse GJ. Cardiovascular safety of droxidopa in patients with symptomatic neurogenic orthostatic hypotension. *Am J Cardiol.* 2017; 119(7): 1111-5.
86. Lagro J, Abeelen AMV, Jong DL, Schalk BW, Rickert MG, Claassen JA. Geriatric hypotensive syndromes are not explained by cardiovascular autonomic dysfunction alone. *J Gerontology A Biol Sci Med Sci.* 2013; 68(5): 581-9.
87. Arnold AC, Ramirez CE, Choi L, Okamoto LE, Gamboa A, Diedrich A, et al. Combination ergotamine and caffeine improves seated blood pressure and presyncopal symptoms in autonomic failure. *Front Physiol.* 2014; 5: 271-7.
88. Shibao C, Okamoto L, Biaggioni I. Pharmacotherapy of autonomic failure. *Pharmacol Ther.* 2012; 134(3): 279-86.
89. Arnold AC, Biaggioni I. Management approaches to hypertension in autonomic failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2012; 21(5): 481-5.
90. Schreglmann SR, Büchele F, Sommerauer M, Eppecht L, Kagi C, Hagle-Link S, et al. Pyridostigmine bromide versus fludrocortisone in the treatment of orthostatic hypotension in Parkinson's disease – a randomized controlled trial. *Eur J Neurol.* 2017; 24(4): 545-51.
91. Singer W, Opfer-Gehrking TL, Nickander KK, Hines SM, Low PA. Acetylcholinesterase inhibition in patients with orthostatic intolerance. *J Clin Neurophysiol.* 2006; 23(5): 476-81.
92. Fanciulli A, Jordan J, Biaggioni I, Calandra-Buonaura G, Cheshire WP. 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; 28(4): 355-62.
93. Freeman R. Clinical practice. Neurogenic orthostatic hypotension. *N Engl J Med.* 2008; 358(6): 615-24.



Aneurisma Persistente da Artéria Coronária Direita, Mesmo após Correção de Fístula com o Ventrículo Direito

Persistent Aneurysm of the Right Coronary Artery, Even after Correction of a Fistula with the Right Ventricle

Edmar Atik

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

Introdução

Dentre as fístulas coronário cavitárias, as mais encontradas correspondem as que envolvem a coronária direita e as cavidades cardíacas direitas com sobrecarga de volume correspondente pelo desvio arteriovenoso.¹ As manifestações clínicas correspondem a insuficiência cardíaca, angina com infarto do miocárdio e arritmias. Sopros contínuos orientam facilmente ao diagnóstico do defeito congênito, que se torna consolidado pelas imagens. Outras fístulas sempre devem ser lembradas na suspeita diagnóstica diferencial, como o canal arterial persistente, janela aortopulmonar, colaterais sistêmico-pulmonares e fístulas do seio de valsalva com ventrículo direito. A cirurgia cardíaca e/ou intervenções percutâneas formam a base terapêutica para a resolução das fístulas. Pouco se comenta, no entanto, acerca da evolução após os procedimentos, dado que a dilatação coronária prévia persiste e pode se constituir em outro problema evolutivo a maior prazo.

Este aspecto forma a razão principal dessa avaliação.

Descrição do caso

Dados clínicos

Sopro cardíaco auscultado com dois dias de vida era decorrente de pequena comunicação interventricular de 3 mm de diâmetro, evidenciada na ocasião por ecocardiograma. Com poucos meses de vida, o sopro não mais foi ouvido na presunção do fechamento espontâneo desse defeito. Com 8 meses de idade, sopro contínuo foi auscultado na borda externa direita pela primeira vez. Nesta ocasião, o ecocardiograma revelou a presença de fístula entre a artéria coronária direita dilatada, com diâmetro de 6,5 mm, e a via de entrada do ventrículo direito. O paciente permanecia assintomático, com discreto aumento da área cardíaca na radiografia de tórax e com distúrbio discreto de condução pelo

ramo direito no eletrocardiograma. Esta fístula foi seccionada cirurgicamente com 10 meses de idade, sem circulação extracorpórea. O paciente apresentou boa evolução clínica posterior até 14 anos de idade, e mantendo-se sem sintomas.

Exame físico: bom estado geral, eupnéico, acianótico, pulsos normais nos 4 membros. Peso: 54 Kg, Alt.: 170 cm, PA: 110/60 mmHg, FC: 68 bpm, saturação de oxigênio=98%. Aorta não palpada na fúrcula.

Precórdio: *ictus cordis* não palpado, sem impulsões sistólicas na borda externa esquerda. Bulhas cardíacas normofonéticas, sopro sistólico suave e discreto, de ejeção, +/4, na borda externa esquerda. Fígado não palpado e pulmões limpos.

Exames complementares

Eletrocardiograma: Ritmo sinusal, PR: 0,17, QRS: 0,08, com complexos polifásicos em V1 (rsr's') e RS em V6, com ondas S espessadas nas precordiais esquerdas, indicativo de distúrbio final de condução pelo ramo direito. A onda T era isoelétrica em V1. AP= +60°, AQRS= +120°, AT= +40° (Figura 1).

Radiografia de tórax: Área cardíaca normal (índice cardiotorácico=0,46) com arco médio retificado, arco aórtico normal e trama vascular pulmonar normal (Figura 1).

Ecocardiograma: As cavidades cardíacas eram normais, sendo VE=50, AE=37, VD=26, FEVE=68%, septo e parede posterior de VE= 8 mm. A artéria coronária direita era dilatada com 9 mm de diâmetro (Z score= 12,6) (Figura 2).

Teste ergométrico: não revelou alterações da repolarização ventricular com onda T mantendo-se positiva e sem alterações do segmento ST, mesmo com frequência cardíaca aumentada. Não ocorreram arritmias durante o exame.

Cintilografia miocárdica: Não houve demonstração de isquemia miocárdica até estresse induzido com 171 bpm.

Holter de 24 horas: Frequência cardíaca variou de 53 a 150, com média de 83 bpm. Raras extrasístoles ventriculares observadas durante o exame.

Angiotomografia das artérias coronárias: Artéria coronária direita dilatada, com diâmetro de 9x12 mm no óstio, em extensão de 30 mm, estando ocluída no terço médio (ligadura cirúrgica). A artéria marginal direita era de pequena importância e a artéria descendente posterior se apresentava com discreta opacificação. A artéria coronária esquerda era normal. A descendente anterior contornava o ápice e as demais artérias não apresentavam obstrução luminal.

Cateterismo cardíaco e angiografia prévios à cirurgia: As pressões intracavitárias eram normais. AD=8; VD=30/4/11; TP=28/15/19; VE=70/2/10; Ao=65/30/42 mmHg. A

Palavras-chave

Fístula Arteriovenosa/cirurgia; Fístula coronário-cavitária/cirurgia; Evolução Clínica; Fístula Coronária Direita; Disfunção Ventricular Direita; Cardiopatias Congênitas.

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 11/09/2020, revisado em 14/10/2020, aceito em 14/10/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201010>

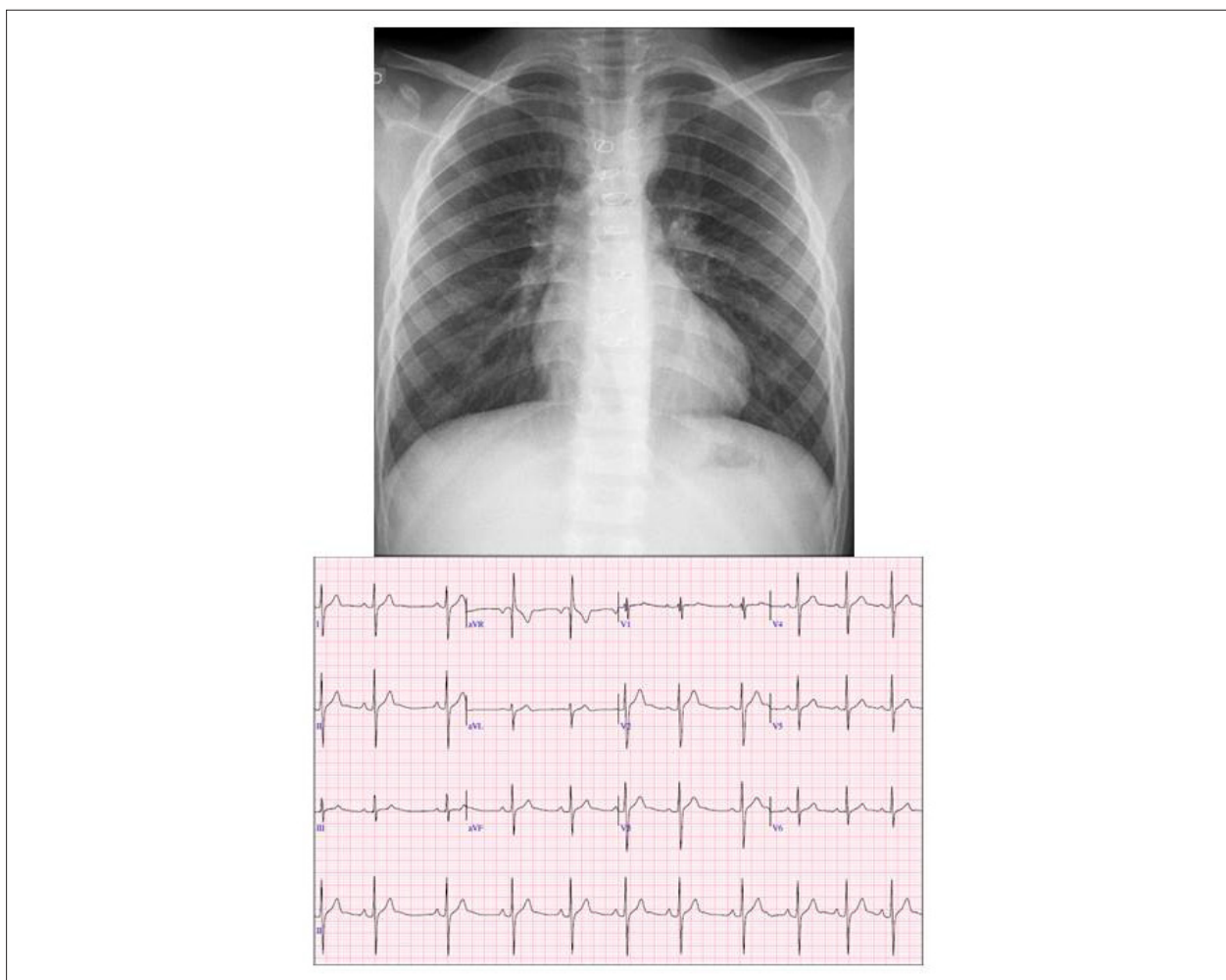


Figura 1 – Radiografia de tórax em projeção pósterio-anterior salienta área cardíaca e trama vascular pulmonar normais. Eletrocardiograma salienta os sinais do distúrbio de condução pelo ramo direito com complexo QRS polifásico em V1 e ondas S espessadas, sem sobrecargas cavitárias.

angiografia na aorta e seletiva nas artérias coronárias mostravam dilatação acentuada da artéria coronária direita que desembocava na parede lateral do ventrículo direito (Figura 2).

Diagnóstico Clínico: Fístula da artéria coronária direita na via de entrada do ventrículo direito com discreta manifestação clínica, mas com acentuada dilatação coronária, que persistiu a longo prazo após a correção cirúrgica.

Características clínicas

A) Raciocínio clínico: Neste lactente sem sintomas, os elementos clínicos orientaram para o diagnóstico de fístula arteriovenosa para as cavidades direitas, no átrio ou ventrículo. Eram exteriorizados por sopro contínuo na borda externa direita, aumento discreto das cavidades cardíacas e da trama vascular pulmonar na radiografia de tórax e ainda com distúrbio de condução pelo ramo direito no eletrocardiograma. Essa impressão foi consolidada pelo ecocardiograma, em uma demonstração nítida da dilatação da artéria coronária direita, confirmada pela angiografia coronária.

B) Diagnóstico diferencial: O sopro contínuo, quando auscultado, orienta à presença de fístula arteriovenosa em alguma localização orgânica. Assim, se presente na borda externa esquerda alta, orienta para a persistência do canal arterial. Caso seja ele audível na borda externa esquerda, mas em região mais baixa, para a janela aortopulmonar. Na região da axila para fístulas coronárias ao átrio esquerdo e ainda na borda externa direita para fístulas coronárias ou mesmo da aorta ascendente para as cavidades cardíacas direitas. Caso seja o sopro contínuo audível no dorso, à direita ou esquerda da coluna vertebral, orienta para colaterais sistêmico-pulmonares que ocorrem na atresia pulmonar associada à comunicação interventricular.

Conduta: Houve indicação para alívio imediato da sobrecarga das cavidades cardíacas direitas, tão logo se diagnosticou a anomalia coronária, ainda sem sintomas e com função ventricular normal. A intervenção cirúrgica foi bem-sucedida com 10 meses de idade, simplesmente pela ligadura cirúrgica da artéria coronária direita dilatada, e sem circulação extracorpórea. A evolução posterior foi

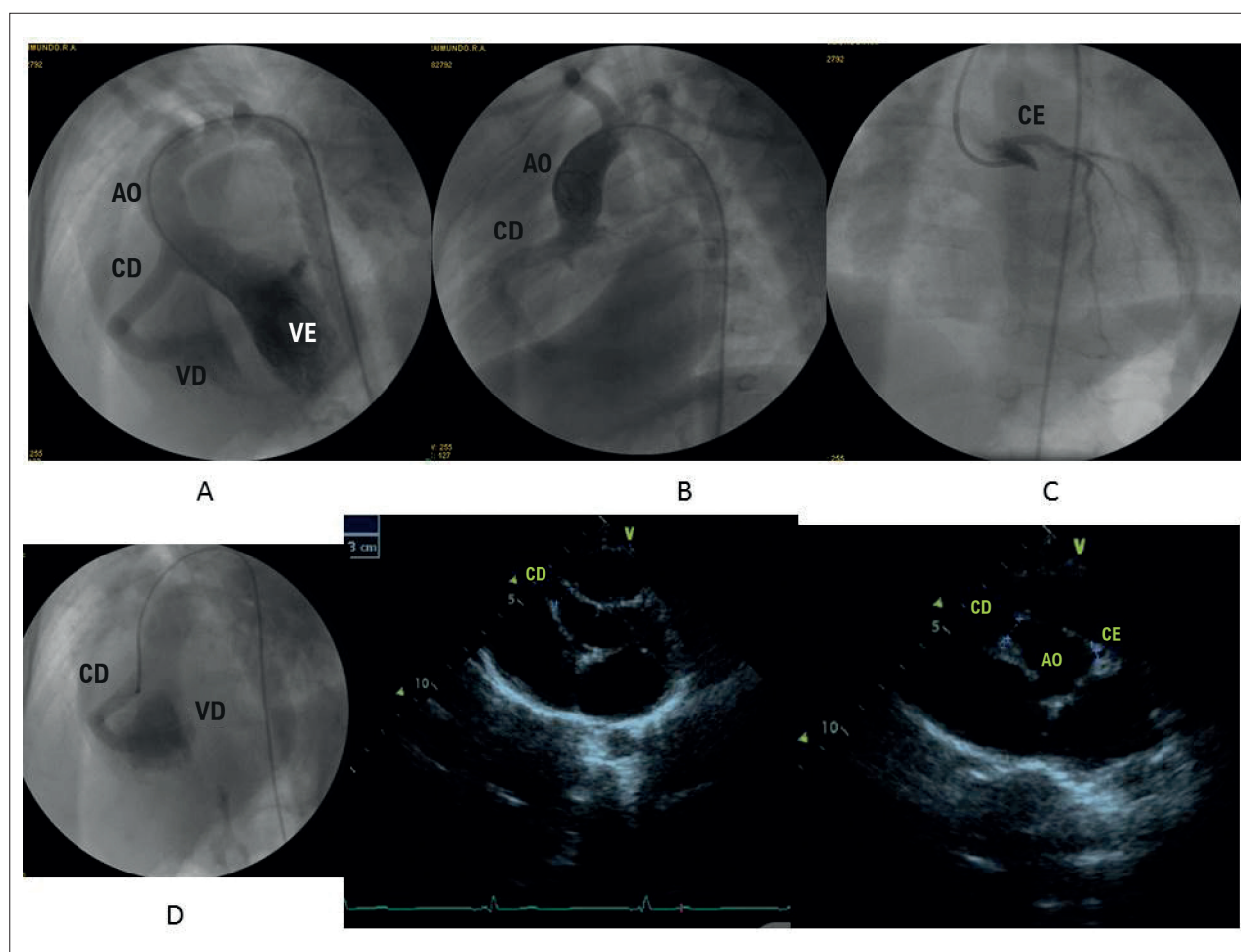


Figura 2 – Angiografia salienta a artéria coronária direita dilatada em conexão com a cavidade de ventrículo direito em A, B e D e a artéria coronária esquerda de dimensão normal em C, em período prévio à cirurgia cardíaca. As imagens recentes do ecocardiograma em corte transversal mostram ainda a grande dilatação da artéria coronária direita na emergência da aorta. Ao: aorta; CD: coronária direita; CE: coronária esquerda; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo.

adequada com preservação da boa condição dinâmica e da boa função cardíaca. No entanto, houve a persistência da dilatação aneurismática da artéria coronária direita, ao longo de 14 anos, pressupondo-se daí a presença de alterações congênitas da estrutura da parede arterial, que sem dúvida irá persistir, com a preocupação de complicações que possam surgir em decorrência.

