

Figura 1 e 2 da Páginas 396 e 397.

Editor-chefe
 Carlos Rochitte

Coeditor Internacional
 João Lima

Editores
 Alexandre Colafranceschi
 Gláucia Moraes
 Ieda Jatene
 Marcio Bittencourt
 Marina Okoshi
 Mauricio Scanavacca
 Nuno Bettencourt
 Paulo Jardim
 Pedro Lemos
 Ricardo Stein
 Ruhong Jiang
 Tiago Senra
 Vitor Guerra

Uso de Estatinas Melhora a Proteção Cardiometaabólica Promovida pelo Treinamento Físico em Ambiente Aquático: Um Ensaio Clínico Randomizado

Associação entre Escores de Risco Clínico (HEART, GRACE e TIMI) e Complexidade Angiográfica na Síndrome Coronária Aguda sem Elevação do Segmento ST

Naringina e Trimetazidina Melhoram a Sensibilidade Barorreflexa e a Atividade Elétrica do Trato Solitário do Núcleo na Lesão de Isquemia-Reperusão Renal

Características e Tendências na Mortalidade em Diferentes Fenótipos de Insuficiência Cardíaca na Atenção Primária

Respostas Fisiológicas à Caminhada Máxima e Submáxima em Pacientes com Doença Arterial Periférica Sintomática

Óbitos Intra e Extra-Hospitalares por Infarto Agudo do Miocárdio nas Capitais Brasileiras

Taxas de Mortalidade por Doenças Cardiovasculares e Câncer na População Brasileira com Idade entre 35 e 74 Anos, 1996-2017

Prevalência e Características Relacionadas de Pacientes com Eletrocardiograma com Padrão de Brugada em Santa Catarina, Brasil

Peculiaridade dos Pacientes com Arritmias Hereditárias na Pandemia pela COVID-19



Sumário - Contents

Editorial

Fator de Impacto de 2,0, um Novo Recorde Histórico do ABC Cardiol – Muito Obrigado a nossa Comunidade Científica e Cardiológica

Impact Factor of 2.0, a New Historical Record for ABC Cardiol – Many Thanks to our Cardiology and Scientific Community

Carlos Eduardo Rochitte

..... página 266

Artigo Original - Original Article

Uso de Estatinas Melhora a Proteção Cardiometabólica Promovida pelo Treinamento Físico em Ambiente Aquático: Um Ensaio Clínico Randomizado

Statin Use Improves Cardiometabolic Protection Promoted By Physical Training in an Aquatic Environment: A Randomized Clinical Trial

Rochelle Rocha Costa, Alexandra Ferreira Vieira, Leandro Coconcelli, Alex de Oliveira Fagundes, Adriana Cristine Koch Buttelli, Laura Frances Pereira, Ricardo Stein, Luiz Fernando Martins Kruehl

..... página 270

Minieditorial - Short Editorial

Uso de Estatina Associado ao Treinamento Físico: Uma Combinação Perfeita

Statin Associated With Physical Training: A Perfect Combination

Stephanie Bastos da Motta, Vanessa Caroline Toledos, Leandro Franzoni

..... página 279

Artigo Original - Original Article

Associação entre Escores de Risco Clínico (HEART, GRACE e TIMI) e Complexidade Angiográfica na Síndrome Coronária Aguda sem Elevação do Segmento ST

Association between Clinical Risk Score (Heart, Grace and TIMI) and Angiographic Complexity in Acute Coronary Syndrome without ST Segment Elevation

Alexandre Vianna Cedro, Diandro Marinho Mota, Louis Nakayama Ohe, Ari Timerman, José Ribamar Costa, Laura de Siqueira Castro

..... página 281

Minieditorial - Short Editorial

SCA-SSST na Emergência: Você Consegue Adivinhar o que está sob o Guarda-Chuva?

NSTE-ACS at the Emergency: Can You Guess What is Under the Umbrella?

Bruno Rocha e Carlos Aguiar

..... página 288

Artigo Original - Original Article

Naringina e Trimetazidina Melhoram a Sensibilidade Barorreflexa e a Atividade Elétrica do Trato Solitário do Núcleo na Lesão de Isquemia-Reperusão Renal

Naringin and Trimetazidine Improve Baroreflex Sensitivity and Nucleus Tractus Solitarius Electrical Activity in Renal Ischemia-Reperfusion Injury

Negin Amini, Alireza Sarkaki, Mahin Dianat, Seyyed Ali Mard, Akram Ahangarpour, Mohammad Badavi
.....página 290

Minieditorial - Short Editorial

Naringina, Trimetazidina e Barorreflexo na Lesão de Isquemia e Reperusão Renal

Naringin, Trimetazidine and Baroreflex in Renal Ischemia-Reperfusion Injury

Luis Cuadrado Martin
.....página 298

Artigo Original - Original Article

Características e Tendências na Mortalidade em Diferentes Fenótipos de Insuficiência Cardíaca na Atenção Primária

Characteristics and Temporal Trends in the Mortality of Different Heart Failure Phenotypes in Primary Care

Antonio José Lagoeiro Jorge, Leticia Mara dos Santos Barbeta, Eduardo Thadeu de Oliveira Correia, Wolney de Andrade Martins, Adson Renato Leite, Maria Auxiliadora Nogueira Saad, Márcia Maria Sales dos Santos, Dayse Mary Correia, Maria Luiza Garcia Rosa, Sérgio Chermont, Cárita Cunha dos Santos, Evandro Tinoco Mesquita

.....página 300

Minieditorial - Short Editorial

Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Intermediária - Condição Temporária ou um Grupo Específico?

Heart Failure with Mid-Range Ejection Fraction – A Temporary Condition or a Specific Group?

Eduardo Arrais Rocha, Camila Pinto Cavalcante Miná, Maria Eduarda Quidute Arrais Rocha
.....página 307

Artigo Original - Original Article

Respostas Fisiológicas à Caminhada Máxima e Submáxima em Pacientes com Doença Arterial Periférica Sintomática

Physiological Responses to Maximal and Submaximal Walking in Patients with Symptomatic Peripheral Artery Disease

Marcel Chehuen, Aluisio Andrade-Lima, Natan Silva Junior, Roberto Miyasato, Rodrigo W. Alves de Souza, Anthony Leicht, Patricia Chakur Brum, Edilamar M. Oliveira, Nelson Wolosker, Claudia Lucia de Moraes Forjaz

.....página 309

Minieditorial - Short Editorial

O Paradoxo da Intensidade do Exercício Físico na Prevenção de Eventos Cardiovasculares na Doença Arterial Obstrutiva Periférica

The Paradox of Exercise Intensity in Preventing Cardiovascular Events in Peripheral Arterial Occlusive Disease

Pablo de Souza e Cássio Perfete
.....página 317

Artigo Original - Original Article

Óbitos Intra e Extra-Hospitalares por Infarto Agudo do Miocárdio nas Capitais Brasileiras

In- and Out-of-Hospital Deaths by Acute Myocardial Infarction in Brazilian State Capitals

Sterffeson Lamare Lucena de Abreu, Joana D'Arc Matos França de Abreu, Maria dos Remédios Freitas Carvalho Branco, Alcione Miranda dos Santos

..... página 319

Minieditorial - Short Editorial

Índices de Mortalidade por Infarto do Miocárdio Agudo no Brasil – Uma Pequena Luz no Fim do Túnel

Acute Myocardial Infarction Death Rates in Brazil - A Small Light at the End of the Tunnel

Ana Teresa Timóteo

..... página 327

Artigo Original - Original Article

Taxas de Mortalidade por Doenças Cardiovasculares e Câncer na População Brasileira com Idade entre 35 e 74 Anos, 1996-2017

Cardiovascular and Cancer Death Rates in the Brazilian Population Aged 35 to 74 Years, 1996-2017

Antonio de Padua Mansur e Desiderio Favarato

..... página 329

Minieditorial - Short Editorial

Sucessos e Desafios no Enfrentamento das Doenças Cardiovasculares no Brasil: Viver Mais e Melhor

Successes and Challenges in the Management of Cardiovascular Disease in Brazil: Living Longer and Better

Bruno Fernandes Galdino, David Costa Peixoto, Ana Carolina Alves, Bruno Ramos Nascimento, Luisa Campos Caldeira Brant

..... página 341

Artigo Original - Original Article

Prevalência e Características Relacionadas de Pacientes com Eletrocardiograma com Padrão de Brugada em Santa Catarina, Brasil

Prevalence and Related Characteristics of Patients with Brugada Pattern Electrocardiogram in Santa Catarina, Brazil

Mariana Sarmiento Militz, Andrei de Souza Inacio, Harley Miguel Wagner, Aldo von Wangenheim, Alexander Romeno Janner Dal Forno, Daniel Medeiros Moreira

..... página 343

Minieditorial - Short Editorial

Padrão Eletrocardiográfico de Brugada – Dificuldades no Reconhecimento de uma Condição Potencialmente Letal

Brugada ECG Pattern – A Blip on the Radar for a Potentially Life-Threatening Condition

Mirella Facin

..... página 350

Artigo Original - Original Article

Breaks no Tempo em Comportamento Sedentário e Marcadores Cardiometabólicos em Adolescentes

Breaks in Sedentary Time and Cardiometabolic Markers in Adolescents

Natália Maria Mesquita de Lima Quirino, Alcides Prazeres Filho, Arthur Oliveira Barbosa, Gerefeson Mendonça, José Cazuza de Farias Júnior

..... página 352

Minieditorial - Short Editorial

A Saúde Cardiometabólica dos Adolescentes é Afetada por Períodos Prolongados de Inatividade?

Is Adolescents' Cardiometabolic Health Affected by Prolonged Periods of Inactivity?

Andrea Wendt

.....página 363

Relato de Caso - Case Report

O Efeito da Atorvastatina + Aspirina na Função Endotelial Difere com a Idade em Pacientes com HIV: Um Estudo de Caso-Controle

The Effect of Atorvastatin + Aspirin on the Endothelial Function Differs with Age in Patients with HIV: A Case-Control Study

Gerson Gomes dos Santos Junior, Paulo Sérgio Ramos Araújo, Kaliene Maria Estevão Leite, Emmanuelle Tenório Godoi, Adriana Ferraz Vasconcelos, Heloisa Ramos Lacerda

.....página 365

Minieditorial - Short Editorial

Para Quais Pacientes Infectados pelo HIV a Aspirina e as Estatinas São Boas?

For which HIV Patients Aspirin and Statins are Good?

Théo Pezel, Layde R. Paim, Otávio R. Coelho-Filho

.....página 376

Artigo Original - Original Article

Hipertensão Arterial e Ácido Úrico Sérico em Idosos - Estudo SEPHAR III

Arterial Hypertension and Serum Uric Acid in Elderly- SEPHAR III Study

Roxana Buzas, Vlad-Sabin Ivan, Oana-Florentina Gheorghie-Fronea, Adina Flavia Morgovan, Melania Ardelean, Nicolae Albuлесcu, Maria Dorobantu, Daniel Florin Lighezan

.....página 378

Artigo Original - Original Article

Síndrome Cardiorrenal Tipo 1 em Região de Baixo Desenvolvimento: Comparação entre os Critérios AKIN e KDIGO, Necessidade de Diálise e Mortalidade

Type 1 Cardiorenal Syndrome in Decompensated Heart Failure Patients in a Low-Income Region in Brazil: Incidence of Acute Kidney Injury (AKIN and KDIGO Criteria), Need for Dialysis and Mortality

Ginivaldo Victor Ribeiro do Nascimento, Heitor Carlos Domingues de Brito, Carlos Eduardo Batista de Lima

.....página 385

Minieditorial - Short Editorial

Avaliação da Função Renal em Pacientes com Insuficiência Cardíaca

Assessment of Renal Function in Patients with Heart Failure

Alfredo Jose Mansur e Victor Sarli Issa

.....página 392

Artigo de Revisão - Review Article

Peculiaridade dos Pacientes com Arritmias Hereditárias na Pandemia pela COVID-19

Peculiar Aspects of Patients with Inherited Arrhythmias during the COVID-19 Pandemic

Luciana Sacilotto, Natália Quintella Sangiorgi Olivetti, Cristiano Faria Pisani, Tan Chen Wu, Ludhmila Abrahão Hajjar, Sissy Lara de Melo, Sávía Christina Pereira Bueno, Esteban Wisnivesky Rocca Rivarola, Muhieddine Omar Chokr, Carina Abigail Hardy, Denise Tessariol Hachul, Francisco Carlos da Costa Darrieux, Mauricio Ibrahim Scanavacca

.....página 394

Carta Científica - Research Letter

Paciente em Parada Cardiorrespiratória – É Possível a Realização de Implante Percutâneo de Valva Aórtica (TAVI) nesse Cenário?

Patient in Cardiorespiratory Arrest - Is it Possible to Perform Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) in this Scenario?

Alexandre de Matos Soeiro, Francisco Akira Cardozo, Patrícia Oliveira Guimarães, Marcel Paula Pereira, Paulo Vinícius Ramos Souza, Gustavo A. B. Boros, Viviane Cordeiro Veiga, Samolon Soriano Ordinola Rojas, Fernanda Marinho Mangione, Salvador André Bavaresco Cristóvão, Gustavo Alexandre Dutra, Adnan Ali Salman, Luiz Eduardo Loureiro Bettarello, José Armando Mangione

.....página 404

Carta Científica - Research Letter

Achado Incomum de Rara e Exuberante Xantomatose em Caso de Hiperlipidemia

Unusual Finding of Rare Exuberant Xanthomatosis in Hyperlipidemia

Enrico Manfredini e Renato Jorge Alves

.....página 407

Carta Científica - Research Letter

Sars-Cov-2 e Injúria Miocárdica com Supradesnivelamento de ST sem Doença Coronariana: Relato de Caso e Breve Revisão da Literatura

SARS-CoV-2 and Myocardial Injury with ST-Elevation without Coronary Disease

Carolina Ragonetti, Enzo Oku Martinazzo, Felipe Montesano Fazionato, Guilherme Osório Guimarães Ferreira, Milena Piccolo Santana, Camila Hartmann

.....página 411

Carta ao Editor - Letter to the Editor

Imagem Cardiovascular em Pacientes com COVID-19

Cardiovascular Imaging in COVID-19

Rujittika Mungmungpunitpantip e Viroj Wiwanitkit

.....página 415

Comunicação Breve - Brief Communication

Prevalência de Hipertensão Arterial Sistêmica e Diabetes Mellitus em Indivíduos com COVID-19: Um Estudo Retrospectivo de Óbitos em Pernambuco, Brasil

Prevalence of Systemic Arterial Hypertension and Diabetes Mellitus in Individuals with COVID-19: A Retrospective Study of Deaths in Pernambuco, Brazil

Lucas Gomes Santos, Jussara Almeida de Oliveira Baggio, Thiago Cavalcanti Leal, Francisco A. Costa, Tânia Rita Moreno de Oliveira Fernandes, Regicley Vieira da Silva, Anderson Armstrong, Rodrigo Feliciano Carmo, Carlos Dornels Freire de Souza

.....página 416

Errata - Erratum

.....página 423



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

Aritmias/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 Suaeide Silva – Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP – Brasil

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gláucia 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 Péricles 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

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 Esporcatte

DCC/GERTC – Adriano Camargo de
Castro Carneiro

DEIC/GEICPED – Estela Azeka

DEIC/GEMIC – Marcus Vinicius Simões

DERC/GECESP – Clea Simone Sabino de
Souza Colombo

DERC/GEEN – Lara Cristiane Terra
Ferreira Carreira

DERC/GERCPM – Carlos Alberto
Cordeiro Hossri

GECIP – Marcelo Luiz da Silva Bandeira

GECEG – Carlos Alberto Pastore

DCC/GETA – Carlos Vicente Serrano Junior

DCC/GEORA – Sandra Marques e Silva

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Volume 117, Nº 2, Agosto 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 - Departamento Interno de Design

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.

Fator de Impacto de 2,0, um Novo Recorde Histórico do ABC Cardiol – Muito Obrigado a nossa Comunidade Científica e Cardiológica

Impact Factor of 2.0, a New Historical Record for ABC Cardiol – Many Thanks to our Cardiology and Scientific Community

Carlos Eduardo Rochitte^{1,2} 

Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Hospital das Clínicas - Instituto do Coração,¹ São Paulo, SP - Brasil
Hospital do Coração (HCOR), São Paulo² SP – Brasil

A publicação científica mais tradicional da Sociedade Brasileira de Cardiologia, com 73 anos de idade, *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* ou *ABC Cardiol*, acaba de atingir um patamar de reconhecimento internacional baseado no fator de impacto do ano 2020, que é um novo recorde na sua história.

O novo fator de impacto do *ABC Cardiol* é de 2,0, publicado pelo Journal of Citation Report (JCR, Clarivate) de 2020, o que significa que em média cada artigo publicado no *ABC Cardiol* teve 2 citações por outros artigos. Isto representa o impacto dos dados científicos publicados no *ABC Cardiol* na comunidade com produção científica ativa. Este índice vem subindo progressivamente nos últimos anos e o fator de impacto de 2 não é apenas um número isolado (Figura 1).¹⁻⁴ Também de grande importância é a posição do *ABC Cardiol* como a número 1 entre as revistas de ciência cardiovascular na América Latina pelos rankings internacionais como o Scopus (Figura 2).

Este feito só foi possível graças à credibilidade do *ABC Cardiol* construída na nossa comunidade científica cardiológica no Brasil e ao redor do mundo. De fato, este é um resultado atingido graças a todos os autores, revisores e editores que continuamente tem suportado e apoiado as publicações científicas da SBC. A todos que nos tem apoiado, gostaria de deixar um “Muito Obrigado!”

Gostaria também de agradecer imensamente à SBC, nas pessoas dos seus Presidentes recentes que tem sido forças motrizes nesta jornada, Dr. Oscar Dutra, Dr. Marcelo Queiroga e Dr. Celso Amodeo. Novamente, “Muito Obrigado!”

Ainda na SBC, nosso time de assistentes editoriais (Figura 3) são a verdadeira alma da nossa publicação e todos nós temos que mandar um grande “Muito Obrigado!”

A missão mais importante deste editorial é espalhar “Muito Obrigado!” a todos envolvidos direta ou indiretamente neste fantástico resultado que pertence a todos que são parte da nossa grande comunidade cardiológica.

Trazendo alguns dados deste novo fator de impacto, os 274 artigos publicados no *ABC Cardiol* em 2018 e 2019 receberam 548 citações em outros artigos científicos. Muitas revistas internacionais de grande prestígio citaram artigos publicados no *ABC Cardiol*, incluindo *Circulation*, *Journal of the American Heart Association*, *Journal of the American College of Cardiology*, *Atherosclerosis*, *Journal of Clinical Hypertension*, *International Journal of Molecular Sciences* e muitas outras. Os artigos citados incluem muitos artigos originais e de origem nacional e internacional, e diferentemente de anos anteriores, o fator de impacto não foi tão dependente de citações de diretrizes da SBC. Múltiplos artigos nacionais e internacionais tiveram número significativo de citações na literatura internacional.

As contribuições dos programas de pós-graduação das universidades brasileiras foram fundamentais para nosso fator de impacto, e mais uma vez quero deixar nosso “Muito Obrigado!” As instituições nacionais que mais contribuíram para o *ABC Cardiol* nos últimos 3 anos são todas de grande tradição científica na Cardiologia nacional e são demonstradas na Figura 4.

Finalmente, a evolução qualitativa do *ABC Cardiol* permitirá expandir o escopo das publicações científicas da SBC e criar a Família de Publicações Científicas da SBC.⁵⁻⁶ Recentemente, a mais nova publicação científica da SBC foi lançada, o *ABC Heart Failure and Cardiomyopathy* e, juntamente com o *International Journal of Cardiovascular Sciences* e *ABC Cardiovascular Imaging*, vão constituir a família inicial de publicações da SBC.

O futuro do *ABC Cardiol* e das publicações científicas da SBC é brilhante e excitante. As publicações científicas da SBC com a sua credibilidade e responsabilidade⁷ constituem um veículo científico de alta qualidade a serviço da Cardiologia e comunidade científica mundial, diretamente aqui do Brasil.

Palavras-chave

Fator de Impacto; Indicadores de Produção Científica; Fator de Impacto de Revistas; Cardiologia.

Correspondência: Carlos E. Rochitte •

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar 44 - Andar AB, Ressonância & Tomografia.
CEP: 05403-000, Cerqueira César, São Paulo, SP – Brasil.
E-mail: rochitte@cardiol.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210616>

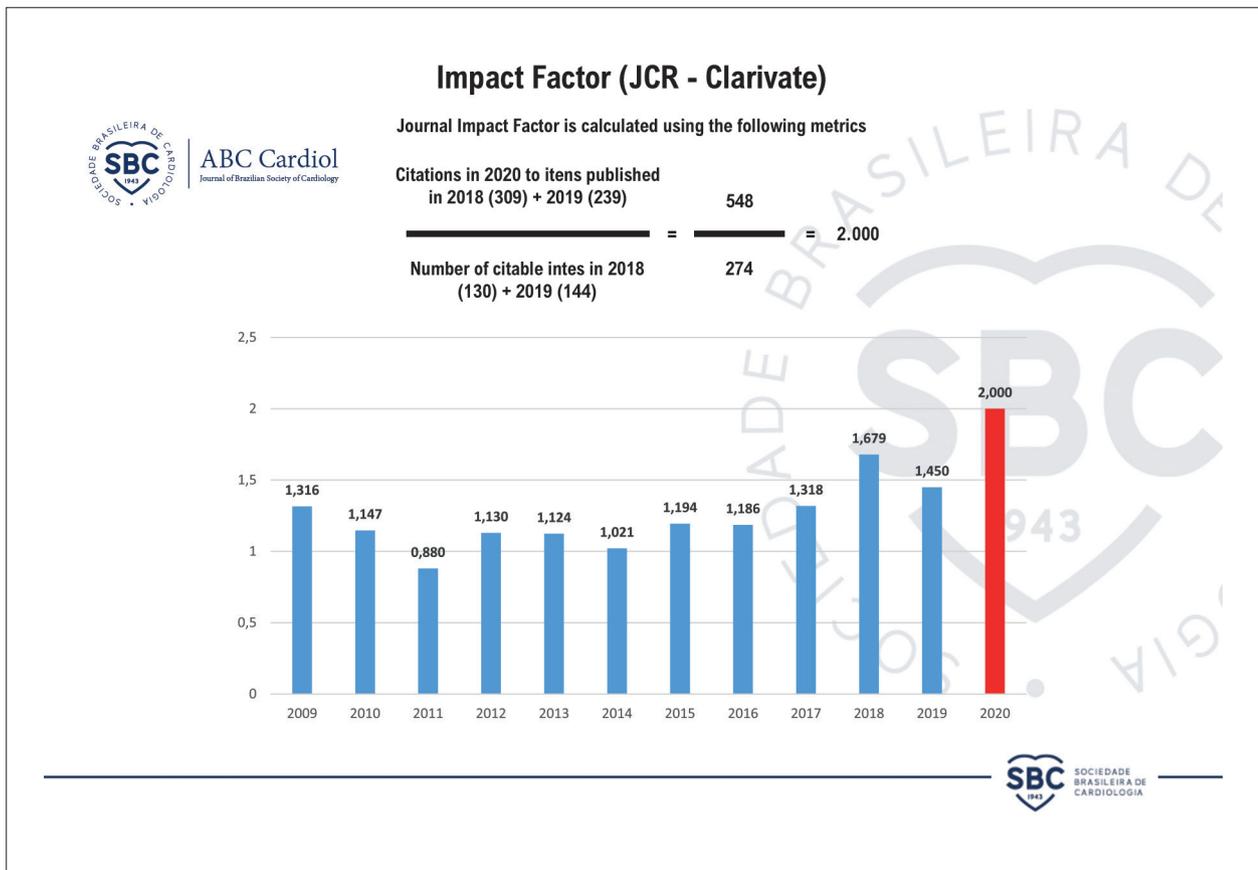


Figura 1 – Fator de Impacto (JCR – Clarivate)

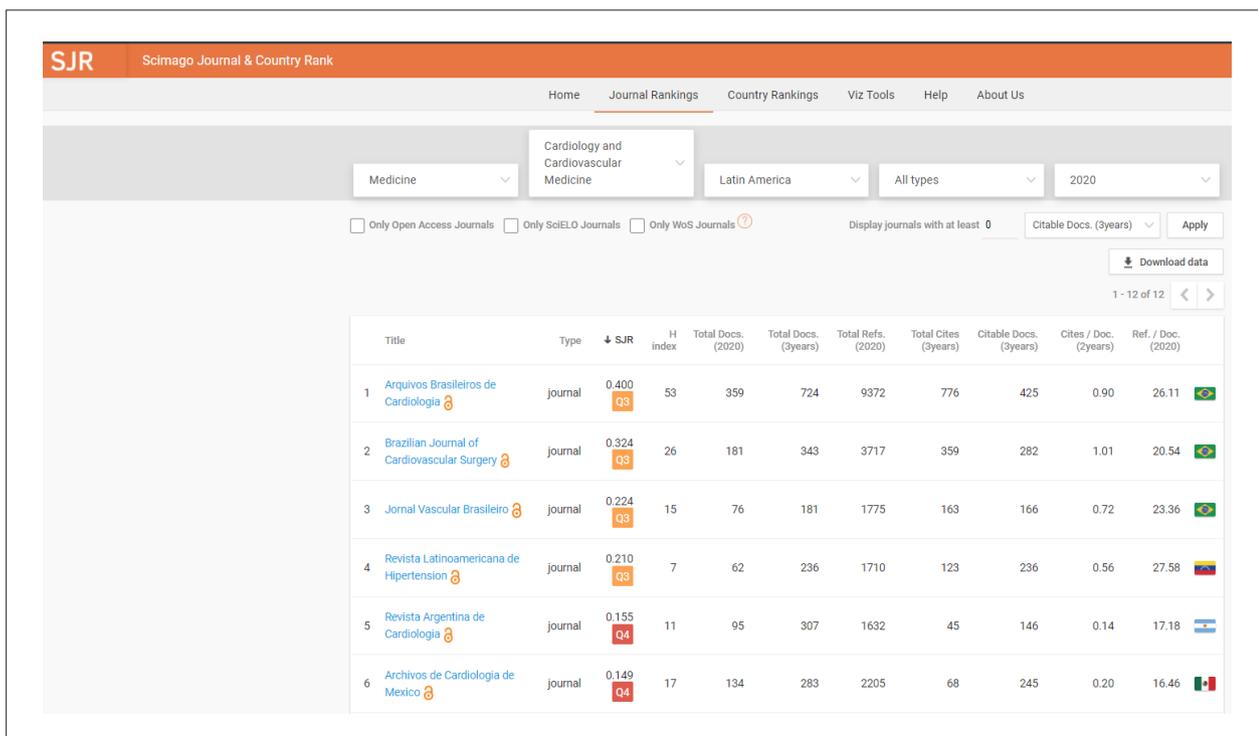


Figura 2 – Fator de Impacto (SJR – Scimago).

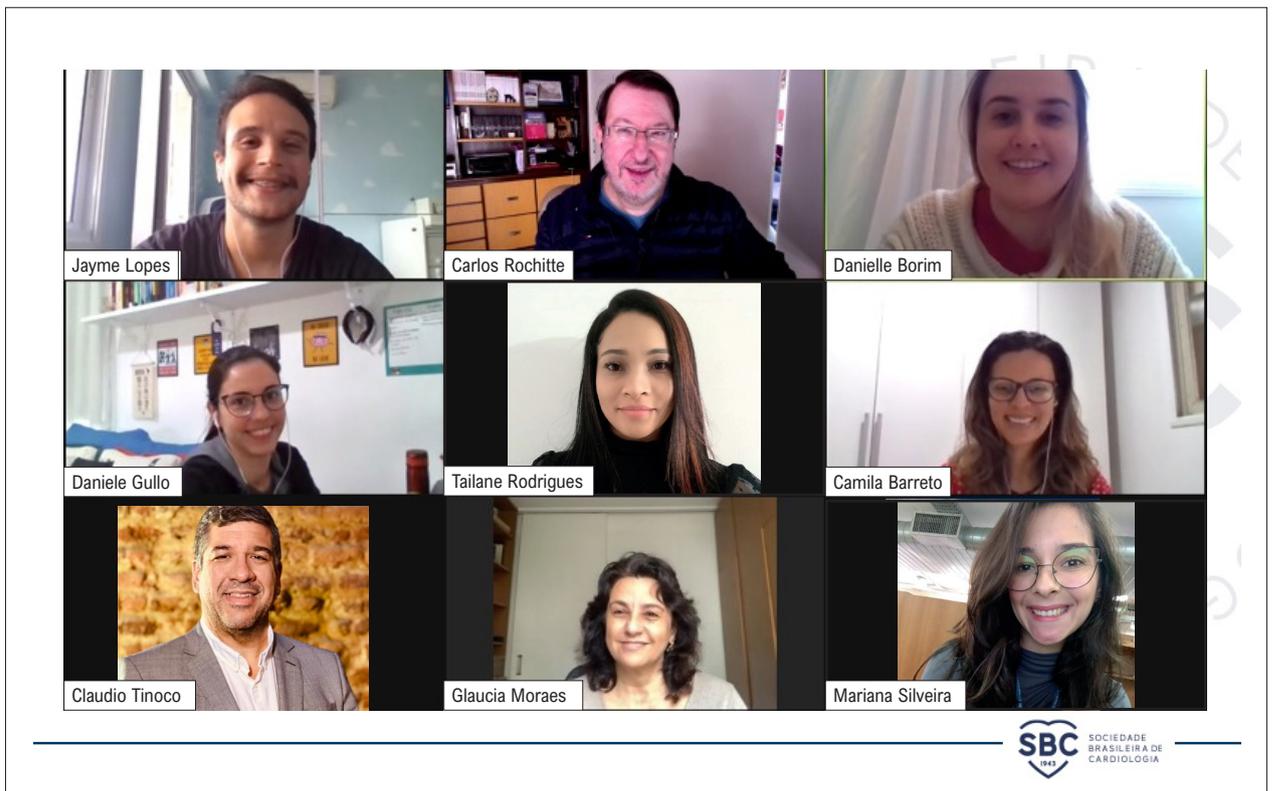


Figura 3 – Time editorial em ação.



Figura 4 – Contribuições das instituições científicas.

Referências

1. Rochitte CE. The New Impact Factor of the Arquivos Brasileiros de Cardiologia (ABC Cardiol), 1.318: An Achievement of the SBC for Our Scientific Community. *Arq Bras Cardiol*. 2018 Jul;11(1):1-3 doi:10.5935/abc.20180129.
2. Rochitte CE. Just-Released JCR Impact Factor Shows Strong and Steady Increase for ABC Cardiol - 1.679 - A New Historical Record. *Arq Bras Cardiol*. 2019 Aug 8;113(1):1-4. doi: 10.5935/abc.20190135.
3. Rochitte CE, Quadros AS, Sousa AGMR, Ladeia AMT, Brandão AA, Lorenzo A, et al. Arquivos Brasileiros de Cardiologia (ABC Cardiol) and the new classification Qualis of Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). *Arq Bras Cardiol*. 2019 Oct 10;113(3):333-4. doi:10.5935/abc.20190206.
4. Rochitte CE. ABC Cardiol - Our Home of the Cardiovascular Scientific Research. *Arq Bras Cardiol*. 2020 Dec;115(6):1044-6. doi: 10.36660/abc.20201206.
5. Rochitte CE. Interaction among Cardiovascular Scientific Journals in Brazil: A Model that should be Better Explored. *Arq Bras Cardiol*. 2020 Mar;114(3):433-4. doi: 10.36660/abc.20200159.
6. Evora PRB. The "Great Family" of Cardiovascular Scientific Journals in Brazil. *Evora PRB. Braz J Cardiovasc Surg*. 2020 Aug 1;35(4):I-II. doi: 10.21470/1678-9741-1-2020-0608.
7. Authorship: from credit to accountability. Reflections from the Editors' Network. Alfonso F, Zelveian P, Monsuez JJ, Aschermann M, Böhm M, Hernandez AB, Wang TD, Cohen A, Izetbegovic S, Doubell A, Echeverri D, Enç N, Ferreira-González I, Undas A, Fortmüller U, Gatzov P, Ghingina C, Goncalves L, Addad F, Hassanein M, Heusch G, Huber K, Hatala R, Ivanusa M, Lau CP, Marinskis G, Cas LD, Rochitte CE, Nikus K, Fleck E, Pierard L, Obradović S, Del Pilar Aguilar Passano M, Jang Y, Rødevand O, Sander M, Shlyakhto E, Erol Ç, Tousoulis D, Ural D, Piek JJ, Varga A, Flammer AJ, Mach F, Dibra A, Guliyev F, Mrochek A, Rogava M, Guzman Melgar I, Di Pasquale G, Kabdrakhmanov K, Haddour L, Fras Z, Held C, Shumakov V; Editors' Network, European Society of Cardiology (ESC) Task Force. Review. *Basic Res Cardiol*. 2019 Apr 8;114(3):23. doi: 10.1007/s00395-019-0729-y. PMID: 30963299



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

Uso de Estatinas Melhora a Proteção Cardiometabólica Promovida pelo Treinamento Físico em Ambiente Aquático: Um Ensaio Clínico Randomizado

Statin Use Improves Cardiometabolic Protection Promoted By Physical Training in an Aquatic Environment: A Randomized Clinical Trial

Rochelle Rocha Costa,¹ Alexandra Ferreira Vieira,¹ Leandro Coconcelli,¹ Alex de Oliveira Fagundes,¹ Adriana Cristine Koch Buttelli,¹ Laura Frances Pereira,¹ Ricardo Stein,^{1,2} Luiz Fernando Martins Kruehl¹

Universidade Federal do Rio Grande do Sul,¹ Porto Alegre, RS – Brasil

Hospital de Clínicas de Porto Alegre,² Porto Alegre, RS - Brasil

Resumo

Fundamento: O uso de estatinas destaca-se como a terapia mais frequentemente utilizada para o tratamento de dislipidemias e pode ser considerado a intervenção farmacológica mais eficiente para a redução da lipoproteína de baixa densidade (LDL). Por outro lado, o treinamento físico pode ser considerado uma estratégia não farmacológica eficiente e segura para promover melhorias no perfil lipídico. No entanto, não se sabe qual seria a influência das estatinas nas adaptações lipídicas decorrentes do treinamento aquático em populações com dislipidemia.

Objetivos: Analisar a influência do uso de simvastatina nas adaptações lipídicas decorrentes do treinamento aeróbico em meio aquático e de resistência em mulheres idosas com dislipidemia.

Métodos: Sessenta e nove mulheres idosas ($66,13 \pm 5,13$ anos), sedentárias e dislipidêmicas, tanto não usuárias quanto usuárias de simvastatina (20 mg e 40 mg), foram randomizadas nos 3 grupos seguintes: treinamento aeróbico em meio aquático (WA), treinamento de força em meio aquático (WR) e grupo controle (GC). A duração total das intervenções, para todos os grupos experimentais, foi de 10 semanas, com 2 sessões semanais. As análises bioquímicas foram realizadas antes do início das intervenções e repetidas após o final do ensaio. Foram utilizadas equações de estimativa generalizada para comparar esses dados, estabelecendo $\alpha = 0,05$.

Resultados: Na análise por intenção de tratar, as participantes medicadas demonstraram uma redução de magnitude maior do colesterol total (CT) ($-3,41$ a $-25,89$ mg.dl⁻¹; $p = 0,038$), LDL ($-5,58$ a $-25,18$ mg.dl⁻¹; $p = 0,007$) e da relação CT/HDL ($-0,37$ a $-0,61$; $p = 0,022$) quando comparadas às participantes não medicadas, essa redução sendo estatisticamente significativa apenas no grupo WR.

Conclusões: O uso de estatina incrementa as adaptações promovidas pelo treinamento físico aquático no CT, nos níveis de LDL e na relação CT/HDL, sendo mais pronunciado após WR.

Palavras-chave: Síndrome Metabólica/complicações; Inibidores de Hidroximetilglutaril-CoA-Redutases; Exercício; Ambiente Aquático; Atividade Física; Hipertensão; Obesidade; Diabetes Mellitus.

Abstract

Background: Statin use is highlighted as the most commonly utilized therapy for the treatment of dyslipidemias and can be considered as the most efficient pharmacological intervention for low-density lipoprotein (LDL) reduction. On the other hand, physical training can be considered an efficient and safe non-pharmacological strategy to promote improvements in lipid profile. However, the influence of statins on lipid adaptations arising from water-based training in populations with dyslipidemia is not known.

Objectives: To analyze the influence of simvastatin use on lipid adaptations arising from water-based aerobics and resistance training in elderly women with dyslipidemia.

Methods: Sixty-nine elderly (66.13 ± 5.13 years), sedentary, and dyslipidemic women, both non-users and users of simvastatin (20 mg and 40 mg), were randomized into the following 3 groups: water-based aerobic training (WA), water-based resistance training (WR), and control group (CG). Total duration of interventions, for all experimental groups consisted of 10 weeks, with 2 weekly sessions. Biochemical analyses were performed before the beginning of the interventions and repeated after the end of the trial. Generalized estimating equations were used to compare these data, setting $\alpha = 0.05$.

Correspondência: Rochelle Rocha Costa •

Universidade Federal do Rio Grande do Sul –Rua Felizardo, 750. CEP 90690-200, Porto Alegre, RS – Brasil

E-mail: rochellerochacosta@msn.com

Artigo recebido em 12/03/2020, revisado em 10/06/2020, aceito em 05/08/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200197>

Results: In intention-to-treat analysis, the medicated participants obtained a greater magnitude of decrease in total cholesterol (TC) (-3.41 to -25.89 mg.dl⁻¹; $p = 0.038$), LDL (-5.58 to -25.18 mg.dl⁻¹; $p = 0.007$) and TC/HDL ratio (-0.37 to -0.61 ; $p = 0.022$) when compared to the non-medicated participants, and this decrease was statistically significant only in the WR group.

Conclusions: Statin use enhances the adaptations promoted by water-based physical training in CT, LDL levels, and CT/HDL ratio, and it is more pronounced after WR.

Keywords: Metabolic Syndrome/complications; Hydroxymethylglutaryl-CoA-Reductases Inhibitors; Exercise; Aquatic Environment; Physical Activity; Hypertension; Obesity; Diabetes Mellitus.

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

Introdução

As dislipidemias são distúrbios do metabolismo de lipídios, resultando em alterações nas lipoproteínas e lipídeos do sangue.¹ Em mulheres idosas, os níveis reduzidos de estrogênio, que acompanham a pós-menopausa, podem favorecer o desenvolvimento da dislipidemia e contribuir para o aumento do risco cardiovascular.²

A terapia com estatinas é o tratamento mais comumente usado e é considerada a intervenção farmacológica mais eficiente para a redução da lipoproteína de baixa densidade (LDL).^{3,4} No entanto, vários eventos adversos estão associados ao seu uso, incluindo miopatia, que surge como um efeito colateral preocupante.⁵ Porém, o treinamento físico é considerado uma estratégia não farmacológica eficiente e segura para o tratamento das dislipidemias.³ Vários estudos demonstram adaptações favoráveis em lipídios e lipoproteínas em resposta ao treinamento aeróbico⁶⁻⁹ e de resistência.¹⁰⁻¹² Contudo, evidências sugerem que as estatinas possam atenuar as melhorias decorrentes do treinamento de exercício em alguns componentes da aptidão física, como o condicionamento cardiorrespiratório¹³ e a força muscular,¹⁴ embora estes resultados sejam conflitantes.⁴

Está bem documentado que o tratamento isolado com estatinas ou o treinamento físico pode promover melhora do perfil lipídico,³ mas existem poucos estudos avaliando os seus efeitos associados. Coen et al.¹⁵ demonstraram que 10 semanas de treinamento combinado (aeróbico e de resistência) combinado com o uso diário de rosuvastatina não alterou os lipídios, em comparação com o uso de estatina sozinho. É importante ressaltar que o estudo não incluiu um grupo com apenas treinamento físico; portanto, seus efeitos isolados não foram investigados.

Em contraste, Wittke¹⁶ comparou os efeitos do treinamento aeróbico com ou sem o uso de fluvastatina nos parâmetros lipídicos de homens com dislipidemia. Ambas as estratégias melhoraram os desfechos lipídicos, mas o treinamento aeróbico combinado com o uso da estatina foi mais eficiente na redução das concentrações de colesterol total (CT) e LDL.

Os exercícios aquáticos realizados na posição ortostática estão entre as modalidades de exercícios mais prescritas para idosos.^{17,18} Adaptações fisiológicas específicas que surgem da imersão levam a um menor impacto articular;¹⁹ menor pressão arterial;²⁰ maior volume sistólico, débito cardíaco e consumo de oxigênio;²⁰ supressão do sistema renina-angiotensina;^{21,22} maior liberação de peptídeo natriurético; e aumento da capacidade oxidativa.^{23,24} Essas adaptações resultam em benefícios importantes para pacientes idosos e para pacientes com dislipidemias.

É, portanto, relevante conhecer os efeitos do treinamento aeróbico e de resistência em pacientes idosos com dislipidemia. Até onde sabemos, não existem estudos que investiguem a influência da sinvastatina nas adaptações lipídicas promovidas pelo treinamento físico aquático nesta população. Assim, este estudo teve como objetivo analisar a influência do uso de sinvastatina nas adaptações lipídicas decorrentes do treinamento aeróbico em meio aquático e de resistência em mulheres idosas com dislipidemia. A nossa hipótese foi que as participantes que receberam estatinas apresentariam maior magnitude de melhora nas concentrações de CT, triglicerídeos (TG) e LDL do que aquelas que não receberam estatinas.

Métodos

Amostra

A amostra foi composta por 69 mulheres idosas (66,13 ± 5,13 anos), sedentárias (sem atividades físicas regulares há pelo menos 3 meses), dislipidêmicas (CT > 200 mg.dl⁻¹, LDL ≥ 130 mg.dl⁻¹, TG ≥ 150 mg.dl⁻¹ ou lipoproteína de alta densidade [HDL] < 40 mg.dl⁻¹, isolados ou combinados)³ e não tabagistas. Para avaliar a influência do uso de estatinas nas adaptações lipídicas ao treinamento físico, mulheres que não estavam recebendo medicamentos para tratamento de dislipidemias e mulheres que estavam recebendo sinvastatina nas doses de 20 mg e 40 mg foram aceitas para compor o grupo não medicado (NMED) e o grupo medicado (MED), respectivamente. As participantes foram recrutadas em dezembro de 2015 e distribuídas aleatoriamente nos 3 grupos da maneira seguinte: treinamento aeróbico em meio aquático (WA; n = 23; 10 MED e 13 NMED), treinamento de força em meio aquático (WR; n = 23; 9 MED e 14 NMED) e controle (CG; n = 23; 9 MED e 14 NMED). Todas as participantes foram instruídas a não mudar seus hábitos alimentares e a não incluir exercícios adicionais além do prescrito nas intervenções aquáticas.

As participantes foram alocadas nos 3 grupos de estudo por randomização estratificada usando uma lista aleatória gerada por computador. O valor do CT da linha de base foi usado como fator para o processo de randomização. A ocultação da alocação foi realizada por envelopes sequenciais, numerados, opacos e lacrados. Esse procedimento foi realizado por um pesquisador cego, a fim de manter o sigilo da alocação. O processo de randomização e alocação foi realizado após a conclusão das avaliações iniciais.

Este estudo foi realizado de acordo com a Declaração de Helsinque e recebeu aprovação do Comitê de Ética do

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (protocolo 140547). Todas as participantes leram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido antes de iniciar a sua participação no estudo. Todas as avaliações e treinamentos foram realizados de dezembro de 2015 a abril de 2016, na Escola de Educação Física, Fisioterapia e Dança da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Este ensaio foi registrado na Clinical Trials (protocolo NCT02900612).

Desenho do Estudo

O presente estudo foi desenhado como um ensaio clínico controlado randomizado de 3 braços em paralelo, com proporção de alocação de 1:1:1. Não foram realizadas mudanças nos métodos após o início do ensaio. Análises bioquímicas foram usadas para medir CT, LDL (desfechos primários), TG, níveis de HDL e a relação CT/HDL (desfechos secundários). Para identificar os hábitos alimentares das participantes, foi adotado um registro alimentar de 3 dias. Essas medidas foram realizadas antes do início das intervenções e repetidas 72 horas após o término do período de 10 semanas. Previamente ao início dos protocolos experimentais, foram realizadas medidas antropométricas para caracterizar a amostra.

Registro Alimentar

Para garantir que as participantes não alterassem seus hábitos alimentares, foi realizado um registro alimentar de 3 dias diferentes para monitorar os hábitos alimentares. Esse instrumento foi preenchido pelas próprias participantes, e os dados foram calculados por meio do software de nutrição Diet Win Professional (Brubins CAS, Brasil). Os teores de carboidratos (CHO), proteínas (PTN) e lipídios (LIP) foram expressos como porcentagem do valor energético total (VET) diário.

Avaliações Bioquímicas

Após jejum de 12 horas, 4 ml de sangue foram coletados da veia antecubital. As amostras foram centrifugadas a 1.500 rpm durante 20 minutos e o plasma extraído foi armazenado a -80°C (ultra freezer NUAIRE, Plymouth, EUA). Um pesquisador cego às condições experimentais realizou a análise do perfil lipídico. Foram analisados CT, TG e HDL pelo método enzimático usando kits da Siemens (Caernarfon, EUA) e analisador químico automático Siemens Advia 1800 (Erlangen, Alemanha). Com base nesses valores, foram estimados os níveis de LDL de acordo com Friedewald et al.²⁵ e foi calculada a relação CT/HDL.

Teste Incremental Aquático

Foi realizado o teste incremental para determinar a frequência cardíaca correspondente ao limiar anaeróbico (FC_{LA}), que foi utilizada como indicador da intensidade do treinamento aeróbico, adotando-se o exercício de corrida estacionária. O teste foi realizado antes das sessões de treinamento e repetido na quinta semana de treinamento para a readequação desse parâmetro. O teste incremental já foi descrito em detalhe no estudo de Alberton et al.¹⁹ A determinação do FC_{LA} foi realizada por 3 fisiologistas do exercício independentes, cegos e experientes. As discordâncias foram resolvidas por consenso.

Intervenções aquáticas

Antes do início dos treinamentos, os indivíduos que participaram dos grupos WA e WR realizaram 2 sessões de familiarização com os exercícios aquáticos utilizados no programa de treinamento, a fim de garantir a execução adequada dos movimentos. A duração total das intervenções para todos os grupos experimentais foi de 10 semanas, com 2 sessões semanais, resultando em um total de 20 sessões.

O treinamento dos grupos WA e WR foi alterado após 5 semanas com a finalidade de aumentar a intensidade. As sessões de treinamento desses grupos tiveram a mesma estrutura geral, com duração total de 45 minutos, cada uma dividida da forma seguinte: aquecimento (8 minutos), parte principal (aproximadamente 30 minutos) e desaquecimento (7 minutos).

Foi adotado o treinamento intervalado para o grupo WA, com intensidades variando de 90% a 100% da FC_{LA} para o que denominamos o “período de estímulo” e 80% a 90% da FC_{LA} para a recuperação. Foram realizados 6 blocos de 5 minutos, sendo 4 minutos destinados ao estímulo de treinamento e o outro 1 minuto para a recuperação. Durante as primeiras 5 semanas, adotamos 4 minutos em uma intensidade correspondente à FC variando entre 90% e 95% da FC_{LA} , intercalados por 1 minuto entre 80% e 85% da FC_{LA} . Durante as últimas 5 semanas os sujeitos treinaram por 4 minutos entre 95% e 100% do FC_{LA} e por 1 minuto entre 85% e 90% do FC_{LA} durante a recuperação. O controle da intensidade do treinamento do grupo WA foi realizado por meio de monitores de FC (POLAR, FT1, Finlândia).

Durante todo o período de treinamento, o grupo WR realizou os exercícios adotando a velocidade máxima de execução dos movimentos. Também mantiveram um tempo fixo de 1 minuto e 20 segundos para cada exercício. Os intervalos entre as séries foram ativos e realizados em uma intensidade autosselecionada muito leve. Durante as primeiras 5 semanas, foram realizadas 4 séries de 20 segundos, com intervalos de recuperação de 2 minutos e 45 segundos entre as séries. Durante as 5 semanas seguintes, 8 séries de 10 segundos foram realizadas com intervalos de 1 minuto e 40 segundos entre as séries. Os exercícios realizados pelos participantes dos grupos WA e WR já foram descritos detalhadamente por Costa et al.²⁶

As participantes do GC realizaram um programa não periodizado de exercícios de relaxamento em imersão, a fim de manter a mesma quantidade de imersão semanal das participantes dos grupos WA e WR, com o objetivo de parear os efeitos fisiológicos da imersão nos desfechos lipídicos dos três grupos experimentais.

Análise Estatística

O tamanho da amostra foi determinado usando o software GPower (versão 3.1, Universität Düsseldorf, Alemanha) para um poder de cerca 0,80 (nível de significância de 0,05 e coeficiente de correlação de 0,8), com base nos dados da pesquisa de Volaklis, Spassis e Tokmakidis⁷ e Takeshima et al.¹⁷ Este cálculo mostrou que seriam necessárias 19 mulheres para cada grupo.

Foram adotados os testes de Shapiro-Wilk e de Levene para análise da normalidade e da homogeneidade dos dados,

respectivamente. Foram realizados a análise de variância unilateral (para variáveis escalares) e o teste do qui-quadrado (para variáveis categóricas) para comparar os dados dos três grupos (WA, WR e GC) na linha de base (caracterização da amostra). Estes dados foram apresentados como médias e intervalos de confiança de 95%.

Foram usadas equações de estimativa generalizada (GEE) e testes post hoc de Bonferroni para comparar os dados de todas as variáveis dependentes (desfechos primários e secundários) e dos registros alimentares. Assim, os fatores adotados nesta análise foram “grupo” (WA, WR e GC) e “status de medicação” (medicado e não medicado). Estes dados foram apresentados como diferença média (valores pós-intervenção menos pré-intervenção) e intervalos de confiança de 95%, na análise por intenção de tratar. Além disso, foi calculado o tamanho do efeito (d de Cohen) a partir dos valores das diferenças médias entre WA e WR versus GC e classificado como pequeno (entre 0,2 e 0,5), moderado (entre 0,5 e 0,8) ou grande (0,8 ou mais).²⁷ Esses resultados foram apresentados em médias e intervalos de confiança de 95%. Para todas as análises, o nível de significância foi estabelecido em $\alpha = 0,05$ e foi utilizado o software estatístico SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Mac, versão 22.0, IBM, EUA).

Resultados

Embora o experimento tenha começado com 69 mulheres aleatoriamente designadas para WA (n = 23), WR (n = 23) e GC (n = 23), 7 participantes retiraram-se do estudo durante o período de intervenção (3 do WA e 4 do GC), representando uma perda de 10%. Assim, 62 participantes concluíram as intervenções do estudo e completaram todas as avaliações (Figura 1). As participantes que completaram a intervenção tiveram frequência de atendimento acima de 95%, demonstrando adesão ao treinamento. As características de linha de base da amostra são apresentadas na Tabela 1.

Considerando o registro alimentar, não houve efeitos significativos de grupo (VET p = 0,938; CHO p = 0,872; PTN p = 0,911; LIP p = 0,899) ou tempo (VET p = 0,708; CHO p = 0,790; PTN p = 0,799; LIP p = 0,819) e nenhuma interação significativa entre esses fatores (VET p = 0,803; CHO p = 0,801; PTN p = 0,873; LIP p = 0,858).

Foram encontrados efeitos significativos para o fator de grupo para todos os desfechos analisados no presente estudo (CT: p < 0,001; TG: p < 0,001; LDL: p < 0,001; HDL: p < 0,001; relação CT/HDL: p < 0,001), indicando que WA, WR e GC apresentaram alterações distintas decorrentes

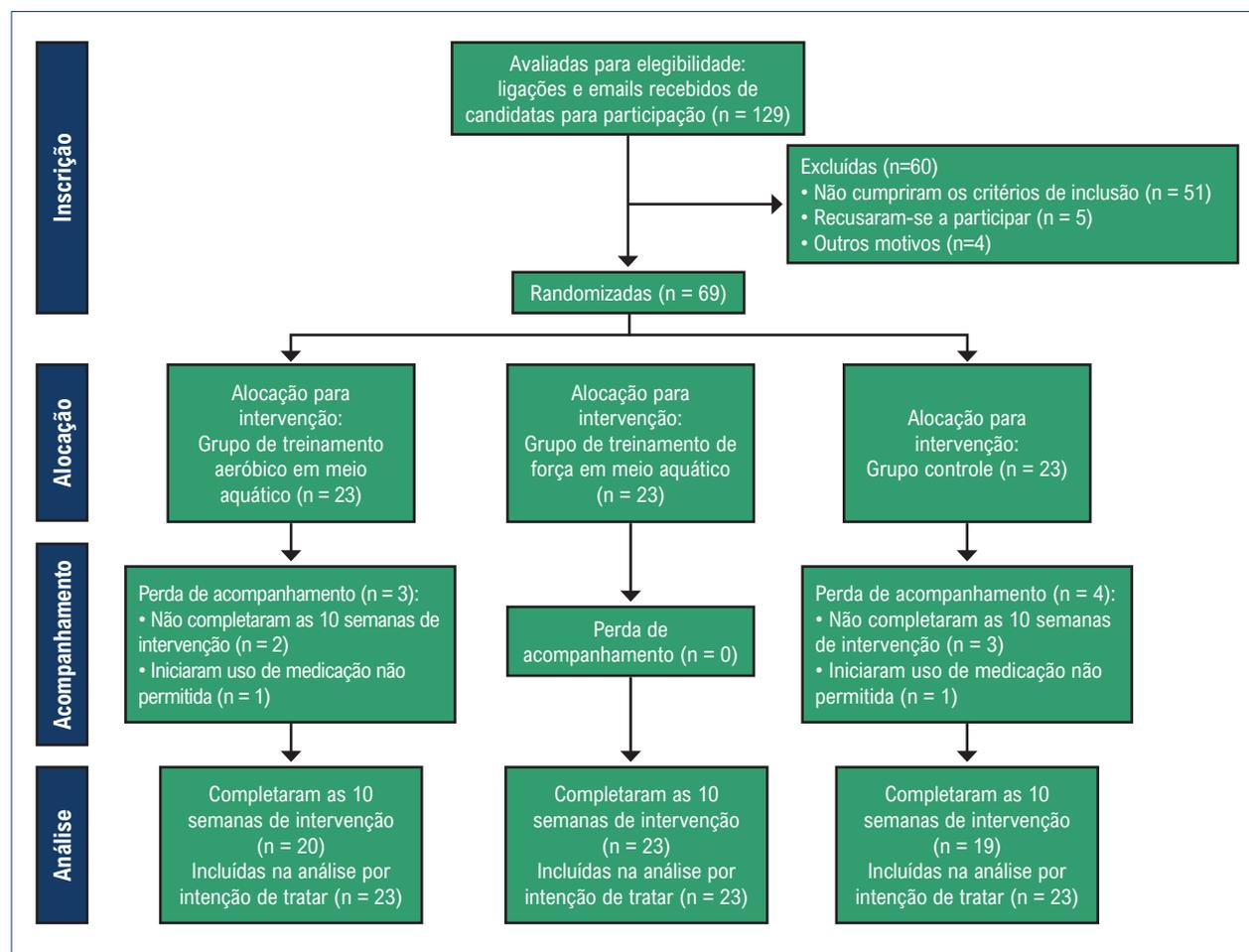


Figura 1 – Diagrama de fluxo mostrando o processo de inscrição das participantes, alocação, acompanhamento e análise.

Tabela 1 – Características de linha de base dos grupos de treinamento aeróbico em meio aquático (WA), treinamento de força em meio aquático (WR) e de controle (GC)

	WA (n=23) Média ± DP (IC 95%)	WR (n=23) Média ± DP (IC 95%)	GC (n=23) Média ± DP (IC 95%)	valor p
Idade (anos)	66,80 ± 5,51 (64,55 a 69,05)	66,78 ± 5,80 (64,41 a 69,15)	64,63 ± 5,87 (62,23 a 67,03)	0,316
Peso corporal (kg)	71,18 ± 11,40 (66,52 a 75,84)	71,51 ± 15,72 (65,09 a 77,94)	76,91 ± 17,79 (69,64 a 84,18)	0,168
Altura (m)	1,57 ± 0,06 (1,55 a 1,60)	1,55 ± 0,06 (1,52 a 1,57)	1,58 ± 0,07 (1,55 a 1,61)	0,825
IMC (kg.m ⁻²)	28,83 ± 4,20 (27,12 a 30,55)	29,88 ± 6,04 (27,41 a 32,35)	30,91 ± 6,95 (28,07 a 33,75)	0,207
Uso de estatina (n%)	10/43	9/39	9/39	0,639
Uso de estatina 20 mg (n%)	5/22	4/17	4/17	0,961
Uso de estatina 40 mg (n%)	5/22	5/22	5/22	0,961

IC: intervalo de confiança; IMC: índice de massa corporal. Foram obtidos os valores de p a partir de análise de variância unilateral (variáveis escalares) e do teste qui-quadrado (variáveis categóricas).

dos treinamentos para cada desfecho. O teste de Bonferroni evidenciou comportamento estatisticamente diferente entre os grupos GC e WA e WR, sem diferença entre os grupos com treinamento físico (WA e WR). Para os desfechos de CT, TG, LDL, HDL e relação CT/HDL, o GC apresentou diferenças médias com comportamento oposto ao observado nos outros dois grupos; ou seja, quando os grupos WA e WR mostraram reduções nos resultados, o GC apresentou um aumento (TC, TG, LDL e relação CT/HDL), e quando os grupos WA e WR mostraram aumentos nos resultados, o GC apresentou uma diminuição (HDL) (Figura 2).

Por outro lado, efeitos significativos para o fator de medicação foram encontrados apenas para os desfechos de CT ($p = 0,038$), LDL ($p = 0,007$) e relação CT/HDL ($p = 0,022$). O teste de Bonferroni demonstrou que apenas as participantes do grupo WR apresentaram melhorias de magnitudes diferentes, dependendo do seu status de medicação. As participantes medicadas obtiveram diminuição de maior magnitude em CT, LDL e relação CT/HDL, quando comparadas às não medicadas. Não foram observadas interações significativas entre o grupo e o status de medicação para CT ($p = 0,100$), TG ($p = 0,153$), LDL ($p = 0,171$), HDL ($p = 0,083$) e relação CT/HDL ($p = 0,815$) (Figura 2).

A análise do tamanho do efeito, a comparação das participantes de WA e GC, mostrou uma grande magnitude de efeito para todos os desfechos. Da mesma forma, uma grande magnitude de efeito foi observada na comparação das participantes de WR e GC, independentemente do status de medicação (Tabela 2).

Discussão

O achado principal do presente estudo refere-se à influência positiva do uso de estatinas nas adaptações decorrentes da WR, maximizando seus efeitos benéficos nos níveis de CT, LDL e relação CT/HDL. Portanto, foi parcialmente confirmada a hipótese de que as participantes medicadas apresentariam melhorias de magnitudes maiores nos desfechos de CT e LDL, independentemente do modelo de treinamento.

Os efeitos aditivos sobre os benefícios do treinamento físico no CT, na LDL e na relação CT/HDL induzidos pelas

estatinas podem ser explicados pelo seu mecanismo de ação. Estes medicamentos são compostos por inibidores da hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG CoA) redutase. Esta inibição resulta em redução do colesterol intracelular e, portanto, maior estímulo ao aumento da síntese e da expressão dos receptores de LDL, resultando em aumento da captura do colesterol circulante.²⁸

Os efeitos do treinamento físico associado ao uso de estatinas no perfil lipídico foram investigados previamente em populações com dislipidemia. Coen et al.¹⁵ avaliaram a adição de um programa de treinamento físico combinado ao uso diário de rosuvastatina (10 mg), durante 10 semanas, em indivíduos sedentários de ambos os sexos. O estudo mostrou uma tendência decrescente nos níveis de CT e LDL e um aumento nos níveis de HDL naqueles incluídos no grupo com exercícios mais rosuvastatina. Porém, não é possível comparar os resultados de Coen et al.¹⁵ com os encontrados no presente estudo, uma vez que não avaliaram um grupo que realizava apenas exercícios. No entanto, Wittke¹⁶ demonstrou que um programa de exercícios aeróbicos de intensidade moderada, 2 vezes por semana durante 3 meses, foi capaz de promover adaptações positivas nos desfechos do perfil lipídico, principalmente TG ($-68,00 \text{ mg.dl}^{-1}$) e HDL ($+7,70 \text{ mg.dl}^{-1}$). Quando esse modelo de treinamento físico foi associado ao uso prévio de fluvastatina (20 mg/dia), efeitos semelhantes foram encontrados no grupo que realizava apenas treinamento físico e no grupo que já usava o medicamento antes do início do protocolo. Por outro lado, foram encontradas alterações com magnitudes pronunciadas em todos os desfechos do perfil lipídico no grupo que iniciou o tratamento farmacológico simultaneamente ao treinamento aeróbico. No entanto, houve diferenças significativas apenas no CT e no LDL em relação ao grupo que realizou o treinamento isolado. Esses resultados corroboram os achados do presente estudo, onde as participantes medicadas iniciaram os protocolos de treinamento já recebendo tratamento com sinvastatina e as que realizaram treinamento aeróbico em meio aquático não apresentaram alterações com magnitudes significativas nas variáveis estudadas, quando comparadas às participantes do grupo que não fazia uso da medicação.

É importante mencionar que nossos achados também demonstram que ambos os modelos de treinamento

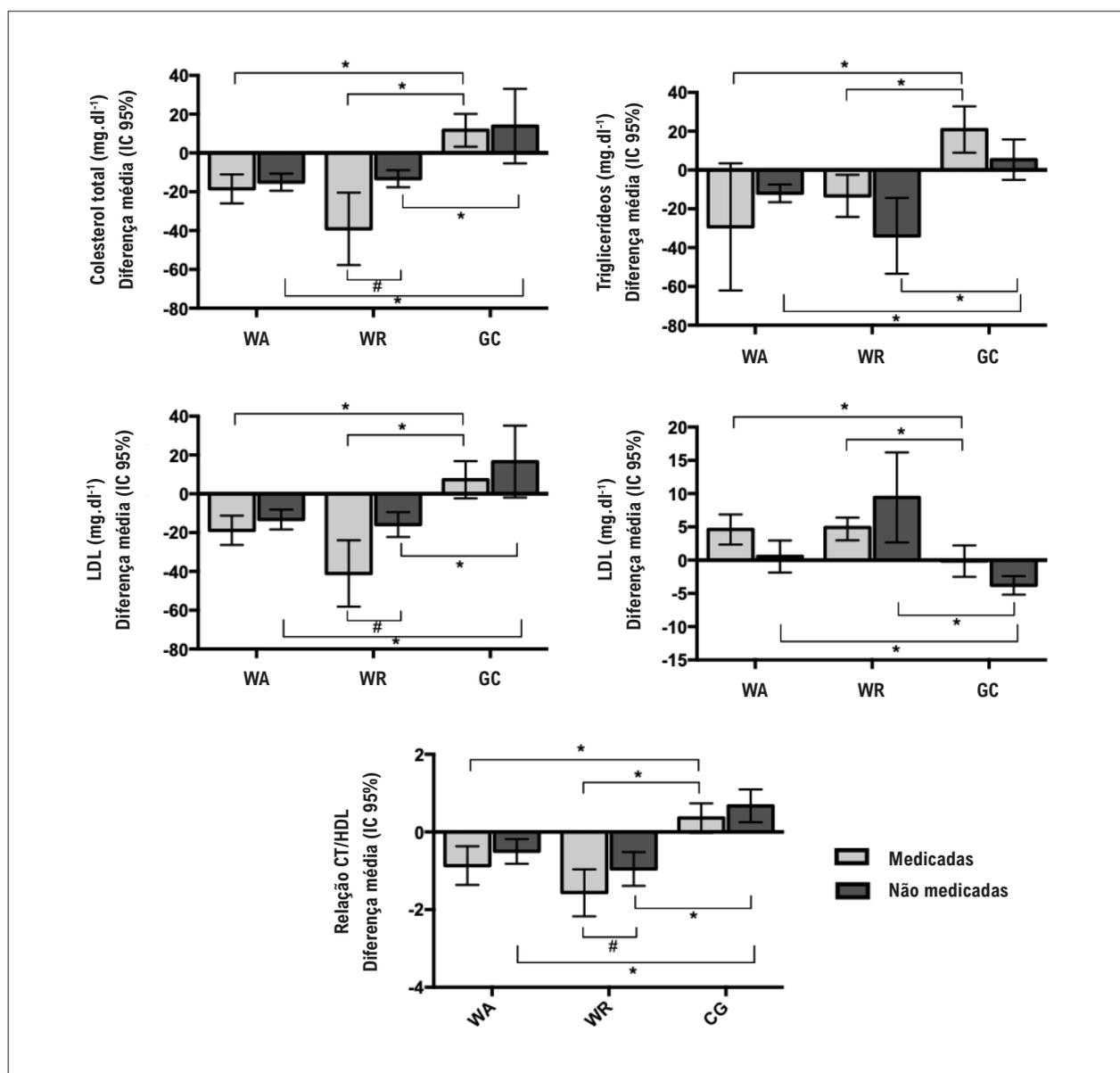


Figura 2 - Diferença média (alteração da linha de base) e intervalo de confiança de 95% das concentrações sanguíneas do colesterol total (CT) (A), triglicerídeos (TG) (B), lipoproteína de baixa densidade (LDL) (C), lipoproteína de alta densidade (HDL) (D) e relação CT/HDL (E) de participantes dos grupos de treinamento aeróbico em meio aquático (WA), treinamento de força em meio aquático (WR) e grupo controle (GC), medicadas e não medicadas com estatina. * Indica diferença estatisticamente significativa do grupo WR com o mesmo status de medicação. ** Indica diferença estatisticamente significativa dos outros dois grupos com o mesmo status de medicação. # Indica diferença estatisticamente significativa entre o status da medicação dentro do mesmo grupo. As diferenças estatísticas foram obtidas a partir de equações de estimativa generalizadas e testes post hoc de Bonferroni.

aquático (WA e WR) promovem melhorias no perfil lipídico de mulheres idosas com dislipidemia, confirmando a nossa hipótese inicial. As melhorias ocorreram de forma semelhante entre as participantes que realizaram o treinamento aeróbico e as que realizaram o treinamento de resistência, demonstrando, assim, a eficácia da prescrição e a periodização dos protocolos propostos.

Os resultados do perfil lipídico dos treinamentos propostos corroboram a literatura que demonstra que os exercícios aquáticos aeróbicos e de resistências são eficientes em promover

melhorias nesses parâmetros.^{7,10,17,29-35} Estudos sugerem que os principais mecanismos explicativos para estes achados estão relacionados à otimização de lipoproteína lipase, proteína de transferência de colesterol éster, lecitina-colesterol aciltransferase, lipase hepática e fosfolipase A2 com treinamento.³⁶⁻³⁷

Mais especificamente em relação ao meio aquático, a literatura aponta que a simples imersão em posição ortostática promove (ou provoca) a supressão do sistema renina-angiotensina,^{21,22} o que leva ao aumento do volume sanguíneo e consequente aumento da distensibilidade das câmaras cardíacas.³⁸ Isto é um

Tabela 2 – Tamanho de efeito do treinamento aeróbico em meio aquático (WA) versus grupo controle (GC) e treinamento de força em meio aquático (WR) versus grupo controle, em participantes medicadas e não medicadas

Desfecho	Participantes medicadas		Participantes não medicadas	
	WA versus GC Tamanho de efeito (IC 95%)	WR versus GC Tamanho de efeito (IC 95%)	WA versus GC Tamanho de efeito (IC 95%)	WR versus GC Tamanho de efeito (IC 95%)
TC	1,52 (0,87 a 2,18)	1,41 (0,77 a 2,06)	0,83 (0,23 a 1,44)	0,78 (0,18 a 1,38)
TG	0,82 (0,22 a 1,42)	1,20 (0,57 a 1,83)	0,87 (0,27 a 1,47)	1,01 (0,39 a 1,62)
HDL	0,87 (0,27 a 1,47)	0,94 (0,33 a 1,55)	0,89 (0,28 a 1,49)	1,09 (0,47 a 1,71)
LDL	1,22 (0,59 a 1,84)	1,40 (0,76 a 2,04)	0,88 (0,28 a 1,49)	0,94 (0,33 a 1,55)
TC/HDL	1,12 (0,50 a 1,74)	1,53 (0,87 a 2,18)	1,25 (0,62 a 1,88)	1,52 (0,86 a 2,17)

CT: colesterol total; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; TG: triglicerídeos

estímulo para a redução dos níveis circulantes de hormônios vasoconstritores, tais como norepinefrina e vasopressina, além da diminuição da atividade da renina plasmática.³⁹ Com isso, é sinalizada a necessidade de aumento da secreção e liberação do peptídeo natriurético atrial (ANP), que, de fato, apresenta altas concentrações tanto nas situações de imersão em repouso quanto na realização de exercícios em ambientes aquáticos.^{35,40,41} Engeli et al.²⁴ afirmam que a ativação da sinalização do ANP contribui para o aumento da capacidade de oxidação de lipídios, influenciando a escolha de substratos para produção de energia durante o exercício. Segundo Moro e Smith,²³ o ANP é um poderoso regulador do metabolismo lipídico, principalmente na realização de exercícios em imersão. A sua ativação está envolvida em uma cascata de reações enzimáticas da lipase sensível ao hormônio e da lipoproteína lipase, que atuam diretamente na modulação das concentrações de lipídios no sangue. Postula-se que isto possa representar uma via explicativa para os achados benéficos em relação aos protocolos de exercícios aquáticos no perfil lipídico de pacientes com dislipidemia. Porém, embora seu efeito tenha sido relatado na literatura, parece que a imersão isolada (em repouso, sem efeito adicional do exercício) não foi eficiente para promover melhora nos lipídios dos participantes do GC do presente estudo.

O presente estudo tem algumas limitações. Primeiramente, a amostra foi composta exclusivamente por mulheres idosas; portanto, os resultados não podem ser extrapolados para homens ou mulheres mais jovens. Em segundo lugar, não se sabia por quanto tempo a sinvastatina foi usada por toda a amostra antes do início do experimento e não foram testadas outras doses de sinvastatina (10 ou 80 mg). Uma vez que a dosagem do medicamento experimental foi intermediária e sua eficácia demonstrou ser menor em comparação com as estatinas “mais novas”, o efeito de 80 mg de sinvastatina ou a prescrição de outra estatina (atorvastatina, rosuvastatina ou pitavastatina) poderia fornecer um efeito mais positivo sobre o perfil lipídico da amostra.⁴² Finalmente, por motivos financeiros, não foram testadas as concentrações de ANP e a atividade das enzimas de metabolismo lipídico. Estas análises podem fornecer uma visão abrangente dos mecanismos reais pelos quais o perfil lipídico é alterado como resultado dos diferentes modelos de treinamento aquático. Contudo, nosso objetivo não foi o de desenvolver um estudo mecanístico, mas sim o de avaliar a influência da sinvastatina nas adaptações lipídicas decorrentes do treinamento aquático em uma amostra específica com dislipidemia.

Conclusões

Mulheres idosas dislipidêmicas não medicadas ou intolerantes à sinvastatina podem adotar o treinamento físico aquático como uma ferramenta de tratamento para melhorar o perfil lipídico. Por outro lado, pacientes idosas do sexo feminino com dislipidemia que estão em uso de sinvastatina, mas persistem com níveis não controlados de CT e LDL, também podem se beneficiar dos efeitos do treinamento aeróbico em meio aquático e de resistência, aumentando o efeito hipolipemiante do medicamento.

Agradecimentos

Esta pesquisa foi apoiada pelo Fundo Incentivo à Pesquisa e Eventos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Não foram relatados potenciais conflitos de interesse relevantes para este artigo.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Costa RR, Stein R, Krueel LFM; Obtenção de dados: Vieira AF, Coconcelli L, Fagundes AO, Pereira LF; Análise e interpretação dos dados: Costa RR, Vieira AF, Coconcelli L, Stein R, Fagundes AO, Buttelli ACK, Krueel LFM; Análise estatística: Costa RR, Krueel LFM; Obtenção de financiamento: Stein R, Krueel LFM; Redação do manuscrito: Costa RR, Vieira AF, Coconcelli L, Buttelli ACK, Pereira LF, Stein R, Krueel LFM; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Costa RR, Vieira AF, Fagundes AO, Stein R, Krueel LFM.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado pela FIPE/HCPA.

Vinculação acadêmica

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

Referências

1. Gau GT, Wright RS. Pathophysiology, diagnosis and management of dyslipidemia. *Curr Probl Cardiol.* 2006;31(7):445-86. doi:10.1016/j.cpcardiol.2006.03.001.
2. Casanova G, Ramos RB, Ziegelmann P, Spritzer PM. Effects of low-dose versus placebo or conventional-dose postmenopausal hormone therapy on variables related to cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(3):1028-37. doi:10.1210/jc.2014-3301.
3. National Cholesterol Education Program (NCEP). Third report of the expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute; 2002.
4. Murlasits Z, Radák, Z. The effects of statin medications on aerobic exercise capacity and training adaptations. *Sports Med.* 2014;44(11):1519-30. doi:10.1007/s40279-014-0224-4.
5. Ahmad Z. Statin intolerance. *Am J Cardiol.* 2014;113:1765-71. doi:org/10.1016/j.amjcard.2014.02.033.
6. Durstine JL, Grandjean PW, Davis PG, Ferguson MA, Alderson NL, DuBose KD. Blood lipid and lipoprotein adaptations to exercise: a quantitative analysis. *Sports Med.* 2001;31(15):1033-62.
7. Volaklis KA, Spassis AT, Tokmakidis SP. Land versus water exercise in patients with coronary artery disease: Effects on body composition, blood lipids, and physical fitness. *Am Heart J.* 2007;154(3):560.e1-6. doi:10.1016/j.ahj.2007.06.029.
8. Halverstadt A, Phares DA, Wilund KR, Goldberg AP, Hagberg JM. Endurance exercise training raises high-density lipoprotein cholesterol and lowers small low-density lipoprotein and very low-density lipoprotein independent of body fat phenotypes in older men and women. *Metabolism.* 2007;56(4):444-50. doi:10.1016/j.metabol.2006.10.019.
9. Coghill N, Cooper AR. The Effect of a home-based walking program on risk factors for coronary heart disease in hypercholesterolaemic men. A randomized controlled trial. *Prev Med.* 2008;46(6):545-551. doi:10.1016/j.ypmed.2008.01.002.
10. Colado JC, Triplett NT, Tella V, Saucedo P, Abellán J. Effects of aquatic resistance training on health and fitness in postmenopausal women. *Eur J Appl Physiol.* 2009;106(1):113-122. doi:10.1007/s00421-009-0996-7.
11. Kelley GA, Kelley KS. Impact of progressive resistance training on lipids and lipoproteins in adults: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Prev Med.* 2009;48(1):9-19. doi:10.1016/j.ypmed.2008.10.010.
12. Costa RR, Alberton CL, Tagliari M, Kruei LFM. Effects of resistance training on the lipid profile in obese women. *J Sports Med Phys Fitness.* 2011;51(1):169-77.
13. Mikus CR, Boyle LJ, Borengasser SJ, Oberlin DJ, Naples SP, Fletcher J, et al. Simvastatin impairs exercise training adaptations. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(8):709-14. doi:10.1016/j.jacc.2013.02.074.
14. Loenneke JP, Loprinzi PD. Statin use may reduce lower extremity peak force via reduced engagement in muscle-strengthening activities. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2016;1-4. doi:10.1111/cpf.12375.
15. Coen, PM, Flynn MG, Markofski MM, Pence BD, Hannemann RE. Adding exercise training to rosuvastatin treatment: influence on serum lipids and biomarkers of muscle and liver damage. *Metabolism.* 2009;58(7):1030-8. doi:10.1016/j.metabol.2009.03.006.
16. Wittke R. Effect of fluvastatin in combination with moderate endurance training on parameters of lipid metabolism. *Sports Med.* 1999;27(5):329-335.
17. Takeshima N, Rogers ME, Watanabe E, Brechue WF, Okada A, Yamada T, et al. Water-based exercise improves health-related aspects of fitness in older women. *Med Sci Sports Exerc.* 2002;34(3):544-51.
18. Kanitz AC, Delevatti RS, Reichert T, Liedtke GV, Ferrari R, Almada BP, et al. Effects of two deep water training programs on cardiorespiratory and muscular strength responses in older adults. *Exp Gerontol.* 2015;64:55-61. doi:10.1016/j.exger.2015.02.013.
19. Alberton CL, Antunes AH, Beilke DD, Pinto SS, Kanitz AC, Tartaruga MP, et al. Maximal and ventilatory thresholds of oxygen uptake and rating of perceived exertion responses to water aerobic exercises. *J Strength Cond Res.* 2013;27(7):1897-903. doi:10.1519/JSC.0b013e3182736e47.
20. Pendergast DR, Moon RE, Krasney JJ, Held HE, Zamparo P. Human physiology in an aquatic environment. *Compr Physiol.* 2015;5(4):1705-50. doi:10.1002/cphy.c140018.
21. Pump B, Shiraiishi M, Gabrielsen A, Bie P, Christensen NJ, Norsk P. Cardiovascular effects of static carotid baroreceptor stimulation during water immersion in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001;280(6):H2607-H2615.
22. Schou M, Gabrielsen A, Bruun NE, Skott P, Pump B, Dige-Petersen H, et al. Angiotensin II attenuates the natriuresis of water immersion in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2002;283(1):R187-R196. doi:10.1152/ajpregu.00536.2001.
23. Moro C, Smith SR. Natriuretic peptides: new players in energy homeostasis. *Diabetes.* 2009;58(12):2726-8. doi:10.2337/db09-1335.
24. Engeli S, Birkenfeld AL, Badin PM, Bourlier V, Louche K, Viguier N, et al. Natriuretic peptides enhance the oxidative capacity of human skeletal muscle. *J Clin Invest.* 2012;122(12):4675-9. doi:10.1172/JCI64526.
25. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18(6):498-502.
26. Costa RR, Kanitz AC, Reichert T, Prado AKG, Coconcelli L, Buttelli ACK, et al. Water-based aerobic training improves strength parameters and cardiorespiratory outcomes in elderly women. *Exp Gerontol.* 2018;108:231-9. doi:10.1016/j.exger.2018.04.022
27. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences.* 2 ed. New York: Laurence Erlbaum Associates;1988.
28. Chan DC, Watts GF, Barret HR, Mori TA, Beilin LJ, Redgrave TG. Mechanism of action of a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor on apolipoprotein B-100 kinetics in visceral obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(5):2283-9. doi:10.1210/jcem.87.5.8455.
29. Pechter U, Maarros J, Mesikepp S, Veraksits A, Ots M. Regular low-intensity aquatic exercise improves cardiorespiratory functional capacity and reduces proteinuria in chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(3):624-5.
30. Asa C, Maria S, Katharina SS, Bert A. Aquatic exercise is effective in improving exercise performance in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012. doi:10.1155/2012/349209.
31. Ayaz A, Roshan VD. Effects of 6-week water-based intermittent exercise with and without Zingiber Officinale on pro-inflammatory markers and blood lipids in overweight women with breast cancer. *J Appl Pharm Sci.* 2012;02(05):218-24.
32. Greene NP, Martin SE, Crouse SF. Acute exercise and training alter blood lipid and lipoprotein profiles differently in overweight and obese men and women. *Obesity.* 2012;20(8):1618-27. doi:10.1038/oby.2012.65.
33. Arca EA, Martinelli B, Martin LC, Waisberg CB, Franco RJS. Aquatic exercise is as effective as dry land training to blood pressure reduction in postmenopausal hypertensive women. *Physiother Res Int.* 2014;19(2):93-8. doi:10.1002/pri.1565.
34. Kasprzak Z, Pilaczyńska-Szcześniak L. Effects of regular physical exercises in the water on the metabolic profile of women with abdominal obesity. *J Hum Kinet.* 2014;41:71-9. doi:10.2478/hukin-2014-0034.
35. Delevatti, RS, Kanitz AC, Alberton CL, Marson EC, Lisboa SC, Pinho CD, et al. Glucose control can be similarly improved after aquatic or dry-land aerobic training in patients with type 2 diabetes: A randomized clinical trial. *J Sci Med Sport.* 2016;19(8):688-693. doi:10.1016/j.jsams.2015.10.008.