Discussão

O local mais comum da fístula coronária é no ventrículo direito (41%), sendo no átrio direito em 26%, átrio esquerdo em 5%, ventrículo esquerdo em 3%, seio coronário em 7%, veia cava superior em 1% e artéria pulmonar em 17%.¹ A fístula da artéria coronária direita é a mais acometida (50%) e com sintomas, sendo que a da artéria coronária esquerda (42%), em geral evolui sem sintomas. Essas fístulas em geral não se associam com outras cardiopatias e a maioria delas são simples, podendo mais raramente serem múltiplas. A exteriorização clínica se manifesta por sopro contínuo, sobrecarga de volume cavitária com insuficiência cardíaca, arritmia, infarto do

miocárdio e síncope. Em alguns casos pode evoluir até com hipertensão arterial pulmonar. A conduta cirúrgica por ligadura ou intervencionista por embolização transcaterterização cardíaca são as mais aceitas.² Na evolução posterior há normalização do distúrbio hemodinâmico. No entanto, preocupa nesta anomalia a persistência da dilatação da artéria coronária ao longo do tempo, mesmo após a correção adequada do defeito. Tem se recomendado nesses pacientes o uso de antiadesivos plaquetários, além da rotineira submissão a controles médicos periódicos. Nesta evolução da mesma maneira, a parede da artéria aneurismática deve sempre ser avaliada afim da possível prevenção de ruptura dessa estrutura. Descreve-se ademais a endocardite infecciosa em alguns casos, constituindo-se assim em outra preocupação evolutiva.

Descrição cuidadosa da evolução após as intervenções corretivas das fístulas coronárias tem sido rara,³⁻⁶ mas concludente de fenômenos de obstrução coronária por trombose, além da continuidade da dilatação coronária e daí a necessidade nestes pacientes do uso até de anticoagulantes.⁷ Como premissa dessa conduta terapêutica, em grupo de 13 destes pacientes acompanhados após a correção, nove

deles recebiam anticoagulantes.⁷ Comenta-se que maior possibilidade de evolução desfavorável, em face da maior dilatação coronária, reside no grupo de pacientes que se apresentem com fístulas mais distais, e cujo diagnóstico tenha sido feito tardiamente.

Em suma, o acompanhamento posterior à correção das fístulas coronário cavitárias deve ser rigoroso com avaliações coronárias do ponto de vista anatômico e funcional, sequenciais, rotineiras e rigorosas.

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.

Referências

1. Wilcox WD, Neal MJ, Alpert BS, Taylor AB, Dooley KJ. Localized occurrence of congenital coronary artery fistula in the southeast United States. *Am J Cardiol.* 1986;57:361-3.
2. Gowda RM, Vasavada BC, Khan IA. Coronary artery fistulas: clinical and therapeutic considerations. *Int J Cardiol.* 2006;107:7-10.
3. Dario Buccheri, Paola Rosa Chirco, Salvatore Geraci, Giuseppe Caramanno, Bernardo Cortese. Coronary Artery Fistulae: Anatomy, Diagnosis and Management Strategies *Heart Lung Circ.* 2018 Aug;27(8):940-51.
4. Martin Christmann, Ricarda Hoop, Hitendu Dave, Daniel Quandt, Walter Knirsch, Oliver Kretschmar. Closure of Coronary Artery Fistula in Childhood: Treatment Techniques and Long-Term Follow-Up *Clin Res Cardiol.* 2017;106(3):211-8.
5. Mingxing Xie, Ling Li, Tsung O. Cheng, Li Yuan, Jing Wang, Li Zhang. Coronary artery fistula: Comparison of diagnostic accuracy by echocardiography versus coronary arteriography and surgery in 63 patients studied between 2002 and 2012 in a single medical center in China. *Int J Cardiol.* 2014;176:470-7.
6. Christina Karazisi, Peter Eriksson, Mikael Dellborg. Coronary Artery Fistulas: Case Series and Literature Review *Cardiology.* 2017;136(2):93-101.
7. Srinath T Gowda, Larry A Latson, Shelby Kutty, Lourdes R Prieto. Intermediate to Long-Term Outcome Following Congenital Coronary Artery Fistulae Closure With Focus on Thrombus Formation *Am J Cardiol.* 2011;107(2):302-8.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

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



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

Redução no Número de Pacientes com Síndrome Coronariana Aguda Suspeita e Confirmada nos Primeiros Meses da Pandemia da Covid-19: Análise de uma Rede Brasileira

Reduction in the Number of Patients with Suspected and Confirmed Acute Coronary Syndrome during the early months of the Covid-19 Pandemic: Analysis of a Brazilian Network

Pedro Gabriel Melo de Barros e Silva,^{1,2} Ana Amaral Ferreira Dutra,³ Adriana Bertolami Manfredi,⁴ Pedro Paulo Nogueiras Sampaio,⁵ Celso Musa Correa,⁶ Hemilo Borba Griz,⁷ Daniel Setta,³ Valter Furlan^{1,2}

Hospital Samaritano Paulista,¹ São Paulo, SP - Brasil

Cardiologia Americas,² São Paulo, SP - Brasil

Hospital Pró-Cardíaco,³ Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Hospital Alvorada Moema,⁴ São Paulo, SP - Brasil

Hospital Samaritano Botafogo,⁵ Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Americas Medical City,⁶ Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Hospital Santa Joana Recife,⁷ Recife, PE - Brasil

Introdução

Os primeiros relatos de infecções pela síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2) ocorreram em dezembro de 2019 em Wuhan, China.^{1,2} A doença (denominada doença coronavírus-2019, Covid-19) se espalhou rapidamente pelo mundo e, em 11 de março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou estado de pandemia.^{1,2} O "Lockdown" era uma recomendação comum em países afetados.³

Apesar de toda a atenção dada à Covid-19 pelas autoridades de saúde, outras doenças também podem ser impactadas por esta nova circunstância. As taxas de doenças cardiovasculares agudas mudaram em países como Itália e Estados Unidos, com redução nas internações.⁴⁻⁶ Dados nacionais anteriores sobre síndromes coronarianas agudas (SCA) já estão bem e amplamente descritos, mas esses estudos não incluíram o período da Covid-19.^{7,8} Assim, apesar de o Brasil ter sido o segundo país mais afetado em número de casos de Covid-19,⁹ o impacto nas internações por suspeita ou confirmação de SCA ainda não está bem definido nos sistemas de saúde público e privado brasileiros.

O objetivo deste relatório foi comparar o número de pacientes com suspeita e confirmação de SCA antes e durante os primeiros meses da pandemia de Covid-19 em uma rede de hospitais privados no Brasil.

Métodos

Palavras-chave

Hospitais Públicos; Dor no Peito; Hospitais Privados; Síndrome Coronariana Aguda; Pandemia; Epidemiologia; Estudo Comparativo.

Correspondência: Pedro Gabriel Melo de Barros e Silva •

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

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

Artigo recebido em 05/08/2020, revisado em 26/10/2020, aceito em 11/11/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200873>

Desenho do estudo

Análise de cadastro de pacientes incluídos em um mesmo Protocolo de Dor Torácica em uma rede de 16 hospitais de seis diferentes Estados do Brasil. O estudo foi aprovado pelo conselho de revisão institucional (20710119.4.0000.5533).

Participantes e variáveis

Em 2019, uma rede privada de hospitais implementou um Protocolo de Dor Torácica com o objetivo de padronizar a investigação e o tratamento de pacientes com suspeita de sintomas de SCA e fornecer métricas para iniciativas de melhoria da qualidade. Os indivíduos foram incluídos no Protocolo de Dor Torácica com base nos seguintes critérios: dor torácica aguda independentemente dos fatores de risco e/ou sintoma equivalente a angina, como falta de ar (dispneia) em pacientes com alto risco cardíaco (idade >65 anos ou histórico de fatores de risco). Os pacientes com diagnóstico confirmado de SCA foram classificados de acordo com a presença ou ausência de supradesnivelamento de ST. Os mesmos critérios foram usados antes e durante a pandemia de Covid-19 para inclusão no protocolo de dor torácica. As opções de tratamento também foram as mesmas nos dois períodos, ou seja, preferência pela intervenção coronária percutânea primária nos casos de infarto com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST). As únicas diferenças foram relativas ao uso rotineiro de equipamentos de proteção individual (EPI) e o local de investigação, de acordo com a probabilidade de Covid-19, já que os pacientes com sintomas infecciosos ou respiratórios foram avaliados em unidades específicas.¹⁰ Os desfechos clínicos de mortalidade intra-hospitalar e fração de ejeção reduzida (FE<40%) também foram coletados rotineiramente de todos os pacientes com SCA em ambos os períodos.

As variáveis relacionadas aos primeiros três meses da pandemia de Covid-19 no Brasil (março a maio de 2020) foram comparadas às do mesmo período de 2019, e também aos dois meses imediatamente anteriores ao surto (janeiro e fevereiro de 2020) e à média dos resultados dos últimos 12

meses. Essas diferentes comparações foram escolhidas para que se pudesse avaliar um maior número de casos em um período de observação mais longo e para evitar variações sazonais que podem ocorrer ao longo de diferentes períodos do ano calendário.

Análises estatísticas

As variáveis categóricas foram apresentadas em frequências absolutas e relativas, enquanto as variáveis contínuas foram descritas como média e desvio-padrão (DP). Os grupos foram comparados pelo teste t para variáveis contínuas e o teste de Qui-quadrado para variáveis categóricas. Os valores de p bicaudais abaixo de 0,05 foram considerados estatisticamente significativos. A análise foi realizada no software R, versão 3.6.1 (R Foundation for Statistical Computing).

Resultados

Análise de pacientes com suspeita de SCA antes e durante os primeiros meses da pandemia de Covid-19

A idade média ($52,9 \pm 7,2$ vs. $53,2 \pm 6,9$; $p = 0,16$) e a porcentagem de mulheres nas amostras (45,3%, 749/1.653 vs. 46,9%, 1.427/3.040; $p = 0,29$) não mudou comparando-se pacientes com suspeita de SCA nos primeiros meses da Covid-19 com o mesmo período do ano anterior (março a maio de 2019). O número de pacientes atendidos no pronto-socorro com sintomas suspeitos de SCA (e incluídos no Protocolo de Dor Torácica) diminuiu nos primeiros três meses da pandemia (Figura 1). Essa queda foi mais pronunciada nos dois primeiros meses em São Paulo e no Rio de Janeiro, porém mais gradual nos hospitais do Nordeste do Brasil (Figura 1). No Distrito Federal, a curva não apresentou alteração relevante no início da pandemia, mas a análise se limitou a apenas um hospital (Figura 1). No geral, a média mensal de pacientes com suspeita de sintomas de SCA nos primeiros três meses da pandemia reduziu 42,1% em comparação aos 12 meses anteriores (934,0

$\pm 81,2$ vs. $541,3 \pm 134,7$; $p < 0,01$), 46,6% em comparação aos mesmos três meses em 2019 ($1013,3 \pm 74,2$ vs. $541,3 \pm 134,7$; $p < 0,01$), e 39,6% em relação a janeiro e fevereiro de 2020 ($895,0 \pm 4,2$ vs. $541,3 \pm 134,7$; $p = 0,03$).

Análise de pacientes com SCA confirmada antes e durante os primeiros meses da pandemia de Covid-19

Comparando os primeiros três meses da pandemia de Covid-19 com a média mensal dos 12 meses anteriores, observou-se redução de 36,5% no número de pacientes com SCA, sendo mais pronunciada em casos de SCA sem supradesnivelamento do segmento ST (Tabela 1). Esses resultados foram semelhantes aos de três relatórios internacionais (Tabela 1). As taxas de mortalidade intra-hospitalar desta rede brasileira nos 12 meses anteriores também foram comparadas às atuais e, ao contrário dos dados do Registro italiano, não foram superiores (Tabela 1). Apesar de não haver aumento na mortalidade, a porcentagem de pacientes que receberam alta com fração de ejeção reduzida ($<40\%$) após SCA foi maior nos primeiros três meses da pandemia quando comparada aos 12 meses anteriores (7,1%, 127/1.777 vs. 11,1%, 34/306; $p = 0,02$). Durante 15 meses de análise (março de 2019 a maio de 2020), todos os pacientes com SCA receberam terapia antiplaquetária dupla e todos os pacientes com IAMCSST receberam terapia de reperfusão. O tempo médio porta-balão dos 12 meses anteriores não mudou quando comparado aos primeiros meses da pandemia de Covid-19 ($70,3 \pm 18,1$ vs. $72,1 \pm 19,8$; $p = 0,60$).

Discussão

Este artigo teve como objetivo avaliar os números relacionados à SCA no Brasil, incluindo o número de pacientes que procuram atendimento médico e a taxa de diagnósticos confirmados e principais desfechos clínicos. Encontramos redução não apenas no número de pacientes com diagnóstico confirmado de SCA, mas também no número de pacientes que

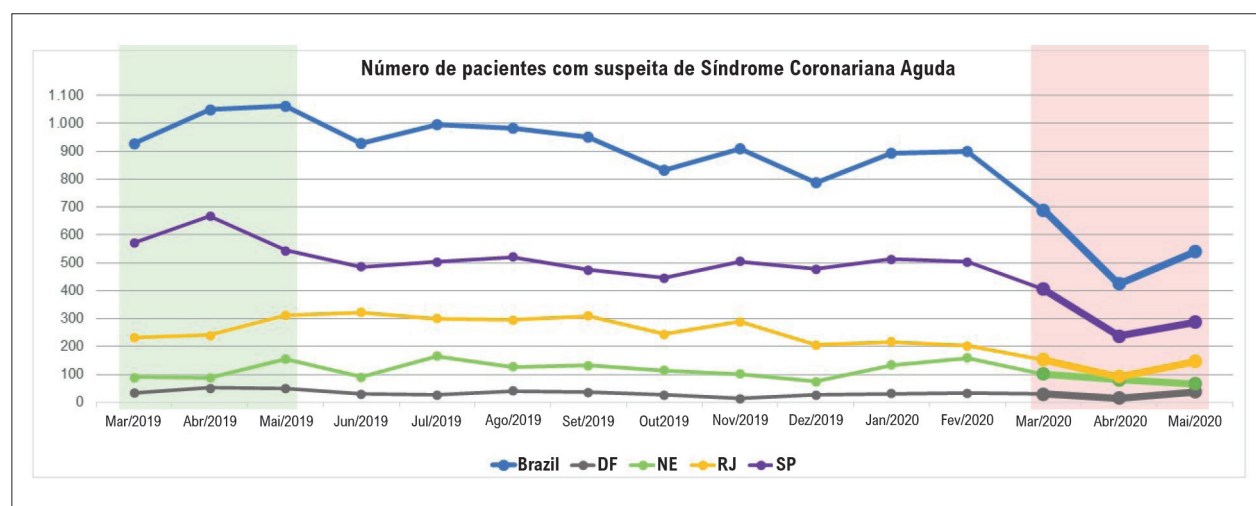


Figura 1 – Número de pacientes com suspeita de Síndrome Coronariana Aguda antes e durante os três primeiros meses da pandemia de Covid-19 no Brasil (geral e em quatro regiões diferentes). DF: Distrito Federal (1 hospital); NE: Nordeste (3 hospitais de 3 Estados diferentes: Pernambuco, Rio Grande do Norte e Ceará); RJ: Rio de Janeiro (4 hospitais); SP: São Paulo (8 hospitais).