36. Kuivenhoven JA, Pritchard H, Hill J, Frohlich J, Assmann G, Kastelein J. The molecular pathology of lecithin:cholesterol acyltransferase (LCAT) deficiency syndromes. *J Lipid Res.* 1997;38(2):191-205.
37. Deeb SS, Zambon A, Carr MC, Ayyobi AF, Brunzell JD. Hepatic lipase and dyslipidemia: interactions among genetic variants, obesity, gender, and diet. *J Lip Res.* 2003;44(7):1279-86. doi:10.1194/jlr.R200017-JLR200.
38. Moro C, Pillard F, De Glisezinski I, Harant I, Rivière D, Stich V, et al. Training enhances ANP lipid-mobilizing action in adipose tissue of overweight men. *Med Sci Sports Exerc.* 2005;37(7):1126-1132. doi:10.1249/01.mss.0000170124.51659.52.
39. Shiraishi M, Schou M, Cybel M, Christensen NJ, Norsk P. Comparison of acute cardiovascular responses to water immersion and head-down tilt in humans. *J Appl Physiol.* 2002;92(1):264-8.
40. Nagashima K, Nose H, Yoshida T, Kawabata T, Oda Y, Yorimoto A, et al. Relationship between atrial natriuretic peptide and plasma volume during graded exercise with water immersion. *J Appl Physiol.* 1995;78(1):217-24.
41. Stocks JM, Patterson MJ, Hyde DE, Jenkins AB, Mittleman KD, Taylor NA. Effects of immersion water temperature on whole-body fluid distribution in humans. *Acta Physiol Scand.* 2004;182:3-10. doi:10.1111/j.1365-201X.2004.01302.x.
42. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Clinical guideline CG181: methods, evidence and recommendations BMJ.2014;349:g4356 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.g4356>



Uso de Estatina Associado ao Treinamento Físico: Uma Combinação Perfeita

Statin Associated With Physical Training: A Perfect Combination

Stephanie Bastos da Motta,¹ Vanessa Caroline Toledos,² Leandro Franzoni³

Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Grupo de Vascular e Exercício – VascuEx,¹ Porto Alegre, RS - Brasil

Faculdade Cenecista Santo Ângelo - Curso de Fisioterapia,² Santo Ângelo, RS - Brasil

Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS,³ Porto Alegre, RS - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: *Uso de Estatinas Melhora a Proteção Cardiometabólica Promovida pelo Treinamento Físico em Ambiente Aquático: Um Ensaio Clínico Randomizado*

A dislipidemia e a síndrome metabólica crescem exponencialmente nos últimos anos, inclusive em crianças, principalmente pela baixa qualidade da alimentação e pelo elevado nível de sedentarismo populacional.¹⁻³ Essas duas doenças são importantes fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares.⁴ A redução da lipoproteína de baixa densidade (LDL), bem como do colesterol total (CT) e da relação CT pela lipoproteína de alta densidade (HDL – CT/HDL) são as principais formas de prevenção cardiometabólica.⁵ O uso de estatinas é considerado tratamento padrão, sendo a medida farmacológica mais eficaz para melhorar o perfil lipídico.⁶ No entanto, existem alternativas não farmacológicas que também são eficazes, sendo uma delas o exercício físico.

Diferentes evidências trazem a importância da adesão ao treinamento físico regular como forma de prevenção primária ou secundária no desenvolvimento ou agravamento de doenças cardiometabólicas.⁷⁻⁹ No entanto, ainda não há um consenso sobre o efeito da combinação entre o uso de estatinas com o treinamento físico, duas poderosas ferramentas que, combinadas, podem promover um impacto ainda maior no perfil lipídico. Foi o que Costa et al.¹⁰ fizeram nesta edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, analisando a influência do uso de sinvastatina nas adaptações lipídicas decorrentes do treinamento aeróbico e de força em meio aquático em mulheres idosas com dislipidemia. Para tal, foram analisadas 69 mulheres idosas (66,13 ± 5,13 anos), sedentárias, dislipidêmicas, tanto não usuárias quanto usuárias de sinvastatina (20 mg e 40 mg).

Vamos destacar os principais pontos metodológicos do artigo a seguir: trata-se de um ensaio clínico randomizado, com 3 grupos (treinamento aeróbico em meio aquático – WA; treinamento de força em meio aquático – WR; grupo

controle – GC). A intervenção teve duração de 10 semanas (2 vezes por semana) para todos os grupos. O grupo WA foi composto por 23 mulheres (10 em uso de estatina e 13 sem uso de estatina); o grupo WR foi composto por 23 mulheres (9 em uso de estatina e 14 sem uso de estatina); e o GC foi composto por 23 mulheres (9 sem uso de estatina e 14 sem uso de estatina). Destacamos aqui o primeiro ponto positivo do estudo: randomização bem executada com n amostral igual em todos os grupos e distribuição correta de uso de estatina.

Em relação ao programa de treinamento físico aquático, as participantes dos grupos WA e WR realizaram 2 sessões de familiarização antes do início do seguimento. Além disso, a intensidade de exercício foi aumentada após 5 semanas de intervenção. As sessões de exercício tiveram duração de 45 minutos, sendo 8 minutos de aquecimento, 30 minutos de parte principal e 7 minutos de desaquecimento. Para o grupo WA, adotou-se o treinamento intervalado com intensidade entre 90% e 100% da frequência cardíaca correspondente ao limiar anaeróbico (FC_{LA}). Já o grupo WR realizou os exercícios adotando velocidade máxima de execução, e também manteve um tempo fixo de 1 minuto e 20 segundos para cada exercício, enquanto o GC realizou um programa não periodizado de exercícios de relaxamento em imersão, com a finalidade de manter a mesma quantidade de sessões semanais dos outros grupos. O segundo mérito do trabalho foi controlar a intensidade de exercício pela FC_{LA}, além de periodizar o treinamento físico, planejando o incremento da intensidade durante o seguimento.

A seguir, destacaremos os principais achados do estudo: em resumo, o uso de estatina associado ao treinamento físico melhora LDL, CT e CT/HDL. Quanto? Participantes medicadas para LDL: -5,58 a 25,18 mg.dl⁻¹; CT: -3,41 a 25,89 mg.dl⁻¹; CT/HDL: -0,37 a 0,61 mg.dl⁻¹, com p significativo quando comparado às participantes não medicadas, sendo essa redução estatisticamente significativa apenas para o grupo WR. De modo geral, o uso de estatina associado ao treinamento de força em meio aquático parece ser a estratégia mais eficaz na redução dos parâmetros lipídicos avaliados no presente estudo.

Sabemos da importância do treinamento físico aeróbico, principalmente pela sua proteção em relação a diversos fatores de risco cardiovascular. No entanto, diferentes evidências sugerem que o treinamento de força é a ferramenta mais eficaz para melhorar o perfil lipídico, principalmente aumentando o HDL, e consequentemente reduzindo CT/HDL.¹¹ Durante

Palavras-chave

Dislipidemias/prevenção e controle; Síndrome X Metabólica; Inibidores de Hidroximetilglutaril-CoA Redutases; Fatores de Risco; Exercício; Esportes; Natação.

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.20210509>

a prática clínica, os especialistas sabem que o treinamento físico combinado, ou seja, aeróbico e força juntos, na mesma sessão ou em sessões diferentes, apresenta benefícios em diversos parâmetros e acaba sendo o mais utilizado no dia a dia profissional, somando os benefícios tanto do exercício aeróbico quanto do exercício de força. O estudo apresenta muitos méritos, no entanto podemos sugerir que para os próximos estudos, seja comparado o efeito do treinamento combinado e também em homens dislipidêmicos, inclusive

ampliando a faixa etária, visto que os resultados do presente estudo servem apenas para mulheres idosas.

Agradecimentos

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão da bolsa de doutorado e ao Programa de Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares pertencente à Universidade Federal do Rio Grande do Sul pela oportunidade de trabalho.

Referências

1. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2018;20(2):12. doi: 10.1007/s11906-018-0812-z.
2. Gomes IL, Zago VHS, Faria EC. Avaliação de Perfis Lipídicos Infanto-Juvenis Solicitados nas Unidades Básicas de Saúde em Campinas/SP, Brasil: Um Estudo Laboratorial Transversal. *Arq Bras Cardiol.* 2020;114(1):47-56.
3. Reuter CP, Brand C, Silva PT, Reuter M, Renner JDP, Franke SIR, Mello ED, et al. Relação entre Dislipidemia, Fatores Culturais e Aptidão Cardiorrespiratória em Escolares. *Arq Bras Cardiol.* 2019;112(6):729-36.
4. Cesena FHY, Valente VA, Santos RD, Bittencourt MS. Risco Cardiovascular e Elegibilidade Para Estatina na Prevenção Primária: Comparação Entre a Diretriz Brasileira e a Diretriz da AHA/ACC. *Arq Bras Cardiol.* 2020;115(3):440-9.
5. Stein EA, Raal FJ. Lipid-Lowering Drug Therapy for CVD Prevention: Looking into the Future. *Curr Cardiol Rep.* 2015;17(11):104.
6. Furtado RHM, Genestreti PR, Dalçóquio TF, Baracioli LM, Lima FG, Franci A, Giraldez RRCV, et al. Associação entre Terapia com Estatinas e Menor Incidência de Hiperlipidemia em Pacientes Internados com Síndromes Coronarianas Agudas. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(2):285-94.
7. Costa RR, Buttelli ACK, Coconcelli L, Pereira LF, Vieira AF, Fagundes AO, et al. Water-Based Aerobic and Resistance Training as a Treatment to Improve the Lipid Profile of Women With Dyslipidemia: A Randomized Controlled Trial. *J Phys Act Health.* 2019;16(5):348-54.
8. Brianezi L, Ornelas E, Gehrke FS, Fonseca FLA, Alves BCA, Sousa LVA, Souza J, et al. Efeitos do Treinamento Físico sobre o Miocárdio de Camundongos LDLr Knockout Ovariectomizadas: MMP-2 e -9, Colágeno I/III, Inflamação e Estresse Oxidativo. *Arq Bras Cardiol.* 2020;114(1):100-5.
9. Marongiu E, Crisafulli A. Cardioprotection acquired through exercise: the role of ischemic preconditioning. *Curr Cardiol Rev.* 2014;10(4):336-48.
10. Costa RR, Vieira AF, Coconcelli L, Fagundes AO, Buttelli ACK, Pereira LF, Stein R, Krueel LFM. Statin Use Improves Cardiometabolic Protection Promoted By Physical Training in an Aquatic Environment: A Randomized Clinical Trial. *Arq Bras Cardiol.* 2021; 117(2):270-278. doi: <https://doi.org/10.36660/abc.20200197>
11. Correa CV; Teixeira BC; Bittencourt A; Oliveira AR. Effects of strength training on blood lipoprotein concentrations in postmenopausal women. *J Vasc Bras.* 2014;13(4):312-7.



Associação entre Escores de Risco Clínico (HEART, GRACE e TIMI) e Complexidade Angiográfica na Síndrome Coronária Aguda sem Elevação do Segmento ST

Association between Clinical Risk Score (Heart, Grace and TIMI) and Angiographic Complexity in Acute Coronary Syndrome without ST Segment Elevation

Alexandre Vianna Cedro,¹ Diandro Marinho Mota,¹ Louis Nakayama Ohe,¹ Ari Timerman,¹ José Ribamar Costa,¹ Laura de Siqueira Castro²

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,¹ São Paulo, SP - Brasil

Universidade Federal de São Paulo Escola Paulista de Medicina,² São Paulo, SP - Brasil

Resumo

Fundamentos: Os escores GRACE, TIMI e HEART foram validados para avaliar desfechos clínicos desfavoráveis no contexto da suspeita de síndrome coronária aguda sem elevação do segmento ST (SCASSST). No entanto, a associação entre os escores clínicos e a complexidade angiográfica ainda não está bem estabelecida.

Objetivos: Descrever as características clínicas de pacientes com SCASSST admitidos em internação hospitalar para estratificação invasiva, a fim de avaliar a associação entre os escores clínicos (TIMI, GRACE e HEART) e a complexidade angiográfica, através do escore SYNTAX.

Métodos: Estudo observacional incluindo pacientes com diagnóstico de SCA e admitidos no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia entre os meses de julho de 2018 e fevereiro de 2019. A associação entre os escores foi avaliada por correlações bivariadas e a sua acurácia pela área sob a curva (ASC) ROC. A significância estatística foi estabelecida em 5% ($p < 0,05$).

Resultados: Um total de 138 pacientes foram diagnosticados com SCASSST. As medianas do GRACE, TIMI e HEART foram de 97, 3 e 5, respectivamente. A mediana do SYNTAX foi de 8. Foram observadas correlações positivas do SYNTAX com o HEART ($p = 0,29$; $p < 0,01$) e o GRACE ($p = 0,18$; $p < 0,03$). Em contrapartida, a correlação com o TIMI não atingiu significância estatística ($p = 0,15$; $p = 0,08$). O HEART foi o escore com a maior ASC para prever SYNTAX > 32 [HEART = 0,81] (IC 95% 0,7-0,91). HEART > 4 apresentou sensibilidade de 100%, com especificidade de 50%, e GRACE > 139 sensibilidade de 55% e especificidade de 97% para SYNTAX alto.

Conclusão: Os escores clínicos de risco apresentam associação modesta ao escore SYNTAX. O uso combinado do HEART e do GRACE, entretanto, oferece acurácia favorável para a detecção de complexidade angiográfica.

Palavra-chave: Síndrome Coronária Aguda; Escore de Disfunção Orgânica; Hospitalização; Trombose; Infarto do Miocárdio; Angiografia/Complicações.

Abstract

Background: GRACE, TIMI and HEART scores have been previously validated to predict serious untoward events among patients with non-ST elevation acute coronary syndrome (Non-ST ACS). However, the ability of these scores to discriminate the angiographic complexity of coronary artery disease has not been clearly established.

Objectives: We sought to evaluate the correlation between clinical scores (TIMI, GRACE and HEART) and the anatomical complexity assessed by SYNTAX score, among non-ST ACS patients undergoing cinecoronariography.

Methods: Transversal cohort encompassing patients with diagnosis of Non-ST ACS referred to invasive stratification in our single center, between July 2018 and February 2019. Association between the scores was established by the Pearson's linear correlation test while the accuracy of the clinical scores versus SYNTAX score was determined with the ROC curve.

Results: A total of 138 patients were enrolled. Median GRACE, TIMI and HEART scores were 97, 3 and 5, respectively, whereas the median SYNTAX was 8. There was a positive correlation between the SYNTAX and the HEART ($p = 0.29$; $p < 0.01$) and GRACE ($p = 0.18$; $p < 0.01$) scores,

Correspondência: Alexandre Vianna Cedro •

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Av. Dr. Dante Pazzanese, s/n. CEP 04012-909, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: alexandrecedro@hotmail.com, alexandre.cedro@einstein.br

Artigo recebido em 24/06/2019, revisado em 27/06/2020, aceito em 05/08/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190417>

but the correlation with TIMI reached no statistical significance ($\rho = 0.15$; $p = 0.08$). The HEART score was also the one with the highest area under the curve to predict a SYNTAX ≥ 32 [HEART = 0.81 (IC95% 0.7-0.91)]. HEART > 4 presented 100% sensitivity, with 50% specificity; and GRACE > 139 showed 55% sensitivity and 97% specificity for high SYNTAX.

Conclusion: The clinical scores presented a positive, although modest, association with the SYNTAX score. The combined use of HEART and GRACE offers good accuracy for detecting angiographic complexity.

Keywords: Acute Coronary Syndrome. Organ Dysfunction Scores; Hospitalization; Thrombosis; Myocardial Infarction; Angiography/complications.

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

Introdução

A síndrome coronária aguda sem elevação do segmento ST (SCASSST) apresenta amplo espectro de gravidade, que varia de acordo com as características eletrocardiográficas, clínicas e laboratoriais. Dessa forma, a estratificação de risco é fundamental em todo paciente com SCASSST e tem implicação direta na conduta inicial. Está demonstrado que a utilização de modelos multivariados representa a forma mais acurada na predição de risco, e é superior à impressão clínica individual.^{1,2}

Os escores Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI), Global Registry for Acute Coronary Events (GRACE) e Heart Score (HEART) são os mais utilizados no cenário de dor torácica na sala de emergência e foram validados para prever desfechos clínicos indesejados. Entretanto, essas pontuações não se destinam a estimar a extensão da doença arterial coronariana.³⁻⁶

Assim como a análise dos escores clínicos, a avaliação da complexidade anatômica através do escore SYNTAX é fundamental na definição da estratégia de revascularização miocárdica e apresenta implicação prognóstica notória.⁷

O estudo SYNTAX, que deu origem ao escore, comparou desfechos clínicos tardios em pacientes multiarteriais tratados com angioplastia (ICP) ou cirurgia de revascularização miocárdica (RM). Observou-se resultado favorável à RM nos pacientes com doença coronariana mais extensa (SYNTAX ≥ 33).⁸ Desse modo, a determinação do SYNTAX pode interferir também na abordagem clínica, ao auxiliar na decisão da terapia de dupla antiagregação plaquetária quando a anatomia for favorável à abordagem cirúrgica.^{7,8}

Apesar da importância em identificar fatores prognósticos da extensão da doença coronariana, poucos estudos avaliaram a correlação entre os escores clínicos e a complexidade anatômica. Resultados controversos estão sendo vistos nessa relação quando utilizados os escores TIMI e GRACE, e não existem dados na literatura médica que associem a pontuação do HEART à extensão da doença arterial coronariana.⁹⁻¹¹

O presente estudo tem, portanto, o objetivo de avaliar a associação entre os escores de risco TIMI, GRACE e HEART¹² e a complexidade da doença coronariana avaliada pelo escore SYNTAX em pacientes com SCASSST submetidos à coronariografia.

Métodos

Seleção da população

Trata-se de um estudo observacional e longitudinal realizado no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (São Paulo, Brasil) entre os meses de julho de 2018 e fevereiro de 2019, aprovado

pelo Comitê de Ética em pesquisa da instituição. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido no momento da internação.

Foram incluídos todos os pacientes com mais de 18 anos que apresentavam diagnóstico de SCASSST no setor de emergência e que foram submetidos à coronariografia durante a internação no período da coleta de dados. Pacientes com RM, infarto agudo do miocárdio (IAM) com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST) ou com bloqueio de ramo esquerdo supostamente novo foram excluídos.

Escore clínicos

Todos os pacientes foram avaliados e estratificados com escores HEART, TIMI e GRACE no momento da internação. Para calcular os respectivos escores, foram utilizados dados clínicos, o eletrocardiograma da admissão, a primeira dosagem de creatinina e o maior valor da troponina das primeiras 12 horas de atendimento. Foi definida como troponina elevada quando o valor de troponina T ultrasensível é igual ou maior que 0,01 $\mu\text{g/L}$, ou seja, maior do que o percentil 99 da população geral.

No cálculo dos escores foram utilizados os critérios previamente definidos nos respectivos trabalhos de validação. A análise do TIMI foi realizada através das sete variáveis dicotômicas habituais. A presença de cada variável acrescentou um ponto ao escore total, que varia de zero a sete. O escore TIMI considerado elevado foi aquele com pontuação de cinco a sete.³

O escore GRACE foi calculado pela análise de suas oito variáveis e revisado através de sua calculadora de pontuação oficial (<http://www.grace.org>). O escore final foi considerado elevado quando maior que 139, conforme recomendado pelas principais diretrizes.^{1,2}

O escore HEART foi pontuado de 0 a 10 de acordo com suas cinco variáveis convencionadas (história, ECG, idade, fatores de risco e valor de troponina). Após o cálculo, foram classificados como alto risco aqueles pacientes com pontuação entre 7 e 10.⁵

Após a realização da estratificação invasiva, todos os cateterismos foram analisados pelo mesmo cardiologista intervencionista, com auxílio da ferramenta de Análise Coronariana Quantitativa (QCA), sem acesso aos dados clínicos e sem envolvimento com a assistência aos pacientes. O escore SYNTAX foi calculado e revisado pelo uso de calculadora de pontuação oficial (<http://www.syntaxscore.com>), por meio de instruções e programas disponíveis na página.

Foram avaliadas artérias com diâmetro igual ou maior que 1,5 mm e estenose igual ou maior que 50%. A pontuação foi realizada para cada paciente de acordo com os seguintes parâmetros: dominância, número de lesões, presença de oclusão crônica, trifurcação, bifurcação, lesão ostial, tortuosidade

grave, calcificação, trombo e comprimento da lesão maior que 20 mm. A bifurcação foi definida quando o estreitamento de 50% da luz ocorre a 3 mm da carina, em artéria com ramos de pelo menos 1,5 mm. A calcificação coronariana grave foi determinada quando a lesão radiopaca foi observada antes mesmo da injeção do contraste. Após o cálculo do escore, cada paciente foi classificado como SYNTAX baixo (igual ou menor a 22), moderado (23-32) ou alto (igual ou maior que 33).⁷

Análise estatística

Os dados estão apresentados como frequência absoluta e com valor percentual para as variáveis categóricas e como média \pm desvio-padrão (DP) ou mediana com intervalo interquartil para as variáveis contínuas, conforme critérios de normalidade e distribuição. Para comparar as proporções entre os grupos, foram utilizadas tabelas cruzadas com o teste do Qui-quadrado, para se comparar variáveis contínuas entre os grupos definidos pelo SYNTAX escore utilizou-se de Modelos Lineares Generalizados.

A normalidade da distribuição das variáveis contínuas foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov e a homogeneidade da distribuição entre os grupos pelo Teste de Levene. Como foi observado na distribuição não normal para todos os escores clínicos, estes estão descritos através de mediana e do intervalo interquartil. A comparação de suas distribuições entre os grupos foi confirmada pelo Teste de Mann-Whitney, não paramétrico.

Não houve o cálculo do tamanho amostral, sendo incluídos no estudo todos os pacientes que atenderam aos critérios de inclusão e que concordaram em participar. A associação entre o escore SYNTAX e os demais escores de risco, TIMI, GRACE e HEART, foi avaliada a partir de correlações bivariadas e através da adoção do coeficiente de Spearman para variáveis não paramétricas.

Para que se investigasse a acurácia dos escores TIMI, GRACE e HEART em identificar pacientes com escore SYNTAX moderado

e alto, foram utilizadas as curvas ROC. Duas variáveis binárias foram criadas, classificando grupos de pacientes com SYNTAX baixo *versus* moderado-alto (≥ 23) e baixo-moderado *versus* alto (> 32). Os cálculos de sensibilidade e especificidade foram realizados com base nos pontos de corte previamente descritos dos escores TIMI, GRACE e HEART. A significância estatística foi estabelecida em 5% ($p < 0,05$). O *software* estatístico utilizado na análise dos dados foi o SPSS, versão 25.

Resultados

No período de julho de 2018 a fevereiro de 2019, foram internados 292 pacientes com SCA, dos quais 105 (35,9%) foram excluídos por não terem sido submetidos ao cateterismo cardíaco, 24 (8,2%) tinham o diagnóstico de IAMCSST e 25 (8,6%) apresentavam histórico de RM. Todos os pacientes elegíveis foram analisados de forma sequencial.

A Tabela 1 apresenta a caracterização da amostra final. Dos 138 pacientes analisados, 68,1% eram do sexo masculino, a média de idade foi de 60 ± 13 anos, e 32,2% apresentaram IAMSSST (Tabela 1). As medianas (intervalo-interquartil) do GRACE, TIMI e HEART foram de 96,5 (76,5-115,7), 2,8 (2-4) e 5,0 (4-6), respectivamente. Não foi observada estenose coronária significativa em 29,7% dos pacientes, enquanto 43,7% dos pacientes apresentaram doença multiarterial. Os três escores clínicos foram significativamente mais altos nos pacientes com SYNTAX moderado ou alto, quando comparados com o grupo de pacientes com SYNTAX baixo (Tabela 2).

A Figura 1 é um gráfico de dispersão que apresenta a correlação entre os três escores clínicos e o SYNTAX. Foi observada correlação modesta em relação ao HEART ($\rho = 0,29$; $p < 0,01$) e ao GRACE ($\rho = 0,18$; $p < 0,01$), entretanto a correlação ao TIMI não atingiu significância estatística ($\rho = 0,15$; $p = 0,08$).

Tabela 1 – Características da população estudada

	Total	SYNTAX < 23	SYNTAX \geq 23	p	SYNTAX \leq 32	SYNTAX > 32	p
N (%)	138 (100)	114 (82,6)	23 (16,7)		126 (91,3)	11 (8,0)	
Sexo masculino, n (%)	94 (68,1)	77 (73,9)	17 (73,9)	0,63	86 (68,3)	8 (72,7)	1,0
Idade, média \pm dp	60,2 \pm 11,3	59,4 \pm 10,7	65,0 \pm 9,2	0,02	59,4 \pm 10,9	67,4 \pm 10,6	0,02
IMC, média \pm dp	27,9 \pm 4,9	27,9 \pm 5,1	27,9 \pm 3,9	0,94	27,8 \pm 4,9	28,9 \pm 4,9	0,49
Obesidade, n (%)	39 (28,3)	34 (30,6)	5 (21,7)	0,46	37 (30,1)	2 (18,2)	0,51
Diabetes, n (%)	50 (36,2)	41 (36,0)	9 (39,1)	0,82	44 (34,9)	6 (54,5)	0,21
Dislipidemia, n (%)	72 (52,2)	62 (54,4)	10 (45,5)	0,49	68 (54,4)	4 (36,4)	0,35
Hipertensão, n (%)	115 (83,3)	94 (82,5)	20 (87,0)	0,76	105 (83,3)	9 (81,8)	1,0
Tabagismo, n (%)	37 (26,8)	33 (28,9)	4 (17,4)	0,31	35 (27,8)	2 (18,2)	0,73
Sedentarismo, n (%)	132 (95,7)	109 (96,5)	22 (95,7)	1,0	120 (96,0)	11 (100)	1,0
Cr, mediana (IIQ)	0,9 (0,7-1,0)	0,9 (0,7-1,0)	0,8 (0,7-1,1)	0,89	0,9 (0,7-1,0)	0,8 (0,7-1,1)	0,97
Diagnóstico, n (%)							
Angina instável	93 (67,3)	80 (70,2)	13 (56,5)	0,23	89 (70,6)	4 (36,6)	0,04
IAMSSST	45 (32,6)	34 (29,8)	10 (43,5)		37 (29,4)	7 (45,5)	

Estatística: Teste de Qui-quadrado para a comparação de proporções e modelos lineares generalizados (GLM) para comparação das variáveis contínuas. DP: desvio-padrão; IMC: índice de massa corpórea; Cr: creatinina; IIQ: intervalo interquartil; IAMSSST: infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST. Define-se obesidade como IMC > 30 kg/m².

Tabela 2 – Diagnóstico e desfechos hospitalares

	Total	SYNTAX < 23	SYNTAX ≥ 23	p	SYNTAX ≤ 32	SYNTAX > 32	p
N (%)	138 (100)	114 (82,6)	23 (16,7)		126 (91,3)	11 (8)	
Dias internação							
Mediana (IIQ)	3 (2-6)	3 (2-5)	8 (3-20)	< 0,001	3 (2-5)	14 (7-23)	< 0,001
Via acesso, n (%)							
Radial	97 (70,3)	82 (71,9)	14 (60,9)	0,32	90 (71,4)	6 (54,5)	0,30
Femoral	41 (29,7)	32 (28,1)	9 (39,1)		36 (28,6)	5 (45,5)	
N de vasos, n (%)							
Sem DAC	41 (29,7)	41 (36,0)	0		41 (32,5)	0	
Uniarterial	42 (30,4)	42 (36,8)	0	< 0,001	42 (33,3)	0	< 0,001
Biarterial	20 (14,6)	18 (15,8)	2 (8,7)		18 (14,3)	2 (18,2)	
Triarterial	34 (39,1)	13 (11,4)	21 (91,3)		25 (19,9)	9 (81,8)	
TCE, n (%)	13 (9,4)	7 (6,1)	6 (26,1)	0,001	8 (6,3)	5 (45,5)	0,001
GRACE							
Mediana (IIQ)	97 (77-115)	93 (75-112)	105 (92-140)	0,020	94 (75-112)	140 (103-175)	< 0,001
> 139, n (%)	9 (6,5)	2 (1,8)	7 (31,8)	< 0,001	3 (2,4)	6 (54,5)	< 0,001
ASC		0,66 (0,53-0,79)			0,76 (0,53-0,79)		
TIMI							
Mediana (IIQ)	3 (2-4)	3 (2-3)	3 (2-5)	0,024	3 (2-3)	5 (3-6)	0,004
≥ 5, n (%)	16 (11,6)	9 (7,9)	7 (30,4)	0,006	10 (54,4)	6 (54,5)	< 0,001
ASC		0,66 (0,53-0,79)			0,81 (0,64-0,97)		
HEART							
Mediana (IIQ)	5 (4-6)	4 (4-6)	6 (5-8)	< 0,001	5 (4-6)	7 (5-8)	0,001
≥ 7 n (%)	26 (18,8)	18 (15,8)	8 (34,8)	0,044	20 (15,9)	6 (54,5)	0,006
ASC		0,72 (0,62-0,83)			0,81 (0,70-0,92)		
SYNTAX							
Mediana (IIQ)	8 (0-17)	6 (0-12)	32 (26-34)	< 0,001	7 (0-14)	34 (33-35)	0,001

Estatística: Teste de Qui-quadrado para a comparação de proporções e modelos lineares generalizados (GLM) para a comparação das variáveis contínuas. IIQ: intervalo interquartil; ASC: área sob a curva ROC; DAC: doença arterial coronária; TCE: tronco de coronária esquerda.

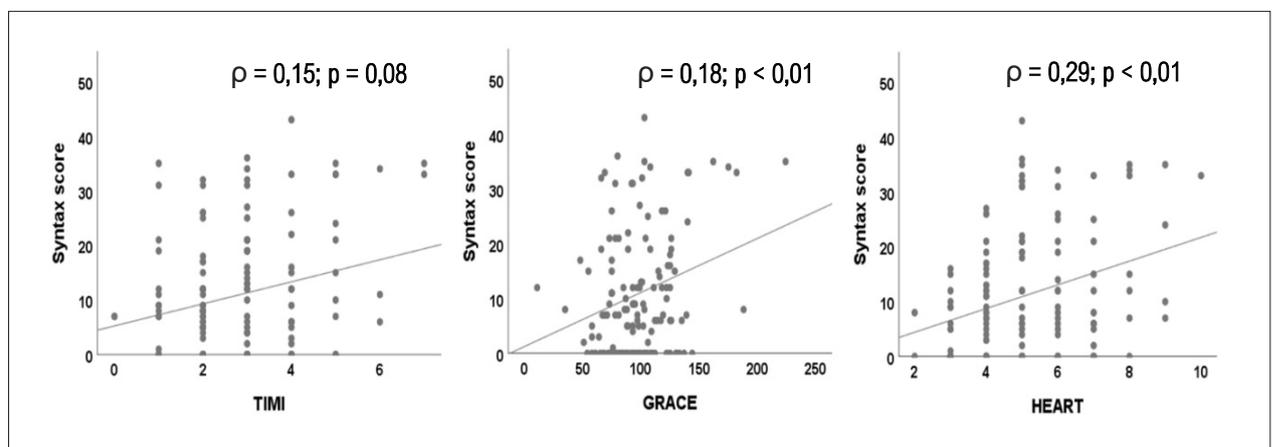


Figura 1 – Gráficos de dispersão entre os valores numéricos dos escores do SYNTAX vs. TIMI, GRACE e HEART. Observação: (ρ) – Coeficiente rho de Spearman.

Artigo Original

Na avaliação da curva ROC, ficou evidenciada acurácia similar entre os escores clínicos em prever SYNTAX alto (> 32). A área sob a curva (ASC) ROC na associação ao HEART foi de 0,81 (IC 95% 0,7-0,91, $p < 0,01$), no TIMI de 0,79 (IC 95% 0,64-0,97), e no GRACE de 0,76 (IC 95% 0,53-0,79). (Figura 2).

O escore HEART maior que 5 apresentou sensibilidade de 64% e especificidade de 70% para avaliar SYNTAX alto (> 32). Quando maior que 4, apresentou sensibilidade de 100%, com especificidade de 50%.

O escore GRACE maior que 102 conferiu sensibilidade de 82% e especificidade de 65%. No ponto de corte original maior que 139 dá sensibilidade de 55%, mas apresenta especificidade de 97%. Dessa forma, com a utilização de escores GRACE e HEART de forma combinada, foi possível avaliar mais acuradamente para a predição de complexidade anatômica.

Durante a internação, observou-se um caso de óbito (0,72%) e outro de reinfarcto (0,72%), sendo que os pacientes tinham SYNTAX de 33 e 19, respectivamente, e apresentavam os seguintes escores GRACE, TIMI e HEART: 69, 5 e 5 para primeiro; e 126, 1 e 5 para o segundo.

Discussão

O presente estudo avaliou os três escores clínicos mais relevantes e utilizados no contexto de SCASST. Os escores GRACE e TIMI já foram extensamente estudados e validados em diversas populações por serem capazes de preverem eventos clínicos desfavoráveis e ambos são recomendados pelas principais diretrizes internacionais.^{1,2}

O escore HEART vem sendo cada vez mais utilizado no contexto de dor torácica aguda na sala de emergência, devido

ao alto valor preditivo negativo e a sua capacidade de evitar internações desnecessárias. Entretanto, valores elevados no escore HEART também possuem reconhecida capacidade de prever eventos desfavoráveis, o que torna plausível avaliar a sua associação à complexidade anatômica.^{6,13}

O reconhecimento da extensão da doença arterial coronária, através da identificação de fatores prognósticos clínicos, possui relevância notória na definição da melhor estratégia de revascularização e da terapia medicamentosa ideal. Dessa forma, foi utilizado o escore SYNTAX como forma de quantificar a extensão da doença coronariana.

Alguns estudos já avaliaram a associação do TIMI e do GRACE ao número de artérias acometidas. Mahmood et al. demonstraram que valores de TIMI maiores que 4 ou de GRACE maiores que 133 estão associados a maior probabilidade de doença multiarterial ou de estenose significativa em tronco de coronária esquerda ($p < 0,05$). Bakler et al. avaliaram a associação desses mesmos escores clínicos à complexidade anatômica através do SYNTAX, como no presente estudo, mas não incluindo o HEART. Assim como o presente estudo, foi evidenciada a associação linear positiva entre SYNTAX e GRACE, com um coeficiente de relação de $r = 0,43$ ($p < 0,01$) e ASC de 0,65 (IC 95% 0,56-0,74; $p < 0,001$). De forma semelhante, também não foi observada associação ao TIMI ($r = 0,121$, $p = 0,121$). Convém ressaltar que foram incluídos na amostra pacientes com IAMCSST (46% da amostra), contexto em que não é habitual a utilização do escore GRACE e não há validação para o cálculo do SYNTAX.¹⁴

Hammami et al.,¹⁵ avaliaram de forma retrospectiva o GRACE e o TIMI de 238 pacientes e observaram que ambos os escores apresentaram correlação positiva com SYNTAX. A associação ao GRACE apresentou relação de Pearson de $r = 0,23$ ($p < 0,001$) e com o TIMI de $r = 0,2$ ($p = 0,002$).

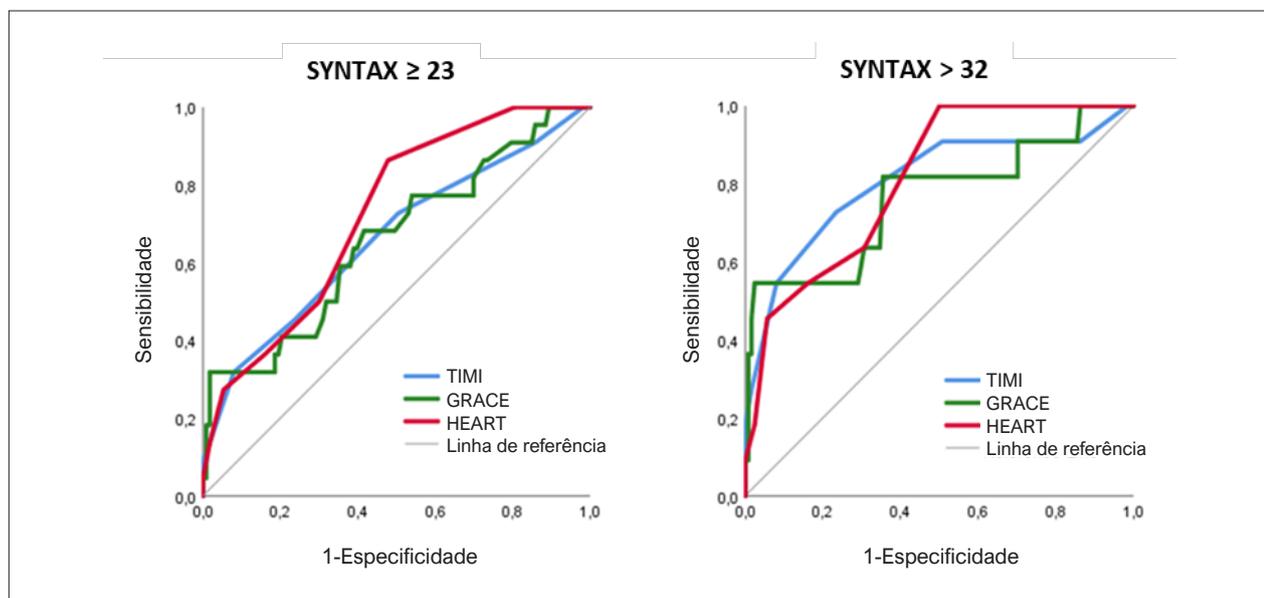


Figura 2 – Curvas ROC para detecção de SYNTAX moderado ou elevado, de acordo com os escores de TIMI, GRACE e HEART.
A – GRACE com ASC de 0,66 (IC 95% 0,53-0,79, $p < 0,01$); TIMI 0,66 (IC 95% 0,53-0,79); HEART 0,72 (IC 95% 0,62-0,83), $p < 0,01$.
B – GRACE com ASC de 0,76 (IC 95% 0,53-0,79); TIMI 0,79 (IC 95% 0,64-0,97); HEART 0,81 (IC 95% 0,70-0,91), $p < 0,01$.

Esses valores também foram comparáveis aos observados no presente estudo. Convém ressaltar que o estudo de Hammami et al. considerou, ao calcular o SYNTAX, lesões em mais de 70% dos casos. Apesar de plausível, tal forma de análise não apresenta validação por calculadoras oficiais ou estudos que mostrem sua acurácia ou seu prognóstico.¹⁵ Em estudo recente, Silvano et al.,¹⁶ avaliaram 183 pacientes com diagnóstico de IAMCSST (29,5%) e também observaram correlação modesta entre os escores de GRACE e SYNTAX ($r = 0,2$, $p = 0,005$). Os escores de TIMI e HEART não foram avaliados.¹⁶

Entre os estudos publicados que avaliam a associação entre os escores de risco e complexidade anatômica, observou-se, portanto, alguma correlação linear entre GRACE e SYNTAX, com resultados controversos quando utilizado o TIMI, similar ao resultado observado no presente estudo.

Esse é o primeiro estudo a fazer análise combinada dos escores GRACE e HEART para a associação à complexidade anatômica e que demonstrou aumento significativo da acurácia na predição de complexidade angiográfica quando os escores clínicos são utilizados simultaneamente.

Convém ressaltar que, no presente estudo, quando o escore HEART foi maior que 4, a sensibilidade foi de 100%, com especificidade de 50%; e quando GRACE maior que 139, a sensibilidade foi de 55%, com especificidade de 97% para SYNTAX alto. Esse estudo gera, portanto, a hipótese de que, em cenários específicos de SCASSST com escores de risco clínico elevados ($GRACE > 139$ e $HEART > 4$), a equipe e o paciente possam se preparar para uma possível abordagem cirúrgica, pela maior probabilidade de SYNTAX elevado.

No que diz respeito às limitações, convém mencionar o número pequeno de pacientes, em estudo realizado em centro único, bem como a ausência de um segundo avaliador para revisão do SYNTAX e demais escores. Devido ao baixo número de ocorrência e curto período de seguimento, não

houve poder estatístico suficiente para que se investigasse a relação entre os escores clínicos e os desfechos como a mortalidade e o reinfarcto.

Conclusão

Os escores clínicos de risco apresentam associação modesta ao escore SYNTAX. O uso combinado do HEART e do GRACE, entretanto, oferece acurácia favorável para a detecção de complexidade angiográfica.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Obtenção de dados: Cedro AV, Mota DM, Ohe LN; Análise e interpretação dos dados: Cedro AV, Mota DM, Castro LS; Análise estatística: Cedro AV, Castro LS; Redação do manuscrito: Cedro AV; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Mota DM, Ohe LN, Timerman A, Costa JR, Castro LS.

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

1. 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 pre-senting without persistent ST-segment elevation: task force 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.
2. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr, et al. ACC/AHA Task Force Members. 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): e344-426.
3. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *Jama*. 2000; 284(7): 835-42.
4. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP et al. Global registry of acute coronary events investigators. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med*. 2003; 163(19): 2.345-53.
5. Backus BE, Six AJ, Kelder JC, Bosschaert MAR, Mast EG, Mosterd A et al. A prospective validation of the HEART score for chest pain patients at the emergency department. *Int J Cardiol*. 2013; 168(3): 2.153-8.
6. Poldervaart JM, Langedij M, Backus B, Dekker IMC, Six AJ, Doevendans PA et al. Comparison of the GRACE, HEART and TIMI score to predict major adverse cardiac events in chest pain patients at the emergency department. *Int J Cardiol*. 2017; 227: 656-61.
7. Neumann F, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019; 40(2): 87-165.
8. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K et al. The SYNTAX score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2005; 1(2): 219-27.
9. Cakar MA, Sahinkus S, Aydin E, Vatan MB, Keser N, Akdemir R et al. Relation between the GRACE score and severity of atherosclerosis in acute coronary syndrome. *J Cardiol*. 2014; 63(1): 24-8.
10. Garcia S, Canoniero M, Peter A, Marchena A, Ferreira A. Correlation of TIMI riskscore with angiographic severity and extent of coronary arterydisease in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2004; 93(7): 813-6.
11. Ben Salem H, Ouali S, Hammam S, Bougmiza I, Gribaa R, Ghannem K et al. Correlation of TIMI risk score with angiographic extent and severity of coronary artery disease in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2011; 60(2): 87-91.

12. Mahmood M, Achakzai AS, Akhtar P, Zaman KS et al. Comparison of the TIMI and the GRACE risk scores with the extent of coronary artery disease in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *J Pak Med Assoc.* 2013; 63(6): 691-5.
13. Poldervaart JM, Reitsma JB, Backus BE, Koffijberg H, Veldkamp RF, Haaf ME et al. Effect of using the HEART score in patients with chest pain in the emergency department: a stepped-wedge, cluster randomized trial. *Ann Intern.* 2017; 166(10): 689-97.
14. Bekler A, Altun B, Gazi E, Temiz A, Barutçu A, Güngör Ö et al. Comparison of the GRACE risk score and the TIMI risk index in predicting the extent and severity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome. *Anatol J Cardiol.* 2015; 15(10): 801-6.
15. Hammami R, Jdidi J, Mroua J, Kallel R, Hentati M, Abid L et al. Accuracy of the TIMI and GRACE scores in predicting coronary disease in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Rev Port Cardiol.* 2018; 37(1): 41-9.
16. Silvano GP, Silva LS, Faria EC, Trevisol DJ. The GRACE score is not a good predictor of angiographic complexity in acute coronary syndrome. *J Transcat Intervent.* 2019; 27:1-6.



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

SCA-SSST na Emergência: Você Consegue Adivinhar o que está sob o Guarda-Chuva?

NSTE-ACS at the Emergency: Can You Guess What is Under the Umbrella?

Bruno Rocha^{1,2} e Carlos Aguiar^{1,2} 

Departamento de Cardiologia, Hospital de Santa Cruz, Centro Hospitalar Lisboa Ocidental,¹ Lisboa - Portugal

Unidade de Insuficiência Cardíaca Avançada e Transplante Cardíaco, Hospital de Santa Cruz, Centro Hospitalar Lisboa Ocidental,² Lisboa - Portugal

Minieditorial referente ao artigo: Associação entre Escores de Risco Clínico (HEART, GRACE e TIMI) e Complexidade Angiográfica na Síndrome Coronária Aguda sem Elevação do Segmento ST

O raciocínio por trás da tarefa muitas vezes difícil de decidir se, quando e como tratar o paciente com Doença Cardiovascular (DCV) estabelecida pode ser baseado em duas perguntas simples: (1) Estamos tratando um evento agudo? E (2) Que risco meu paciente corre no futuro? Enquanto a primeira questão implica um tratamento rápido e direto, a segunda premissa depende principalmente da estratificação de risco e, portanto, da capacidade de antecipar a probabilidade de um evento.¹ Além disso, o médico frequentemente encontra um cenário em que as duas questões devem ser abordadas juntas. Consequentemente, é mais provável que a resposta seja uma probabilidade do que uma resposta categórica (sim ou não). Este é o esquema nos diagnósticos “guarda-chuva”, como nas síndromes coronárias agudas sem supradesnivelamento do segmento ST (SCA-SSST).^{2,3}

Há uma infinidade de ferramentas clínicas na Medicina Cardiovascular⁴⁻⁶ que auxiliam os médicos no processo de tomada de decisão, muitas vezes superando a “suposição aceitável” em cenários agudos.^{7,8} Entretanto, o uso dessas ferramentas em SCA-SSST é particularmente desafiador por várias razões:

- Em primeiro lugar, isto é realmente um caso de SCA-SSST? O diagnóstico requer a combinação de uma variação do biomarcador cardíaco ao longo do tempo com sintomas isquêmicos miocárdicos ou novos achados de ECG isquêmico, ou imagem de perda de miocárdio viável ou nova anormalidade do movimento regional da parede com um padrão isquêmico.¹ É importante ressaltar que as troponinas cardíacas de alta sensibilidade facilitaram a identificação de infarto do miocárdio sem supra do segmento ST [particularmente ao reduzir a probabilidade de uma “angina instável” (AI) não identificada com biomarcadores anteriores], mas complicaram um pouco seu diagnóstico diferencial – enfatizando o cenário no

qual se deve considerar o termo mais abrangente de lesão miocárdica.^{1,9} Além disso, os sintomas e alterações do ECG podem ser atribuídos a mecanismos não-isquêmicos, traduzindo-se em sua especificidade medíocre.^{9,10}

- Em segundo lugar, quão grave é a doença subjacente que causa a SCA-SSST? Mesmo quando se considera o Infarto do Miocárdio tipo 1 (espontâneo, relacionado à aterosclerose),⁹ o espectro da doença arterial coronariana (DAC) pode consistir em estenose uniarterial e / ou distal vs. doença proximal grave mais complexa e/ou triarterial. O enredo fica ainda mais complicado se considerarmos os mecanismos fisiopatológicos adicionais que podem estar em ação¹¹ – o assim chamado Infarto do Miocárdio do tipo 2.⁹ Nesses casos, notavelmente, a DAC pode estar presente apenas como um agente espectador confundidor.
- Finalmente, como devo tratar este paciente com SCA-SSST? A decisão deve ser baseada nas características clínicas e na gravidade da DAC. Pode envolver abordagem conservadora ou revascularização do miocárdio,¹ utilizando intervenção coronária percutânea e / ou cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM). No entanto, esta última ainda não foi incorporada aos sistemas de escore, mas certamente influencia o prognóstico.^{12,13}

Cedro et al. apresentam um artigo onde os escores clínicos (TIMI, GRACE e HEART) foram utilizados para prever a complexidade da DAC subjacente, de acordo com o escore SYNTAX. Para isso, os autores criaram um estudo observacional de 138 pacientes com SCA-SSST (com média de idade de 60 ± 11 anos, dos quais 68% eram do sexo masculino, e frequentemente apresentando fatores de risco cardiovascular tradicionais). A maioria tinha AI (67,3%) e o espectro de gravidade da DAC era amplo, como se pode inferir pela inclusão de pacientes com doença multiarterial (53,7%) ou ausência de estenose coronariana significativa ($> 50\%$) (29,7%). Os autores descobriram que as correlações entre os escores clínicos e o SYNTAX eram, na melhor das hipóteses, moderadas. Entretanto, o escore HEART teve um desempenho particularmente bom na previsão de DAC complexa (ou seja, escore SYNTAX > 32 , com uma área sob a curva de 0,81). Curiosamente, um valor de corte > 4 e ≥ 140 para os escores HEART e GRACE resultou em uma sensibilidade e especificidade de 100% e 97%, respectivamente, para prever essa DAC grave.¹⁴

Diante dos resultados acima citados, propõe-se que o uso combinado dos escores HEART e GRACE possa ser útil na detecção de DAC complexa.¹⁴ Deve-se notar, entretanto,

Palavras-chave

Síndrome Coronariana Aguda; Infarto do Miocárdio sem Supradesnível do Segmento ST; Biomarcadores; Isquemia Miocárdica; Troponina; Eletrocardiografia/métodos.

Correspondência: Carlos Aguiar •

Departamento de Cardiologia, Hospital de Santa Cruz - Avenida Professor Dr. Reinaldo dos Santos, 2790-134 Carnaxide, Lisboa - Portugal
E-mail: ctguiar@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210516>

que este é um pequeno estudo exploratório unicêntrico, incluindo principalmente pacientes com AI (nos quais o escore GRACE não foi amplamente validado, no que diz respeito ao prognóstico). No entanto, seria uma hipótese atraente investigar se esses escores podem ser incorporados como uma ferramenta válida na via de atendimento de pacientes com SCA-SSST, a saber: (1) Eles poderiam ser utilizados como um novo critério para a lista de estratégia invasiva imediata?, e (2) Isso poderia diferenciar entre os pacientes nos quais a estratégia de pré-tratamento P2Y12 é segura e desejável daqueles nos quais ela pode causar danos (por exemplo, potencialmente retardar a CRM)?

Em conclusão, os resultados preliminares deste estudo sugerem um conceito interessante: em vez de usar as ferramentas clínicas usuais para prever o risco de desfechos, podemos querer utilizá-las para determinar se pode haver uma condição grave e complexa subjacente à DAC, garantindo a revascularização cirúrgica.¹⁵ Ainda não está claro se essas ferramentas de modelo multivariado de predição de risco podem melhorar os desfechos, mas vale a pena investigar essa hipótese prospectivamente. O trabalho apresentado adiciona um componente pequeno, mas importante, que apoia esse raciocínio, revelando o que pode realmente estar sob o guarda-chuva.

Referências

1. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthelémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST elevation The 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*. 2021 Apr 7;42(14):1289-367.
2. George B, Misumida N, Ziada KM, George B. Revascularization Strategies for Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. *Curr Cardiol Rep*. 2019 Apr 10;21(5):39.
3. Feldman L, Steg PG, Amsallem M, Puymirat E, Sorbets E, Elbaz M, et al. Medically managed patients with non – ST-elevation acute myocardial infarction have heterogeneous outcomes, based on performance of angiography and extent of coronary artery disease. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2017;6(3):262-71.
4. Ascenzo F, Biondi-Zoccai G, Moretti C, Boliati M, Ameda P, Sciuto F, et al. TIMI, GRACE and alternative risk scores in Acute Coronary Syndromes : A meta-analysis of 40 derivation studies on 216 , 552 patients and of 42 validation studies on 31 , 625 patients. *Contemp Clin Trials*. 2012 May;33(3):507-14.
5. Cortés M, Haseeb S, Lambardi F, Arbucci R, Ariznovarreta P, Resi S, et al. The HEART score in the era of the European Society of Cardiology 0 / 1-hour algorithm. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020 Feb;9(1):30-8.
6. Torralba F, Navarro A, Hoz JC, la Hoz JC, Ortiz C, Botero A, et al. HEART, TIMI, and GRACE Scores for Prediction of 30-Day Major Adverse Cardiovascular Events in the Era of High-Sensitivity Troponin. *Arq Bras Cardiol*. 2020 Mar 13;114(5):795-802.
7. Fanaroff AC, Rymer JA, Goldstein SA, Simel DL. Does This Patient With Chest Pain Have Acute Coronary Syndrome ? The Rational Clinical Examination Systematic Review. *JAMA*. 2015 Nov 10;314(18):1955-65.
8. Oliver G, Reynard C, Morris N, Body R. Can Emergency Physician Gestalt “ Rule In ” or “ Rule Out ” Acute Coronary Syndrome : Validation in a Multicenter Prospective Diagnostic Cohort Study. *Acad Emerg Med*. 2020 Jan;27(1):24-30.
9. Thygesen T, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction *Eur Heart J*. 2019;40(3):237-69.
10. Carlton EW, Pickering JW, Greenslade J, Cullen L, Than M, Kendall J, et al. Assessment of the 2016 National Institute for Health and Care Excellence high-sensitivity troponin rule-out strategy. *Heart*. 2018 Apr; 104(8): 665–72.
11. Safdar B, Spatz E, Dreyer RP, Beltrame JF, Lichtman JH, Spertus JA, et al. Presentation, Clinical Profile, and Prognosis of Young Patients With Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): Results From the VIRGO Study. (2018). *J Am Heart Assoc*. 2018;7(13):e009174.
12. Smilowitz NR, Mahajan AM, Roe MT, Helikamp AS, Criswell K, Gulati M, et al. Mortality of Myocardial Infarction by Sex , Age , and Obstructive Coronary Artery Disease Status in the ACTION Registry – GWTG (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry – Get With the Guidelines). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017 Dec;10(12):e003443.
13. Menozzi A, Servi S, Rossini R, Ferlini M, Lina D, Abrignani MG, et al. Patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes managed without coronary revascularization : A population needing treatment improvement. *Int J Cardiol*. 2017 245:35-42.
14. Cedro AV, Mota DM, Ohe LN, Timmerman A, Costa JR, Castro LS. Association between Clinical Risk Score (Heart, Grace and TIMI) and Angiographic Complexity in Acute Coronary Syndrome without ST Segment Elevation. *Arq Bras Cardiol*. 2021; 117(2):281-287. doi: <https://doi.org/10.36660/abc.20190417>
15. Yildirim A, Kucukosmanoglu M, Yavuz F, Koyunsever NY, Cekici Y, Dogdus M, et al. Comparison of the ATRIA , CHA2DS2-VASc , and Modified Scores ATRIA-HSV, CHA2DS2-VASc-HS, for the Prediction of Coronary Artery Disease Severity. *Angiology*. 2021;Feb 08;3319721991410.



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

Naringina e Trimetazidina Melhoram a Sensibilidade Barorreflexa e a Atividade Elétrica do Trato Solitário do Núcleo na Lesão de Isquemia-Reperusão Renal

Naringin and Trimetazidine Improve Baroreflex Sensitivity and Nucleus Tractus Solitarius Electrical Activity in Renal Ischemia-Reperfusion Injury

Negin Amini,^{1,2} Alireza Sarkaki,^{1,2} Mahin Dianat,^{1,2} Seyyed Ali Mard,^{1,2} Akram Ahangarpour,^{1,2} Mohammad Badavi^{1,2} 

Department of Physiology, School of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences,¹ Ahvaz - Irã

The Persian Gulf Physiology Research Center, Research Institute of Basic Medical Sciences, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences,² Ahvaz - Irã

Resumo

Fundamento: O núcleo do trato solitário (NTS) é uma área do cérebro que desempenha um papel fundamental na regulação renal e cardiovascular através dos impulsos dos barorreceptores.

Objetivos: O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito da Naringina (NAR) e trimetazidina (TMZ), isoladamente e combinadas, na atividade elétrica do NTS e na sensibilidade barorreflexa (SBR) na lesão de isquemia e reperusão (I/R) renal.

Métodos: Foram utilizados quarenta ratos machos Sprague-Dawley (200-250 g), alocados em 5 grupos com 8 ratos cada. Grupos: 1) Sham; 2) I/R; 3) TMZ 5 mg/kg; 4) NAR 100 mg/kg; e 5) TMZ5 + NAR100. A veia femoral esquerda foi canulada para infundir a solução salina ou droga e avaliar a SBR. A I/R foi induzida por oclusão dos pedículos renais por 45 min, seguida de reperusão de 4 horas. O eletroencefalograma local do NTS foi registrado antes, durante a isquemia e durante a reperusão. A fenilefrina foi injetada por via intravenosa para avaliar a SBR ao final do tempo de reperusão. Os dados foram analisados por ANOVA de duas vias com medidas repetidas seguida pelo teste *post hoc* de Tukey. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado como significativo.

Resultados: As ondas elétricas do NTS não se alteraram durante o tempo de isquemia, mas diminuíram significativamente durante todos os tempos de reperusão. A atividade elétrica do NTS e a SBR foram reduzidas drasticamente em ratos com lesão I/R; no entanto, a administração de NAR e TMZ, isoladamente e combinadas, melhorou significativamente essas alterações em ratos com lesão I/R.

Conclusões: Os resultados mostraram que a lesão de I/R leva à redução da atividade elétrica da SBR e do NTS, e pode haver uma ligação entre a I/R e a diminuição da SBR. Além disso, a NAR e a TMZ são agentes promissores para tratar complicações de I/R.

Palavras-chave: Isquemia-Reperusão Renal; Sensibilidade Barorreflexa; Núcleo do Trato Solitário; Naringina; Trimetazidina.

Abstract

Background: Nucleus tractus solitarius (NTS) is a brain area that plays a key role in kidney and cardiovascular regulation via baroreceptors impulses.

Objectives: The aim of this study was to evaluate the effect of naringin (NAR) and trimetazidine (TMZ) alone and their combination on NTS electrical activity and baroreceptor sensitivity (BRS) in renal ischemia-reperfusion (I/R) injury.

Methods: Forty male Sprague-Dawley rats (200- 250 g) were allocated into 5 groups with 8 in each. 1) Sham; 2) I/R; 3) TMZ 5 mg/kg; 4) NAR 100 mg/kg; and 5) TMZ5+ NAR100. The left femoral vein was cannulated to infuse saline solution or drug and the BRS was evaluated.

Correspondência: Mohammad Badavi •

Ahvaz Jundishapur Univ Med Sci – Physiology - Dept. of Physiology, Faculty of Medicine Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences Ahvaz Khuzestan 6135733118 - Irã

E-mail: badavim@yahoo.com

Artigo recebido em 14/02/2020, revisado em 17/06/2020, aceito em 12/08/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200121>

I/R was induced by occlusion of renal pedicles for 45 min, followed by 4 hours of reperfusion. The NTS local electroencephalogram (EEG) was recorded before, during ischemia and throughout the reperfusion. Phenylephrine was injected intravenously to evaluate BRS at the end of reperfusion time. The data were analyzed by two-way repeated measurement ANOVA followed by Tukey's post hoc test. A p -value <0.05 was considered significant.

Results: NTS electrical waves did not change during ischemia time, while they significantly decreased during the entire reperfusion time. NTS electrical activity and BRS dramatically reduced in rats with I/R injury; however, administration of NAR, TMZ alone or their combination significantly improved these changes in rats with I/R injury.

Conclusions: The results showed that I/R injury leads to reduced BRS and NTS electrical activity and there may be an association between I/R and decreased BRS. In addition, NAR and TMZ are promising agents to treat I/R complications.

Keywords: Renal ischemia-reperfusion injury; Baroreflex sensitivity; Nucleus tractus solitaries; Naringin; Trimetazidine.

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

Introdução

A lesão renal aguda (LRA) é um grande problema clínico com alta prevalência que afeta mais de 50% dos pacientes na unidade de terapia intensiva e causa mortalidade superior a 60%.^{1,2} A isquemia/reperfusão renal (I/R) é uma das causas mais importantes de LRA, e a geração de espécies reativas de oxigênio (ERO) desempenha um papel importante em eventos de lesão de I/R.³

A superprodução de radicais livres na lesão de I/R induz apoptose e, em última instância, morte celular e disfunção orgânica.³ O estresse oxidativo (ERO sobre o sistema de defesa antioxidante) é conhecido como um fator de lesão de I/R.³ Radicais livres de oxigênio e ERO são transmitidos pela corrente sanguínea para órgãos distantes e são considerados agentes intermediários para danos a órgãos distantes resultantes de I/R.^{4,5}

O Núcleo do Trato Solitário (NTS) atua como a porta de entrada para o sistema nervoso central para inserir informações sensoriais que desempenham um papel importante na regulação cardiovascular.⁶ Barorreceptores periféricos, quimiorreceptores e nervos aferentes simpáticos renais criam a sinapse primária no NTS.⁷ A disfunção dos barorreceptores leva à perda da regulação das flutuações da pressão arterial e diminuição da sensibilidade barorreflexa (SBR), a qual é uma base fisiopatológica bem conhecida nos distúrbios cardiovasculares.⁸ As evidências disponíveis indicam que a degradação do NTS leva a alternâncias da pressão arterial.⁷ Portanto, o NTS é um dos principais centros de regulação da SBR.⁸

A Naringina (4, 5, 7-trihidroxi-flavanona-7-ramnoglicosídeo, NAR) é um composto polifenol encontrado principalmente na toranja e em várias plantas cítricas. Os efeitos antimicrobianos, antimutagênicos, anticâncer, antiinflamatórios, eliminadores de radicais livres e antioxidantes da NAR foram demonstrados.^{9,10} Os efeitos protetores da NAR através do aumento da atividade de enzimas antioxidantes foram documentados.^{9,10}

A trimetazidina (dicloridrato de 1- [2,3,4-trimetoxibenzil] piperazina, TMZ), é uma droga anti-isquêmica utilizada na angina instável.¹¹ O poro de transição da permeabilidade mitocondrial (mPTP, do inglês *mitochondrial permeability transition pore*) localizado na membrana interna da mitocôndria desempenha um papel poderoso na produção de ERO e no início da apoptose após lesão de I/R.¹² Um estudo experimental documentou que a TMZ foi capaz de

inibir o mPTP e reduzir o tamanho do infarto na lesão de I/R do miocárdio e a atividade da caspase-3.¹³ Além disso, foi relatada a inibição da peroxidação lipídica pela TMZ.¹⁴ O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito da NAR e TMZ, isoladamente e em combinação, na atividade elétrica de campo local do NTS, no eletroencefalograma (EEG) local e na SBR após lesão renal de I/R.

Métodos

Drogas

TMZ, NAR, cetamina, xilazina e uretano foram adquiridos da Sigma Co. USA. NAR e TMZ foram dissolvidas em água destilada, e o uretano foi dissolvido em solução salina normal imediatamente antes do uso.

Animais

No estudo atual, e de acordo com nossos estudos anteriores e outros semelhantes, quarenta ratos machos Sprague-Dawley (pesando 200-250 g) foram adquiridos no centro de criação e cuidados de animais da Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences (AJUMS). Todos os animais foram alojados em gaiolas padrão (4 em cada gaiola) sob temperatura ($22 \pm 2^\circ\text{C}$) e umidade (50-55%) controladas e ciclo claro/escuro de 12 h (luzes ligadas às 07:00 da manhã), com livre acesso a *pellets* de ração alimentar e água da torneira. Os ratos foram alocados de forma simples e não randomizada em cinco grupos com oito ratos cada. Grupos: 1) Sham, 2) I/R, 3) TMZ 5 mg/kg; ratos com lesão de I/R receberam TMZ (5 mg/kg, iv) cinco minutos antes da reperfusão,¹⁵ 4) NAR 100 mg/kg; ratos com lesão de I/R receberam NAR (100 mg/kg, ip) uma vez por dia durante sete dias antes da I/R,¹⁰ e 5) TMZ 5 mg/kg + NAR 100 mg/kg; ratos com lesão de I/R receberam TMZ 5 mg/kg + NAR 100 mg/kg. Os ratos nos grupos sham e I/R receberam veículo (solução salina estéril). Os ratos do grupo sham foram submetidos a procedimento cirúrgico idêntico, sem clameamento e indução de I/R.

Cirurgia estereotáxica para implante de eletrodo

Uma semana antes do registro do EEG, os ratos foram anestesiados com cetamina (50 mg/kg) e xilazina (5 mg/kg), por via intraperitoneal. A temperatura corporal dos ratos foi

mantida em $36,5 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ utilizando almofadas térmicas com as cabeças montadas em um dispositivo estereotáxico (Narishige Co., Japão) para a cirurgia de implantação de eletrodos. Um eletrodo bipolar de fio aço inoxidável revestido em teflon (0,005" tipo "bare", 0,008" revestido, A-M Systems, Inc. WA) foi implantado no NTS com o atlas estereotáxico de Paxinos e Watson com coordenação de AP = -14,04 mm até o bregma; ML = 0,4 mm e DV = 8 mm a partir da dura-máter, de maneira adequada.¹⁶ Todos os implantes foram fixados no crânio com resina acrílica odontológica e dois pequenos parafusos-âncora de vidro.

Indução de isquemia/reperfusão (I/R) renal

Os ratos foram mantidos em jejum durante a noite antes da cirurgia (por pelo menos 10 h), mas com livre acesso à água. No dia da cirurgia, os ratos de cada grupo foram anestesiados com uretano (1,7 g/kg, i.p.).¹⁷ Em seguida, os ratos foram colocados sobre uma almofada térmica (Harvard Apparatus, Reino Unido) para manter a temperatura corporal em aproximadamente 37°C . Quinze minutos após a anestesia, a veia femoral esquerda foi cateterizada utilizando um cateter de polietileno (PE50) para infusão de solução salina ou TMZ, e a artéria femoral esquerda foi utilizada para medir a pressão arterial e a SBR. Os rins esquerdo e direito foram expostos através de uma incisão na linha média. A isquemia bilateral foi induzida por oclusão de ambos os pedículos renais através de clameamento não-traumático por 45 min. Depois disso, as pinças de clameamento foram removidas e a reperfusão continuou por 4 horas.¹⁸

Registro local de EEG

Potenciais de campo locais (EEG local) do NTS dos ratos foram adicionados a um bio-amplificador ML135 (aquisição de dados de 4 canais, Power Lab. e software Lab Chart versão 7, AD Instruments Co., Austrália) com amplificação de 1 mV, taxa de amostragem de 400 Hz e filtragem de passa-banda de 0,3–70 Hz por 5 minutos. O período de variações básicas de 5 segundos do EEG foi comparado em todos os grupos. A potência elétrica das bandas de frequência foi medida em mV^2/Hz . O registro do EEG local foi realizado antes da isquemia por 45 min e durante o tempo de isquemia e reperfusão, de maneira adequada.

Medida da pressão arterial média

A pressão arterial média foi registrada através da cateterização da artéria femoral esquerda conectada a transdutor de pressão e monitorada através do Power Lab System (AD Instruments, Austrália), antes da isquemia por 20 min para adaptação, durante o tempo de isquemia e reperfusão.

Sensibilidade barorreflexa

Em todos os grupos, ao final do período de reperfusão, foram realizadas injeções intravenosas de fenilefrina (10 a 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$) e as alterações na pressão arterial e frequência cardíaca foram registradas com transdutor de pressão e monitoradas e registradas em um PC, utilizando o software Lab Chart. Intervalos de 15 minutos de recuperação foram realizados

entre as injeções da droga para atingir o nível anterior de pressão arterial. Para cada injeção, a amplitude máxima da pressão resultante e bradicardia foram utilizadas para calcular a pressão arterial média (ΔPAM) e as alterações da frequência cardíaca (ΔFC). A razão da variação de ΔFC para a variação de ΔPAM foi utilizada como o índice da SBR.¹⁹

Análise estatística

Os dados obtidos para pressão arterial média, frequência cardíaca e EEG local foram analisados com ANOVA de duas vias com medidas repetidas seguida pelo teste *post hoc* de Tukey para comparações múltiplas utilizando o software Prisma versão 6.0 (San Diego, CA). Os dados foram expressos como média e desvio padrão (DP). Valores de $p < 0,05$ foram considerados como diferenças significativas.

Resultados

Efeito da NAR, TMZ ou a combinação de ambas na atividade elétrica de campo local do NTS

Não houve alterações significativas na potência elétrica do NTS durante o período pré-I/R e durante os 45 minutos de isquemia. Entretanto, a potência elétrica do NTS diminuiu drasticamente durante toda a 1^a, 2^a, 3^a e 4^a horas do período de reperfusão no grupo I/R em comparação com os ratos do grupo *sham*. Por outro lado, a administração de NAR e TMZ, isoladamente ou combinadas, melhorou sua energia em comparação com o grupo I/R (Tabela 1).

Efeito da NAR e TMZ na frequência cardíaca e pressão arterial

A lesão renal de I/R reduziu significativamente a frequência cardíaca, enquanto o pré-tratamento com NAR, TMZ ou a combinação de ambas restaurou de alguma forma a frequência cardíaca aos valores normais (Figura 1). Em relação à pressão arterial média, os resultados não mostraram diferenças entre os grupos (Figura 2).

Efeito de NAR e TMZ na SBR

Como mostrado na 3, a SBR foi significativamente reduzida no grupo com lesão de I/R quando comparado ao grupo *sham*. No entanto, a administração de NAR ou TMZ restaurou-a; portanto, não houve diferença entre os grupos *sham*, NAR e TMZ; contudo, a combinação de ambas elevou a SBR de forma mais significativa.

Discussão

Os achados do presente estudo demonstraram que a lesão de I/R enfraqueceu a atividade elétrica do NTS e da SBR. Entretanto, as mudanças nas ondas cerebrais após a I/R mostraram que a atividade elétrica do NTS foi suprimida e essas alterações foram afetadas por uma possível disfunção cardíaca e renal. A atividade elétrica anormal subsequente do NTS pode prejudicar ainda mais a função cardíaca e agravar as complicações isquêmicas na função renal. Por outro lado, o pré-tratamento com NAR e TMZ por si só

Artigo Original

Tabela 1 – Efeito do pré-tratamento com Naringina (NAR), Trimetazidina (TMZ) ou combinação de ambas na atividade elétrica do NTS após lesão renal de I/R

Grupos	Potência do EEG (mV ² /Hz)					
	Pré-IR	Isquemia	Tempo de reperfusão (h)			
			1°	2°	3°	4°
Sham	0,723 ± 0,117	0,675 ± 0,126	0,699 ± 0,116	0,68 ± 0,104	0,673 ± 0,104	0,695 ± 0,13
IR	0,725 ± 0,081	0,652 ± 0,052	0,635 ± 0,095***	0,61 ± 0,082***	0,587 ± 0,042***	0,592 ± 0,025***
NAR	0,705 ± 0,034	0,653 ± 0,051	0,673 ± 0,029	0,65 ± 0,033#	0,63 ± 0,041#	0,646 ± 0,038##
TMZ	0,712 ± 0,067	0,668 ± 0,085	0,673 ± 0,073	0,65 ± 0,069#	0,632 ± 0,054#	0,637 ± 0,069#
NAR+TMZ	0,75 ± 0,07	0,65 ± 0,069	0,673 ± 0,064	0,65 ± 0,047#	0,627 ± 0,049#	0,64 ± 0,053##

Os dados foram representados como média ± DP (n = 8). Sham (grupo cirúrgico sham), I/R (Isquemia-reperfusão + solução salina normal), NAR (I/R + NAR 100 mg/kg, ip, por uma semana), TMZ (I/R + TMZ 5 mg/kg, iv, antes da reperfusão). NAR + TMZ, combinação de NAR e TMZ. ANOVA de duas vias com medidas repetidas seguida pelo teste post hoc de Tukey. ***p<0.001, vs. grupo sham. #p<0.05, ##p<0.01, vs. grupo I/R.