Tabela 1 – Mudanças relativas nos diagnósticos de Síndrome Coronariana Aguda e mortalidade hospitalar antes e durante o período inicial da pandemia de Covid-19 na análise atual e na literatura internacional (Norte da Itália⁴, Kaiser Permanente⁵, Registro Italiano⁶)

	Total SCA ^a	IAMCSST	IAMSSST	Mortalidade no hospital
Norte da Itália ^b	redução de 28%	redução de 24%	redução de 43%	Não disponível
Kaiser Permanente ^c	redução de 48%	redução de 40%	redução de 49%	Não disponível
Registro italiano ^d	redução de 48.4%	redução de 26.5%	redução de 65.1%	RR _{geral} = 3.6 (2.0–6.4) RR _{IAMCSST} = 3.3 (1.7–6.6)
Rede brasileira ^e	redução de 36.5% ^e	redução de 28.9% ^e	redução de 39.5% ^e	RR _{geral} = 0.85 (0.4–1.7) ^e RR _{IAMCSST} = 1.2 (0.3–4.0) ^e

SCA: Síndrome Coronariana Aguda; IAMCSST: infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST; IAMSSST: infarto do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST; RR: Razão de risco.

^a Nos relatórios da Kaiser Permanente e do Registro Italiano, apenas o infarto agudo do miocárdio foi avaliado.

^b Análise retrospectiva de pacientes consecutivos admitidos por síndrome coronariana aguda em 15 hospitais no norte da Itália, comparando fevereiro e março a dois períodos de controle: período correspondente no ano anterior (2019) e um período anterior no mesmo ano (2020)⁴. Nós relatamos a média de ambas as análises.

^c A comparação foi baseada em um banco de dados de um sistema de prestação de cuidados de saúde de janeiro a março de 2020, em comparação com os dados de abril de 2020⁵.

^d Dados baseados em uma pesquisa nacional sobre admissões por infarto agudo do miocárdio em unidades de cuidados coronários na Itália em um período de uma semana durante o surto de Covid-19, e em comparação com a semana equivalente em 2019⁶.

^e Comparação entre a média dos primeiros três meses da pandemia de Covid-19 (94 SCA por mês; 21 IAMCSST por mês; 53,3 IAMSSST por mês) e a média dos 12 meses anteriores (148,1 SCA por mês; 29,5 IAMCSST por mês; 88,1 IAMSSST por mês). No geral, a taxa de mortalidade foi de 3,4% (61/1,777) nos 12 meses anteriores e 2,9% nos primeiros três meses da pandemia (9/306). A mortalidade foi de 3,9% entre os pacientes com IAMCSST (14/354) nos 12 meses anteriores e 4,7% (3/63) nos primeiros três meses da pandemia.

procuram atendimento médico por suspeita de SCA. A maioria das publicações anteriores focava pacientes com diagnóstico confirmado, e não suspeita clínica.⁴⁻⁶ Isso variou de acordo com a região, sendo mais pronunciado nos dois primeiros meses em São Paulo e no Rio de Janeiro, com declínio gradual no Nordeste do Brasil. Provavelmente, isso decorre do número total de casos de Covid-19, que foi mais pronunciado em São Paulo, especialmente na fase inicial da pandemia.

Os dados identificados nesta rede de 16 hospitais de seis Estados diferentes reforçam os achados de relatórios internacionais anteriores sobre redução de diagnósticos de SCA intra-hospitalar. A queda no número de casos confirmados pode indicar que os casos mais graves que não procuraram imediatamente atendimento médico podem ter apresentado resultado fatal fora do hospital. Isso foi identificado em publicações anteriores,^{11,12} mas não pôde ser avaliado em nosso banco de dados nacional, que inclui apenas informações intra-hospitalares. Além disso, a redução >40% no número de pacientes que procuraram atendimento médico nos primeiros meses da pandemia foi associada a uma taxa maior de pacientes com fração de ejeção baixa apesar de cuidados médicos adequados nas métricas de qualidade, indicando que a população afetada por SCA na fase pandêmica era composta por pacientes mais graves. Isso pode ser um indício de que os pacientes com apresentações menos graves e transitórias podem não ter procurado atendimento médico na fase inicial da pandemia por medo de contaminação. Assim, a queda drástica nos casos de SCA pode ser justificada não apenas por casos mais críticos com desfechos potencialmente fatais fora dos hospitais, mas também por pacientes com manifestações menos graves que normalmente buscariam avaliação médica, mas não o fizeram no contexto da pandemia. Esta última situação representa o grupo de pacientes que podem ter sobrevivido ao evento agudo, mas estariam em maior risco no futuro devido à falta de tratamento.

Em suma, o número pequeno de pacientes admitidos para avaliação de emergência traz preocupação em relação aos pacientes que tiveram um evento de SCA em casa e poderiam apresentar piores desfechos em curto e longo prazo. Nossos achados, juntamente com dados anteriores da literatura internacional, reforçam a necessidade de procurar atendimento médico em casos de suspeita de eventos cardiovasculares, mesmo durante um período de lockdown, como no início da pandemia de Covid-19.

Limitações

Este é um relatório baseado em um banco de dados específico desenvolvido para monitorar iniciativas de melhoria relacionadas ao Protocolo de Dor Torácica. Informações como duração dos sintomas e características basais dos pacientes, exceto idade e sexo, não foram incluídas nos registros e não puderam ser avaliadas. Finalmente, a falta de informações sobre infecção concomitante ou recente por Covid-19 não permite uma análise de uma possível relação com menor fração de ejeção após infarto do miocárdio em pacientes com histórico recente de infecção por SARS-CoV-2.

Conclusão

Em uma rede de hospitais no Brasil, identificamos uma redução de mais de 40% em pacientes com suspeita de SCA e 36,5% nas internações por SCA confirmada quando comparamos os primeiros meses da pandemia de Covid-19 com a média dos meses anteriores. Esses achados alertam para um número menor de pacientes que procuram o pronto-socorro durante da pandemia de Covid-19 no Brasil. As sociedades médicas nacionais e os sistemas de saúde devem monitorar as potenciais consequências adversas na saúde pública, como um aumento nos casos de insuficiência cardíaca após infarto do miocárdio.

Agradecimentos

Gostaríamos de agradecer Alexsandro Vieira dos Santos, Fabiola de Fátima Ribeiro de Souza, Katrin Fenzl e Nilson Lopes de Araujo pelo apoio na análise de dados e na elaboração de gráficos.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Barros e Silva PGM, Dutra AAF, Manfredi AB, Furlan V; Obtenção de dados: Dutra AAF, Sampaio PPN, Correa CM, Griz HB, Setta D; Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Barros e Silva PGM, Dutra AAF, Manfredi AB, Sampaio PPN, Correa CM, Griz HB, Setta D, Furlan V; Análise estatística e Redação do manuscrito: Barros e Silva PGM.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Pró-Cardíaco sob o número de protocolo 20710119.4.0000.5533. 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. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with Covid-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054-62.
2. World Health Organization.(WHO). Coronavirus disease 2019 (Covid-19): situation report, 51. Geneva;2020.
3. Melnick ER, Ioannidis JP. Should governments continue lockdown to slow the spread of covid-19? *BMJ*. 2020;369:m1924.
4. De Filippo O, D'Ascenzo F, Angelini F, Bocchino PP, Conrotto F, Saglietto A, et al. Reduced Rate of Hospital Admissions for ACS during Covid-19 Outbreak in Northern Italy. *N Engl J Med*. 2020;383(1):88-9.
5. Solomon MD, McNulty EJ, Rana JS, Leong TK, Lee C, Sung SH, et al. The Covid-19 Pandemic and the Incidence of Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2020 Aug 13;383(7):691-3.
6. De Rosa S, Spaccarotella C, Basso C, Calabró MP, Curcio A, Filardi PP, et al. Reduction of hospitalizations for myocardial infarction in Italy in the Covid-19 era. *Eur Heart J*. 2020;41(22):2083-8.
7. Silva PG, Berwanger O, Santos ES, Sousa AC, Cavalcante MA, Andrade PB, et al. One year follow-up Assessment of Patients Included in the Brazilian Registry of Acute Coronary Syndromes (ACCEPT). *Arq Bras Cardiol*. 2020 Jun;114(6):995-1003.
8. Soeiro AM, Silva PC, Roque EA, Bossa AS, Bruno B, Leal TC, 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.
9. Shams SA, Haleem A, Javaid M. Analyzing Covid-19 pandemic for unequal distribution of tests, identified cases, deaths, and fatality rates in the top 18 countries. *Diabetes Metab Syndr*. 2020 Sep-Oct;14(5):953-61.
10. Guimarães RB, Falcão B, Costa RA, Lopes MA, Botelho RV, Petraco R, et al. Acute Coronary Syndromes in the Current Context of the Covid-19 Pandemic. *Arq Bras Cardiol*. 2020 Jun;114(6):1067-71.
11. Lai PH, Lancet EA, Weiden MD, Webber MP, Owens RZ, Hall CB, et al. Characteristics Associated With Out-of-Hospital Cardiac Arrests and Resuscitations During the Novel Coronavirus Disease 2019 Pandemic in New York City. *JAMA Cardiol*. 2020 Jun 19;5(10):1154-63.
12. Marijon E, Karam N, Jost D, Perrot D, Frattini B, Derkenne C, et al. Out-of-hospital cardiac arrest during the Covid-19 pandemic in Paris, France: a population-based, observational study. *Lancet Public Health*. 2020 Aug;5(8):e437-43.



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

A Evolução da Angioplastia Transluminal Coronariana na America Latina

The Evolution of Percutaneous Coronary Intervention in Latin America

Costantino Roberto Costantini,¹ Rafael Michel de Macedo,¹ Marcos Antônio Denk,¹ Sergio Gustavo Tarbine,¹ Lazaro Garcia,² Mario Fernando Camargo Maranhão,¹ Costantino Ortiz Costantini¹

Hospital Cardiológico Costantini Ltda,¹ Curitiba, PR - Brasil

Santa Casa de Curitiba,² Curitiba, PR - Brasil

Em agosto de 1979, dois anos e um mês após a realização da primeira angioplastia no mundo por Andreas Grüntzig (setembro de 1977),¹ recebemos na Santa Casa de Misericórdia de Curitiba (SCMC) um paciente (A. S. O.) de 55 anos, sexo masculino, com quadro de angina aos esforços. O mesmo foi submetido a uma cineangiogramiografia, que mostrou uma lesão crítica (estenose avaliada entre 75-80%), localizada no segmento proximal da artéria coronária direita (ACD). A artéria coronária esquerda (ACEsq) apresentava aspecto angiográfico normal e o ventrículo esquerdo (VE) uma hipocinesia discreta na parede inferior com a válvula mitral competente.

Surgia, então, a oportunidade de colocar em prática pela primeira vez na America Latina a técnica descrita por Grüntzig et al.¹ Isso porque as lesões encontradas neste paciente preenchiam as características anatômicas necessárias: lesão única, curta (< 10 mm), proximal, com ausência de espasmo, concêntrica, não calcificada e indicação de cirurgia de revascularização do miocárdio. Dessa forma, após uma discussão entre a equipe clínica e o serviço de cirurgia cardiovascular, optou-se por propor ao paciente a dilatação da obstrução da ACD como tentativa de tratamento de sua insuficiência coronária.

Após a sua concordância, em 10 de agosto de 1979 o paciente foi encaminhado para a sala de hemodinâmica, sendo submetido à intervenção coronária percutânea (ICP) descrita por Costantini et al.² Após a ICP, a obstrução crítica da ACD foi reduzida a uma lesão de grau discreto (estenose avaliada entre 15-20%). Apesar do bom resultado angiográfico, existia a preocupação com o metabolismo do músculo cardíaco. Na ausência de outro método de avaliação isquêmica, foi realizada uma avaliação metabólica por meio da extração de uma amostra de sangue do seio coronário para avaliação do ácido láctico, que confirmou a adequada oferta de oxigênio ao músculo cardíaco conforme demonstra a Figura 1.²

Palavras-chave

Angina Pectoris; Cineangiografia/história; Angioplastia Coronária com Balão/história; Angioplastia Coronária com Balão/tendências; Stents; Miocárdio/metabolismo; Evolução Clínica.

Correspondência: Costantino Roberto Costantini •

Hospital Cardiológico Costantini Ltda – Hemodinâmica - Rua Pedro Collere, 890. CEP 80320-320, Curitiba, PR – Brasil

E-mail: crcostantini@hospitalcostantini.com.br

Artigo recebido em 20/08/2020, revisado em 02/12/2020, aceito em 02/12/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200927>

Nos anos seguintes, o paciente (A. S. O.) foi rigorosamente monitorado quanto à evolução de sua doença coronariana. Outros tratamentos foram realizados ao longo do tempo, com a utilização de novas técnicas e tecnologias. A Figura 2 e a Tabela 1 apresentam toda a sua evolução terapêutica entre os anos de 1982 e 2009.

Em março de 2010, o paciente reingressa com novo quadro de angina estável (AE) classe II, sendo submetido ao nono cateterismo cardíaco, como apresentado na Figura 3. A ventriculografia apresentava VE com volumes discretamente aumentados devido à hipocinesia difusa, fração de ejeção de 46% (A) e progressão importante da lesão do 1/3 proximal submetida à angioplastia em 1979 (B). O USIC mostrou uma área luminal de 3,22 mm² (C). ACESq apresentava ótima evolução angiográfica nos locais submetidos a implante de stents (D, E). Por apresentar quadro de AE e com a progressão da placa aterosclerótica do 1/3 proximal da ACD optou-se pelo implante de dois stents Taxus® 4,0*16 mm e 4,0*12 mm (F), guiados com USIC (G, H). Os dois stents prévios nos 1/3 médio e distal apresentavam hiperplasia neointimal de grau discreto pela avaliação com USIC (I, J). Na avaliação angiográfica e com USIC dos stents implantados previamente em TCESQ e ADA, observou-se uma ótima evolução com presença de discreto grau de hiperplasia neointimal (L-O).

Após 41 anos de pioneirismo, seguindo com entusiasmo a técnica que Grüntzig nos ensinou, oferecemos aos nossos pacientes o que há de mais novo dentro da cardiologia intervencionista, buscando sempre novas tecnológicas para fortalecer cada vez mais o tratamento da doença coronariana.

Ao acompanhar a trajetória do paciente A. S. O., tivemos a grandiosa oportunidade de conhecer os aspectos morfológicos desta patologia coronária, que é evolutiva e não tem cura. Foi possível acompanhar todo o avanço terapêutico e o diagnóstico por imagem (angiografia, USIC e OCT), desde a utilização do primeiro cateter-balão até a primeira geração de stents farmacológicos.

Após 34 anos de evolução, o paciente A. S. O. faleceu em 2013 em virtude de causas neurológicas. Aos seus familiares e em sua memória fica nosso eterno agradecimento pela confiança depositada em nossa equipe. Além disso, ressaltamos a importância dos colegas Dr. Flávio Nogueira (*in memoriam*) e Dr. Donaldo Pereira Garcia (*in memoriam*), que contribuíram sobremaneira para a evolução da técnica no Brasil.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Redação do manuscrito: Costantini CR, Macedo RM, Denk MA; Obtenção

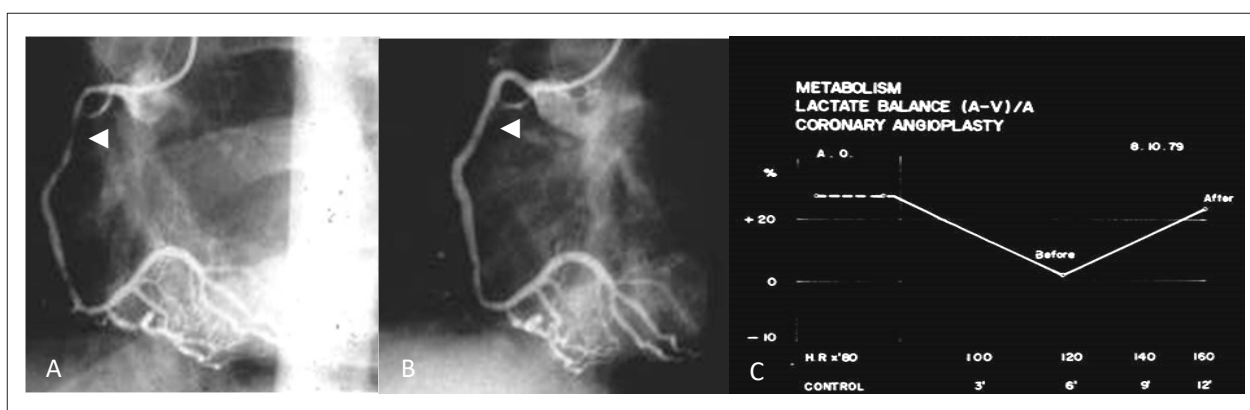


Figura 1 – A) ACD Lesão em segmento proximal; B) Local da lesão pós-angioplastia; C) Dosagem de ácido láctico pré e pós-angioplastia (ano de 1979).