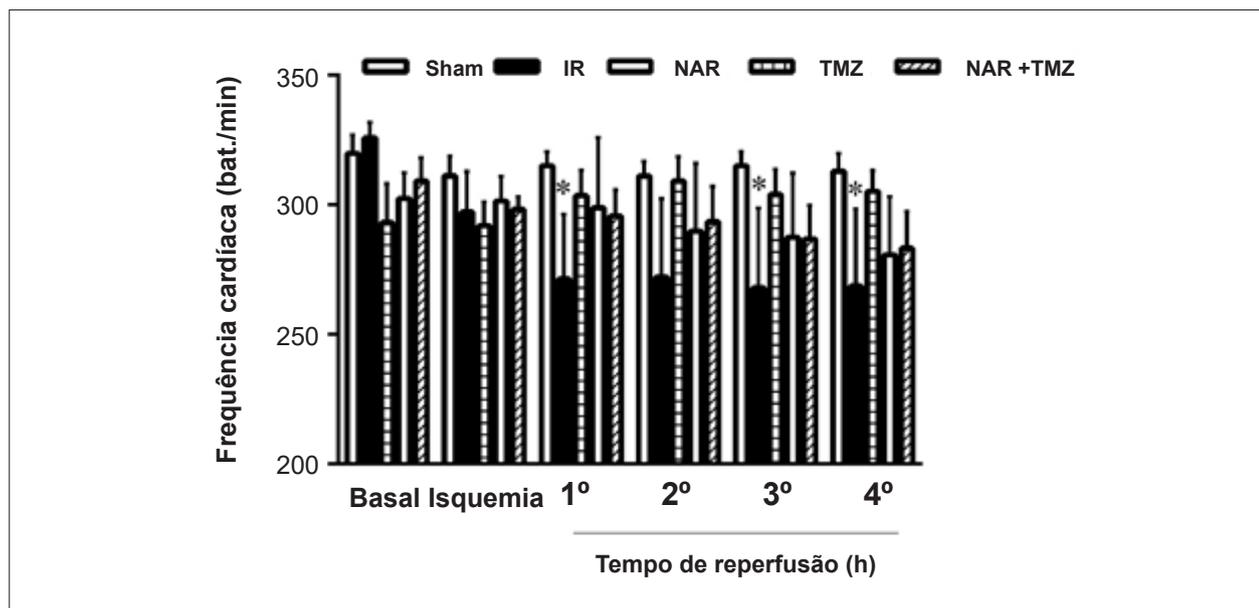


Figura 1 – Efeito do pré-tratamento com Naringina (NAR), Trimetazidina (TMZ) ou a combinação de ambas na frequência cardíaca após lesão de I/R renal (I/R). Os dados foram representados como média ± DP (n = 8). Sham (grupo cirúrgico sham), I/R (Isquemia-reperfusão + solução salina normal), NAR (I/R + NAR 100 mg/kg, ip, por uma semana), TMZ (I/R + TMZ 5 mg/kg, iv, antes da reperfusão). NAR + TMZ, combinação de NAR e TMZ. ANOVA de duas vias com medidas repetidas seguida pelo teste post hoc de Tukey. *p<0,05, vs. grupo sham.

restaura as potências elétricas gama e delta, enquanto sua combinação com TMZ melhora todas as outras ondas elétricas registradas do NTS e também restaura a SBR. As fibras aferentes dos barorreceptores são recebidas principalmente no NTS, que tem uma complexa relação neuronal com outras áreas do sistema nervoso central e área vasomotora (o núcleo ambíguo e a medula ventrolateral rostral).²⁰ Vários estudos já mostraram que doenças como o diabetes, a hipertensão e a insuficiência renal mediada por estresse oxidativo podem enfraquecer a SBR.²¹ A LRA aumenta a produção de citocinas anti-inflamatórias e

reduz a clearance de citocinas, levando assim à respostas inflamatórias sistêmicas aumentadas.^{22,23} Um estudo anterior mostrou uma correlação relativa entre a disfunção dos barorreceptores e o estresse oxidativo.²⁴ Outros estudos mostraram que os antioxidantes podem melhorar a SBR em vários modelos experimentais.²⁵ Por outro lado, verificou-se que a administração de sequestrantes de radicais livres como a enzima superóxido dismutase (SOD) e a catalase (CAT) em coelhos com aterosclerose foi capaz de melhorar a função dos barorreceptores, indicando a inibição do efeito das ERO no desempenho dos barorreceptores.²⁶

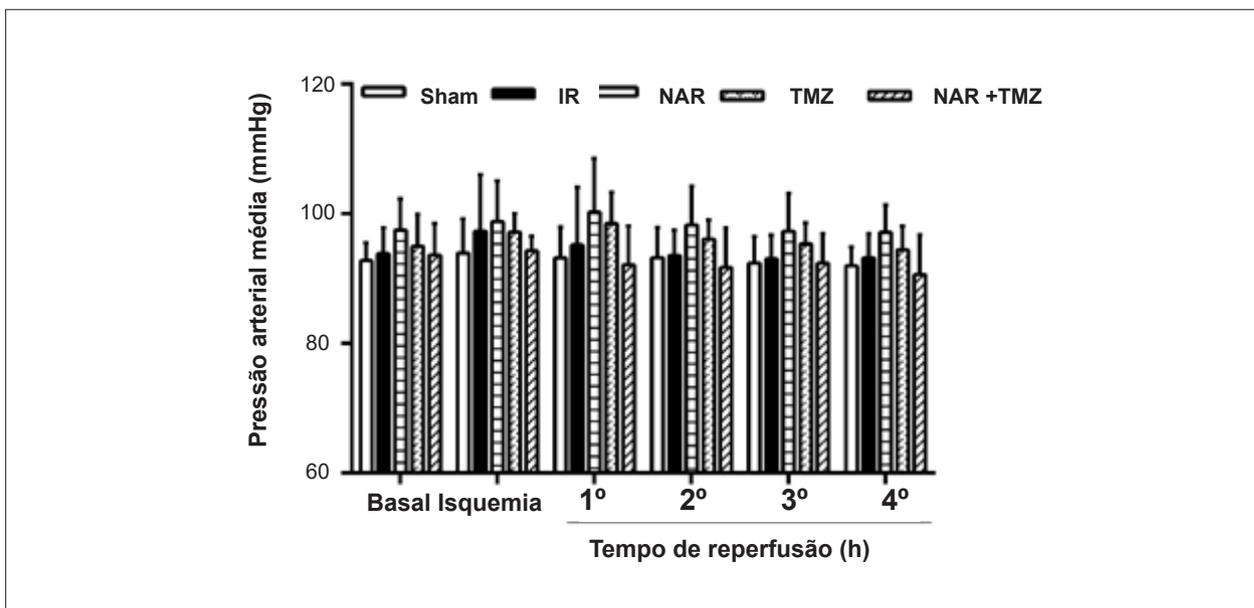


Figura 2 – Efeito da Naringina (NAR), Trimetazidina (TMZ) ou a combinação de ambas na pressão arterial média após lesão de I/R renal (I/R). Os dados foram representados como média \pm DP (n = 8). Sham (grupo cirúrgico sham), I/R (Isquemia-reperusão + solução salina normal), NAR (I/R + NAR 100 mg/kg, ip, por uma semana), TMZ (I/R + TMZ 5 mg/kg, iv, antes da reperusão). NAR + TMZ, combinação de NAR e TMZ. ANOVA de duas vias com medidas repetidas seguida pelo teste post hoc de Tukey.

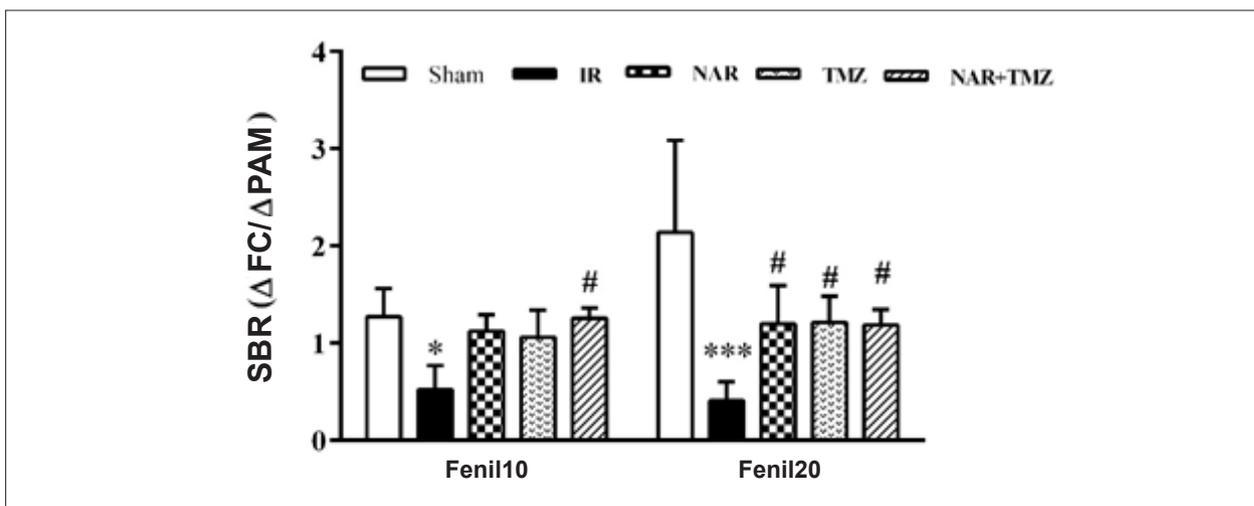


Figura 3 – Efeito do pré-tratamento com Naringina (NAR), Trimetazidina (TMZ) ou a combinação de ambas na sensibilidade barorreflexa ($\Delta FC/\Delta PAM$) após I/R renal (I/R). Os dados foram representados como média \pm DP (n = 8). Sham (grupo cirúrgico sham), I/R (Isquemia-reperusão + solução salina normal), NAR (I/R + NAR 100 mg/kg, ip, por uma semana), TMZ (I/R + TMZ 5 mg/kg, iv, antes da reperusão). NAR + TMZ, combinação de NAR e TMZ. ANOVA de duas vias com medidas repetidas seguida pelo teste post hoc de Tukey. *p<0.05, ***p<0.001, vs. grupo sham, #p< 0.05 vs. grupo I/R.

No presente estudo, a NAR e a TMZ, isoladamente ou combinadas, melhoraram a SBR, que pode ter ocorrido através de seus efeitos antioxidantes, através do sequestro da peroxidação lipídica. Nosso estudo anterior mostrou que a NAR ou a TMZ ou a combinação de ambas pode reduzir a disfunção glomerular através do aumento da capacidade antioxidante e redução do nível de microRNA-10a.²⁷ Em concordância com este estudo e outros achados anteriores, a SBR é atenuada pelo estresse oxidativo, e os compostos

polifenóis a melhoram através do sequestro dos radicais livres.²⁸ Além disso, muitas evidências indicaram que a lesão de I/R levou à redução da síntese de óxido nítrico, que é um dos principais contribuintes de disfunção endotelial, seguida pela disfunção dos barorreceptores.²⁹ A este respeito, a NAR melhora a disfunção endotelial sintetizando e aumentando a biodisponibilidade do óxido nítrico.³⁰ Em um estudo realizado em humanos, também foi demonstrado que a TMZ melhorou a disfunção endotelial na insuficiência cardíaca crônica, ao

reduzir os níveis de peroxidação de lipídios.³¹ Um estudo experimental mostrou que a TMZ reduziu o malondialdeído, um índice de lesão oxidativa renal, em um modelo de lesão de I/R renal.¹⁴ A TMZ estimula a oxidação da glicose ao reduzir a oxidação dos ácidos graxos beta, que levam à produção de ATP com menor consumo de oxigênio.¹¹

Os resultados deste estudo mostraram a melhora da SBR com o pré-tratamento com NAR e/ou TMZ na I/R. Embora o mecanismo preciso dos efeitos antioxidantes de NAR e TMZ na SBR não esteja claro na I/R renal, é possível que a NAR, a TMZ ou a combinação de ambas aumentem a SBR na I/R renal devido à melhora da função do sistema nervoso autônomo. Recentemente, foi demonstrado que a administração de antioxidantes pode melhorar a SBR através da melhora da função autonômica.²⁴ Os mecanismos centrais da NAR e TMZ precisam ser esclarecidos em novos estudos sobre a função do sistema nervoso autônomo.²⁵

A redução da função renal leva ao acúmulo de toxinas e ao aumento da osmolalidade sérica, o que pode estimular diretamente a síntese do fator de crescimento endotelial vascular. Além disso, o aumento da produção de ERO leva ao dano endotelial e à permeabilidade da barreira hematoencefálica (BHE).^{32,33} Várias linhas de estudos mostraram que o desempenho da BHE foi interrompido em modelos experimentais de LRA indicados pelo corante azul de Evans sobre a permeabilidade para o tecido cerebral.^{34,35} Por outro lado, modelos inflamatórios experimentais induzidos pelo fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) aumentam a permeabilidade da BHE de forma anormal. Esses estudos experimentais apoiam a ideia de que a inflamação associada à LRA aumenta as citocinas inflamatórias na corrente sanguínea e isso pode prejudicar a permeabilidade da BHE.³⁶ Muitas evidências demonstraram que a NAR é um potente antioxidante que atravessa a BHE e reduz os fatores inflamatórios para proteger o cérebro.^{37,38} Uma queda abrupta na função renal leva ao acúmulo de toxinas e ao aumento da osmolalidade sérica, o que pode aumentar as ERO, resultando em lesão endotelial, ruptura da BHE e dos transmissores cerebrais.³⁹

Um estudo experimental mostrou que a lesão cerebral de I/R resulta em alterações nos parâmetros eletrofisiológicos cardíacos, bem como na redução da atividade elétrica do NTS. Entretanto, a administração de antioxidantes evitou essas complicações.¹⁶ A redução da disponibilidade de oxigênio para o sistema neuronal, seguida pela ruptura dos vasos sanguíneos levou a uma cascata de eventos, incluindo ativação de receptores de glutamato e influxo de Ca^{2+} .⁴⁰ A ativação dos receptores de glutamato causou um aumento na concentração citoplasmática de Ca^{2+} como resultado do influxo de Ca^{2+} através dos canais dos receptores α -amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propionato (AMPA) e N-metil-D-aspartato (NMDA) e canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem (VDCC, do inglês *voltage-dependent Ca²⁺ channels*). A abertura dos receptores inotrópicos de glutamato e o conseqüente influxo de Na^+ e Ca^{2+} são identificados como os primeiros estágios do processo excitotóxico.⁴⁰

Outro estudo experimental mostrou que LRA induzida por I/R renal levava à disfunção renal e aumento da atividade

do nervo simpático renal e aumento das concentrações de norepinefrina, indicando o papel do sistema nervoso simpático no desenvolvimento da LRA.⁴¹ Recentemente, o papel dos nervos renais no modelo de I/R renal mostrou que a denervação do nervo renal simpático melhorou a função do órgão, reduziu a resposta dos fatores inflamatórios e a apoptose sem alterações na pressão arterial.⁴² Por outro lado, Mitaka et al. mostraram que a I/R renal levou a uma redução da pressão arterial e nenhuma alteração da frequência cardíaca, o que se opõe aos resultados deste estudo.⁴³ Essa controvérsia pode estar relacionada ao modelo experimental, à espécie animal e ao período de reperusão. Nosso estudo anterior indicou que a lesão renal de I/R resulta em disfunção renal e lesão miocárdica, e o pré-tratamento com NAR e TMZ, isoladamente ou combinadas, poderia ter papel protetor no efeito remoto da LRA no estresse oxidativo e lesão miocárdica através da regulação do Nrf-2.⁴⁴

Limitações

Este estudo apresentou algumas limitações. Primeiramente, ele é parte de uma tese de doutorado, incluindo limitações financeiras e de tempo. Portanto, não foi possível identificar alguns parâmetros como histologia cerebral e medidas de parâmetros moleculares e antioxidantes no tecido cerebral. Nosso objetivo foi investigar a atividade da SBR e do NTS no modelo de LRA.

Conclusão

Nossos achados, juntamente com os achados de outras pesquisas, estão de acordo com o presente estudo, que sugere que a redução da função renal devido à lesão de I/R renal leva à redução da atividade elétrica da SBR e do NTS. Provavelmente, existe uma ligação entre a redução da função renal e a diminuição da SBR, embora a NAR e a TMZ, isoladamente ou combinadas, melhorem a atividade elétrica da SBR e do NTS. Entretanto, pode-se esperar que esses tipos de agentes antioxidantes possam ser utilizados para prevenir complicações renais de lesão de I/R em áreas além do local da lesão.

Agradecimentos

Este artigo é parte da tese de doutorado de Negin Amini, que é estudante da Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences. Este trabalho recebeu apoio do Persian Gulf Physiology Research Center of Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences. Os autores agradecem a ajuda e apoio financeiro do Persian Gulf Research Center of Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Amini N, Sarkaki A, Badavi M; Obtenção de dados: Amini N; Análise e interpretação dos dados: Amini N, Dianat M, Mard SA, Ahangarpour A, Badavi M; Análise estatística e Redação do manuscrito: Amini N, Badavi M; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Sarkaki A, Dianat M, Mard SA, Ahangarpour A, Badavi M.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado por The Persian Gulf Physiology Research Center of Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Negin Amini pelo Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences..

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences sob o número de protocolo IR.AJUMS.REC.1395.149. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013.

Referências

1. Trof RJ, Di Maggio F, Leemreis J, Groeneveld AJ. Biomarkers of acute renal injury and renal failure. *Shock*. 2006; 26 (3):245-53.
2. Leung AK, Yan WW. Renal replacement therapy in critically ill patients. *Hong Kong Med J*. 2009;15 (2):122-9.
3. Kosieradzki M, Rowinski W. Ischemia/reperfusion injury in kidney transplantation: mechanisms and prevention. *Transplantation proc*. 2008;40 (10): 3279-88.
4. Kalogeris T, Baines CP, Krenz M, Korthuis RJ. Cell biology of ischemia/reperfusion injury. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2012; 298: 229-317. doi. org/10.1016/B978-0-12-394309-5.00006-7
5. Carden DL, Granger DN. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. *J Pathol*. 2000; 190(3): 255-66.
6. Dibona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. *Physiol Rev*. 1997; 77(1): 75-197.
7. Kawabe T, Chitravanshi VC, Kawabe K, Sapru HN. Cardiovascular function of a glutamatergic projection from the hypothalamic paraventricular nucleus to the nucleus tractus solitarius in the rat. *Neuroscience*. 2008; 153(3): 605-17.
8. Kaur M, Chandran DS, Jaryal AK, Bhowmik D, Agarwal SK, Deepak KK. Baroreflex dysfunction in chronic kidney disease. *World J Nephrol*. 2016;5(1):53-65.
9. Singh D, Chopra K. The effect of naringin, a bioflavonoid on ischemia-reperfusion induced renal injury in rats. *Pharmacol Res*. 2004;50(2):187-93.
10. Gaur V, Aggarwal A, Kumar A. Protective effect of naringin against ischemic reperfusion cerebral injury: possible neurobehavioral, biochemical and cellular alterations in rat brain. *Eur J Pharmacol*. 2009; 616(1-3):147-54.
11. Szwed H, Sadowski Z, Pachocki R, Domżał-Bocheńska M, Szymczak K, Szydłowski Z, et al. Proposed antiischemic effects of trimetazidine in coronary diabetic patients. A substudy from TRIMPOL-1. *Cardiovasc Drugs Therap*. 1999; 13 (3): 217-22.
12. Jassem W, Heaton ND. The role of mitochondria in ischemia/reperfusion injury in organ transplantation. *Kidney Int*. 2004;66(2):514-7.
13. Argaud L, Gomez L, Gateau-Roesch O, Couture-Lepetit E, Loufouat J, Robert D, et al. Trimetazidine inhibits mitochondrial permeability transition pore opening and prevents lethal ischemia-reperfusion injury. *J Mol Cell Cardiol*. 2005; 39(6): 893-9.
14. Grekas D, Dioudis C, Papageorgiou G, Iliadis S, Zilidis C, Alivannis P, et al. Lipid Peroxidation After Acute Renal Ischemia and Reperfusion in Rats: The Effect of Trimetazidine. *Ren Fail*. 1996;18(4): 545-52.
15. Cau J, Favreau F, Tillement JP, Lerman LO, Hauet T, Goujon JM. Trimetazidine reduces early and long-term effects of experimental renal warm ischemia: a dose effect study. *J Vasc Surg*. 2008; 47(4): 852-60.
16. Nejad KH, Dianat M, Sarkaki A, GharibNaseri MK, Badavi M, Farbood Y. Ellagic acid improves electrocardiogram waves and blood pressure against global cerebral ischemia rat experimental models. *Electron physician*. 2015;7(4): 1153-62.
17. Maleki M, Nematbakhsh M. Renal Blood Flow Response to Angiotensin 1-7 versus Hypertonic Sodium Chloride 7.5% Administration after Acute Hemorrhagic Shock in Rats. *Int J Vas Med*. 2016;2016: 6562017. Doi: 10.1155/2016/6562017
18. Nestic Z, Todorovic Z, Stojanovic R, Basta-Jovanovic G, Radojevic-Skodric S, Velickovic R, et al. Single-dose intravenous simvastatin treatment attenuates renal injury in an experimental model of ischemia-reperfusion in the rat. *J Pharmacol Sci*. 2006; 102(4): 413-7.
19. Azadbakht MK, Nematbakhsh M. Angiotensin 1-7 administration alters baroreflex sensitivity and renal function in sympathectomized rats. *J Nephropathol*. 2017;7(2):79-82.
20. Franczyk-Skora B, Gluba-Brzozka A, Wrancisz JK, Banach M, Olszewski R, Rysz J. Sudden cardiac death in CKD patients. *Int Urol Nephrol*. 2015; 47(6): 971-82.
21. Tu H, Zhang D, Li Y-L. Cellular and molecular mechanisms underlying arterial baroreceptor remodeling in cardiovascular diseases and diabetes. *Neurosci Bull*. 2019;35(1):98-112.
22. Andres-Hernando A, Dursun B, Altmann C, Ahuja N, He Z, Bhargava R, et al. Cytokine production increases and cytokine clearance decreases in mice with bilateral nephrectomy. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27(12):4339-4347.
23. Chen J, Hartono JR, John R, Bennett M, Zhou XJ, Wang Y, et al. Early interleukin 6 production by leukocytes during ischemic acute kidney injury is regulated by TLR4. *Kidney Int*. 2011; 80(5): 504-15.
24. Monteiro MM, Franca-Silva MS, Alves NF, Porpino SK, Braga VA. Quercetin improves baroreflex sensitivity in spontaneously hypertensive rats. *Molecules*. 2012; 17(11): 12997-3008.
25. Botelho-Ono MS, Pina HV, Sousa KH, Nunes FC, Medeiros IA, Braga VA. Acute superoxide scavenging restores depressed baroreflex sensitivity in renovascular hypertensive rats. *Auton Neurosci*. 2011; 159(1-2): 38-44.
26. Li Z, Mao HZ, Abboud FM, Chapleau MW. Oxygen-derived free radicals contribute to baroreceptor dysfunction in atherosclerotic rabbits. *Circ Res*. 1996; 79(4): 802-11.
27. Amini N, Sarkaki A, Dianat M, Mard SA, Ahangarpour A, Badavi M. The renoprotective effects of naringin and trimetazidine on renal ischemia/reperfusion injury in rats through inhibition of apoptosis and down regulation of microRNA-10a. *Biom Pharmacother*. 2019; 112: 108568. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.01.029
28. Queiroz TM, Guimaraes DD, Mendes-Junior LG, Braga VA. alpha-lipoic acid reduces hypertension and increases baroreflex sensitivity in renovascular hypertensive rats. *Molecules*. 2012;17(11): 13357-67.
29. Chapleau MW, Cunningham JT, Sullivan MJ, Wachtel RE, Abboud FM. Structural versus functional modulation of the arterial baroreflex. *Hypertension*. 1995;26 (2): 341-7.

30. Ikemura M, Sasaki Y, Giddings JC, Yamamoto J. Preventive effects of hesperidin, glucosyl hesperidin and naringin on hypertension and cerebral thrombosis in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Phytother Res.* 2012; 26(9): 1272-7.
31. Belardinelli R, Solenghi M, Volpe L, Purcaro A. Trimetazidine improves endothelial dysfunction in chronic heart failure: an antioxidant effect. *Eur Heart Journal.* 2007; 28(9):1102-8.
32. Chi OZ, Hunter C, Liu X, Tan T, Weiss HR. Effects of VEGF on the blood-brain barrier disruption caused by hyperosmolarity. *Pharmacology.* 2008; 82(3):187-92.
33. Sadik NA, Mohamed WA, Ahmed MI. The association of receptor of advanced glycated end products and inflammatory mediators contributes to endothelial dysfunction in a prospective study of acute kidney injury patients with sepsis. *Mol Cell Biochem.* 2012; 359(1-2): 73-81.
34. Tso N, Hsu HP, Wu CM, Liu CC, Lei HY. Tumour necrosis factor- α causes an increase in blood-brain barrier permeability during sepsis. *J Med Microbiol.* 2001;50(9): 812-21.
35. Liu M, Liang Y, Chigurupati S, Lathia JD, Pletnikov M, Z Sun, et al. Acute kidney injury leads to inflammation and functional changes in the brain. *J Am Soc of Nephrol.* 2008;19(7): 1360-70.
36. Prieto I, Martinez JM, Hermoso F, Ramirez MJ, Vargas F, De Gasparo M, et al. Oral administration of losartan influences aminopeptidase activity in the frontal cortex. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2000;10(4): 279-82.
37. Zbarsky V, Datla KP, Parkar S, Rai DK, Aruoma OI, Dexter DT. Neuroprotective properties of the natural phenolic antioxidants curcumin and naringenin but not quercetin and fisetin in a 6-OHDA model of Parkinson's disease. *Free Radic Res.* 2005; 39(10):1119-25.
38. Tsai TH. Determination of naringin in rat blood, brain, liver, and bile using microdialysis and its interaction with cyclosporin a, a p-glycoprotein modulator. *J Agric Food Chem.* 2002;50(23): 6669-74.
39. Nongnuch A, Panorchan K, Davenport A. Brain-kidney crosstalk. *Crit Care.* 2014;18(3): 225. doi: 10.1186/cc13907.
40. Mattson MP. Excitotoxic and excitoprotective mechanisms: abundant targets for the prevention and treatment of neurodegenerative disorders. *Neuromolecular Med.* 2003; 3(2): 65-94.
41. Fujii T, Kurata H, Takaoka M, Muraoka T, Fujisawa Y, Shokoji T, et al. The role of renal sympathetic nervous system in the pathogenesis of ischemic acute renal failure. *Eur J Pharmacol.* 2003; 481(2-3):241-8.
42. Kim J, Padanilam BJ. Renal denervation prevents long-term sequelae of ischemic renal injury. *Kidney Int.* 2015; 87(2): 350-8.
43. Mitaka C, Si MK, Tulafu M, Yu Q, Uchida T, Abe S, et al. Effects of atrial natriuretic peptide on inter-organ crosstalk among the kidney, lung, and heart in a rat model of renal ischemia-reperfusion injury. *Intensive Care Med.* 2014;2(1):28. doi: 10.1186/s40635-014-0028-8.
44. Amini N, Dianat M, Mard SA, Ahangarpour A, Badavi M. Protective effects of naringin and trimetazidine on remote effect of acute renal injury on oxidative stress and myocardial injury through Nrf-2 regulation. *Pharmacol Rep.* 2019;71(6): 1059-1066.



Naringina, Trimetazidina e Barorreflexo na Lesão de Isquemia e Reperusão Renal

Naringin, Trimetazidine and Baroreflex in Renal Ischemia-Reperfusion Injury

Luis Cuadrado Martin¹ 

Universidade Estadual Paulista,¹ Botucatu, SP - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Naringina e Trimetazidina Melhoram a Sensibilidade Barorreflexa e a Atividade Elétrica do Trato Solitário do Núcleo na Lesão de Isquemia-Reperusão Renal

O artigo “Naringina e trimetazidina melhoram a sensibilidade do barorreflexo e a atividade elétrica do núcleo do trato solitário na lesão de isquemia e reperusão renal”, publicado nesta revista,¹ encontrou melhora na sensibilidade do barorreflexo em um modelo de lesão renal aguda de isquemia/reperusão em ratos tratados com naringina e/ou trimetazidina.

A trimetazidina e a naringina são substâncias capazes de reduzir o estresse oxidativo, documentado em diversas situações. A trimetazidina é um fármaco com propriedades anti-isquêmicas, que atua diretamente na mitocôndria e é capaz de diminuir o estresse oxidativo. A naringina é um polifenol com propriedades antioxidantes presente em diversas frutas cítricas.

O estresse oxidativo está envolvido em diversos processos fisiopatológicos.² Por outro lado, o distúrbio do reflexo barorreceptor está envolvido na patogênese da hipertensão^{3,4} e da insuficiência cardíaca.⁵ Além disso, esse distúrbio atua na doença renal crônica⁶ e na lesão renal aguda.⁷ O núcleo do trato solitário desempenha um papel fundamental na integração do reflexo barorreceptor e sua ação é influenciada pelo estresse oxidativo.⁷

A atenuação do barorreflexo na lesão renal aguda pode dificultar a resposta à instabilidade hemodinâmica durante um episódio de lesão renal aguda.^{8,9} A lesão renal aguda também mostra um aumento no estresse oxidativo.² Radicais livres e espécies reativas de oxigênio são produzidos em abundância no dano renal devido à isquemia/reperusão e inundação do sistema circulatório causando efeitos indesejáveis em diversos órgãos, incluindo o trato solitário, que, como vimos, é um importante integrador da atividade barorreflexa.

Em outros modelos, exceto na lesão renal aguda, o estresse oxidativo está correlacionado com a disfunção dos barorreceptores, sendo que os antioxidantes apresentaram melhorar em sua função. No entanto, na lesão renal aguda, é controverso se esse aumento do estresse oxidativo tem uma relação de causa e efeito com a atenuação do barorreflexo. Assim, se, em modelos de lesão renal aguda, ao bloquear o estresse oxidativo, pudéssemos restaurar o barorreflexo, seria evidente que o estresse oxidativo desempenhe esse papel.

A variação da relação entre a frequência cardíaca e a pressão arterial média em comparação ao desafio com a fenilefrina foi o índice barorreflexo realizado no estudo de Amini et al.,¹ Utilizando uma técnica estereotáxica, antes de induzir a lesão renal aguda, implantou-se um eletrodo no núcleo do trato solitário dos ratos com atividade nuclear.¹ Assim, além da melhora do barorreflexo, houve reversão da atenuação da atividade do núcleo do trato solitário documentados concomitantemente com a lesão de reperusão.

Esses resultados têm implicações fisiopatológicas, na medida em que demonstram a participação do estresse oxidativo na disfunção do núcleo do trato solitário e consequentemente do barorreflexo na lesão renal aguda, bem como implicações terapêuticas, uma vez que incentiva o trabalho com esses fármacos no sentido de mitigar as complicações da lesão renal aguda em humanos,⁹⁻¹¹ uma situação clínica que denota um prognóstico nefasto.¹² Portanto, esta linha de pesquisa pode ajudar a compreender o tratamento em humanos com essa entidade nosológica. É importante notar que há evidências de profilaxia da nefropatia por contraste com trimetazidina em humanos.^{13,14}

Palavras-chave

Flavanonas; Flavonóides; Trimetazidina; Vasodilatadores; Barorreflexo; Hipertensão; Insuficiência Cardíaca; Reperusão Renal; Estresse Oxidativo.

Correspondência: Luis Cuadrado Martin •

UNESP - Clínica Médica - Prof. Montenegro, s/n. CEP 18600-000, Botucatu, SP - Brasil

E-mail: l.martin@unesp.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210453>

Referências

1. Amini N, Sarkaki A, Dianat M, Mard SA, Ahangarpour A, Badavi M. Naringin and Trimetazidine Improve Baroreflex Sensitivity and Nucleus Tractus Solitarius Electrical Activity in Renal Ischemia-Reperfusion Injury. *Arq Bras Cardiol.* 2021; 117(2):290-297. doi: <https://doi.org/10.36660/abc.20200121>
2. Grams ME, Rabb H. The distant organ effects of acute kidney injury. *Kidney Int.* 2012;81(10):942-8.
3. Valenti VE, Ferreira C, Meneghini A, Ferreira M, Murad N, Ferreira Filho C, et al. Evaluation of baroreflex function in Young spontaneously hypertensive rats. *Arq Bras Cardiol.* 2009;92(3):205-15.
4. Sousa LE, Favero IFD, Bezerra FS, Souza ABF, Alzamora AC. Environmental Enrichment Promotes Antioxidant Effect in the Ventrolateral Medulla and Kidney of Renovascular Hypertensive Rats. *Arq Bras Cardiol.* 2019;113(5):905-12.
5. Guimarães CV, Belli JF, Bacal F, Bocchi EA. Behavior of central and peripheral chemoreflexes in heart failure. *Arq Bras Cardiol.* 2011;96(2):161-7.
6. Quarti-Trevano F, Seravalle G, Dell'Oro R, Mancina G, Grassi G. Autonomic Cardiovascular Alterations in Chronic Kidney Disease: Effects of Dialysis, Kidney Transplantation, and Renal Denervation. *Curr Hypertens Rep.* 2021;23(2):10.
7. Abdulla MH, Johns EJ. The innervation of the kidney in renal injury and inflammation: a cause and consequence of deranged cardiovascular control. *Acta Physiol (Oxf).* 2017;220(4):404-16.
8. Chen WW, Xiong XQ, Chen Q, Li YH, Kang YM, Zhu GQ. Cardiac sympathetic afferent reflex and its implications for sympathetic activation in chronic heart failure and hypertension. *Acta Physiol (Oxf).* 2015;213(4):778-94.
9. Verney C, Legouis D, Voiriot G, Fartoukh M, Labbé V. Inappropriate Heart Rate Response to Hypotension in Critically Ill COVID-19-Associated Acute Kidney Injury. *J Clin Med.* 2021;10(6):1317.
10. Ranucci M, Porta A, Bari V, Pistuddi V, La Rovere MT. Baroreflex sensitivity and outcomes following coronary surgery. *PLoS One.* 2017 Apr 6;12(4):e0175008.
11. Huyut MA. Kidney Injury Molecule-1 Is Associated with Contrast-Induced Nephropathy in Elderly Patients with Non-STEMI. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(6):1048-56.
12. Barbosa RR, Cestari PF, Capeletti JT, Peres GM, Ibañez TL, da Silva PV, Farran JA, Amato VL, Farsky PS. Impact of renal failure on in-hospital outcomes after coronary artery bypass surgery. *Arq Bras Cardiol.* 2011;97(3):249-53.
13. Fu H, Zhang J, Zhang H, Zhang P, Fu X, Zeng Z, et al. Trimetazidine can prevent the occurrence of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention in elderly patients with renal insufficiency. *Perfusion.* 2020;10:267659120957856.
14. Heshmatzadeh Behzadi A, Amoozgar B, Jain S, Velasco N, Zahid U, Abbasi H, et al. Trimetazidine reduces contrast-induced nephropathy in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography and angioplasty: A systematic review and meta-analysis (PRISMA). *Medicine (Baltimore).* 2021;100(10):e24603.



Características e Tendências na Mortalidade em Diferentes Fenótipos de Insuficiência Cardíaca na Atenção Primária

Characteristics and Temporal Trends in the Mortality of Different Heart Failure Phenotypes in Primary Care

Antonio José Lagoeiro Jorge,¹ Leticia Mara dos Santos Barbeta,¹ Eduardo Thadeu de Oliveira Correia,¹ Wolney de Andrade Martins,¹ Adson Renato Leite,¹ Maria Auxiliadora Nogueira Saad,¹ Márcia Maria Sales dos Santos,¹ Dayse Mary Correia,¹ Maria Luiza Garcia Rosa,¹ Sérgio Chermont,¹ Cárita Cunha dos Santos,¹ Evandro Tinoco Mesquita^{1,2}

Universidade Federal Fluminense,¹ Niterói, RJ - Brasil

C.T.E.B, UHG,² - Brasil

Resumo

Fundamento: A classificação da insuficiência cardíaca (IC) por fenótipos possui grande relevância na prática clínica.

Objetivo: O estudo visou analisar a prevalência, as características clínicas e os desfechos entre os fenótipos de IC no contexto da atenção primária.

Métodos: Trata-se de uma análise de um estudo de coorte que incluiu 560 indivíduos, com idade ≥ 45 anos, que foram selecionados aleatoriamente em um programa de atenção primária. Todos os participantes foram submetidos a avaliações clínicas, dosagem do peptídeo natriurético tipo B (BNP), eletrocardiograma e ecocardiografia em um único dia. A IC com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) $< 40\%$ foi classificado como IC com fração de ejeção reduzida (ICFER), FEVE de 40% a 49% como IC com fração de ejeção intermediária (ICFEi) e FEVE $\geq 50\%$ como IC com fração de ejeção preservada (ICFEP). Após 5 anos, os pacientes foram reavaliados quanto à ocorrência do desfecho composto de óbito por qualquer causa ou internação por doença cardiovascular.

Resultados: Dos 560 pacientes incluídos, 51 pacientes tinham IC (9,1%), 11 dos quais tinham ICFER (21,6%), 10 tinham ICFEi (19,6%) e 30 tinham ICFEP (58,8%). A ICFEi foi semelhante à ICFEP nos níveis de BNP ($p < 0,001$), índice de massa do ventrículo esquerdo ($p = 0,037$) e índice de volume do átrio esquerdo ($p < 0,001$). O fenótipo de ICFEi foi semelhante ao de ICFER em relação à doença arterial coronariana ($p = 0,009$). Após 5 anos, os pacientes com ICFEi apresentaram melhor prognóstico quando comparados aos pacientes com ICFEP e ICFER ($p < 0,001$).

Conclusão: A prevalência de ICFEi foi semelhante ao observado em estudos anteriores. A ICFEi apresentou características semelhantes a ICFEP neste estudo. Nossos dados mostram que a ICFEi teve melhor prognóstico em comparação com os outros dois fenótipos.

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca/tendências; Insuficiência Cardíaca/mortalidade; Prevalência; Atenção Primária a Saúde; Prognóstico; Epidemiologia; Volume Sistólico.

Abstract

Background: The classification of heart failure (HF) by phenotypes has a great relevance in clinical practice.

Objective: The study aimed to analyze the prevalence, clinical characteristics, and outcomes between HF phenotypes in the primary care setting.

Methods: This is an analysis of a cohort study including 560 individuals, aged ≥ 45 years, who were randomly selected in a primary care program. All participants underwent clinical evaluations, b-type natriuretic peptide (BNP) measurements, electrocardiogram, and echocardiography in a single day. HF with left ventricular ejection fraction (LVEF) $< 40\%$ was classified as HF with reduced ejection fraction (HFrEF), LVEF 40% to 49% as HF with mid-range ejection fraction (HFmrEF) and LVEF $\geq 50\%$ as HF with preserved ejection fraction (HFpEF). After 5 years, the patients were reassessed as to the occurrence of the composite outcome of death from any cause or hospitalization for cardiovascular disease.

Results: Of the 560 patients included, 51 patients had HF (9.1%), 11 of whom had HFrEF (21.6%), 10 had HFmrEF (19.6%) and 30 had HFpEF (58.8%). HFmrEF was similar to HFpEF in BNP levels ($p < 0.001$), left ventricular mass index ($p = 0.037$), and left atrial volume index ($p < 0.001$). The HFmrEF phenotype was similar to HFrEF regarding coronary artery disease ($p = 0.009$). After 5 years, patients with HFmrEF had a better prognosis when compared to patients with HFpEF and HFrEF ($p < 0.001$).

Correspondência: Antonio José Lagoeiro Jorge •

Universidade Federal Fluminense - Rua Marques de Paraná, 303. CEP 24033-900, Centro, Niterói, RJ - Brasil

E-mail: lagoeiro@globocom

Artigo recebido em 28/12/2019, revisado em 25/06/2020, aceito em 12/08/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190912>

Conclusion: The prevalence of ICFEI was similar to that observed in previous studies. ICFEI presented characteristics similar to ICFEp in this study. Our data show that ICFEI had a better prognosis compared to the other two phenotypes.

Keywords: Heart Failure/trends; Heart Failure/mortality; Prevalence; Primary Health Care; Prognosis; Epidemiology; Stroke Volume.

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

Introdução

A classificação da insuficiência cardíaca (IC) por fenótipos possui grande relevância na prática clínica, uma vez que diferem em relação às características, ao prognóstico e ao tratamento do paciente.¹ Classicamente, dois fenótipos de IC foram descritos nas diretrizes, a saber, IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr) onde a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) é inferior a 50% e IC com fração de ejeção preservada (ICFEp) com FEVE \geq 50%.² Em 2013, a American College of Cardiology Foundation/American Heart Association publicou novas diretrizes para IC, nas quais os pacientes com FEVE entre 41% e 50% foram classificados como casos limítrofes de ICFEp.³ Em 2016, as diretrizes de IC da Sociedade Europeia de Cardiologia reconheceram a IC com FEVE entre 40% e 49% como um fenótipo distinto, denominado IC com fração de ejeção intermediária (ICFEi).⁴ Finalmente, em 2018, a Sociedade Brasileira de Cardiologia incluiu a ICFEi nas Diretrizes de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda de 2018.⁵

Estudos recentes observaram que a prevalência de pacientes com ICFEi variou de 13% a 24% de todos os pacientes com IC.⁶⁻⁸ Dados atuais de estudos de IC indicam que a ICFEi apresenta características intermediárias.⁸ Além disso, uma metanálise que incluiu mais de 600.000 pacientes com IC concluiu que os pacientes com ICFEi apresentaram mortalidade por todas as causas mais baixa do que os pacientes com ICFEr e nenhuma diferença estatística dos pacientes com ICFEp. Em relação às internações por todas as causas, não houve diferença estatística entre os três fenótipos de IC.⁹

Não há estudos no Brasil que avaliem esse fenótipo na atenção primária. Portanto, o presente estudo visou analisar a prevalência e as características clínicas da ICFEi, bem como os desfechos entre os fenótipos de IC em pacientes no contexto da atenção primária.

Métodos

Este estudo de coorte incluiu, na linha de base, 633 indivíduos com idade \geq 45 anos, cadastrados no Programa de Atenção Primária do município de Niterói, município de médio porte com 487.562 habitantes no estado do Rio de Janeiro, Brasil. O Programa de Atenção Básica oferece cobertura a 137.463 residentes em 32 módulos de atendimento, divididos em 110 setores. Inicialmente, foram selecionados 21 setores por meio de uma sequência aleatória, gerada por um programa de computador, em que o peso de cada setor era proporcional ao número de indivíduos.¹⁰ Os dados foram coletados de julho de 2011 a dezembro de 2012. Após 5 anos, os pacientes neste estudo foram reavaliados quanto à ocorrência do desfecho composto de óbito por qualquer causa ou internação por doença cardiovascular. Durante o seguimento, ocorreram 73 (11,5%) perdas e o número final de indivíduos avaliados foi 560.

População

O tamanho da amostra foi estimado a partir de uma prevalência mínima de IC de 6%, com um erro absoluto de 2% (intervalo de confiança = 99%, 4% a 8%). Tal suposição requeria um tamanho de amostra de 580 indivíduos. Em cada um dos 21 setores incluídos, foram aleatoriamente selecionados 30 indivíduos entre 45 e 100 anos de idade. Foram escolhidos 20 indivíduos adicionais por unidade, para permitir a substituição em caso de impossibilidade de participação, totalizando 1.050 indivíduos selecionados. Dessa forma, enviamos cartas aos funcionários das unidades de saúde para convidar 1.050 indivíduos a participarem deste estudo, sendo que 666 desses indivíduos compareceram à consulta e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Foram excluídos 33 indivíduos que não completaram todos os procedimentos da pesquisa. A população de base era de 633 indivíduos, no entanto, 73 (11,5%) não foram localizados após 5 anos e foram subsequentemente excluídos. A população final foi de 560 indivíduos. (Figura 1)

A escolha das unidades básicas de saúde e o número de indivíduos em cada unidade foram planejados de forma a representar a distribuição demográfica. A seleção dos sujeitos foi realizada por meio de uma sequência aleatória gerada por um programa de computador. Os critérios de inclusão foram idade \geq 45 anos e disponibilidade em dar consentimento informado. Sempre que ocorria uma recusa, o próximo sujeito da lista aleatória era convidado a participar.

Todos os participantes do estudo foram submetidos a uma avaliação de um único dia que consistiu em: (a) anamnese e exames clínicos; (b) testes laboratoriais, incluindo dosagem do peptídeo natriurético do tipo B (BNP); (c) eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações; e (d) ecocardiografia Doppler tecidual. Foi realizado o ECG em 12 derivações simultâneas. A ecocardiografia com Doppler tecidual foi realizada por dois médicos certificados, utilizando dois aparelhos portáteis, o Acuson Cypress 20 (Siemens, EUA) e o AU-3 Partner (Esaote, Itália). Os médicos foram cegados ao estado clínico e aos resultados dos exames. Os exames foram realizados de acordo com as recomendações de quantificação de câmaras da Sociedade Americana de Ecocardiografia e da Associação Europeia de Ecocardiografia.¹¹ A função sistólica foi avaliada medindo a FEVE usando o método de Simpson.

Definição dos fenótipos de insuficiência cardíaca

Foi confirmado o diagnóstico de ICFEr em indivíduos com histórico de IC ou a presença de sinais ou sintomas de IC e FEVE $<$ 40%. Foi confirmado o diagnóstico de ICFEp em indivíduos com histórico de IC ou sinais ou sintomas de IC com FEVE \geq 50% e índice de volume diastólico final (IVDF) $<$ 97 mL/m², na presença de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo e BNP $>$ 35 pg/mL. A ICFEi foi confirmada em

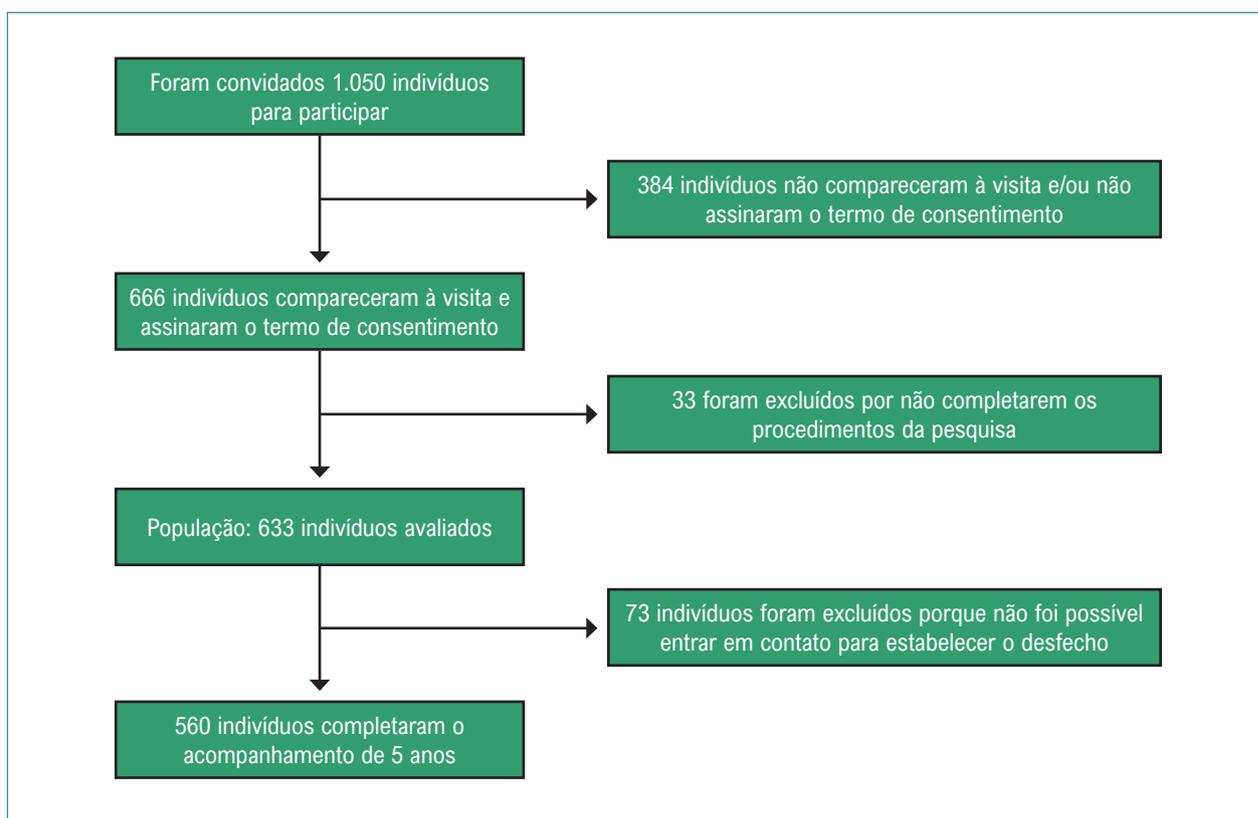


Figura 1 – Fluxograma de seleção da população

indivíduos com histórico de IC ou sinais ou sintomas de IC com FEVE entre 40% e 49% e BNP > 35 pg/mL.^{4,12}

Análise estatística

As variáveis contínuas foram expressas como mediana e intervalo interquartil, uma vez que nenhuma delas foi positiva para normalidade quando testada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis categóricas foram resumidas como frequências absolutas e relativas. Em relação às variáveis quantitativas, as diferenças entre os fenótipos de IC foram testadas com os testes não paramétricos (Mann-Whitney e Kruskal-Wallis), enquanto as variáveis categóricas foram avaliadas pelo teste de qui-quadrado. Foi estimada uma curva de Kaplan-Meier para os desfechos compostos das quatro possibilidades (sem IC, ICFeR, ICFei e ICFeP). A diferença entre as quatro curvas e entre o grupo ICFei e o grupo sem IC foi testada com o teste de log rank. Foram considerados estatisticamente significativos valores de $p < 0,05$. Todas as análises estatísticas foram realizadas com o software SPSS versão 23.0 (Chicago, Illinois, EUA).

Considerações éticas

O presente estudo foi realizado de acordo com os princípios da Declaração de Helsinque revisada em 2000. O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética institucional sob o número 0077.0.258.000-10.

Resultados

Prevalência e características de pacientes com ICFei

Dos 560 pacientes incluídos no estudo, 509 não tinham o diagnóstico de IC (90,9%) e 51 foram diagnosticados com IC (9,1%). Dos 51 pacientes com IC, 11 tinham ICFeR (21,6%), 10 tinham ICFei (19,6%) e 30 tinham ICFeP (58,8%). As características demográficas e clínicas dos pacientes com IC são apresentadas na Tabela 1. A ICFei foi semelhante à ICFeP em relação ao índice de massa do ventrículo esquerdo (IMVE) e ao índice de volume do átrio esquerdo (IVAE). Observamos mais doença arterial coronariana em pacientes com fenótipo ICFeR, em comparação com ICFei. O percentual de doença renal crônica foi intermediário no grupo ICFei, sendo inferior ao grupo ICFeP e superior ao grupo ICFeR. O grupo ICFei apresentou valores intermediários nas seguintes características: frequência cardíaca, glicemia e relação creatinina-albumina. Porém, não houve diferença estatística entre os grupos com IC com relação a essas características.

Ao analisar os parâmetros ecocardiográficos, a razão E/e' média, o IMVE, o IVAE e o IVDF apresentaram diferença estatística na análise geral, com $p < 0,001$ em todas as análises. Os IMVE, IVAE e IVDF apresentaram valores intermediários no grupo ICFei. O IMVE no grupo ICFei foi menor do que no grupo ICFeR e semelhante ao

Artigo Original

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas de pacientes com insuficiência cardíaca, de acordo com fenótipo ICFEp, ICFEi ou ICFEr

	Sem IC (n=509)	ICFEr (n=11)	ICFEi (n=10)	ICFEp (n=30)	Geral	ICFEr vs. ICFEi	ICFEp vs. ICFEi	ICFEr vs. ICFEp
Sexo masculino (%)	37	64	40	27	0,190	0,279	0,426	0,029
Idade, anos (mediana)	57(51-64)	74(57-78)	72(60-79)	72,5(64,7-81,7)	<0,001	0,809	0,708	0,871
IMC (mediana)	27,2(24,5-30,8)	24,9(21,3-25,9)	28,1(26,3-30,6)	26,9(22,0-30,7)	0,156	0,057	0,319	0,496
FC, bpm (mediana)	70,5(63,2-77,5)	69(55,5-72,5)	72 (62,1-79,1)	76,5(63,2-84,7)	0,360	0,324	0,573	0,108
PA sistólica, mmHg (mediana)	133,3(121-147,5)	146(116-161)	130(117,9-157,8)	151,7(135,2-179,7)	0,001	0,751	0,032	0,168
PA diastólica, mmHg (mediana)	82(74,1-90)	80(68,3-88,5)	77,5(71,1-90,9)	83,7(72,7-91,3)	0,699	0,778	0,699	0,310
BNP, pg/mL (mediana)	15(10-25)	306(153-615)	61,5(51-95)	87,5(52,7-120,5)	<0,0001	0,002	0,281	0,001
Glicose, mg/dL (mediana)	100(91-113)	103(84-119)	97(87-106,2)	100(94,7-119)	0,765	0,621	0,288	0,757
Ácido úrico, mg/dL (mediana)	5,1(4,2-6,1)	6,3(4,6-8,0)	5,2(4,9-6,5)	5,1(4,1-6,7)	0,192	0,398	0,430	0,108
Colesterol total, mg/dL (mediana)	213(186-244)	185(177-253)	199(180-240)	208(196-231)	0,629	0,623	0,453	0,502
Triglicerídeos, mg/dL (mediana)	118(86-169)	115(86-190)	106(66-152)	101(90-136)	0,481	0,571	0,851	0,482
Hemoglobina, g/dL (mediana)	13,7(12,8-14,7)	13,9(13,4-16,4)	13,7(12,1-14,3)	13,9(12,6-14,7)	0,396	0,204	0,370	0,435
Microalbuminúria, mg/L (mediana)	11,2(5,9-23,4)	29,5(10,1-58,7)	11,1(3,9-31,1)	14,3(6,6-38,3)	0,265	0,178	0,457	0,371
TFGe, mL/min/1,73m ² (mediana)	83,5(71,6-96,1)	76,3(47-103,1)	84,1(52,7-100,7)	69,4(50,5-89,1)	0,009	0,888	0,303	0,427
RCA, mg/g (mediana)	9,7(5,6-22,4)	40,1(7,8-78,5)	19,8(5,9-33,3)	15,7(8,6-45,2)	0,051	0,270	0,821	0,385
Diabetes (%)	24	27	0	27	0,341	0,074	0,068	0,969
Hipertensão (%)	70	91	90	90	0,028	0,943	1,000	0,931
DAC (%)	7,5	27	10	27	0,001	0,314	0,274	0,969
DRC (%)	8,9	27,3	40	33,3	<0,0001	0,537	0,702	0,712
IECA/BRA (%)	38	64	70	47	0,184	0,757	0,411	0,565
Betabloqueadores (%)	14	36	30	30	0,012	0,757	1,000	0,698
Diuréticos (%)	34	36	50	53	0,148	0,528	0,855	0,335
Desfecho composto, n (%)	39 (7,7)	7(63,6)	3(30)	15(50)	<0,0001	0,123	0,271	0,438

BNP: peptídeo natriurético tipo B; bpm: batimentos por minuto; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina; DAC: doença arterial coronariana; DRC: doença renal crônica; FC: frequência cardíaca; IC: insuficiência cardíaca; ICFEi: insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária; ICFEp: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; ICFEr: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; IECA: inibidor da enzima de conversão da angiotensina; IMC: índice de massa corporal; PA: pressão arterial; RCA: relação creatinina-albumina; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada. As variáveis categóricas são apresentadas como porcentagem (%) e as variáveis contínuas como mediana e intervalo interquartil (25% e 75%); o valor p geral para variáveis contínuas foi calculado com o teste de Kruskal-Wallis; as diferenças entre ICFEp, ICFEi e ICFEr foram calculadas usando o teste de Mann-Whitney; os valores de p para variáveis categóricas foram calculados usando o qui-quadrado de Pearson.

grupo ICFEp. O IVAe no grupo ICFEi foi significativamente menor do que no grupo ICFEr e semelhante ao grupo ICFEp. O IVDF foi mais alto no grupo ICFEi quando comparado ao grupo ICFEp e menor quando comparado

ao grupo ICFEr. Além disso, quando a razão E/e' média em ICFEi e ICFEr foram analisados separadamente, a razão E/e' do grupo ICFEi foi menor do que a do grupo ICFEr. (Tabela 2)

Tabela 2 – Características clínicas de pacientes com insuficiência cardíaca, de acordo com fenótipo ICFEp, ICFei ou ICFEr

	Sem IC (n=509)	ICFeR (n=11)	ICFei (n=10)	ICFep (n=30)	Geral	ICFeR vs. ICFei	ICFep vs. ICFei	ICFeR vs. ICFep
Fração de ejeção, %	61(58-65)	29(23-33)	43,5(41-48)	59,5(56,7-64,2)	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Razão E/e' média, (±SD)	6,5(5,4-7,8)	9,6(7,5-17)	8,3(6-9,1)	7,9(6,1-12,1)	<0,0001	0,149	0,791	0,162
IVAE, ml/m ² , (±SD)	20,9(17,3-24,5)	38,6(26,8-65,9)	30,5(18,9-42,2)	29,4(24,3-41,8)	<0,0001	0,231	0,607	0,188
IMVE, g/m ² , (±SD)	89,3(76,5-102,8)	160,2(113,1-187,3)	119,0(102,9-154,0)	104,2(76,9-127,1)	<0,0001	0,091	0,123	0,002
IVDF, ml/m ² , (±SD)	62,8(54,5-71,2)	106,0(82,5-150,3)	93,8(75,6-114,3)	68,7(54,2-76,2)	<0,0001	0,360	<0,0001	0,001

E: velocidade de fluxo mitral precoce; E': velocidade diastólico precoce do anel mitral; IC: insuficiência cardíaca; ICFei: insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária; ICFep: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; ICFeR: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; IVAE: índice de volume do átrio esquerdo; IVDF: índice de volume diastólico final; IMVE: índice de massa do ventrículo esquerdo. Os dados são apresentados como mediana e intervalo interquartil (25% e 75%); (*) o valor p geral foi calculado pelo teste de Kruskal-Wallis; as diferenças entre ICFep, ICFei e ICFeR foram calculadas usando o teste de Mann-Whitney.

Prognóstico de fenótipos de IC

Após 5 anos, ocorreram 64 desfechos compostos, especificamente, 50 óbitos e 14 internações hospitalares por doença cardiovascular. Na curva de Kaplan-Meier (Figura 2), os pacientes com ICFei apresentaram pior desfecho composto de óbito por todas as causas e interação cardiovascular do que os pacientes sem IC. No entanto, os pacientes com ICFei tiveram melhor prognóstico na análise de Kaplan-Meier, quando comparados aos pacientes com ICFep e ICFeR, enquanto os pacientes com ICFep tiveram melhor prognóstico do que aqueles com fenótipo ICFeR. A Tabela 3 mostra as médias e seus intervalos de confiança de sobrevivência para os diferentes fenótipos de IC.

Discussão

Desde a adoção de ICFei como um novo fenótipo de IC, o desafio maior tem sido definir as características de linha de base, a fisiopatologia e o tratamento para este novo grupo de pacientes. O presente artigo é o primeiro estudo do fenótipo de ICFei em uma população brasileira, envolvendo pacientes da atenção primária. Realizamos uma análise do estudo Digitalis¹⁰ com a finalidade de avaliar a prevalência e as características clínicas e ecocardiográficas de pacientes com ICFei no Brasil.

Em nossa população de pacientes com IC, a prevalência de ICFei foi de 22%, semelhante a outros estudos.⁶⁻⁸

Os estudos de Rickenbacher et al.¹² e Tsuji et al.,⁷ mostraram que os níveis de BNP eram intermediários na ICFei. Porém, em nosso estudo, o BNP no grupo ICFei não apresentou valores intermediários; foi semelhante ao grupo ICFep e apresentou valores inferiores aos do grupo ICFeR. Porém, em relação à prevalência de etiologia isquêmica no grupo ICFei, nosso estudo mostrou que ICFei foi semelhante a ICFeR, semelhante a estudos anteriores. Resultados do estudo de Kapoor et al.⁶ e o registro sueco de IC¹¹ sugerem que a etiologia isquêmica é distintamente mais comum na ICFeR e na ICFei. O estudo TOPCAT¹³ avaliou o uso da espirolactona em pacientes com diferentes faixas de FEVE e mostrou que houve redução de internações em pacientes com IC, principalmente aqueles com FEVE entre 45% e 50%. No estudo CHARM¹⁴ concluiu que o uso de candesartana

melhorou os desfechos, tanto para ICFei quanto para ICFeR. Assim, por extrapolação, ICFei poderia responder ao tratamento recomendado para ICFeR de etiologia isquêmica, conforme sugerido pelas diretrizes do IC.^{3,5}

Ao analisar os parâmetros da Doppler ecocardiografia, o IMVE, o IVAE e a razão E/e', no grupo ICFei, foram semelhantes ao grupo ICFep, enquanto o IVDF no grupo ICFei apresentou valores intermediários, com diferenças estatísticas quando comparado aos grupos ICFep e ICFeR. O estudo de Rastogi et al.¹⁵ sugere que os pacientes com ICFei são um grupo heterogêneo, com pelo menos 3 subgrupos com base na FEVE, a saber, pacientes com FEVE prévia < 40% (fração de ejeção recuperada), pacientes com FEVE prévia > 50% (fração de ejeção deteriorada) e pacientes com FEVE prévia entre 40% e 50% (fração de ejeção inalterada). Esses achados reforçam a ideia de que a fisiopatologia da ICFei pode ter uma contribuição da disfunção sistólica e uma contribuição da disfunção diastólica, conforme sugerido pelas diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia de 2016.⁴

Em relação ao prognóstico, nosso estudo concluiu que os pacientes com ICFei apresentaram melhor desfecho composto de mortalidade por todas as causas e internação cardiovascular melhor do que aqueles com ICFeR e ICFep (p < 0,001). Nossos resultados estão de acordo com uma meta-análise de Altaie et al.⁹ que mostrou que o fenótipo ICFei teve uma taxa de mortalidade por todas as causas significativamente menor do que ICFeR (RR, 0,9; intervalo de confiança de 95%, 0,85 a 0,94; p < 0,001). No entanto, diferentemente do presente estudo, não verificamos nenhuma diferença significativa na mortalidade por todas as causas entre ICFep e ICFei (RR, 0,98; intervalo de confiança de 95%, 0,86 a 1,12; p = 0,82).⁹ Na meta-análise por Altaie et al., analisando internação devido à IC, não encontraram diferenças significativas entre ICFeR e ICFei (RR, 0,92; intervalo de confiança de 95%, 0,84 a 1,01; p = 0,08) ou entre ICFep e ICFei (RR, 1,05; intervalo de confiança de 95%, 0,83 a 1,33; p = 0,69).

São necessários futuros estudos que investiguem o prognóstico e caracterizem a ICFei com uma amostra maior. Além disso, o presente estudo abre caminho para futuros ensaios clínicos randomizados que investiguem tratamentos específicos para pacientes com ICFei.

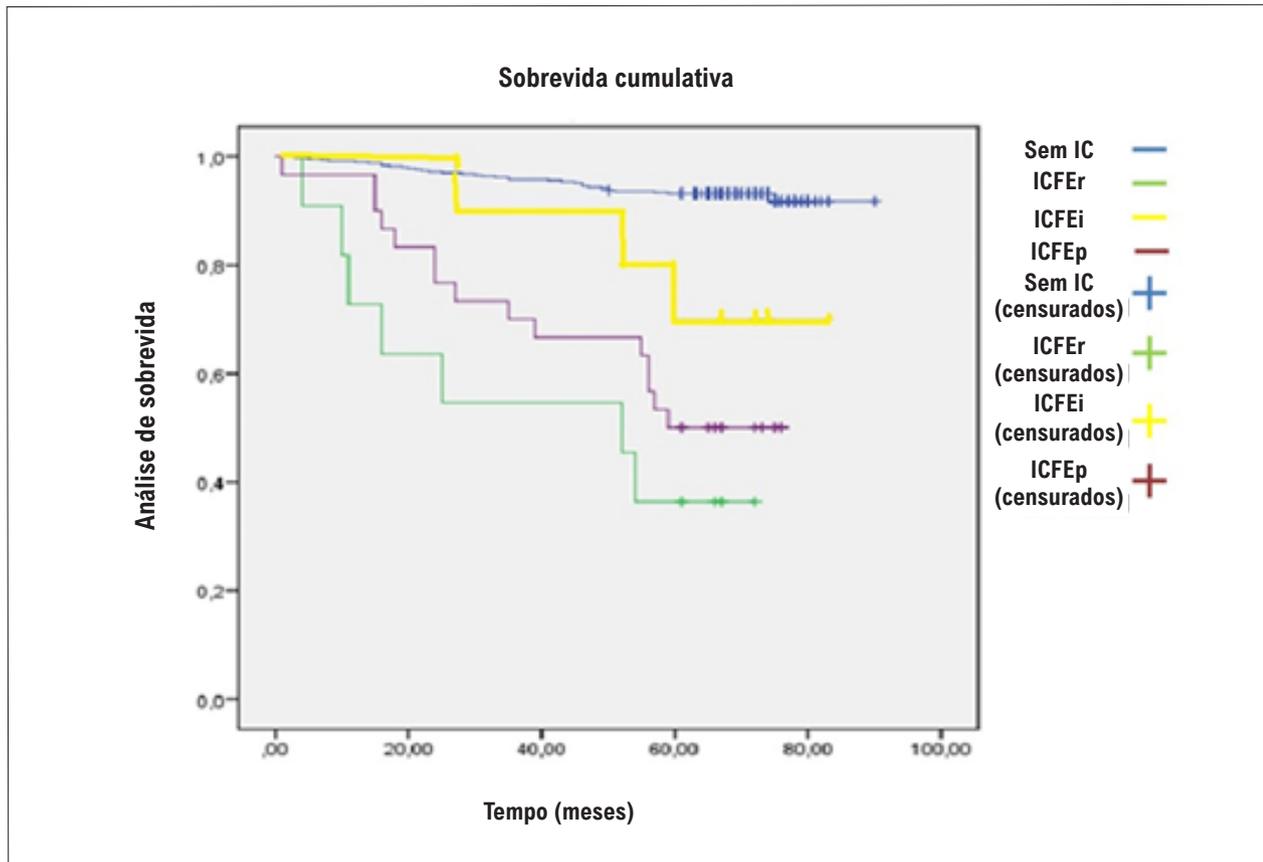


Figura 2 – Curvas de Kaplan-Meier mostram que pacientes com ICFEi tiveram um pior desfecho composto de óbito por todas as causas e internação cardiovascular do que pacientes sem IC ($p < 0,007$), mas pacientes com ICFEi tiveram melhor prognóstico em comparação com pacientes com ICFEp e ICFEr ($p < 0,001$). O ICFEr teve o pior prognóstico dos três fenótipos de IC.
IC: insuficiência cardíaca; ICFEi: IC com fração de ejeção intermediária; ICFEp: IC com fração de ejeção preservada; ICFEr: IC com fração de ejeção reduzida.

Tabela 3 – Média e intervalo de confiança das probabilidades de sobrevivência em fenótipos de insuficiência cardíaca

Variáveis	Estimativa média	Intervalo de confiança 95%	
		Limite inferior	Limite superior
Sem IC	85,74	84,357	87,134
ICFEr	41,81	25,646	57,990
ICFEi	72,00	60,544	83,456
ICFEp	54,56	45,561	63,572

IC: insuficiência cardíaca; ICFEi: IC com fração de ejeção intermediária; ICFEp: IC com fração de ejeção preservada; ICFEr: IC com fração de ejeção reduzida.

Limitações

Os resultados devem ser interpretados com várias limitações. Primeiramente, foi avaliado um pequeno número de pacientes com IC, o que pode não representar toda a população. Em segundo lugar, a avaliação clínica e as variáveis laboratoriais e ecocardiográficas, incluindo a FEVE, foram baseadas em uma única medida. Além disso, embora as características sociodemográficas da população do estudo sejam bastante semelhantes às de outras áreas urbanas em todo o mundo, as extrapolações destes resultados devem ser feitas com cautela. Por fim, como a população do estudo era

composta por voluntários, é possível que algum viés de seleção tenha sido introduzido, por exemplo, maior percentual de mulheres.

Conclusão

A prevalência de ICFEi foi semelhante ao observado em estudos anteriores. O presente estudo demonstrou que a ICFEi apresenta características clínicas e ecocardiográficas mais semelhantes à ICFEp, do que à ICFEr. Além disso, nossos dados mostram que a ICFEi teve melhor prognóstico em comparação com os outros dois fenótipos.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Jorge AJL, Barbetta LMS, Correia ETO, Rosa MLG, Mesquita ET; Obtenção de dados: Jorge AJL, Leite AR, Saad MAN, Correia DM, Chermont S; Análise e interpretação dos dados: Jorge AJL, Martins WA, Rosa MLG; Análise estatística: Rosa MLG, Santos CC; Redação do manuscrito: Jorge AJL, Barbetta LMS, Correia ETO; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Jorge AJL, Martins WA, Mesquita ET, Santos MMS.

Referências

1. Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, LeRoy EC, Vasan RS. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation*. 2003;108(8):977-82.
2. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2012; 14(8):803-69.
3. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(16):e147-239.
4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 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 of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200
5. Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2018; 111(3):436-539.
6. Kapoor JR, Kapoor R, Ju C, Heidenreich PA, Eapen ZJ, Hernandez AF et al. Precipitating clinical factors, heart failure characterization, and outcomes in patients hospitalized with heart failure with reduced, borderline, and preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol HF* 2016;4(6):464-72.
7. Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Yamauchi T, Onose T et al. Characterization of heart failure patients with midrange left ventricular ejection fraction—a report from the CHART-2 study. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(10):1258-69.
8. Lauritsen J, Gustafsson F, Abdulla J. Characteristics and long-term prognosis of patients with heart failure and mid-range ejection fraction compared with reduced and preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail* 2018; 5(4): 685-94.
9. Altaie S, Khalife W. The prognosis of mid-range ejection fraction heart failure: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail*. 2018;5(6):1008-16
10. Jorge AJL, Rosa MLG, Fernandes LCM, Freire MDC, Rodrigues RC, Correia DM da S, et al. Estudo da prevalência de insuficiência cardíaca em indivíduos cadastrados no Programa Médico de Família - Niterói. Estudo Digitalis: desenho e método. *Rev Bras Cardiol*. 2011;24:320-5.
11. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(4):277-314.
12. Rickenbacher P, Kaufmann BA, Maeder MT, Bernheim A, Goetschalckx K, Pfister O, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction: a distinct clinical entity? Insights from the Trial of Intensified versus standard Medical therapy in Elderly patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF). *Eur J Heart Fail*. 2017; 19:1586-1596.
13. Koh AS, Tay WT, Teng TH, Vedin O, Benson L, Dahlstrom U, et al. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(12):1624-34.
14. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, Desai A, Anand I, Sweitzer NK, et al. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2016;37(5):455-62.
15. Lund LH, Claggett B, Liu J, Lam CS, Jhund PS, Rosano GM, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(8):1230-9.
16. Rastogi A, Novak E, Platts AE, Mann DL. Epidemiology, pathophysiology and clinical outcomes for heart failure patients with a mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(12):1597-605.

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.



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

Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Intermediária - Condição Temporária ou um Grupo Específico?

Heart Failure with Mid-Range Ejection Fraction – A Temporary Condition or a Specific Group?

Eduardo Arrais Rocha,^{1,2}  Camila Pinto Cavalcante Miná,³ Maria Eduarda Quidute Arrais Rocha⁴

Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará,¹ Fortaleza, CE - Brasil

Centro de Arritmia do Ceará,² Fortaleza, CE - Brasil

Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes,³ Fortaleza, CE - Brasil

Universidade de Fortaleza Centro de Ciências da Saúde,⁴ Fortaleza, CE - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Características e Tendências na Mortalidade em Diferentes Fenótipos de Insuficiência Cardíaca na Atenção Primária

O último levantamento epidemiológico da *American Heart Association* aponta que 6,2 milhões de americanos acima de 20 anos apresentam insuficiência cardíaca (IC), havendo projeção que esse número chegue a mais de 8 milhões em 2030.¹ No Brasil, entre 2008 e 2017, a IC foi a principal causa cardiovascular de hospitalização, perfazendo 2,25% de todos os internamentos, com mortalidade de 14/100.000.² Segundo Fernandes et al., essa taxa chega a 19,2/100.000 em estados menos desenvolvidos da federação.²

Diante da prevalência e gravidade da doença, o estudo “Características e Tendências na Mortalidade em Diferentes Fenótipos de Insuficiência Cardíaca na Atenção Primária” traz valiosos dados para melhor compreender, estratificar e tratar os pacientes com IC.³

Descrita na última década, a insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária (ICFEi) ocupou uma “zona cinzenta” de pacientes com fração de ejeção (FE) entre 41% e 49%, compreendendo aproximadamente 7% a 25% de todos os pacientes com IC. Trata-se de um grupo com características heterogêneas, que ora apresentam semelhanças com o grupo de pacientes com FE reduzida (ICFER), ora com o grupo de FE preservada (ICFEp) e ora apresentam-se com um fenótipo único.⁴ Há quem advogue, inclusive, não se tratar de um grupo à parte, mas sim de um fenótipo de transição entre ICFER e ICFEi.⁵

No estudo de Jorge et al.,³ a prevalência do fenótipo de ICFEi observada no serviço de atenção primária foi de 22%, próximo ao encontrado em outro estudo nacional, de Cavalcanti et al.,⁶ em que 26% dos pacientes com IC agudizada apresentavam o fenótipo intermediário.⁶ Tais frequências são superiores ao descrito por Peterson et al.,⁷ quando 17% dos pacientes atendidos por IC agudizada apresentavam ICFEi.⁷

É digno de nota citar que, dentro dessa nova categoria de IC, a literatura sugere subgrupos com diferentes prognósticos

a partir da análise do comportamento dinâmico da FE: ICFEi deteriorada, ICFEi recuperada e ICFEi inalterada.⁸ Em trabalho de Savarese et al.,⁹ foram estudados 4.942 pacientes a partir do registro populacional *Swedish Heart Failure Registry* que apresentavam pelo menos dois ecocardiogramas consecutivos, realizados com intervalo médio de 1,4 anos. Foi analisada a incidência de transição entre grupos fenotípicos a partir de um aumento, queda ou manutenção da FE, bem como a implicação prognóstica dessas alterações. Os autores observaram os seguintes resultados: entre os pacientes com ICFEi, 21% deterioraram para ICFEi e 18% para ICFER; entre aqueles com ICFEi, 37% deterioraram para ICFER e 25% melhoraram para ICFEi; já entre pacientes ICFER, 16% evoluíram para ICFEi e 10% modificaram para o grupo ICFEi. Pacientes que melhoraram a partir da ICFER, passando a apresentar fenótipo de ICFEi ou ICFEi tiveram menor mortalidade e hospitalização, sendo o desfecho oposto para aqueles que apresentavam ICFEi ou ICFEi e passaram para o fenótipo ICFER.⁹

A descrição da possibilidade dos três subgrupos acima talvez possa explicar as diferenças nos resultados entre os diversos estudos. Caso em uma dada pesquisa predominasse subgrupo que vinha com FE reduzida em recuperação, possivelmente eles teriam características mais similares às do grupo com FE preservada. De outra forma, caso predominasse subgrupo de ICFEi que originalmente apresentava FE melhor, porém evoluindo com gradativa piora, as características poderiam se assemelhar mais ao grupo com ICFER. Importante ainda considerar que cálculos ecocardiográficos habituais da FE realizados nesses estudos apresentam limitações, têm resultados dinâmicos a depender das condições hemodinâmicas do paciente e apresentam variabilidade inter e intra-observadores. Para dirimir tais limitações, novas técnicas como o *strain* estão sendo incorporadas.¹⁰

O artigo que ensejou este editorial, pioneiro em território nacional no estudo da ICFEi, seguiu uma metodologia adequada e trouxe diversas informações que certamente auxiliarão em nossas abordagens clínicas. Entretanto, há que se analisar os dados no contexto onde a população estava inserida, ou seja, na atenção primária, o que pode diferir de uma análise global deste subgrupo.

Existem algumas limitações na interpretação dos resultados encontrados como: tamanho da coorte pequena diante da grande prevalência da doença, contando com apenas 51 diagnósticos em 560 pacientes; todas as avaliações clínicas,

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca/fisiopatologia; Volume Sistólico; Epidemiologia; Hospitalização; Mortalidade.

Correspondência: Eduardo Arrais Rocha •

Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará - Cardiologia
Rua Capitão Francisco Pedro, 1290. CEP 60430-160, Fortaleza, CE – Brasil
E-mail: eduardoa@cardiol.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210482>

laboratoriais e ecocardiográficas foram feitas em uma única ocasião, não sendo possível avaliar a evolução desses parâmetros temporalmente; os dados dos fármacos em uso para IC também foram aferidos em uma ocasião, não sendo possível a análise se os resultados refletiram um tratamento médico otimizado, considerando a baixa taxa de uso dos principais fármacos na época da análise inicial do estudo; e a ausência de caracterização adequada dos graus de disfunção diastólica.

Há aspectos que chamam a atenção nas características dos grupos, sendo observado que metade dos pacientes com ICFei usavam diuréticos, semelhante ao grupo com ICFeE e maior do que o grupo com ICFeR. Outro dado foi em relação à dosagem de BNP, que se mostrou menor na ICFei do que no grupo com ICFeE. Esses achados conflitantes poderiam refletir no desfecho combinado que envolveu internações hospitalares, reduzindo a diferença entre os grupos.

A baixa taxa de uso de betabloqueadores no grupo com ICFeR, com apenas 36% e 30% nos demais grupos, mostra-se bastante preocupante, além da taxa de 60% a 70% do

uso de IECA/BRA. O tratamento padrão para IC não estaria sendo realizado nas unidades de atendimento primário? Ou os grupos passaram a ter conhecimento das patologias ao serem introduzidos no estudo, sendo esses percentuais reflexo de uma análise inicial? Ambas as situações ensejam discussões sobre a necessidade da busca ativa desses pacientes e implementação de medidas efetivas para garantir o pleno uso das terapêuticas padrões no tratamento da IC.

Diante desses comentários, os achados do estudo precisam ser confirmados a nível nacional em análises maiores, em grupos não só de atenção primária, para que possamos entender como os nossos pacientes realmente estão sendo conduzidos, se dentro das evidências científicas maiores, principalmente em relação aos grupos de maior gravidade.

Portanto, parabênzimo ao grupo pela iniciativa em trazer informações relevantes na triagem dos fenótipos de IC na atenção primária, no contexto de uma entidade clínica tão incidente, prevalente e com alta taxa de morbimortalidade, mesmo considerando-se os diversos recursos terapêuticos conhecidos.¹¹

Referências

1. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart disease and stroke statistics – 2020 update: summary. *Circulation*.2020;141(9):e139-e596.
2. Fernandes ADF, Fernandes GC, Mazza MR, Knijnik LM, Fernandes GS, Vilela AT, et al. Insuficiência cardíaca no Brasil subdesenvolvido: análise de tendência de dez anos. *Arq Bras Cardiol*.2020;114(2):222-31.
3. Jorge AJL, Barbetta LMS, Correia ETO, Martins WA, Leite AR, Saad MAN, et al. Characteristics and Temporal Trends in the Mortality of Different Heart Failure Phenotypes in Primary Care. *Arq Bras Cardiol*. 2021; 117(2):300-306. doi: <https://doi.org/10.36660/abc.20190912>
4. Srivastava PK, Hsu JJ, Ziaieian B, Fonarow GC. Heart failure with mid-range ejection fraction. *Curr Heart Fail Rep*. 2020;12(1):1-8.
5. Martone R, Marchionni N, Cappelli F. Heart failure with mid-range ejection fraction: current evidence and uncertainties. *Monaldi Archives for Chest Disease*.2019;89(1):1024.
6. Cavalcanti GP, Sarteschi C, Gomes GES, Medeiros CA, Pimentel JHM, Lafayette AR, et al. Decompensated heart failure with mild-range ejection fraction: epidemiology and in-hospital mortality risk factors. *Int J Cardiovasc Sci*.2020;33(1):45-54.
7. Peterson LC, Danzmann LC, Bartholomay E, Bodanese LC, Donay BG, Magedanz AV, et al. Sobrevida em pacientes com insuficiência cardíaca aguda e fração de ejeção intermediária em um país em desenvolvimento – estudo de coorte no sul do Brasil. *Arq Bras Cardiol*.2021;116(1):14-23.
8. Mesquita AT, Barbetta LMS, Correia ETO. Insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária – estado da arte. *Arq Bras Cardiol*.2019;112(6):784-90.
9. Savarese G, Vedin O, D’Amario D, Uijl A, Dahlström U, Rosano G, et al. Prevalence and prognostic implications of longitudinal ejection fraction change in heart failure. *JACC Heart Failure*.2019;7(4)306-17.
10. Branca L, Sbolli M, Metra M, Fudim M. Heart failure with mid-range ejection fraction: pro and cons of the new classification of heart failure by European Society of Cardiology guidelines. *Esc Heart Failure*.2020;7:381-99.
11. Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Atualização de tópicos emergentes da diretriz de insuficiência cardíaca - 2021 *Arq Bras Cardiol*.2021;116(6):1174-212



Respostas Fisiológicas à Caminhada Máxima e Submáxima em Pacientes com Doença Arterial Periférica Sintomática

Physiological Responses to Maximal and Submaximal Walking in Patients with Symptomatic Peripheral Artery Disease

Marcel Chehuen,¹ Aluisio Andrade-Lima,² Natan Silva Junior,¹ Roberto Miyasato,¹ Rodrigo W. Alves de Souza,¹ Anthony Leicht,³ Patricia Chakur Brum,¹ Edilamar M. Oliveira,¹ Nelson Wolosker,⁴ Claudia Lucia de Moraes Forjaz¹

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

Universidade Federal de Sergipe,² Aracaju, SE - Brasil

James Cook University,³ Townsville, Queensland - Austrália

Hospital Israelita Albert Einstein,⁴ São Paulo, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: Embora a caminhada máxima e submáxima sejam recomendadas para pacientes com doença arterial periférica (DAP), a realização desses exercícios pode induzir diferentes respostas fisiológicas.

Objetivos: Comparar os efeitos agudos de caminhada máxima e submáxima na função cardiovascular, a regulação e os processos fisiopatológicos associados pós-exercício em pacientes com DAP sintomática.

Métodos: Trinta pacientes do sexo masculino foram submetidos a 2 sessões: caminhada máxima (protocolo de Gardner) e caminhada submáxima (15 períodos de 2 minutos de caminhada separados por 2 minutos de repouso ereto). Em cada sessão, foram medidos a pressão arterial (PA), a frequência cardíaca (FC), a modulação autonômica cardíaca (variabilidade da FC), os fluxos sanguíneos (FS) do antebraço e da panturrilha, a capacidade vasodilatadora (hiperemia reativa), o óxido nítrico (ON), o estresse oxidativo (a peroxidação lipídica) e a inflamação (quatro marcadores), pré e pós-caminhada. ANOVAs foram empregadas e $p < 0,05$ foi considerado significativo.

Resultados: A PA sistólica e a PA média diminuíram após a sessão submáxima, mas aumentaram após a sessão máxima (interações, $p < 0,001$ para ambas). A PA diastólica não foi alterada após a sessão submáxima ($p > 0,05$), mas aumentou após a caminhada máxima (interação, $p < 0,001$). A FC, o equilíbrio simpatovagal e os FS aumentaram de forma semelhante após as duas sessões (momento, $p < 0,001$, $p = 0,04$ e $p < 0,001$, respectivamente), enquanto a capacidade vasodilatadora, o ON e o estresse oxidativo permaneceram inalterados ($p > 0,05$). As moléculas de adesão vascular e intercelular aumentaram de forma semelhante após as sessões de caminhada máxima e submáxima (momento, $p = 0,001$).

Conclusões: Nos pacientes com a DAP sintomática, a caminhada submáxima, mas não a máxima, reduziu a PA pós-exercício, enquanto a caminhada máxima manteve a sobrecarga cardíaca elevada durante o período de recuperação. Por outro lado, as sessões de caminhada máxima e submáxima aumentaram a FC, o equilíbrio simpatovagal cardíaco e a inflamação pós-exercício de forma semelhante, enquanto não alteraram a biodisponibilidade de ON e o estresse oxidativo pós-exercício.

Palavras-chave: Caminhada; Doença Arterial Periférica; Velocidade da Caminhada; Monitoração Hemodinâmica; Claudicação Intermitente; estresse Oxidativo; Biomarcadores.

Abstract

Background: Although maximal and submaximal walking are recommended for patients with peripheral artery disease (PAD), performing these exercises may induce different physiological responses.

Objectives: To compare the acute effects of maximal and submaximal walking on post-exercise cardiovascular function, regulation, and associated pathophysiological processes in patients with symptomatic PAD.

Correspondência: Aluisio Andrade-Lima •

Universidade Federal de Sergipe - Rua João Geniton da Costa, 306. CEP 49095-796, Aracaju, SE - Brasil

E-mail: aluisiolima@live.com

Artigo recebido em 27/02/2020, revisado em 25/06/2020, aceito em 12/08/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200156>

Methods: Thirty male patients underwent 2 sessions: maximal walking (Gardner's protocol) and submaximal walking (15 bouts of 2 minutes of walking separated by 2 minutes of upright rest). In each session, blood pressure (BP), heart rate (HR), cardiac autonomic modulation (HR variability), forearm and calf blood flows (BF), vasodilatory capacity (reactive hyperemia), nitric oxide (NO), oxidative stress (lipid peroxidation), and inflammation (four markers) were measured pre- and post-walking. ANOVAs were employed, and $p < 0.05$ was considered significant.

Results: Systolic and mean BP decreased after the submaximal session, but they increased after the maximal session (interactions, $p < 0.001$ for both). Diastolic BP did not change after the submaximal session ($p > 0.05$), and it increased after maximal walking (interaction, $p < 0.001$). HR, sympathovagal balance, and BF increased similarly after both sessions (moment, $p < 0.001$, $p = 0.04$, and $p < 0.001$, respectively), while vasodilatory capacity, NO, and oxidative stress remained unchanged ($p > 0.05$). Vascular and intercellular adhesion molecules increased similarly after both maximal and submaximal walking sessions (moment, $p = 0.001$).

Conclusions: In patients with symptomatic PAD, submaximal, but not maximal walking reduced post-exercise BP, while maximal walking maintained elevated cardiac overload during the recovery period. On the other hand, maximal and submaximal walking sessions similarly increased post-exercise HR, cardiac sympathovagal balance, and inflammation, while they did not change post-exercise NO bioavailability and oxidative stress.

Keywords: Walking; Peripheral Arterial Disease; Walking Speed; Hemodynamic Monitoring; Intermittent Claudication; Oxidative Stress; Biomarkers.

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

Introdução

A doença arterial periférica (DAP) caracteriza-se pelo estreitamento das artérias dos membros inferiores, convencionalmente devido à aterosclerose.^{1,2} {Norgren, 2007, Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease} Pacientes no segundo estágio da doença (pela classificação de Fontaine) apresentam um sintoma conhecido como claudicação intermitente (CI), que é caracterizada pelo aparecimento de dor na parte inferior da perna durante a caminhada que é aliviada com repouso.^{1,2} Além disso, pacientes com a DAP sintomática podem apresentar valores elevados de pressão arterial (PA),³ sobrecarga cardiovascular,^{3,4} disfunção autonômica cardíaca,⁴ disfunção endotelial, estresse oxidativo exacerbado e inflamação.⁵⁻⁷ Todas estas manifestações fisiológicas contribuem para a progressão da doença e a morbimortalidade cardiovascular.^{2,3,6}

O treinamento de exercício tem sido considerado o melhor tratamento para pacientes com a CI.^{1,2} O treinamento regular melhora a capacidade de locomoção, os sintomas de claudicação, a qualidade de vida e a saúde cardiovascular desses pacientes.^{1,8,9} Entre as diversas modalidades de treinamento, a caminhada tem sido amplamente recomendada por várias diretrizes.^{1,2,9} No entanto, acredita-se que os efeitos crônicos do treinamento resultem da soma das respostas agudas às sessões,¹⁰ o que reforça a importância da realização de sessões diárias de caminhada para otimizar as adaptações crônicas. Porém, agudamente, cada sessão de caminhada pode transitoriamente aumentar o risco cardiovascular.¹⁰ De fato, estudos prévios têm relatado que caminhar até sintomas próximos ao máximo da CI aumenta a sobrecarga cardíaca, disfunção endotelial, estresse oxidativo e inflamação,^{7,11-13} o que aumenta o risco de isquemia e arritmias em pacientes predispostos.¹⁴

Nesse sentido, a caminhada máxima pode ter efeitos perigosos pós-exercício em pacientes com a DAP sintomática, e a caminhada submáxima (até dor moderada nas pernas) se apresenta como uma opção potencial para promover menor sobrecarga cardíaca pós-exercício, acompanhada por estresse oxidativo e inflamação moderados. Novakovic et al.,¹⁵ mostraram que caminhar com dor moderada

melhorou vários desfechos nesses pacientes, como a função vascular. Adicionalmente, estudos anteriores testaram um protocolo específico de caminhada submáxima (15 períodos de 2 minutos de caminhada no limiar da dor), relatando que induziu níveis toleráveis de dor nas pernas, bem como estímulos metabólicos e cardiovasculares moderados durante a sua execução,¹⁶ induziu hipotensão pós-exercício,¹⁷ e melhorou a capacidade de caminhada e parâmetros cardiovasculares após um período de treinamento regular.⁸

Desta maneira, o objetivo do presente estudo foi comparar, em pacientes com DAP sintomática, os efeitos agudos de exercícios máximos e submáximos de caminhada nas seguintes variáveis pós-exercício: i) a função cardiovascular, avaliada pela PA, a frequência cardíaca (FC) e o duplo-produto (DP); ii) a modulação autonômica cardíaca, avaliada pelos componentes da variabilidade da FC de frequência baixa (FB) e alta (FA) e pela relação FB/FA; iii) a função vascular, avaliada pelos fluxos sanguíneos (FS) do antebraço e da panturrilha e pelas respostas dos FS à hiperemia reativa; iv) a função endotelial, avaliada pela biodisponibilidade de óxido nítrico (ON); v) o estresse oxidativo, avaliado pela peroxidação lipídica; e vi) a inflamação, avaliada pela proteína C-reativa (CRP), o fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e a molécula de adesão de células vasculares (VCAM) e a molécula de adesão intercelular (ICAM). As hipóteses eram as seguintes: i) a sessão máxima de caminhada aumentaria a sobrecarga cardíaca pós-exercício (PA, FC e DP), o equilíbrio simpato-vagal (FB e relação FB/FA) e a disfunção vascular, enquanto a sessão de caminhada submáxima diminuiria a PA e o DP, enquanto induziria um aumento menor da FC e do equilíbrio simpato-vagal; e ii) as sessões máximas e submáximas de caminhada aumentariam o estresse oxidativo pós-exercício e a inflamação com maiores respostas após a caminhada máxima.

Métodos

Este estudo unicêntrico seguiu um desenho de medição repetida não aleatória em que cada paciente foi submetido a duas sessões experimentais conduzidas em uma ordem fixa. O protocolo do estudo estava de acordo com a Declaração de Helsinque. Foi registrado no site Brasileiro

de Ensaios Clínicos (<http://www.ensaiosclinicos.gov.br>, RBR-3pq58k) e aprovado pelo Comitê Conjunto de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo (processo 667.382). Foi obtido o consentimento informado por escrito de todos os participantes.

Participantes

Os pacientes foram recrutados entre os atendidos na Unidade Vascular do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, Brasil, de acordo com a possibilidade de entrar em contato com eles. Foram convidados pacientes do sexo masculino com diagnóstico prévio de DAP e CI. Os critérios de inclusão foram os seguintes: a) idade ≥ 50 anos; b) índice tornozelo-braquial $\leq 0,90$ em pelo menos uma perna¹; c) estágio II (a e b) de DAP pela classificação de Fontaine¹; d) índice de massa corporal $< \text{kg/m}^2$; e) PA sistólica de repouso < 160 mmHg e PA diastólica de repouso < 105 mmHg; f) não uso de β -bloqueadores ou bloqueadores dos canais de cálcio não diidropiridínicos; g) a capacidade de caminhar durante pelo menos 2 minutos a 3,2 km/h em esteira; h) a capacidade de realizar um teste incremental em esteira limitada por sintomas da CI; e i) a ausência de isquemia miocárdica ou arritmias complexas durante teste em esteira.

Avaliações preliminares

Todos os pacientes foram submetidos a uma avaliação preliminar para identificar se atendiam aos critérios do estudo. Foram entrevistados para avaliar o seguinte: idade, presença de doença cardiovascular, fatores de risco, comorbidades e medicação atual. O índice tornozelo-braquial foi medido conforme descrito anteriormente.¹ A massa corporal e a estatura foram avaliadas com equipamento padrão (Welmy 110, Brasil) e foi calculado o índice de massa corporal. Foi medida a PA braquial em repouso pelo método auscultatório após 5 minutos de repouso sentado. Três medições foram realizadas em cada uma das 2 visitas e foi calculado o valor médio para cada braço. Também foi documentado o maior valor médio. Por fim, todos os pacientes realizaram um teste ergométrico em esteira seguindo o protocolo de Gardner (3,2 km/h com aumento de 2% no grau por minuto)¹⁸ até que ocorresse dor máxima de claudicação. Este teste também foi empregado como uma familiarização ao esforço máximo.

Protocolo experimental

Após os procedimentos preliminares, os pacientes que preencheram todos os critérios do estudo foram submetidos ao protocolo experimental que consistia em ambas as sessões experimentais, caminhada máxima e submáxima. A sessão de caminhada submáxima foi realizada após a sessão máxima com intervalo de pelo menos 7 dias entre as sessões. Além disso, todos os pacientes realizaram 2 sessões de familiarização antes de serem submetidos à sessão submáxima. Para cada sessão, foram avaliadas as variáveis cardiovasculares, autonômicas, endoteliais, de estresse oxidativo e inflamatórias antes e depois dos protocolos de caminhada submáxima ou máxima.

Antes de ambas as sessões, os pacientes foram orientados a manter rotinas semelhantes durante as 24 horas anteriores.

Adicionalmente, foram orientados a evitar exercício físico durante as 48 horas anteriores, bebidas alcoólicas durante as 24 horas anteriores e uso de tabaco no dia das sessões. Também foram orientados a tomar a medicação regularmente e a comparecer ao laboratório em estado de jejum.

As sessões foram realizadas em laboratório com temperatura controlada (20 a 22 °C). Os pacientes chegaram às 7 horas e receberam uma refeição padronizada (2 barras de cereais e 50 ml de suco).^{19,20} Em seguida, um cateter foi inserido na veia antecubital do braço esquerdo e mantido patente por solução salina estéril. Os pacientes então permaneceram em posição supina durante 20 minutos até o início dos procedimentos experimentais.

Foram iniciados os procedimentos experimentais às 8 horas com avaliações pré-exercício realizadas na posição supina após um período de estabilização de 10 minutos. Eletrocardiograma (ECG) e respiração foram registrados entre 10 e 20 minutos para avaliar a modulação autonômica cardíaca. Foram medidas a PA e a FC auscultatórias em triplicata entre 20 e 25 minutos e foi utilizado o valor médio para análise. Subsequentemente, foi coletada uma amostra de sangue venoso, seguida da avaliação dos FS dos membros inferiores e superiores e das respostas vasodilatadoras à hiperemia reativa.

Na sequência, os pacientes realizaram o exercício de caminhada em esteira. Na sessão máxima, caminharam a 3,2 km/h com o aumento de grau de 2% a cada minuto até a dor máxima (protocolo de Gardner).¹⁸ Durante a sessão submáxima, realizaram 15 períodos de 2 minutos de caminhada separados por 2 minutos de repouso ereto, conforme descrito anteriormente.^{8,16,17} A velocidade da esteira foi mantida em 3,2 km/h com o grau ajustado para manter a FC do limiar de dor (ou seja, a FC medida quando os pacientes experimentaram dor claudicante inicial durante o teste de caminhada máxima preliminar).

Ao final das sessões de caminhada, os pacientes retornaram imediatamente à posição supina para as avaliações pós-exercício que incluíram uma amostra imediata de sangue. Dos 20 aos 30 minutos de recuperação, foram registrados o ECG e os movimentos respiratórios para avaliação da modulação autonômica cardíaca, seguida pelas avaliações da PA e FC auscultatórias em triplicata. Finalmente, foram registrados os FS e as respostas vasodilatadoras.

Medidas

Função cardiovascular

Foram obtidos os registros do ECG no D2 (EMG System, Brasil) com a FC determinada pelo ECG. Foi obtido o sinal respiratório por uma cinta piezoelétrica (UFI, Pneumotrace2, EUA) posicionado no tórax dos pacientes. Foi medida a PA auscultatória no braço dominante utilizando um esfigmomanômetro de mercúrio (Unitec, Brasil), e foi calculada a PA média. O DP foi calculado pelo produto da FC e da PA sistólica como um marcador do consumo de oxigênio miocárdico e, portanto, da sobrecarga cardíaca.²¹

Modulação autonômica cardíaca

Para a avaliação autonômica cardíaca, os intervalos R-R do ECG e os sinais respiratórios da cinta torácica foram inseridos em um sistema de aquisição de dados (WinDaq, DI-720, Akron, EUA), com uma taxa de amostragem de 500 Hz/canal. Foram analisados segmentos estacionários de 250 a 300 batimentos por meio de análise espectral da variabilidade da FC usando o método autoregressivo (Heart Scope, versão 1.3.0.1, AMPS-LLC, EUA). Os componentes da variabilidade da FC de FB (FB_{RR} , 0,04 – 0,15 Hz) e FA (FA_{RR} , 0,15 – 0,4 Hz) foram calculados e expressos em unidades normalizadas (un). Também foi calculada a relação FB/FA. Todos os procedimentos seguiram a *Task Force for HR variability*.²²

Função vascular

Foram determinados os FS simultaneamente no antebraço dominante e na perna com o menor índice tornozelo-braquial, via pletismografia de oclusão venosa (Hokanson, AI6, EUA).²³ Resumidamente, os FS da mão e do pé foram interrompidos por manguitos insuflados a 200 mmHg posicionados, respectivamente, ao redor do punho e tornozelo. Outros manguitos colocados no braço e na coxa foram insuflados rapidamente por 10 segundos a 40 a 60 mmHg, seguidos por 10 segundos de desinsuflação. Foram detectados aumentos nos volumes do antebraço e da panturrilha por medidores de pressão de mercúrio, posicionados na maior circunferência desses segmentos dos membros e registrados por software especializado (NIVP3; Hokanson, EUA). Foram realizadas as medições durante 4 minutos (12 ciclos de 20 segundos) e as primeiras 2 e a última medição do ciclo foram excluídas da análise (ou seja, uma média de 9 ciclos). As respostas vasodilatadoras do antebraço e da panturrilha à hiperemia reativa foram avaliadas imediatamente após a determinação dos FS.²³ Para isso, foi ocluído o FS para cada membro durante 5 minutos com a insuflação dos manguitos da coxa e do antebraço a 200 mmHg. Em seguida, os manguitos foram desinsuflados e foram medidos os FS pós-oclusão durante 4 minutos, conforme descrito anteriormente. A resposta vasodilatadora foi calculada como a diferença na área sob a curva (AUCFS) das medições de FS pós e pré-hiperemia

Análise de sangue

Em cada momento de amostragem, foram coletados 15 ml de sangue em tubos vacutainer tratados com EDTA anticoagulante de padrão. As amostras foram centrifugadas em até 30 minutos, divididas em alíquotas e armazenadas a -80°C até a análise. Foram determinadas as concentrações plasmáticas de CRP, TNF- α , VCAM e ICAM por ensaios imunoenzimáticos (ELISA) de acordo com as instruções do fabricante de cada kit (Cayman Chemical, EUA para CRP; and R&D Systems, EUA para TNF- α , VCAM e ICAM). A peroxidação lipídica foi analisada por kits específicos (Cayman Chemical, EUA), e o ON foi analisado pelo método de quimioluminescência com um analisador específico (Sievers ® Nitric Oxide Analyzer ONA 280, EUA).

Análises estatísticas

Considerando um poder de 90%, um erro alfa de 5% e um desvio padrão de 3 mmHg para a PA sistólica e 0,6 ml.100 ml tecido⁻¹.min⁻¹ a para BF (ou seja, os desfechos clínicos principais), os tamanhos mínimos de amostra necessários para detectar uma diferença de 4 mmHg na PA sistólica e de 0,5 ml.100 ml tecido⁻¹.min⁻¹ na BF foram calculados em 10 e 14 indivíduos, respectivamente. Tendo em vista que foram incluídas outras variáveis com maior variação no estudo, o tamanho de amostra utilizado foi maior.

Foram verificadas a normalidade e a homogeneidade de variância para todos os dados pelos testes de Shapiro-Wilk e Levene, respectivamente. Quando identificada a não normalidade dos dados, foi aplicada uma transformação logarítmica e foi obtida a distribuição normal. As respostas às sessões de caminhada foram comparadas por ANOVA bidirecional (Statsoft, Statistic for Windows 4.3, Oklahoma, EUA) para medidas repetidas com a sessão (máxima versus submáxima) e o momento (pré versus pós-exercício) como os fatores principais. Quando os valores pré-exercício foram significativamente diferentes entre as sessões (para FC e DP), empregou-se uma análise de covariância (ANCOVA) usando o valor pré-exercício como covariável. Foi utilizado o teste post-hoc de Newman-Keuls para identificar as significâncias quando apropriado. Foi considerado significativo $p < 0,05$ e os dados foram apresentados como média \pm desvio padrão (DP) para variáveis contínuas e como frequência de aparecimento (%) para variáveis categóricas, como comorbidades e uso de medicamentos.

Resultados

Inicialmente, 50 pacientes se ofereceram como voluntários para o estudo, 11 dos quais se abstiveram de participar devido à falta de tempo. Deste modo, 39 pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido e realizaram os exames preliminares, dos quais 9 foram excluídos (5 devido a anormalidades de ECG no teste ergométrico e 4 devido à interrupção do teste ergométrico por outros motivos que não a dor claudicante). Portanto, 30 pacientes realizaram as sessões experimentais máximas e submáximas e suas características são apresentadas na Tabela 1.

As respostas hemodinâmicas e autonômicas são apresentadas na Tabela 2. A PA sistólica e média diminuíram após a sessão submáxima e aumentaram após a sessão máxima (interações, $p < 0,001$ para ambas). A PA diastólica aumentou apenas após a caminhada máxima (interação, $p < 0,001$). A FC e o DP pré-exercício foram significativamente maiores na sessão submáxima de caminhada do que na máxima, e a ANCOVA revelou que estas diferenças pré-exercício não afetaram os resultados. Assim, a FC apresentou aumentos semelhantes após os períodos de caminhada máxima e submáxima (momento, $p < 0,001$), enquanto o DP aumentou significativamente apenas após a caminhada máxima (interação, $p = 0,007$).

A FA diminuiu enquanto a FB e a relação FB/FA aumentaram significativamente e de forma semelhante após as sessões de caminhada máxima e submáxima (momento, $p = 0,02$, $p = 0,05$ e $p = 0,04$, respectivamente).

Tabela 1 – Características dos pacientes

	Média ± desvio padrão
Idade (anos)	66 ± 11
Índice de massa corporal (kg/m ²)	25,3 ± 3,2
Diagnóstico da DAP	
ITB de repouso	0,62 ± 0,12
DIC (m)	218 ± 87
DTC (m)	606 ± 275
Comorbidades	
Obesidade (%)	10,0
Hipertensão (%)	73,3
Diabetes mellitus (%)	26,7
Dislipidemia (%)	93,3
Tabagismo (%)	33,3
Doença cardíaca/acidente vascular cerebral (%)	23,3
Terapia farmacológica	
Aspirina (%)	93,3
Estatina (%)	93,3
Agente antihipertensivo (%)	60,0
Hipoglicêmico oral (%)	26,7

Os dados são média ± desvio padrão ou porcentagem (%). DAP: doença arterial periférica; DIC: distância do início da claudicação; DTC: distância total da caminhada; ITB: índice tornozelo-braquial. Obesidade definida como índice de massa corporal > 30 kg/m². Diabetes, hipertensão, dislipidemia, doenças cardíacas e acidente vascular cerebral definidos por diagnóstico médico prévio.

Tabela 2 – Variáveis hemodinâmicas e autonômicas medidas pré e pós-exercício nas sessões de caminhada submáxima e máxima

	Submáxima		Máxima		p sessão	p momento	p interação
	Pré	Pós	Pré	Pós			
Hemodinâmica sistêmica (N = 30)							
PA sistólica (mmHg)	132 ± 16	125 ± 15*#	134 ± 13	138 ± 17*	0,01	0,18	0,01
PA diastólica (mmHg)	77 ± 9	76 ± 8#	78 ± 8	83 ± 9*	0,01	0,01	0,01
PA média (mmHg)	95 ± 10	92 ± 9*#	96 ± 9	101 ± 10*	0,01	0,05	0,01
FC (bpm)	64 ± 9#	67 ± 9*#	68 ± 9	71 ± 10*	0,01	0,01	0,70
DP (bpm* mmHg)	8466 ± 1466#	8308 ± 1433#	9010 ± 1394	9762 ± 1671*	0,01	0,01	0,01
Modulação autonômica (n=22)							
FB (un)	56 ± 22	64 ± 20*	51 ± 18	60 ± 21*	0,12	0,05	0,75
FA (un)	40 ± 21	31 ± 19*	44 ± 17	34 ± 19*	0,19	0,02	0,88
Relação FB/FA	0,2 ± 0,5	0,4 ± 0,4*	0,1 ± 0,4	0,3 ± 0,5*	0,11	0,04	0,74
Hemodinâmica local (n = 21)							
FS do antebraço	1,42 ± 0,63	1,68 ± 0,68*	1,41 ± 0,59	1,65 ± 0,67*	0,70	0,01	0,59
FS da panturrilha	12,0 ± 7,1	13,7 ± 7,0*	12,2 ± 7,8	14,4 ± 8,8*	0,11	0,01	0,57
RV do antebraço	80,9 ± 34,8	67,2 ± 30,0*	83,9 ± 40,6	73,6 ± 34,1*	0,18	0,01	0,14
RV da panturrilha	56,8 ± 30,2	40,4 ± 19,8*	63,9 ± 29,5	52,4 ± 26,5*	0,02	0,01	0,52
AUCFS do antebraço	1085 ± 507	1299 ± 609	1294 ± 676	1218 ± 476	0,66	0,38	0,50
AUCFS da panturrilha	1081 ± 606	1152 ± 603	999 ± 467	1270 ± 825	0,89	0,13	0,20

Os dados são média ± desvio padrão. AUC: área sob a curva; DP: duplo-produto; FA: frequência alta; FB: frequência baixa; FC: frequência cardíaca; FS: fluxo sanguíneo; PA: pressão arterial; RV: resistência vascular; un: unidades normalizadas. Valores para FS são ml.100 ml tecido⁻¹.min⁻¹. * = diferente do pré na mesma sessão (p < 0,05); # = diferente da sessão máxima no mesmo momento (p < 0,05). Análises realizadas por ANOVA bilateral.

Os FS do antebraço e da panturrilha aumentaram significativamente e de forma semelhante após as sessões de caminhada máxima e submáxima (momento, $p < 0,001$), enquanto a resistência vascular do antebraço e da panturrilha diminuiu de forma semelhante após ambos os períodos de caminhada (momento, $p < 0,001$ e $p = 0,01$, respectivamente), e a AUCFS do antebraço e da panturrilha não se alterou após os períodos de caminhada submáxima ou máxima (todos $p > 0,05$).

As respostas sanguíneas são mostradas na Tabela 3. ON, peroxidação lipídica, CRP e TNF- α não se alteraram após as sessões de caminhada submáxima ou máxima (todos $p > 0,05$), enquanto ICAM e VCAM exibiram um aumento semelhante e significativo após as sessões de caminhada máxima e submáxima (momento, $p = 0,001$ para ambos).

Discussão

Os achados principais do presente estudo foram que os pacientes com a DAP sintomática apresentaram: 1) redução da PA sistólica após a caminhada submáxima, bem como aumento da PA sistólica após a caminhada máxima; 2) aumento do DP apenas após a caminhada máxima; 3) aumentos semelhantes nos níveis de FC, relação FB/FA, FB, ICAM e VCAM após as sessões de caminhada máxima e submáxima; e 4) nenhuma alteração no ON ou na capacidade vasodilatadora após as sessões de caminhada máxima ou submáxima.

Realizar caminhada até a dor submáxima, mas não máxima, diminuiu a PA pós-exercício. Estudos anteriores^{17,24} já relataram a ocorrência da hipotensão pós-exercício (HPE, ou seja, uma diminuição da PA após uma sessão de exercício em comparação com os valores pré-exercício)^{25,26} em pacientes com DAP sintomática após realizar caminhada até dor moderada. A novidade deste estudo foi fornecer evidências de que, em pacientes com DAP no estágio II de Fontaine, a HPE não ocorreu quando a caminhada foi realizada até a dor máxima e a PA permaneceu elevada após a caminhada máxima. Visto que a HPE é conhecida como um fenômeno clinicamente relevante em populações

hipertensas,²⁷ a caminhada submáxima, mas não máxima, pode produzir benefícios hipotensivos agudos em pacientes com CI e hipertensão. Além disso, evidências recentes têm mostrado que a HPE se correlaciona com diminuições na PA após um período de treinamento e é um possível preditor da responsividade crônica.^{28,29} Desta maneira, estes resultados levantam a hipótese de que a caminhada submáxima pode produzir melhores efeitos hipotensivos crônicos do que a caminhada máxima nesta população. Isto precisa ser testado em estudos futuros.

A FC pós-exercício aumentou de forma semelhante após as sessões de caminhada máxima e submáxima, o que é consistente com o aumento semelhante observado nas alterações da modulação autonômica cardíaca em direção à predominância simpática após ambas as sessões de caminhada (ou seja, um aumento semelhante na FB e na relação FB/FA, bem como uma diminuição na FA).³⁰ Esta ausência de diferença entre as sessões máximas e submáximas foi, em certa medida, inesperada, visto que, em outras populações, as alterações na FC pós-exercício e na modulação simpato-vagal costumam estar associadas à intensidade do exercício.³¹ Este resultado aparentemente contraditório pode ser explicado pelo fato de a sessão de caminhada submáxima ter durado mais (30 minutos, distância total percorrida = 1600 m) do que a sessão máxima (12 \pm 5 minutos, distância total percorrida = 606 \pm 275 m). Assim, como a dor produz ativação simpática,³² é possível que, apesar da intensidade moderada, o maior período de dor na sessão submáxima possa ter levado a um aumento sustentado da modulação simpática e, conseqüentemente, da FC durante o período de recuperação, igualando-se ao aumento produzido pela sessão máxima mais intensa, mas mais curta. Adicionalmente, embora a FC pós-exercício tenha aumentado em ambas as sessões de caminhada, a PA diminuiu apenas na sessão de caminhada submáxima, conseqüentemente levando a um DP mais elevado após a caminhada máxima, o que reflete maior sobrecarga cardíaca e, conseqüentemente, maior risco de eventos adversos agudos após a caminhada máxima.¹⁴ Portanto, estes resultados sugerem que a caminhada

Tabela 3 – Concentrações plasmáticas de óxido nítrico, estresse oxidativo e variáveis inflamatórias medidas pré e pós-exercício nas sessões de caminhada submáxima e máxima

	Submáxima		Máxima		p sessão	p momento	p interação
	Pré	Pós	Pré	Pós			
ON (μ M)	14,32 \pm 5,65	13,59 \pm 4,63	13,53 \pm 4,51	13,68 \pm 4,21	0,29	0,24	0,57
Estresse oxidativo							
PL (μ M)	18,81 \pm 14,69	19,29 \pm 15,34	18,71 \pm 17,06	20,55 \pm 19,01	0,81	0,44	0,77
Inflamação							
CRP (pg/ml)	1868 \pm 1435	1843 \pm 1485	1614 \pm 1651	1837 \pm 1586	0,41	0,13	0,45
TNF- α (pg/ml)	1,18 \pm 0,36	1,24 \pm 0,29	1,21 \pm 0,28	1,23 \pm 0,25	0,75	0,21	0,57
ICAM (ng/ml)	223 \pm 96	236 \pm 99*	218 \pm 92	244 \pm 100*	0,74	0,01	0,08
VCAM (ng/ml)	619 \pm 250	671 \pm 286*	592 \pm 237	650 \pm 247*	0,16	0,01	0,75

Os dados são média \pm desvio padrão. CRP: proteína C-reativa; ICAM: molécula de adesão intercelular; ON: óxido nítrico; PL: peroxidação lipídica; TNF- α : fator de necrose tumoral- α ; VCAM: molécula de adesão de células vasculares. * = diferente do pré na mesma sessão ($p < 0,05$). Análises realizadas por ANOVA bilateral.

submáxima pode ser mais segura para pacientes predispostos a eventos cardiovasculares agudos.

Os FS do antebraço e da panturrilha aumentaram de forma semelhante após as sessões de caminhada submáxima e máxima, e essas respostas estão de acordo com estudos anteriores.^{17,33} No entanto, é de interesse notar que a capacidade vasodilatadora não alterou após qualquer uma das duas sessões de caminhada, embora estudos anteriores tenham relatado uma diminuição da função endotelial após caminhada máxima.^{12,34} Possíveis diferenças entre os estudos podem estar relacionadas aos métodos usados para avaliar a função vascular (pletismógrafo versus ultrassom). No entanto, no presente estudo, a ausência de alterações na capacidade vasodilatadora está de acordo com a manutenção dos marcadores do ON e do estresse oxidativo.

Conforme o esperado, as sessões de caminhada máxima e submáxima aumentaram os marcadores inflamatórios. Porém, diferentemente da hipótese, a inflamação aumentou de forma semelhante após as duas sessões. Mais uma vez, essa resposta pode estar relacionada ao fato de que a duração do exercício foi maior na sessão de caminhada submáxima, levando a uma magnitude semelhante de inflamação, apesar do menor grau da dor.

A ausência de volume pareado entre as duas sessões de caminhada é uma limitação deste estudo, o que nos impede de atribuir os resultados apenas ao grau de dor. No entanto, como um estudo inicial a comparar as respostas máximas e submáximas pós-exercício, o presente estudo optou pela utilização de um protocolo máximo amplamente investigado na literatura^{7,11,34} e um protocolo submáximo, ambos os quais já demonstraram produzir benefícios cardiovasculares.^{8,17} Estudos futuros devem comparar outros protocolos máximos e submáximos com volume semelhante. Além disso, é importante mencionar que este estudo foi realizado com homens nos estágios IIa e IIb de Fountain, e as respostas pós-caminhada podem diferir em mulheres, em pacientes em outros estágios da doença e em pacientes com características clínicas diferentes, apesar de estágio II de Fontaine. Estudos futuros poderão superar essas limitações estudando mulheres e outros pacientes com DAP. Além disso, as medidas foram realizadas em apenas um momento durante o período pós-exercício. Para melhor compreensão das respostas, deve ser realizado um acompanhamento durante um período mais longo, com mais medidas, em investigações futuras.

Conclusões

Em pacientes do sexo masculino com a DAP sintomática, caminhar até a dor submáxima, mas não máxima, reduziu

a PA pós-exercício, enquanto apenas a caminhada máxima elevou o DP pós-exercício. Por outro lado, as sessões de caminhada máxima e submáxima produziram aumentos pós-exercício semelhantes na FC, equilíbrio simpátovagal cardíaco, FS e inflamação.

Implicações práticas

- Caminhada submáxima, mas não máxima, reduz a PA no período pós-exercício.
- Apenas a caminhada máxima aumenta a carga cardíaca pós-exercício.
- Caminhada submáxima e máxima aumentam a inflamação pós-exercício de modo semelhante.
- A caminhada submáxima pode ser mais adequada do que a caminhada máxima para pacientes com DAP sintomática, porque resulta em menor risco cardiovascular agudo durante o período de recuperação.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Chehuen M, Andrade-Lima A, Silva Junior N, Leicht A, Brum PC, Oliveira EM, Wolosker N, Forjaz CLM; Obtenção de dados: Chehuen M, Andrade-Lima A, Silva Junior N, Miyasato R, Souza R; Análise e interpretação dos dados: Chehuen M, Andrade-Lima A, Silva Junior N, Miyasato R, Souza R, Leicht A, Brum PC, Oliveira EM, Wolosker N, Forjaz CLM; Análise estatística: Chehuen M, Andrade-Lima A, Forjaz CLM; Obtenção de financiamento: Forjaz CLM; Redação do manuscrito: Chehuen M, Andrade-Lima A, Leicht A, Brum PC, Oliveira EM, Wolosker N, Forjaz CLM; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Chehuen M, Andrade-Lima A, Silva Junior N, Souza R, Leicht A, Brum PC, Oliveira EM, Wolosker N, Forjaz CLM.

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

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

Referências

1. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzler 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.

2. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease. *Int Angiol.* 2007;26(2):81-157.
3. 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.
4. Goernig M, Schroeder R, Roth T, Truebner S, Palutke I, Figulla HR, et al. Peripheral arterial disease alters heart rate variability in cardiovascular patients. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2008;31(7):858-62.
5. Brevetti G, Giugliano G, Brevetti L, Hiatt WR. Inflammation in doença arterial periférica. *Circulation.* 2010;122(18):1862-75.
6. Chapman MJ. From pathophysiology to targeted therapy for atherothrombosis: a role for the combination of statin and aspirin in secondary prevention. *Pharmacol Ther.* 2007;113(1):184-96.
7. Signorelli SS, Mazarino MC, Di Pino L, Malaponte G, Porto C, Pennisi G, et al. High circulating levels of cytokines (IL-6 and TNFalpha), adhesion molecules (VCAM-1 and ICAM-1) and selectins in patients with peripheral arterial disease at rest and after a treadmill test. *Vasc Med.* 2003;8(1):15-9.
8. 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.
9. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshe NR, Corriere MA, Drachman DE, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Doença arterial periférica: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2017;135(12):e686-e725.
10. Luttrell MJ, Halliwill JR. Recovery from exercise: vulnerable state, window of opportunity, or crystal ball? *Front Physiol.* 2015;6:204.
11. Palmer-Kazen U, Religa P, Wahlberg E. Exercise in patients with intermittent claudication elicits signs of inflammation and angiogenesis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;38(6):689-96.
12. Silvestro A, Scopacasa F, Oliva G, de Cristofaro T, Iuliano L, Brevetti G. Vitamin C prevents endothelial dysfunction induced by acute exercise in patients with intermittent claudication. *Atherosclerosis.* 2002;165(2):277-83.
13. Ritti-Dias RM, Meneses AL, Parker DE, Montgomery PS, Khurana A, Gardner AW. Cardiovascular responses to walking in patients with doença arterial periférica. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43(11):2017-23.
14. Svensson P, Niklasson U, Ostergren J. Episodes of ST-segment depression is related to changes in ambulatory blood pressure and heart rate in intermittent claudication. *J Intern Med.* 2001;250(5):398-405.
15. Novakovic M, Krevel B, Rajkovic U, Vizintin Cuderman T, Jansa Trontelj K, Fras Z, et al. Moderate-pain versus pain-free exercise, walking capacity, and cardiovascular health in patients with doença arterial periférica. *J Vasc Surg.* 2019;70(1):148-56.
16. 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.
17. Cucato GG, Chehuen Mda R, Ritti-Dias RM, Carvalho CR, Wolosker N, Saxton JM, et al. Post-walking exercise hypotension in patients with intermittent claudication. *Med Sci Sports Exerc.* 2015;47(3):460-7.
18. 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.
19. Hall WL, Vafeiadou K, Hallund J, Bugel S, Koebnick C, Reimann M, et al. Soy-isoflavone-enriched foods and inflammatory biomarkers of cardiovascular disease risk in postmenopausal women: interactions with genotype and equol production. *Am J Clin Nutr.* 2005;82(6):1260-8; quiz 365-6.
20. Smith TJ, Karl JP, Wilson MA, Whitney CC, Barrett A, Farhadi NF, et al. Glycaemic regulation, appetite and ex vivo oxidative stress in young adults following consumption of high-carbohydrate cereal bars fortified with polyphenol-rich berries. *Br J Nutr.* 2019;121(9):1026-38.
21. White WB. Heart rate and the rate-pressure product as determinants of cardiovascular risk in patients with hypertension. *Am J Hypertens.* 1999;12(2 Pt 2):50S-5S.
22. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J.* 1996;17(3):354-81.
23. Thijssen DH, Bleeker MW, Smits P, Hopman MT. Reproducibility of blood flow and post-occlusive reactive hyperaemia as measured by venous occlusion plethysmography. *Clin Sci (Lond).* 2005;108(2):151-7.
24. Cavalcante BR, Ritti-Dias RM, Soares AH, Lima AH, Correia MA, De Matos LD, et al. A Single Bout of Arm-crank Exercise Promotes Positive Emotions and Post-Exercise Hypotension in Patients with Symptomatic Doença arterial periférica. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2017;53(2):223-8.
25. de Brito LC, Fecchio RY, Pecanha T, Lima A, Halliwill J, Forjaz CLM. Recommendations in Post-exercise Hypotension: Concerns, Best Practices and Interpretation. *Int J Sports Med.* 2019;40(8):487-97.
26. Kenney MJ, Seals DR. Postexercise hypotension. Key features, mechanisms, and clinical significance. *Hypertension.* 1993;22(5):653-64.
27. Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA, et al. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc.* 2004;36(3):533-53.
28. Kiviniemi AM, Hautala AJ, Karjalainen JJ, Piira OP, Lepojarvi S, Ukkola O, et al. Acute post-exercise change in blood pressure and exercise training response in patients with coronary artery disease. *Front Physiol.* 2014;5:526.
29. Moreira SR, Cucato GG, Terra DF, Ritti-Dias RM. Acute blood pressure changes are related to chronic effects of resistance exercise in medicated hypertensives elderly women. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2016;36(3):242-8.
30. de Brito LC, Rezende RA, da Silva Junior ND, Tinucci T, Casarini DE, Cipolla-Neto J, et al. Post-Exercise Hypotension and Its Mechanisms Differ after Morning and Evening Exercise: A Randomized Crossover Study. *PLoS One.* 2015;10(7):e0132458.
31. Cote AT, Bredin SS, Phillips AA, Koehle MS, Warburton DE. Greater autonomic modulation during post-exercise hypotension following high-intensity interval exercise in endurance-trained men and women. *Eur J Appl Physiol.* 2015;115(1):81-9.
32. Schlereth T, Birklein F. The sympathetic nervous system and pain. *Neuromolecular Med.* 2008;10(3):141-7.
33. da Silva ND, Jr., Roseguini BT, Chehuen M, Fernandes T, Mota GF, Martin PK, et al. Effects of oral N-acetylcysteine on walking capacity, leg reactive hyperemia, and inflammatory and angiogenic mediators in patients with intermittent claudication. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015;309(5):H897-905.
34. Allen JD, Stabler T, Kenjale A, Ham KL, Robbins JL, Duscha BD, et al. Plasma nitrite flux predicts exercise performance in peripheral arterial disease after 3 months of exercise training. *Free Radic Biol Med.* 2010;49(6):1138-44.



O Paradoxo da Intensidade do Exercício Físico na Prevenção de Eventos Cardiovasculares na Doença Arterial Obstrutiva Periférica

The Paradox of Exercise Intensity in Preventing Cardiovascular Events in Peripheral Arterial Occlusive Disease

Pablo de Souza^{1,2}  e Cássio Perfete¹

Clínica Cardiosport,¹ Florianópolis SC - Brasil

Instituto de Cardiologia de Santa Catarina (ICSC),² São José SC - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Respostas Fisiológicas à Caminhada Máxima e Submáxima em Pacientes com Doença Arterial Periférica Sintomática

A doença arterial periférica (DAP), que tem como característica o estreitamento das artérias de membros inferiores por acometimento aterosclerótico, apresenta manifestações clínicas que vão muito além de apenas uma redução do fluxo sanguíneo, levando à isquemia crônica. Evidências atuais mostram que disfunção endotelial, estresse oxidativo, rigidez arterial e inflamação também acarretam o comprometimento funcional e, conseqüentemente, o declínio do paciente.¹

Todos esses fatores acabam impactando na qualidade de vida do indivíduo, pois reduzem sua resistência ao caminhar, tendo a claudicação intermitente (CI) como principal sintoma. Não menos importante, também verificamos danos progressivos às fibras musculares ocasionados por essa isquemia crônica, corroborando ainda mais para a disfunção da morfologia musculoesquelética e metabólica do membro. Isso acaba criando uma barreira importante para a prática de atividade física, perpetuando e elevando os riscos de eventos cardiovasculares¹⁻³

Para a redução desses fatores, as diretrizes consideram o exercício físico como ferramenta essencial na abordagem terapêutica. Estudos randomizados (RCT) demonstram que, apesar de não obtermos melhora do índice tornozelo-braquial (ITB) com essa abordagem, conseguimos ampliar o tempo de caminhada e a distância máxima percorrida (DMP) e neutralizar a CI; portanto, melhorar a qualidade de vida. Em 30 RCT, incluindo 1.816 pacientes com CI, a distância percorrida livre de dor e a DMP aumentaram em média 82 e 109m, respectivamente, em até dois anos.⁴⁻⁹

Em uma metanálise de 25 estudos randomizados (1.054 pacientes) abordando estratégias de exercícios em reabilitação de pacientes com DAP, foi concluído que o exercício em esteira supervisionado foi superior ao grupo-controle, com um ganho de 128m na distância de caminhada sem dor e de

180m na distância de caminhada máxima. Em contrapartida, 3 RCT (n=493) com DAP demonstraram que exercícios de caminhada domiciliares, quando incorporados com técnicas de mudança comportamental, melhoraram a distância de caminhada no teste de 6 minutos mais do que intervenções em esteira supervisionada (45-54m vs. 33-35m, respectivamente). Esse fato, talvez, possa ser em virtude da maior facilidade e aplicabilidade dos exercícios em solo em comparação à esteira, que requer tempo de aprendizagem.⁵⁻⁸

No entanto, além dos benefícios demonstrados, é importante compreender os riscos inerentes ao grau de intensidade do exercício físico neste grupo de paciente em questão, uma vez que, agudamente, cada sessão pode aumentar transitoriamente seu risco cardiovascular. Estudos anteriores relataram que caminhar com sintomas quase máximos de CI promove aumento de sobrecarga cardíaca, disfunção endotelial, estresse oxidativo e inflamação.⁶⁻⁹

Nesta edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Marcel Chehuen et al. compararam, em pacientes com DAP sintomática, os efeitos fisiológicos agudos de exercícios máximos e submáximos de caminhada no pós-exercício. Dos 50 pacientes selecionados, apenas 30 foram incluídos no estudo. As variáveis analisadas foram: função cardiovascular, frequência cardíaca (FC) e sua variabilidade, modulação autonômica, função vascular e endotelial, estresse oxidativo e inflamação. Foi possível observar, quanto aos efeitos agudos, uma redução da pressão arterial (PA) sistólica após o teste submáximo, ao contrário da sessão máxima que aumentou com significância estatística. Já em relação à PA diastólica, houve aumento apenas com a caminhada máxima ($p < 0,001$) assim como o duplo produto ($p = 0,007$). As variáveis como FC e inflamação (ICAM e VCAM) tiveram aumentos semelhantes e com significância para ambos os testes. Quando foram analisadas as variáveis de estresse oxidativo e função endotelial, não houve alterações nos valores de óxido nítrico e capacidade vasodilatadora entre as sessões; portanto, sem significância estatística.¹⁰

De fato, a hipotensão pós-teste submáximo já havia sido relatada em estudos anteriores, mas não para o teste máximo, que, inclusive, até aumentou a pressão arterial nesses pacientes. Isso poderia implicar como terapia adicional no tratamento dos pacientes hipertensos e com DAP, utilizando a caminhada submáxima, mas não máxima, promovendo benefícios hipotensivos crônicos

Palavras-chave

Doença da Artéria Coronariana; Reabilitação; Fatores de Risco; Claudicação Intermitente; Exercício; Caminhada; Atividade Motora.

Correspondência: Pablo de Souza •

Rua Luiz Delfino, 146 – Ap. 102. CEP 88015-360, Centro, Florianópolis, SC – Brasil

E-mail: pablocardiologia@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210595>

nessa população. Além disso, a sua prescrição estaria mais adequada do que a caminhada máxima, pois resultaria em um menor risco cardiovascular agudo durante o período de recuperação.

Vale salientar que, apesar de encontrarmos resultados importantes e interessantes neste estudo, ele foi realizado apenas com homens e em estágios de Fountain IIa/IIb, e

não pode ser extrapolado para mulheres ou em outros estágios da doença, visto que as respostas fisiológicas poderiam ser diferentes. Destaca-se, ainda, ser um estudo unicêntrico, com um número pequeno de participantes incluídos, sendo ainda necessários estudos randomizados maiores, incluindo mulheres e outros estágios da doença para, assim, conseguir superar essas limitações.¹⁰

Referências

1. Ismaeel A, Brumberg RS, Kirk JS, Papoutsis E, Farmer PJ, Bohannon WT, et al. Oxidative stress and arterial dysfunction in peripheral artery disease. *Antioxidants*(Basel). 2018;7(10):145.
2. Kim K, Anderson EM, Scali ST, Ryan T. Skeletal muscle mitochondrial dysfunction and oxidative stress in peripheral arterial disease: a Unifying Mechanism and Therapeutic Target. *Antioxidants*. 2020;9(12):1304.
3. Correia MA, Cucato GG, Lanza FC, Peixoto RAO, Zerati AE, Puech-Leão P, et al. Relationship between gait speed and physical function in patients with symptomatic peripheral artery disease. *Clinics* (São Paulo). 2019;74:e1254.
4. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink ML, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 –ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic, renal, upper and lower extremity arteries endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018;39(9):763-816.
5. McDermott MM. Exercise rehabilitation for peripheral artery disease: a review. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2018; 38(2):63-9.
6. Signorelli SS, Marino E, Scuto S, Di Raimondo D. Pathophysiol of peripheral arterial disease (PAD): a review on oxidative disorders. *Int J Mol Sci*. 2020;21(12):4393.
7. 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.
8. Farah BQ, Ritti-Dias RM, Montgomery P, Cucato GG, Gardner A. Exercise intensity during 6-minute walk test in patients with peripheral artery disease. *Arq Bras Cardiol*. 2020;114(3):486-92.
9. Patelis N, Karaolani G, Kouvelos GN, Hart C, Metheiken S. The effect of exercise on coagulation and fibrinolysis factors in patients with peripheral arterial disease. *Exp Biol Med* (Maywood). 2016;241(15):1699-707.
10. Chehuen M, Andrade-Lima A, Silva Junior N, Miyasato R, Souza RWA, Leicht A, et al. Physiological Responses to Maximal and Submaximal Walking in Patients with Symptomatic Peripheral Artery Disease. *Arq Bras Cardiol*. 2021; 117(2):309-316. doi: <https://doi.org/10.36660/abc.20200156>



Óbitos Intra e Extra-Hospitalares por Infarto Agudo do Miocárdio nas Capitais Brasileiras

In- and Out-of-Hospital Deaths by Acute Myocardial Infarction in Brazilian State Capitals

Sterffeson Lamare Lucena de Abreu,^{1,2} Joana D'Arc Matos França de Abreu,^{1,2} Maria dos Remédios Freitas Carvalho Branco,² Alcione Miranda dos Santos²

Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão,¹ São Luís, MA - Brasil

Universidade Federal do Maranhão - Pós Graduação em Saúde Coletiva,² São Luís, MA - Brasil

Resumo

Fundamento: O infarto agudo do miocárdio (IAM) é a principal causa de óbito no Brasil e no mundo. Aproximadamente metade dos óbitos ocorrem fora do ambiente hospitalar.

Objetivos: Analisar a distribuição, a evolução temporal e as características sociodemográficas (CSD) dos óbitos intra e extra-hospitalares por IAM nas capitais brasileiras e a sua relação com indicadores municipais de desenvolvimento (IMD).

Métodos: Estudo ecológico com contagem anual dos óbitos por IAM nas 27 capitais brasileiras de 2007 a 2016, os quais foram divididos em dois grupos, intra-hospitalar (H) e extra-hospitalar (EH). Avaliou-se a evolução temporal das taxas de mortalidade em cada grupo e as diferenças das CSD. Modelos de regressão binominal negativa compararam temporalmente a contagem de óbitos em cada grupo com as seguintes variáveis: residir nas regiões Sul e Sudeste (S/SE), índice de desenvolvimento humano municipal (IDHM), índice de Gini e expectativa de anos de estudo (EAE). Considerou-se estatisticamente valores significativos de $p < 0,05$.

Resultados: A taxa de mortalidade EH para o conjunto das capitais aumentou ao longo do tempo. Todas as CSD pesquisadas foram diferentes entre os grupos ($p < 0,001$). No grupo EH prevaleceram os óbitos em homens, em pacientes ≥ 80 anos e em solteiros. O S/SE elevou a incidência de óbitos extra-hospitalares (IRR = 2,84; IC 95% = 1,67-4,85), enquanto o maior EAE registrou queda (IRR = 0,86; IC 95% = 0,77-0,97). Para o grupo H, o maior IDHM reduziu a incidência de óbitos (IRR = 0,44; IC 95% = 0,33-0,58), enquanto o maior EAE apresentou crescimento (IRR = 1,09; IC 95% = 1,03-1,15).

Conclusão: Os óbitos intra e extra-hospitalares por IAM nas capitais apresentam diferenças sociodemográficas, incidência influenciada por IMD e progressivo aumento da ocorrência extra-hospitalar.

Palavras-chave: Infarto do Miocárdio; Extra-Hospitalar; Epidemiologia; Óbitos; Indicadores Demográficos; Indicadores Sociais; Mortalidade; Morte Súbita.

Abstract

Background: Acute myocardial infarction (AMI) is the main cause of death in Brazil and the world. Approximately half of these deaths occur outside the hospital.

Objectives: To analyze the distribution, temporal evolution, and sociodemographic characteristics (SDC) of in- and out-of-hospital deaths by AMI in Brazilian state capitals and their relationship with municipal development indicators (MDI).

Methods: This is an ecological study of the number of deaths due to AMI reported annually by the 27 Brazilian state capitals from 2007 to 2016; these were divided into 2 groups: in-hospital (H) and out-of-hospital (OH). We evaluated the temporal evolution of mortality rates in each group and differences in SDC. Negative binomial regression models were used to compare the temporal evolution of the number of deaths in each group with the following variables: residing in the South/Southeast regions (S/SE), municipal human development index (MHDI), Gini coefficient, and expected years of schooling (EYS). We considered p -values < 0.05 as statistically significant.

Results: The OH mortality rate increased with time for all state capitals. All studied SDC were different between groups ($p < 0.001$). In the OH group, most deaths were of men and patients aged 80 years or older and not married. S/SE increased the incidence of OH deaths (incidence rate ratio [IRR] = 2.84; 95% confidence interval [CI] = 1.67–4.85), while higher EYS reduced it (IRR = 0.86; 95% CI = 0.77–0.97). In the H group, higher MHDI reduced the incidence of deaths (IRR = 0.44; 95% CI = 0.33–0.58), while higher EYS increased it (IRR = 1.09; 95% CI = 1.03–1.15).

Correspondência: Sterffeson Lamare Lucena de Abreu •

Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão – Cardiologia - Rua Silva Jardim, 215. CEP 65020-560, Centro, São Luís, MA – Brasil

E-mail: sterffeson@hotmail.com, sterffeson@cardiol.br

Artigo recebido em 26/01/2020, revisado em 21/06/2020, aceito em 12/08/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200043>

Conclusions: In- and out-of-hospital deaths due to AMI in Brazilian state capitals were influenced by MDI, presented sociodemographic differences and a progressive increase in out-of-hospital occurrences.

Keywords: Myocardial Infarction; Out-of-Hospital; Epidemiology; Deaths; Demographic Indicators; Social Indicators; Mortality; Death, Sudden Cardiac.

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

Introdução

O infarto agudo do miocárdio (IAM) é a principal causa individual de óbito no Brasil e no mundo^{1,2} com taxas de mortalidade média de 30% quando não há tratamento e menor que 6% com o emprego da terapia apropriada em tempo hábil.³ Metade destes óbitos ocorrem em até duas horas do início do quadro e 80% nas primeiras 24 horas, tendo como consequência um grande número de óbitos antes de qualquer atendimento hospitalar.⁴

O tratamento específico e adequado para IAM é de alto custo e sua disponibilidade concentra-se nos maiores centros, principalmente nas capitais, realidade esta mais evidente nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste do Brasil.⁵ Ainda que estudos epidemiológicos mostrem que a mortalidade por IAM está lentamente reduzindo no mundo, esta queda é lenta em países com menor Produto Interno Bruto (PIB), entre as classes sociais mais pobres e em bairros com menores condições socioeconômicas.⁶⁻⁸

Existem poucos estudos publicados sobre os óbitos extra-hospitalares por IAM. A maioria dos trabalhos aborda a mortalidade geral, sem distingui-la entre intra e/ou extra-hospitalar. As pesquisas clínicas sobre os fatores de risco são realizadas com os pacientes que receberam tratamento hospitalar. Ainda é desconhecido se os óbitos externos apresentam diferenças sociodemográficas em relação aos que ocorrem no ambiente hospitalar, bem como ainda não está bem explicado se os fatores locais e ambientais apresentam associação à mortalidade extra-hospitalar.^{9,10}

O objetivo deste estudo é analisar temporalmente os óbitos intra e extra-hospitalares por IAM nas capitais brasileiras, identificando as diferenças sociodemográficas e as que estão relacionadas aos índices municipais de desenvolvimento. Escolhemos analisar apenas as capitais porque todas dispõem atualmente de tratamento avançado para o IAM.¹¹

Método

Realizou-se um estudo ecológico dos casos de óbito por IAM ocorridos nas 27 capitais brasileiras no período de 2007 a 2016. Os dados dos óbitos por capital (local de ocorrência intra ou extra hospitalar, sexo, faixa etária, escolaridade, estado civil e cor da pele) foram obtidos mediante consulta ao Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), plataforma *on-line* criada pelo Departamento de Informática do SUS (Datasis) para a obtenção regular de dados sobre a mortalidade no Brasil. Os óbitos foram divididos em dois grupos e de acordo com o local de ocorrência: intra-hospitalar ou extra-hospitalar.

Para a seleção dos óbitos por IAM no SIM, foram considerados os registros que tiveram como causa básica IAM (CID 10: I 21). Os óbitos com local de ocorrência ignorado não foram incluídos no estudo. As taxas de mortalidade intra-hospitalar e extra-

hospitalar foram obtidas pela razão do número de óbitos por IAM e a população de cada capital brasileira (a cada 100.000 habitantes). As referidas taxas são apresentadas por média, desvio-padrão (DP) e valores mínimo e máximo.

Para avaliar a evolução temporal da taxa de mortalidade nos dois grupos, foram calculadas as taxas anuais de mortalidade intra e extra-hospitalar no conjunto de todas as capitais brasileiras. A população foi corrigida por interpolação e extrapolação linear entre os dados dos censos demográficos de 2000, 2010 e da projeção da população em 2017, disponibilizados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). As taxas são apresentadas por óbitos a cada 100.000 habitantes e expressas em gráfico de linhas.

A plataforma Atlas Brasil, do Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD), foi utilizada para obter as variáveis independentes (IDHM, índice de Gini e expectativa de anos de estudo), além de informar o tamanho da população de cada capital.¹²

Análise estatística

Para comparar o número de óbitos nos dois grupos, segundo as características sociodemográficas (sexo, faixa etária, escolaridade, estado civil e cor da pele), foi utilizado o teste qui-quadrado. As características sociodemográficas foram apresentadas através de frequências absolutas e relativas. Para mostrar o impacto de cada característica, foi feita a análise dos resíduos padronizados do teste qui-quadrado, os quais estão expressos como Z na Tabela 2. Considerando um nível de significância de 5%, os valores de $Z > +1,96$ ou $< -1,96$ são estatisticamente significativos e o sinais positivo e negativo mostram as diferenças entre os grupos.

Para verificar quais as variáveis independentes estavam associadas ao número de óbitos nos dois grupos, foi utilizada a metodologia de dados em painel, na qual a informação de várias unidades amostrais (cada capital) são analisadas ao longo do tempo, ou seja, as observações são consideradas em duas dimensões: a unidade amostral e o tempo.¹³ Desta forma, foram ajustados os modelos de regressão de Poisson e binomial negativa. Os ajustes temporal e ponderado para cada um dos grupos foram feitos pelo tamanho da população de cada capital, cuja ponderação foi utilizada para que cada unidade de amostra tivesse o mesmo peso na avaliação das associações.

Os modelos foram testados com efeitos fixos e aleatórios. Os modelos de primeiro tipo possibilitam que cada capital tenha o seu próprio intercepto, que serve como controle e permite o ajuste para variáveis não mensuradas e que não mudam ao longo do tempo. É o caso dos dados censitários, que são atualizados apenas a cada dez anos.¹³

Para a escolha do modelo que melhor se ajusta aos dados foi considerado o critério de informação de Akaike (AIC);¹⁴ quanto

Artigo Original

menor o AIC, melhor o ajuste. Também foram estimados a razão de incidência (IRR) e seu respectivo intervalo de confiança, considerando como referência do intervalo de confiança o valor percentual de 95% (IC 95%). A análise estatística foi feita através do software Stata® 14.0.

Esta pesquisa utilizou apenas dados de domínio público irrestrito, prescindindo de apreciação por Comitê de Ética e Pesquisa por não se enquadrar nos termos da Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012.¹⁵

Resultados

Ocorreram 189.634 óbitos por IAM nas capitais brasileiras de 2007 a 2016, 41,7% destes foram de caráter extra-hospitalar. A taxa média de mortalidade a cada 100.000 habitantes nas capitais brasileiras foi de $25,2 \pm 1,3$ para o intra-hospitalar e de $18 \pm 1,2$ para o extra-hospitalar. A evolução temporal da taxa anual para o conjunto de todas as capitais em ambos os grupos está demonstrada na Figura 1.

As maiores e menores taxas médias de óbitos foram registradas, respectivamente, em Recife (43,2%) e em Palmas (8,7%) para o grupo intra-hospitalar, e no Rio de Janeiro (33,8%) e em Macapá (4,7%) para o grupo extra-hospitalar (Tabela 1). Em várias capitais os óbitos extra-hospitalares foram mais prevalentes que os intra-hospitalares: Palmas, São Luís, Rio de Janeiro, Curitiba, Florianópolis, Porto Alegre e Campo Grande.

Os dois grupos mostraram-se estatisticamente diferentes em todas as características sociodemográficas pesquisadas (Tabela 2). Comparativamente, houve mais óbitos do sexo masculino no grupo extra-hospitalar (57,4% a 55,5%). Quanto à faixa etária no grupo extra-hospitalar, predominou os > 80 anos (29,7% a 26,3%). A morte de pacientes casados se mostrou menor fora do ambiente hospitalar (38% a 46%), como mostra a Tabela 2.

Os óbitos na faixa de escolaridade superior (> 12 anos) foram menos prevalentes no grupo intra-hospitalar que no grupo extra-hospitalar (11,5% a 12,8%). A cor da pele foi a característica com menor diferença entre os grupos, com discreta redução no número de indivíduos negros no grupo extra-hospitalar (Tabela 2).

Os modelos de regressão binomial negativa e com efeitos fixos obtiveram melhor ajuste em ambos os grupos. Os valores do AIC para cada um dos modelos com efeitos fixos e aleatórios estão descritos na Tabela 3.

Para o grupo intra-hospitalar, o modelo de regressão mostrou que o maior IDHM reduziu a incidência de óbitos (IRR = 0,44; IC 95% = 0,33-0,58), enquanto a maior expectativa de anos de estudo associou-se com a elevação da incidência (IRR = 1,09; IC 95% = 1,03-1,15).

O fato de o grupo extra-hospitalar residir nas regiões Sul e Sudeste aumentou a incidência dos óbitos (IRR = 2,84; IC 95% = 1,67-4,85), enquanto a maior expectativa de anos de

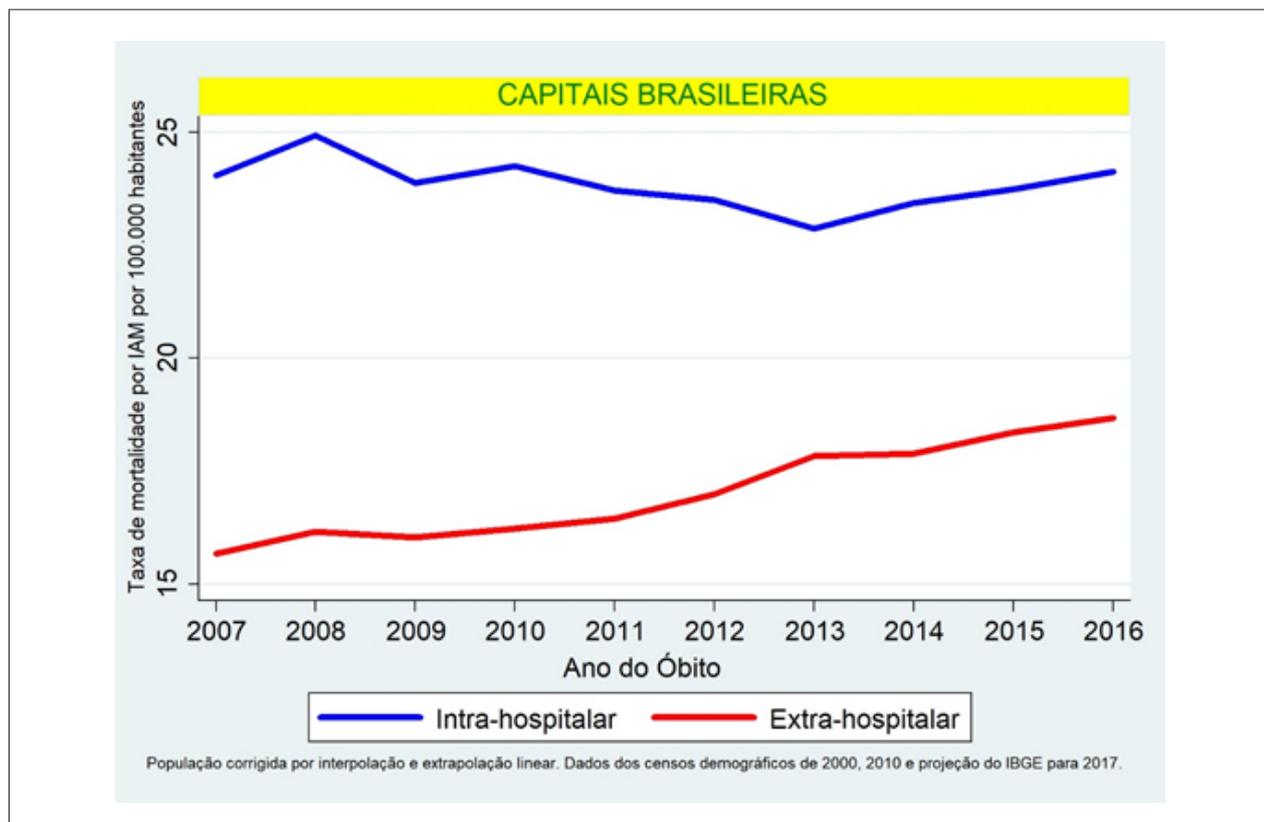


Figura 1 – Evolução temporal das taxas de mortalidade intra e extra-hospitalar por infarto agudo do miocárdio por 100.000 habitantes. Capitais brasileiras, 2007-2016. Fonte: Datasus. Estatísticas vitais.

Tabela 1 – Taxas de mortalidade por infarto agudo do miocárdio nas capitais brasileiras de 2007 a 2016 (óbitos/100.000 habitantes). Média, desvio padrão (DP) e valores mínimos e máximos registrados

	Intra-hospitalar (H)			Extra-hospitalar (EH)			% EH
	Média	DP	Min-Max	Média	DP	Min-Max	Média
Porto Velho	13,12	2,38	10,15 – 18,53	12,14	5,34	6,28 – 22,40	48,06%
Rio Branco	14,17	3,40	10,42 – 19,33	10,04	3,52	5,95 – 14,88	41,47%
Manaus	14,35	1,86	11,71 – 17,32	4,88	2,07	2,22 – 9,10	25,38%
Boa Vista	12,49	2,83	7,39 – 16,18	9,35	1,71	5,63 – 11,61	42,81%
Belém	18,51	3,07	14,99 – 23,47	17,53	3,67	12,49 – 22,39	48,64%
Macapá	10,44	3,26	5,52 – 16,83	4,74	3,56	1,00 – 11,55	31,23%
Palmas	8,68	2,26	4,82 – 11,65	13,43	5,11	5,69 – 22,57	60,74%
São Luís	18,66	2,15	15,96 – 21,93	20,17	4,45	13,30 – 26,90	51,94%
Teresina	21,40	1,85	18,08 – 25,05	13,84	2,96	10,93 – 20,90	39,27%
Fortaleza	16,88	1,33	14,35 – 18,19	6,38	1,86	3,71 – 9,42	27,43%
Natal	23,46	2,68	21,52 – 30,11	23,40	5,75	16,32 – 31,85	49,94%
João Pessoa	25,17	1,70	21,84 – 27,37	21,76	3,01	17,97 – 25,98	46,37%
Recife	43,16	5,54	36,96 – 51,37	21,23	2,21	15,95 – 23,61	32,97%
Maceió	17,77	1,91	14,69 – 20,05	14,20	2,94	10,29 – 18,80	44,42%
Aracaju	17,02	1,82	14,53 – 20,37	11,82	2,80	8,58 – 18,38	40,98%
Salvador	16,19	1,48	13,04 – 17,98	9,47	1,72	6,65 – 13,49	36,91%
Belo Horizonte	15,00	1,48	13,01 – 17,56	9,11	0,60	7,75 – 9,94	37,79%
Vitória	21,70	4,37	15,56 – 27,65	18,34	1,40	16,04 – 19,83	45,80%
Rio de Janeiro	32,68	2,55	29,35 – 38,17	33,75	2,61	27,93 – 36,72	50,81%
São Paulo	36,41	2,07	33,62 – 39,72	17,84	1,73	15,84 – 20,66	32,88%
Curitiba	16,87	1,71	14,56 – 18,84	23,42	1,84	20,49 – 25,86	58,13%
Florianópolis	16,55	2,34	12,58 – 19,84	16,95	4,00	10,92 – 24,22	50,60%
Porto Alegre	23,22	1,65	21,07 – 26,90	30,46	3,18	25,33 – 34,84	56,74%
Campo Grande	18,00	1,70	16,12 – 21,48	33,30	10,59	22,75 – 56,81	64,91%
Cuiabá	20,42	1,78	18,62 – 24,13	15,49	4,72	10,52 – 23,59	43,14%
Goiânia	17,57	2,55	13,44 – 21,89	13,43	3,21	9,52 – 19,34	43,32%
Brasília	15,86	1,19	14,36 – 18,23	7,55	2,46	4,20 – 12,10	32,25%

Fonte: Datasus. Estatísticas vitais.

estudo associou-se com a redução dos óbitos (IRR = 0,86; IC 95% = 0,77-0,97).

O índice de Gini não apresentou diferenças estatisticamente significativas em nenhum dos dois grupos. Os resultados dos modelos de regressão para os dois grupos estão descritos na Tabela 4.

Discussão

Os óbitos intra e extra-hospitalares por IAM apresentaram diferenças sociodemográficas e em relação aos índices municipais de desenvolvimento pesquisados neste estudo. A avaliação das capitais brasileiras garante que os óbitos não ocorreram por indisponibilidade de serviços especializados para o tratamento de IAM e caracteriza uma amostra com abrangência nacional, haja vista que nas capitais residem 23,8% da população brasileira.¹⁶

A prevalência de óbitos por IAM é alta. Estudos anatomopatológicos mostram que de todas as paradas cardíacas extra-hospitalares, o IAM é responsável por quase metade de todas as mortes quando são consideradas todas as idades, proporção que se eleva progressivamente com a idade.¹⁷ Além disso, a associação de dor precordial com parada cardíaca subsequente mostra uma acurácia próxima a 100% para o diagnóstico de IAM em alguns trabalhos anatomopatológicos.¹⁸ Na prática clínica, sabemos que a dissecação de aorta, tromboembolismo pulmonar e outras causas agudas também podem cursar com dor precordial e óbito em curto prazo de tempo se mal classificadas, embora sejam bem menos prevalentes que o IAM.^{3,4}

Poucos estudos abordaram especificamente os óbitos extra-hospitalares, justamente pela falta de registros médicos e pela dificuldade de validação de dados. A

Tabela 2 – Distribuição sociodemográfica dos óbitos intra e extra-hospitalares por infarto agudo do miocárdio. Capitais brasileiras, 2007-2016

	Intra-hospitalar			Extra-hospitalar			Valor de p*
	N (110.549)	%	Z†	N (79.085)	%	Z†	
Sexo							< 0,001
Masculino	61.304	55,45	-3,58	45.389	57,39	4,24	
Feminino	49.245	44,55	4,06	33.696	42,61	-4,81	
Faixa etária							< 0,001
< 1 ano	50	0,05	3,43	3	0	-4,06	
1 – 4 anos	3	0	0,95	0	0	-1,12	
5 – 9 anos	2	0	0,19	1	0	-0,22	
10 – 14 anos	14	0,01	-0,15	11	0,01	0,18	
15 – 19 anos	207	0,19	3,73	67	0,08	-4,42	
20 – 29 anos	685	0,62	0,97	447	0,57	-1,14	
30 – 39 anos	1.877	1,7	-6,02	1.821	2,31	7,12	
40 – 49 anos	6.991	6,33	-6,10	5.904	7,47	7,22	
50 – 59 anos	17.580	15,91	-0,98	12.788	16,19	1,16	
60 – 69 anos	25.204	22,81	4,73	16.745	21,20	-5,60	
70 – 79 anos	28.847	26,10	10,22	17.729	22,45	-12,09	
≥ 80 anos	29.052	26,29	-9,02	23.471	29,72	10,67	
Estado civil							< 0,001
Solteiro	20.517	19,73	-17,49	19.489	25,82	20,53	
Casado	47.417	45,60	15,72	28.719	38,05	-18,46	
Viúvo	28.478	27,39	-0,53	20.826	27,59	0,62	
Separado	7.575	7,28	-6,10	6.448	8,54	7,16	
Escolaridade							< 0,001
Analfabeto	9.365	10,77	-1,01	7.190	11,02	1,17	
1 a 3 anos	25.243	28,92	5,87	17.315	26,55	-6,78	
4 – 7 anos	23.509	27,04	-1,71	18.079	27,72	1,98	
8 – 11 anos	18.941	21,79	-0,34	14.275	21,89	0,39	
≥ 12 anos	9.982	11,48	-4,94	8.366	12,83	5,71	
Cor da pele/etnia							< 0,001
Branca	64.689	61,21	0,45	46.734	60,96	-0,53	
Preta	7.791	7,37	1,79	5.383	7,02	-2,10	
Amarela	950	0,9	-1,98	798	1,04	2,33	
Parda	32.186	30,46	-1,17	23.715	30,93	1,37	
Indígena	60	0,06	0,35	39	0,05	-0,41	

* Teste qui-quadrado. † Resíduos padronizados do teste qui-quadrado. Fonte: Datasus. Estatísticas vitais

maior parte dos autores considera o SIM um sistema confiável,^{19,20} embora haja um maior quantidade de óbitos extra-hospitalares por causas mal definidas, o que pode significar uma menor acurácia do SIM em relação a esses eventos.²¹ Sabe-se também que o SIM não disponibiliza dados abertos se a *causa mortis* foi confirmada por Serviço de Verificação de Óbito (SVO), além de que algumas capitais como Rio de Janeiro, Brasília e Belo Horizonte ainda não haviam implantado um sistema de SVO próprio até o final do ano de 2016.²²

A literatura mostra uma tendência mundial à redução das taxas de mortalidade por IAM a partir da década de 1960 e desde a década de 1990 no Brasil.^{1,3} Neste estudo, no entanto, a análise da curva de tendência para o conjunto de todas as capitais mostrou que a mortalidade por IAM intra-hospitalar apresenta-se estável, com discreta tendência à redução, enquanto a mortalidade extra-hospitalar cresceu no período em estudo. A análise detalhada destas tendências podem ser feita mediante o uso de ferramenta analítica específica, o que foge ao objetivo deste trabalho.