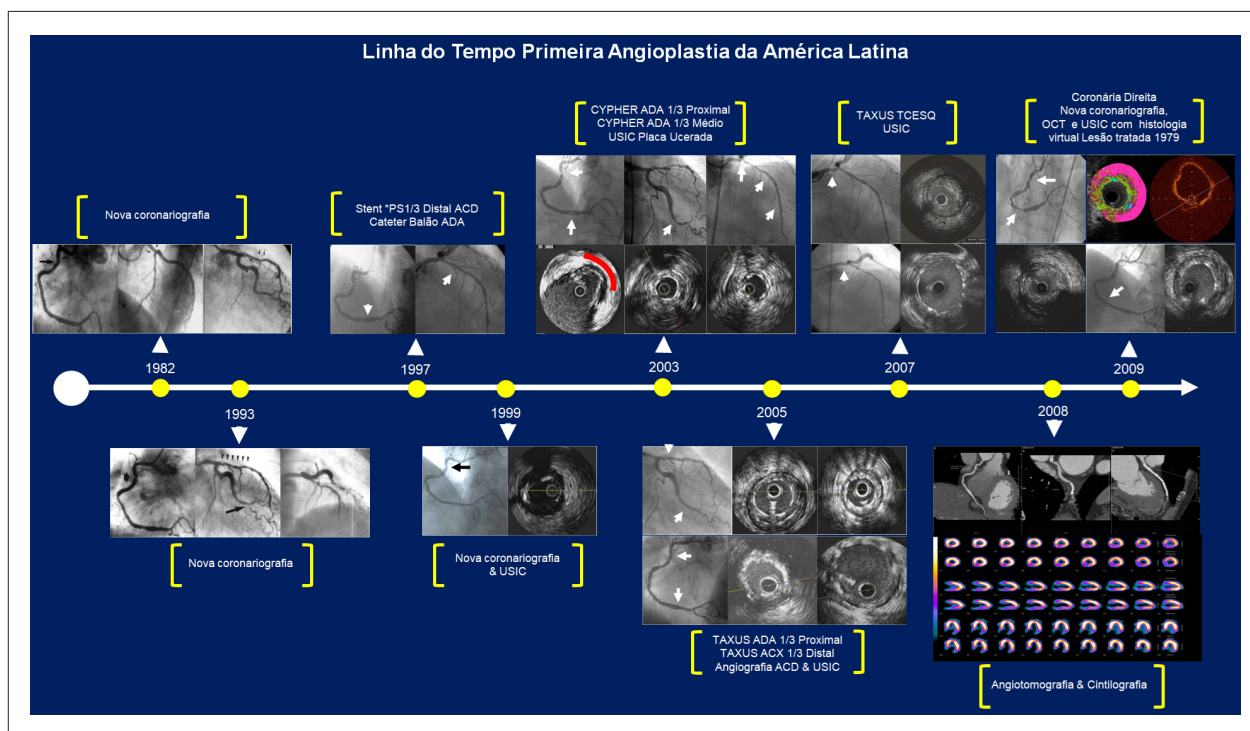


Figura 2 – Evolução terapêutica entre 1982 e 2009 (A. S. O.).

de dados e Análise e interpretação dos dados: Costantini CR; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Costantini CR, Macedo RM, Denk MA, Tarbine S, Garcia L, Maranhão MFC, Costantini CO.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Tabela 1 – Descritivo do quadro evolutivo e tratamento do paciente (A. S. O.) entre 1982 e 2009

Data	Exame	Diagnóstico	Conduta
1982	Cateterismo cardíaco: 3 anos de evolução	ACD com resultado angiográfico mantido; TCESQ: lesão de grau discreto; ADA e ACX: lesões de grau discreto.	Tratamento clínico
1993	Cateterismo cardíaco: 14 anos de evolução	VE função preservada; ACD: lesão de grau discreto no 1/3 proximal. TCESQ: lesão de grau discreto; ADA: lesão de grau moderado no 1/3 proximal e severo no 1/3 médio; ACX: lesão de grau severo no 1/3 distal.	ICP com aterectomia rotacional em ADA e com cateter-balão em ACX
1997	Cateterismo cardíaco: 18 anos de evolução	VE função preservada, ACD: lesão de grau discreto no 1/3 proximal e severo no 1/3 distal com presença de placa ulcerada pelo USIC. TCESQ: lesão de grau discreto; ADA: reestenose angiográfica de angioplastia prévia; ACX: resultado angiográfico. mantido em 1/3 distal.	ICP com implante de stent PS 4,0*15 mm em segmento distal de ACD e com cateter-balão em 1/3 médio proximal de ADA
1999	Cateterismo cardíaco: 20 anos de evolução (angina estável)	VE função preservada; ACD: lesão de grau discreto no 1/3 proximal avaliado com USIC e boa evolução em local submetido a stent PS. TCESQ: lesão de grau discreto; ADA: resultado angiográfico mantido; ACX: resultado angiográfico mantido em 1/3 distal.	Tratamento clínico
2003	Cateterismo cardíaco: 24 anos de evolução (angina estável)	VE Função preservada, ACD: lesão de grau discreto na 1/3 proximal e boa evolução em local submetido a stent PS. TCESQ: lesão de grau discreto; ADA: reestenose angiográfica de angioplastia prévia e placa ulcerada em óstio; ACX: reestenose angiográfica de grau moderado em 1/3 distal.	ICP com implante de dois stents Cypher® guiados com USIC em 1/3 proximal e médio de ADA (2,75*18 e 2,75*33 mm). Placa ulcerada do óstio avaliada com USIC e mantida em tratamento clínico por apresentar lúmen arterial preservado
2005	Cateterismo cardíaco: 26 anos de evolução (angina estável recorrente)	VE Função preservada; ACD: lesão de grau moderado na 1/3 proximal e boa evolução em local submetido a stents PS avaliados com USIC. TCESQ: lesão de grau moderado; ADA: lesão ostial com critérios de severidade pela avaliação com USIC; ACX: reestenose angiográfica de grau severo em 1/3 distal.	ICP com implante de um stent Taxus® em 1/3 distal da ACX (2,75*24 mm) e implante de stent Taxus® em óstio de ADA (3,0*32 mm) guiados com USIC
2007	Cateterismo cardíaco: 28 anos de evolução (angina estável classe II)	VE função preservada, ACD: lesão de grau moderado a importante no 1/3 proximal na avaliação angiográfica e limítrofe na avaliação com USIC e boa evolução em local submetido a stent PS. TCESQ: lesão de grau severo no 1/3 distal, ADA: boa evolução de stents prévios avaliados com USIC, ACX: boa evolução de stent prévio.	ICP com implante de um stent Taxus® em TCESQ (4,0*28 mm) guiado com USIC
2008	Check-up: angiotomografia/ cintilografia	Perfusão normal; VE função preservada; ACD: lesão de grau moderado a importante (60-70%) no 1/3 proximal e stent PS com boa evolução, porém com lesão severa (70%) em seu bordo proximal. TCESQ: stent prévio com boa evolução; ADA: stents prévios com boa evolução; ACX: stent prévio com boa evolução.	Tratamento clínico
2009	Cateterismo cardíaco: 30 anos de evolução (angina estável classe II)	ACD: Avaliação do 1/3 proximal com USIC na modalidade de histologia virtual e OCT evidenciando área luminal limítrofe com presença de grande core necrótico pela histologia e presença de uma fina camada da íntima pela avaliação com OCT; no 1/3 distal observa-se boa evolução do stent PS e placa severa em 1/3 médio com presença de úlcera.	ICP com implante de um stent metálico (3,5*18 mm) em 1/3 médio de ACD. Lesão de 1/3 proximal da ACD foi mantida em tratamento clínico

ACD: artéria coronária direita; TCESQ: tronco coronária esquerda; ACX: artéria circunflexa; ICP: intervenção coronária percutânea; USIC: ultrassom intracoronário; OCT: tomografia de coerência óptica; PS: Palmaz-Schatz.

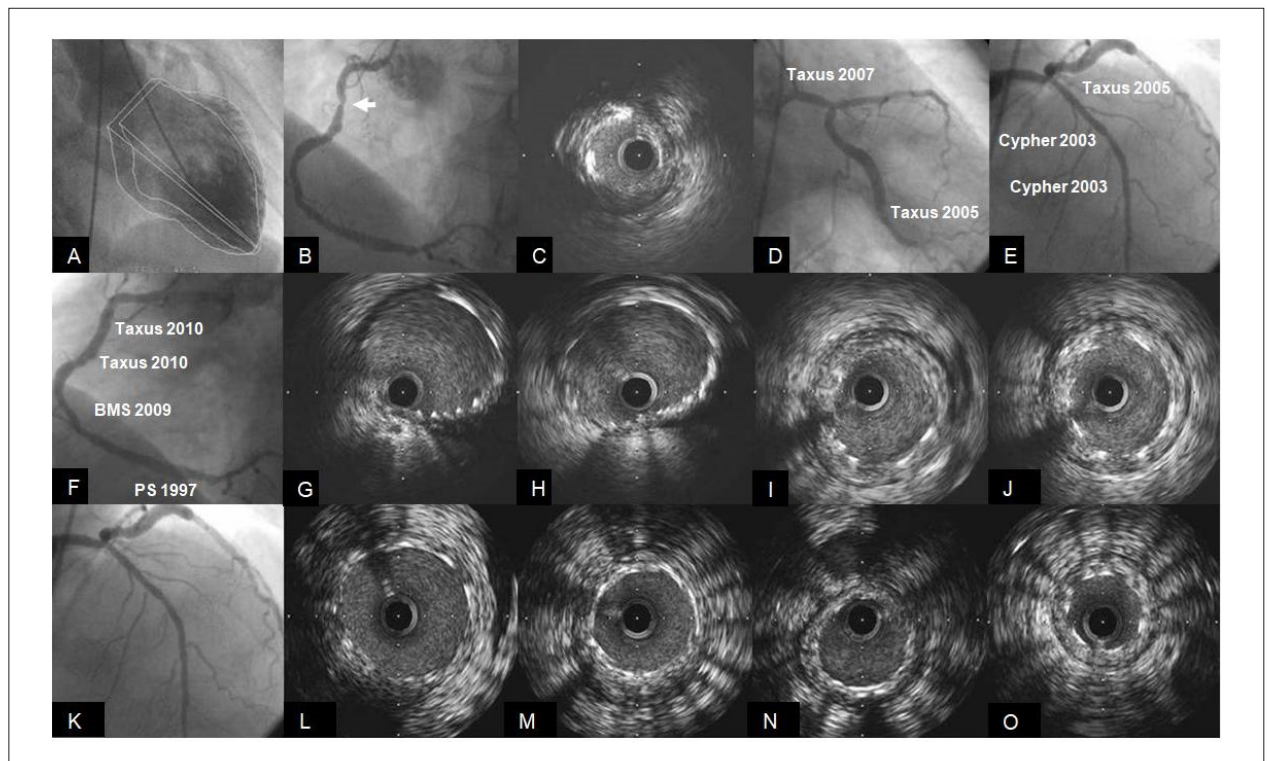


Figura 3 – A) VE; B) ACD resultado angiográfico; C) ACD resultado USIC lesão severa 1/3 proximal; D) TCESQ/ACX resultado angiográfico; E) ADA resultado angiográfico; F) ACD pós-implante de stents 1/3 proximal; G, H) ACD USIC pós novos stents 1/3 proximal; I, J) ACD USIC stents prévios em 1/3 médio e distal; K-O) TCESQ/ADA resultado angiográfico e com USIC stents.

Referências

1. Grüntzig AR, Myler ES, Hanna ES, Turina MI. Transluminal angioplasty of coronary artery stenosis. *Circulation*. 1977; 56 (Suppl 2): 84-90.
2. Costantini CR, Garcia LC, Garcia DP, Rojas RI, Michelotto PV, Nogueira F. Angioplastia coronariana transluminal. Aspectos cineangiográficos e metabólicos. Relato de um caso. *Arq Bras Cardiol*. 1980; 34(4): 307-10.



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

Tratamento Percutâneo da Insuficiência Mitral Secundária por MitraClip: Mitra-FR versus COAPT

Percutaneous Treatment of Secondary Mitral Regurgitation by MitraClip: Mitra-FR vs. COAPT

Sergio Barros-Gomes,^{1,2} Flávio Tarasoutchi,² Ana Clara Tude Rodrigues,¹ Lara Ferreira Nhola,¹ Pedro Alves Lemos,¹ Samira Saady Morhy,¹ Claudio Henrique Fischer,^{1,3} Marcelo Luiz Campos Vieira^{1,2}

Hospital Israelita Albert Einstein,² São Paulo, SP - Brasil

Instituto do Coração da Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, SP - Brasil

Universidade Federal de São Paulo,³ São Paulo, SP - Brasil

Introdução

A insuficiência mitral (IM) secundária, ou funcional, deve-se a alterações na geometria do ventrículo esquerdo (VE) secundária à disfunção ventricular.¹ Ocorre quando uma doença isquêmica cardíaca ou uma cardiopatia dilatada de qualquer etiologia causa dilatação do VE, dilatação do anel mitral e/ou deslocamento do músculo papilar, resultando em má coaptação das cúspides valvares e refluxo valvar.² Dados estatísticos da American Heart Association indicam que 16.250 por milhão de americanos tenham IM secundária,^{3,4} números que totalizam mais de 5 milhões de casos somente nos EUA, e estima-se que esse número seja ainda maior tendo em vista o contínuo crescimento e envelhecimento da população. Isso é importante, uma vez que a IM secundária acarreta um mau prognóstico e é preditor independente de mortalidade.^{5,6}

Por muitos anos, a intervenção mecânica da IM secundária (cirúrgica ou percutânea) foi restrita a casos refratários ao tratamento clínico convencional,^{7,8} com evidência respaldada principalmente por dois importantes estudos do grupo Cardiothoracic Surgical Trials Network.^{9,10} O primeiro estudo⁹ randomizou 301 pacientes com IM isquêmica de grau moderado e não encontrou diferenças na geometria ventricular entre os pacientes que receberam revascularização cirúrgica do miocárdio versus a combinação revascularização cirúrgica e reparo valvar mitral. O segundo estudo¹⁰ estudou 251 pacientes com IM grave e não encontrou diferenças com relação à mortalidade, além da maior recorrência de insuficiência mitral e taxas de complicações entre os pacientes tratados com plastia da válvula mitral versus troca valvar. Por causa desses dois estudos, as recomendações da American Heart Association/American College of Cardiology⁷ e a Diretriz Brasileira de Valvopatias⁸ classificaram a intervenção

cirúrgica ou percutânea da válvula mitral como Classe IIb de indicação.

Até recentemente, nenhum estudo randomizado havia comparado a intervenção percutânea da IM secundária com o tratamento clínico convencional. Em 2018, a conduta frente à IM secundária mudou decisivamente com a apresentação de dois ensaios clínicos randomizados: o Multicentre Study of Percutaneous Mitral Valve Repair MitraClip Device in Patients with Severe Secondary Mitral Regurgitation (MITRA-FR)¹¹ e o Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients with Functional Mitral Regurgitation (COAPT).¹² Esses estudos avaliaram a eficácia e a segurança de duas estratégias terapêuticas em pacientes com IM secundária importante – a terapia percutânea com MitraClip® em conjunto com tratamento clínico otimizado versus tratamento clínico otimizado isolado.