Tabela 3 – Valor do critério de informação de Akaike (AIC) para os modelos de regressão* de Poisson e binomial negativa com os óbitos por infarto agudo do miocárdio ocorridos nas capitais brasileiras de 2007 a 2016, nos grupos intra-hospitalar e extra-hospitalar

	Intra-hospitalar		Extra-hospitalar	
	Poisson	Binomial negativa	Poisson	Binomial negativa
Efeitos fixos	2.344	2.137	3.458	2.339
Efeitos aleatórios	2.778	2.565	3.893	2.777

*Variáveis independentes: residir nas regiões Sul e Sudeste, índice de desenvolvimento humano municipal, expectativa de anos de estudo e índice de Gini.

Tabela 4 – Resultado dos modelos de regressão múltipla binomial negativa com ajuste temporal segundo local de ocorrência dos óbitos por infarto agudo do miocárdio em cada uma das capitais brasileiras de 2007 a 2016. Modelos ponderados pela população de cada capital e analisados com efeitos fixos

	Intra-hospitalar			Extra-hospitalar		
	IRR*	p	IC (95%)	IRR*	p	IC (95%)
Regiões Sul/Sudeste	0,90	0,752	0,49; 1,67	2,84	< 0,001	1,67; 4,85
IDHM†	0,44	< 0,001	0,33; 0,58	1,26	0,347	0,77; 2,07
Expectativa de anos de estudo	1,09	0,004	1,03; 1,15	0,86	0,017	0,77; 0,97
Índice de Gini‡	0,28	0,102	0,60; 1,28	1,02	0,988	0,05; 20,39

* IRR: Incidence Rate Ratio = razão de incidência. † IDHM: Índice de desenvolvimento humano municipal. ‡ Índice ou coeficiente de Gini: avalia a desigualdade na distribuição de renda. Valores maiores demonstram maior desigualdade.

As taxas de mortalidade intra-hospitalares são maiores na região Sudeste, em algumas capitais do Nordeste (Natal, João Pessoa e Recife) e em Porto Alegre. Já a mortalidade extra-hospitalar é maior na região Sul, no Rio de Janeiro, em Campo Grande e nas mesmas capitais do Nordeste em que a mortalidade intra-hospitalar é mais alta. Entre todas as capitais, a cidade de Recife se destacou com uma contrastante alta mortalidade em relação às outras capitais do Nordeste, com uma taxa global de óbito inferior apenas ao Rio de Janeiro.

A principal hipótese dos estudos que visam explicar uma mortalidade extra-hospitalar mais alta é o tempo maior entre o início dos sintomas e a chegada ao hospital. Uma revisão sistemática, publicada em 2010, abordou 42 estudos e mostrou que pacientes do sexo feminino e idosos demorariam mais para receber tratamento hospitalar.²³ Paradoxalmente a estes dados, encontramos em nosso estudo evidências de que a mortalidade extra-hospitalar foi comparativamente maior entre indivíduos do sexo masculino e em pacientes com mais de 80 anos. Mais de 70% dos óbitos ocorreram em idosos (> 60 anos) e os pacientes do sexo masculino apresentaram maior mortalidade por IAM nos dois grupos.

Outros estudos mostraram que pacientes casados demorariam menos tempo até chegar ao hospital.^{24,25} Nossos resultados mostram que a mortalidade extra-hospitalar foi menor nos casados, provavelmente por disponibilizarem de companheiro(a) para levá-los até uma instituição hospitalar.

A mortalidade extra-hospitalar foi ligeiramente maior em pacientes com nível de escolaridade superior. Embora pessoas com maior escolaridade apresentem uma taxa de sobrevivência maior após um episódio de IAM,^{26,27} este fator pode não influenciar de sobremaneira o episódio agudo, pois o atendimento inicial não especializado e mesmo a automedicação podem retardar o tratamento apropriado.^{28,29}

Um maior IDHM associou-se com a redução da mortalidade intra-hospitalar (IRR = 0,44; IC 95% = 0,33-0,58), sem efeito sobre a mortalidade extra-hospitalar. Provavelmente, há maior disponibilidade e qualidade de recursos terapêuticos nas cidades com maior IDHM. Estudos comparativos mostram que países com melhor Produto Interno Bruto (PIB) dispunham de mais recursos terapêuticos e apresentavam menor mortalidade por IAM.³⁰ Da mesma forma, análises espaciais realizadas em cidades brasileiras mostraram o aumento da mortalidade por IAM em bairros mais pobres.^{7,31,32} Uma análise espacial no município do Rio de Janeiro mostrou que um IDH menor e calculado por bairros foi um importante fator de risco para os óbitos por doenças cerebrovasculares, as quais compartilham fisiopatologia e fatores de risco semelhantes ao IAM.⁸

Residir nas regiões Sul e Sudeste aumentou a incidência dos óbitos extra-hospitalares (IRR = 2,84; IC 95% = 1,67-4,85). Observou-se também que em todas as capitais da região Sul e no Rio de Janeiro os óbitos extra-hospitalares são mais prevalentes que os intra-hospitalares. Este achado pode ter várias hipóteses explicativas. Uma delas é que os serviços de saúde nestas regiões se encontram melhor estruturados, o que explicaria em parte a redução de óbitos intra-hospitalares com um maior IDHM. Como a taxa de mortalidade intra-hospitalar é menor, predominaram os óbitos de pacientes que não conseguiram receber atendimento em tempo hábil.

Outra hipótese é que algumas destas capitais apresentam uma população idosa maior, mais suscetíveis a IAM e com menor capacidade de locomoção, além do fato de serem maiores e mais populosas, o que torna o acesso aos serviços de saúde e a agilidade no transporte dos enfermos um grande desafio logístico.^{21,33} Além disso, o estilo de vida insalubre, a maior taxa de tabagismo, o maior estresse cotidiano, a dieta inadequada e uma maior taxa de inatividade física, fatores

estes que se associam com a urbanização excessiva, podem aumentar o risco de IAM,³⁴⁻³⁶ o que justificaria também as maiores taxas de mortalidade nestas cidades.

A expectativa de anos de estudo mostrou resultados opostos em relação aos grupos intra e extra-hospitalar. As capitais com maior expectativa de anos de estudo apresentaram mais óbitos intra-hospitalares (IRR = 1,09; IC 95% = 1,03-1,15) e menos óbitos extra-hospitalares (IRR = 0,86; IC 95% = 0,77-0,97). O estudo AFIRMAR abordou os fatores de risco para IAM no Brasil e mostrou que o nível educacional superior correlacionou-se com um menor risco de IAM (OR = 0,68 e $p = 0,0239$) apenas quando a renda do paciente era mais elevada.³⁷ Ainda que em nossa pesquisa tivessem sido registrados mais óbitos extra-hospitalares nos níveis mais altos de escolaridade, uma cidade com expectativa de anos de estudo maior, provavelmente, tem maior acesso à informação, melhor conhecimento de sinais e sintomas e, conseqüentemente, um deslocamento dos óbitos do extra-hospitalar para o intra-hospitalar.

São pontos fortes deste estudo as novas contribuições para o entendimento da dinâmica dos óbitos por IAM, principalmente dos extra-hospitalares, dos quais pouco se sabe. A escolha das capitais como fator de amostragem garante um representante para cada unidade federativa brasileira e a cobertura de 23,8% da população do Brasil.

A utilização de modelos de regressão binomial negativa com ajuste temporal e ponderadas pelo tamanho da população possuem a vantagem de possibilitar que cada capital tenha seu próprio intercepto e que sirva como seu próprio controle, permitindo o ajuste para variáveis não mensuradas e que não variam ao longo do tempo, além de possibilitar a modelagem direta do número de eventos ao invés das taxas, já que estas podem sofrer variações em função das mudanças no numerador ou no denominador.

As limitações deste estudo incluem o uso de uma abordagem ecológica e conveniente para analisar uma série temporal, além da menor qualidade dos dados referentes aos óbitos extra-hospitalares. Outra limitação foi o uso de índices municipais de desenvolvimento obtidos através do censo demográfico que, embora sejam uma alternativa, não consideram as variações e flutuações de índice ocorridas no intervalo entre as coletas.

Conclusão

Este estudo trouxe novas informações sobre os óbitos por IAM nas capitais. Os óbitos intra e extra-hospitalares apresentam diferenças em relação às tendências temporais, às características

sociodemográficas, ao IDHM, à expectativa de anos de estudo e quanto ao fato de residir nas regiões Sul e Sudeste.

Paradoxalmente ao reportado na literatura em relação a mortalidade global por IAM, a mortalidade extra-hospitalar está aumentando nas capitais brasileiras. Quando comparada ao grupo intra-hospitalar, a mortalidade extra-hospitalar acomete mais homens, pessoas com mais de 80 anos e não casados. A educação se mostrou um fator de deslocamento da mortalidade de um grupo para o outro. Residir nas regiões Sul e Sudeste mostrou associação com maior incidência de óbitos extra-hospitalares, enquanto que um maior IDHM está ligado com a menor incidência de óbitos intra-hospitalares, sem efeito estatisticamente significativo sobre os óbitos extra-hospitalares. Estudos posteriores são necessários para averiguar se estas diferenças também ocorrem no interior do país, onde as condições na maioria das cidades para tratamento do IAM são mais precárias. Os dados apresentados neste estudo ajudam a conhecer melhor a realidade e as tendências da mortalidade nas capitais brasileiras, podendo políticas públicas para reduzi-la pela mais prevalente causa de óbito.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Abreu SLL, Branco MRFC, Santos AM; Obtenção de dados: Abreu SLL; Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Abreu SLL, Abreu JM, Branco MRFC, Santos AM; Análise estatística: Abreu SLL, Santos AM; Redação do manuscrito: Abreu SLL, Branco MRFC, Santos AM.

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

Este artigo é parte de dissertação de mestrado de Sterffeson Lamare Lucena de Abreu pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Maranhão.

Referências

1. World Health Organization. WHO. Disease burden and mortality estimates. World Health Organization; 2018. Disponível em: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/. Acesso em: 16 set. 2018.
2. Brasil. Ministério da Saúde. . Ministério da Saúde. Informações em saúde – Tabnet. Estatísticas vitais. Departamento de Informática do SUS. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defhttm.exe?sim/cnv/obt10br.def>. Acesso em: 16 set. 2018.
3. Reed GW, Rossi JE, Cannon CP. Acute myocardial infarction. *Lancet*. 2017; 389(10.065): 197-210.
4. Piegas L, Timerman A, Feitosa G et al. V Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre tratamento do infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST. *Arq Bras Cardiol*. 2015; 105(2): 1-105:1-105.
5. Feres F, Costa R, Siqueira D 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)1-81:1-81.
6. Godoy MF, Lucena JM, Miquelin AR et al. Mortalidade por doenças cardiovasculares e níveis socioeconômicos na população de São José do Rio Preto, estado de São Paulo, Brasil. *Arq Bras Cardiol*. 2007; 88(2): 200-6.

7. Melo E, Carvalho M, Travassos C. Distribuição espacial da mortalidade por infarto agudo do miocárdio no Município do Rio de Janeiro, Brasil. *Cad Saude Publ.* 2006; 22(6): 1.225-36.
8. Baena CP, Luhm KR, Costantini CO. Tendência de mortalidade por infarto agudo do Miocárdio em Curitiba (PR) no Período de 1998 a 2009. *Arq Bras Cardiol.* 2012;98(3) 98(3): 211-7.
9. Dudas K, Lappas G, Stewart S, Rosengren A. Trends in out-of-hospital deaths due to coronary heart disease in Sweden (1991 to 2006). *Circulation.* 2011; 123(1): 46-52.
10. Fathi M, Rahimiya A, Zare MA, Tavakoli N. Risk factors of delayed pre-hospital treatment seeking in patients with acute coronary syndrome: A prospective study. *Turkiye Acil Tıp Derg.* 2015; 15(4):163-7.
11. Brasil.Ministério da Saúde. Informações em Saúde – Tabnet. CNES – Estabelecimentos. Classificação do Serviço. 2018. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?cnes/cnv/servc2br.def>. Acesso em: 16 set. 2018.
12. Brasil.Ministério da Saúde. Download | Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil. 2013. Disponível em: <http://www.atlasbrasil.org.br/2013/pt/download/>. Acesso em: 16 set. 2018.
13. Diggle PJ, Heagerty P, Liang KY, Zeger S. Analysis of longitudinal data. Oxford University Press. 2002; 90(431): 1-20.
14. Cameron AC, Trivedi PK. Regression analysis of count data book. Cambridge university press. 2013;53.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Resolução nº 466, de 12 de Setembro de 2012. Diário Oficial da Republica Federativa do Brasil. 2012. p. 59. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html. Acesso em: 16 set. 2018.
16. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Agência de Notícias | IBGE divulga as estimativas populacionais dos municípios para 2017. 2017. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/16131-ibge-divulga-as-estimativas-populacionais-dos-municipios-para-2017>. Acesso em: 30 set. 2018.
17. Wu Q, Zhang L, Zheng J et al. Forensic pathological study of 1656 cases of sudden cardiac death in Southern China. *Med (United States).* 2016; 95(5): 1-8.
18. Stalioraityte E, Bluzas J, Mackiewicz Z et al. Out-of-hospital coronary heart disease death: acute pathological lesions. *Acta Cardiol.* 2008; 63(4): 423-9.
19. Haraki CA, Gotlieb SL, Laurenti R. Confiabilidade do Sistema de Informações sobre Mortalidade em município do Sul do Estado de São Paulo. *Rev Bras Epidemiol.* 2005; 8(1): 19-24.
20. Nogueira LT, Rêgo CF, Gomes KR, Campelo V. Confiabilidade e validade das Declarações de Óbito por câncer de boca no Município de Teresina, Piauí, Brasil, no período de 2004 e 2005. *Cad Saúde Publ.* 2009; 25(2): 366-74.
21. De Abreu DM, Sakurai E, Campos LN. A evolução da mortalidade por causas mal definidas na população idosa em quatro capitais brasileiras, 1996-2007. *Rev Bras Estud Popul.* 2010; 27(1): 75-88.
22. Conselho Federal de Medicina CFM. Serviços de verificação de óbito: após 10 anos, Brasil não cumpre meta, diz CFM. 2016. Disponível em: https://portal.cfm.org.br/index.php?option=com_content&view=article&id=26393: 2016. Acesso em: 19 set. 2018.
23. Nguyen HL, Saczynski JS, Gore JM, Goldberg RJ. Age and sex differences in duration of prehospital delay in patients with acute myocardial infarction a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2010; 3(1): 82-92.
24. Franco B, Rabelo ER, Goldemeyer S, Souza EN. Patients with acute myocardial infarction and interfering factors when seeking emergency care: implications for health education. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2008; 16(3): 414-8.
25. Bastos AS, Beccaria LM, Contrin LM, Cesarino CB. Time of arrival of patients with acute myocardial infarction to the emergency department. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2012; 27(3): 411-8.
26. Consuegra-Sánchez L, Melgarejo-Moreno A, Galcerá-Tomás J et al. Nivel de estudios y mortalidad a largo plazo en pacientes con infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68(11): 935-42.
27. Koopman C, Bots ML, Van Oeffelen AA et al. Population trends and inequalities in incidence and short-term outcome of acute myocardial infarction between 1998 and 2007. *Int J Cardiol.* 2013; 168(2): 993-8.
28. Farshidi H, Rahimi S, Abdi A et al. Factors associated with pre-hospital delay in patients with acute myocardial infarction. *Iran Red Crescent Med J.* 2013; 15(4): 312-6.
29. Nilsson G, Mooe T, Söderström L, Samuelsson E. Pre-hospital delay in patients with first time myocardial infarction: an observational study in a northern swedish population. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016; 16(1): 1-10.
30. Orlandini A, Díaz R, Wojdyla D et al. Outcomes of patients in clinical trials with ST-segment elevation myocardial infarction among countries with different gross national incomes. *Eur Heart J.* 2006; 27(5): 527-33.
31. Caetano E, Melo P. Infarto agudo do miocárdio no município do Rio de Janeiro: qualidade dos dados, sobrevida e distribuição espacial por infarto agudo do miocárdio no município do Rio de Janeiro: qualidade. 2004; 16: 121-3.
32. Luiz SB, Achutti A, Inês AM, Azambuja MI, Bassanesi SL. Mortalidade precoce por doenças cardiovasculares e desigualdades sociais em Porto Alegre: da evidência à ação. *Arq Bras Cardiol.* 2007; 90(6): 403-12.
33. Beig JR, Tramboo NA, Kumar K et al. Components and determinants of therapeutic delay in patients with acute ST-elevation myocardial infarction: a tertiary care hospital-based study. *J Saudi Hear Assoc.* 2017; 29(1): 7-14.
34. Ribeiro AG. The promotion of health and integrated prevention of risk factors for cardiovascular diseases. *Cien Saude Colet.* 2012; 17(1): 7-17.
35. Buss PM. Globalização, pobreza e saúde. *Cien Saude Colet.* 2007; 12(6): 1.575-89.
36. Gama LC, Biasi LC, Ruas A. Prevalência dos fatores de risco para as doenças cardiovasculares em pacientes da rede SUS da UBS Progresso da cidade de Erechim. *Perspect Erechim.* 2012; 36(133): 63-72.
37. Piegas LS, Avezum A, Pereira JC et al. Risk factors for myocardial infarction in Brazil. *Am Heart J.* 2003; 146(2): 331-8.



Índices de Mortalidade por Infarto do Miocárdio Agudo no Brasil – Uma Pequena Luz no Fim do Túnel

Acute Myocardial Infarction Death Rates in Brazil - A Small Light at the End of the Tunnel

Ana Teresa Timóteo^{1,2} 

Hospital Santa Marta, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central,¹ Lisboa - Portugal

NOVA Medical School - Faculdade de Ciências Médicas,² Lisboa – Portugal

Minieditorial referente ao artigo: Óbitos Intra e Extra-Hospitalares por Infarto Agudo do Miocárdio nas Capitais Brasileiras

Estudos epidemiológicos são o alicerce para o melhor entendimento e planejamento regional da saúde. É igualmente importante implementar programas de avaliação e melhoria da qualidade do serviço de saúde. Para se alcançar este último objetivo, são essenciais os registros prospectivos e análises retrospectivas de práticas clínicas reais. Registros nacionais contínuos podem ajudar a melhoria contínua de qualidade a melhorar no nível do hospital e no nível do país e já demonstraram ser eficazes tanto na Europa quanto na América do Norte¹. Esses sistemas usam coleta contínua de dados e fornecem relatórios online com foco nos processos de cuidado e nos resultados relacionados a doenças cardiovasculares e intervenções comuns.¹ Outra abordagem é o uso de dados de bancos de dados de saúde nacionais não dedicados. Entretanto, a maioria dos bancos de dados não foram elaborados para essas análises específicas e as informações são bastante limitadas.

Lucena de Abreu et al.,² apresentam neste periódico um estudo interessante.² Eles analisaram a taxa de mortalidade de pacientes hospitalizados e tratados fora do hospital por infarto do miocárdio agudo (IMA) de 2007 a 2016 em 27 capitais de estados brasileiros, representando aproximadamente 24% da população brasileira. Esse tópico é importante, porque, em uma revisão de periódicos médicos dos últimos dez anos, falta essa informação, e, por esse motivo, a realidade da América do Sul é praticamente desconhecida. As últimas informações disponíveis foram um estudo publicado em 2020 com uma análise retrospectiva de tendências temporais da mortalidade devida ao infarto do miocárdio agudo no Brasil, de 1996 a 2016, que demonstrou uma redução generalizada, especialmente nas capitais, além de revelar desigualdades regionais.³

No presente estudo,² os autores analisaram dados do Sistema de Informação sobre Mortalidade do DATASUS. Em uma análise temporal, encontrou-se que as mortes de pacientes internados por IMA, relatadas como índice de mortalidade por 100,000 habitantes, tiveram uma redução muito leve ao longo do tempo. Por outro lado, as mortes de

pacientes tratados fora do hospital devido a IMA aumentaram constantemente, mas ainda são mais baixas em comparação às mortes de pacientes hospitalizados. Apesar disso, globalmente, 42% das mortes por IMA foram de pacientes tratados fora do hospital. Os dados demonstraram uma variabilidade muito grande entre as capitais, e houve algumas diferenças em relação às variáveis socioeconômicas entre as mortes de pacientes hospitalizados e tratados fora do hospital. Especialmente, as mortes de paciente tratados fora do hospital foram mais frequentes em homens, octogenários, e solteiros. A mortalidade de pacientes hospitalizados foi inversamente associada ao Índice de Desenvolvimento Humano municipal, o que era um achado esperado, porque um índice mais alto pode estar relacionado a melhores hospitais e qualidade do serviço de saúde. Surpreendentemente, também foi encontrada uma associação direta com os anos de escolaridade esperados, já que os indivíduos com mais anos de escolaridade apresentaram índices de mortalidade mais altos. Era de se esperar que indivíduos com renda financeira mais alta recorressem com mais facilidade a hospitais mais bem equipados, mas esse resultado provavelmente apresenta um viés. Não foi feita nenhuma padronização multivariada, e um impacto negativo possível pode ter resultado de dados das capitais mais importantes, como São Paulo ou Rio de Janeiro, com os índices de mortalidade mais altos, associados a uma população muito grande, disparidades econômicas significativas, e diferenças no acesso aos serviços de saúde, mas também a um número mais alto de anos de escolaridade em comparação a outras capitais. As mortes de pacientes tratados fora do hospital foram inversamente associadas aos anos de escolaridade esperados, como podemos esperar de dificuldades de acesso à saúde, e diretamente associadas às regiões Sul e Sudeste. Essa diferença regional requer uma caracterização completa das regiões para que se possa entender as principais diferenças encontradas entre elas, e isso não é esclarecido no presente manuscrito.²

Especialmente relevante, é o achado de que o índice de mortalidade de pacientes hospitalizados e tratados fora do hospital por 100,000 habitantes é extremamente alto nas principais capitais, Rio de Janeiro e São Paulo. Embora se espere que a qualidade do serviço de saúde seja melhor nessas duas capitais, o alto índice populacional, com uma proporção significativa de pessoas de baixo nível socioeconômico, pode estar associado às grandes dificuldades e atrasos no acesso aos serviços de saúde. Outro achado importante é que o índice de mortalidade por IMA em pacientes tratados fora do hospital é mais alto nas capitais do Sul e do Sudeste, e também no Rio de Janeiro.

Palavras-chave

Infarto do Miocárdio; Mortalidade; Hospitalização; Epidemiologia; Brasil; Estudos de Séries Temporais.

Correspondência: Ana Teresa Timóteo •

Hospital Santa Marta - Rua Santa Marta, 1110, Lisboa – Portugal

E-mail: ana_timoteo@yahoo.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210446>

O estudo² trouxe alguma luz para o entendimento da dinâmica do índice de mortalidade por IMA, especialmente em relação aos pacientes tratados fora do hospital, porque isso ainda não havia sido abordado anteriormente. Entretanto, existem limitações importantes. Como mencionado pelos autores, as causas específicas da morte em pacientes tratados fora do hospital, excluindo morte por trauma ou doenças infecciosas, geralmente não são muito precisas. Faltam dados clínicos, já que a maioria dos casos não é submetida a autópsia, e os atestados de óbito são, na verdade, o resultado de uma conjectura. Em grupos mais idosos, o IMA ou o acidente vascular cerebral são, provavelmente, os diagnósticos mais frequentes em atestados de óbito sem confirmação clínica. É verdade que a maior parte das paradas cardíacas em pacientes tratados fora do hospital é causada por IMA, especialmente quando é possível recuperar informações sobre dor precordial prévia. Porém, há outras causas para a dor precordial que são tão letais, ou mais letais ainda, em comparação ao IMA. Se, por um lado, a dissecação aórtica é rara, a embolia pulmonar aguda

é bastante frequente, e uma causa muito frequentemente ignorada de dor precordial e parada cardíaca. Além disso, esse estudo revelou a realidade das áreas urbanas, apesar de carecer de representatividade nacional, já que mais de 75% da população brasileira não foi incluída.

Por todos esses motivos, o primeiro estudo abre uma janela sobre o assunto, mas estudos adicionais são essenciais para uma caracterização completa. É importante abordar as desigualdades entre capitais, especialmente em relação ao acesso à saúde, bem como é importante caracterizar totalmente a causa exata das mortes de pacientes tratados fora do hospital. É essencial descobrir até que ponto os atestados de óbito têm vieses. As informações sobre índice de mortalidade devem ser complementadas por dados de registros nacionais, a única maneira possível de se obter informações completas e precisas. Dessa forma, será possível implementar um programa de melhoria de qualidade no país, para abordar desigualdades e otimizar os problemas identificados.

Referências

1. Wallentin L, Gale CP, Maggioni A, Bardinet I, Casadei. EuroHeart: European Unified Registries On Heart Care Evaluation and Randomized Trials: An ESC project to develop a new IT registry system which will encompass multiple features of cardiovascular medicine. *Eur Heart J*. 2019;40(33):2745-9.
2. Abreu SLL, Abreu JMF, Branco MRFC, Santos AM. In- and Out-of-Hospital Deaths by Acute Myocardial Infarction in Brazilian State Capitals. *Arq Bras Cardiol*. 2021; 117(2):319-326. doi: <https://doi.org/10.36660/abc.20200043>
3. Martins Ferreira LC, Nogueira MC, Carvalho MS, Bustamante Teixeira MT. Mortalidade por infarto agudo do miocárdio no Brasil de 1996 a 2016: 21 anos de contrastes nas regiões brasileiras. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 115(5):849-59.



Taxas de Mortalidade por Doenças Cardiovasculares e Câncer na População Brasileira com Idade entre 35 e 74 Anos, 1996-2017

Cardiovascular and Cancer Death Rates in the Brazilian Population Aged 35 to 74 Years, 1996-2017

Antonio de Padua Mansur¹ e Desiderio Favarato¹

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

Resumo

Fundamento: As doenças cardiovasculares (DCV) e câncer são as principais causas de morte no mundo. Essas doenças apresentam muitos fatores de risco em comum, e o controle de fatores de risco tradicionais para DCV foi associado com menor incidência de câncer.

Objetivo: Analisar tendências nas taxas de mortalidade por câncer na população brasileira com idade entre 35 e 74 anos de 1996 a 2017.

Métodos: As tendências nas taxas de mortalidade (bruta e ajustada por idade) foram analisadas quanto a todas as causas de morte, DCV e câncer. Os dados foram obtidos do banco de dados de mortalidade do Ministério da Saúde. O programa Joinpoint Regression foi usado para análise das tendências e ajustes nas taxas de saúde. O grau de mudanças nas taxas foi determinado pela variação percentual anual média (VPAM). O nível de significância estatística foi estabelecido em $p < 0,05$.

Resultados: A mortalidade por todas as causas (VPAM = -1,6%; $p < 0,001$), CVD (VPAM = -2,3; $p < 0,001$), doenças isquêmicas do coração (DIC) (VPAM = -1,6; $p < 0,001$) e doenças cerebrovasculares (DCbV) (VPAM = -3,7; $p < 0,001$) diminuiu. As mesmas tendências foram observadas para DCV em homens e mulheres ($p < 0,001$). As taxas de mortalidade por todos os tipos de câncer (AAPC = -0,1; $p = 0,201$), em homens (VPAM = -0,1; $p = 0,193$) e mulheres (VPAM = -0,1; $p = 0,871$) permaneceram inalteradas. Em 2002, a mortalidade por câncer excedeu a soma de mortes por DIC e DCbV. Se as tendências continuarem, a mortalidade por câncer também excederá a mortalidade por DCV até 2024. Nas mulheres, a mortalidade por câncer de mama, pulmão e cólon, aumentou, e a mortalidade por câncer de colo de útero e de estômago diminuiu. Nos homens, a mortalidade por câncer de pulmão, estômago, e esôfago diminuiu, e por câncer de próstata permaneceu inalterada.

Conclusão: As DCV são atualmente as principais causas de morte no Brasil, mas as taxas de morte por câncer irão superar as taxas por DCV em poucos anos.

Palavras-chave: Doenças Cardiovasculares/mortalidade; Epidemiologia; Mortalidade; Brasil; Doenças cerebrovasculares; Neoplasias; Isquemia Miocárdica.

Abstract

Background: Cardiovascular diseases (CVD) and cancer are the main causes of death worldwide. These diseases share many risk factors. Control of traditional risk factors for CVD was associated with lower incidence of cancers.

Objective: To analyze CVD and cancer mortality rate trends in Brazilian population aged 35-74 years from 1996 to 2017.

Methods: Crude and age-adjusted death rate trends were analyzed for all causes of death, CVD, and cancer. Data were obtained from mortality database of the Ministry of Health. Joinpoint Regression Program performed analysis of trends and adjustments in death rates. The degree of changes was determined by the average annual percent change (AAPC). Level of statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results: Mortality from all causes of death (AAPC = -1.6%; $p < 0.001$), CVD (AAPC = -2.3; $p < 0.001$), ischemic heart disease (IHD) (AAPC = -1.6; $p < 0.001$) and stroke (AAPC = -3.7; $p < 0.001$) declined. Same trends were observed for CVD ($p < 0.001$) in men and women. Death rates from all causes of cancer (AAPC = -0.1; $p = 0.201$), in men (AAPC = -0.1; $p = 0.193$) and in women (AAPC = -0.1; $p = 0.871$) remained unchanged. In 2002, mortality from cancer exceeded the sum of deaths from IHD and stroke. If trends continue, cancer mortality will also exceed mortality from CVD by 2024. In women, death rates from breast, lung and colon cancer increased, and from cervical and gastric cancers decreased. In men, mortality from lung, stomach and esophagus cancer decreased, and from prostate cancer remained unchanged.

Correspondência: Antonio de Padua Mansur •

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - Av. Dr. Enéas C. Aguiar, 44.

CEP 05403-000, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: apmansur@yahoo.com

Artigo recebido em 24/03/2020, revisado em 29/06/2020, aceito em 12/08/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200233>

Conclusion: CVD are currently the leading cause of death in Brazil, but death rates from cancer will exceed those from CVD in a few years.

Keywords: Cardiovascular Diseases/mortality; Epidemiology; Mortality; Brazil; Stroke; Neoplasms; Myocardial Ischemia.

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

Introdução

As doenças cardiovasculares (DCV) e as neoplasias são as principais causas de morte no Brasil e no mundo.^{1,2} Em 2017, as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) foram responsáveis por 73,4% das mortes no mundo.² Acredita-se que mais de 85% das mortes prematuras por DCNT de pessoas com idade entre 30 e 69 anos ocorreram em países de baixa renda.³ Doenças isquêmicas do coração (DIC) e doenças cerebrovasculares (DCbV) foram responsáveis por 60% das mortes por DCV. Um estudo prévio conduzido no Brasil apresentou uma tendência de diminuição da mortalidade por DCV de 1980 a 2012.⁴ Durante esse período, a mortalidade por DCbV reduziu de maneira mais significativa que a mortalidade por DIC. A mortalidade por DCV teve importante variações regionais no Brasil, com taxas mais altas nas regiões sul e sudeste,⁵ e convergência das taxas de mortalidade por DIC e DCbV nas cinco regiões. A convergência das taxas de mortalidade nessas regiões ocorreu mais cedo para DCbV, ao redor do ano de 1999, e mais tarde para DIC, no ano de 2007.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), câncer foi a segunda principal causa de morte por DCNT na população mundial.³ Em muitos países desenvolvidos, câncer foi a principal causa de morte em adultos com idade inferior a 70 anos. Nos EUA, a taxa de mortalidade por câncer foi mais alta que a mortalidade por DCV no grupo etário de 45 a 64 anos de 1999 a 2017,⁶ e diminuiu em 27% de 1991 a 2016. De 2007 a 2016, a redução anual foi de 1,4% nas mulheres e de 1,8% nos homens.⁷ No Brasil, câncer foi a segunda principal causa de morte em 2017.¹

As DCV e câncer apresentam alguns fatores de risco em comum. Os principais fatores de risco para DCV estão também associados com uma maior incidência de câncer. Uma metanálise recente mostrou que cada fator de risco para DCV – tabagismo, hipertensão, diabetes, obesidade, consumo excessivo de álcool, sedentarismo e baixo nível socioeconômico, foi associado com maior incidência de câncer.⁸ Por outro lado, o controle dos principais fatores de risco para DCV associou-se com uma redução significativa na incidência de câncer.⁹ Assim, o controle dos fatores de risco para DCV tem um impacto significativo na redução de taxa de mortalidade por câncer.

Este estudo analisou tendências nas taxas de morte por todas as causas, por DCV, DIC, DCbV e câncer em mulheres e homens da população brasileira entre 1996 e 2017.

Métodos

Nós analisamos tendências de taxa de morte por todas as causas, DCV, DIC, DCbV e câncer em homens e mulheres brasileiros entre 1996 e 2017. A taxa de mortalidade por 100 000 pessoas foi avaliada a cada cinco anos no grupo etário entre 35 e 74. A taxa de mortalidade ajustada por idade (por

100 000 pessoas) foi calculada para esse grupo etário para o período do estudo (1996-2017) usando-se o método direto estabelecido pela OMS (2000). Os dados de mortalidade foram obtidos da Estatística Vital do DATASUS do Ministério da Saúde, disponível online em www2.datasus.gov.br.¹⁰ As causas de morte foram classificadas segundo Classificação Internacional de Doenças (CID), 10^a revisão. As DCV foram agrupadas em códigos I00 a I99, a DIC em códigos entre I20 e I25, DCbV em códigos entre I60 e I69, e câncer em códigos entre C00 e C97. Os códigos usados para câncer de pulmão, estômago, próstata, esôfago, cólon, mama, e cervical foram, respectivamente: C34, C15, C61, C15, C18, C50 e C53. As cinco causas principais de morte foram analisadas em mulheres e homens no período entre 1996 e 2017.

Análise estatística

Utilizamos o programa *Joinpoint Regression Program* versão 4.7.0.0 da Divisão de Controle de Câncer e Estudos Populacionais do Instituto Nacional do Câncer (*National Cancer Institute, Division of Cancer Control and Population Sciences*) para análise de tendências da taxa de morte ajustada por idade.¹¹ A análise por *joinpoint* foi usada para identificar os anos (variável independente) no qual mudanças significativas na taxa de mortalidade (variável dependente) ocorreram durante o período de estudo. A intensidade das mudanças foi determinada pela variação percentual anual média (VPAM). As inclinações das linhas de regressão de DCV versus câncer e DIC versus DCbV foram comparadas pelo programa Microsoft Excel 2010 usando a estatística t e a distribuição t bicaudal.¹² O nível de significância estatística foi estabelecido em $p < 0,05$. O estudo não necessitou de aprovação por comitê de ética uma vez que os dados de mortalidade foram obtidos de um *website* público, e não se conhecia a identidade dos participantes.

Resultados

A taxa de mortalidade ajustada por idade para DCV e câncer por 100 000 pessoas correspondeu a 50% das mortes por todas as causas. DCV e câncer foram responsáveis por aproximadamente 30% e 20% da mortalidade total, respectivamente. A mortalidade por DCV diminuiu em 38% de 1996 a 2017, e a mortalidade por câncer permaneceu a mesma ($p < 0,01$ para as comparações das inclinações das linhas de regressão das taxas de mortalidade ajustada pela idade por DCV e câncer). Em 1996, a mortalidade por câncer foi 52% menor que a mortalidade por DCV, mas 22% mais baixa em 2017. Se essas tendências continuarem, a mortalidade por câncer será igual à mortalidade por DCV no início de 2024 (Figura 1). Igualmente, a taxa bruta de mortalidade analisada a cada cinco anos no período entre 35 e 74 anos mostrou que a mortalidade por DCV foi sempre mais alta que a taxa de mortalidade por câncer (Tabela 2).

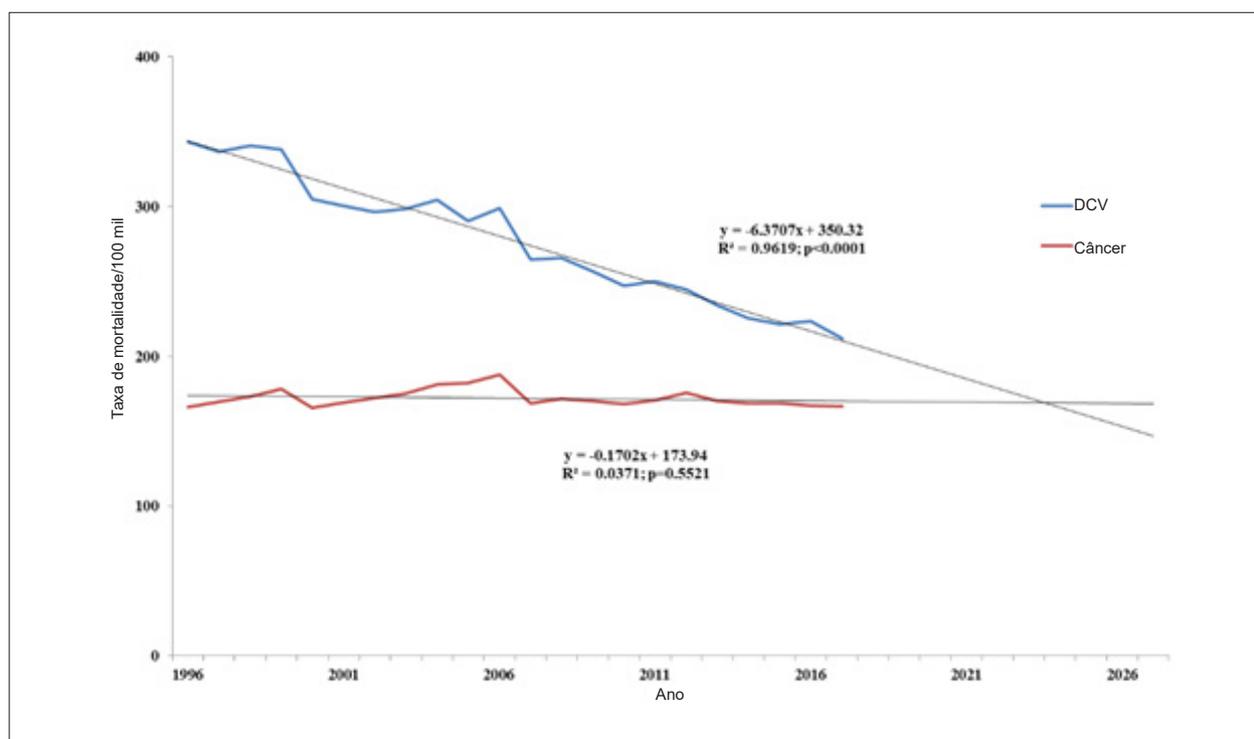


Figura 1 – Tendências nas taxas de mortalidade por doenças cardiovasculares (DCV) e câncer na população brasileira com idade entre 35 e 74 anos, entre 1996 e 2017.

Mortalidade por todas as causas

A frequência das seis principais causas de morte na população brasileira está apresentada na Figura 2. As porcentagens de mortes por DCV diminuíram, e por neoplasias aumentaram na população geral, tanto em homens como em mulheres, de 1996 a 2017. Nos anos de 1996 e 2017, as DCV e as neoplasias foram causas de, respectivamente, 48,4% e 51,0% das mortes na população geral, 45,0% e 47,4% em homens e 53,8% e 56,7% nas mulheres. A taxa de mortalidade por todas as causas, ajustada por idade (35 a 74 anos), está descrita na Tabela 1. Observamos uma redução de 28% na taxa de mortalidade por todas as causas ajustada por idade na população geral (VPAM = -1.6%; $p < 0,001$) e em ambos os sexos ($p < 0,001$). A análise da taxa de mortalidade a cada cinco anos na faixa etária entre 35 e 74 anos mostrou uma redução significativa na mortalidade por todas as causas em todos os grupos na população geral ($p < 0,001$). Também observamos uma redução significativa na mortalidade por todas as causas na população geral ($p < 0,01$) e em ambos os sexos (Tabela 3).

Doenças cardiovasculares

As frequências das principais causas de morte por DCV na população geral são apresentadas na Figura 3. Nos anos 1996 e 2017, DIC e DCbV foram responsáveis, respectivamente, por 55,3% e 51,3% de mortes por DCV na população geral, 59,5% e 58,2% em homens e 51,4% e 46,2% nas mulheres. A taxa de mortalidade por DCV, ajustada por idade (35 a 74 anos) está apresentada na

Tabela 1. A taxa de mortalidade por DCV ajustada por idade correspondeu, em média, a 31% de mortes por todas as causas, diminuindo de 33% em 1996 a 28% em 2017. As principais causas de morte por DCV foram DIC (média de 35% de mortes por DCV), aumentando de 33% em 1996 para 37% em 2017, seguida de DCbV (média de 22% de mortes por DCB), aumentando de 18% em 1996 para 25% em 2017. A DIC e o DCbV corresponderam a uma média de 57% das DCV no período entre 1996 e 2017 (Tabela 1; Figura 4). Comparações das inclinações da reta de regressão ajustada por idade de DIC versus DCbV mostrou uma maior redução na mortalidade por DCbV (-1,58 vs. -2,25; $p < 0,001$). Observamos uma redução significativa na taxa de mortalidade ajustada por idade para DCV, DIC e DCbV na população geral, em ambos os sexos ($p < 0,0001$ para todos) (Tabela 1; Figuras 5 e 6). A taxa de mortalidade por DIC e DCbV, ajustada por idade, foi respectivamente duas vezes e 1,5 vezes maior em homens em comparação a mulheres. Contudo, comparações de regressões lineares entre homens e mulheres mostraram uma maior redução na taxa de mortalidade por DCV, DIC, e DCbV em homens ($p < 0,0001$).

A análise da taxa de mortalidade a cada cinco anos no grupo etário entre 35 e 74 anos mostrou uma redução significativa em todos os grupos para mortes por DCV, DIC, e DCbV na população geral ($p < 0,001$) e em ambos os sexos. A redução foi maior para DCbV em comparação à DIC (Tabelas 2 e 4). Observou-se uma redução significativa na taxa de mortalidade por DCV, DIC, e DCbV para todas as idades.

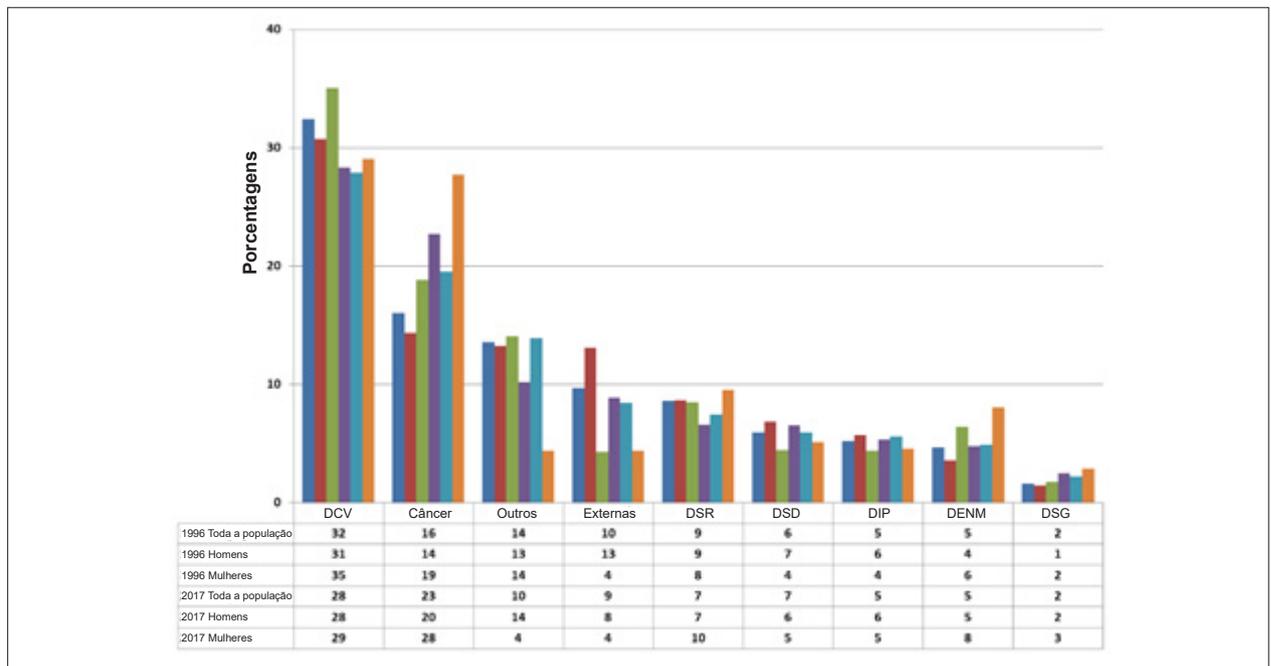


Figura 2 – Frequências das seis principais causas de morte na população brasileira. DCV: doenças cardiovasculares; DSD: doenças do sistema digestivo; DENM: doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas; Externas: causas externas de morbimortalidade; DSG: doenças do sistema geniturinário; DIP: algumas doenças infecciosas e parasitárias; DSR: doenças do sistema respiratório; Outros: sinais, sintomas, e achados clínicos e laboratoriais anormais sem outra classificação.

Tabela 1 – Taxas de mortalidade, ajustadas por idade, por doenças cardiovasculares (DCV), doenças isquêmicas do coração, doenças cerebrovasculares (DCbV), e câncer, por 100 000 pessoas, na população total, homens e mulheres, no Brasil entre 1996 e 2017

População geral	1996	2017	% mudança	VPAM(%)	IC99%	p	
Todas as causas de mortes	1032,24	744,67	-28	-1,6	-1,8	-1,4	<0,000
Doença cardiovascular	342,85	211,94	-38	-2,3	-2,5	-2,1	<0,001
Doenças isquêmicas do coração	111,46	79,19	-29	-1,6	-1,8	-1,5	<0,001
DCbV	85,5	38,6	-55	-3,7	-3,9	-3,5	<0,001
Doenças isquêmicas do coração + DCbV	196,96	117,78	-40	-2,4	-2,6	-2,2	<0,001
Câncer	166,13	166,37	0	-0,1	-0,4	0,1	0,2
Homens							
Todas as causas de mortes	1327,36	964,96	-27	-1,6	-1,8	-1,3	<0,000
Doença cardiovascular	421,96	272,35	-35	-2,1	-2,3	-1,9	<0,001
Doenças isquêmicas do coração	150,23	110,52	-26	-1,5	-1,7	-1,3	<0,001
DCbV	102,9	49,13	-52	-3,5	-3,7	-3,3	<0,001
Doenças isquêmicas do coração + DCbV	253,13	159,65	-37	-2,2	-2,4	-2	<0,001
Câncer	194,36	187,29	-3,7	-0,3	-0,5	-0,1	<0,001
Mulheres							
Todas as causas de mortes	764,76	548,76	-28	-1,7	-1,9	-1,5	<0,000
Doença cardiovascular	270,84	159,26	-41	-2,5	-2,8	-2,3	<0,001
Doenças isquêmicas do coração	76,25	51,63	-32	-1,9	-2,1	-1,7	<0,001
DCbV	69,81	29,66	-57	-3,9	-4,2	-3,7	<0,001
Doenças isquêmicas do coração + DCbV	146,07	81,29	-44	-2,8	-3	-2,5	<0,001
Câncer	141,23	149,38	5,8	0,1	-0,1	0,3	0,4

%mudança: taxa de mortalidade em 2017 menos a taxa de mortalidade em 1996; VPAM: variação percentual anual média; IC: intervalo de confiança.

Tabela 2 – Taxas de mortalidade (por 100000 pessoas) por doenças cardiovasculares (DCV) e câncer na população geral no Brasil entre 1996 e 2017

Faixa etária	Doenças cardiovasculares					Câncer					
	1996	2017	% mudança	VPAM (%)	IC99%	1996	2017	% mudança	VPAM (%)	IC99%	
35 – 39	47,62	26,36	-45	-2,5*	-2,8 -2,2	26,64	25,65	-4	-0,3*	-0,5 -0,1	
40 – 44	88,85	49,41	-44	-2,8*	-3,0 -2,7	49,73	43,99	-12	-0,9*	-1,0 -0,7	
45 – 49	153,2	87,01	-43	-2,8*	-3,1 -2,6	86,77	76,26	-12	-0,9*	-1,2 -0,6	
50 – 54	245,94	146,86	-40	-2,7*	-3,0 -2,4	135,69	130,53	-4	-0,5*	-0,8 -0,2	
55 – 59	394,94	229,14	-42	-2,5*	-2,9 -2,2	212,25	209,39	-1	-0,1	-0,4 0,2	
60 – 64	614,22	383,33	-38	-2,2*	-2,4 -2,0	306,56	316,44	3	0,1	-0,1 0,2	
65 – 69	936,57	599,92	-36	-2,1*	-2,3 -1,9	431,34	441,09	2	0,1	-0,1 0,3	
70 – 74	1449,9	952,99	-34	-2,0*	-2,2 -1,8	566,21	610,74	8	0,2	-0,0 0,4	
Homens											
35 – 39	57,21	32,28	-44	-2,4*	-2,8 -2,1	21,47	18,25	-15	-1,0*	-1,2 -0,8	
40 – 44	109,8	60,55	-45	-2,8*	-3,1 -2,6	44,29	34,95	-21	-1,5*	-1,7 -1,2	
45 – 49	188,97	106,62	-44	-2,8*	-3,1 -2,6	87,5	68,5	-22	-1,5*	-1,9 -1,1	
50 – 54	188,97	106,62	-44	-2,8*	-3,1 -2,6	146,38	130,76	-11	-0,8*	-1,1 -0,4	
55 – 59	501,07	302,72	-40	-2,4*	-2,7 -2,1	248,35	226,81	-9	-0,3	-0,7 0,0	
60 – 64	775,24	501,75	-35	-2,0*	-2,3 -1,8	377,57	374,18	-1	-0,1	-0,3 0,1	
65 – 69	1151	777,83	-32	-1,9*	-2,0 -1,7	541,39	541,7	0	-0,1	-0,3 0,1	
70 – 74	1715,4	1207,8	-30	-1,7*	-1,9 -1,4	725,44	779,78	7	0,2	-0,0 0,5	
Mulheres											
35 – 39	38,45	20,5	-47	-2,6*	-3,0 -2,3	31,52	32,98	5	0,2	-0,1 0,5	
40 – 44	68,57	38,54	-44	-2,9*	-3,1 -2,7	54,91	52,82	-4	-0,4*	-0,6 -0,3	
45 – 49	118,44	68,14	-42	-2,8*	-3,1 -2,6	86,06	83,7	-3	-0,4*	-0,7 -0,0	
50 – 54	118,44	68,14	-42	-2,8*	-3,1 -2,6	125,55	130,31	4	-0,2	-0,6 0,1	
55 – 59	296,71	161,73	-45	-2,7*	-3,1 -2,4	179,35	193,43	8	0,2	-0,1 0,5	
60 – 64	468,94	278,6	-41	-2,5*	-2,7 -2,3	243,39	265,39	9	0,3*	0,1 0,5	
65 – 69	748,39	449,47	-40	-2,4*	-2,6 -2,1	336,33	356,04	6	0,3*	0,1 0,5	
70 – 74	1218,50	751,48	-38	-2,4*	-2,6 -2,1	430,65	477,05	11	0,2	-0,1 0,4	

%mudança: taxa de mortalidade em 2017 menos a taxa de mortalidade em 1996; VPAM: variação percentual anual média; IC: intervalo de confiança; *p<0,001

Câncer

A taxa de mortalidade por câncer ajustada para idade permaneceu inalterada de 1996 a 2017 e correspondeu, em média, a 20% da mortalidade total, aumentando de 16% em 1996 para 22% em 2017. A mortalidade por câncer excedeu a mortalidade por DIC e DCbV no ano de 2002 (Tabela 1; Figura 4).

Nos homens, houve uma redução significativa na taxa de mortalidade por câncer ajustada por idade no período ($p<0,001$) e correspondeu, em média, a 17% de mortes por todas as causas, variando de 15% em 1996 a 19% em 2017. A taxa de mortalidade por câncer em homens superou a taxa de mortalidade por DIC e DCbV em 2008 (Tabela 1; Figura 5).

A taxa de mortalidade ajustada por idade nas mulheres permaneceu inalterada entre 1996 e 2017 e correspondeu, em média, a 23% de todas as mortes, aumentando de 18%

em 1996 para 27% em 2017. A taxa de mortalidade por câncer, ajustada por idade, superou a taxa de mortalidade por DIC e DCbV em 1997 (Tabela 1; Figura 6). A comparação da diferença das linhas de regressão linear entre homens [$y = 203,12 - 0,50$ ($R^2 = 0,21$; $p = 0,099$)] e mulheres [$y = 146,82 + 0,16$ ($R^2 = 0,05$; $p = 0,276$)] para todos os tipos de câncer mostrou diferença estatisticamente significativa ($p=0,011$), indicando uma tendência descendente para homens e ascendente para mulheres.

As principais causas de morte por câncer nos homens foram câncer de pulmão, estômago, próstata, esôfago e cólon. De 1996 a 2017, observamos uma redução na taxa de mortalidade ajustada por idade por câncer de pulmão, estômago e esôfago e um aumento na taxa de mortalidade ajustada por idade por câncer de cólon. A taxa de mortalidade por câncer de próstata permaneceu inalterada durante o período (Tabela 5; Figura 7).

Tabela 3 – Taxas de mortalidade (por 100 000 pessoas) por todas as causas na população geral no Brasil entre 1996 e 2017

População geral	1996	2017	% mudança	VPAM (%)	IC99%	
35 – 39	462,36	289,21	-37	-1,8*	-2,0	-1,6
40 – 44	577,73	363,58	-37	-2,0*	-2,2	-1,9
45 – 49	757,12	499,16	-34	-2,0*	-2,2	-1,7
50 – 54	1029,54	730,39	-29	-1,8*	-2,1	-1,6
55 – 59	1487,2	1062,17	-29	-1,7*	-1,9	-1,4
60 – 64	2137,66	1614,4	-24	-1,5*	-1,7	-1,3
65 – 69	3118,78	2374,82	-24	-1,5*	-1,7	-1,3
70 – 74	4550,93	3605,81	-21	-1,4*	-1,7	-1,1
Homens						
35 – 39	462,36	289,21	-37	-2,0*	-2,2	-1,8
40 – 44	577,73	363,58	-37	-2,2*	-2,3	-2,0
45 – 49	757,12	499,16	-34	-2,0*	-2,3	-1,7
50 – 54	1029,54	730,39	-29	-1,8*	-2,1	-1,5
55 – 59	1487,2	1062,17	-29	-1,6*	-2,0	-1,3
60 – 64	2137,66	1614,4	-24	-1,4*	-1,7	-1,1
65 – 69	3118,78	2374,82	-24	-1,4*	-1,6	-1,1
70 – 74	4550,93	3605,81	-21	-1,2*	-1,5	-0,9
Mulheres						
35 – 39	180,12	125,12	-30	-1,5*	-1,8	-1,2
40 – 44	260,07	178,54	-31	-1,8*	-2,0	-1,6
45 – 49	388,86	267,28	-31	-1,9*	-2,1	-1,6
50 – 54	568,95	400,78	-30	-1,9*	-2,2	-1,6
55 – 59	855,6	599,49	-30	-1,7*	-2,0	-1,4
60 – 64	1273,52	928,53	-27	-1,6*	-1,8	-1,4
65 – 69	1951,63	1408,09	-28	-1,6*	-1,8	-1,4
70 – 74	3031,34	2257,57	-25	-1,6*	-1,8	-1,3

%mudança: taxa de mortalidade em 2017 menos a taxa de mortalidade em 1996; VPAM: variação percentual anual média; IC: intervalo de confiança*; $p < 0,001$.

As principais causas de câncer nas mulheres foram câncer de mama, pulmão, cervical, de estômago e de cólon. De 1996 a 2017, houve uma redução na taxa de mortalidade ajustada para idade para câncer de estômago e colo de útero, e um aumento na taxa de mortalidade por câncer de mama, pulmão e cólon ($p < 0,001$) (Tabela 5; Figura 8).

A análise da taxa de mortalidade por todos os cânceres em períodos de cinco anos mostrou uma redução na mortalidade no grupo etário entre 35 e 54 anos na população total e nos homens, e nenhuma alteração entre 55 e 74 anos de idade. Nas mulheres, a taxa de mortalidade por câncer diminuiu nos grupos entre 40 e 49 anos e entre 60 e 69 anos. Para todos os demais grupos, a mortalidade manteve-se inalterada (Tabela 2).

Discussão

O presente estudo mostrou uma redução gradual e persistente na mortalidade por DCV, DIC, e DCbV em homens

e mulheres. A redução foi mais acentuada nos homens que nas mulheres.

Doenças cardiovasculares

O declínio na mortalidade por DCV no Brasil foi similar à observada em países desenvolvidos e em muitos países em desenvolvimento. A redução na mortalidade foi mais significativa em países com maior índice sociodemográfico.¹³ Apesar da redução significativa na mortalidade por DCV no período entre 1996 e 2017, a taxa de mortalidade por DCV nos grupos etários entre 35 e 74 anos no Brasil permaneceu maior que em outros países. Em 2017, a taxa de mortalidade em homens brasileiros foi próxima à observada em homens nos EUA na última atualização da *American Heart Association* (AHA)¹⁴ Os países com as maiores taxas de mortalidade por DCV em homens foram Bielorrússia, Ucrânia, Rússia, Romênia, Hungria, Sérvia, Eslováquia, Croácia, e República

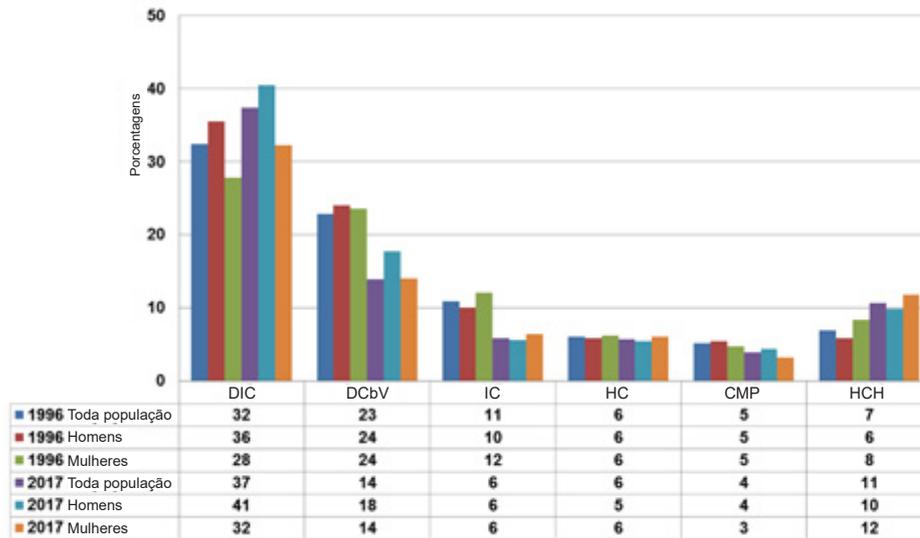


Figura 3 – Frequência das seis principais causas de morte por doenças cardiovasculares na população brasileira. DCbV: doenças cerebrovasculares; HC: hemorragia cerebral; CMP: cardiomiopatia; IC: insuficiência cardíaca; HCH: hipertensão e cardiopatia hipertensiva; DIC: doenças isquêmicas do coração.

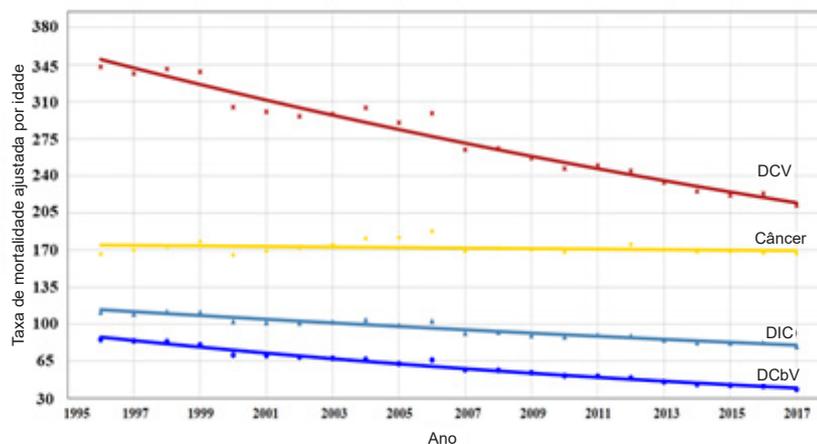


Figura 4 – Tendências nas taxas de mortalidade por doenças cardiovasculares (DCV), doenças isquêmicas do coração (DIC), doenças cerebrovasculares (DCbV) e câncer no Brasil entre 1996 e 2017.

Checa. A taxa de mortalidade nas mulheres por DCV no Brasil em 2017 foi ainda pior se comparada à taxa de mortalidade nos homens, ficando atrás somente da Ucrânia, da Rússia, da Sérvia, e da Romênia segundo última atualização de estatísticas da AHA.⁴ Estudo prévio na população brasileira mostrou uma estabilização na tendência da mortalidade por DIC de 2007 a 2012.⁴ Essa mesma tendência de estabilização nas taxas de morte por DIC foi observada em outros países e foi associada com uma incidência maior de obesidade e

diabetes na população.^{15,16} Estima-se que um em cada dois indivíduos será obeso até o ano de 2030 nos EUA.¹⁷ Acredita-se que o aumento na incidência desses fatores de risco foi responsável pela desaceleração na tendência descendente de mortes por DCV nos EUA no período entre 2010 e 2017.¹⁸ Nossos dados, no entanto, indicaram que no Brasil, a partir de 2013, ocorreu uma retomada da tendência descendente na taxa de mortes por DCV, provavelmente devido a uma redução na prevalência de fumantes e melhor controle da hipertensão.

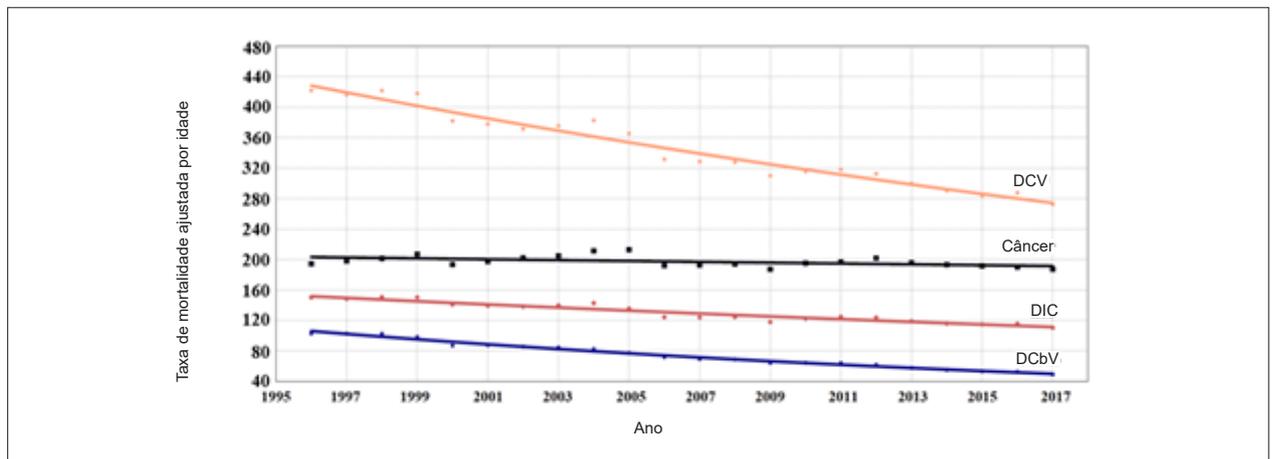


Figura 5 – Tendências nas taxas de mortalidade por doenças cardiovasculares (DCV), doenças isquêmicas do coração (DIC), doenças cerebrovasculares (DCbV) e câncer nos indivíduos do sexo masculino no Brasil, entre 1996 e 2017.

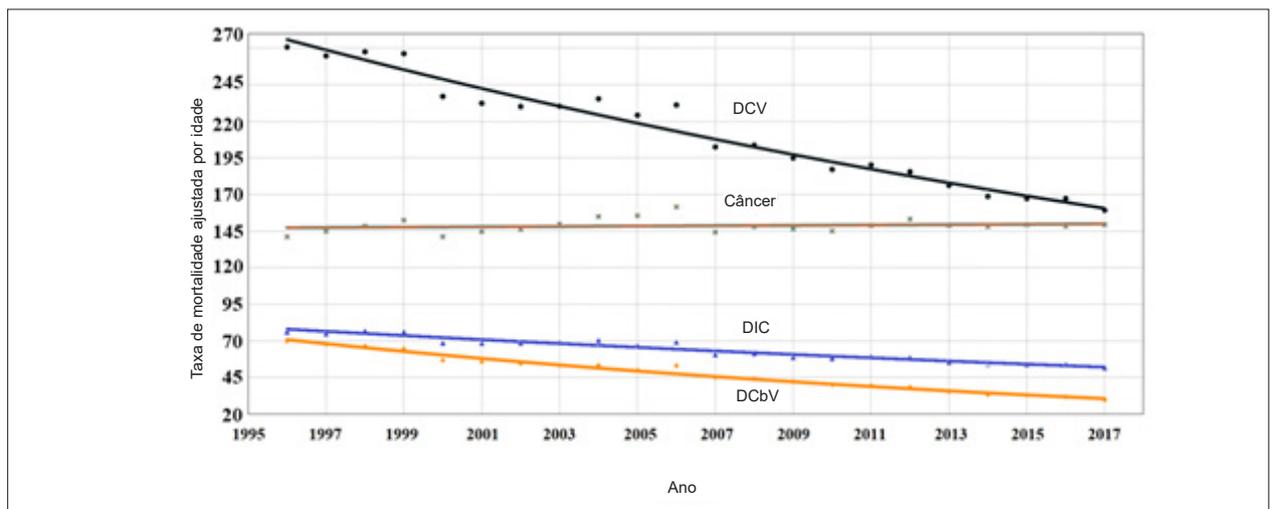


Figura 6 – Tendências nas taxas de mortalidade por doenças cardiovasculares (DCV), doenças isquêmicas do coração (DIC), doenças cerebrovasculares (DCbV) e câncer nos indivíduos do sexo feminino no Brasil, entre 1996 e 2017.

Câncer

A tendência nas taxas de mortalidade por todos os cânceres permaneceu inalterada entre 1996 e 2017. As principais causas de morte em mulheres foram câncer de mama, pulmão, colo do útero, e estômago de 1996 a 2012, e câncer de cólon de 2013 a 2017. Houve uma tendência crescente nas taxas de mortalidade por câncer de mama, pulmão e cólon, e uma tendência decrescente nas taxas de mortalidade por câncer de estômago. As principais causas de morte por câncer em homens foram câncer de pulmão, estômago, próstata e esôfago, com tendências decrescentes nas taxas de mortalidade por câncer de estômago e pulmão, mas tendência inalterada na mortalidade por câncer de próstata e esôfago. As principais causas de morte por câncer, mas não as tendências nas taxas de mortalidade, foram próximas às observadas em países desenvolvidos, em que câncer de pulmão foi a principal causa de morte, seguida de câncer de próstata em homens e câncer de mama em

mulheres.¹⁹⁻²² Desde 1990 e ao contrário do que foi observado no Brasil, houve uma redução na taxa de mortalidade pelos principais tipos de câncer em homens (câncer de pulmão, próstata e cólon) e mulheres (câncer de pulmão, mama, e cólon) nos EUA. A análise mais recente da mortalidade por câncer nos EUA mostrou uma redução significativa de 2,2% entre 2016 e 2017, atribuída, em grande parte, à redução na mortalidade por câncer de pulmão.²³ Tais variações nas taxas de mortalidade devem-se provavelmente a diferentes tipos e níveis de exposição a carcinógenos, e disponibilidade de serviços de imagens para um diagnóstico precoce. A mesma tendência descendente na mortalidade por todos os tipos de câncer foi observada em homens de 53 de 60 países e em mulheres de 54 de 60 países de acordo com dados da OMS de 2000 a 2010.²⁴ Por outro lado, este estudo mostrou que o Brasil foi um dos poucos países onde a mortalidade por todos os tipos de câncer não diminuiu, e segundo os nossos dados, essa tendência persistiu até (pelo menos) o ano de 2017.

Tabela 4 – Taxas de mortalidade (por 100 000 pessoas) por doenças isquêmicas do coração e doenças cerebrovasculares na população geral no Brasil entre 1996 e 2017

	Doença isquêmica do coração					Doença cerebrovascular						
	1996	2017	% mudança	VPAM (%)	IC99%	1996	2017	% mudança	VPAM (%)	IC99%		
35 – 39	13.29	8.07	-39	-1,7*	-2,2	-1,2	7,75	2,59	-67	-4,6*	-5,1	-4,1
40 – 44	26.61	17.66	-34	-2,1*	-2,4	-1,8	16,41	6,07	-63	-5,0*	-5,3	-4,7
45 – 49	49.47	32.99	-33	-2,1*	-2,3	-1,9	32,28	10,93	-66	-5,3*	-5,5	-5,0
50 – 54	81.50	58.58	-28	-1,9*	-2,2	-1,6	55,99	19,51	-65	-5,1*	-5,3	-4,8
55 – 59	134.79	93.00	-31	-1,7*	-2	-1,4	94,01	35,01	-63	-4,5*	-4,7	-4,3
60 – 64	211.01	151.31	-28	-1,5*	-1,7	-1,3	149,57	67,34	-55	-3,8*	-4,0	-3,6
65 – 69	307.56	223.24	-27	-1,5*	-1,6	-1,3	247,26	122,81	-50	-3,3*	-3,5	-3,1
70 – 74	443.13	326.20	-26	-1,6*	-1,8	-1,3	415,42	220,28	-47	-2,9*	-3,1	-2,7
Homens												
35 – 39	18,95	11,53	-39	-1,8*	-2,3	-1,2	8,16	2,91	-64	-4,5*	-5,1	-4,0
40 – 44	39,03	25,05	-36	-2,3*	-2,7	-2,0	18,52	6,59	-64	-5,1*	-5,5	-4,8
45 – 49	70,45	46,04	-35	-2,2*	-2,5	-2,0	36,38	11,75	-68	-5,4*	-5,7	-5,0
50 – 54	117,12	84,66	-28	-1,8*	-2,1	-1,6	64,97	23,53	-64	-5,0*	-5,3	-4,7
55 – 59	188,45	134,54	-29	-1,6*	-1,9	-1,3	116,25	44,08	-62	-4,5*	-4,7	-4,2
60 – 64	287,28	212,78	-26	-1,3*	-1,6	-1,0	186,52	87,85	-53	-3,7*	-3,9	-3,5
65 – 69	403,3	307,46	-24	-1,2*	-1,4	-1,0	305,16	160,48	-47	-3,1*	-3,3	-2,8
70 – 74	556,69	439,34	-21	-1,1*	-1,3	-0,9	495,87	285,93	-42	-2,6*	-2,8	-2,4
Mulheres												
35 – 39	7,92	4,65	-41	-1,8*	-2,5	-1,0	7,35	2,28	-69	-4,7*	-5,2	-4,1
40 – 44	14,76	10,44	-29	-1,8*	-2,1	-1,4	14,4	5,57	-61	-4,8*	-5,2	-4,5
45 – 49	29,43	20,46	-30	-1,9*	-2,2	-1,5	28,36	10,13	-64	-5,1*	-5,5	-4,7
50 – 54	47,72	34,04	-29	-1,9*	-2,3	-1,5	47,48	15,73	-67	-5,2*	-5,6	-4,8
55 – 59	85,91	54,97	-36	-1,8*	-2,5	-1,2	73,75	26,7	-64	-4,6*	-4,9	-4,3
60 – 64	143,16	96,96	-32	-1,9*	-2,1	-1,7	143,16	96,96	-32	-4,0*	-4,2	-3,8
65 – 69	224,89	152,05	-32	-1,8*	-2,1	-1,6	197,26	90,97	-54	-3,6*	-3,9	-3,3
70 – 74	346,44	236,73	-31	-2,1*	-2,3	-1,8	346,93	168,36	-51	-3,2*	-3,5	-2,9

%mudança: taxa de mortalidade em 2017 menos a taxa de mortalidade em 1996; VPAM: variação percentual anual média; IC: intervalo de confiança; *p<0,001

Doenças cardiovasculares e câncer

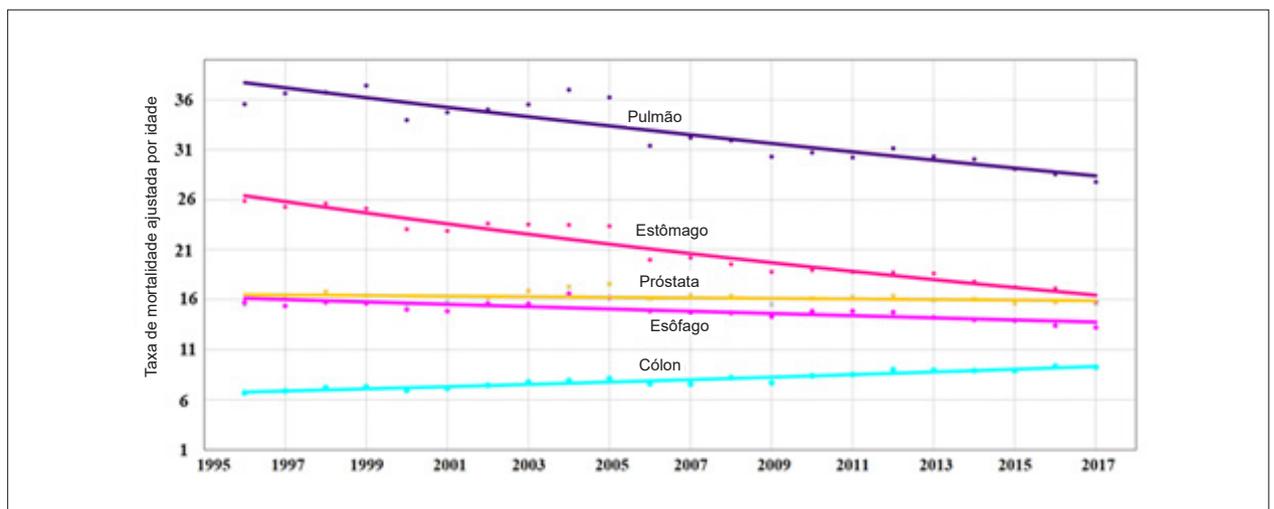
Este estudo mostrou que as mortes por DCV e câncer corresponderam a aproximadamente 50% de todas as mortes no período entre 1996 e 2017. Houve uma tendência decrescente na mortalidade por DCV, enquanto as taxas de mortalidade por todos os tipos de câncer permaneceram inalteradas. Um estudo prévio mostrou a mesma tendência de redução da mortalidade por DCV e manutenção da tendência na mortalidade por câncer no Brasil. Em países mais desenvolvidos, no entanto, além da redução da mortalidade por DCV, observou-se também uma redução na mortalidade por câncer.²⁵ Uma convergência da mortalidade por essas doenças também foi observada no mundo. Nossos dados mostraram que a mortalidade por DCV no Brasil em 1996 foi duas vezes a mortalidade por câncer, enquanto

em 2017, a mortalidade por DCV foi somente 22% maior que a mortalidade por câncer. No entanto, em alguns países desenvolvidos, a mortalidade por câncer já era maior que a mortalidade por DCV. Um estudo recente mostrou que a mortalidade por câncer entre 1999 e 2017 foi maior que por doença cardíaca nos EUA na faixa de idade entre 45 e 64 anos.⁷ A mesma tendência foi observada em muitos países europeus.²⁶ Nosso estudo também mostrou que, desde 2002, a mortalidade por câncer foi maior que a soma de mortes por DIC e DCbV. Essa tendência ocorreu mais cedo nas mulheres, em 1997, e mais tarde nos homens, em 2008. Apesar de câncer ter sido a principal causa de mortes em vários países nesse período, observou-se uma tendência de diminuição da mortalidade por todos os tipos de câncer na maioria desses países. Tal fato não foi observado no Brasil, onde as taxas de mortalidade por câncer permaneceram inalteradas.

Tabela 5 – Taxas de mortalidade (por 100000 pessoas) das principais causas de morte por câncer em homens e mulheres no Brasil entre 1996 e 2017

Homens	1996	2017	% mudança	VPAM (%)	IC99%	IC99%
Pulmão	35,55	27,78	-22	-1,3*	-1,6	-1,1
Estômago	25,88	15,83	-39	-2,2*	-2,5	-2,0
Próstata	15,51	15,64	1	-0,2	-0,4	0,1
Esôfago	15,73	13,24	-16	-0,8*	-1,0	-0,5
Cólon	6,69	9,26	38	1,5*	1,3	1,8
Mulheres						
Mama	24,44	28,01	15	0,4*	0,2	0,6
Pulmão	11,50	17,80	55	1,9*	1,6	2,2
Colo de útero	11,22	10,91	-3	-0,9*	-1,3	-0,6
Estômago	10,22	6,95	-32	-1,6*	-1,9	-1,4
Cólon	6,40	8,20	28	1,0*	0,8	1,3

%mudança: taxa de mortalidade em 2017 menos a taxa de mortalidade em 1996; VPAM: variação percentual anual média; IC: intervalo de confiança; * $p < 0,001$

**Figura 7 – Taxa de mortalidade pelas cinco principais causas de morte por câncer nos indivíduos do sexo masculino no Brasil, entre 1996 e 2017.**

Limitações do estudo

A baixa qualidade dos dados de mortalidade no Brasil, exemplificada por erros relacionados ao diagnóstico e à acurácia dos certificados de óbito, a mortes associadas a causas desconhecidas, além de erros na entrada de dados foram as principais limitações do estudo. O número de certificados de óbito com diagnósticos baseados em sintomas, sinais, e achados clínicos e laboratoriais anormais, e não na CID, é um indicador indireto das limitações da qualidade dos dados. Apesar da melhora progressiva, tais certificados são ainda significativos nas regiões nordeste, norte e central, e bem menos nas regiões sul e sudeste do Brasil. Ainda, estudos de validação de dados de mortalidade não são disponíveis na maioria dos estados e cidades do país.

Conclusão

A população brasileira apresenta diferentes tendências nas taxas de mortalidade por DCV e câncer. As DCV ainda são as principais causas de morte no país, mas, se as tendências observadas nas taxas de mortalidade continuarem, em poucos anos, câncer será a principal causa de morte na população brasileira com idade entre 35 e 74 anos. Assim, prevenção primária das DCV e de câncer deveria ser prioridade, intensificando-se o controle dos principais fatores de risco para DCV, o que também afetaria a incidência de novos tipos de câncer, e melhorando o diagnóstico precoce de câncer.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, análise e interpretação dos dados, Análise estatística e Revisão crítica do manuscrito

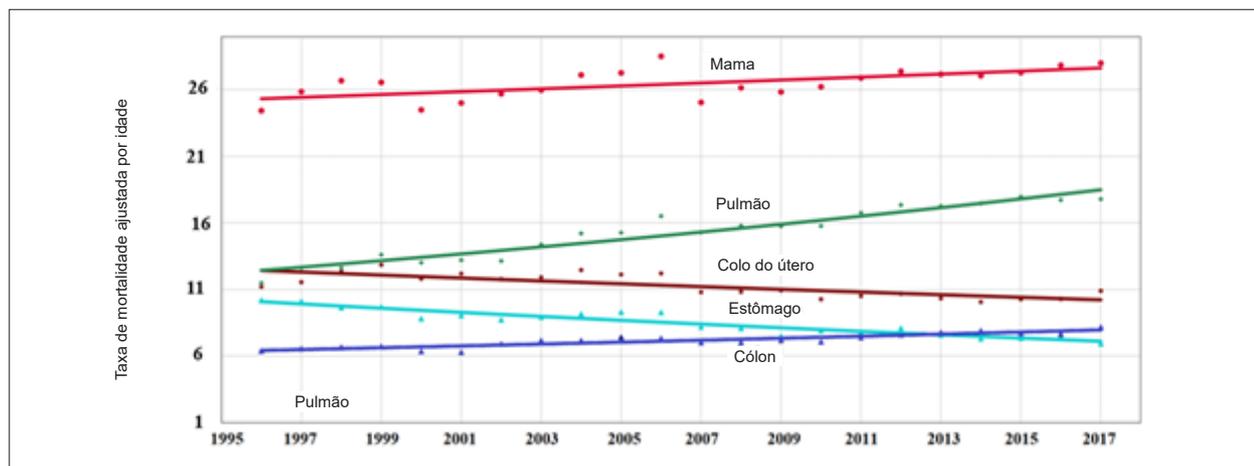


Figura 8 – Taxa de mortalidade pelas cinco principais causas de morte por câncer nos indivíduos do sexo feminino no Brasil, entre 1996 e 2017.

quanto ao conteúdo intelectual importante: Mansur AP, Favarato D; Obtenção de dados: Favarato D; Redação do manuscrito: Mansur AP.

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

1. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. Brasília, DF: OMS/DATASUS; 2019 [citado 9 dez. 2019]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def>.
2. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1736-88.
3. World Health Organization. Noncommunicable diseases [Internet]. Geneva: WHO; 2018 [citado 9 dez. 2019]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>.
4. Mansur AP, Favarato D. Trends in mortality rate from cardiovascular disease in Brazil, 1980-2012. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(1):20-5.
5. Mansur AP, Favarato D. Mortality due to Cardiovascular Diseases in Women and Men in the Five Brazilian Regions, 1980-2012. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107:137-146.
6. Curtin SC. Trends in cancer and heart disease death rates among adults aged 45-64: United States, 1999-2017. *Natl Vital Stat Rep*. 2019;68(5):1-9.
7. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(1):7-34.
8. Stringhini S, Carmeli C, Jokela M, Avendaño M, Muennig P, Guida F, et al. Socioeconomic status and the 25 × 25 risk factors as determinants of premature mortality: a multicohort study and meta-analysis of 1.7 million men and women. *Lancet*. 2017;389(10075):1229-37.
9. Rasmussen-Torvik LJ, Shay CM, Abramson JG, Friedrich CA, Nettleton JA, Prizment AE, et al. Ideal cardiovascular health is inversely associated with incident cancer: the Atherosclerosis Risk In Communities study. *Circulation*. 2013;127(12):1270-5.
10. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. Brasília, DF: OMS/DATASUS; 2019 [citado 15 set. 2019]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obt10uf.def>.
11. National Cancer Institute Division of Cancer Control and Population Sciences. Joinpoint regression program, version 4.7.0.0; 2019 [citado 15 set. 2019]. Disponível em: <https://surveillance.cancer.gov/joinpoint/>.
12. Currell G. Scientific Data Analysis [Internet]. Oxford: Oxford University Press; 2015 [citado 10 jan. 2020]. Disponível em: https://www.youtube.com/watch?v=myL_qzuLHTQ.
13. Roth GA, Johnson C, Abajobir A, Abd-Allah F, Abera SF, Abyu G, et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(1):1-25.
14. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56-e528.
15. Wilmut KA, O'Flaherty M, Capewell S, Ford ES, Vaccarino V. Coronary heart disease mortality declines in the United States from 1979 through 2011: Evidence for stagnation in young adults, especially women. *Circulation*. 2015;132(11):997-1002.
16. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Trends in age-specific coronary heart disease mortality in the European Union over three decades: 1980-2009. *Eur Heart J*. 2013;34(39):3017-27.
17. Ward ZJ, Bleich SN, Cradock AL, Barrett JL, Giles CM, Flax C, et al. Projected U.S. state-level prevalence of adult obesity and severe obesity. *N Engl J Med*. 2019;381(25):2440-50.

18. Shah NS, Lloyd-Jones DM, O'Flaherty M, Capewell S, Kershaw KN, Carnethon M, et al. Trends in cardiometabolic mortality in the United States, 1999-2017. *JAMA*. 2019;322(8):780-2.
19. Ribeiro AL, Duncan BB, Brant LC, Lotufo PA, Mill JG, Barreto SM. Cardiovascular health in Brazil: trends and perspectives. *Circulation*. 2016;133(4):422-33.
20. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
21. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer*. 2018 Nov;103:356-87.
22. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Abate D, Abbasi N, Abbastabar H, Abd-Allah F, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol*. 2019;5(12):1749-68.
23. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(1):7-30.
24. Hashim D, Boffetta P, La Vecchia C, Rota M, Bertuccio P, Malvezzi M, et al. The global decrease in cancer mortality: trends and disparities. *Ann Oncol*. 2016;27(5):926-33.
25. Araújo F, Gouvinhas C, Fontes F, La Vecchia C, Azevedo A, Lunet N. Trends in cardiovascular diseases and cancer mortality in 45 countries from five continents (1980-2010). *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21(8):1004-17.
26. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*. 2016;37(42):3232-45.



Sucessos e Desafios no Enfrentamento das Doenças Cardiovasculares no Brasil: Viver Mais e Melhor

Successes and Challenges in the Management of Cardiovascular Disease in Brazil: Living Longer and Better

Bruno Fernandes Galdino,¹ David Costa Peixoto,¹ Ana Carolina Alves,² Bruno Ramos Nascimento,^{1,3} Luisa Campos Caldeira Brant^{1,3}

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

Faculdade de Medicina, Faculdade de Saúde e Ecologia Humana,² Belo Horizonte, MG - Brasil

Serviço de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular e Centro de Telessaúde, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais,³ Belo Horizonte, MG - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Taxas de Mortalidade por Doenças Cardiovasculares e Câncer na População Brasileira com Idade entre 35 e 74 Anos, 1996-2017

As doenças cardiovasculares (DCV) e o câncer representam as maiores causas de morte no Brasil e no mundo. Tendo em vista tamanha relevância epidemiológica, o artigo "Taxas de Mortalidade por Doenças Cardiovasculares e Câncer na População Brasileira com Idade entre 35 e 74 Anos, 1996-2017",¹ por meio da análise dos dados de mortalidade das Estatísticas Vitais do DATASUS (Sistema de Informação de Mortalidade – SIM), apresenta o perfil de mortalidade por esses grupos de doenças, discute sua evolução entre 1996 e 2017, e estima a contribuição futura dessas causas de morte, caso as tendências sejam mantidas. Os principais achados incluem a maior contribuição atual das DCV para a mortalidade no Brasil, porém com redução gradual de suas taxas padronizadas por idade. Esta tendência não ocorre para as taxas de mortalidade por câncer – que permanecem estáveis – de forma que em poucos anos o câncer se tornará a principal causa de morte no país.

As DCV e o câncer, apesar de possuírem diferentes etiopatogênicas, compartilham fatores de risco (FR), como tabagismo, obesidade, diabetes, consumo excessivo de álcool e baixo nível socioeconômico. Dessa forma, a manutenção da saúde cardiovascular ideal é inversamente proporcional à incidência de câncer.² Assim, torna-se importante entender as tendências de exposição da população a esses FRs comuns ao longo das últimas décadas, quando as mudanças no estilo de vida derivadas da urbanização e o envelhecimento populacional contribuíram para a incidência e mortalidade elevadas de ambas as doenças.³ Com essas informações em mente, Mansur e Favarato analisaram os dados de mortalidade de homens e mulheres por todas as causas, por DCV, doenças

isquêmicas do coração (DIC), doenças cerebrovasculares (DCbV) e câncer neste período de 21 anos.

As taxas de mortalidade proporcionais por DCV (30%) e câncer (20%) foram responsáveis por metade das mortes entre 1996 e 2017. Nesse período, a taxa de mortalidade padronizada para idade por DCV teve redução de 38%, dado que está em consonância com as estimativas do estudo *Global Burden of Disease (GBD) 2017* publicados por Malta et al.,⁴ que demonstrou uma diminuição de 34,8% de 2000 a 2017. O estudo GBD tenta, ao processar os dados primários de mortalidade do país através de modelos que incluem correções para subnotificações e redistribuição de códigos *garbage*, minimizar as limitações do SIM – como as disparidades na cobertura e na proporção de causas mal definidas de óbito, historicamente maior nos estados menos desenvolvidos.⁴

Os autores também observaram que as taxas de mortalidade por DCV padronizada por idade são menores entre as mulheres e que a diminuição da mortalidade foi mais expressiva nesse grupo. Martins et al.,⁵ frente a achados semelhantes, atribuiu ambas as tendências à maior adesão das mulheres ao rastreamento e prevenção dessas doenças na atenção primária à saúde (APS), além da proteção hormonal que sabidamente retarda a mortalidade por DCV.⁵ DIC e DCbV foram responsáveis por 57% das mortes por DCV, com as taxas de mortalidade por DCbV mostrando redução mais acentuada, possivelmente devido ao melhor reconhecimento, tratamento e controle da hipertensão arterial sistêmica (HAS) nesse período,⁶ fator de risco mais fortemente relacionado à DCbV do que a DIC – esta mais associada a fatores metabólicos do que a DCbV, os quais tiveram tendências desfavoráveis no período.^{7,8}

O padrão descendente da taxa de mortalidade por DCV tanto em homens quanto em mulheres no Brasil está intrinsecamente relacionado à implantação de políticas públicas para controle dos FR – como aquelas voltadas para o controle do tabagismo ou que permitiram acesso ao tratamento da HAS – da implementação do sistema de atendimento de urgências e emergências em 2003, além de melhorias e expansão da rede de Atenção Básica no país.⁶ Tais medidas promovem hábitos saudáveis, permitem o diagnóstico e tratamento precoce das DCV agudas e crônicas, além do controle de seus determinantes –

Palavras-chave

Sucessos; Desafios; Epidemiologia; Doenças Cardiovasculares; Câncer.

Correspondência: Bruno Ramos Nascimento •

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

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210589>

pilares do enfrentamento da DCV. Apesar desse relativo sucesso, é importante salientar que as taxas de mortalidade por DCV ainda são altas, como citam Mansur e Favarato,¹ e o país ainda tem grandes desafios: a redução desigual das taxas de mortalidade, menor nos estados brasileiros menos desenvolvidos e entre os homens, o crescente número de mortes pelo crescimento e envelhecimento populacional, além do aumento da prevalência de obesidade e suas consequências metabólicas adversas.^{6,8}

Em relação ao câncer, o estudo observou que não ocorreram variações significativas na taxa de mortalidade padronizada para idade na população geral entre 1996 e 2017. Isso aconteceu devido ao aumento de 5,8% da mortalidade em mulheres (Variação percentual anual média [VPAM]=0,3%, $p=0,2$), apesar da redução significativa de 3,7% entre homens (VPAM=-0,1%, $p<0,001$). É importante notar que, entre as regiões do país, há grandes diferenças nos padrões de mortalidade. Nas regiões Norte e Nordeste, por exemplo, são mais comuns neoplasias relacionadas a infecções – característica comum em países de baixa e média renda – enquanto que as outras regiões do Brasil apresentam padrão semelhante ao de países de alta renda, com cânceres associados ao envelhecimento

e a condições crônicas.^{9,10} Além disso, as regiões Norte e Nordeste apresentam tendências de aumento na mortalidade por câncer até 2030, enquanto que nas outras regiões, as tendências são estáveis ou de diminuição,¹¹ revelando como a maior mortalidade, independente da causa, está intimamente relacionada à pobreza, que atua desfavoravelmente em várias frentes: educacionais, nutricionais, e de acesso a diagnóstico e tratamento.¹⁰

Diante do exposto, o aumento proporcional da mortalidade por câncer é esperado na medida em que a mortalidade por DCV reduz, já que as causas de morte são competitivas. Portanto, sendo a morte inexorável, vale destacar outro dado revelado por Mansur e Favarato: a redução mais expressiva da mortalidade por todas as causas e, principalmente por DCV, nos grupos etários mais jovens, revelando uma diminuição da mortalidade prematura no Brasil nas últimas décadas,¹¹ um dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável propostos pela Organização Mundial de Saúde para 2030.¹² Em suma, os dados do presente estudo mostram avanços, mas reforçam que desafios perenes e novos requerem a implementação e renovação de políticas públicas que promovam o enfrentamento das DCV e do câncer como prioridades no cenário da saúde no país, para que os brasileiros possam viver mais e melhor.

Referências

1. Mansur AP, Favarato D. Cardiovascular and Cancer Death Rates in the Brazilian Population Aged 35 to 74 Years, 1996-2017. *Arq Bras Cardiol.* 2021; 117(2):329-340. doi: <https://doi.org/10.36660/abc.20200233>
2. Rasmussen-Torvik LJ, Shay CM, Abramson JG, Friedrich CA, Nettleton JA, Prizment AE, et al. Ideal Cardiovascular Health is Inversely Associated with Incident Cancer: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation.* 2013;127(12):1270-5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001183.
3. Ribeiro ALP, Duncan BB, Brant LC, Lotufo PA, Mill JG, Barreto SM. Cardiovascular Health in Brazil: Trends and Perspectives. *Circulation.* 2016;133(4):422-33. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008727.
4. Malta DC, Teixeira R, Oliveira GMM, Ribeiro ALP. Cardiovascular Disease Mortality According to the Brazilian Information System on Mortality and the Global Burden of Disease Study Estimates in Brazil, 2000-2017. *Arq Bras Cardiol.* 2020;115(2):152-60. doi: 10.36660/abc.20190867.
5. Martins WA, Rosa MLG, Matos RC, Silva WDS, Souza Filho EM, Jorge AJL, et al. Trends in Mortality Rates from Cardiovascular Disease and Cancer between 2000 and 2015 in the Most Populous Capital Cities of the Five Regions of Brazil. *Arq Bras Cardiol.* 2020;114(2):199-206. doi: 10.36660/abc.20180304.
6. Brant LCC, Nascimento BR, Passos VMA, Duncan BB, Bensenõr IJM, Malta DC, et al. Variations and Particularities in Cardiovascular Disease Mortality in Brazil and Brazilian States in 1990 and 2015: Estimates from the Global Burden of Disease. *Rev Bras Epidemiol.* 2017;20(Suppl 1):116-28. doi: 10.1590/1980-5497201700050010.
7. Lotufo PA, Goulart AC, Passos VMA, Satake FM, Souza MFM, França EB, et al. Cerebrovascular Disease in Brazil from 1990 to 2015: Global Burden of Disease 2015. *Rev Bras Epidemiol.* 2017;20(Suppl 1):129-41. doi: 10.1590/1980-5497201700050011.
8. Brant LCC, Nascimento BR, Veloso GA, Gomes CS, Polanczyk CA, Oliveira GMM, et al. Burden of Cardiovascular Diseases Attributable to Risk Factors in Brazil: Data from the Global Burden of Disease 2019. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2021;2021(54). Epub ahead of print.
9. Bigoni A, Antunes JLF, Weiderpass E, Kjærheim K. Describing Mortality Trends for Major Cancer Sites in 133 Intermediate Regions of Brazil and an Ecological Study of its Causes. *BMC Cancer.* 2019;19(1):940. doi: 10.1186/s12885-019-6184-1.
10. Santos MO. Estimate 2018: Cancer Incidence in Brazil. *Revista Brasileira de Cancerologia.* 2018;64(1):119-20.
11. Barbosa IR, Souza DLB, Bernal MM, Costa ÍDCC. Cancer Mortality in Brazil: Temporal Trends and Predictions for the Year 2030. *Medicine.* 2015;94(16):746. doi: 10.1097/MD.0000000000000746.
12. World Health Organization. Sustainable Development Goals. The Global Health Observatory [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021 [cited 2021 Jul 9]. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/sustainable-development-goals/GHO/sustainable-development-goals>.



Prevalência e Características Relacionadas de Pacientes com Eletrocardiograma com Padrão de Brugada em Santa Catarina, Brasil

Prevalence and Related Characteristics of Patients with Brugada Pattern Electrocardiogram in Santa Catarina, Brazil

Mariana Sarmiento Militz,¹ Andrei de Souza Inacio,² Harley Miguel Wagner,² Aldo von Wangenheim,² Alexander Romeno Janner Dal Forno,^{3,4} Daniel Medeiros Moreira^{1,3}

Universidade do Sul de Santa Catarina,¹ Palhoça, SC - Brasil

Universidade Federal de Santa Catarina,² Florianópolis, SC - Brasil

Instituto de Cardiologia de Santa Catarina,³ São José, SC - Brasil

SOS Cardio,⁴ Florianópolis, SC - Brasil

Resumo

Fundamento: A síndrome de Brugada é um distúrbio arritmogênico hereditário caracterizado pela presença de características eletrocardiográficas específicas com ou sem sintomas. Os pacientes apresentam risco aumentado de morte súbita por fibrilação ventricular. A prevalência desse padrão eletrocardiográfico difere de acordo com a região estudada. Porém, informações epidemiológicas, incluindo a população brasileira, são escassas.

Objetivo: Avaliar a prevalência do padrão eletrocardiográfico da síndrome de Brugada e o perfil epidemiológico associado a ela.

Métodos: Estudo transversal que incluiu 846.533 registros ECG de 716.973 pacientes do banco de dados de eletrocardiograma (ECG) da Rede de Telemedicina de Santa Catarina por um período de quatro anos. Todos os exames foram ECG de 12 derivações convencionais (sem V1 e V2 em posições altas). Os exames identificados com o diagnóstico de “Síndrome de Brugada” (tipos 1 e 2) foram revisados por um eletrofisiologista. Foram considerados significativos valores de $p < 0,05$.

Resultados: Apresentavam padrão potencialmente consistente com ECG do tipo Brugada 83 pacientes. Destes, 33 foram confirmados com padrão de Brugada tipo 1, e 22 com tipo 2, após reavaliação. A prevalência de ECG do tipo 1 de Brugada foi de 4,6 por 100.000 pacientes. O ECG do tipo Brugada 1 foi associado ao sexo masculino (81,8% vs. 41,5%, $p < 0,001$) e menor prevalência de obesidade (9,1% vs. 26,4%, $p = 0,028$).

Conclusões: Este estudo mostrou baixa prevalência de ECG do tipo Brugada no sul do Brasil. A presença de ECG com padrão Brugada tipo 1 esteve associada ao sexo masculino e menor prevalência de obesidade que a população geral.

Palavras-chave: Síndrome de Brugada; Eletrocardiografia/métodos; Obesidade; Prevalência; Arritmias; Hereditariedade; Epidemiologia.

Abstract

Background: Brugada Syndrome is an inherited arrhythmogenic disorder characterized by the presence of specific electrocardiographic features with or without clinical symptoms. The patients present increased risk of sudden death due to ventricular fibrillation. The prevalence of this electrocardiographic pattern differs according to the studied region. However, epidemiological information including the Brazilian population is scarce.

Objectives: To assess the prevalence of the electrocardiographic pattern of Brugada syndrome and the epidemiological profile associated with it.

Methods: Cross-sectional study that included 846,533 ECG records of 716,973 patients from the electrocardiogram (ECG) database from the Santa Catarina Telemedicine Network over a 4-year period. All tests were 12-lead conventional ECG (without V1 and V2 in high positions). The tests revealing “Brugada Syndrome” diagnosis (Types 1 and 2) were reviewed by a cardiac electrophysiologist. The level of significance was set at $p < 0.05$.

Results: In total, 83 patients had a pattern potentially consistent with Brugada-type pattern ECG. Of these, 33 were confirmed having Brugada-type 1, and 22 with type 2 ECG after reevaluation. The prevalence of Brugada-type 1 ECG was 4.6 per 100,000 patients. Brugada-type 1 ECG was associated with the male gender (81.8% vs. 41.5%, $p < 0.001$) and a lower prevalence of obesity diagnosis (9.1% vs. 26.4%, $p = 0.028$).

Correspondência: Daniel Medeiros Moreira •

Instituto de Cardiologia de Santa Catarina - Rua Adolfo Donato, s/n. CEP 88103-901, Praia Comprida, São José, SC - Brasil

E-mail: danielmedeirosmoreira@gmail.com

Artigo recebido em 12/08/2019, revisado em 10/06/2020, aceito em 16/08/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190542>

Conclusions: This study showed low prevalence of Brugada-type ECG in Southern Brazil. The presence of Brugada-type 1 ECG was associated with the male gender and lower prevalence of obesity diagnosis comparing to the general population. (Arq Bras Cardiol. 2021; 117(2):343-349)

Keywords: Brugada Syndrome; Electrocardiography/methods; Obesity; Arrhythmias; Heredity; Epidemiology.

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

Introdução

A síndrome de Brugada (SB) é uma doença arritmogênica hereditária caracterizada pela presença de características eletrocardiográficas específicas com ou sem sintomas clínicos. Os pacientes são, em sua maioria, jovens, e apresentam risco aumentado de morte súbita por fibrilação ventricular (FV).^{1,2} Essa entidade clínica foi descrita pela primeira vez em 1992, quando os irmãos Brugada relataram 8 casos de pacientes com FV idiopática que haviam tido morte cardíaca súbita abortada. Esses pacientes apresentavam ECGs com supradesnivelamento do segmento ST nas derivações precordiais direitas na ausência de cardiopatia estrutural, distúrbio eletrolítico ou isquemia.³

A SB pertence a um grupo de canalopatias causadas por mutações que ocorrem em genes que codificam ou regulam os canais de sódio do músculo cardíaco.⁴ Este padrão de transmissão genética tem uma característica autossômica dominante com mutações dos genes SCN5A e SCN10A ligados ao fenótipo de Brugada.^{4,5}

O diagnóstico da SB pode ser feito por meio de ECG de 12 derivações, demonstrando elevação do ponto J nas derivações precordiais direitas.^{1,2} No entanto, a verdadeira prevalência da síndrome entre a população em geral é complicada de estimar porque alguns pacientes têm padrão eletrocardiográfico de Brugada transitório.² Acredita-se que a SB seja responsável por 2 a 12% de todas as mortes súbitas e pelo menos 20% dos óbitos de pacientes com corações estruturalmente normais.^{1,2} Estudos realizados em países asiáticos têm demonstrado maior prevalência de padrão eletrocardiográfico de Brugada em comparação com outras regiões.^{6,7} Por outro lado, são escassas as informações epidemiológicas que incluem a população brasileira. Este estudo foi realizado para identificar a prevalência e as características relacionadas de pacientes com padrão eletrocardiográfico de Brugada em Santa Catarina-Brasil.

Métodos

Neste estudo, foram incluídos 846.533 registros eletrocardiográficos de 716.973 pacientes do banco de dados de eletrocardiogramas (ECG) da Rede Catarinense de Telemedicina, uma ferramenta eletrônica que ajuda os profissionais de saúde a visualizarem e diagnosticarem exames de imagem remotamente. A rede está conectada a unidades básicas de saúde e regiões remotas de mais de 250 cidades do Estado de Santa Catarina, Brasil. Estima-se que o sistema processe mais de 17.000 ECGs por mês.⁸

Foram considerados elegíveis todos os pacientes que realizaram o ECG de doze derivações e tiveram seus prontuários processados na Rede Catarinense de Telemedicina no período de agosto de 2010 a dezembro de 2015.

A maioria dos exames foi realizada em regime ambulatorial, principalmente em unidades básicas de saúde com indicação

de avaliação cardiovascular na atenção primária (dados não apresentados). Todos os exames do nosso banco de dados foram avaliados por um cardiologista treinado e todos aqueles identificados com o descritor “Síndrome de Brugada” como diagnóstico foram revisados por um segundo cardiologista especializado em eletrofisiologia.

Utilizou-se o Relatório de Consenso dos Critérios Eletrocardiográficos Atuais para o Diagnóstico do Padrão de Brugada como base para a identificação do padrão eletrocardiográfico.⁹ Os ECGs foram reavaliados pelos seguintes critérios: Tipo 1 (padrão arqueado) com supradesnivelamento de ST inicial ≥ 2 mm descendo lentamente e côncavo ou retilíneo em relação à linha de base isoeletrica, com onda T simétrica negativa em V1-V2, e Tipo 2 (padrão sela de cavalo) — origem alta (r^*) ≥ 2 mm em relação à linha isoeletrica e seguido por supradesnivelamento do segmento ST convexo em relação à linha de base isoeletrica com elevação $\geq 0,05$ mV com onda T positiva/plana em V2 e variável de onda T em V1.

Considerou-se apenas o primeiro exame confirmado de cada paciente. Para comparação, utilizamos o primeiro teste de todos os outros pacientes que realizaram ECG no mesmo período e não foram diagnosticados com SB. Por se tratar de um estudo retrospectivo, sem acesso direto aos dados clínicos dos pacientes, objetivou-se estimar a prevalência do padrão eletrocardiográfico da síndrome de Brugada. No entanto, não é possível determinar a real prevalência da síndrome, uma vez que não podem ser descartados exames que eram fenocópias da síndrome de Brugada, por exemplo.¹⁰ Também comparamos dados epidemiológicos entre os grupos de exames como idade, sexo e prevalência de doenças prévias, incluindo diabetes, dislipidemia, hipertensão, doença renal crônica, doença arterial coronariana, doença de Chagas e infarto agudo do miocárdio prévio.

Análise Estatística

As análises estatísticas foram realizadas com o software SPSS 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Utilizou-se o teste de Kolmogorov-Smirnov para avaliar a normalidade das variáveis contínuas: todas apresentaram distribuição normal e, a seguir, foram apresentadas como média e desvio padrão. As variáveis categóricas foram apresentadas por números absolutos e porcentagens. As variáveis quantitativas entre os grupos estudados foram avaliadas pelo teste *t* de Student não pareado. Utilizou-se o teste exato de Fisher para testar a associação entre proporções. O nível de significância adotado foi $p < 0,05$.

Resultados

O presente estudo incluiu 846.533 exames de 716.973 pacientes. Entre eles, 83 pacientes apresentaram um padrão

possivelmente compatível com padrão eletrocardiográfico de Brugada. Excluímos 129.560 exames por pertencerem aos mesmos pacientes. Após reavaliação dos exames com diagnóstico de SB por um especialista em eletrofisiologia, foi possível confirmar 55 ECGs com padrão de Brugada. Destes, 33 exames foram diagnosticados como padrão de Brugada tipo 1 e 22 exames como padrão de Brugada tipo 2. O grupo de comparação (sem diagnóstico de SB) tinha 716.918 pacientes.

A prevalência do padrão eletrocardiográfico de Brugada tipo 1 ou 2 foi de 7,6 por 100.000 pacientes. A prevalência do padrão eletrocardiográfico de Brugada tipo 1 e padrão de Brugada tipo 2 foi de 4,6 e 3,0 por 100.000 pacientes, respectivamente.

As características da amostra são apresentadas na Tabela 1. A média de idade dos pacientes no grupo de Brugada tipo 1 ou 2 foi de $48,0 \pm 16,0$ anos. No grupo Brugada tipo 1 ou 2, 78,2% dos participantes eram do sexo masculino, e no grupo Brugada tipo 1, 81,1% dos participantes eram do sexo masculino, apresentando proporção significativamente maior do que a população geral avaliada (41,5%) com $p < 0,001$ para fins de comparação.

Em relação às características clínicas, os pacientes com padrão eletrocardiográfico Brugada tipo 1 ou 2 apresentaram índice de massa corporal médio significativamente menor

($25,4 \pm 4,2$ kg/m²) do que os indivíduos sem síndrome de Brugada ($27,5 \pm 5,6$ kg/m²) com $p < 0,001$. Além disso, os pacientes com padrão eletrocardiográfico Brugada tipo 1 ou 2 apresentavam altura média maior ($168,0 \pm 11,0$ cm) do que aqueles sem Brugada ($163,3 \pm 11,1$ cm) com $p = 0,002$. O diagnóstico de obesidade mostrou-se significativamente menos prevalente entre o grupo Brugada tipo 1 ou 2 (7,3%) em comparação com a população geral (26,4%) com $p = 0,001$. A prevalência de obesidade também foi menor no grupo Brugada tipo 1 (9,1%) em comparação com a população geral com $p = 0,028$.

Nenhum paciente com padrão de Brugada apresentava histórico de infarto agudo do miocárdio (IAM), doença de Chagas (DC), doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ou insuficiência renal crônica (IRC). Não houve diferenças significativas na prevalência de IAM prévio, DC, DPOC, IRC e histórico de revascularização entre os grupos estudados (Tabela 1).

Discussão

Nosso estudo encontrou baixa prevalência do padrão eletrocardiográfico de Brugada tipo 1 entre a população da região Sul do Brasil (4,6 a cada 100.000 pacientes). Kamakura,¹¹ em revisão sistemática da literatura, mostrou que a prevalência desse padrão eletrocardiográfico varia

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas da população estudada

Variáveis	Padrão de Brugada tipos 1 e 2 n (%) média±DP	Padrão de Brugada tipo 1 n (%) média±DP	Ausência de padrão de Brugada n (%) média±DP	Valor de p*	Valor de p†
Sexo					
Masculino	43 (78,2)	27 (81,8)	297131 (41,5)	<0,001	<0,001
Feminino	12 (21,8)	6 (18,2)	419603 (58,5)	-	-
Idade (anos)	48,0±16,0	48,0±15,5	50,0±19,6	0,431	0,568
Altura (cm)	168,0±11,0	166,8±12,6	163,3±11,1	0,002	0,067
Peso (Kg)	72,6±15,6	72,7±17,2	73,6±17,4	0,664	0,776
IMC (kg/cm ²)	25,4±4,2	25,7±4,5	27,5±5,6	0,001	0,084
HAS	19 (34,5)	12 (36,4)	253469 (35,4)	0,994	1,000
Obesidade	4 (7,3)	3 (9,1)	188961 (26,4)	0,001	0,028
DM	6 (10,9)	3 (9,1)	54732 (7,6)	0,312	0,738
Tabagismo	1 (1,8)	1 (3,0)	51645 (7,2)	0,185	0,730
IAM	0 (0,0)	0 (0,0)	6960 (1,0)	>0,999	>0,999
Dislipidemia	2 (3,6)	1 (3,0)	63229 (8,8)	0,234	0,361
DAC	6 (11,0)	3 (9,1)	92999 (13,0)	0,841	0,794
DC	0 (0,0)	0 (0,0)	359 (0,1)	>0,999	>0,999
DRC	0 (0,0)	0 (0,0)	2819 (4,0)	>0,999	>0,999
DPOC	0 (0,0)	0 (0,0)	8837 (1,2)	>0,999	>0,999
Revasc	1 (1,8)	1 (3,0)	4962 (6,0)	0,268	0,171

*Brugada tipos 1 e 2 vs. Ausência de Brugada, †Brugada 1 vs. Ausência de Brugada; DP: desvio padrão; IMC: índice de massa corporal; HAS: hipertensão arterial sistólica; DM: Diabetes Mellitus; IAM; infarto agudo do miocárdio prévio; DAC: doença arterial coronariana; DC: doença de Chagas; DRC doença renal crônica; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; Revasc: revascularização prévia.

de acordo com a população e faixa etária estudada. A maior prevalência do padrão eletrocardiográfico do tipo Brugada é encontrada em alguns países asiáticos entre a população jovem, variando de 0,14 a 7,1%, com uma média estimada de 0,15%.^{7,12-15} No Japão, a prevalência varia de 4 a 122 por 10.000 habitantes.^{7,12,13,16-18} No entanto, os países ocidentais apresentam prevalência mais baixa. Estudos realizados na Europa mostram que a prevalência varia de 0 a 0,61% e estima-se uma média inferior a 0,02%.^{11,19-24} Da mesma forma, demonstrou-se que o padrão eletrocardiográfico do tipo Brugada é incomum na América do Norte. A prevalência observada em pesquisas americanas e canadenses varia de 0,012 a 0,07%.²⁵⁻²⁷ Em contrapartida, não temos conhecimento de estudos que demonstrem a prevalência do padrão eletrocardiográfico de Brugada na população brasileira; apenas relatos de casos e um estudo de prevalência familiar de SB.²⁸⁻³¹

A prevalência encontrada neste estudo é inferior aos dados relatados na literatura e pode estar relacionada à baixa prevalência de padrão eletrocardiográfico de Brugada na população brasileira. Por ser a SB um quadro genético, é possível que as variações genéticas encontradas na população estudada possam ter influenciado a prevalência desse padrão eletrocardiográfico. Corroborando essa hipótese, Bezzina et al.³² demonstraram que polimorfismos genéticos relacionados à etnia podem modular a atividade da doença primária, causando mutações ou influenciando a suscetibilidade à arritmia. No mesmo estudo, uma variante genética haploide composta por seis polimorfismos relacionados ao gene SCN5A foi identificada apenas em indivíduos asiáticos, não tendo sido encontrada em indivíduos brancos e negros.³² No entanto, são necessários mais estudos clínicos para que se possa elucidar essa questão.

Além disso, é importante reconhecer que a grande variação da prevalência relatada na literatura pode ser devido à não padronização das definições do padrão eletrocardiográfico de Brugada utilizado antes da publicação do Relatório de Consenso sobre a Síndrome de Brugada.^{1,10} Assim, é possível que estudos realizados antes daquele ano tenham superestimado a prevalência desse padrão eletrocardiográfico. Da mesma forma, outros fatores podem ter influenciado essa variação. Por exemplo, ao contrário do Brasil, grande parte da população japonesa tem acesso a exames de saúde anuais, e diversos estudos sobre a prevalência do padrão eletrocardiográfico de Brugada foram publicados.^{7,12,13-18} Além disso, como mencionado anteriormente, a SB parece ter maior prevalência no Sudeste e Leste da Ásia. Portanto, esses dados não podem ser extrapolados para a população de países ocidentais.

A distribuição por sexo encontrada na população deste estudo mostrou predomínio do sexo masculino (81,8% em Brugada tipo 1). Nossos achados estão de acordo com os dados epidemiológicos relatados anteriormente.¹¹ Estudos japoneses demonstraram que o padrão eletrocardiográfico de Brugada tem predomínio do sexo masculino, compreendendo cerca de 90% de todos os pacientes com esse padrão eletrocardiográfico. Matsuo et al.,⁷ em estudo de coorte, observaram que o percentual de homens com padrão eletrocardiográfico de Brugada foi de 84% em uma

população com 43% de participantes do sexo masculino. Da mesma forma, Tsuji et al.,¹⁸ em uma pesquisa incluindo 26% de participantes do sexo masculino, verificaram que 84% dos ECG com padrão de Brugada foram observados em pacientes do sexo masculino. Sukabe et al.,¹⁶ encontraram uma prevalência de 97% de exames eletrocardiográficos com padrão de Brugada entre homens em um estudo que incluiu 79% de pacientes do sexo masculino. Esses dados sugerem que a prevalência é maior no sexo masculino e diversos estudos multicêntricos conduzidos em países ocidentais mostraram resultados semelhantes aos nossos. Isso indica que a frequência de homens com padrão eletrocardiográfico de Brugada nos países ocidentais é significativamente menor do que a população japonesa (72–80% vs. 94–96%),³³⁻³⁹

Em diversos estudos, investigou-se a maior frequência de padrão eletrocardiográfico de Brugada entre indivíduos do sexo masculino como encontrada neste trabalho, semelhante à literatura. Embora a transmissão genética ocorra na mesma proporção entre homens e mulheres, o padrão eletrocardiográfico de Brugada e as manifestações clínicas da síndrome de Brugada são observadas cerca de 8 a 10 vezes mais em homens.⁴⁰⁻⁴² Di Diego et al.,⁴⁰ em estudo experimental, sugeriram uma base celular para esse predomínio por meio de uma técnica de perfusão arterial em um preparo ventricular direito canino. Demonstraram que a corrente de saída transitória (I_{to}), importante para a fase inicial do potencial de ação, era maior no epicárdio ventricular direito de cães machos, correspondendo assim ao mecanismo responsável pela predominância masculina do fenótipo de Brugada. Além disso, Shimizo et al.,⁴¹ em um estudo de caso-controle, demonstrou níveis significativamente mais elevados de testosterona em homens com padrão eletrocardiográfico de Brugada do que nos controles. Este hormônio é conhecido por aumentar as correntes de saída (I_{to}). Consequentemente, espera-se a acentuação do fenótipo de Brugada como elevação do segmento ST e subsequentes episódios de FV em pacientes com síndrome de Brugada.⁴³ Matsuo et al.,⁴⁴ relataram 2 casos de pacientes assintomáticos com padrão eletrocardiográfico de Brugada persistente, nos quais o padrão eletrocardiográfico desapareceu após orquiectomia como tratamento para câncer de próstata. De forma semelhante, Yamakawa et al.,⁴⁵ investigaram 20.387 crianças japonesas e descobriram que a prevalência do padrão eletrocardiográfico de Brugada é significativamente menor do que na população adulta. O mesmo estudo, ao comparar os sexos, encontrou uma predominância do sexo masculino que aumenta com a puberdade. Em contrapartida, Oe et al.,⁴⁶ estudaram crianças de 6 e 7 anos e não encontraram diferença na prevalência de gênero. Esses dados sugerem que as diferenças de gênero entre os pacientes com padrão eletrocardiográfico de Brugada ocorrem após a adolescência. Este é o período em que os níveis de testosterona também aumentam.

Quanto às características clínicas deste estudo, os pacientes com padrão eletrocardiográfico de Brugada tipo 1 ou 2 tinham maior estatura, menor IMC e, conseqüentemente, menos diagnósticos de obesidade em relação à população geral. Quando se analisa apenas o padrão de Brugada tipo 1, observa-se uma tendência não significativa de maior estatura e menor IMC, mas a obesidade também se mostra menos

prevalente do que a população em geral. Do mesmo modo, Matsuo et al.,⁴⁷ em estudo epidemiológico caso-controle, encontraram IMC médio inferior em indivíduos com padrão de Brugada em comparação com controles. Shimizo et al.,⁴¹ tiveram resultados semelhantes: os participantes do estudo eram todos homens que apresentavam padrão eletrocardiográfico de Brugada e parâmetros de gordura visceral mais baixos (IMC, percentual de gordura corporal e peso corporal) do que os controles. Também observaram forte associação inversa entre a síndrome de Brugada e o IMC.⁴¹ Esses dados, comparados com o presente estudo, sugerem uma associação entre o baixo IMC e o fenótipo de Brugada. Seu estudo também demonstrou que todos os parâmetros de gordura visceral estavam inversamente correlacionados com os níveis de testosterona em pacientes com padrão de Brugada e controles.⁴¹ Já se sabe que os níveis de testosterona em homens obesos são menores em comparação com homens saudáveis da mesma faixa etária, e a diminuição dos níveis basais totais desse hormônio é um preditor independente de aumento da gordura visceral.^{48,49} Inversamente, se a perda de peso e a consequente diminuição da gordura visceral resultassem em aumento dos níveis de testosterona, a perda de peso poderia ser um gatilho para o fenótipo de Brugada, semelhante a um estado febril.^{41,50} No entanto, são necessários mais estudos para que essa questão seja elucidada.

Existem algumas limitações que precisam ser reconhecidas. A amostra pode não mostrar o verdadeiro perfil da população do Sul do Brasil, pois avaliou apenas os eletrocardiogramas do banco de dados de telemedicina de Santa Catarina, representados em sua maioria por avaliações ambulatoriais em um ambiente de atenção primária. Como esta é uma revisão retrospectiva de um banco de dados de ECG, desconhece-se a evolução clínica desses pacientes. Além disso, não foi possível realizar novo eletrocardiograma com as derivações precordiais V1 e V2 em posições mais altas ou realizar testes provocativos com bloqueadores de canais de sódio em caso de dúvida diagnóstica.¹⁰ Embora todos os eletrocardiogramas tenham sido avaliados por cardiologistas treinados, apenas aqueles com o descritor "síndrome de Brugada" foram reavaliados por um eletrofisiologista. Esse fato pode ter subestimado a prevalência do padrão eletrocardiográfico da síndrome, uma vez que a interpretação do ECG varia entre os diferentes observadores. O estudo não foi capaz de identificar outros critérios diagnósticos para a síndrome de Brugada, portanto não pode se estabelecer se esses pacientes apresentavam apenas padrão eletrocardiográfico de Brugada ou síndrome de Brugada. As características ecocardiográficas de pacientes com síndrome de Brugada podem oscilar ao longo do tempo e não ser encontradas em apenas um exame. Embora isso possa ter

subestimado a prevalência de padrões eletrocardiográficos de Brugada em nosso estudo, essas oscilações representam um desafio para todos os estudos transversais, sendo necessários estudos de coorte para verificar esses dados. No entanto, o viés do estudo não invalida os resultados.

Conclusão

Em conclusão, nosso estudo identificou baixa prevalência do padrão eletrocardiográfico da síndrome de Brugada em Santa Catarina. As características relacionadas dos pacientes com padrão eletrocardiográfico de Brugada tipo 1 ou 2 encontradas neste estudo foram: sexo masculino, maior estatura média, menores valores médios de IMC e, conseqüentemente, menos diagnósticos de obesidade em relação à população geral. As características relacionadas dos pacientes com apenas o padrão eletrocardiográfico de Brugada tipo 1 foram: sexo masculino e menos obesidade do que a população em geral.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise e interpretação dos dados, Análise estatística e Redação do manuscrito: Militz MS, Dal Forno ARJ, Moreira DM; Obtenção de dados: Militz MS, Inacio AS, Wagner HM, von Wangenheim A, Dal Forno ARJ, Moreira DM; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Inacio AS, Wagner HM, von Wangenheim A.

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 da Universidade do Sul de Santa Catarina sob o número de protocolo CAAE 50968815.4.0000.5369. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013.

Referências

1. Wilde AAM, Antzelevitch C, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Brugada P, et al. Proposed diagnostic criteria for the brugada syndrome: consensus report. *Eur Heart J*. 2002;23(21):1648-54.
2. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, et al. Brugada syndrome: report of the Second Consensus Conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation*. 2005;111(5):659-70.
3. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome: a multicenter report. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20(6):1391-6.

4. Lei M, Huang CLH, Zhang Y. Genetic Na⁺ channelopathies and sinus node dysfunction. *Prog Biophys Mol Biol.* 2008;98(2-3):171-8.
5. Hu D, Barajas-Martínez H, Pfeiffer R, Dezi F, Pfeiffer J, Buch T, et al. Mutations in SCN10A are responsible for a large fraction of cases of brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(1):66-79.
6. Nademanee K, Veerakul G, Nimmannit S, Chaowakul V, Bhuripanyo K, Likittanasombat K, et al. Arrhythmogenic marker for the sudden unexplained death syndrome in Thai men. *Circulation.* 1997;96(8):2595-600.
7. Matsuo K, Akahoshi M, Nakashima E, Suyama A, Seto S, Hayano M, et al. The prevalence, incidence and prognostic value of the brugada-type electrocardiogram: a population-based study of four decades. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(3):765-70.
8. Giuliano ICB, Barcellos Junior CL, Wangenheim A, Coutinho MSSA. Issuing electrocardiographic reports remotely: experience of the telemedicine network of Santa Catarina. *Arq Bras Cardiol.* 2012;99(5):1023-30.
9. Luna AB, Brugada J, Baranchuk A, Borggreve M, Breithardt G, Goldwasser D, et al. Current electrocardiographic criteria for diagnosis of Brugada pattern: a consensus report. *J Electrocardiol.* 2012;45(5):433-42.
10. Oliveira Neto NR, Oliveira WS, Mastrocola F, Sacilotto L. Brugada phenocopy: mechanisms, diagnosis, and implications. *J Electrocardiol.* 2019;55:45-50.
11. Kamakura S. Epidemiology of brugada syndrome in Japan and rest of the world. *J Arrhythm.* 2013;29(2):52-5.
12. Miyasaka Y, Tsuji H, Yamada K, Tokunaga S, Saito D, Imuro Y, et al. Prevalence and mortality of the brugada-type electrocardiogram in one city in Japan. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(3):771-4.
13. Furuhashi M, Uno K, Tsuchihashi K, Nagahara D, Hyakukoku M, Ohtomo T, et al. Prevalence of asymptomatic ST segment elevation in right precordial leads with right bundle branch block (Brugada-type ST shift) among the general Japanese population. *Heart.* 2001;86(2):161-6.
14. Gervacio-Domingo G, Isidro J, Tirona J, Gabriel E, David G, Amarillo ML, et al. The Brugada type 1 electrocardiographic pattern is common among Filipinos. *J Clin Epidemiol.* 2008;61(10):1067-72.
15. Sidik NP, Quay CN, Loh FC, Chen LY. Prevalence of Brugada sign and syndrome in patients presenting with arrhythmic symptoms at a Heart Rhythm Clinic in Singapore. *Europace.* 2009;11(5):650-56.
16. Sakabe M, Fujiki A, Tani M, Nishida K, Mizumaki K, Inoue H. Proportion and prognosis of healthy people with coved or saddle-back type ST segment elevation in the right precordial leads during 10 years follow-up. *Eur Heart J.* 2003;24(16):1488-93.
17. Atarashi H, Ogawa S, Harumi K, Sugimoto T, Inoue H, Murayama M, et al. Three-year follow-up of patients with right bundle branch block and ST segment elevation in the right precordial leads: Japanese Registry of Brugada Syndrome. Idiopathic Ventricular Fibrillation Investigators. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(7):1916-20.
18. Tsuji H, Sato T, Morisaki K, Iwasaka T. Prognosis of subjects with Brugada-type electrocardiogram in a population of middle-aged Japanese diagnosed during a health examination. *J Am Cardiol.* 2008;102(5):584-7.
19. Junttila MJ, Raatikainen MJ, Karjalainen J, Kauma H, Kesaniemi YA, Huikuri HV. Prevalence and prognosis of subjects with Brugada-type ECG pattern in a young and middle-aged Finnish population. *Eur Heart J.* 2004;25(10):874-8.
20. Hermida JS, Lemoine JL, Aoun FB, Jarry G, Rey JL, Quiet JC. Prevalence of the Brugada Syndrome in an Apparently Healthy Population. *J Am Cardiol.* 2000;86(1):91-4.
21. Bozkurt A, Yas D, Seydaoglu G, Acarturk E. Frequency of Brugada-type ECG pattern (Brugada sign) in Southern Turkey. *Int Heart J.* 2006;47(4):541-7.
22. Letsas KP, Gavrielatos G, Efremidis M, Kounas SP, Filippatos GS, Sideris A, et al. Prevalence of Brugada sign in a Greek tertiary hospital population. *Europace.* 2007;9(11):1077-80.
23. Gallagher MM, Forleo GB, Behr ER, Magliano G, De Luca L, Morgia V, et al. Prevalence and significance of Brugada-type ECG in 12,012 apparently healthy European subjects. *Int J Cardiol.* 2008;130(1):44-8.
24. Sinner MF, Pfeufer A, Perz S, Schulze-Bahr E, Monnig G, Eckardt L, et al. Spontaneous Brugada electrocardiogram patterns are rare in the German general population: results from the KORA study. *Europace.* 2009;11(10):1338-44.
25. Monroe MH, Littman L. Two-year case collection of the Brugada syndrome electrocardiogram pattern at a large teaching hospital. *Clin Cardiol.* 2000;23(11):849-51.
26. Patel S, Anees S, Ferrick KJ. Prevalence of Brugada Pattern in an Urban Population in the United States. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2009;32(6):704-8.
27. Lee C, Soni A, Tate RB, Cuddy TE. The incidence and prognosis of Brugada electrocardiographic pattern in the Manitoba follow-up study. *Can J Cardiol.* 2005;21(14):1286-90.
28. Migowski E, Araújo N, Siqueira L, Belo L, Maciel W, Carvalho H, et al. Family prevalence of Brugada syndrome. *Rev SOCERJ.* 2007;20(3):187-97.
29. Barros MAL, Fernandes HF, Barros CMAR, Motta FJN, Canalle R, Rey JÁ, et al. Brugada syndrome in a family with a high mortality rate: a case report. *J Med Case Rep.* 2013 Mar 18;7:78-84.
30. Leiria M, Mantovani A, Ronsoni R, Pires LM, Kruse ML, Lima G. Brugada Syndrome After Using Cold Medicine: Is There any Relation? *Rev Port Cardiol.* 2013;32(5):415-7.
31. Maia IG, Soares MW, Boghossian SH, Sa R. The Brugada syndrome. Outcome of one case. *Arq Bras Cardiol.* 2000;74(5):442-5.
32. Bezzina CR, Shimizu W, Yang P, Koopmann T, Tanck M, Miyamoto Y, et al. Common sodium channel promoter haplotype in Asian subjects underlies variability in cardiac conduction. *Circulation.* 2006;113(3):338-44.
33. Probst V, Veltmann C, Eckardt L, Meregalli PG, Gaita F, Tan HL, et al. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: results from the FINGER Brugada syndrome registry. *Circulation.* 2010;121(5):635-43.
34. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Determinants of sudden cardiac death in individuals with the electrocardiographic pattern of Brugada syndrome and no previous cardiac arrest. *Circulation.* 2003;108(25):3092-6.
35. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, Pappone C, Bella PD, Giordano U, et al. Natural history of brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation.* 2002;105(11):1342-7.
36. Eckardt L, Probst V, Smits JP, Bahr ES, Wolpert C, Schimpf R, et al. Long-term prognosis of individuals with right precordial ST-segment-elevation Brugada syndrome. *Circulation.* 2005;111(3):257-63.
37. Priori SG, Gasparini M, Napolitano C, Bella DP, Ottonelli AG, Sassone B, et al. Risk stratification in Brugada syndrome: results of the PRELUDE registry. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(1):37-45.
38. Takagi M, Yokoyama Y, Aonuma K, Aihara N, Hiraoka M. Clinical characteristics and risk stratification in symptomatic and asymptomatic patients with brugada syndrome: multicenter study in Japan. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007;18(12):1244-51.
39. Kamakura S, Ohe T, Nakazawa K, Aizawa Y, Shimizu A, Horie M, et al. Long-term prognosis of probands with Brugada-pattern ST-elevation in leads V1-V3. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009;2(5):495-503.
40. Di Diego JM, Cordeiro JM, Goodrow RJ, Fish JM, Zygmunt AC, Perez GJ, et al. Ionic and cellular basis for the predominance of the brugada syndrome phenotype in males. *Circulation.* 2002;106(15):2004-11.
41. Shimizu W, Matsuo K, Kokubo Y, Satomi K, Kurita T, Noda T, et al. Sex hormone and gender difference-role of testosterone on male preponderance in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007;18(4):415-21.
42. Benito B, Sarkozy A, Mont L, Henkens S, Berrueto A, Tamborero D, et al. Gender differences in clinical manifestations of Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(19):1567-73.

43. Bai CX, Kurokawa J, Tamagawa M, Nakaya H, Furukawa T. Nontranscriptional Regulation of cardiac repolarization currents by testosterone. *Circulation*. 2005;112(12):1701-10.
44. Matsuo K, Akahoshi M, Seto S, Yano K. Disappearance of the Brugada-type electrocardiogram after surgical castration: a role for testosterone and an explanation for the male preponderance. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003;26(7 Pt 1):1551-3.
45. Yamakawa Y, Ishikawa T, Uchino K, Mochida Y, Ebina T, Sumita S, et al. Prevalence of right bundle-branch block and right precordial ST-segment elevation (Brugada-type electrocardiogram) in Japanese children. *Circulation*. 2004;68(4):275-9.
46. Oe H, Takagi M, Tanaka A, Namba M, Nishibori Y, Nishida Y, et al. Prevalence and clinical course of the juveniles with Brugada-type ECG in Japanese population. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005;28(6):549-54.
47. Matsuo K, Akahoshi M, Nakashima E, Seto S, Yano K. Clinical Characteristics of Subjects with the Brugada-Type Electrocardiogram. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004;15(6):653-7.
48. Marin P, Holmang S, Jonsson L, Sjostrom L, Kvist H, Holm G, et al. The effects of testosterone treatment on body composition and metabolism in middle-aged obese men. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1992;16(12):991-7.
49. Tsai EC, Boyko EJ, Leonetti DL, Fujimoto WY. Low serum testosterone level as a predictor of increased visceral fat in Japanese-American men. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24(4):485-91.
50. Mok NS, Priori SG, Napolitano C, Chan NY, Chahine M, Baroudi G. A newly characterized SCN5A mutation underlying Brugada syndrome unmasked by hyperthermia. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14(4):407-11.



Padrão Eletrocardiográfico de Brugada – Dificuldades no Reconhecimento de uma Condição Potencialmente Letal

Brugada ECG Pattern – A Blip on the Radar for a Potentially Life-Threatening Condition

Mirella Facin¹ 

Instituto do Coração (InCor) - Hospital das Clínicas HCFMUSP - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, SP – Brasil
Minieditorial referente ao artigo: Prevalência e Características relacionadas de Pacientes com Eletrocardiograma com padrão de Brugada em Santa Catarina, Brasil

O achado de uma peculiar elevação do segmento ST nas derivações precordiais direitas foi inicialmente considerado uma variante do normal.¹ A primeira pista de que esse sinal eletrocardiográfico (ECG) e a morte cardíaca súbita (MSC) poderiam estar associados surgiu a partir de uma série de casos veiculada em 1989.² Três anos depois, Brugada *et al.* publicaram um relato de oito pacientes que apresentavam bloqueio de ramo direito, elevação persistente do segmento ST em V1-3 e episódios múltiplos de fibrilação ventricular, uma nova síndrome clínica e eletrocardiográfica mais tarde batizada pelo sobrenome desses autores.³ Hoje, a síndrome de Brugada (SB) ainda atrai muito interesse devido à sua alta prevalência em regiões específicas do mundo e letalidade potencial em adultos jovens que, sob outros aspectos, seriam saudáveis.^{4,5}

Responsável por 4% a 12% de todos os casos de MSC no mundo e por um quinto dos que acontecem em corações estruturalmente normais,⁶ a SBr é uma cardiopatia autossômica dominante, com penetrância incompleta quanto a sexo e idade, causada por canais de sódio disfuncionais.^{7,8} Embora geralmente silenciosa, a SB se destaca clinicamente pela predominância do sexo masculino, e manifestação entre a terceira e a quinta décadas de vida.⁴ Os pacientes acometidos exibem alterações eletrocardiográficas e maior suscetibilidade a arritmias cardíacas.⁸ Os sintomas, quando presentes, podem variar desde síncope até MSC, dependendo do tipo e da duração dos eventos arritmicos, que quase sempre ocorrem em repouso ou condições vagotônicas.⁸

Os achados eletrocardiográficos incluem anormalidades de despolarização e repolarização ventricular que ocorrem na ausência de doença cardíaca estrutural significativa.⁴ Dois arranjos distintos são descritos atualmente.^{8,9} Ondas J proeminentes, elevação do segmento ST ≥ 2 mm e ondas T negativas em pelo menos uma derivação precordial direita

convencional ou superior – o padrão eletrocardiográfico de Brugada do tipo 1 – é a principal característica da síndrome e essencial para diagnóstico, prognóstico e estratificação de risco.⁹ Entretanto, o diagnóstico de SB só é assegurado quando o ECG do tipo 1 está associado a sintomas arritmicos, histórico familiar de PEBr ou MSC, e outros marcadores específicos.⁸ Caso contrário, o indivíduo é considerado apenas portador do padrão eletrocardiográfico de Brugada. Por outro lado, o padrão tipo 2 ou “em sela” (onda r’ seguida por um segmento ST elevado e convexo), embora altamente suspeito, não é diagnóstico e requer investigação suplementar.^{8,9}

Identificar a frequência e distribuição do PEBr é essencial para predição da carga futura da doença e orientação de políticas de saúde pública.¹⁰ Os aspectos epidemiológicos da SB e dos padrões eletrocardiográficos a ela relacionados foram a questão principal de importantes estudos publicados nas últimas três décadas. No entanto, determinar o ônus desses distúrbios não é tarefa fácil e pode apresentar críticos entraves.

O primeiro diz respeito à natureza transitória do substrato eletrofisiológico de base, que pode ser modulado ou induzido por drogas e alterações autonômicas ou metabólicas.^{8,11} Outrossim, o PEBr pode ser dinâmico e, por vezes, oculto.⁹ Desta forma, as circunstâncias, a duração, a periodicidade e as ferramentas utilizadas para a aquisição e o monitoramento do ECG podem impactar consideravelmente a probabilidade diagnóstica. Como as alterações elétricas se concentram na via de saída do ventrículo direito, o posicionamento de V1 e V2 nos espaços intercostais superiores aumenta a chance de reconhecimento do PEBr, em comparação com o ECG convencional de 12 derivações.

Outra armadilha diz respeito ao curso clínico. Os portadores de PEBr e a maioria dos pacientes com SB são assintomáticos.⁸ Eles não procuram voluntariamente os serviços médicos e, portanto, podem estar sub-representados em coortes de centros terciários. Além disso, PEBr não é específico da SB, outras doenças devem ser excluídas, como infarto agudo do miocárdio, desequilíbrio eletrolítico, embolia pulmonar e massas mediastinais.¹²

Por último, e não menos importante, a frequência do PEBr e da síndrome de Brugada diferem significativamente entre os continentes. Essa grande variação se deve provavelmente à interação entre aspectos locais/ambientais e raciais/genéticos.¹³ Entretanto, ela pode também refletir a heterogeneidade dos estudos em relação ao tipo/número de centros de pesquisa, métodos de amostragem, características e tamanho da população estudada, critérios de inclusão e ferramentas de

Palavras-chave

Síndrome de Brugada; Padrão Eletrocardiográfico de Brugada; Prevalência de ECG de Brugada; ECG Padrão de 12 Derivações; Brasil.

Correspondência: Mirella Facin •

Unidade Clínica de Eletrocardiografia de Repouso - Avenida Doutor Enéas de Carvalho Aguiar, 44 - Andar AB. CEP 05403-900, Cerqueira César, São Paulo, SP - Brasil
E-mail: mirellafacin@incor.fm.usp.br, mirellafacin@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190158>

triagem. Esses fatores resultam em achados que nem sempre são generalizáveis. Por isso, a epidemiologia da SB e do PEBr continuam sendo desconhecidas em muitas partes do globo.¹⁴

O primeiro estudo brasileiro sobre a prevalência do PEBr foi publicado na presente edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia.¹⁵ Os autores avaliaram o banco de dados de telemedicina dos laudos de traçados de ECG convencional de 12 derivações de 716.973 indivíduos atendidos nas unidades básicas de saúde de mais de 250 cidades em Santa Catarina, Brasil, entre 2010 e 2015. Nessa amostra, diferente da maioria dos estudos, o tipo 1 (4,6/100.000) foi mais frequente do que o tipo 2 (3,0/100.000).^{12,14} É interessante notar que a prevalência encontrada pelos autores foi no mínimo dez vezes menor do que a estimada em países ocidentais e menos de 1% daquela descrita

na Ásia, onde a SB é endêmica, por estudos que também usaram ECG convencional de 12 derivações.¹⁴ O estudo de Miltz *et al.* é notável pelo tamanho considerável de sua amostra e pela extensa cobertura territorial. Não obstante, se esses valores representam todos os habitantes de Santa Catarina e a sua variação genética é uma questão a ser confirmada.¹⁵ Ademais, esses números não devem ser extrapolados para toda a população do Brasil, um país de dimensões continentais onde cada estado exibe uma mistura única de raças e origens étnicas. Embora não se possam excluir questões de amostragem e diagnóstico, já que a maioria dos traçados de ECG não foi revista, esse estudo foi o primeiro a avaliar a frequência de PEBr no Brasil. Ainda assim, são necessários mais estudos para delinear a carga da SB e de seus padrões eletrocardiográficos no território nacional.

Referências

1. Osher HL, Wolff L. Electrocardiographic Pattern Simulating Acute Myocardial Injury. *Am J Med Sci.* 1953;226(5):541-5.
2. Martini B, Nava A, Thiene C, Buja GF, Canciani B, Scognamiglio R, et al. Ventricular Fibrillation Without Apparent Heart Disease: Description of Six Cases. *Am Heart J.* 1989;118(6):1203-9. doi: 10.1016/0002-8703(89)90011-2.
3. Brugada P, Brugada J. Right Bundle Branch Block, Persistent ST Segment Elevation and Sudden Cardiac Death: A Distinct Clinical and Electrocardiographic Syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20(6):1391-6. doi: 10.1016/0735-1097(92)90253-j6.
4. Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Brugada P, et al. Proposed Diagnostic Criteria for the Brugada Syndrome: Consensus Report. *Circulation.* 2002;106(19):2514-9. doi: 10.1161/01.cir.0000034169.45752.4a.
5. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, et al. Brugada Syndrome: Report of the Second Consensus Conference: Endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation.* 2005;111(5):659-70. doi: 10.1161/01.CIR.0000152479.54298.51.
6. Brugada J, Campuzano O, Arbelo E, Sarquella-Brugada G, Brugada R. Present Status of Brugada Syndrome: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(9):1046-1059. doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.037.
7. Antzelevitch C, Yan GX. J-Wave Syndromes: Brugada and Early Repolarization Syndromes. *Heart Rhythm.* 2015;12(8):1852-66. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.04.014.
8. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, et al. HRS/EHRA/APHRS Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients With Inherited Primary Arrhythmia Syndromes: Document Endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPIC in June 2013. *Heart Rhythm.* 2013;10(12):1932-63. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.05.014.
9. Luna AB, Brugada J, Baranchuk A, Borggrefe M, Breithardt G, Goldwasser D, et al. Current Electrocardiographic Criteria for Diagnosis of Brugada Pattern: A Consensus Report. *J Electrocardiol.* 2012;45(5):433-42. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2012.06.004.
10. Epidemiology is a Science of High Importance. *Nat Commun.* 2018;9(1):1703. doi: 10.1038/s41467-018-04243-3.
11. Scanavacca MI, Hachul DT. Programmed Ventricular Stimulation in the Management of Brugada Syndrome Patients. *Arq Bras Cardiol.* 2019;112(3):217-19. doi: 10.5935/abc.20190047.
12. Postema PG. About Brugada Syndrome and its Prevalence. *Europace.* 2012;14(7):925-8. doi: 10.1093/europace/eus042.
13. Quan XQ, Li S, Liu R, Zheng K, Wu XF, Tang Q. A Meta-Analytic Review of Prevalence for Brugada ECG Patterns and the Risk for Death. *Medicine.* 2016;95(50):e5643. doi: 10.1097/MD.0000000000005643.
14. Shi S, Barajas-Martinez H, Liu T, Sun Y, Yang B, Huang C, et al. Prevalence of Spontaneous Brugada ECG Pattern Recorded at Standard Intercostal Leads: A meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2018;254:151-156. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.11.113.
15. Miltz MS, Inacio AS, Wagner HM, Wangenheim A, Dal Forno ARJ, Moreira DM. Prevalence and Related Characteristics of Patients with Brugada Pattern Electrocardiogram in Santa Catarina, Brazil. *Arq Bras Cardiol.* 2021; 117(2):343-349. doi: <https://doi.org/10.36660/abc.20190542>



Breaks no Tempo em Comportamento Sedentário e Marcadores Cardiometabólicos em Adolescentes

Breaks in Sedentary Time and Cardiometabolic Markers in Adolescents

Natália Maria Mesquita de Lima Quirino,^{1,2} Alcides Prazeres Filho,^{2,3} Arthur Oliveira Barbosa,^{2,3} Gerfeson Mendonça,^{2,4} José Cazuzza de Farias Júnior^{2,3,5}

Faculdades Nova Esperança (FACENE),¹ João Pessoa, PB – Brasil

Grupo de Estudos e Pesquisas em Epidemiologia da Atividade Física (GEPEAF), João Pessoa,² PB – Brasil

Programa Associado de Pós-Graduação em Educação Física (UPE/UFPB),³ João Pessoa, PB – Brasil

Centro Universitário Cesmac,⁴ Maceió, AL - Brasil

Universidade Federal da Paraíba (UFPB),⁵ João Pessoa, PB - Brasil

Resumo

Fundamento: Interrupções no tempo despendido em comportamento sedentário (*breaks*) têm sido associadas a melhores níveis de indicadores cardiometabólicos na população adulta. No entanto, em adolescentes, os achados sobre essa associação ainda são conflitantes.

Objetivos: Analisar a associação do número de *breaks* por dia em comportamento sedentário com marcadores cardiometabólicos e avaliar se ela é moderada pelo estado nutricional e o tempo excessivo em comportamento sedentário em adolescentes.

Métodos: Estudo transversal com 537 adolescentes (52,3% do sexo feminino), de 10 a 14 anos de idade, de escolas públicas de João Pessoa (PB). O número diário de *breaks* em comportamento sedentário (> 100 *counts*/minutos) foi mensurado por meio de acelerômetros (*Actigraph* GT3X+). Os marcadores cardiometabólicos analisados foram: pressão arterial sistólica e diastólica (mmHg), glicose de jejum, colesterol total, triglicerídeos, HDL-c, LDL-c (todos em mg/dL) e índice de massa corporal (IMC) (kg/m²). Utilizou-se a regressão linear para analisar a associação do número de *breaks* com marcadores cardiometabólicos e avaliar se ela é moderada pelo estado nutricional e o tempo excessivo em comportamento sedentário. O nível de significância de $p < 0,05$ foi adotado para todas as análises.

Resultados: O número de *breaks* por dia se associou negativamente ao IMC ($\beta = -0,069$; IC95%: $-0,102$; $-0,035$), mas não aos demais marcadores cardiometabólicos, e essa associação não foi moderada pelo estado nutricional dos adolescentes ($p = 0,221$) e nem pelo tempo excessivo em comportamento sedentário ($p = 0,176$).

Conclusão: A inclusão de *breaks* no tempo em comportamento sedentário parece contribuir para valores mais baixos do IMC em adolescentes.

Palavras-chave: Adolescente; Sedentarismo; Adiposidade; Marcadores Cardiometabólicos; Pressão Arterial; Colesterol; Glicose; Triglicérides; Comportamento Sedentário.

Abstract

Background: The interruption of the time spent in sedentary behavior (*breaks*) has been associated with better levels of cardiometabolic indicators in the adult population, but in adolescents, further investigations are still needed to confirm these findings.

Objectives: To analyze the association of the number of *breaks* per day in sedentary behaviors with cardiometabolic markers and whether it was moderated by nutritional status and excessive time on sedentary behavior in adolescents.

Methods: This is a cross-sectional study of 537 adolescents (52.3% girls), aged between 10 and 14 years, enrolled in public schools in the city of João Pessoa, Paraíba state, Brazil. The number of daily *breaks* (> 100 *counts*/minutes) in sedentary time was measured by *Actigraph* GT3X+ accelerometers. The following cardiometabolic markers were analyzed: systolic and diastolic blood pressure (mmHg), fasting

Correspondência: José Cazuzza de Farias Júnior •

Universidade Federal da Paraíba, Departamento de Educação Física, Campus I, Cidade Universitária, João Pessoa, Paraíba - Bloco de Pós-Graduação de Fisioterapia e Educação Física – CCS, Grupo de Estudos e Pesquisas em Epidemiologia da Atividade Física (GEPEAF), Sala 20; CEP 58051-900, João Pessoa, PB - Brasil

E-mail: jcauzajr@hotmail.com, jcauzajr@gmail.com

Artigo recebido em 18/01/2020, revisado em 02/07/2020, aceito em 16/08/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200047>

blood glucose levels, total cholesterol, triglycerides, HDL-c, LDL-c (all in mg/dL) and body mass index (BMI) (kg/m²). Linear regression was used to analyze the association between the number of breaks and cardiometabolic markers and whether this association was moderated by nutritional status and excessive time in sedentary behavior. The significance level of $p < 0.05$ was adopted for all analyses.

Results: The number of daily breaks was negatively associated with BMI (boys – $\beta = -0.083$; 95%CI: -0.132; -0.034 and girls – $\beta = -0.115$; 95%CI: -0.169; -0.061), but not with the remaining cardiometabolic markers. The number of breaks per day was negatively associated with BMI ($\beta = -0.069$; 95% CI: -0.102; -0.035), but not with the other cardiometabolic markers and this association was not moderated by the adolescents' nutritional status ($p = 0.221$), or by excessive time in sedentary behavior ($p = 0.176$).

Conclusions: Including breaks in sedentary time seems to contribute to lower BMI values in adolescents.

Keywords: Adolescent; Sedentarism; Adiposity; Cardiometabolic Markers; Blood Arterial; Cholesterol; Glucose; Triglycerides; Sedentary Behavior.

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

Introdução

Tem sido postulado que o tempo despendido pelos adolescentes em comportamento sedentário – atividades realizadas na posição sentada, reclinada ou deitada, com gasto energético $< 1,5$ METs¹ – pode representar um fator de risco para alterações desfavoráveis em marcadores cardiometabólicos^{2,3} e a qualidade de vida relacionada à saúde.⁴ Em função disso, o número de estudos sobre comportamento sedentário e marcadores cardiometabólicos em adolescentes vem crescendo desde a última década.^{5,6}

Os efeitos do comportamento sedentário sobre os marcadores cardiometabólicos podem estar relacionados à diminuição da atividade da enzima lipoproteína lipase (LPL), causada pela hipotensão muscular, decorrente da permanência prolongada na posição sentada ou reclinada.⁷ A menor ação da LPL prejudica a captação de triglicérides, glicose, insulina e a síntese de lipoproteína de alta densidade (HDL-C).^{8,9} Além disso, o tempo despendido nesses comportamentos está associado à redução na prática de atividade física, sobretudo de intensidade leve,¹⁰ diminuição do gasto energético total diário,¹¹ aumento dos indicadores de gordura corporal² e consumo de alimentos ultraprocessados.^{2,12,13}

Estima-se que adolescentes permanecem cerca de 10 horas por dia em comportamento sedentário.^{14,15} e 30,2% destes passam mais de 8 horas por dia nesse comportamento.¹⁶ Nesse sentido, a inclusão de interrupções no tempo despendido por dia nesses comportamentos, denominadas *breaks*, vem sendo considerada como uma das formas de minimizar os efeitos deletérios decorrentes da exposição excessiva e ininterrupta aos comportamentos sedentários.¹⁷

A incorporação de *breaks* no tempo sedentário reduz a hipotensão muscular,¹⁸ elevando a atividade da LPL.¹⁹ Os *breaks* também promovem uma elevação no gasto energético total diário devido ao aumento no tempo de prática de atividade física, sobretudo de intensidade leve,²⁰ que pode contribuir para um menor acúmulo de gordura corporal²¹ e melhora nas concentrações de lipoproteínas.²²

Em adultos, o número de *breaks* por dia tem sido relacionado com redução na glicemia pós-prandial,²¹ perfil lipídico,²³ índice de massa corporal (IMC)²⁴ e controle da adiposidade.²¹ Em adolescentes, a quantidade de estudos sobre *breaks* e marcadores cardiometabólicos ainda é relativamente baixa e com resultados divergentes.^{2,5-7,15,25-28} Os estudos que identificaram associações significativas entre

breaks e marcadores cardiometabólicos nessa população não ajustaram as análises pelo tempo de sono e consumo alimentar;^{15,26,28} foram realizados com adolescentes com excesso de peso²⁷ ou histórico familiar de obesidade²⁶ e não avaliaram se essa associação era moderada pelo estado nutricional²⁸ e/ou tempo excessivo em comportamento sedentário.^{15,26,28}

Outra lacuna de conhecimento é se a associação entre o número de *breaks* e marcadores cardiometabólicos é moderada pelo estado nutricional e/ou tempo sedentário, tendo em vista que o excesso de peso corporal^{29,30} e o tempo excessivo de comportamento sedentário^{2,6,7} estão associados a alterações nos marcadores cardiometabólicos. Dessa forma, a associação entre a realização de *breaks* no tempo em comportamento sedentário e marcadores cardiometabólicos pode ter diferenças (significância e/ou magnitude) conforme o estado nutricional e/ou do tempo despendido em comportamento sedentário. Sendo assim, este estudo analisou a associação do número de *breaks* por dia em comportamentos sedentários com marcadores cardiometabólicos, e se era moderada pelo estado nutricional e tempo excessivo em comportamento sedentário em adolescentes.

Métodos

Estudo transversal que analisou dados referentes ao primeiro ano (2014) do Estudo Longitudinal sobre Comportamento Sedentário, Atividade Física, Hábitos Alimentares e Saúde de Adolescentes (LONCAAFS). A população de referência foi composta por adolescentes de ambos os sexos, de 10 a 14 anos de idade, que estavam matriculados no 6º ano em escolas da rede pública de ensino da cidade de João Pessoa, Paraíba, Nordeste, Brasil. O Estudo LONCAAFS foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba (Protocolo 240/13).

No presente estudo, foram analisados dados de uma subamostra de adolescentes do Estudo LONCAAFS que utilizou acelerômetros e realizou exame de sangue. Essa escolha foi devido ao número de acelerômetros disponíveis ($n = 64$), tempo disponível para a coleta de dados e limitação de recursos financeiros. A distribuição da amostra e subamostra levou em consideração a localização da escola na região geográfica no município e o número de alunos matriculados, sendo similar à observada na população de referência.

Informações sobre o processo de amostragem deste estudo estão apresentadas em detalhes na Figura 1.

A coleta de dados foi realizada no período de fevereiro a junho e de agosto a dezembro de 2014, por equipe treinada, que utilizou um protocolo uniforme de coleta. Foi utilizado um questionário para avaliar variáveis sociodemográficas, horas de sono e consumo alimentar, aplicado em forma de entrevista “face a face”. Para coletar os dados sociodemográficos, foram considerados sexo (masculino e feminino), idade em anos completos, cor da pele (parda/morena; preta; branca; amarela; indígena, reagrupadas em “branco” e “não branco”), classe econômica (critérios da Associação Brasileira das Empresas de Pesquisa [ABEP], que agrupa as famílias em A1, A2, B1, B2, C1, C2, D e E, posteriormente reagrupada em classe A/B [classe mais alta] e classe C/D/E [classe mais baixa])³¹ e escolaridade da mãe (fundamental incompleto, fundamental completo e médio completo ou mais).

As horas de sono foram mensuradas pela seguinte questão: “nos dias de semana e de fim de semana, a que horas você vai dormir e a que horas você acorda?”. Para determinar o tempo de sono diário, utilizou-se a média ponderada (horas/

dia), conforme segue: somatório do valor da diferença entre o horário de dormir e de acordar, multiplicado por cinco para os dias de semana, e por dois para os dias de final de semana, dividido por sete. Essa questão apresentou elevado nível de reprodutibilidade (coeficiente de correlação intraclasse [CCI] = 0,91; IC95%: 0,88 – 0,93).

O consumo de alimentos foi mensurado por meio da aplicação de um recordatório alimentar de 24 horas.³² Os adolescentes informaram os alimentos e bebidas consumidos no dia anterior à entrevista, bem como seu meio de preparo, peso e o tamanho das porções. Foi realizada uma replicação em 30% da amostra para aumentar precisão das estimativas de ingestão dietética.³³ Os dados foram tabulados no software “Virtual Nutri”, e o valor calórico total da dieta foi analisado pela equação da *Foodand Nutrition Board of Washington*.³⁴ Neste estudo, foram utilizados os valores de consumo de lipídios (gramas), total de gorduras saturadas (g), colesterol (mg), sódio (mg) e fibras (g).