Neste artigo, abordaremos as principais similaridades e diferenças entre os dois estudos e faremos considerações a respeito da aplicação desse procedimento na prática clínica, incluindo o perfil ideal do candidato para o procedimento (Tabela 1).

MITRA-FR

O MITRA-FR foi um estudo multicêntrico em 37 centros franceses que randomizou 304 pacientes com IM secundária importante, insuficiência cardíaca (IC) sistólica sintomática e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) entre 15% e 40% em duas estratégias terapêuticas, na razão de 1:1, alocados para tratamento percutâneo com MitraClip® em conjunto com tratamento clínico otimizado (grupo intervenção; 152 pacientes) versus tratamento clínico otimizado isolado (grupo controle; 152 pacientes).¹¹ A IM secundária importante foi definida como tendo área do orifício regurgitante efetivo (ERO) >20 mm² ou volume regurgitante (VR) >30 mL por batimento. O desfecho primário foi mortalidade por qualquer causa ou hospitalização por IC dentro de 12 meses. Os pacientes dos dois grupos apresentaram uma melhora da classe funcional, mas sem diferença significativa entre os dois grupos. Por fim, não houve diferença significativa no desfecho primário combinado (54,6% vs. 51,3%, respectivamente; p = 0,53), taxa de mortalidade (24,3% vs. 22,4%; p > 0,05) e taxa de hospitalização (48,7% vs. 47,4%; p > 0,05) entre o grupo intervenção versus controle durante 1 ano de seguimento. Da mesma forma, não houve diferença significativa

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Insuficiência da Válvula Mitral; Ecocardiografia/métodos; Ensaios Clínicos.

Correspondência: Sergio Barros-Gomes •

Instituto do Coração da Universidade de São Paulo – Ecocardiograma - Av Dr. Eneas Carvalho de Aguiar, 44. CEP 05403-900, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: sergiomed2@hotmail.com

Artigo recebido em 26/01/2020, revisado em 16/10/2020, aceito em 02/12/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200063>

Tabela 1 – Características de recrutamento, randomização e seguimento clínico

Variável	MITRA-FR	COAPT
Pacientes, n	304	614
Pacientes intervenção/ Controle, n	152/152	302/312
Tempo de estudo, anos	2013-2017	2012-2017
Critério de inclusão		
- ERO, mm ²	>20	>30
- VR, ml/batimento	30	45
- FEVE, %	15-40	20-50
- DSFVE, mm	NA	≤70
- Medicamentos de base	Ajustadas em cada braço de acordo com a prática clínica	Dose máxima estabilizada e terapia de ressincronização se apropriado
- Sintomas	NYHA II, III, IV	NYHA II, III, IV

DSFVE: diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo; ERO: orifício regurgitante efetivo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; NYHA: New York Heart Association; VR: volume regurgitante.

no desfecho primário combinado (63,8% vs. 67,1%, respectivamente; $p > 0,05$), taxa de mortalidade (34,9% vs. 34,2%; $p > 0,05$) e taxa de hospitalização (55,9% vs. 61,8%; $p > 0,05$) entre o grupo intervenção versus controle durante 2 anos de seguimento.¹³ Os autores concluíram que o MitraClip® é seguro e efetivo na IM secundária em comparação ao tratamento clínico otimizado, mas sem melhora na sobrevida ou redução da hospitalização por IC em pacientes com IM secundária e IC sistólica.

COAPT

O COAPT foi um estudo multicêntrico que randomizou 614 pacientes em 78 centros americanos e canadenses com IC sistólica sintomática e IM secundária moderada a importante (3+) ou importante (4+), definida como ERO >30 mm² ou VR >45 mL por batimento, com FEVE ≥20% (FEVE média 31,3 ± 9,3%), na razão de 1:1, alocados para tratamento percutâneo com MitraClip® em conjunto com tratamento clínico otimizado (grupo intervenção; 302 pacientes) versus tratamento clínico otimizado isolado (grupo controle; 312 pacientes).¹² IC sintomática foi definida como sintomas de IC apesar da dose máxima medicamentosa tolerada. O desfecho primário de eficácia foi hospitalização por IC dentro de 24 meses, e o desfecho primário de segurança foi evento livre de complicações relacionadas ao MitraClip® em 12 meses. A taxa anual de hospitalização por IC dentro de 24 meses foi 35,8% por paciente/ano no grupo intervenção versus 67,9% no grupo controle (*hazard ratio* 0,53; 95% IC 0,40-0,70; $p < 0,001$). A porcentagem de evento-livre de complicações relacionadas ao dispositivo em 12 meses foi 96,6% ($p < 0,001$), enquanto morte por qualquer causa em 24 meses ocorreu em 29,1% no grupo intervenção em comparação a 46,1% no grupo controle (*hazard ratio* 0,62; 95% IC, 0,46-0,82; $p < 0,001$). O grupo intervenção não somente reduziu a taxa de hospitalizações por IC em 47%, mas também reduziu a mortalidade em 38%. A redução no risco absoluto da mortalidade por todas as causas no grupo MitraClip® foi 17%, e o número necessário para prevenir uma morte em 2 anos foi 5,9; já para prevenir

uma hospitalização por IC em 2 anos foi 3,1. Os autores concluíram que a terapia combinada MitraClip® e tratamento clínico otimizado em pacientes com IC sistólica sintomática e IM moderada a importante ou importante reduz o número de hospitalizações por IC e a mortalidade por todas as causas em 2 anos, quando comparada com tratamento clínico otimizado exclusivamente. As Tabelas 2 e 3 comparam as características e os desfechos clínicos entre os dois estudos.

Principais Similaridades e Diferenças

Os dois ensaios tiveram resultados conflitantes, com o COAPT mostrando benefício do MitraClip® versus terapia medicamentosa, enquanto o MITRA-FR não mostrou benefício relacionado ao MitraClip®. Não há dúvida de que esses dois estudos mudaram nosso entendimento de IM secundária. No entanto, por que eles apresentaram resultados significativamente diferentes? Por que o estudo COAPT teve um resultado positivo, enquanto o MITRA-FR foi neutro? Provavelmente as repostas a tais questões são multifatoriais e incluem diferenças na seleção de pacientes, otimização da terapia medicamentosa, grau da IM e no remodelamento ventricular.

Recrutamento: O recrutamento do COAPT foi mais seletivo em comparação ao MITRA-FR, visto que seu recrutamento foi mais lento e prolongado. O número de pacientes foi diferente nos dois estudos: COAPT recrutou cerca de 300 pacientes em cada braço, e o MITRA-FR cerca de 150 pacientes. Talvez o tamanho amostral da população do MITRA-FR, após exclusão de pacientes com seguimento incompleto, possa não ter sido suficiente para detectar significância estatística e, dessa forma, evitar o erro estatístico tipo II, principalmente em relação aos desfechos secundários. No estudo COAPT, o número de hospitalizações entre as duas estratégias terapêuticas divergiu desde o início do seguimento, parcialmente explicado pelo tratamento medicamentoso mais rigoroso.

Grau da IM: No MITRA-FR, a média de ERO foi 31 mm², enquanto o COAPT teve média de ERO de 41 mm². Apesar de o critério de inclusão de ambos os estudos ter sido IM ao

Tabela 2 – Características clínicas e ecocardiográficas

Variável ^a	MITRA-FR	COAPT
Clínica		
Idade, anos		
- Braço MitraClip®	70 ± 10	72 ± 12
- Braço controle	71 ± 10	73 ± 10
Sexo, masculino, n (%)	120 (79)	201 (67)
	107 (70)	(62)
NYHA, %		
- I	0	0,2
- II	32,9	39
- III	58,5	52,5
- IV	8,6	8,3
Cardiomiopatia isquêmica		
- Braço MitraClip®	95 (62,5)	184 (60,9)
- Braço controle	85 (56,3)	189 (60,6)
Revascularização coronariana prévia		
- Braço MitraClip®	71 (46,7)	PCI: 130 (43,0) CABG: 121 (40,1)
- Braço controle	62 (42,4)	PCI: 153 (49,0) CABG: 126 (40,4)
Ressincronização cardíaca prévia		
- Braço MitraClip®	46 (30,5)	115 (38,1)
- Braço controle	35 (23,0)	109 (34,9)
Risco Cirúrgico		
- Escore STS	NA	8,2 ± 5,9%
- EuroScore II	6,2 (3,5-11)	NA
Ecocardiográfica		
Gravidade da IM, %		
- ERO 20-29 mm ² (moderada)	157 (52,2)	80 (13,5)
- ERO 30-39 mm ² (moderada/importante)	95 (31,6)	270 (45,7)
- ERO ≥ 40 mm ² (importante)	49 (16,3)	241 (40,8)
ERO, mm ²	31 ± 10	41 ± 15
VDFVEI, mL/m ²	135 ± 35	101 ± 34
FEVE, %	33 ± 7	31 ± 9

ERO: orifício regurgitante efetivo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; NA: não aplicável; NYHA: New York Heart Association; STS: Society Toracic of Surgery – risco de morte em 30 dias após troca valvar mitral; VDFVEI: volume diastólico final do ventrículo esquerdo indexado. ^a Variáveis categóricas são reportadas em números (porcentagens); variáveis contínuas são reportadas como média ± SD e mediana (variação interquartil).

menos moderada a importante, o estudo COAPT seguiu as recomendações americanas de 2008,¹⁴ que classifica como IM moderada a importante quando o ERO é ≥ 30 mm² e/ou VR de 45 mL; já o MITRA-FR seguiu as recomendações europeias de 2012:¹⁵ ERO ≥ 20 mm² e/ou VR de 30 mL como IM moderada a importante. Essa discordância é baseada no conceito de que a mortalidade em pacientes com IM secundária é significativamente maior para níveis menores de ERO e VR.^{16,17} Entretanto, o mecanismo da IM funcional é complexo e não se sabe se ERO ou VR moderados atuam ativamente como causadores do remodelamento e disfunção ventricular, ou se são meros marcadores resultantes

da cardiomiopatia incipiente. As diretrizes subsequentes retornaram o ERO e o VR ao valor habitual; com base nas recomendações atuais, ERO de 30 mm² é considerado moderado, enquanto ERO ≥ 40 mm² é importante.^{8,18} Novos estudos sugerem que a abordagem unificada – baseada na integração de ERO, VR e fração regurgitante (FR) – possa ser um excelente discriminador de IM secundária importante quando comparada aos algoritmos estabelecidos nas últimas diretrizes e, portanto, um excelente identificador de pacientes com alto risco.¹⁹ Dito isso, um número significativo de pacientes (52%) com IM moderada (ERO 20 a 30 mm²) foi recrutado no MITRA-FR, enquanto apenas 14% dos pacientes

Tabela 3 – Desfecho clínico

Variável ^a	MITRA-FR	COAPT
Grupo MitraClip® apenas, n		
- Complicações no procedimento	21 (14,6)	25 (8,5)
- IM $\geq +2$ na alta	93 (24,4)	214 (17,7)
- IM $\geq +2$ em 2 anos	48 (49,5) ^b	26 (22,8)
Mortalidade por qualquer causa em 2 anos, n		
- Braço MitraClip®	53 (34,9)	80 (29,1)
- Braço controle	52 (34,2)	121 (46,1)
Valor p	>0,05	<0,001
Hospitalizações por ICC em 2 anos, n		
- Braço MitraClip®	85 (55,9)	92 (35,7)
- Braço controle	94 (61,8)	151 (56,7)
Valor p	>0,05	<0,001
Mortalidade por qualquer causa ou hospitalizações associadas a IC em 2 anos, n		
- Braço MitraClip®	97 (63,8)	129 (45,7)
- Braço controle	102 (67,1)	191 (67,9)
Valor p	>0,05	<0,001

IC: insuficiência cardíaca; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; IM: insuficiência mitral. ^a Variáveis categóricas são reportadas em números (porcentagens). ^b IM $\geq +2$ em 1 ano.

com essas características foram recrutados no COAPT. Já em relação à IM importante (ERO ≥ 40 mm²), apenas 16% dos pacientes do MITRA-FR tinham IM importante versus 41% do COAPT. Os achados dos dois estudos sugerem que o benefício do MitraClip® é maior nos pacientes com ERO > 40 mm² (i. e., IM verdadeiramente importante).

Remodelamento Ventricular: O volume diastólico final do ventrículo esquerdo indexado (VDFVEI) médio dos pacientes do estudo MITRA-FR foi 135 mL/m² comparado a 101 mL/m² do COAPT. O VE foi significativamente maior no MITRA-FR, caracterizando ventrículos mais remodelados, em estágios mais avançados de cardiomiopatia. Essa diferença é provavelmente devido à exclusão de pacientes com dilatação/disfunção severa no COAPT (diâmetro sistólico do VE >70 mm), enquanto no MITRA-FR não havia essa limitação. O critério de inclusão da FEVE entre os dois estudos também foi diferente: o COAPT incluiu pacientes com FEVE 20% a 50% versus FEVE de 10% a 40% no MITRA-FR. Interessantemente, um subgrupo de pacientes do estudo COAPT que não se beneficiou do tratamento por MitraClip® (número de hospitalizações associadas a IC em 12 meses) foi o dos pacientes com ERO e VDFVEI relativamente semelhantes àqueles recrutados no estudo MITRA-FR (ERO ≤ 30 mm² e VDFVEI >96 mL/m²).²⁰ Esses fatos sugerem que pacientes com IM moderada, VE marcadamente mais dilatados e com maior disfunção possam não ser os candidatos ideais para o tratamento com MitraClip®. De fato, a alta recorrência de IM e o pior desfecho clínico já haviam sido reportados previamente na correção cirúrgica de pacientes com IM isquêmica, dilatação ventricular (diâmetro diastólico do VE >65 mm) e disfunção grave do

VE (FEVE $<20\%$ e diâmetro sistólico do VE >55 mm).^{21,22} No estudo MITRA-FR, a cardiomiopatia foi, possivelmente, o principal causador dos sintomas de IC e, consequentemente, o determinante do desfecho clínico desfavorável, ou seja, a IM foi meramente um fator secundário ao remodelamento ventricular. Em contrapartida, no COAPT, a IC foi, em parte, decorrente da IM e, por isso, o grau da IM no estudo COAPT foi maior, enquanto a cardiomiopatia foi menos avançada (VE de dimensão menor e FEVE maior).

Terapia Medicamentosa e Otimização Terapêutica: No estudo COAPT, o critério de inclusão de pacientes foi IC sistólica sintomática apesar da dose máxima medicamentosa tolerada, uso de terapia de ressincronização, uso de desfibriladores e terapia de revascularização cardíaca (se apropriado). Os pacientes foram otimizados clinicamente antes do recrutamento, e apenas poucos ajustes de medicação foram feitos no decorrer do seguimento. Já no MITRA-FR, não foi possível otimizar a medicação em todos os pacientes antes da randomização, e múltiplos reajustes ocorreram ao longo do seguimento. No MITRA-FR, a medicação foi ajustada pelos investigadores, enquanto no COAPT a medicação foi ajustada mais rigorosamente por um grupo de especialistas que supervisionavam a dose máxima tolerada, antes e após a intervenção. A posologia inicial e as doses ajustadas de cada medicação foram contabilizadas no estudo COAPT. Este rigor em termos de posologia e otimização medicamentosa implementada no estudo COAPT certamente não reflete a prática clínica diária.

Sucesso na Redução da IM: No final de 12 meses, 83% dos pacientes do MITRA-FR tiveram IM $\leq +2$

Ponto de Vista

(moderada) em comparação a 95% dos pacientes do COAPT. Consequentemente, 17% dos pacientes do MITRA-FR tiveram $IM \geq +3$ (moderada/importante) em 12 meses em comparação a 5% dos pacientes do COAPT. O estudo COAPT teve uma estratégia mais agressiva em termos de cliques implantados quando comparado ao MITRA-FR (uso de um clipe em 36% dos casos para o COAPT vs. 46% para o MITRA-FR; dois cliques em 55% dos casos do COAPT vs. 45% para o MITRA-FR; três cliques em 8% dos pacientes do COAPT vs. 9% do MITRA-FR; quatro cliques em 0,3% dos pacientes do COAPT vs. 0% para o MITRA-FR). É possível que a maior taxa de sucesso na redução da IM possa estar associada a resultados favoráveis.

Fisiopatologia: Divergências em termos de fisiopatologia foram elegantemente demonstradas por Packer e Grayburn et al.,²³ que apresentaram o conceito de IM proporcional *versus* IM desproporcional com base na combinação de ERO e volume diastólico final (VDF) – razão ERO/VDF. Assumindo uma FEVE de 30% e uma fração regurgitante de 50% (perfil dos pacientes dos estudos), os autores mostraram graficamente que um ERO de 30 mm² e um VDF maior (entre 220 e 240 mL) poderia resultar em uma fração regurgitante de 50%, assim como um ERO de 20 mm² e um VDF normal poderiam resultar em uma fração regurgitante de 50%.²³ Os autores sugerem que o tratamento percutâneo da válvula mitral pelo MitraClip® seja mais benéfico em pacientes com IM desproporcional ao tamanho do VE – isto é, quando a IM for maior do que a esperada para um VE dilatado, o tratamento com MitraClip® poderá ter um resultado mais favorável (ERO maior e VE menor). Em contrapartida, IM proporcional representaria pacientes mais doentes, com ventrículos maiores e menor grau de IM – em outras palavras, pacientes com cardiomiopatia em estágio avançado tardiamente selecionados para o tratamento intervencionista.

No entanto, Gaasch e Meyer et al.,²⁴ sugeriram que a gravidade da IM entre os dois estudos não seja tão diferente e que, de fato, seja semelhante. Os autores advogam que a fisiopatologia da IM é melhor descrita através do VR (ou a fração regurgitante) em vez do ERO. O VR é determinado pelo ERO e pela magnitude e duração do gradiente de pressão sistólica através da válvula regurgitante, ou seja, o ERO é apenas uma das variáveis determinantes do VR. É o VR que afeta o tamanho do VE a uma determinada FEVE, e exibe uma relação direta com o VDF. Desse modo, eles propuseram graficamente que a associação entre gravidade da IM e tamanho do VE seja baseada no conceito entre VR e VDF – razão VR/VDF –; o seu quociente é corrigido de maneira uniforme, tornando-o um índice adimensional. Assumindo uma fração regurgitante de 50% no estudo COAPT (suposição baseada na FEVE e em dados ecocardiográficos) e fração regurgitante de 53% fornecida no MITRA-FR, a razão VR sobre VDF (VR/VDF) foi de 0,18 e 0,15, respectivamente. Esses coeficientes de proporcionalidade são relativamente baixos (ambos <0,20) e semelhantes aos valores reportados em estudos prévios de IM secundária, refletindo uma contribuição proporcionalmente pequena do VR para um VDF grande. Assim, há um aumento desproporcional do VE no perfil dos pacientes dos dois estudos tipicamente visto em pacientes com IM secundária (IM desproporcional) em comparação aos pacientes com IM primária (VDF proporcional ao VR).

Volumes subestimados: No estudo COAPT, os pacientes tiveram um ERO médio de 41 ± 15 mm², o que corresponde a um VR de no mínimo 45 a 60 mL. O volume ejetado total do VE no estudo COAPT foi 57 mL (volume diastólico final do VE subtraído pelo volume sistólico final), o que é totalmente incompatível para manter um débito cardíaco satisfatório. Assumindo um volume ejetado total do VE de 57 mL, então o VR é o volume ejetado total do VE subtraído pelo volume ejetado para a via de saída (ou seja, o volume ejetado total do VE é igual ao VR mitral mais o volume ejetado na via de saída). Com base nesses cálculos, o volume ejetado para a frente é de 0 a 15 mL, o que seria incompatível com a vida. Está claro que o VDF no estudo COAPT está subestimado. Se assumirmos um ERO de 41 mm² e um VR de 60 mL (aproximado do estudo COAPT), então o VDF deveria ser maior que 300 mL (assumindo uma fração regurgitante de 50% e FEVE de 31% como relatado no estudo). De qualquer forma, o diâmetro diastólico do VE foi menor no estudo COAPT (média de 69 mm no MITRA-FR vs. 62 mm no COAPT) confirmando VE menores.

De fato, a quantificação da IM secundária através do ecocardiograma bidimensional é desafiadora devido a inúmeras limitações do próprio método, além da complexa fisiopatologia da IM. Em pacientes com IM funcional, em sua grande maioria, o ERO e o VR pelo método PISA são subestimados com os valores da ressonância cardíaca²⁵ e ecocardiografia tridimensional.²⁶ O orifício não circular e o comportamento dinâmico da IM contribuem significativamente para essas diferenças. Talvez a fração regurgitante possa suprir essas limitações e corroborar como variável essencial de gravidade, além do seu importante papel prognóstico.¹² A fração regurgitante é calculada pela razão do VR sobre o volume ejetado total (VR/volume ejetado total), que, apesar de serem variáveis dependentes de condições de carga, tamanho e função do VE, o seu quociente é corrigido de maneira uniforme por esses parâmetros, podendo assim ser um indicador mais robusto.²⁷

Outros fatores: Vale lembrar que, diferentemente da IM primária, em que sua gravidade é puramente quantificada com base no grau da IM, a IM secundária é complexa, heterogênea e influenciada por vários fatores: idade, doença de base subjacente, comorbidades, remodelamento do VE, extensão do infarto, distúrbios hemodinâmicos, entre outros.²⁸ No estudo COAPT, o desfecho combinado mortalidade ou internação por insuficiência cardíaca no braço que recebeu terapia por MitraClip® foi relativamente alto (46%). Isso mostra que, independentemente do reparo da válvula, esses pacientes continuam tendo um prognóstico reservado, visto que boa parte do risco é relacionada a esses fatores.

Nessa mesma linha, Cavalcante et al.²⁹ revelaram que a fração regurgitante e o tamanho do infarto medidos em pacientes com cardiopatia isquêmica é um importante estratificador de risco que vai além do tamanho do VE e outras variáveis clínicas. Os autores também mostraram que o prognóstico desses pacientes é pior à medida que o tamanho do infarto e o grau de IM aumentam. Interessantemente, a extensão da fibrose não foi medida nos estudos MITRA-FR e COAPT, mas acreditamos que certamente teve impacto clínico no desfecho desses estudos. Talvez, pacientes com um coração maior e com uma maior área de infarto não possam se beneficiar do MitraClip®; do mesmo modo, podemos especular que os pacientes do

estudo MITRA-FR continham maior área de fibrose e, por isso, menor benefício com terapia por MitraClip®. Novos estudos correlacionando desfechos clínicos em pacientes tratados por MitraClip® e extensão da fibrose seriam interessantes.

Implicações na Prática Clínica

Os dois estudos avaliaram a mesma entidade clínica: a IM funcional ou secundária. No COAPT, os pacientes eram sintomáticos (apesar da rigorosa terapia clínica otimizada), tinham IM mais importante, VE menores e melhor função sistólica em relação ao MITRA-FR. No estudo MITRA-FR, os pacientes apresentavam IM menos importante, VE maiores e com pior função sistólica, em estágio mais avançado de cardiomiopatia. A disfunção ventricular foi o principal causador da IC e de desfechos clínicos e, por isso, a terapia com MitraClip® pode não ser tão benéfica.³⁰

A identificação antecipada da IM secundária antes que o VE se dilate em excesso é crucial. Embora seja considerada sucesso de procedimento IM residual $\leq +2$ (moderada), a meta do procedimento deve ser IM $\leq +1$ (leve) e a implantação de cliques adicionais deve ser considerada com o objetivo de atingir essa meta. Tendo em vista os achados do COAPT e MITRA-FR, acreditamos que os dois estudos são complementares. Esperamos que o estudo randomizado RESHAPE-HF (A Randomized Study of the MitraClip Device in Heart Failure Patients with Clinically Significant Functional Mitral Regurgitation),³¹ ainda em recrutamento e com o mesmo critério de inclusão do COAPT, possa fornecer um entendimento ainda maior na fisiopatologia da IM secundária, especialmente após dados conflitantes.

Ainda estamos no processo de definição do candidato ideal para o tratamento da insuficiência mitral secundária por MitraClip®. É possível que o tamanho do infarto e/ou fibrose também possam ajudar na melhor seleção desses pacientes.^{31,32}

Além disso, é necessário certificar que a gravidade da IM é puramente atribuível à gravidade da IM e não a outros fatores de risco e fatores confundidores. O estudo COAPT reforça o importante papel da IM na fisiopatologia da IC sistólica e, com a seleção apropriada de pacientes – excluindo os VE maiores, mais doentes, com maior área de fibrose e IM moderada e selecionando pacientes nos quais a IM seja tão severa que contribua para a gravidade da doença –, o tratamento percutâneo da IM secundária por MitraClip® pode ser benéfico, desde que obedeça aos seguintes critérios (Figura 1):

(1) Garantia de que a gravidade da IM seja puramente atribuível à gravidade da IM e não a outros fatores que influenciam a IM (idade, comorbidades, outras doenças cardíacas, grau de disfunção ventricular, extensão da fibrose, extensão do remodelamento).

(2) Avaliação da gravidade da IM pela integração de múltiplos parâmetros além do ERO: VR, fração regurgitante e possível quantificação da extensão da área de fibrose.

(3) IM $\geq +3$ (moderada a importante), definida como ERO $\geq 30 \text{ mm}^2$ e/ou VR de 45 mL por batimento.

(4) FEVE de 20% a 50% e diâmetro sistólico do VE $< 70 \text{ mm}$.

(5) Sintomas de IC, apesar da terapia clínica otimizada (máxima dose tolerada), incluindo terapia de ressincronização e revascularização coronariana, se apropriada.

(6) Grupo intervencionista com experiência, com sucesso técnico na redução da IM $\geq +2$ maior que 95%.

(7) Presença de um time multidisciplinar (*heart team*) para manejo, tratamento e otimização da IC.

(8) Após intervenção, acompanhamento de perto das medicações e do *status* volêmico.

(9) Identificação antecipada da IM secundária e encaminhamento a um time multidisciplinar (*heart team*) antes

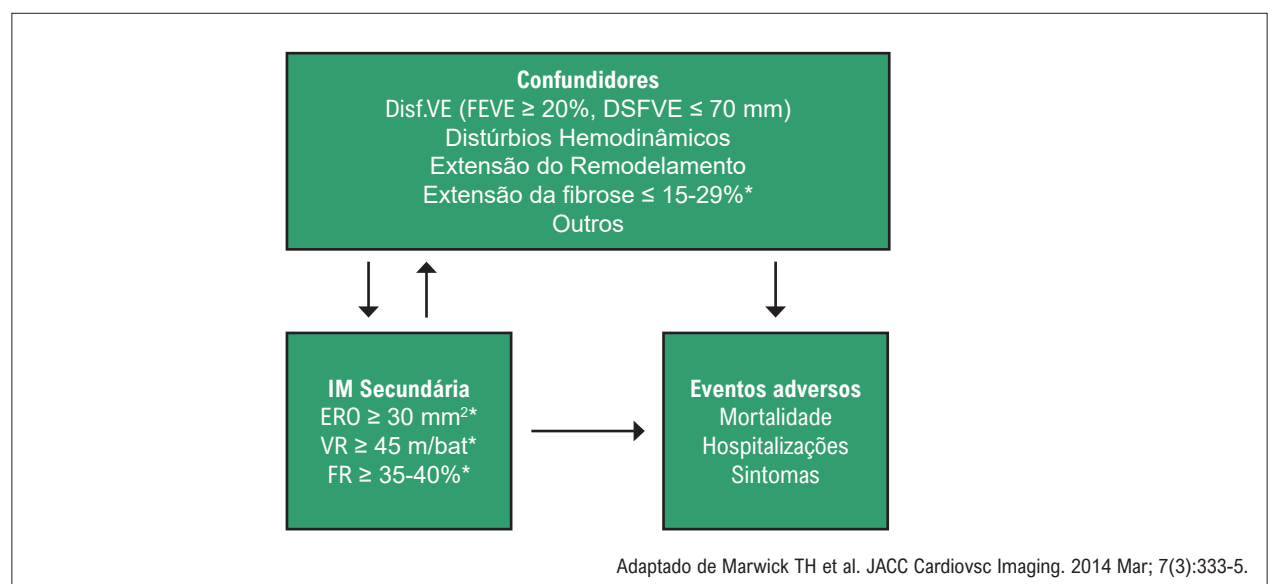


Figura 1 – A complexidade da insuficiência mitral funcional e a seleção do candidato ideal* para o implante de MitraClip®. Disf.: disfunção; DSFVE: diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo; ERO: orifício regurgitante efetivo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; FR: fração regurgitante; VR: volume regurgitante.

que o ventrículo dilate muito ou o paciente seja hospitalizado, necessitando de cuidados intensivos ou de suporte inotrópico.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Barros-Gomes S; Redação do manuscrito: Barros-Gomes S, Lemos PA, Fischer CH, Vieira MLC; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Barros-Gomes S, Tarasoutchi F, Rodrigues ACT, Nhola LF, Lemos PA, Morhy SS.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Referências

1. Asgar AW, Mack MJ, Stone GW. Secondary mitral regurgitation in heart failure: pathophysiology, prognosis, and therapeutic considerations. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Mar 31;65(12):1231-1248. doi: 10.1016/j.jacc.2015.02.009.
2. Yiu SF, Enriquez-Sarano M, Tribouilloy C, Seward JB, Tajik AJ. Determinants of the degree of functional mitral regurgitation in patients with systolic left ventricular dysfunction: A quantitative clinical study. *Circulation*. 2000 Sep 19;102(12):1400-6.
3. de Marchena E, Badiye A, Robalino G, Junttila J, Atapattu S, Nakamura M, et al. Respective prevalence of the different carpenter classes of mitral regurgitation: a stepping stone for future therapeutic research and development. *J Card Surg*. 2011 Jul;26(4):385-92. doi: 10.1111/j.1540-8191.2011.01274.x.
4. 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 Mar 20;137(12):e67-e492.
5. Goliasch G, Bartko PE, Pavo N, Neuhold S, Wurm R, Mascherbauer J, et al. Refining the prognostic impact of functional mitral regurgitation in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2018 Jan 1;39(1):39-46. doi: 10.1093/eurheartj/ehx402.
6. Rossi A, Dini FL, Faggiano P, Agricola E, Ciccoira M, Frattini S, et al. Independent prognostic value of functional mitral regurgitation in patients with heart failure. A quantitative analysis of 1256 patients with ischaemic and non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart*. 2011 Oct;97(20):1675-80. doi: 10.1136/hrt.2011.225789.
7. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, O'Gara PT, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014 Jul;148(1):e1-e132. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.05.014
8. Tarasoutchi F, Montera MW, Ramos AI de O, Sampaio RO, Rosa VEE, Accorsi TAD, et al. Atualização das Diretrizes Brasileiras de Valvopatias: Abordagem das Lesões Anatomicamente Importantes. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(6 suppl 2):1-34. doi: 10.5935/abc.20180007.
9. Michler RE, Smith PK, Parides MK, Ailawadi G, Thourani V, Moskowitz AJ, et al. Two-Year Outcomes of Surgical Treatment of Moderate Ischemic Mitral Regurgitation. *N Engl J Med*. 2016 May 19;374(20):1932-41. doi: 10.1056/NEJMoa1602003.
10. Goldstein D, Moskowitz AJ, Gelijns AC, Ailawadi G, Parides MK, Perrault LP, et al. Two-Year Outcomes of Surgical Treatment of Severe Ischemic Mitral Regurgitation. *N Engl J Med*. 2016 Jan 28;374(4):344-53. doi: 10.1056/NEJMoa1512913.
11. Obadia J-F, Messika-Zeitoun D, Leurent G, Iung B, Bonnet G, Piriou N, et al. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med*. 2018 Dec 13;379(24):2297-2306. doi: 10.1056/NEJMoa1805374.
12. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, et al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2019 May 16;380(20):1980-1981. doi: 10.1056/NEJMc1903982.
13. Iung B, Armoiry X, Vahanian A, Boutitie F, Mewton N, Trochu JN, et al. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation: outcomes at 2 years. *Eur J Heart Fail*. 2019 Dec;21(12):1619-1627. doi: 10.1002/ehf.1616.
14. Bonow RO, Chatterjee K, de Leon AC, Faxon DP, Gaasch WH, O'Rourke RA, et al. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Sep 23;52(13):e1-142. doi: 10.1016/j.jacc.2008.05.007.
15. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC), European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012 Oct;42(4):S1-44. doi: 10.1093/ejcts/ezs455.
16. Grigioni F, Deltant D, Avierinos J-F, Scott C, Tajik J, Enriquez-Sarano M. Contribution of ischemic mitral regurgitation to congestive heart failure after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Jan 18;45(2):260-7.
17. Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Zehr KJ, Bailey KR, Tajik AJ. Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. *Circulation*. 2001;103(13):1759-64.
18. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017;135(25):2451-577.
19. Bartko PE, Arfsten H, Heitzinger G, Pavo N, Toma A, Strunk G, et al. A Unifying Concept for the Quantitative Assessment of Secondary Mitral Regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2019 May 28;73(20):2506-17.
20. Stone GW. Pivotal transcatheter FMR device trials: focus on COAPT and MITRA-FR, with implications for other transcatheter mitral valve device investigations. [Cited in 2019 Jan 23]. Available from: <https://www.tctmd.com/slide/pivotal-transcatheter-fmr-device-trials-focus-coapt-and-mitra-fr-implications-other>.
21. Braun J, Bax JJ, Versteegh MIM, Voigt PG, Holman ER, Klautz RJM, et al. Preoperative left ventricular dimensions predict reverse remodeling following restrictive mitral annuloplasty in ischemic mitral regurgitation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005 May;27(5):847-53.