A medida de massa corporal foi aferida em balança digital, com precisão de 100 gramas, da marca Techline®, e a estatura realizada em estadiômetro portátil da marca Sanny®. As

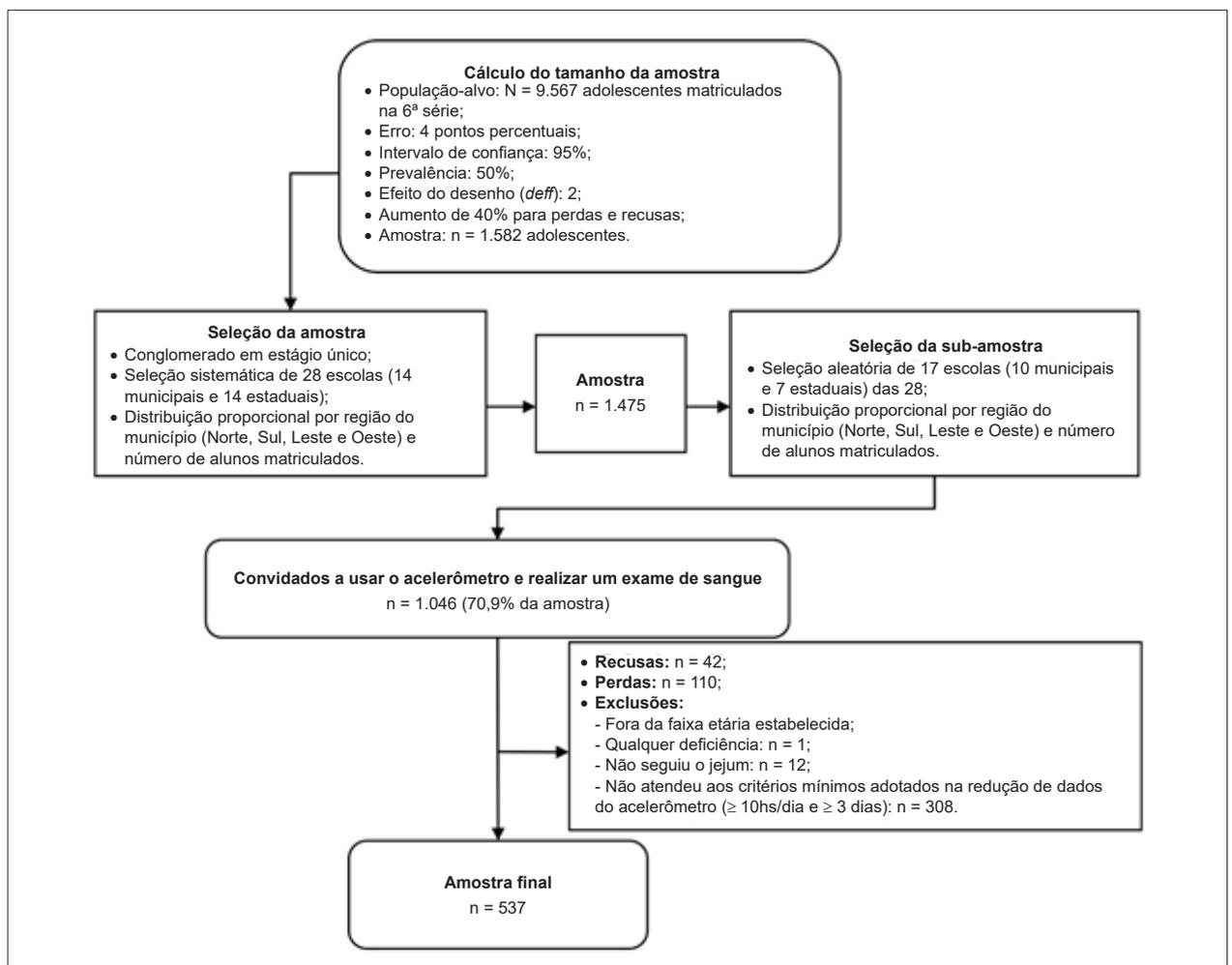


Figura 1 – Fluxograma do processo de amostragem do estudo

medidas foram tomadas em triplicata pelo mesmo avaliador e, para fins de resultado final, adotou-se o valor médio das três medidas. O estado nutricional foi determinado por meio do IMC (massa corporal [kg] / estatura [m]²) e foi classificado de acordo com os critérios da *World Health Organization* (WHO) em baixo peso, peso normal, sobrepeso e obesidade.³⁵

As amostras de sangue foram coletadas por técnicas em enfermagem, no período da manhã, e todos os adolescentes seguiram um jejum de, pelo menos, 12 horas. As concentrações de glicose (mg/dL), triglicerídeos (mg/dL), colesterol total (mg/dL) e lipoproteína de alta densidade (HDL-c; mg/dL) foram determinadas a partir do analisador bioquímico automático Labmax 240 *premium*, do fabricante Labtest, e determinadas pelo método de turbidimetria. A lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) foi estimada pela equação de Friedewald, Levy e Fredrickson.³⁶

A pressão arterial foi mensurada por meio do monitor automático da marca Omron HEM® – 7200, em uma única visita, no braço direito, com os adolescentes na posição sentada e após 5 minutos de repouso. Esse instrumento apresentou satisfatórios níveis de validade em amostra de adolescentes com faixa etária similar à do presente estudo.³⁷ Foram realizadas três medidas (pressão sistólica – CCI = 0,90; IC95%: 0,89 – 0,91 e diastólica – CCI = 0,80; IC95%: 0,78 – 0,82), com intervalo de um minuto entre elas e utilizado o valor médio como resultado final.

O tempo em comportamento sedentário e atividade física moderada a vigorosa e o número de *breaks* foram mensurados por acelerômetros GT3X+ da ActiGraph®. Os adolescentes foram orientados a utilizá-lo durante 7 dias consecutivos, fixado à cintura por um cinto elástico, no lado direito, retirando-o apenas para dormir, tomar banho, realizar atividades de lutas com quedas e aquáticas. A redução dos dados foi realizada no programa *ActiLife* 6.12 e foram adotados os seguintes critérios:³⁸ *epoch* de 15 segundos (reintegrados a 60 segundos); tempo de não uso ≥ 60 minutos consecutivos de *counts* iguais a zero; uso por, no mínimo, 10 horas por dia, durante 3 dias ou mais dias, sendo pelo menos um de fim de semana.

O tempo em comportamento sedentário e de atividade física de intensidade moderada a vigorosa foi determinado com base nos limiares de Evenson et al.:³⁸ ≤ 100 e > 2.295 *counts*/minuto, respectivamente. Um *break* foi operacionalmente definido como o número de ocasiões em que o acelerômetro registrou 100 *counts* ou mais, por pelo menos um minuto.³⁹

O número médio de *breaks* por dia foi determinado como segue: número médio de *breaks* em dias de semana (segunda a sexta-feira), multiplicado por cinco, e em dias de final de semana (sábado e domingo), multiplicado por dois, dividindo-se o somatório desses valores por sete. Esse mesmo procedimento foi aplicado para estimar a média ponderada do tempo de atividade física moderada a vigorosa e comportamento sedentário.

A exposição simultânea ao comportamento sedentário e ao número diário de *breaks* foi operacionalizada da seguinte maneira: a) tempo em comportamento sedentário categorizado em < 8 horas/dia e ≥ 8 horas/dia (tempo excessivo em comportamento sedentário) – este ponto de

corte foi adotado por ter sido associado a piores indicadores de saúde cardiometabólica em adultos⁴⁰ e não existir um ponto de corte bem estabelecido para adolescentes; b) número de *breaks* por dia em < 100 *breaks*/dia e ≥ 100 *breaks*/dia. Tal classificação foi estabelecida de acordo com curvas ROC [Receiver Operating Characteristic Curve], tendo em vista que não existe um ponto de corte definido para o número de *breaks* que demonstre maior risco ou proteção à saúde cardiometabólica, e pelo fato de que a quantidade de 100 *breaks* por dia apresentou valores mais equilibrados de sensibilidade e especificidade. Com base nisso, foram formados quatro grupos de adolescentes: 1) ≥ 8 horas de comportamento sedentário e < 100 *breaks*/dia; 2) ≥ 8 horas de comportamento sedentário e ≥ 100 *breaks*/dia; 3) < 8 horas de comportamento sedentário e < 100 *breaks*/dia; 4) < 8 horas de comportamento sedentário e ≥ 100 *breaks*/dia.

Foram considerados como perda amostral os adolescentes que não retornaram o termo de consentimento livre e esclarecido ou que se ausentaram da escola em pelo menos três visitas para a coleta dos dados. Os critérios de exclusão adotados foram: adolescentes que estavam fora da faixa etária de interesse do estudo (abaixo de 10 e acima de 14 anos); tinham alguma deficiência que os impedisse ou limitasse de praticar atividade física e/ou de responder ao questionário; não atenderam aos critérios adotados na redução de dados do acelerômetro; e relataram não ter seguido o jejum de pelo menos 12 horas.

Análise estatística

Para descrever as variáveis contínuas, foi utilizada a média e o desvio padrão naquelas com distribuição normal, a mediana e o intervalo interquartil para as que não apresentaram distribuição normal; e distribuição de frequência absoluta (n) e relativa (%) para as categóricas. Foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov para verificar se os dados tinham aderência à distribuição normal. Para as variáveis categóricas, foi utilizado o teste do Qui-quadrado e, nas contínuas, os testes T de Student para amostras independentes (variáveis com distribuição normal) e U de Man-Whitney (variáveis sem distribuição normal) para comparar as variáveis entre os adolescentes incluídos e os excluídos das análises.

A regressão linear bruta e ajustada foi utilizada para analisar as associações entre o número de *breaks* por dia em comportamentos sedentários e marcadores cardiometabólicos e se elas eram moderadas pelo estado nutricional e o tempo excessivo em comportamento sedentário. Foram criados modelos de análise para cada variável dependente: glicose (mg/dL); colesterol total (mg/dL); triglicerídeos (mg/dL); HDL-c (mg/dL), LDL-c (mg/dL), pressão arterial sistólica (mmHg), diastólica (mmHg) e IMC (kg/m²). Em todos os modelos de análise, a variável independente foi o número médio de *breaks* diário em comportamento sedentário.

As covariáveis analisadas foram: sexo (masculino = 0 e feminino = 1); idade (em anos); classe econômica (A/B = 0 e C/D/E = 1); cor da pele (branco = 0 e não branco = 1); escolaridade da mãe (fundamental incompleto = 0, fundamental completo = 1 e médio completo ou mais = 2); horas de sono (horas/dia); consumo de lipídios (g), total de gorduras

saturadas (g), colesterol (mg), sódio (mg) e fibras (g); tempo de uso do acelerômetro (minutos/dia) e de atividade física de intensidade moderada-vigorosa (minutos/dia), de comportamento sedentário (minutos/dia) e IMC, exceto quando esta variável foi tratada como um marcador cardiometabólico no modelo foi tratado como variável dependente.

O método de seleção para entrada das variáveis no modelo ajustado foi o *Foward*, permanecendo aquelas que contribuíram para a redução nos valores dos resíduos, aumentaram o valor de R^2 ajustado do modelo e modificaram em pelo menos 10% os valores dos coeficientes beta da regressão da variável número de *breaks* por dia. A qualidade de ajuste dos modelos foi avaliada a partir dos valores do fator de inflação de variância (VIF) (valores <5 indicaram ausência de multicolinearidade), distribuição dos resíduos em forma gráfica e homogeneidade das variâncias dos mesmos (Teste de Cook-Weisberg, valores de $p \geq 0,05$ indicaram presença de homocedasticidade).

Para testar a possível moderação do IMC e do comportamento sedentário na associação entre número de *breaks* por dia e os marcadores cardiometabólicos, foram criados os seguintes termos de interação: a) número de *breaks*/dia*comportamento sedentário (<8 horas e ≥ 8 horas); b) número de *breaks*/dia*IMC (“sem excesso de peso” e “com excesso de peso corporal”). Esses termos foram incluídos nos modelos ajustados e considerados como interação presente quando o valor de p foi $<0,05$. Neste caso, os modelos serão tratados separadamente de acordo com a classificação do comportamento sedentário (<8 horas e ≥ 8 horas) e do IMC (“sem excesso de peso” [baixo peso + peso normal] e “com excesso de peso corporal” [sobrepeso + obesidade]).

Para comparar os valores médios de cada marcador cardiometabólico entre a exposição combinada a comportamento sedentário (<8 horas e ≥ 8 horas) e número diário de *breaks* (<100 *breaks*/dia e ≥ 100 *breaks*/dia), foi utilizado o teste de Wald. Nesta análise, foram consideradas as médias de cada marcador cardiometabólico ajustadas pelas mesmas covariáveis dos modelos de regressão. As análises estatísticas foram realizadas no *Stata* 14.0 e o nível de significância adotado foi de $p < 0,05$.

Resultados

Foram analisados dados de 537 adolescentes de 10 a 14 anos de idade (perdas, recusas e exclusões totalizaram 509 casos [48,6% dos convidados] – Figura 1). O cálculo realizado a *posteriori* indicou que, com um tamanho de efeito (*effect size*) igual ou superior a 0,05, alfa (α) de 5% e até 12 preditores no modelo, a amostra do presente estudo teve poder igual a 86%.

Observou-se que não houve diferenças significativas ($p \geq 0,05$) para as variáveis sexo, faixa etária, classe econômica, escolaridade da mãe e estado nutricional entre adolescentes que fizeram parte da amostra e da subamostra (dados não apresentados em tabela). Na comparação entre as características dos adolescentes incluídos e excluídos das análises, observou-se maior proporção de adolescentes entre 12 a 14 anos de idade, mães de menor escolaridade, com menores valores de *breaks* por dia, tempo em comportamento sedentário, menor consumo de gordura saturada, maior de

lipídios e de sódio nos adolescentes excluídos das análises. Para as demais variáveis, não foram identificadas diferenças significativas ($p \geq 0,05$) - Tabela 1.

A maioria dos adolescentes era do sexo feminino, de 10 a 11 anos de idade, com cor da pele não branca, pertencia à classe econômica C/D/E, filhos de mães com pelo menos o ensino fundamental completo e pouco mais de um terço tinha excesso de peso corporal. O tempo de atividade física, comportamento sedentário e número de *breaks* despendidos pelos adolescentes foi de respectivamente, 29,1; 451,0 e 100,3 (Tabela 1).

No modelo bruto, houve associação significativa entre número médio de *breaks* por dia e LDL-c ($p = 0,030$), pressão arterial sistólica ($p = 0,006$) e IMC ($p < 0,001$). Na análise ajustada, apenas associação entre o número médio de *breaks* por dia e o IMC ($p < 0,001$) permaneceu estatisticamente significativa. O comportamento sedentário e o IMC não moderaram a associação entre número de *breaks* por dia e marcadores cardiometabólicos (Tabela 2). Os modelos finais alcançaram boa qualidade de ajuste: ausência de multicolinearidade (VIF entre 1,03 e 3,39), presença de homocedasticidade (teste de Cook-Weisberg com valores de p variando de 0,054 a 0,335) e distribuição normal nos resíduos da regressão.

Os resultados do teste de Wald indicaram não existir diferenças significativas nos valores médios dos marcadores cardiometabólicos entre os adolescentes expostos a ≥ 8 horas de comportamento sedentário e <100 *breaks*/dia, ≥ 8 horas de comportamento sedentário e ≥ 100 *breaks*/dia, <8 horas de comportamento sedentário e <100 *breaks*/dia e <8 horas de comportamento sedentário e ≥ 100 *breaks*/dia (Figuras 2 e 3).

Discussão

Os resultados deste estudo indicaram que os adolescentes com maior número de *breaks* por dia no tempo em comportamento sedentário apresentaram valores mais baixos de IMC. Contudo, as associações com os demais marcadores cardiometabólicos não foram significativas e nem moderadas pelo estado nutricional e tempo excessivo em comportamento sedentário.

Estudos com adultos demonstraram que maior ocorrência de *breaks* estava associada à redução dos efeitos deletérios à saúde cardiometabólica decorrentes do tempo despendido em comportamento sedentário.⁴¹ No entanto, em adolescentes, essa relação vem sendo observada apenas com indicadores de gordura corporal.^{2,6} A ausência de associação dos *breaks* com os marcadores cardiometabólicos pode estar relacionada ao fato de os adolescentes acumularem a maior parte do seu tempo diário em comportamento sedentário em blocos de até 5 minutos.^{1,14,16} A exposição a blocos de tempo curtos em comportamento sedentário pode minimizar a redução da atividade da enzima LPL (lipoproteína lipase) e contribuir para o aumento do gasto energético. Esses dois fatores estão relacionados com diminuição nos níveis sanguíneos de glicose e triglicerídeos e aumento de HDL-c.⁴²

O tempo excessivo de comportamento sedentário não moderou a associação entre o número de *breaks* e

Tabela 1 – Comparação das características sociodemográficas, estado nutricional, consumo alimentar, horas de sono, marcadores cardiometabólicos, prática de atividade física, comportamento sedentário e número de *breaks* dos adolescentes incluídos e excluídos da análises (João Pessoa, Paraíba, 2014)

Variáveis	Incluídos nas análises (n = 537)		Excluídos das análises (n = 472)		p*	
	n	%	n	%		
	Sexo					
Masculino	256	47,7	209	44,3		
Feminino	281	52,3	263	55,7		
Faixa etária					<0,001	
10-11 anos	344	64,1	230	51,3		
12-14 anos	193	35,9	242	48,7		
Classe econômica					0,614	
A/B	170	36,3	144	34,7		
C/D/E	298	63,7	271	65,3		
Cor da pele[§]					0,352	
Branca	16	20,8	87	18,6		
Não branca	61	79,2	382	81,4		
Escolaridade da mãe^{//}					0,010	
Fundamental incompleto	148	33,5	166	41,9		
Fundamental completo	130	29,4	119	30,1		
Médio completo ou mais	164	37,1	111	28,0		
Índice de massa corporal (IMC)					0,085	
Baixo peso	14	2,6	14	3,0		
Peso normal	326	61,4	321	68,6		
Sobrepeso	115	21,7	83	17,7		
Obesidade	76	14,3	50	10,7		
Exposição a comportamento sedentário					0,386	
<8 horas/dia	343	63,9	192	66,9		
≥8 horas/dia	194	36,1	95	33,1		
	n	Média	DP	Média	DP	p[†]
Variáveis comportamentais						
Horas de sono (horas/dia) [§]	536	9,7	1,6	9,6	1,6	0,871
Número de <i>breaks</i> (número/dia) [¶]	537	100,3	91,5-108,3	92,0	82,5-104,0	<0,001 [‡]
Atividade física (minutos/dia) [¶]	537	29,1	17,9-45,1	30,5	16,5- 47,0	0,710 [‡]
Comportamento sedentário (minutos/dia) [¶]	537	451,0	392,7-513,1	432,8	377,0-500,7	0,022 [‡]
Uso do acelerômetro (minutos/dia)	537	855,3	94,9	816,0	109,7	<0,001
Consumo alimentar						
Lipídio (g)	528	71,4	45,4	77,7	51,5	0,044
Gordura saturada (g) [¶]	528	15,0	8,0-23,0	17,0	10,0-26,0	0,001 [‡]
Sódio (mg) [¶]	528	2.055,5	1.420,5-2.852,0	2.161,0	1.534,0-3.053,0	0,028 [‡]
Fibras (g)	528	23,1	14,2	24,3	14,4	0,198
Colesterol (mg)	528	176,8	190,4	188,5	240,2	0,397
Marcadores cardiometabólicos						
IMC (kg/m ²)	531	19,5	4,0	19,5	3,6	0,410
PAS (mmHg)	537	105,8	9,5	105,2	8,6	0,321
PAD (mmHg)	537	62,4	7,0	61,9	6,9	0,318
Glicose (mg/dL)	537	91,1	10,2	91,4	23,1	0,819
Colesterol (mg/dL) [§]	536	159,4	31,7	158,1	32,1	0,580
Triglicerídeo (mg/dL) [¶]	534	75,0	56-102	73,0	54-98	0,516 [‡]
HDL (mg/dL) [§]	536	43,9	9,5	43,4	9,3	0,463
LDL (mg/dL) [§]	536	98,3	28,2	98,2	28,5	0,945

DP: desvio padrão; *: teste qui-quadrado; †: T de Student para amostras independentes; ‡: teste U de Mann-Whitney; §: variáveis com menor número de perdas (n = 1); //: variável com maior número de perdas (n = 101); ¶: dados apresentados como mediana e intervalo interquartil.

Tabela 2 – Regressão linear bruta e ajustada para associação entre o número médio de breaks por dia e marcadores cardiometabólicos em adolescentes de João Pessoa, Paraíba (2014)

Variáveis	Bruta				Ajustada†				Termo de interação comportamento sedentário‡				Termo de interação IMC§			
	β	(IC95%)	p	β	(IC95%)	p	β	(IC95%)	p	β	(IC95%)	p	β	(IC95%)	p	
Glicose (mg/dL)	0,011	-0,052; 0,073	0,737	-0,039	-0,138; 0,061	0,446	-0,021	-0,050; 0,009	0,176	-0,003	-0,037; 0,031	0,865	-0,003	-0,037; 0,031	0,865	
Colesterol (mg/dL)	-0,181	-0,375; 0,013	0,067	-0,042	-0,336; 0,251	0,778	0,037	-0,051; 0,126	0,404	-0,046	-0,146; 0,055	0,371	-0,046	-0,146; 0,055	0,371	
Triglicérides (mg/dL)	-0,001	-0,004; 0,002	0,539	0,000	-0,004; 0,005	0,861	0,001	-0,001; 0,002	0,285	0,001	-0,001; 0,002	0,248	0,001	-0,001; 0,002	0,248	
HDL-c (mg/dL)	0,040	-0,018; 0,099	0,174	-0,016	-0,104; 0,073	0,729	-0,013	-0,041; 0,014	0,341	0,005	-0,027; 0,036	0,761	0,005	-0,027; 0,036	0,761	
LDL-c (mg/dL)	-0,190	-0,362; -0,018	0,030	0,019	-0,238; 0,277	0,882	0,021	-0,058; 0,101	0,598	-0,057	-0,149; 0,034	0,221	-0,057	-0,149; 0,034	0,221	
PAS (mmHg)	-0,081	-0,139; -0,023	0,006	-0,011	-0,090; 0,068	0,778	0,017	-0,008; 0,041	0,176	-0,005	-0,033; 0,023	0,710	-0,005	-0,033; 0,023	0,710	
PAD (mmHg)	-0,029	-0,072; 0,014	0,184	-0,026	-0,088; 0,037	0,421	0,008	-0,011; 0,027	0,387	-0,004	-0,025; 0,018	0,739	-0,004	-0,025; 0,018	0,739	
IMC (kg/m²)	-0,051	-0,075; -0,026	0,000	-0,069	-0,102; -0,035	0,000	-0,004	-0,014; 0,006	0,440	--	--	--	--	--	--	

β: coeficiente beta; IC95%: intervalo de confiança de 95%; HDL-c: lipoproteína de alta densidade; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; IMC: índice de massa corporal; †: modelo ajustado por sexo, idade, cor da pele, classe econômica, escolaridade da mãe, horas de sono (horas/dia), consumo de fibra (g), lipídios (g), gordura saturada (g), colesterol (mg), sódio (mg), tempo de uso de acelerômetro (min/dia), tempo total de atividade física moderada a vigorosa (min/dia), tempo total de comportamento sedentário (min/dia) e IMC (kg/m²), exceto quando esta variável foi tratada como um marcador cardiometabólico no modelo for tratado como variável dependente; ‡ = modelo ajustado + termo de interação entre comportamento sedentário (<8 horas/dia vs. ≥8 horas/dia) e número de breaks/dia; § = modelo ajustado + termo de interação entre IMC (kg/m²) e número de breaks/dia.

marcadores cardiometabólicos. Uma análise suplementar demonstrou que mais de 80% do tempo sedentário dos adolescentes do presente estudo foi acumulado em intervalos de tempo inferiores a 10 minutos, mesmo nos que tinham tempo excessivo em comportamento sedentário (dados não apresentados em tabela). Diante disso, é possível que os benefícios da inclusão de breaks sobre os marcadores cardiometabólicos sejam observados nos adolescentes expostos a longos períodos ininterruptos de comportamento sedentário.

Alguns estudos experimentais identificaram que a inclusão de breaks de intensidade moderada a vigorosa, com 3 minutos de duração e a cada meia hora, durante 3 horas de exposição a comportamentos sedentários, reduziu os níveis de insulina, peptídeo C^{27,43} e de glicose.⁴³ No entanto, esse resultado não foi confirmado por Sanders et al.,¹ ao analisar os efeitos da inclusão de breaks de intensidade leve, com duração de 2 minutos e a cada 20 minutos, durante 8 horas de exposição a comportamentos sedentários. A inconsistência nos resultados desses estudos mostra que mais investigações são necessárias para suportar a hipótese de que os benefícios da inclusão de breaks ocorreriam em adolescentes expostos a tempos prolongados e ininterruptos de comportamento sedentário.

Uma possível menor resposta da LPL ao efeito hipotensor do comportamento sedentário e uma maior capacidade dos adolescentes para manter os marcadores cardiometabólicos em valores próximos aos considerados normais (homeostase), comparado aos adultos, são outras fontes de explicação para a ausência de associação entre breaks e marcadores cardiometabólicos nesse grupo populacional.

No presente estudo, verificou-se que adolescentes que tinham maior número de breaks apresentaram menores valores para o IMC, reforçando achados de outros estudos.^{2,6} Em termos de relevância clínica, o efeito dos breaks sobre o IMC foi de baixa magnitude (para cada break realizado, estima-se uma diminuição de 0,069 de kg/m² no IMC – effect size = 0,076). Apesar disso, a inclusão de breaks pode ser uma prática facilmente implementada no contexto de vida do adolescente, podendo ser uma dentre as várias ações a serem utilizadas em intervenções que visem à redução e/ou ao controle do IMC.

A inclusão de breaks no tempo sentado tende a promover aumento no gasto energético devido a maior prática de atividade física. Júdice et al.,¹⁵ em estudo com adultos, observaram que a inclusão de um break resultava em aumento médio de 1,49 kcal/min no gasto energético. Nos adolescentes, os breaks podem gerar um gasto energético similar ao de adultos. Desse modo, a realização de 100 breaks ao longo do dia equivaleria a uma caminhada de cerca de 30 minutos de intensidade moderada.⁴⁴ Maior tempo em comportamento sedentário está relacionado a um menor número de breaks e tempo de atividade física no lazer,⁴⁵ e maior consumo de guloseimas, refrigerantes e alimentos industrializados/ultraprocessados.⁴⁶ Desse modo, adolescentes que realizam mais breaks durante o dia teriam maior tempo de atividade física no lazer e menor consumo de alimentos ultraprocessados. Por ser um estudo transversal, não se pode descartar a possibilidade de que adolescentes com maior IMC teriam menor movimentação espontânea ao

Artigo Original

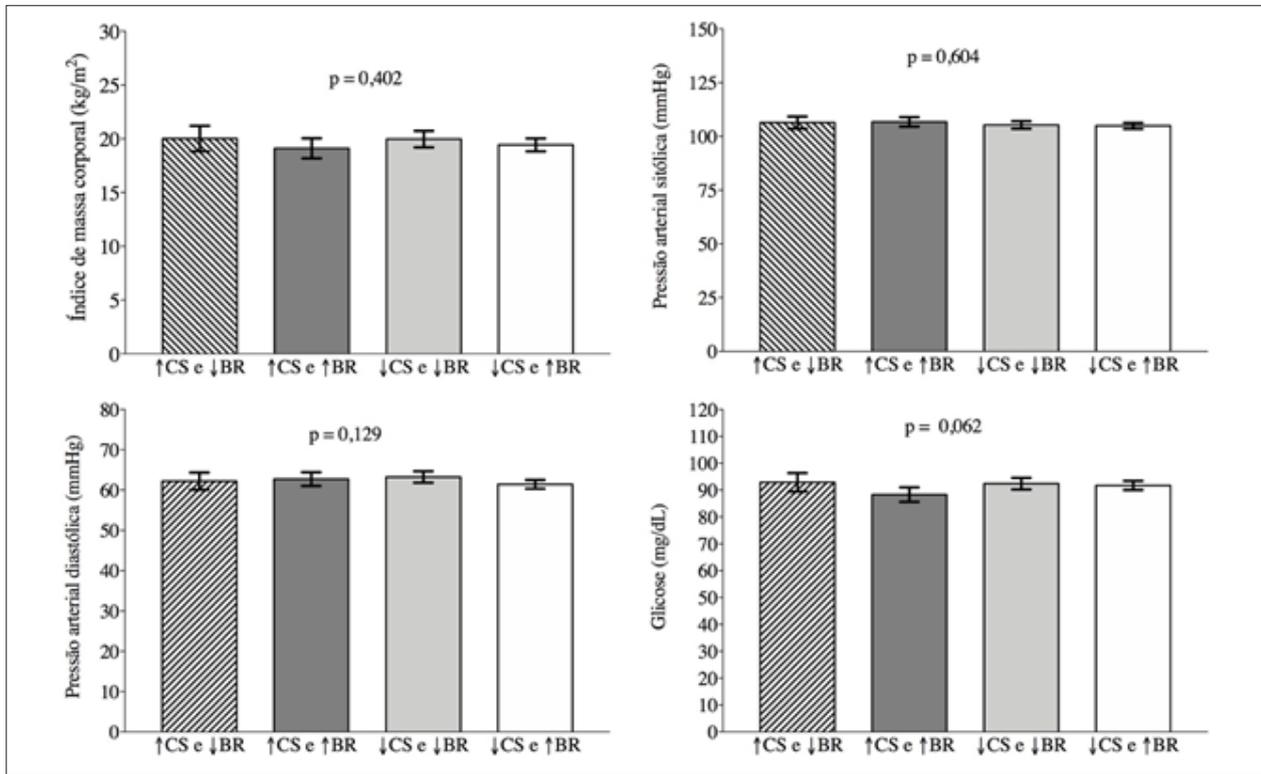


Figura 2 – Comparação dos valores médios de IMC, pressão arterial sistólica e diastólica e glicose entre exposição combinada a comportamento sedentário e breaks em adolescentes (João Pessoa, Paraíba, 2014). ↑CS = ≥8 horas/dia; ↓CS = <8 horas/dia; ↑BR = ≥100 breaks/dia; ↓BR = <100 breaks/dia. CS: comportamento sedentário; BR: breaks.

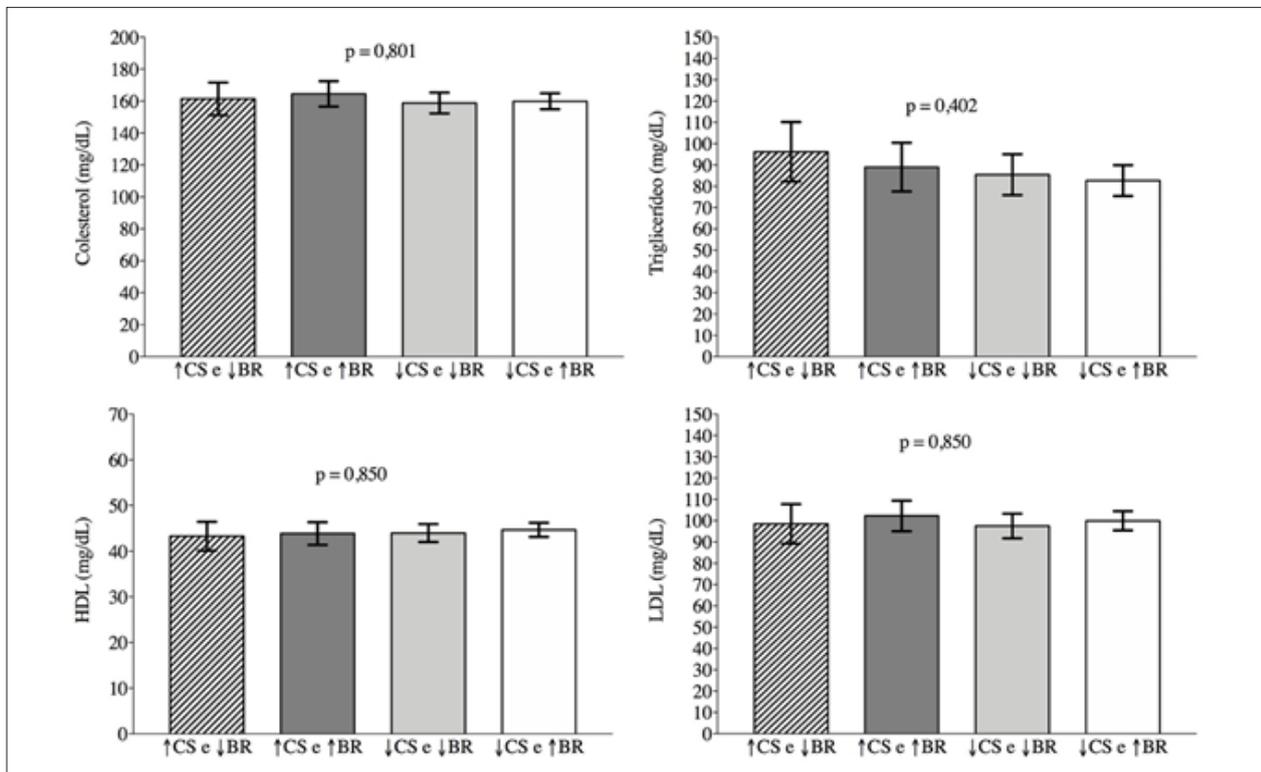


Figura 3 – Comparação dos valores médios de colesterol, triglicérides, HDL e LDL entre a exposição combinada a comportamento sedentário e breaks em adolescentes (João Pessoa, Paraíba, 2014). ↑CS = ≥8 horas/dia; ↓CS = <8 horas/dia; ↑BR = ≥100 breaks/dia; ↓BR = <100 breaks/dia; CS: comportamento sedentário; BR: breaks.

longo dia, resultando em um menor número de *breaks* no comportamento sedentário.

Os pontos fortes deste estudo incluem: análise de dados em uma amostra representativa da população de escolares do sexto ano da rede pública de ensino de uma cidade do Nordeste do Brasil e poder suficiente para testar as hipóteses propostas; análise de diferentes marcadores cardiometabólicos; consideração, nas análises, de fatores de confusão importantes para a relação entre comportamento sedentário e marcadores cardiometabólicos (prática de atividade física, horas de sono, consumo alimentar).

As principais limitações deste estudo foram: ausência de mensuração da maturação sexual dos adolescentes, por ser uma variável que pode influenciar os marcadores cardiometabólicos^{47,48} e alguns tipos de comportamento sedentário;⁴⁹ reintegração dos dados do acelerômetro de *epochs* de 15 para 60 segundos, o que pode ter subestimado o tempo em comportamento sedentário⁵⁰ e as magnitudes das associações; utilização do acelerômetro para mensurar o número de *breaks* em comportamento sedentário, uma vez que esse instrumento tem como base a medida da aceleração corporal e não tem capacidade de diferenciar de forma acurada a postura corporal (sentado, reclinado, em pé).⁵¹

Conclusão

Adolescentes com mais *breaks* por dia no tempo em comportamento sedentário tinham valores médios mais baixos para o IMC, mas não apresentaram diferenças nos valores dos demais marcadores cardiometabólicos bioquímicos (glicose, triglicerídeos, HDL-c, LDL-c, colesterol total e pressão arterial), independentemente do seu estado nutricional e do tempo excessivo de exposição ao comportamento sedentário.

Agradecimentos

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Fundação de Apoio à Pesquisa do

Estado da Paraíba (FAPESQPB) pelo financiamento concedido para a realização da pesquisa.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Lima NMM, Farias Júnior JC; Obtenção de dados: Lima NMM, Prazeres Filho A, Barbosa AO, Farias Júnior JC; Análise e interpretação dos dados e Análise estatística: Prazeres Filho A, Barbosa AO, Farias Júnior JC; Obtenção de financiamento: Farias Júnior JC; Redação do manuscrito: Lima NMM, Prazeres Filho A, Barbosa AO, Mendonça G, Farias Júnior JC; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Mendonça G, Farias Júnior JC.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq e Fundação de Apoio a Pesquisa - FAPESQ do Estado da Paraíba

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de mestrado de Natália Maria Mesquita de Lima Quirino pela Universidade Federal da Paraíba (UFPB).

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde - UFPB sob o número de protocolo 240/13 - CAAE: 15268213.0.0000.5188. 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. Saunders TJ, Chaput J-P, Goldfield GS, Colley RC, Kenny GP, Doucet E, et al. Prolonged sitting and markers of cardiometabolic disease risk in children and youth: a randomized crossover study. *Metabolism*. 2013; 62(10):1423-8.
2. Carson V, Hunter S, Kuzik N, Gray CE, Poitras VJ, Chaput J-P, et al. Systematic review of sedentary behaviour and health indicators in school-aged children and youth: an update. *Appl Physiol Nutr Me*. 2016; 41(6):S240-S65.
3. Vasankari V, Husu P, Vähä-Ypyä H, Suni J, Tokola K, Halonen J, et al. Association of objectively measured sedentary behaviour and physical activity with cardiovascular disease risk. *Eur J Prev Cardiol*. 2017; 24(12):1311-8.
4. Wu XY, Han LH, Zhang JH, Luo S, Hu JW, Sun K. The influence of physical activity, sedentary behavior on health-related quality of life among the general population of children and adolescents: A systematic review. *PLoS one*. 2017; 12(11):e0187668-e.
5. Verswijveren SJ, Lamb KE, Bell LA, Timperio A, Salmon J, Ridgers ND. Associations between activity patterns and cardio-metabolic risk factors in children and adolescents: A systematic review. *PLoS one*. 2018; 13(8):e0201947.
6. Fröberg A, Raustorp A. Objectively measured sedentary behaviour and cardio-metabolic risk in youth: a review of evidence. *Eur J Pediatr*. 2014; 173(7):845-60.
7. Cliff DP, Hesketh KD, Vella SA, Hinkley T, Tsiros MD, Ridgers ND, et al. Objectively measured sedentary behaviour and health and development in children and adolescents: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2016; 17(4):330-44.
8. Hamilton MT, Hamilton DG, Zderic TW. Exercise physiology versus inactivity physiology: an essential concept for understanding lipoprotein lipase regulation. *Exerc Sport Sci Rev*. 2004; 32(4):161-6.
9. Hamilton MT, Hamilton DG, Zderic TW. Role of low energy expenditure and sitting in obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. *Diabetes*. 2007; 56(11):2655-67.
10. Healy GN, Wijndaele K, Dunstan DW, Shaw JE, Salmon J, Zimmet PZ, et al. Objectively measured sedentary time, physical activity, and metabolic risk: The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study (AusDiab). *Diabetes Care*. 2008; 31(2):369-71.
11. Miles-Chan JL, Dulloo AG. Posture allocation revisited: breaking the sedentary threshold of energy expenditure for obesity management. *Front Physiol*. 2017; 8:420.

12. Biddle SJH, Pearson N, Salmon J. Sedentary Behaviors and adiposity in young people: causality and conceptual model. *Exerc Sport Sci Rev*. 2018; 46(1):18-25.
13. Fletcher EA, Carson V, McNaughton SA, Dunstan DW, Healy GN, Salmon J. Does diet mediate associations of volume and bouts of sedentary time with cardiometabolic health indicators in adolescents? *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2017; 25(3):591-9.
14. Ramos DE, Bueno MRO, Vignadelli LZ, Werneck AO, Ronque ERV, Coelho-E-Silva MJ, et al. Pattern of sedentary behavior in Brazilian adolescents. *Rev Bras Ativ Fis Saude*. 2018; 23:1-6.
15. Júdice PB, Silva AM, Berria J, Petroski EL, Ekelund U, Sardinha LB. Sedentary patterns, physical activity and health-related physical fitness in youth: a cross-sectional study. *Int J Behav Nutr Phys*. 2017; 14(1):25.
16. Mendonça G, Prazeres Filho A, Barbosa AO, Farias Júnior JC. Padrões de comportamento sedentário em adolescentes de um município da região Nordeste do Brasil. *Rev Bras Ativ Fis Saude*. 2018; 23:1-9.
17. Tremblay MS, LeBlanc AG, Kho ME, Saunders TJ, Larouche R, Colley RC, et al. Systematic review of sedentary behaviour and health indicators in school-aged children and youth. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2011; 8:98.
18. Healy GN, Dunstan DW, Salmon J, Cerin E, Shaw JE, Zimmet PZ, et al. Breaks in sedentary time. *D C*. 2008; 31(4):661.
19. Hamilton MT, Healy GN, Dunstan DW, Zderic TW, Owen N. Too little exercise and too much sitting: Inactivity physiology and the need for new recommendations on sedentary behavior. *Curr Cardiovasc Risk Rep*. 2008; 2(4):292.
20. Wilson AN, Olds T, Lushington K, Petkov J, Dollman J. The impact of 10-minute activity breaks outside the classroom on male students' on-task behaviour and sustained attention: a randomised crossover design. *Acta Paediatr*. 2016; 105(4):e181-8.
21. Chastin SF, Egerton T, Leask C, Stamatakis E. Meta-analysis of the relationship between breaks in sedentary behavior and cardiometabolic health. *Obesity*. 2015; 23(9):1800-10.
22. Poitras VJ, Gray CE, Borghese MM, Carson V, Chaput J-P, Janssen I, et al. Systematic review of the relationships between objectively measured physical activity and health indicators in school-aged children and youth. *Appl Physiol Nutr Me*. 2016; 41(6 (Suppl. 3)):S197-S239.
23. Carson V, Wong SL, Winkler E, Healy GN, Colley RC, Tremblay MS. Patterns of sedentary time and cardiometabolic risk among Canadian adults. *Prev Med*. 2014; 65:23-7.
24. Biddle SJH, Garcia Bengoechea E, Pedisic Z, Bennie J, Vergeer I, Wiesner C. Screen Time, Other Sedentary Behaviours, and Obesity Risk in Adults: A Review of Reviews. *Curr Obes Rep*. 2017; 6(2):134-47.
25. Carson V, Stone M, Faulkner G. Patterns of sedentary behavior and weight status among children. *Pediatr Exerc Sci*. 2014; 26(1):95-102.
26. Saunders TJ, Tremblay MS, Mathieu M-È, Henderson M, O'Loughlin J, Tremblay A, et al. Associations of sedentary behavior, sedentary bouts and breaks in sedentary time with cardiometabolic risk in children with a family history of obesity. *PLoS ONE*. 2013; 8(11):e79143.
27. Broadney MM, Belcher BR, Berrigan DA, Brychta RJ, Tigner IL, Shareef F, et al. Effects of interrupting sedentary behavior with short bouts of moderate physical activity on glucose tolerance in children with overweight and obesity: A randomized crossover trial. *Diabetes Care*. 2018; 41(10):2220-8.
28. Colley RC, Garriguet D, Janssen I, Wong SL, Saunders TJ, Carson V, et al. The association between accelerometer-measured patterns of sedentary time and health risk in children and youth: results from the Canadian Health Measures Survey. *BMC Public Health*. 2013; 13(1):200.
29. Kelly AS, Barlow SE, Rao G, Inge TH, Hayman LL, Steinberger J, et al. Severe obesity in children and adolescents: identification, associated health risks, and treatment approaches: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013; 128(15):1689-712.
30. Umer A, Kelley GA, Cottrell LE, Giacobbi P, Jr., Innes KE, Lilly CL. Childhood obesity and adult cardiovascular disease risk factors: a systematic review with meta-analysis. *BMC Public Health*. 2017; 17(1):683.
31. Brasil. Ministério do Planejamento Orçamento e Gestão. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD) 2011. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). 2012.
32. Pinheiro ABV, Lacerda EMA, Benzecry EH, Gomes MCS, Costa VM. Tabela para avaliação de consumo alimentar em medidas caseiras. 5ª ed. São Paulo: Atheneu, 2008.
33. Verly-Jr E, Castro MA, Fisberg RM, Marchioni DML. Precision of usual food intake estimates according to the percentage of individuals with a second dietary measurement. *J Acad Nutr Diet*. 2012; 112(7):1015-20.
34. Trumbo P, Yates AA, Schlicker S, Poos M. Dietary reference intakes: vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. *J Am Diet Asso*. 2001; 101(3):294-301.
35. World Health Organization Multicentre Growth Reference Study Group. WHO child growth standards. Methods and development: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age. Disponível em: http://www.who.int/childgrowth/standards/technical_report/en/index.html. Acessado em 21/09/2015.
36. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972; 18(6):499-502.
37. Christofaro DGD, Fernandes RA, Gerage AM, Alves MJ, Polito MD, Oliveira AR. Validation of the Omron HEM 742 blood pressure monitoring device in adolescents. *Arq Bras Cardiol*. 2009; 92(1):10-5.
38. 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.
39. Altenburg TM, Chinapaw MJ. Bouts and breaks in children's sedentary time: currently used operational definitions and recommendations for future research. *Prev Med*. 2015; 77:1-3.
40. Owen N, Sparling PB, Healy GN, Dunstan DW, Matthews CE. Sedentary behavior: emerging evidence for a new health risk. *Mayo Clin Proc*. 2010; 85(12):1138-41.
41. Brocklebank LA, Falconer CL, Page AS, Perry R, Cooper AR. Accelerometer-measured sedentary time and cardiometabolic biomarkers: a systematic review. *Prev Med*. 2015; 76:92-102.
42. Ryan DJ, Stebbings G, Onambele G. The emergence of sedentary behaviour physiology and its effects on the cardiometabolic profile in young and older adults. *Age*. 2015; 37(5):89.
43. Belcher BR, Berrigan D, Papachristopoulou A, Brady SM, Bernstein SB, Brychta RJ, et al. Effects of interrupting children's sedentary behaviors with activity on metabolic function: a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100(10):3735-43.
44. Butte NF, Watson KB, Ridley K, Zakeri IF, McMurray RG, Pfeiffer KA, et al. A youth compendium of physical activities: activity codes and metabolic intensities. *Med Sci Sports Exerc*. 2018; 50(2):246-56.
45. Pearson N, Braithwaite R, Biddle SJ, van Sluijs EM, Atkin AJ. Associations between sedentary behaviour and physical activity in children and adolescents: a meta-analysis. *Obes Rev*. 2014; 15(8):666-75.
46. Costa CS, Flores TR, Wendt A, Neves RG, Assunção MCF, Santos IS. Comportamento sedentário e consumo de alimentos ultraprocessados entre adolescentes brasileiros: Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar (PeNSE), 2015. *Cad Saude Publica*. 2018; 34:e00021017.
47. Katon JC, Flores YN, Salmeron J. Sexual maturation and metabolic profile among adolescents and children of the Health Worker Cohort Study in Mexico. *Salud Publica Mex*. 2009; 51(3):219-26.

48. Mascarenhas LP, Leite N, Titski AC, Brito LM, Boguszewski MC. Variability of lipid and lipoprotein concentrations during puberty in Brazilian boys. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015; 28(1-2):125-31.
49. Piola TS, Bacil EDA, Silva MP, Campos JG, Neto NAM, Campos W. Comportamento sedentário em adolescentes: análise hierárquica de fatores associados. *Revista Contexto Saúde.* 2019; 19(37):128-36.
50. Banda JA, Haydel KF, Davila T, Desai M, Bryson S, Haskell WL, et al. Effects of varying epoch lengths, wear time algorithms, and activity cut-points on estimates of child sedentary behavior and physical activity from accelerometer data. *PLoS One.* 2016; 11(3):e0150534.
51. Stålesen J, Vik FN, Hansen BH, Berntsen S. Comparison of three activity monitors for estimating sedentary time among children. *BMC Sports Sci Med Rehabilitation.* 2016; 8(1):2.



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

A Saúde Cardiometabólica dos Adolescentes é Afetada por Períodos Prolongados de Inatividade?

Is Adolescents' Cardiometabolic Health Affected by Prolonged Periods of Inactivity?

Andrea Wendt¹

Universidade Federal de Pelotas (UFPEL),¹ Pelotas, RS – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: *Breaks no Tempo em Comportamento Sedentário e Marcadores Cardiometabólicos em Adolescentes*

A literatura atual sobre atividade física (AF) e comportamento sedentário (CS) destaca o efeito negativo de quantidades consideráveis de tempo gasto em atividades, tais como sentar, assistir TV, usar o computador e algumas atividades de trabalho e estudo, sobre a saúde cardiovascular.¹ O CS pode ser definido como qualquer comportamento de vigília caracterizado por gasto energético $\leq 1,5$ equivalentes metabólicos em uma postura sentada, reclinada ou deitada.^{2,3} Portanto, o CS não é a ausência ou um baixo nível de AF, ambos podem coexistir.² Nesse sentido, uma revisão recente mostrou uma interação entre o CS e a AF, evidenciando que indivíduos com maior tempo de permanência em CS apresentam maior risco de mortalidade cardiovascular. No entanto, as estimativas têm sido menos consistentes em indivíduos com níveis mais elevados de AF.⁴

A literatura cita uma série de possíveis mecanismos para os efeitos do CS, independente da AF, sobre desfechos metabólicos e cardiovasculares. Um desses mecanismos é a diminuição da atividade enzimática responsável pela produção de HDL e a captura de triglicerídeos na corrente sanguínea, devido à inatividade sustentada na postura sentada, reclinada ou deitada.¹ Nesse sentido, têm sido estudadas estratégias para reduzir o tempo de permanência em CS ou para interromper a inatividade sustentada. Algumas dessas abordagens se concentram em permanecer em pé durante algum tempo ou realizar um curto período de movimento entre os períodos de tempo sentado (breaks). Uma metanálise com adultos encontrou um efeito positivo dos breaks no CS em relação ao controle da adiposidade e glicemia.⁵ Além disso, um estudo experimental mostrou que pausas de 1 a 2 minutos em atividades sedentárias de trabalho a cada meia hora resultaram em declínios pequenos à moderados no colesterol total, triglicerídeos e glicemia de jejum.⁶

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares/fisiopatologia; Doenças Metabólicas; Atividade Física; Sedentarismo; Adolescente; Colesterol; Triglicérides; Índice de Massa Corpórea; Epidemiologia.

Correspondência: Andrea Wendt •

Marechal Deodoro, 1160, 3ª andar. CEP 96020-220, Centro, Pelotas, RS – Brasil
E-mail: andreatwendt@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210479>

Enquanto a literatura sobre pausas foi desenvolvida focando principalmente na população adulta, investigando pausas nas atividades laborais sedentárias, estudos com crianças e adolescentes são escassos, especialmente em países de baixa e média renda. Além disso, a avaliação dos efeitos das pausas na saúde de adolescentes deve ser reforçada, visto que os riscos cardiometabólicos já estão presentes nessa idade,⁷⁻¹⁰ que também é marcada por atividades escolares sedentárias sustentadas. Diante desse cenário, Quirino et al.,¹¹ em estudo publicado neste volume, verificaram a associação entre breaks no CS e o risco cardiometabólico em uma amostra de adolescentes. Este estudo transversal incluiu dados de 573 adolescentes de João Pessoa, PB, Brasil, e mediu objetivamente os breaks no CS utilizando acelerômetros. Os desfechos avaliados foram pressão arterial sistólica e diastólica, glicemia de jejum, colesterol total, triglicerídeos, HDL, LDL e índice de massa corporal (IMC).¹¹ Os autores verificaram que um número maior de breaks no CS diminuiu o IMC em -0.102 kg/m. Não foram encontrados efeitos estatisticamente significativos para os demais desfechos. No entanto, a direção das associações foi no sentido de maior número de breaks resultando em reduções nos desfechos negativos. A literatura com amostras de adultos encontrou associações com muitos desfechos, diferentemente dos resultados encontrados por Quirino et al. Os autores trazem, como uma explicação para esse achado, as diferenças nos padrões de movimento de crianças e adolescentes. Crianças e adolescentes, em geral, têm um padrão de movimento com mais picos de AF de alta intensidade e janelas curtas de inatividade (tempo sedentário mantido por menos tempo).^{12,13}

Este estudo levanta algumas questões para pesquisas futuras nesta área, por exemplo: Qual deve ser a duração dos breaks no CS para obter um efeito positivo na saúde dos adolescentes? Os níveis de AF modulam os breaks no CS para esta população? Qual padrão de breaks poderia melhorar a saúde cardiometabólica (apenas permanecer em pé ou realizar alguns minutos de AF leve)? As respostas para essas perguntas poderão ajudar a planejar estratégias escolares para esse grupo populacional. Por último, mas não menos importante, é importante destacar que a atual pandemia de COVID-19 pode ter aumentado o tempo de permanência em CS na população geral,^{14,15} incluindo crianças e adolescentes. Dessa maneira, intervenções que aumentem o tempo de AF e o número de breaks no CS, que já deveriam ser incentivadas em situações normais, provavelmente tornam-se ainda mais relevantes neste cenário alarmante.

Referências

1. Carter S, Hartman Y, Holder S, Thijssen DH, Hopkins ND. Comportamento sedentário and Cardiovascular Disease Risk: Mediating Mechanisms. *Exercise and Sport Sciences Reviews*. 2017;45(2):80-6.
2. Tremblay MS, Aubert S, Barnes JD, Saunders TJ, Carson V, Latimer-Cheung AE, et al. Sedentary Behavior Research Net Work (SBRN). *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2017;14(1):75.
3. Letter to the editor Sedentary Behaviours. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2012;37(3):540-2.
4. Ekelund U, Brown WJ, Steene-Johannessen J, Fagerland MW, Owen N, Powell KE, et al. Do the associations of comportamento sedentário with cardiovascular disease mortality and cancer mortality differ by atividade física level? A systematic review and harmonised meta-analysis of data from 850 060 participants. *British journal of sports medicine*. 2019;53(14):886-94.
5. Chastin SF, Egerton T, Leask C, Stamatakis E. Meta-analysis of the relationship between breaks in comportamento sedentário and cardiometabolic health. *Obesity* (Silver Spring, Md). 2015;23(9):1800-10.
6. Mailey EL, Rosenkranz SK, Casey K, Swank A. Comparing the effects of two different break strategies on occupational comportamento sedentário in a real world setting: A randomized trial. *Prev Med Rep*. 2016 Aug 9;4:423-8.
7. Chacra APM. The Importance of Identifying Risk Factors in Childhood and Adolescence. *Arq Bras Cardiol*. 2019;112(2):152-3.
8. Tozo TA, Pereira BO, Menezes Junior FJ, Montenegro CM, Moreira CMM, Leite N. Hypertensive measures In schoolchildren risk of central obesity and protective effect of moderate-to-vigorous. *Arq Bras Cardiol*. 2020;115(1):42-9.
9. Jesus GDS, Costa PRF, Oliveira LPM, Queiroz VAO, Cunha CM, Pereira EM, et al. Body adiposity and apolipoproteins in children and adolescents: a meta-analysis of prospective studies. *Arq Bras Cardiol*. 2020;115(2):163-71.
10. Reuter CP, Brand C, Silva PTD, Reuter É M, Renner JDP, Franke SIR, et al. Relationship between dyslipidemia, cultural factors, and cardiorespiratory fitness in schoolchildren. *Arq Bras Cardiol*. 2019;112(6):729-36.
11. Quirino N, Prazeres Filho A, Borbosa A, Mendonça G, Farias Jr J. Breaks in sedentary time and cardiometabolic markers in adolescents. *Arq Bras Cardiol*. 2021; 117(2):352-362. doi: <https://doi.org/10.36660/abc.20200047>
12. Wang WY, Hsieh YL, Hsueh MC, Liu Y, Liao Y. Accelerometer-measured Patterns in Taiwanese adolescents. *Int J Environ Res Publ Health*. 2019;16(22):439-42.
13. van Ekris E, Wijndaele K, Altenburg TM, Atkin AJ, Twisk J, Andersen LB, et al. Tracking of total sedentary time and sedentary patterns in youth: a pooled analysis using the International Children's Accelerometry Database (ICAD). *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2020;17(1):65.
14. Botero JP, Farah BQ, Correia MA, Lofrano-Prado MC, Cucato GG, Shumate G, et al. Impact of the COVID-19 pandemic stay at home order and social isolation on atividade física levels and comportamento sedentário in Brazilian adults. *Einstein* (Sao Paulo, Brazil). 2021;19:eAE6156.
15. Silva D, Werneck AO, Malta DC, Souza Júnior PRB, Azevedo LO, Barros MBA, et al. Changes in the prevalence of inatividade física and comportamento sedentário during COVID-19 pandemic: a survey with 39,693 Brazilian adults. *Cad Saude Publ*. 2021;37(3):e00221920.



O Efeito da Atorvastatina + Aspirina na Função Endotelial Difere com a Idade em Pacientes com HIV: Um Estudo de Caso-Controlle

The Effect of Atorvastatin + Aspirin on the Endothelial Function Differs with Age in Patients with HIV: A Case-Control Study

Gerson Gomes dos Santos Junior,^{1,2} Paulo Sérgio Ramos Araújo,^{1,3} Kaliene Maria Estevão Leite,¹ Emmanuelle Tenório Godoi,⁴ Adriana Ferraz Vasconcelos,⁴ Heloisa Ramos Lacerda^{1,4}

Universidade Federal de Pernambuco - Pós-graduação em Medicina Tropical,¹ Recife, PE - Brasil

Universidade Federal de Alagoas - Instituto de Ciências Farmacêuticas,² Maceió, AL - Brasil

Instituto de Pesquisa Aggeu Magalhães,³ Recife, PE - Brasil

Universidade Federal de Pernambuco - Medicina Clínica,⁴ Recife, PE - Brasil

Resumo

Fundamento: Pacientes com HIV têm maior probabilidade de apresentar doenças cardiovasculares quando comparados à população em geral.

Objetivo: Este foi um estudo de caso-controlle que teve como objetivo avaliar quais fatores estavam associados a uma redução na espessura médio-intimal da carótida (IMT) da carótida e ao aumento na dilatação mediada por fluxo (DMF) da artéria braquial em pacientes com HIV que receberam atorvastatina + aspirina por um período de 6 meses.

Métodos: Foi realizada uma análise secundária de um ensaio clínico, que incluiu pessoas vivendo com HIV e baixo risco cardiovascular. Um total de 38 pacientes alocados para o braço de intervenção e tratados por 6 meses com uma combinação de atorvastatina + aspirina foram incluídos. Todos os participantes foram submetidos a ultrassonografia da carótida e da artéria braquial, tanto no início quanto no final do estudo. Os casos que responderam com aumento >10% da dilatação braquial (DMF) e redução da espessura médio-intimal da carótida (IMT) foram considerados casos, e aqueles que não responderam foram considerados controles. Avaliamos os fatores associados às respostas positivas obtidas através da IMT e DMF.

Resultados: A redução do IMT não se associou significativamente a nenhum dos fatores de risco avaliados: idade ($p = 0,211$), sexo ($p = 0,260$), tabagismo ($p = 0,131$) ou tempo de diagnóstico do HIV ($p = 0,836$). Um aumento na DMF foi significativamente associado com a idade entre aqueles na faixa etária de 40-59 anos, $p = 0,015$ (OR = 4,37; IC 95%: 1,07-17,79).

Conclusões: Os indivíduos mais velhos foram mais propensos a apresentar um aumento na DMF após 6 meses de tratamento com atorvastatina + aspirina.

Palavras-chave: HIV; Artérias Carótidas/ultrassonografia; Intima - Média Carotídea; Artéria Braquial; Atorvastatina; Aspirina; Fatores de Risco; Endotélio Vascular/fisiopatologia.

Abstract

Background: Patients with HIV are more likely to present with cardiovascular disease when compared to the general population.

Objective: This was a case-control study that aimed to assess which factors were associated with a reduction in the carotid intima-media thickness (IMT) and an increase in the brachial artery flow-mediated dilation (FMD) in HIV patients who received atorvastatin + aspirin during a period of 6 months.

Methods: A secondary analysis of a clinical trial was conducted, which included people living with HIV infection and low cardiovascular risk. A total of 38 patients allocated to the intervention arm and treated for 6 months with a combination of atorvastatin + aspirin were included. All participants underwent a carotid and brachial artery ultrasound, both at the beginning and the end of the study. Cases that responded with an increase of >10% of the brachial dilatation (FMD) and reduction of the carotid intima-media thickness (IMT) were considered cases, and those who did not respond were considered controls. We assessed the factors associated with the positive responses obtained through IMT and FMD.

Results: A reduction in the IMT was not significantly associated with any of the evaluated risk factors: age ($p=0.211$), gender ($p=0.260$), smoking ($p=0.131$) or time since HIV diagnosis ($p=0.836$). An increase in the FMD was significantly associated with age amongst those in the 40-59 age group, $p = 0.015$ (OR = 4.37; 95% CI: 1.07-17.79).

Correspondência: Gerson Gomes dos Santos Junior •

Universidade Federal de Pernambuco - Pós-graduação em Medicina Tropical - Av. Prof. Moraes Rego, 1235. CEP 50670-901, Cidade Universitária, Recife, PE – Brasil

E-mail: gergomes@yahoo.com.br

Artigo recebido em 26/01/2020, revisado em 14/08/2020, aceito em 16/08/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190844>

Conclusions: Older individuals were more likely to present with an increased FMD after 6 months of treatment with atorvastatin + aspirin.

Keywords: HIV; Carotid Arteries/ultrasonography; Carotid Intima-Media Thickness; Brachial Artery; Atorvastatin; Aspirin; Risk Factors; Endothelium Vascular/physiopathology; Atorvastatin; Aspirin; Risk Factors; Endothelium Vascular/physiopathology.

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

Introdução

A expectativa e a qualidade de vida das pessoas infectadas pelo HIV aumentaram significativamente nas últimas décadas. Isso se deve ao grande sucesso da terapia antirretroviral.¹ Atualmente, viver com o vírus tornou-se uma condição crônica, que impõe o desafio de manter a supressão viral associada ao manejo de comorbidades relacionadas à idade.² Um aumento substancial de óbitos não relacionados à AIDS, como aqueles relacionados às doenças cardiovasculares, têm sido relatados³ e são mais prevalentes nesses indivíduos, quando comparados à população em geral.^{4,5}

Um marcador precoce da aterosclerose é a disfunção endotelial e prevenir essa disfunção pode ser uma alternativa para evitar futuros eventos cardiovasculares. A aspirina e, mais recentemente, as estatinas têm demonstrado efeitos pleiotrópicos, tais como: efeitos imunomoduladores, antitrombogênicos e anti-inflamatórios. Tais medicamentos podem ser uma alternativa para a prevenção primária e secundária desses eventos em pessoas vivendo com HIV.⁶⁻⁸

Estudos observacionais e de intervenção avaliaram os efeitos das estatinas na melhora da função endotelial e na progressão da espessura da carótida em indivíduos com e sem HIV. Esses estudos utilizaram técnicas de ultrassom não-invasivas, como a dilatação mediada por fluxo (DMF), que mede o fluxo mediado da artéria braquial, e a espessura médio-intimal da carótida (IMT, do inglês *intima-medial thickening*) e relataram resultados conflitantes.⁹⁻¹² Para contribuir com essa discussão, nosso estudo tem como objetivo avaliar os fatores associados à melhora da função endotelial e espessura da carótida medida por DMF e IMT em indivíduos com HIV, com carga viral sob controle, que foram tratados com uma combinação de atorvastatina + aspirina por um período de 6 meses.

Métodos

Esta foi uma análise secundária de um ensaio clínico ainda não publicado,¹³ no qual foram avaliados 80 participantes que apresentavam baixo risco cardiovascular, medido pelo Escore de Risco Framingham (ERF) e carga viral indetectável.

O estudo foi planejado para 6 meses, utilizando regimes de tratamento com 2 inibidores de transcriptase reversa de nucleosídeos e 1 inibidor não nucleosídeo, que foram randomizados em grupos de intervenção e placebo. Trinta e oito participantes foram alocados para o grupo de intervenção e tratados por 6 meses com uma combinação de 20mg de atorvastatina + 100mg de aspirina, e 42 receberam placebo. O estudo avaliou a eficácia da combinação de drogas através de medidas ultrassonográficas do aumento da dilatação da artéria braquial (DMF), espessura carotídea (IMT) reduzido e marcadores inflamatórios (PCR ultrasensível, ICAM-1,

VCAM-1, IL-1, IL -6, TNF- α) e nenhuma diferença foi encontrada entre o grupo de intervenção e o grupo placebo.

No estudo de caso-controle apresentado aqui, foram incluídos 38 indivíduos do grupo intervenção do referido ensaio clínico. O objetivo foi avaliar subgrupos que poderiam se beneficiar do uso de atorvastatina 20mg e aspirina 100mg na redução da aterosclerose subclínica e das doenças cardiovasculares.

Na primeira parte do estudo de caso-controle, um total de 38 indivíduos foram divididos em 24 casos, que foram aqueles que tiveram uma resposta favorável na DMF ($\geq 10\%$ de dilatação da artéria braquial de acordo com o método descrito por Regattieri et al.,¹⁴ e 14 pacientes considerados controles, por não terem apresentado resposta na DMF.

Na segunda parte do estudo de caso-controle, os 38 indivíduos foram divididos em 29 casos, que eram os indivíduos que apresentaram redução no IMT carotídea, e 9 controles que não apresentaram redução no IMT carotídea.

Todos os indivíduos assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Pernambuco, sob número 13097213.2.0000.5208. O ensaio clínico foi registrado na *International Clinical Trials Registry Platform* (RBR-bjm4) e conduzido no Ambulatório de Doenças Infecciosas / Parasitárias do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco / Recife, Brasil.

Medidas vasculares

Foi utilizado um aparelho de ultrassom General Electric®(GE) LOGIQe BT12 DICOM 3.0 AUTO IMT, com transdutor GE 9-L R \acute{S} Linear, trabalhando na frequência de 7-10 MHz. As medidas foram realizadas de acordo com técnicas padronizadas.^{15,16}

DMF: o diâmetro da artéria braquial foi medido em repouso e após estímulo. Para estimular a artéria braquial, um esfigmomanômetro Becton Dickinson® colocado no braço foi inflado a 30 mmHg acima da pressão sistólica por 5 minutos e depois liberado. Um minuto após a liberação do clameamento, o diâmetro da artéria foi medido novamente. A dilatação normal foi considerada $>10\%$ - Figuras 1 e 2.

IMT: A espessura médio-intimal da carótida comum em uma área livre de placas foi considerada uma medida de referência. Foi avaliado nos cortes longitudinal e transversal, do segmento proximal à bifurcação e nas carótidas interna e externa. O IMT foi medido na parede posterior da carótida comum em uma área livre de placas. A placa carotídea foi definida como uma estrutura focal estendendo-se por um mínimo de 0,5 mm até o lúmen do vaso e / ou medindo mais de 50% do valor do IMT adjacente e / ou uma medida de IMT maior que 1,5 mm¹⁷ (Figura 3).

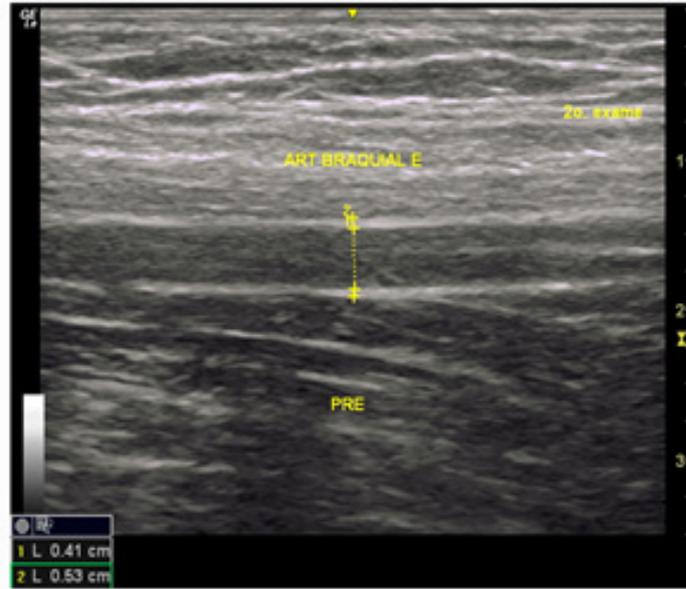


Figura 1 - Medida da artéria braquial esquerda antes do estímulo.

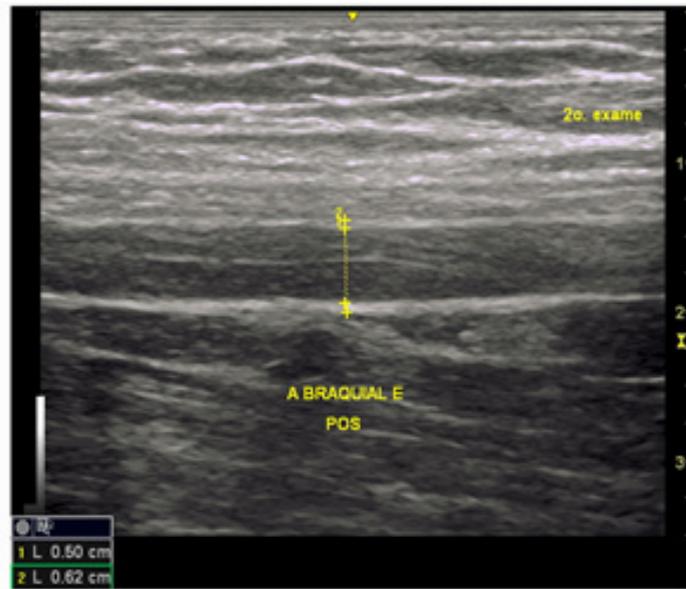


Figura 2 - Medida da artéria braquial esquerda após o estímulo.

Análise estatística

Os dados foram analisados descritivamente pelas estatísticas: média, desvio padrão (média \pm DP) ou mediana e intervalo interquartil (IIQ) para as variáveis numéricas e frequências absolutas e percentuais para as variáveis categóricas e foram analisados inferencialmente através de testes estatísticos. Na comparação entre duas categorias,

foram utilizados os seguintes testes: teste *t* de Student não-pareado com variâncias iguais ou teste de Mann-Whitney para as variáveis numéricas e teste Qui-quadrado de Pearson ou Exato de Fisher para as variáveis categóricas. O teste *t* de Student foi utilizado com variáveis com distribuição normal e o teste de Mann-Whitney com variáveis que apresentavam distribuição não-normal. O teste Exato de Fisher foi utilizado nos casos em que não foi verificada a condição de uso do teste

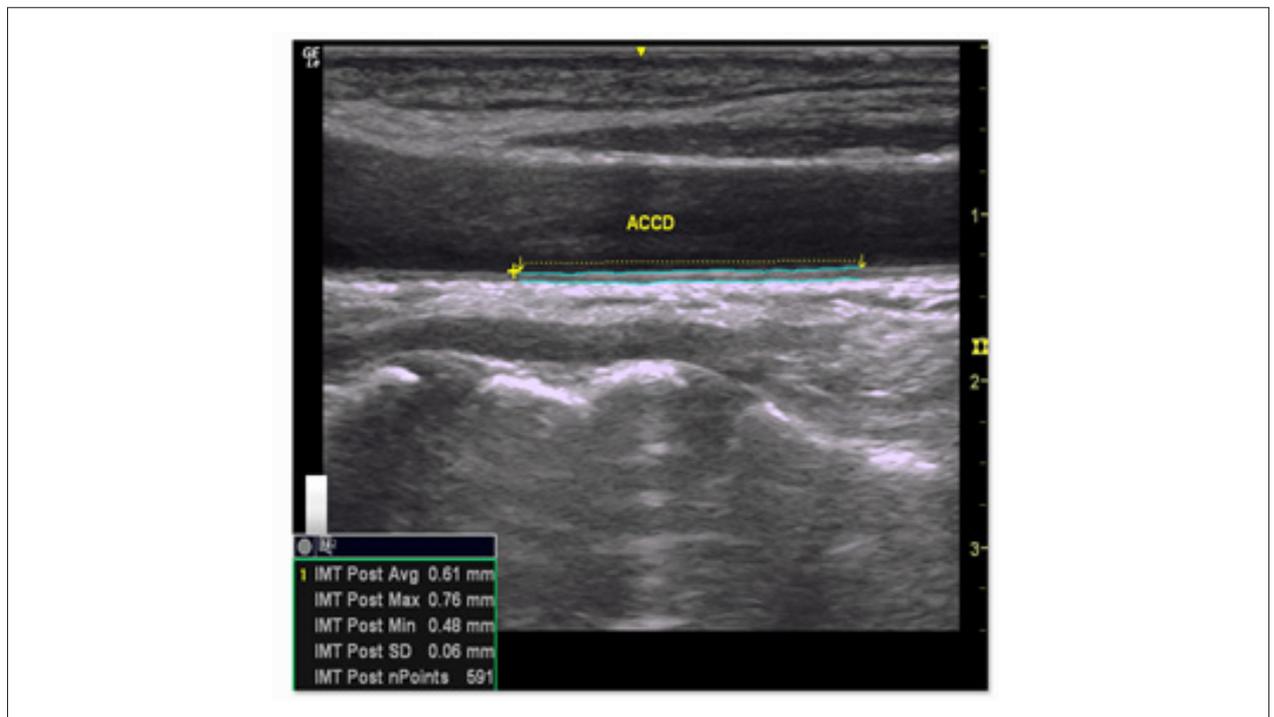


Figura 3 – Medida da espessura médio-intimal da artéria carótida direita.

Qui-quadrado. A verificação da normalidade dos dados foi realizada pelo teste de Shapiro-Wilk e a hipótese de igualdade de variâncias foi verificada pelo teste F de Levene. O nível de significância estatística adotado foi de 5% e os intervalos de confiança foram de 95,0%.

Os dados foram digitados em planilha EXCEL e o programa IBM-SPSS, versão 23, foi utilizado para a realização dos cálculos estatísticos.

Resultados

As características dos 38 sujeitos incluídos no estudo estão descritas na Tabela 1. Os resultados demonstraram: média de idade (42,6 anos), tempo de diagnóstico (mediana de 6,5 anos), tempo de terapia antirretroviral (mediana de 6,0 anos). Características da amostra: sexo masculino (52,6%), hipertensos (7,9%), diabéticos (5,3%), tabagistas (15,8%). Algumas características foram descritas por subgrupo, como idade (21-39 e 40-59 anos), etnia (branca, preta e parda) e estado nutricional (peso normal, sobrepeso e obesidade).

Fatores associados à dilatação mediada por fluxo (DMF) da artéria braquial

Uma diferença estatisticamente significativa foi obtida para a média de idade ($p = 0,015$). Quando avaliadas as faixas etárias (21-39 anos e 40-59 anos), a significância foi mantida ($p = 0,034$). Ao avaliar a faixa etária mais avançada, observou-se que houve excelente resposta à dilatação da artéria braquial ($OR = 4,37$, IC 95%: 1,07 - 17,79), em comparação com a obtida no grupo de 21 a 39 anos.

Quando avaliamos o desfecho em relação ao sexo, obteve-se um resultado limítrofe ($p = 0,076$, com $OR = 3,5$ (IC 95%: 0,85-14,41) para o sexo feminino. Os demais fatores de risco avaliados não apresentaram significância estatística: hipertensão arterial sistêmica (HAS, $p = 0,542$); diabetes mellitus (DM; $p = 1,00$); tabagismo ($p = 0,383$), como mostrado na Tabela 2.

Fatores associados à redução da espessura médio-intimal (IMT) da carótida

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas para nenhuma das variáveis avaliadas em relação à redução da espessura médio-intimal da carótida: idade ($p = 0,706$); sexo ($p = 0,260$), HAS e DM ($p = 1,00$); tabagismo ($p = 0,131$), IMC ($p = 0,945$), como mostrado na Tabela 3.

Discussão

Nosso estudo avaliou pacientes vivendo com HIV, recebendo terapia antirretroviral e com baixo risco cardiovascular, que tomaram a combinação de atorvastatina + aspirina por um período de 6 meses. Realizou-se uma análise exploratória para avaliar os fatores associados à resposta positiva ao tratamento avaliado através das técnicas vasculares de DMF e IMT.