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.

22. Braun J, van de Veire NR, Klautz RJM, Versteegh MIM, Holman ER, Westenberg JJM, et al. Restrictive mitral annuloplasty cures ischemic mitral regurgitation and heart failure. *Ann Thorac Surg*. 2008 Feb;85(2):430-6; discussion 436-7. doi: 10.1016/j.athoracsur.2007.08.040.
23. Grayburn PA, Cardiovascular ASJ, 2019. Proportionate and disproportionate functional mitral regurgitation: a new conceptual framework that reconciles the results of the MITRA-FR and COAPT trials. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019 Feb;12(2):353-62. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.11.006
24. Gaasch WH, Aurigemma GP, Meyer TE. An appraisal of the association of clinical outcomes with the severity of regurgitant volume relative to end-diastolic volume in patients with secondary mitral regurgitation. *JAMA Cardiol*. 2020;5(4):476-81.
25. Uretsky S, Aldaia L, Marcoff L, Koulagiannis K, Hiramatsu S, Angulian E, et al. The effect of systolic variation of mitral regurgitation on discordance between noninvasive imaging modalities. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(12): 2431-42. doi:10.1016/j.jcmg.2019.02.014
26. Matsumura Y, Fukuda S, Tran H, Greenberg NL, Agler DA, Wada N, et al. Geometry of the proximal isovelocity surface area in mitral regurgitation by 3-dimensional color Doppler echocardiography: difference between functional mitral regurgitation and prolapse regurgitation. *Am Heart J*. 2008;155(2):231-8. doi:10.1016/j.ahj.2007.09.002
27. Hahn RT. Disproportionate Emphasis on Proportionate Mitral Regurgitation- Are There Better Measures of Regurgitant Severity? *JAMA Cardiol* 2020 Feb 19. doi: 10.1001/jamacardio.2019.6235.
28. Marwick TH, Lancellotti P, Pierard L. Ischaemic mitral regurgitation: mechanisms and diagnosis. *Heart* 2009;95:1711-8.
29. Cavalcante JL, Kusnoss K, Obuchowski NA, et al. Prognostic impact of ischemic mitral regurgitation severity and myocardial infarct quantification by cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol Img* 2020;13:1489-501.
30. Pibarot P, Delgado V, Bax JJ. MITRA-FR vs. COAPT: lessons from two trials with diametrically opposed results. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019 Jun 1;20(6):620-4. doi: 10.1093/ehjci/jez073.
31. A Randomized Study of the MitraClip Device in Heart Failure Patients With Clinically Significant Functional Mitral Regurgitation (RESHAPE-HF) (ClinicalTrials.gov website). 2019. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01772108>. Accessed February 15, 2019.
32. Carabello BA, Boyd WD. Scar in Secondary MR, Another Piece to the Puzzle: Dead Meat Don't Beat. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020 Jul;13(7):1502-4.



Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Ventricular Esquerda Supranormal - Estado da Arte

Heart Failure with Supra-normal Left Ventricular Ejection Fraction – State of the Art

Ziyin Huang,^{1*} Yufeng Jiang,^{1*} Yafeng Zhou^{1,2}

First Affiliated Hospital of Soochow University,¹ Jiangsu Province – China

Dushu Lake Hospital Affiliated to Soochow University,² Jiangsu Province – China

* Os autores contribuíram igualmente para este artigo

Resumo

Em 2019, um artigo publicado no *European Heart Journal* reconheceu pela primeira vez a insuficiência cardíaca (IC) com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) $\geq 65\%$ como um novo fenótipo de IC, ou a insuficiência cardíaca com fração de ejeção supranormal (ICFESn), com o objetivo principal de promover a investigação desta nova categoria. Eles analisaram a mortalidade em pessoas com IC e descobriram que havia uma relação em forma de U entre a mortalidade e a FEVE. Sendo assim, os pacientes com ICFESn tinham uma mortalidade geral mais alta em comparação com outros pacientes diagnosticados com IC com fração de ejeção preservada (ICFEP). Este artigo descreve a situação atual da ICFESn e discute as perspectivas futuras com base nos resultados preliminares de nosso grupo. Para melhor tratar os pacientes com ICFESn, é fundamental que cardiologistas e médicos entendam as diferenças e semelhanças desse novo fenótipo.

Introdução

Estima-se que mais de 100 milhões de pessoas sofram de insuficiência cardíaca (IC) em todo o mundo.¹ No estudo DIGITALIS realizado no Brasil, 64,2% desses pacientes foram diagnosticados com IC com fração de ejeção preservada (ICFEP). Recentemente, um novo tipo de IC, denominado IC com fração de ejeção de faixa média (ICFEm), foi descrito. De acordo com dados não publicados da base de dados DIGITALIS, a prevalência de IC com fração de ejeção reduzida (ICFER) foi de 19%, a ICFEm foi de 22% e a ICFEP foi de 59%. Isso mostra que a ICFEP é responsável por uma grande proporção de casos de IC.²⁻⁴

Em um artigo publicado no *European Heart Journal*, que

investigou a relação entre a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) avaliada clinicamente e a mortalidade em uma grande coorte clínica, foi encontrada uma relação em forma de U entre a mortalidade e a FEVE, sugerindo que pode ser inadequado reunir todos os pacientes com ICFEP em um único grupo.⁵ Esses resultados podem anunciar o reconhecimento de um novo fenótipo de IC com FEVE $\geq 65\%$, que é caracterizado por uma mortalidade por todas as causas mais elevada.⁶

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção supranormal (ICFESn) demonstrou ter manifestações clínicas, tratamento e prognóstico especiais. Mais pesquisas precisam ser realizadas para explorar as características e o tratamento dessa nova categoria de IC. O fenótipo ICFESn pode ser reconhecido como uma classificação clinicamente relevante por diretrizes nacionais e internacionais.

Fisiopatologia e Patologia da ICFESn

O desempenho ideal do ventrículo esquerdo (VE) depende de duas condições: um VE complacente, que permite seu preenchimento a partir da pressão atrial esquerda baixa durante a diástole, e um VE firme na sístole, que ejeta o volume sistólico à pressão arterial. O ecocardiograma é a técnica de imagem mais utilizada para avaliar a função diastólica e sistólica, e a FEVE é o índice mais utilizado. Pacientes com diagnóstico de ICFEP frequentemente apresentam FEVE normal (FEVE $\geq 50\%$) e que é caracterizada por disfunção diastólica.

Como um tipo especial de ICFEP, a ICFESn também é caracterizada por disfunção diastólica. Em um estudo publicado recentemente, concluiu-se que pacientes com FEVE mais alta têm um prognóstico pior.⁵ A possível razão para isso é que pessoas com coração hipertrófico (e FEVE muito alta) podem bombear maior volume de sangue a cada batimento e serem particularmente suscetíveis à isquemia mediada pelo suprimento de oxigênio.⁷ A ativação neuro-hormonal pode ser outra razão para o mau prognóstico na ICFESn. A FEVE mais alta pode ser devida à maior ativação do sistema adrenérgico e do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e a maior ativação desses sistemas pode contribuir para a remodelação cardíaca progressiva e disfunção contrátil.⁸ Pacientes com coração remodelado tinham maior probabilidade de sofrer parada cardíaca ou fibrilação ventricular, quando comparados ao grupo com FE normal.⁹ Os motivos descritos acima podem explicar o aumento da mortalidade dos pacientes com ICFESn (Figura 1).

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Fração de Ejeção Ventricular; Insuficiência Cardíaca Diastólica; Mortalidade; Cardiomegalia; Ecocardiografia/métodos; Prognóstico.

Correspondência: Yafeng Zhou •

First Affiliated Hospital of Soochow University - Suzhou City, Jiangsu Province, P. R. China. Suzhou 215006 – China

E-mail: zhouyafeng73@126.com

Artigo recebido em 26/11/2019, revisado em 27/02/2020, aceito em 16/03/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190835>

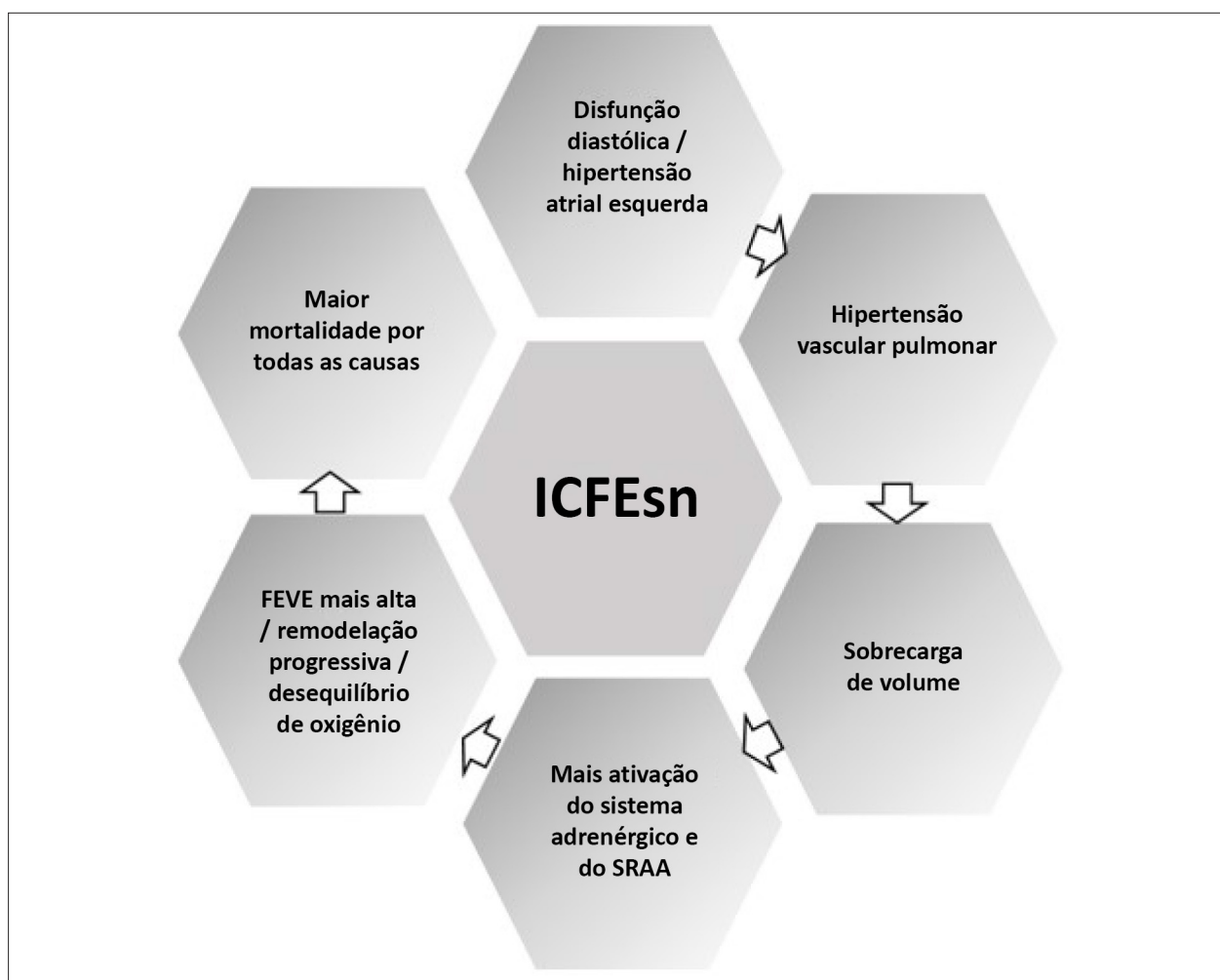


Figura 1 – Mecanismos da ICFesn. ICFesn: insuficiência cardíaca com fração de ejeção supranormal; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; SRAA: Sistema renina-angiotensina-aldosterona

Abordagem diagnóstica

De acordo com as últimas Diretrizes da ESC para IC aguda e crônica, o diagnóstico de IC é baseado na combinação de sintomas, sinais, peptídeos natriuréticos e resultados do ecocardiograma.¹ Em uma análise recente de um grande conjunto de dados, os pesquisadores começaram a definir pacientes com FEVE $\geq 65\%$ como um novo tipo de HF, denominado ICFesn. Como um tipo especial de IC diastólica, o diagnóstico de ICFesn pode exigir a presença de sinais ou sintomas de IC, níveis elevados de BNP, evidência de função sistólica normal do VE e evidência de disfunção diastólica ou marcadores substitutos que incluem hipertrofia do VE, aumento do AE e fibrilação atrial.¹⁰ Ao mesmo tempo, a FEVE $\geq 65\%$ medida pelo ecocardiograma é uma das condições essenciais para o diagnóstico de ICFesn. Os critérios clínicos detalhados para o diagnóstico de ICFesn são apresentados na tabela 1.

Tratamento da ICFesn

Embora já exista uma classificação rudimentar de IC usada para o tratamento de precisão na IC, uma verdadeira abordagem

da Medicina de Precisão para a IC ainda está em sua infância, e o tratamento de pacientes com ICFeP e ICFeR também é baseado em uma abordagem modelo “tamanho único”.

Com base na patologia e fisiopatologia da ICFesn, pode-se deduzir que os pacientes com ICFesn podem ser sensíveis a vários medicamentos tradicionais que são benéficos para outros tipos de IC. Entretanto, nenhum medicamento mostrou quaisquer benefícios confirmados experimentalmente. Por exemplo, os β -bloqueadores podem ser úteis para o tratamento de ICFesn, pois seu efeito cronotrópico negativo (diminuição da frequência cardíaca) aumenta o período de enchimento diastólico e o suprimento de oxigênio para o miocárdio. IECA, BRA e espironolactona também podem ter um efeito na ICFesn, diminuindo a remodelação progressiva. Mas todos os medicamentos precisam de estudos prospectivos e testes clínicos para identificar seus efeitos.

O treinamento físico em pacientes com ICFesn pode beneficiar os pacientes, melhorando a tolerância ao exercício e controlando a obesidade. Mas a quantidade certa de exercício para ICFesn requer ensaios clínicos para confirmá-la. Em artigo publicado recentemente, pesquisadores avaliaram o tema

Tabela 1 – Critérios clínicos na investigação de ICFesn

Categorias	Critérios
Sintomas e/ou sinais de IC	Falta de ar, dispneia paroxística noturna, Tolerância reduzida ao exercício, Fadiga, cansaço, tempo aumentado para recuperação após o exercício, Edema de tornozelo
	Pressão venosa jugular elevada, refluxo hepatojugular, Terceira bulha cardíaca (ritmo de galope), impulso apical deslocado lateralmente
FEVE	FEVE $\geq 65\%$
Níveis elevados de PNs	BNP > 35 pg/mL and/ou NT-proBNP > 125 pg/mL
Evidência objetiva de outras alterações funcionais e estruturais cardíacas subjacentes à IC	índice de volume atrial esquerdo (IVAE), índice de massa ventricular esquerda (IMVE), E/e', e' septal e parede lateral média, <i>strain</i> longitudinal ou velocidade de regurgitação tricúspide (VRT)
Um teste de estresse ou pressão de enchimento do VE elevada medida invasivamente	Um teste de estresse diastólico realizado com ecocardiografia, pressão capilar pulmonar em cunha (PCPC), pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (PDFVE)

IC: insuficiência cardíaca; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Medicina de Precisão em ICfEp. A Medicina de Precisão fornece um novo conceito para o tratamento da IC e pode também ter um efeito na ICfEp.¹¹

Perspectivas futuras

Nosso estudo recente calculou as taxas de risco (*hazard ratios*, HRs) ajustadas para mortalidade com um valor mais baixo de FEVE de 60-64% e descobriu que o desvio da FEVE de 60% a 64% foi associado a uma sobrevivência mais baixa (Figura 2). Pacientes com ICFesn tiveram um risco de morte quase 2 vezes maior do que pacientes com FEVE entre 60%-64%. Também dividimos os pacientes com ICFesn em dois grupos, tratando-os com IECA / BRA ou não tratando. Os dados preliminares mostraram um efeito favorável na sobrevivência do paciente. IECA/BRA podem ser agentes terapêuticos atraentes para o tratamento de pacientes com ICFesn. Mais estudos prospectivos e ensaios clínicos randomizados são essenciais para o estabelecimento de terapias com recomendações baseadas em evidências sólidas.

Após a proposta dessa nova categoria de IC, haverá cada vez mais pesquisas sobre esse tipo de IC, contribuindo para um melhor entendimento desse novo fenótipo, e se um aumento na mortalidade para FEVE $\geq 65\%$ se aplica a pessoas com hipertensão e obesidade continua sendo uma questão significativa que merece mais estudos.

Conclusões

Com base na pesquisa existente, concluímos que os pacientes com diagnóstico de ICFesn (FEVE $\geq 65\%$) têm uma manifestação clínica especial, que é caracterizada por uma mortalidade por todas as causas mais elevada em comparação com outros pacientes com ICfEp.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Huang Z, Zhou Y; Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados, Análise estatística e Redação do manuscrito: Huang Z, Jiang Y; Obtenção de financiamento: Zhou Y; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Jiang Y, Zhou Y.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela National Natural Science Foundation of China (81873484) e Natural Scientific Foundation of Jiangsu Province (BK20161226).

O presente estudo foi parcialmente financiado pela Jiangsu Province's Key Provincial Talents Program (ZDRCA2016043) and Jiangsu Province's 333 High-Level Talents Project (BRA2017539).

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.

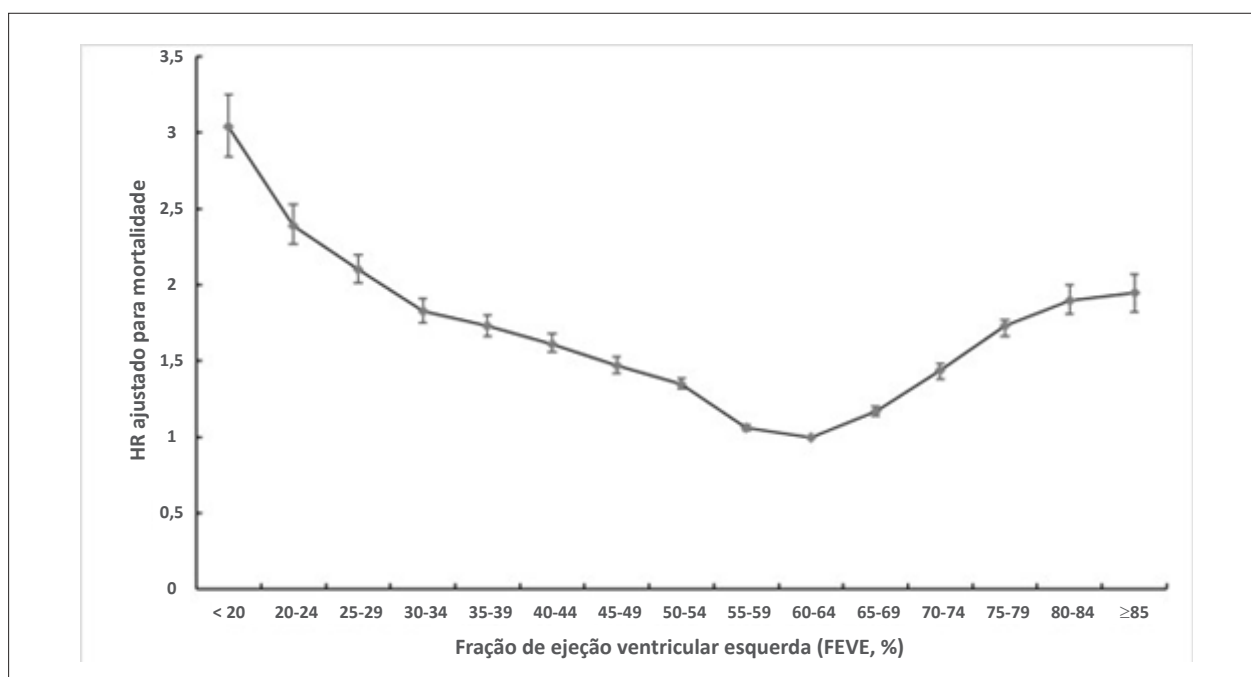


Figura 2 – Hazard Ratio ajustado para mortalidade de acordo com a FEVE.

Referências

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(8):891-975.
2. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart disease and stroke statistics - 2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):146-603.
3. Lekavich CL, Barksdale DJ, Neelon V, Wu JR. Heart failure preserved ejection fraction (HFpEF): an integrated and strategic review. *Heart Failure Reviews*. 2015; 20(6):643-53.
4. Mesquita ET, Jorge AJ. Heart failure with normal ejection fraction: new diagnostic criteria and pathophysiological advances. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(2):180-7.
5. Wehner GJ, Jing L, Haggerty CM, Suever JD, Leader JB, Hartzel DN, et al. Routinely reported ejection fraction and mortality in clinical practice: where does the nadir of risk lie? *Eur Heart J*. 2019;0:1-9.
6. Saab FA, Steg PG, Avezum A, López-Sendón J, Anderson FA, Huang W, et al. Can an elderly woman's heart be too strong? Increased mortality with high versus normal ejection fraction after an acute coronary syndrome. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Am Heart J*. 2010;160(5):849-54.
7. Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Coats AJS, et al. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J*. 2018;39(1):26-35.
8. Toma M, Ezekowitz JA, Bakal JA, O'Connor M, Hernandez AF, Sardar MR, et al. The relationship between left ventricular ejection fraction and mortality in patients with acute heart failure: insights from the ASCEND-HF Trial. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(3):334-41.
9. Stecker EC, Vickers C, Waltz J, Socoteanu C, Johnn BT, Mariani R, et al. Population-based analysis of sudden cardiac death with and without left ventricular systolic dysfunction: two-year findings from the Oregon Sudden Unexpected Death Study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(6):1161-6.
10. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28(20):2539-50.
11. Butler J, Fonarow GC, Zile MR, Lam CS, Roessig L, Schelbert EB, et al. Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions. *JACC Heart Fail*. 2014;2(2):97-112.



Endocardite de Prótese Valvular Aórtica por *Neisseria Elongata* após Procedimento de Bentall: Quando a Imagem Multimodal é Chave para o Diagnóstico

Prosthetic Aortic Valve Endocarditis by Neisseria Elongata after Bentall Procedure: When Multimodality Imaging is Key to Diagnosis

Mariana Brandão,¹  Pedro Gonçalves-Teixeira,¹  Pedro Ribeiro Queirós,¹ Nuno Dias Ferreira,¹ Marco Oliveira¹

Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia Espinho EPE,¹ Vila Nova de Gaia - Portugal

Homem diabético de 65 anos com procedimento de Bentall prévio e prótese valvar aórtica mecânica apresentou febre e dor abdominal, juntamente com sopro sistólico (III/VI) e marcadores inflamatórios elevados. A tomografia computadorizada (TC) abdominal revelou infarto esplênico. Ecocardiograma transesofágico (ETE) foi negativo para vegetações. Diante da suspeita persistente de endocardite infecciosa (EI) com embolia periférica, iniciou-se terapia antimicrobiana empírica. Posteriormente, o paciente apresentou bloqueio atrioventricular total, necessitando de estimulação transvenosa temporária. Posteriormente, implantou-se um marca-passo epicárdico.

Na ocasião, a TC cardíaca revelou uma massa hipoatenuante de formato irregular apenas ao lado ventricular do anel de sutura protético, compatível com vegetação (Figura 1A), interferindo na abertura normal de um dos discos da prótese (Vídeo 1). Um novo ETE também mostrou uma pequena vegetação altamente móvel e um abscesso anular na prótese aórtica (Figura 2). As hemoculturas foram positivas para *Neisseria elongata*, confirmando o diagnóstico de endocardite de válvula protética (EVP); terapia antimicrobiana foi adaptada. Apesar da melhora precoce, o paciente posteriormente apresentou ataxia “de novo” e a TC de crânio revelou infarto no território vertebrobasilar direito. Novas culturas continuaram negativas e os níveis de coagulação estavam dentro da faixa terapêutica. Uma pequena vegetação persistia na TC cardíaca e no ETE, e infiltrado inflamatório tornou-se aparente na cortina mitro-aórtica.

O paciente foi recusado para cirurgia devido ao risco proibitivo de reoperação, e uma estratégia conservadora foi adotada após discussão em *Heart Team*. Após oito semanas

de antibioterapia, alcançou-se remissão clínica e laboratorial. A TC revelou uma prótese normofuncionante (Vídeo 2) e os achados patológicos previamente observados estavam ausentes (Figura 1B). As vegetações não eram mais evidentes ao ETE (Figura 3).

Após um ano de seguimento, o doente permaneceu assintomático, sem sinais ecocardiográficos ou laboratoriais de recidiva.

Tanto quanto sabemos, este é o primeiro relato de caso de EVP em paciente com procedimento de Bentall prévio devido a *Neisseria elongata*. Destacamos a importância da imagem multimodal, principalmente quando o diagnóstico permanece incerto após avaliação ecocardiográfica inconclusiva. Em última análise, o diagnóstico se baseou nos achados da TC, incluído como um dos critérios major diagnósticos nas diretrizes mais recentes de endocardite.¹ A TC tem excelente resolução espacial e permite a visualização detalhada da anatomia paravalvar e suas complicações, com menos artefato de sombra da prótese.²

Apesar das indicações cirúrgicas óbvias, o paciente foi tratado com sucesso com uma estratégia conservadora (controversa). Embora a remoção e a substituição do material protético fossem tradicionalmente consideradas obrigatórias, se a intervenção não for viável, os pacientes devem ser tratados com antibioterapia prolongada.³ Diversas séries, incluindo o registro ESC-EORP EURO-ENDO,⁴ declararam a discrepância entre as indicações cirúrgicas orientadas por diretrizes e a prática real, em grande parte explicada por pacientes cada vez mais complexos, com mais comorbidades e intervenções prévias com material protético intracardiaco. Este caso é ilustrativo dos desafios atuais envolvidos no diagnóstico e tratamento de EVP, onde o tratamento conservador pode, ocasionalmente, ser bem-sucedido e ser a única opção aceitável.

Palavras-chave

Insuficiência da Valva Aórtica/cirurgia; Aneurisma Aórtico; Próteses Valvulares Cardíacas; Endocardite; *Neisseria Elongata*; Tomografia Computadorizada/métodos; Ecocardiografia/métodos.

Correspondência: Mariana Brandão •

Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia Espinho EPE - Rua Conceição Fernandes S/N Vila Nova de Gaia 4400-129 - Portugal

E-mail: mariana_brandao@msn.com

Artigo recebido em 25/06/2020, revisado em 05/09/2020, aceito em 09/11/2020

Contribuição dos Autores

Obtenção de dados: Ferreira ND; Redação do manuscrito: Brandão M, Gonçalves-Teixeira P; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Gonçalves-Teixeira P, Queirós PR, Ferreira ND, Oliveira M.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200706>

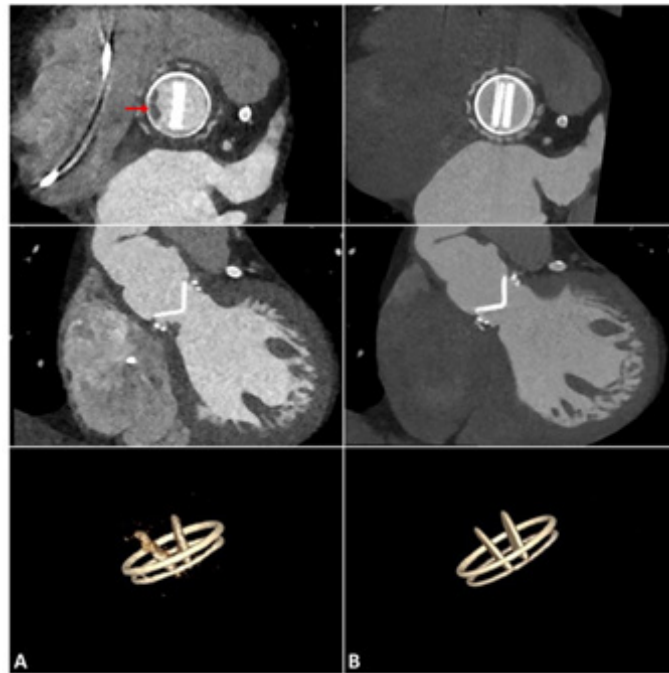


Figura 1 – 1A) TC cardíaca na admissão mostrando vegetação na valva aórtica e alterações inflamatórias na fibrosa intervalvar e espaços septais interatriais. 1B) TC cardíaca na alta com tecido inflamatório residual.



Vídeo 1 – URL: <http://abccardiol.org/supplementary-material/2021/11605/2020-0706-video1.mp4>

Imagem

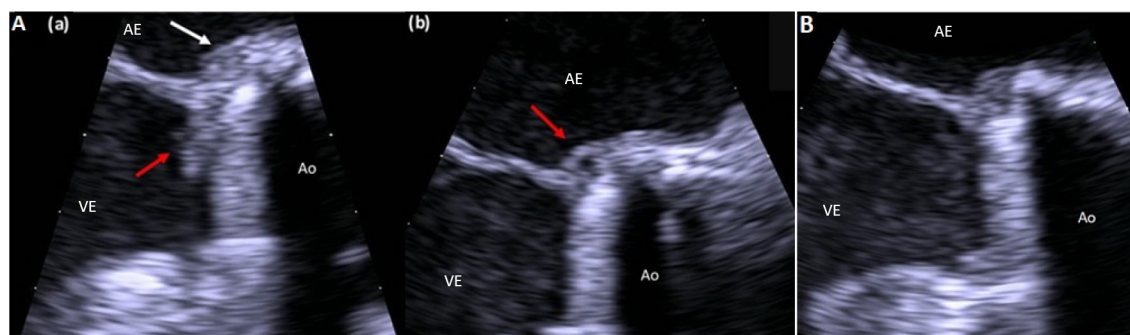


Figura 2 – 2A) Ecocardiograma transesofágico, corte esôfago médio eixo longo da valva aórtica. (a) Vegetação (seta vermelha) e infiltrado inflamatório (seta branca). (b) Abscesso anular (seta vermelha). Ao: aorta ascendente; AE: átrio esquerdo; VE: ventrículo esquerdo. **2B)** Ecocardiograma transesofágico na alta, corte esôfago médio eixo longo da valva aórtica. Não há visualização de vegetação ou abscesso. Ao: aorta ascendente; AE: átrio esquerdo; VE: ventrículo esquerdo.



Vídeo 2 – URL: <http://abccardiol.org/supplementary-material/2021/11605/2020-0706-video2.mp4>

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. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta J-P, Del Zotti F et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015; 36(44):3075–128.
2. Cahill TJ, Baddour LM, Habib G, Hoen B, Salaun E, Pettersson GB et al. Challenges in Infective Endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69(3):325–44.
3. Machelart I, Greib C, Wirth G, Camou F, Issa N, Vialland JF, et al. Graft infection after a Bentall procedure: A case series and systematic review of the literature. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2017; 88(2):158–62.
4. Habib G, Erba PA, Iung B, Donal E, Cosyns B, Laroche C et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. *Eur Heart J*. 2019; 40(39):3222–33.



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