Os resultados demonstraram que indivíduos pertencentes à faixa etária mais avançada (entre 40 e 59 anos) responderam positivamente à combinação atorvastatina + aspirina, ou seja, com aumento da DMF ao final do estudo. Pode-se inferir que indivíduos mais velhos foram expostos por mais tempo à inflamação decorrente do HIV. Sabe-se que existem níveis

Tabela 1 – Características clínicas e demográficas dos 38 participantes do estudo

Variável	TOTAL
Grupo Total:	38 (100,0)
Idade: Média ± DP (Mediana)	42,6 ± 8,8 (43,0)
Faixa etária: n (%)	
21 a 39	16 (42)
40 a 59	22 (58)
Sexo: n (%)	
Masculino	20 (52,6)
Feminino	18 (47,4)
Etnia: n (%)	
Branca	15 (39,5)
Preta	4 (10,5)
Parda	19 (50)
Nível de escolaridade: n (%)	
Fundamental	13 (34,2)
Médio	18 (47,3)
Superior	7 (18,4)
IMC: Mediana (P25;IIQ;P75)	24,2 (21,6; 6,6; 28,2)
Estado Nutricional: n (%)	
Peso normal	23 (60,5)
Sobrepeso	8 (21,0)
Obesidade	7 (18,4)
PAS: Mediana (P25;IIQ;P75)	120,00 (110,0; 10,0; 120,0)
PAD: Mediana (P25;IIQ;P75)	80,00 (70,0; 10,0; 80,0)
HAS: n (%)	
Sim	3 (7,9)
Não	35 (92,1)
História familiar de doença cardiovascular: n (%)	
Sim	12 (31,6)
Não	26 (68,4)
DM: n (%)	
Sim	2 (5,3)
Não	36 (94,7)
Fumante: n (%)	
Sim	6 (15,8)
Não	32 (84,2)
Tempo desde o diagnóstico: Mediana (P25;IIQ;P75)	6,50 (4,0; 8,0; 12,0)
Tempo desde o diagnóstico: n (%)	
Até 1 ano	4 (10,5)
2 a 5 anos	12 (31,6)

Continuação

6 a 10 anos	12 (31,6)
Acima de 10 anos	10 (26,3)
Tempo recebendo TARV: Mediana (P25;IIQ;P75)	6,00 (2,0; 7,8; 9,8)
Até 1 ano: n (%)	5 (13,2)
2 a 5 anos	13 (34,2)
6 a 10 anos	11 (28,9)
Acima de 10 anos	9 (23,7)
Nadir de células T CD4: Média ± DP (Mediana)	362,3 ± 239,5 (340,5)
CD4: Média ± DP (Mediana)	724,0 ± 354,7 (659,5)
Regime: n (%)	
AZT+ 3 TC + EFV	21 (55,3)
TDF + 3TC + EFV	13 (34,2)
AZT + 3TC + NEV	1 (2,6)
NEV + 3TC + TDF	2 (5,26)
AZT + DDI + EFV	1 (2,6)

Os dados são apresentados como médias, desvio padrão (DP), medianas, intervalo interquartil (IIQ), percentil (P) ou n (%) de indivíduos. IMC: índice de massa corporal; DM: diabetes mellitus; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; HAS: hipertensão arterial sistêmica; TARV: terapia antirretroviral; AZT: zidovudina; DDI: didanosina; EFV: efavirenz; 3-TC: lamivudina; NVP: nevirapina; TDF: tenofovir.

mais elevados de inflamação nas pessoas com HIV do que nas não infectadas, mesmo aquelas sob controle virológico, e essa exposição é um fator importante na gênese da disfunção endotelial. Esses achados são semelhantes aos obtidos por outros autores, que verificaram que um alto nível de replicação do vírus resulta em piora na dilatação da artéria braquial.¹⁸ Por outro lado, quanto maior o controle viral, melhor é a função endotelial.¹⁹ Outra hipótese seria de que indivíduos em uma faixa etária mais avançada estariam mais sujeitos às consequências do processo aterosclerótico relacionado à idade e mais sensíveis aos efeitos deletérios do HIV sobre o endotélio. Por sua vez, nossos achados podem sugerir que esses indivíduos mais idosos seriam mais responsivos às ações pleiotrópicas e anti-inflamatórias da combinação de atorvastatina + aspirina. Nossos achados sugerem que há benefício do uso de estatinas + aspirina como profilaxia primária para doenças cardiovasculares em indivíduos com HIV, que deve ser avaliado de forma diferente em indivíduos de acordo com sua faixa etária, principalmente indivíduos com 40 anos ou mais.^{20,21}

Quando avaliamos a resposta relacionada ao sexo, obtivemos um resultado limítrofe, no qual o OR para o grupo feminino foi igual a 3,5. Embora não tenha apresentado significância estatística, essa resposta chamou nossa atenção, pois sugere que as mulheres podem responder melhor ao tratamento com atorvastatina + aspirina do que os homens. Estudos têm sugerido que, entre as pessoas que vivem com HIV, as mulheres apresentam

Tabela 2 – Fatores associados a uma resposta favorável à DMF em 38 pacientes em uso de atorvastatina + aspirina, com baixo risco cardiovascular e carga viral indetectável

Variável	DMF		p-valor	OR (IC of 95%)
	Resposta favorável (Casos)	Sem resposta (Controles)		
Grupo Total:	24 (63,2)	14 (36,8)		
Idade: Média ± DP (Mediana)	45,3 ± 8,8 (46,0)	38,1 ± 7,2 (36,5)	p ⁽³⁾ = 0,015*	
Faixa etária: n (%)			p ⁽²⁾ = 0,034*	
21 a 39 anos	7 (43,8)	9 (56,3)		1,00
40 a 59 anos	17 (77,3)	5 (22,7)		4,37 (1,07-17,79)
Sexo: n (%)			p ⁽²⁾ = 0,076	
Masculino	10 (50,0)	10 (50,0)		1,00
Feminino	14 (77,8)	4 (22,2)		3,50 (0,85-14,41)
Etnia: n (%)			p ⁽²⁾ = 0,744	
Branca	9 (60,0)	6 (40,0)		1,00
Não-branca	15 (65,2)	8 (34,8)		1,25 (0,33-4,79)
Nível de escolaridade: n (%)			p ⁽⁴⁾ = 0,157	
Fundamental	11 (84,6)	2 (15,4)		**
Médio	9 (50,0)	9 (50,0)		**
Superior	4 (57,1)	3 (42,9)		**
IMC: Média ± DP (Mediana)	24,6 ± 4,9 (23,1)	26,5 ± 4,6 (24,9)	p ⁽³⁾ = 0,250	
Estado nutricional: n (%)			p ⁽⁴⁾ = 0,574	
Peso normal	16 (69,6)	7 (30,4)		1,71 (0,30-9,77)
Sobrepeso	4 (50,0)	4 (50,0)		0,75 (0,10-5,77)
Obesidade	4 (57,1)	3 (42,9)		1,00
PAS: Mediana (P25;IIQ;P75)	120,0 (110,0;17,5;127,5)	120,0(110,0;10,0;120,0)	p ⁽¹⁾ = 0,747	
PAD: Mediana (P25;IIQ;P75)	80,00 (70,0; 10,0; 80,0)	80,00 (70,0; 12,5; 82,5)	p ⁽¹⁾ = 0,767	
HAS: n (%)			p ⁽⁴⁾ = 0,542	
Sim	1 (33,3)	2 (66,7)		**
Não	23 (65,7)	12 (34,3)		
História familiar de doença cardiovascular: n (%)			p ⁽⁴⁾ = 1,000	
Sim	8 (66,7)	4 (33,3)		1,25 (0,30-5,26)
Não	16 (61,5)	10 (38,5)		1,00
DM: n (%)			p ⁽⁴⁾ = 1,000	
Sim	1 (50,0)	1 (50,0)		**
Não	23 (63,9)	13 (36,1)		
Fumante: n (%)			p ⁽⁴⁾ = 0,383	
Sim	5 (83,3)	1 (16,7)		**
Não	19 (59,4)	13 (40,6)		
Tempo desde o diagnóstico: Média ± DP (Mediana)	8,3 ± 4,8 (8,0)	6,4 ± 5,3 (4,0)	p ⁽³⁾ = 0,264	
Tempo desde o diagnóstico: n (%)			p ⁽²⁾ = 0,152	
Até 5 anos	8 (50,0)	8 (50,0)		1,00
6 ou mais anos	16 (72,7)	6 (27,3)		2,67 (0,69-10,36)
Tempo recebendo TARV: Mediana (P25;IIQ;P75)	6,50 (3,0; 8,3; 11,3)	3,50 (1,8; 7,2; 9,0)	p ⁽¹⁾ = 0,149	

Continuação

Tempo recebendo TARV: n (%)		p ⁽²⁾ = 0,111	
Até 5 anos	9 (50,0)	9 (50,0)	1,00
6 ou mais anos	15 (75,0)	5 (25,0)	3,00 (0,76-11,81)
Nadir de células T CD4: Média ± DP (Mediana)		p ⁽³⁾ = 0,704	
	373,8 ± 247,8 (332,5)	342,6 ± 232,3 (354,0)	
CD4: Média ± DP (Mediana)		p ⁽³⁾ = 0,499	
	754,3 ± 391,5 (659,5)	672,1 ± 286,8 (677,5)	
Regime: n (%)		p ⁽⁴⁾ = 0,724	
AZT + 3TC + EFV	13 (61,9)	8 (38,1)	**
TDF + 3TC + EFV	9 (69,2)	4 (30,8)	**
AZT + 3TC + NEV	-	1 (100,0)	**
NEV + 3TC + TDF	1 (50,0)	1 (50,0)	**
AZT + DDI + EFV	1 (100,0)	-	**

Os dados são apresentados como médias, desvio padrão (DP), medianas, intervalo interquartil (IIQ), percentil (P) ou n (%) de indivíduos. (*) Diferença significativa ao nível de 5,0%. (**) Não foi possível determinar devido à ocorrência de frequências nulas e muito baixas. (1) Usando o teste de Mann-Whitney. (2) Usando o teste Qui-quadrado de Pearson. (3) Usando o teste t de Student com variâncias iguais. (4) Usando o teste exato de Fisher. IMC: índice de massa corporal; DM: diabetes mellitus; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; HAS: hipertensão arterial sistêmica; TARV: terapia antirretroviral; AZT: zidovudina; DDI: didanosina; EFV: efavirenz; 3-TC: lamivudina; NVP: nevirapina; TDF: tenofovir.

Tabela 3 – Fatores associados à redução da IMT da carótida em 38 pacientes em uso de atorvastatina + aspirina, com baixo risco cardiovascular e carga viral indetectável

Variável	IMT		p-valor	OR (IC of 95%)
	Redução (Casos)	Sem redução (Controles)		
Grupo Total:	29 (76,3)	9 (23,7)		
Idade: Média ± DP (Mediana)	41,6 ± 8,9 (43,0)	45,9 ± 8,0 (46,0)	p ⁽¹⁾ = 0,211	
Faixa etária: n (%)			p ⁽²⁾ = 0,706	
21 a 39 anos	13 (81,3)	3 (18,8)		1,63 (0,34-7,79)
40 a 59 anos	16 (72,7)	6 (27,3)		1,00
Sexo: n (%)			p ⁽²⁾ = 0,260	
Masculino	17 (85,0)	3 (15,0)		2,83 (0,59-13,63)
Feminino	12 (66,7)	6 (33,3)		1,00
Etnia: n (%)			p ⁽²⁾ = 1,000	
Branca	11 (73,3)	4 (26,7)		1,00
Não-branca	18 (78,3)	5 (21,7)		1,31 (0,29-5,95)
Nível de escolaridade: n (%)			p ⁽²⁾ = 0,782	
Fundamental	9 (69,2)	4 (30,8)		**
Médio	14 (77,8)	4 (22,2)		**
Superior	6 (85,7)	1 (14,3)		**
IMC: Mediana (P25;IIQ;P75)	24,20 (21,7; 5,9; 27,6)	23,18 (21,4; 9,3; 30,7)	p ⁽³⁾ = 0,945	
Estado Nutricional:			p ⁽²⁾ = 0,757	
Peso normal	17 (73,9)	6 (26,1)		**
Sobrepeso	7 (87,5)	1 (12,5)		**
Obesidade	5 (71,4)	2 (28,6)		**
PAS: Mediana (P25;IIQ;P75)	120,00 (110,0;10,0; 120,0)	120,00 (110,0; 30,0; 140,0)	p ⁽³⁾ = 0,272	
PAD: Mediana (P25;IIQ;P75)	80,00 (70,0; 10,0; 80,0)	80,00 (70,0; 15,0; 85,0)	p ⁽³⁾ = 0,653	

Continuação

HAS: n (%)			$p^{(2)} = 1,000$
Sim	3 (100,0)	-	**
Não	26 (74,3)	9 (25,7)	
História familiar de doença cardiovascular: n (%)			$p^{(2)} = 0,423$
Sim	8 (66,7)	4 (33,3)	1,00
Não	21 (80,8)	5 (19,2)	2,10 (0,45-9,86)
DM: n (%)			$p^{(2)} = 1,000$
Sim	2 (100,0)	-	**
Não	27 (75,0)	9 (25,0)	
Fumante: n (%)			$p^{(2)} = 0,131$
Sim	3 (50,0)	3 (50,0)	1,00
Não	26 (81,3)	6 (18,8)	4,33 (0,70- 27,01)
Tempo desde o diagnóstico: Mediana (P25;IIQ;P75)	6,00 (4,0; 8,0; 12,0)	8,00 (3,5; 7,5; 11,0)	$p^{(3)} = 0,836$
Tempo desde o diagnóstico: n (%)			$p^{(2)} = 0,706$
Até 5 anos	13 (81,3)	3 (18,7)	1,63 (0,34-7,79)
6 ou mais anos	16 (72,7)	6 (27,3)	1,00
Tempo recebendo TARV: Mediana (P25;IIQ;P75)	6,00 (2,5; 9,5; 12,0)	6,00 (2,0; 6,5; 8,5)	$p^{(3)} = 0,593$
Tempo recebendo TARV: n (%)			$p^{(2)} = 1,000$
Até 5 anos	14 (77,8)	4 (22,2)	1,17 (0,26-5,24)
6 ou mais anos	15 (75,0)	5 (25,0)	1,00
Nadir de células T CD4: Média± DP (Mediana)	350,2 ± 236,9 (315,0)	401,3 ± 258,2 (401,0)	$p^{(1)} = 0,583$
CD4: Média ± DP (Mediana)	750,8 ± 375,6 (677,0)	637,5 ± 277,7 (574,0)	$p^{(1)} = 0,410$
Regime: n (%)			$p^{(2)} = 1,000$
AZT+3TC + EFV	15 (71,4)	6 (28,6)	**
TDF + 3TC + EFV	10 (76,9)	3 (23,1)	**
AZT+3TC + NEV	1 (100,0)	-	**
NEV + 3TC + TDF	2 (100,0)	-	**
AZT + DDI + EFV	1 (100,0)	-	**

Os dados são apresentados como médias, desvio padrão (DP), medianas, intervalo interquartil (IIQ), percentil (P) ou n (%) de indivíduos. (**) Não foi possível determinar devido à ocorrência de frequências nulas e muito baixas. (1) Usando o teste t de Student com variâncias iguais. (2) Usando o teste exato de Fisher. (3) Usando o teste de Mann-Whitney. IMC: índice de massa corporal; DM: diabetes mellitus; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; HAS: hipertensão arterial sistêmica; TARV: terapia antirretroviral, AZT: zidovudina; DDI: didanosina; EFV: efavirenz; 3-TC: lamivudina; NVP: nevirapina; TDF: tenofovir.

níveis mais elevados de ativação imunológica e inflamação do que os homens.²² Considerando que os medicamentos atualmente em uso têm um efeito importante na redução da inflamação, um mecanismo intrinsecamente relacionado à progressão da aterosclerose, pode-se inferir que esta poderia ser a possível razão para uma resposta mais evidente nas mulheres do que nos homens. Nosso estudo, entretanto, não foi capaz de confirmar essa associação, mas outros que avaliaram um número maior de indivíduos podem ter poder suficiente para alcançar significância

estatística. Estudos que associam o sexo com resposta à função endotelial seriam necessários.

Os regimes antirretrovirais utilizados não foram significativamente associados às respostas de DMF e IMT; entretanto, eles incluíram apenas inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRNs) e não-análogos. Pacientes em uso de inibidores de protease (IP) ou inibidores da integrase (INI) não foram incluídos. Sabe-se que entre os medicamentos utilizados atualmente, os IP causam mais

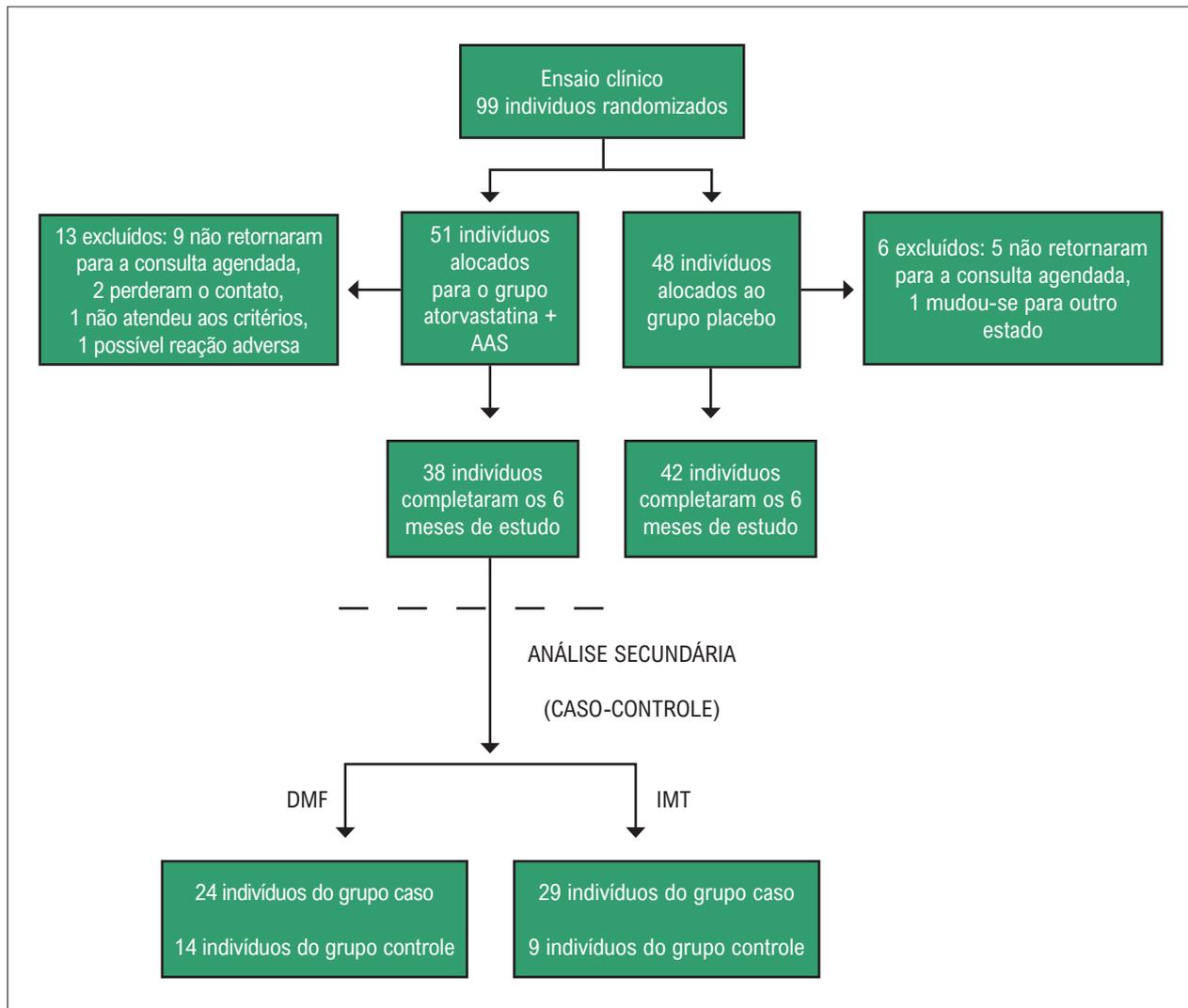


Figura 4 – Fluxograma dos participantes do estudo.

distúrbios metabólicos do que os demais e consequentemente predispõem a um maior risco cardiovascular.²³ Dube et al.,²⁴ em estudo transversal comparando indivíduos com ou sem uso de IP, não observaram diferença na resposta à DMF. No entanto, vários outros autores descobriram maior espessura carotídea medido pelo IMT naqueles em uso de IP em comparação com aqueles que não receberam IP.^{25,26}

O uso de esquemas de tratamento com grupos restritos de antiretrovirais tem como objetivo homogeneizar os grupos de comparação e evitar que os medicamentos se tornem fatores de confusão quanto à resposta ao uso de atorvastatina + aspirina.

O tabagismo não foi associado às respostas de DMF ou IMT. Deve-se enfatizar que a baixa prevalência do tabagismo pode ter dificultado a avaliação do papel que o mesmo desempenhou. No entanto, deve-se ressaltar que, na avaliação do IMT, os não fumantes apresentaram chance 4,3 vezes maior de obter redução do IMT com atorvastatina + aspirina. Contudo, provavelmente devido ao pequeno número de casos,

o intervalo de confiança foi alto (0,70 - 27,01) e não houve significância estatística. Um estudo recente demonstrou que o tabagismo resulta em controle viral e resposta imunológica ruim,²⁷ o que, como mencionado anteriormente, resulta em maior risco cardiovascular. Um estudo de coorte relacionou o tabagismo à piora da progressão da espessura carotídea.²⁸ Estudos com maior número de pacientes são necessários para determinar o papel dessa intervenção em fumantes.

Nossos achados não revelaram uma associação entre obesidade e resposta da função endotelial medida pela DMF, ou progressão da espessura carotídea (IMT) após receber atorvastatina + aspirina. Um estudo de coorte que monitorou pacientes obesos com HIV e os comparou com obesos não infectados pelo HIV demonstrou uma maior incidência de distúrbios do metabolismo da glicose e inflamação entre aqueles com HIV, embora DMF e IMT não tenham diferido entre os dois grupos.²⁹ Dados relataram uma relação entre lipodistrofia e função endotelial deficiente³⁰ e aumento da espessura carotídea, principalmente em indivíduos com obesidade

visceral.³¹ Em nosso estudo, não diagnosticamos lipodistrofia. Avaliamos apenas a composição corporal com o índice de massa corporal (IMC) e classificamos os indivíduos de acordo com a presença de baixo peso, eutrofia, sobrepeso ou obesidade. Entretanto, como existe uma alta prevalência de lipodistrofia em pacientes com HIV e o IMC não é um índice que possa fornecer uma correlação com esse distúrbio, tal fator de risco deve ser avaliado nesses indivíduos.

A associação da idade com a resposta positiva ao tratamento foi diferente quando comparada aos métodos utilizados para sua avaliação: enquanto a DMF apresentou melhora com o tratamento nos pacientes mais velhos, a avaliação do IMT não demonstrou essa diferença entre os grupos. A DMF e o IMT são frequentemente utilizados como medidas substitutas para aterosclerose subclínica. Enquanto o IMT identifica anormalidades estruturais precoces, a DMF, considerada um bioensaio endotelial, avalia a integridade funcional do vaso.³² Há dados que demonstram que os dois métodos são únicos e independentes e não se correlacionam entre si, embora sejam considerados válidos para a detecção da aterosclerose subclínica. Eles provavelmente refletem diferentes aspectos e estágios da aterosclerose inicial.^{32,33} Portanto, a divergência dos resultados em nosso estudo está de acordo com a literatura, e demonstra que a DMF mostrou ser capaz de identificar o benefício da utilização da combinação de atorvastatina + aspirina em indivíduos HIV-positivos com idade entre 40-59 anos quando comparados com pacientes mais jovens.

O estudo clínico original demonstrou uma redução percentual dos níveis de LDL nos indivíduos do grupo caso (-19,35%, $p = 0,007$), mas sem melhora da função endotelial. Consideramos algumas limitações nesse estudo, destacando-se o tempo de uso das estatinas, que foi planejado e realizado por um período de 6 meses. Estudos que demonstraram resultados encorajadores utilizaram as estatinas por períodos muito mais longos do que o nosso, sugerindo um caminho a ser seguido. Outra questão diz respeito ao perfil dos pacientes envolvidos em nosso estudo. Todos apresentavam poucos fatores tradicionais de risco cardiovascular, a carga do HIV estava sob controle e eles estavam em tratamento antirretroviral há vários anos. Essa seleção resultou em um grupo de indivíduos com pouca ou nenhuma inflamação, como demonstrado pelos baixos níveis de marcadores inflamatórios, revelando assim uma população para a qual o uso de estatinas em curto prazo associado à aspirina provavelmente não forneceria resultados eficazes.

Os pontos fortes destacados pelo presente estudo seriam a seleção de indivíduos com baixo risco cardiovascular e o uso de medicamentos antirretrovirais com baixo potencial para

causar distúrbios metabólicos. Essas características permitem investigações sobre os possíveis efeitos dos medicamentos e os fatores associados a um melhor desfecho no estágio inicial da doença aterosclerótica, ou seja, o período em que ocorrem alterações no endotélio vascular, sendo, portanto, um processo que pode ser revertido. Uma possível fragilidade, porém, que deve ser destacada, foi o fato de o estudo envolver um número pequeno de indivíduos. Tal amostra pode ter sido insuficiente para detectar possíveis associações a fatores que possivelmente poderiam ser observados em uma maior amostra de indivíduos.

Conclusões

O estudo revelou que o fator idade influencia a melhora da função endotelial em indivíduos com HIV e baixo risco cardiovascular tratados com a combinação de atorvastatina + aspirina. Também mostrou que a DMF é um método capaz de revelar esse efeito. Estudos semelhantes, envolvendo um maior número de indivíduos, são necessários para confirmar nossa hipótese e apoiar o uso precoce da combinação atorvastatina + aspirina em indivíduos de 40 a 59 anos, em tratamento antirretroviral e com baixo risco cardiovascular para prevenção de doenças cardiovasculares.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Redação do manuscrito: Santos Junior GG, Araújo PSR, Lacerda HR, Godoi ET, Vasconcelos AF; Obtenção de dados: Santos Junior GG, Leite KME, Godoi ET, Vasconcelos AF; Análise e interpretação dos dados: Santos Junior GG, Lacerda HR; Análise estatística: Santos Junior GG; Obtenção de financiamento: Lacerda HR; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Araújo PSR, Lacerda HR, Godoi ET, Vasconcelos AF.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo CNPq.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de doutorado de Gerson Gomes dos Santos Junior pela Universidade Federal de Pernambuco.

Referências

1. Oguntibeju OO. Quality of life of people living with HIV and AIDS and antiretroviral therapy. *HIV AIDS (Auckl)*. 2012;4:117-24.
2. Nugent DB, Chowdhury M, Waters LJ. The changing face of an epidemic: healthy old age with HIV. *Br J Hosp Med*. 2017;78(9):516-22.
3. Trickey A, May MT, Vehreschild J, Obel N, Gill MJ, Crane H, et al. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). Cause-specific mortality in HIV positive patients who survived ten years after starting antiretroviral therapy. *PLoS ONE* 2016;11(8): e0160460.
4. Tripathi A, Liese AD, Winniford MD, Jerrell JM, Albrecht H, Rizvi AA, et al. Impact of clinical and therapeutic factors on incident cardiovascular and cerebrovascular events in a population-based cohort of HIV-infected and non-HIV-infected adults. *Clin Cardiol*. 2014;37(9):517-22.
5. Drozd DR, Kitahata MM, Althoff KN, Zhang J, Gange SJ, Napravnik S, et al. Increased Risk of Myocardial Infarction in HIV-Infected Individuals in North America Compared With the General Population. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017; 75(5):568-76.

6. Blum A, Shamburek R. The pleiotropic effects of statins on endothelial function, vascular inflammation, immunomodulation and thrombogenesis. *Atherosclerosis*. 2009;203(2):325-30.
7. Liao JK. Effects of statins on 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibition beyond low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol*. 2005; 96(5A):24F-33F.
8. Dzshka MS, Shantsila A, Lip GY. Effects of Aspirin on Endothelial Function and Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2016;18(11):83.
9. Stein JH, Merwood MA, Bellehumeur JL, Aeschlimann SE, Korcarz CE, Underbakke GL, et al. Effects of pravastatin on lipoproteins and endothelial function in patients receiving human immunodeficiency virus protease inhibitors. *Am Heart J*. 2004;147(4):E18.
10. Hurlimann D, Chenevard R, Ruschitzka F, Flepp M, Enseleit F, Bechir M, et al. Effects of statins on endothelial function and lipid profile in HIV infected persons receiving protease inhibitor-containing anti-retroviral combination therapy: a randomised double blind crossover trial. *Heart*. 2006 Jan; 92(1): 110-2.
11. Longenecker CT, Sattar A, Gilkeson R, McComsey GA. Rosuvastatin slows progression of subclinical atherosclerosis in patients with treated HIV infection. *Aids*. 2016 Sep 10;30(14):2195-203.
12. Zhao J, Yan H, Li Y, Wang J, Han Li, Wang Z, et al. Pitavastatin calcium improves endothelial function and delays the progress of atherosclerosis in patients with hypercholesterolemia. *J Zhejiang Univ-Sci B. (Biomed & Biotechnol)*. 2015; 16(5):380-7.
13. Santos Junior G, Vasconcelos A, Godoi E, Leite K, Araujo S, Lacerda H. Efeito da Atorvastatina + Aspirina na função endotelial e na inflamação em Pacientes com HIV e baixo risco cardiovascular: um Ensaio Clínico Randomizado e Duplo Cego. In: 8. Congresso Brasileiro de Ecografia Vascular; Pernambuco 5-8 setembro;2018.
14. Regattieri NAT, Leite SP, Koch HA, Montenegro CAB. Dilatação fluxo-mediada da artéria braquial: desenvolvimento da técnica, estudo em pacientes de risco para aterosclerose e em um grupo controle. *Rev Bras Ultrason*. 2006;9: 9-13.
15. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992;340(8828):1111-5.
16. Freire CM, Alcântara ML, Santos SN, Amaral SS, Veloso O, Porto CL, et al, Grupo de Trabalho Do departamento de Imagem Cardiovascular da SBC. Recomendação para a quantificação pelo ultrassom da doença aterosclerótica das artérias carótidas e vertebrais. *Arq Bras Cardiol Imagem Cardiovasc*. 2015;28(nº especial):e1-e64.
17. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco F, Bornstein N, et al. Mannheim carotidintima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk In: Symposia European Stroke Conferences. Brussels (Belgium), Mannheim(Germany), Hamburg (Germany), at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, *Cerebrovasc Dis*. 2012; 34(4):290-6.
18. Solages A, Vita JA, Thornton DJ, Murray J, Heeren T, Craven DE, et al. Endothelial function in HIV-infected persons. *Clin Infect Dis*. 2006 May 1;42(9):1325-32.
19. Torriani FJ, Komarow L, Parker RA, Cotter BR, Dubé MP, Fichtenbaum CJ, et al. Endothelial function in human immunodeficiency virus-infected antiretroviral-naive subjects before and after starting potent antiretroviral therapy: The ACTG (AIDS Clinical Trials Group) Study 5152s. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Aug 12;52(7):569-76.
20. Jellinger PS, Yehuda H, Rosenblit P, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology. Guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract*. 2017;23(Suppl 2): 3.
21. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afíune Neto A, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol* 2017; 109(2 Supl.1):1-76.
22. Raghavan A, Rimmelin DE, Fitch KV, Zanni MV. Sex Differences in Select Non-communicable HIV-Associated Comorbidities: Exploring the Role of Systemic Immune Activation/Inflammation. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2017 Dec;14(6):220-8.
23. Maggi P, Di Biagio A, Rusconi S, Cicalini S, D'Abbraccio M, d'Ettore G, et al. Cardiovascular risk and dyslipidemia among persons living with HIV: a review. *BMC Infect Dis*. 2017 Aug 9;17(1):551.
24. Dubé MP, Shen C, Mather KJ, Waltz J, Greenwald M, Gupta SK. Relationship of body composition, metabolic status, antiretroviral use, and HIV disease factors to endothelial dysfunction in HIV-infected subjects. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2010 Aug;26(8):847-54
25. Ferraro S, Paolillo S, Gargiulo M, Costanzo P, Maggi P, Chirianni A, et al. [Effect of antiretroviral therapy on carotid intima-media thickness in HIV-infected patients]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2009;10(9):596-601.
26. Godoi ET, Brandt CT, Lacerda HR, Godoi JT, Oliveira DC, Costa GF, et al. Intima-Media Thickness in the Carotid and Femoral Arteries for Detection of Arteriosclerosis in Human Immunodeficiency Virus-Positive Individuals. *Arq Bras Cardiol*. 2017 Jan;108(1):3-11.
27. Hile SJ, Feldman MB, Alexy ER, Irvine MK. Recent Tobacco Smoking is Associated with Poor HIV Medical Outcomes Among HIV-Infected Individuals in New York. *AIDS Behav*. 2016 Aug;20(8):1722-9.
28. Oduyungbo A, Smieja M, Thabane L, Smail F, Gough K, Gill J, et al. Comparison of brachial and carotid artery ultrasound for assessing extent of subclinical atherosclerosis in HIV: a prospective cohort study. *AIDS Res Ther*. 2009 Jun 11;6:11.
29. Koethe JR, Grome H, Jenkins CA, Kalams SA, Sterling TR. The Metabolic and Cardiovascular Consequences of Obesity in Persons with HIV on Long-term Antiretroviral Therapy. *AIDS*. 2016 Jan 2;30(1):83-91.
30. Masiá M, Padilla S, García N, Jarrin I, Bernal E, López N, et al. Endothelial function is impaired in HIV-infected patients with lipodystrophy. *Antivir Ther*. 2010;15(1):101-10.
31. Freitas P, Carvalho D, Santos AC, Madureira AJ, Martinez E, Pereira J, et al. Carotid intima-media thickness is associated with body fat abnormalities in HIV-infected patients. *BMC Infect Dis*. 2014 Jun 23;14:348.
32. Yan RT, Anderson TJ, Charbonneau F, Title L, Verma S, Lonn E: Relationship between carotid artery intima-media thickness and brachial artery flow-mediated dilation in middle-aged healthy men. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Jun 21;45(12):1980-6.
33. Yeboah J, Burke GL, Crouse JR, Herrington DM. Relationship Between Brachial Flow - Mediated Dilation and Carotid Intima- Media Thickness in an Elderly Cohort: The Cardiovascular Health Study. *Atherosclerosis*. 2008 Apr; 197(2): 840-5.



Para Quais Pacientes Infectados pelo HIV a Aspirina e as Estatinas São Boas?

For which HIV Patients Aspirin and Statins are Good?

Théo Pezel,^{1,2} Layde R. Paim,³ Otávio R. Coelho-Filho³

Divisão de Cardiologia, Departamento de Medicina, Universidade Johns Hopkins y,¹ Baltimore - USA

Departamento de Cardiologia, Universidade de Paris, Hospital Lariboisiere, Inserm, UMRS 942, Paris - França

Disciplina de Cardiologia, Faculdade de Ciências Médicas– Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, São Paulo - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: O Efeito da Atorvastatina + Aspirina na Função Endotelial Difere com a Idade em Pacientes com HIV: Um Estudo de Caso-Controlado

Embora os avanços no tratamento antirretroviral revolucionaram o prognóstico dos pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), as complicações cardiovasculares continuam a principal causa de morte nesses pacientes, principalmente devido a um aumento no risco cardiovascular em comparação à população geral.¹ Programas de prevenção a doenças cardiovasculares têm enfatizado a importância do controle de fatores de risco tradicionais nas estratégias de avaliação de risco. No entanto, indivíduos infectados pelo HIV têm um risco cardiovascular residual para eventos cardiovasculares que pode justificar um tratamento preventivo adicional. De fato, em comparação a indivíduos não infectados pelo HIV, os níveis de inflamação são mais altos em pacientes infectados pelo HIV, mesmo aqueles com controle viral, e essa inflamação é um fator importante na gênese da aterosclerose.² Assim, estratégias de prevenção a doenças cardiovasculares com foco em pacientes com infecção pelo HIV são necessárias.³ No arsenal terapêutico da prevenção cardiovascular, a aspirina e as estatinas são os pilares do manejo de pacientes infectados por HIV. Ambos os medicamentos possuem efeitos pleiotrópicos, incluindo efeitos imunomodulatórios, antiplaquetários, e anti-inflamatórios que melhoram a função endotelial e previnem a progressão do espessamento da carótida desses pacientes.⁴ Contudo, a prescrição de aspirina e estatinas entre pacientes infectados por HIV continua aquém do desejado, já que somente 50% dos pacientes são tratados adequadamente. Apesar de vários estudos terem investigado os efeitos de estatinas e da aspirina na redução da inflamação, os resultados desses estudos são contraditórios.^{5,6}

Nesta edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Santos Jr. et al.⁷ relatam o efeito do uso de uma combinação de atorvastatina e aspirina por seis meses quanto à melhoria

da função endotelial e ao espessamento da carótida em uma coorte de 38 pacientes com carga viral controlada. A melhora na função endotelial foi avaliada pelo método de dilatação mediada por fluxo. Os autores mostraram uma relação entre a resposta ao tratamento e idade; uma maior resposta foi observada em indivíduos com idade maior a 40 anos. Esse resultado pode ser explicado pelo fato de que, provavelmente, indivíduos mais velhos têm uma maior exposição à inflamação causada pelo HIV. Vários estudos já demonstraram que esses mesmos pacientes também possuem um risco cardiovascular mais elevado devido à inflamação crônica. Portanto, este estudo corrobora a prescrição de uma combinação de atorvastatina e aspirina para a prevenção primária de eventos cardiovasculares em pacientes infectados pelo HIV, particularmente para aqueles com idade maior que 40 anos de idade. Além disso, alguns dos achados desse estudo sugerem que as mulheres soropositivas para o HIV podem apresentar uma melhor resposta a essa combinação de medicamentos que os homens. Considerando que a terapia tripla atualmente utilizada tem um efeito significativo sobre a inflamação, um mecanismo intrinsecamente ligado à progressão da aterosclerose poderia explicar a maior resposta em mulheres que em homens.

O estudo de Santos Jr. et al.⁷ serve como base para entender os fatores que influenciam na melhoria da função endotelial em pacientes infectados pelo HIV recebendo atorvastatina e aspirina. Desses fatores, a idade mais avançada parece ser um dos mais importantes. Os resultados são motivadores, ao sugerirem que a combinação de aspirina e estatinas reduz efetivamente ou mesmo reverte alguns dos efeitos deletérios induzidos pelo HIV. Estudos similares envolvendo um grande número de indivíduos são necessários para confirmar a hipótese dos autores e corroborar o uso precoce da combinação de atorvastatina com aspirina em pacientes infectados pelo HIV acima de 40 anos de idade, mesmo naqueles em baixo risco cardiovascular, para a prevenção de doença cardiovascular. Este estudo fornece contribuição para a evidência clínica dos efeitos positivos de aspirina e estatinas, usadas em combinação com terapia antirretroviral em paciente com HIV, após devida consideração das possíveis interações medicamentosas. Os resultados apresentados por Santos Jr et al.⁷ apresentam uma base fascinante para essas considerações; no entanto, é necessário destacar algumas limitações importantes do estudo. Primeiramente, o estudo não foi um ensaio clínico randomizado, e a exposição a

Palavras-chave

HIV; HIV/infecção; Anti Agentes HIV/uso terapêutico; Doenças Cardiovasculares/complicações; Mortalidade; Fatores de Risco; Aspirina; Estatinas; Aterosclerose; Endotélio.

Correspondência: Otávio Rizzi Coelho-Filho •

Disciplina de Cardiologia, Faculdade de Ciências Médicas, Hospital das Clínicas, Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP - Rua Vital Brasil, 251. CEP 13083-888, Cidade Universitária "Zeferino Vaz", Campinas, SP - Brasil
Email: orcfilho@unicamp.br, tavicoelho@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210560>

estatinas foi relativamente curta em comparação a outros estudos. Além disso, o estudo incluiu uma coorte de pacientes com HIV com um perfil de baixo risco cardiovascular, e baixo grau de inflamação, confirmado pelos baixos níveis de

marcadores inflamatórios. Assim, é importante considerar que o impacto de aspirina e estatinas sobre a remodelação vascular de pacientes infectados pelo HIV com esse perfil clínico pode não ser relevante.

Referências

1. Salmazo PS, Bazan SGZ, Shiraishi FG, Bazan R, Okoshi K, Hueb JC. Frequency of Subclinical Atherosclerosis in Brazilian HIV-Infected Patients. *Arq Bras Cardiol.* 2018;110(5):402–10.
2. Leite KME, Santos Júnior GG, Godoi ETAM, Vasconcelos AF, Lorena VMB, Araújo PSR, et al. Inflammatory Biomarkers and Carotid Thickness in HIV Infected Patients under Antiretroviral Therapy, Undetectable HIV-1 Viral Load, and Low Cardiovascular Risk. *Arq Bras Cardiol.* 2020;114(1):90–7.
3. Kengne AP, Ntsekhe M. Challenges of Cardiovascular Disease Risk Evaluation in People Living With HIV Infection. *Circulation.* 2018;137(21):2215–7.
4. De Socio GV, Ricci E, Parruti G, Calza L, Maggi P, Celesia BM, et al. Statins and Aspirin use in HIV-infected people: gap between European AIDS Clinical Society guidelines and clinical practice: the results from HIV-HY study. *Infection.* 2016;44(5):589–97.
5. Hürlimann D, Chenevard R, Ruschitzka F, Flepp M, Enseleit F, Béchir M, et al. Effects of statins on endothelial function and lipid profile in HIV infected persons receiving protease inhibitor-containing anti-retroviral combination therapy: a randomised double blind crossover trial. *Heart Br Card Soc.* 2006;92(1):110–2.
6. Longenecker CT, Sattar A, Gilkeson R, McComsey GA. Rosuvastatin slows progression of subclinical atherosclerosis in patients with treated HIV infection. *AIDS Lond Engl.* 2016;30(14):2195–203.
7. Santos Junior GG, Araújo PSR, Leite KME, Godoi ET, Vasconcelos AF, Lacerda HR. The Effect of Atorvastatin + Aspirin on the Endothelial Function Differs with Age in Patients with HIV: A Case- Control Study. *Arq Bras Cardiol.* 2021; 117(2):365-375. doi: <https://doi.org/10.36660/abc.20190844>



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

Hipertensão Arterial e Ácido Úrico Sérico em Idosos - Estudo SEPHAR III

Arterial Hypertension and Serum Uric Acid in Elderly- SEPHAR III Study

Roxana Buzas,¹ Vlad-Sabin Ivan,¹ Oana-Florentina Gheorghe-Fronea,² Adina Flavia Morgovan,¹ Melania Ardelean,¹ Nicolae Albulescu,¹ Maria Dorobantu,² Daniel Florin Lighezan¹

University of Medicine and Pharmacy Victor Babes Timisoara - Department of Internal Medicine,¹ Timisoara – Romênia

Carol Davila University of Medicine and Pharmacy - Cardio-Thoracic Pathology Department,² Bucuresti – Romênia

Resumo

Fundamento: A hiperuricemia é um achado frequente em pacientes com hipertensão arterial e há evidências cada vez maiores de que essa entidade seja também um fator de risco para doença cardiovascular.

Objetivo: No contexto da população em processo de envelhecimento, este estudo tem o objetivo de avaliar níveis de ácido úrico sérico e a prevalência e o controle da hipertensão arterial em um subgrupo da população de adultos romenos (>65 anos), em relação à influência da idade nesses parâmetros.

Método: A amostra do estudo consiste em 1920 adultos incluídos na pesquisa SEPHAR III, dos quais 447 eram pacientes idosos (>65 anos de idade). Durante as duas visitas do estudo, três aferições de pressão arterial (PA) foram realizadas em intervalos de 1 minuto, e foram realizadas medições de níveis de ácido úrico sérico, função renal por taxa de filtração glomerular, pressão arterial e espessura íntima-média. A hipertensão e os controles foram definidos de acordo com as diretrizes atuais. A avaliação da espessura íntima-média foi determinada pela avaliação por ultrassom Doppler modo B. Um nível de significância $p < 0,05$ foi adotado para a análise estatística.

Resultados: Pacientes adultos tinham níveis de ácido úrico sérico significativamente mais baixos, se comparados a pacientes idosos, independentemente dos níveis de taxa de filtração glomerular. Pacientes adultos tinham níveis de espessura íntima-média, comparados a pacientes idosos.

Conclusão: De forma semelhante às pesquisas anteriores, neste estudo, a idade representou um dos fatores contribuintes ao nível aumentado de ácido úrico sérico. Também foi obtido um aumento da prevalência da hipertensão arterial com a idade, com um mau controle da pressão arterial.

Palavras-chave: Hipertensão; Ácido Úrico; Hiperuricemia; Doenças Cardiovasculares; Filtração Glomerular; Efeito-Idade.

Abstract

Background: Hyperuricemia is a frequent finding in patients with arterial hypertension, and there is increasing evidence that this entity is also a risk factor for cardiovascular disease.

Objective: In the context of an aging population, this study aims to evaluate serum uric acid levels and arterial hypertension prevalence and control in a subgroup of Romanian adults (>65 years), concerning the influence of age on these parameters.

Method: The study sample consists of 1,920 adults included in SEPHAR III survey, of whom 447 were elderly patients (>65 years of age). During the two study visits, three blood pressure (BP) measurements were performed at 1-min intervals and serum uric acid levels, kidney function by estimated glomerular filtration rate, blood pressure, and intima media thickness measurements were conducted. Hypertension and controls were defined according to the current guidelines. Intima-media thickness evaluation was assessed by B-mode Doppler ultrasound evaluation. A significance level $p < 0.05$ was adopted for the statistical analysis.

Results: Adult patients had a significant lower serum uric acid level, compared to elderly patients, regardless of glomerular filtration rate levels. Adult patients showed a significantly lower intima-media thickness levels, when compared to elderly patients.

Correspondência: Vlad-Sabin Ivan •

Universitatea de Medicină și Farmacie Victor Babes din Timișoara - P-ta Eftimie Murgu nr 1 Timișoara 300041 – Romênia

E-mail: vlad_sabin_ivan@yahoo.com

Artigo recebido em 14/01/2020, revisado em 03/08/2020, aceito em 16/08/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200004>

Conclusion: Similar to previous studies, in the present study, age represented one of the factors contributing to the increased level of serum uric acid. An increasing prevalence of arterial hypertension with age, together with a poor control of blood pressure, was also obtained.

Keywords: Hypertension; Uric Acid; Hyperuricemia; C-Effectcardiovascular Diseases; Glomerular Filtration; Age-Effect.

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

Introdução

A expectativa de vida continua a aumentar em países desenvolvidos em todo o mundo, levando a um constante aumento da representação de adultos mais velhos (pessoas com mais de 65 anos de idade) dentro da população.¹

De acordo com o oitavo relatório do *Joint National Committee* (JNC 8), aproximadamente 970 milhões de pessoas em todo o mundo têm pressão arterial alta. Estima-se que, até 2025, 1,56 bilhões de adultos estarão convivendo com a hipertensão arterial (HT). A etiologia da HT essencial ainda é desconhecida, e sua patogênese inclui vários fatores genéticos e ambientais. Mais de dois terços dos indivíduos com idade superior a 65 anos sofrem de HT, de acordo com o sétimo relatório do *Joint National Committee* (JNC-7).² Vários estudos epidemiológicos indicam que a incidência de HT e das doenças cardiovasculares associadas é mais alta na população mais velha que na população jovem.^{2,3} Um estudo de sua prevalência e controle entre adultos nos Estados Unidos no período de 1999 a 2004 demonstrou que a prevalência de HT mais que dobrou entre os idosos, em comparação aos jovens. Mesmo que a crença geral seja de que a HT é um distúrbio do envelhecimento, nos últimos anos, a população de meia idade parece ter tido um aumento na incidência da hipertensão arterial.

Por outro lado, a hiperuricemia é mais comum, e há vários estudos mostrando que os níveis de ácido úrico sérico estão associados a um aumento na prevalência da hipertensão (HT) que também contribui para falta do controle ideal de pressão arterial (PA).⁴

O SEPHAR (*Study for the Evaluation of Prevalence of Hypertension and Cardiovascular Risk in Romania* - Estudo para a Avaliação da Prevalência da Hipertensão e do Risco Cardiovascular na Romênia) é um projeto que tem o objetivo de avaliar a prevalência da HT e outros fatores relacionados, incluindo o ácido úrico sérico. Até hoje houve três estudos SEPHAR separados com intervalo de vários anos, sendo que o SEPHAR II, realizado em 2012, foi o primeiro a avaliar os níveis de ácido úrico sérico, que também correlacionaram os níveis de AUS com a espessura íntima-média, a função renal, e o risco cardiovascular. Continuando com o SEPHAR III em 2016 que ofereceram dados adicionais sobre os níveis de AUS e sua relação com a prevalência de HT na Romênia, vários outros índices foram usados, tais como TFG e parâmetros ecocardiográficos. O SEPHAR III foi desenhado como uma pesquisa transversal que caracteriza dados para a população adulta na Romênia quanto à prevalência de HT, controle, e agentes hipertensivos.^{5,6}

Este estudo tem o objetivo de avaliar níveis de ácido úrico sérico (AUS) e a prevalência e o controle de EIM e HT em um grupo da população de adultos romenos, em relação a população idosa.

Materiais e Métodos

Uma van médica batizada de Ônibus SEPHAR foi utilizada para realizar duas visitas com 4 dias de diferença. No total, 1920 adultos romenos foram cadastrados na pesquisa SEPHAR III (média de idade de 48,63 anos, 52,76% do sexo feminino) dos quais 447 eram pacientes idosos (23,28% com idade igual ou superior a 65 anos). Os pacientes foram examinados e 3 aferições de PA foram realizadas, na posição sentada, de acordo com as atuais Diretrizes Europeias para monitoramento de PA, em intervalos de um minuto. Durante cada visita do estudo, 3 aferições de PA foram registradas, com um dispositivo automático de aferição de PA (OMRON M6). O manguito foi ajustado de acordo com a circunferência do braço, e todas as aferições foram realizadas no mesmo braço que apresentou os maiores valores de PA durante a visita inicial.

Uma pressão arterial sistólica (PAS) maior que 140 mmHg e/ou uma pressão arterial diastólica (PAD) acima de 90 mmHG em ambas as visitas foi considerada HT, utilizando-se a média do segundo e do terceiro valores de PA de cada visita. A primeira PA de cada visita não foi levada em consideração para análise futura. Além disso, a HT conhecida e tratada, com PA controlada ou não controlada, durante as duas semanas anteriores, também foi levada em consideração.

Para que um sujeito tenha PA controlada, as diretrizes ESH-ESC de 2018 sobre a hipertensão foram utilizadas, definindo como controle de PA para pacientes hipertensos com pelo menos 2 semanas de tratamento prévio, PAS e PAD menores que 140 mmHg e 90 mmHg respectivamente.

A análise da amostra sanguínea que incluiu o AUS mencionado foi realizada durante a segunda visita, com o paciente sendo informado na primeira visita de que era necessário um período de jejum de pelo menos 8 horas. Os níveis de AUS foram analisados com um equipamento analisador COBAS 6000 com reagentes uricase/peroxidase, com valores normais dados entre 2,4 e 5,70mg/dl, para mulheres, e 3,40 a 7,00mg/dl para homens. A hiperuricemia foi diagnosticada quando foram identificadas faixas normais. Para a avaliação da função renal, os valores da fórmula de Modificação Dietética na Doença Renal (MDRD) e da fórmula Colaboração de Epidemiologia de Doença Renal Crônica (CKD-EPI) foram calculados e utilizados nas análises estatísticas.

Utilizou-se um aparelho para ecocardiograma portátil (modelo General Electric Vivid Q), que calculou a espessura íntima-média (EIM) de cada parede distal da artéria carótida comum 1 cm abaixo do bulbo da carótida. A EIM foi medida usando-se uma sonda linear com frequência ajustável entre 7,5 e 10 MHz.

O Comitê de Ética da Faculdade de Medicina e Farmácia Carol Davila, em Bucareste na Romênia, aprovou o estudo

em total conformidade com a Declaração de Helsinki, e foi obtido o consentimento informado por escrito de todos os participantes antes da realização de qualquer exame.

Análise estatística

Os resultados de variáveis específicas foram apresentados utilizando-se contagens com porcentagens para dados categóricos, e estatísticas descritivas (média, desvio padrão) para dados contínuos. As diferenças entre médias e variáveis contínuas foram analisadas utilizando-se testes t para amostras independentes, enquanto testes Qui-quadrado foram usados para examinar diferenças entre variáveis categóricas. Considerando-se que a normalidade do tamanho da amostra foi presumida para todos os dados, e que o teste de correlação de Spearman foi utilizado, já que estávamos interessados em algumas correlações em alguns dados categóricos e binários. Análises de covariância (ANCOVA) foram usadas para investigar os efeitos do AUS em pacientes idosos normotensos e hipertensos, com controles para as variáveis de confusão e fatores de risco: idade, sexo e IMC. Da mesma forma, ANCOVA foi considerada para avaliar os efeitos dos níveis de EIM e os níveis de TFG (avaliadas tanto pela fórmula MDRD quanto pela fórmula CKD-EPI) nos níveis de AUS, considerando pacientes idosos com uricemia normal e a hiperuricemia.

A análise estatística foi realizada com um nível de significância de 5%. Foi utilizado o software IBM SPSS Statistics versão 20.0 para Windows. Consideramos estatísticas descritivas, figuras e tabelas para resumir nossos resultados.

Resultados

Um total de 1920 pacientes adultos (com idade igual ou superior a 18 anos) foram incluídos na análise, dos quais 447 eram pacientes idosos (com idade igual ou superior a 65 anos, 23,28%). A Tabela 1 resume as características de linha de base dos pacientes analisados, e a Tabela 5, as características antropométricas da população.

Foi obtida diferença estatística significativa entre a proporção de pacientes hipertensos nos dois grupos estudados. A HT se apresentou com mais frequência no grupo de pacientes idosos ($p < 0,001$). Considerando-se valores de HT controlados, apenas 42 pacientes (13,95%) dos 301 pacientes hipertensos incluídos no grupo dos idosos, parecem ter valores de PA controlados. Houve uma proporção estatisticamente significativa mais alta de pacientes com HT controlada no grupo de adultos, em comparação ao grupo de idosos, considerando apenas pacientes hipertensos ($p < 0,001$).

Tabela 1 (*) – Comparação entre os parâmetros estudados de pacientes, baseada em idade (características da linha de base)

	Pacientes adultos (N=1473)	Pacientes idosos (N=447)	p-valor
Categorias para pressão sanguínea			
Normotensos	894 (60,69%)	146 (32,66%)	<0,001
Hipertensos	579 (39,31%)	301 (67,34%)	
Hipertensão - incluindo apenas pacientes hipertensos (#)			
Controlada	154 (26,60%)	42 (13,95%)	<0,001
Não controlada	425 (73,40%)	259 (86,05%)	
AUS (mg/dl)			
N	1473	447	<0,001
Média (DP)	4,89 (1,293)	5,40 (1,479)	
EIM (mm)			
N	1059	338	<0,001
Média (DP)	0,60 (0,124)	0,80 (0,140)	
TFG_{MDRD}			
N	1473	447	<0,001
Média (DP)	85,51 (17,623)	69,36 (18,134)	
TFG_{CKD-EPI}			
n(%)	1473	447	<0,001
Média (DP)	94,47 (17,347)	69,82 (16,876)	
Hipertensão - incluindo apenas pacientes hipertensos (#)			

* os p-valores são obtidos com testes t de amostras independentes (*) e com testes Qui-quadrado. Os dados contínuos (*) são resumidos como média (pacientes do desvio padrão).

Analisando os valores de AUS, foi obtida uma diferença significativa no valor médio de AUS entre os dois grupos. Pacientes adultos tinham níveis de AUS significativamente mais baixos, em média 0,51 mg/dl, comparados a pacientes idosos (4,89 mg/dl vs. 5,40 mg/dl, $p < 0.001$). (Figura 1)

Ao estudar os níveis de AUS por grupos de pacientes idosos normotensos e hipertensos, os valores mais altos foram observados em pacientes idosos hipertensos, sendo significativamente mais altos em comparação aos registrados para pacientes idosos normotensos. As diferenças permaneceram após padronizar para idade, sexo e IMC (Tabela 2). Pacientes idosos hipertensos, comparados a pacientes idosos normotensos, tinham níveis de AUS significativamente mais baixos, em média 0,39 mg/dl (5,53 mg/dl vs. 5,14 mg/dl, $p = 0.008$).

Entretanto, os níveis de AUS em pacientes idosos hipertensos não variaram em relação à condição de controle de HT ($p = 0,632$). Apenas 1059 dos 1473 pacientes adultos e 338 dos 447 pacientes idosos tiveram seus valores de EIM medidos. Foi detectada uma diferença significativa no valor médio de EIM, com níveis mais baixos de EIM em pacientes adultos, em média com 0,20 mm, em comparação com pacientes idosos ($p < 0.001$). Ao considerar apenas o grupo dos idosos, não houve diferenças significativas nos valores de EIM, considerando valores de AUS ($p = 0,510$). (Tabela 3)

Foi detectada uma diferença significativa no valor médio de TFG_{MDRD} ; pacientes adultos tiveram níveis significativamente mais altos de TFG_{MDRD} em média com 16,15 mm/min/1,73m², em comparação com pacientes idosos ($p < 0.001$). Os mesmos resultados foram obtidos ao se utilizar a $TFG_{CKD-EPI}$. Pacientes adultos tiveram níveis significativamente mais altos de $TFG_{CKD-EPI}$ em média com 24,65 mm/min/1,73m², em comparação com

pacientes idosos ($p < 0.001$) (Tabela 1). Ao considerar apenas o grupo de idosos, os valores mais baixos da taxa de filtração glomerular (TFG) estimada, avaliados pela fórmula MDRD e pela fórmula CKD-EPI, foram observados em pacientes com hiperuricemia, sendo esses valores significativamente mais baixos do que os níveis de TFG registrados em pacientes idosos com uricemia normal. Todas essas diferenças permaneceram estatisticamente significativas após padronizar para idade, sexo e IMC (Tabela 4).

Discussão

A HT é uma condição altamente prevalente cuja incidência aumenta dramaticamente com a idade. De acordo com o JNC, a hipertensão ocorre em mais de dois terços dos indivíduos após a idade de 65 anos.² Além disso, dados do Estudo de Framingham, em homens e mulheres sem hipertensão, aos 55 anos de idade, indicam que os riscos de desenvolvimento de hipertensão durante o restante do tempo de vida, até os 80 anos, são de 93% e 91% respectivamente.⁷ Mais de 90% dos indivíduos que não têm hipertensão aos 55 anos de idade vão desenvolvê-la durante o restante de seu tempo de vida. Conforme esperado, a prevalência da HT no grupo dos idosos foi significativamente mais alta.

O efeito da idade no controle de hipertensão ainda parece ser controverso. Um estudo transversal em série das diferenças de idade no controle da HT em consultórios médicos nos EUA, de 2003 a 2010, sugere que pacientes mais velhos tinham probabilidade maior de conseguir fazer o controle da hipertensão em comparação a pacientes mais jovens, assim como relatórios de NAMCS, mas diferentemente da pesquisa National Health and Nutrition Examination Survey.^{8,9}

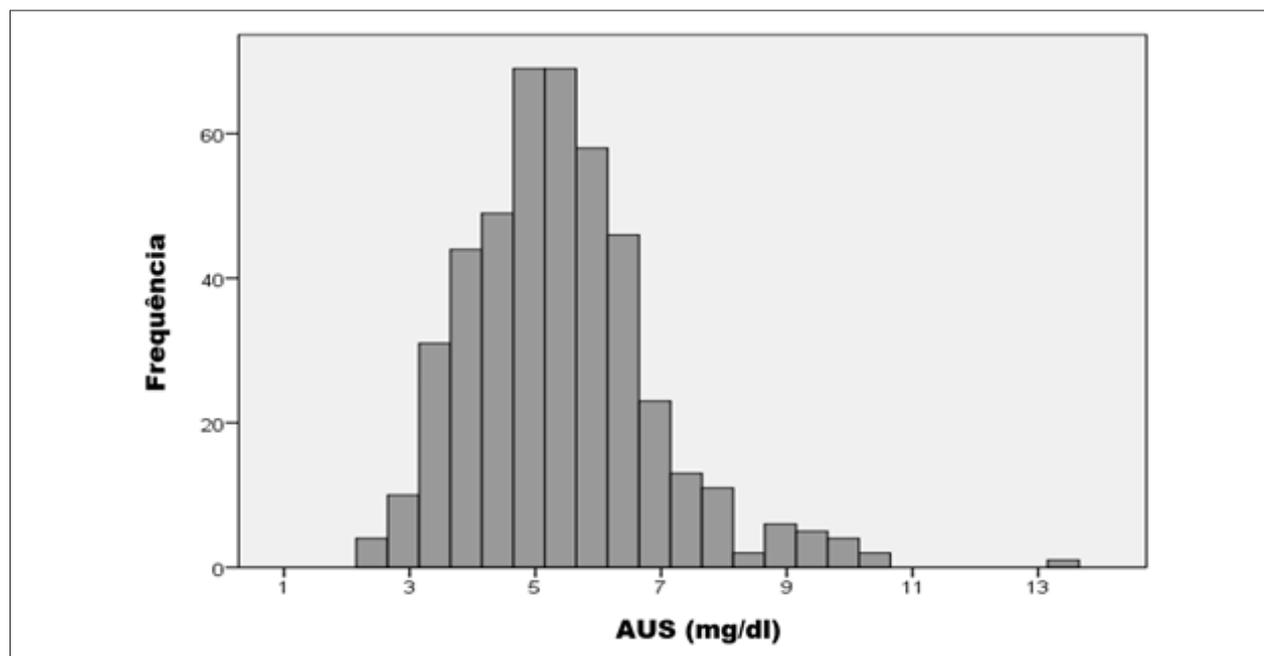


Figura 1 – Distribuição dos valores de AUS no grupo de pacientes idosos*. AUS: ácido úrico sérico.

Tabela 2 – Ácido úrico sérico por grupos de pacientes idosos normotensos e hipertensos

	Pacientes idosos normotensos (N=146)	Pacientes idosos hipertensos (N=301)	p-valor
Não padronizado	5,14 (0,122)	5,53 (0,085)	0,008
Padronizado para idade	5,13 (0,122)	5,53 (0,085)	0,007
Padronizado para sexo	5,12 (0,118)	5,53 (0,082)	0,005
Padronizado para IMC	5,17 (0,121)	5,51 (0,084)	0,021

* Notas: os p-valores são obtidos com o teste ANCOVA; os valores são resumidos como média (erro padrão). IMC: índice de massa corporal.

Tabela 3 – Ácido úrico sérico por grupos de pacientes idosos normotensos e hipertensos

	Pacientes idosos com uricemia normal (N=356)	Pacientes idosos com hiperuricemia (N=91)	p-valor
Pacientes incluídos na análise (*)	262	76	
Não padronizado	0,80 (0,009)	0,82 (0,016)	0,373
Padronizado para idade	0,80 (0,008)	0,81 (0,015)	0,510
Padronizado para sexo	0,80 (0,009)	0,82 (0,016)	0,119
Padronizado para IMC	0,80 (0,009)	0,82 (0,016)	0,380

* Notas: os p-valores são obtidos com o teste ANCOVA; os valores são resumidos como média (erro padrão). (*) Análises baseadas em pacientes com valores de EIM medidos.

Tabela 4 – Níveis de ácido úrico sérico e função renal por grupos de pacientes idosos com uricemia normal e hiperuricemia

	Pacientes idosos com uricemia normal (N=356)	Pacientes idosos com hiperuricemia (N=91)	p-valor
TFG_{MDRD}			
Não padronizado	71,50 (0,936)	61,01 (1,851)	<0,001
Padronizado para idade	71,43 (0,919)	61,25 (1,818)	<0,001
Padronizado para sexo	71,50 (0,938)	61,00 (1,862)	<0,001
Padronizado para IMC	71,49 (0,938)	61,05 (1,866)	<0,001
TFG_{CKD-EPI}			
Não padronizado	71,86 (0,869)	61,83 (1,719)	<0,001
Padronizado para idade	71,78 (0,832)	62,17 (1,646)	<0,001
Padronizado para sexo	71,92 (0,870)	61,59 (1,727)	<0,001
Padronizado para IMC	71,91 (0,871)	61,66 (1,733)	<0,001

* Notas: os p-valores são obtidos com o teste ANCOVA; os valores são resumidos como média (erro padrão).

Tabela 5 – Comparação entre as características principais da linha de base e antropométricas de pacientes adultos e idosos

	Pacientes adultos (N=1473)	Pacientes idosos (N=447)	p-valor
IMC (Kg/m ²)(*)			
n	1473	447	
Média (DP)	27,70 (5,892)	29,91 (5,157)	<0,001
EIM (mm)			
n	1059	338	
Média (DP)	0,60 (0,124)	0,80 (0,140)	<0,001

DP: desvio padrão; IMC: índice de massa corporal.

Os resultados do estudo SEPHAR III demonstraram que os pacientes idosos romenos tinham uma porcentagem reduzida de HT controlada (13,95%), significativamente mais baixa em comparação ao grupo de adultos. O controle abaixo do ideal da hipertensão em pacientes idosos pode estar relacionado ao mal controle, hábitos alimentares, ou uso de um tratamento menos agressivo, com menos medicamentos ou doses mais baixas do que os mais jovens.

Os níveis de AUS estão fortemente correlacionados ao envelhecimento. Os dados do SEPHAR III reconfirmam os valores aumentados de AUS na população >65 anos, e especialmente em pacientes com HT. Como esperado, pacientes idosos apresentaram EIM aumentada. Embora os estudos anteriores tenham demonstrado uma correlação entre os valores de EIM e níveis de AUS, nossa análise, que considerou apenas pacientes com idade >65 anos, não apresentou diferenças significativas na EIM entre os subgrupos de AUS, após a padronização para idade.⁷ Esses resultados são consistentes com os estudos anteriores, sugerindo que o relacionamento entre o AUS e a placa não existia, ou era muito fraco e facilmente influenciável por outros fatores.^{10,11}

A associação entre hiperuricemia e doença renal crônica foi apresentada anteriormente.¹² Entre os pacientes idosos, os valores de AUS foram significativamente aumentados, independentemente da função renal, o que também se confirmou em um estudo japonês envolvendo mulheres idosas.¹³ Os resultados do estudo SEPHAR III sugerem que a idade e o AUS têm um efeito sinérgico no status da PA, independentemente dos fatores convencionais de risco cardiovascular.

Este estudo tem algumas limitações, tais como o impacto do tratamento contínuo de doenças crônicas nos níveis de ácido úrico sérico. Os pacientes foram questionados sobre seu uso atual de medicamentos e se eles aderiram ao tratamento. Entretanto, medicamentos usados anteriormente não foram documentados. Para se estabelecer uma relação, considerou-se que duas visitas, com um intervalo de vários dias, não foram suficientes para quantificar o impacto dessas intervenções. Além disso, essa análise faz parte de um estudo maior que incluiu adultos com idade igual ou superior a 18 anos, e, portanto, a proporção de pacientes idosos é mais baixa, o que poderia limitar seu poder de caracterização dessa faixa etária.

Documentos recentes sobre hiperuricemia também enfatizaram a associação crescente entre os níveis de ácido úrico sérico e doenças cardiovasculares. O estudo Uric Acid Right for Heart Health (URRAH) envolvendo mais de 22000 sujeitos mostraram demonstrou, por meio de análises de regressão multivariadas de Cox, que o ácido úrico sérico é um fator de risco de mortalidade independente.¹⁴

Outros estudos avaliaram o efeito do ácido úrico sérico na rigidez arterial em pacientes hipertensos e não identificaram influência da progressão da velocidade da onda de pulso na população estudada, depois de um acompanhamento médio de 3,8 anos. Os autores desse estudo¹⁵ avaliaram 422 pacientes hipertensos adultos apresentaram, em uma população não padronizada, associação significativa entre rigidez de vasos e ácido úrico sérico, mas a significância foi perdida quando houve a padronização para parâmetros diferentes, como, por exemplo, índice de massa corporal.

Uma análise diferente sobre a Europa central e oriental também demonstrou um aumento na prevalência da hiperuricemia em pacientes hipertensos, com pelo menos um quarto da população estudada apresentando níveis aumentados de ácido úrico sérico. Na análise covariada de variáveis cardionefrometabólicas dos 3206 pacientes do estudo BP-CARE, a única relação significativa entre os níveis de ácido úrico sérico encontrada foi com doença renal crônica.¹⁶

Além disso, há vários outros estudos que demonstram uma ligação entre os níveis de AUS e outros parâmetros metabólicos, tais como colesterol LDL, evidenciando uma relação entre esses dois em relação ao risco de desenvolvimento de hipertensões nas etapas mais tardias da vida.¹⁷ No caso dos idosos, há outros estudos que corroboram o achado de que o AUS geralmente é encontrado na síndrome metabólica, tais como o relatório dos autores do Estudo Cardíaco de Brisighella.¹⁸ Em nossa análise, encontramos diferenças significativas entre pacientes idosos e adultos, sendo que os pacientes idosos são mais obesos e têm uma EIM mais alta.

Ainda existe um debate para se definir se o ácido úrico sérico tem um efeito pequeno na rigidez dos vasos, tem um efeito sinérgico com outro fator de risco, ou não tem efeito nenhum. Entretanto, a hiperuricemia deve ser tratada ainda assim.

Conclusão

Este estudo é o primeiro que apresenta dados específicos dos valores de HT e AUS focados em pacientes idosos romenos. Embora cada vez seja mais reconhecido que a idade biológica é mais importante que a idade cronológica, o tratamento e o controle de HT na população mais velha devem ser otimizados, considerando características individuais de saúde, já que o tratamento reduz mortalidade, acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca. Este estudo destaca que os níveis de AUS aumentados estão associados ao envelhecimento, e as correlações com a HT foram identificadas, independentemente do estado da função renal.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise estatística e Redação do manuscrito: Buzas R, Vlad-Sabin I; Obtenção de dados: Morgovan AF, Ardelean M, Albulescu N; Análise e interpretação dos dados: Buzas R, Vlad-Sabin I; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Gheorghie-Fronea OF, Dorobantu M, Lighezan DF.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela Sociedade Romena de Hipertensão e Servier Pharma Subsidiária da Romênia por meio de uma bolsa de pesquisa não restritiva.

Vinculação acadêmica

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

Referências

1. Roberts L. 9 Billion. *Science*. 2011;333(6042):540-3.
2. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo Jr JL, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42(6):1206-52.
3. Rosano C, Watson N, Chang Y, Newman AB, Aizenstein HJ, Du Y, et al. Aortic pulse wave velocity predicts focal white matter hyperintensities in a biracial cohort of older adults. *Hypertension*. 2013;61(1):160-5.
4. Valaiyapathi B, Siddiqui M, Oparil S, Calhoun DA, Dudenbostel T. High uric acid levels correlate with treatment-resistant hypertension. *Hypertension*. 2017;70(suppl 1):AP550.
5. Buzas R, Tautu OF, Dorobantu M, Ivan V, Lighezan D. Serum uric acid and arterial hypertension—Data from Sephar III survey *PLoS One*. 2018;13(7):e0199865.
6. Dorobantu M, Tautu OF, Dimulescu D, Sinescu C, Gusbeth-Tatomir P, Arsenescu-Georgescu C, et al. Perspectives on hypertension's prevalence, treatment and control in a high cardiovascular risk East European country: data from the SEPHAR III survey. *J Hypertens*. 2018;36(3):690-700.
7. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA*. 1996;275(20):1557-62.
8. Ma J, Stafford RS. Screening, treatment and control of hypertension in US private physician offices, 2003-2004. *Hypertension*. 2008;51(5):1275-81.
9. Gu A, Yue Y, Argulian E. Age differences in treatment and control of hypertension in US physician offices, 2003-2010: a serial cross-sectional study. *Am J Med*. 2016;129(1):50-8.
10. Pan WH, Bai CH, Chen JR, Chiu HC. Associations between carotid atherosclerosis and high factor VIII activity, dyslipidemia, and hypertension. *Stroke*. 1997;28(1):88-94.
11. Herder M, Arntzen KA, Johnsen SH, Mathiesen EB. The metabolic syndrome and progression of carotid atherosclerosis over 13 years. The Tromsø study. *Cardiovasc Diabetol*. 2012 Jun;11:77.
12. Buzas R, Tautu OF, Dorobantu M, Ivan V, Lighezan D. Serum uric acid and arterial hypertension - data from Sephar III survey. *PLoS One*. 2018;13(7):e0199865.
13. Kawamoto R, Tabara Y, Kohara K, Kusunoki T, Abe M, Miki T. Synergistic Influence of age and serum uric acid on blood pressure among community-dwelling Japanese women. *Hypertens Res*. 2013;36(7):634-8.
14. Viridis A, Masi S, Casiglia E, Tikhonoff V, Cicero AFG, Ungar A, et al. Identification of the uric acid thresholds predicting an increased total and cardiovascular mortality over 20 years. *Hypertension*. 2020;75(2):302-8.
15. Maloberti A, Rebora P, Andreano A, Vallerio P, Chiara B, Signorini S, et al. Pulse wave velocity progression over a medium-term follow-up in hypertensives: focus on uric acid. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019;21(7):975-83.
16. Redon P, Maloberti A, Facchetti R, Redon J, Lurbe E, Bombelli M, et al. Gender-related differences in serum uric acid in treated hypertensive patients from central and east European countries: findings from the blood pressure control rate and cardiovascular risk profile study. *J Hypertens*. 2019;37(2):380-8.
17. Cicero AFG, Fogacci F, Giovannini M, Grandi E, D'Addato S, Borghi C, et al. Interaction between low-density lipoprotein-cholesterolaemia, serum uric level and incident hypertension: data from the Brisighella Heart Study. *J Hypertens*. 2019;37(4):728-31.
18. Cicero AFG, Fogacci F, Giovannini M, Grandi E, Rosticci M, D'Addato S, et al. Serum uric acid predicts incident metabolic syndrome in the elderly in an analysis of the Brisighella Heart Study. *Sci Rep*. 2018;8(1):11529.



Síndrome Cardiorenal Tipo 1 em Região de Baixo Desenvolvimento: Comparação entre os Critérios AKIN e KDIGO, Necessidade de Diálise e Mortalidade

Type 1 Cardiorenal Syndrome in Decompensated Heart Failure Patients in a Low-Income Region in Brazil: Incidence of Acute Kidney Injury (AKIN and KDIGO Criteria), Need for Dialysis and Mortality

Ginivaldo Victor Ribeiro do Nascimento,^{1,2} Heitor Carlos Domingues de Brito,² Carlos Eduardo Batista de Lima,^{3,4} 

Universidade Estadual do Piauí,¹ Teresina, PI - Brasil

Faculdade Integral Diferencial Curso de Medicina,² Teresina, PI - Brasil

Universidade Federal do Piauí, Centro de Ciências da Saúde,³ Teresina, PI - Brasil

Centro de Pesquisa CARDIOLIMA,⁴ Teresina, PI - Brasil

Resumo

Fundamento: A síndrome cardiorenal tipo 1 associa-se a maior mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca (IC). No entanto, há escassez de publicações comparando critérios diagnósticos de lesão renal aguda (LRA).

Objetivo: Analisar o perfil clinicofuncional de pacientes com IC e fatores associados a ocorrência de lesão renal aguda (LRA).

Métodos: Estudo de coorte retrospectivo, em hospital terciário de região com baixo desenvolvimento econômico que incluiu pacientes com IC descompensada ou infarto agudo do miocárdio (IAM) recente, sendo avaliadas características clínicas, laboratoriais e ecocardiográficas comparativamente em pacientes com e sem LRA classificada pelos critérios *Acute Kidney Network* (AKIN) e *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO). Nível de significância estatística com valor de $p < 0,05$.

Resultados: Entre 81 pacientes, 61,73% evoluíram com LRA. A média de creatinina foi $1,79 \pm 1,0$ mg/dL e de ureia $81,5 \pm 46,0$ mg/dL, sendo maior no grupo com LRA ($p < 0,05$). Não foi evidenciada relação entre alterações cardíacas e redução da função renal. A doença renal crônica se associou a maior ocorrência de LRA (38% x 3,23% sem LRA, $p = 0,001$). Não houve diferença do KDIGO com relação ao critério AKIN. Os pacientes que desenvolveram LRA apresentaram maior mortalidade (32% x 9,8% no grupo sem LRA, $p = 0,04$, com *odds ratio* (OR) de 8,187 e intervalo de confiança 1,402-17,190, $p = 0,020$).

Conclusão: Nessa casuística de pacientes com IC, a ocorrência de LRA foi elevada e foi fator de risco independente de mortalidade. As alterações cardíacas não se associaram à ocorrência de LRA, e os critérios diagnósticos KDIGO e AKIN apresentaram performance similar.

Palavras-chave: Síndrome Cardiorenal/complicações; Insuficiência Renal Crônica; Lesão Renal Aguda/normas; Nefropatias/normas.

Abstract

Background: Type 1 cardiorenal syndrome is associated with higher mortality in heart failure patients. However, few studies have compared the diagnostic criteria of acute kidney injury (AKI) in this population.

Objective: To assess clinical and functional features and factors associated AKI in patients with heart failure.

Methods: Retrospective, cohort study on patients with decompensated heart failure or recent acute myocardial infarction, conducted in a tertiary hospital in a low-income region of Brazil. Clinical, laboratory and echocardiographic features were compared between patients with and without AKI according to the *Acute Kidney Network* (AKIN) and *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) criteria. The level of statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results: Of 81 patients, 61.73% had AKI. Mean creatinine and urea levels were 1.79 ± 1.0 mg/dL and 81.5 ± 46.0 mg/dL, respectively, and higher in the group with AKI ($p < 0.05$). No evidence of a relationship between cardiac changes and reduced renal function. Chronic renal

Correspondência: Carlos Eduardo Batista de Lima •

Rua General Lages, 1555, Apto. 402; Edifício La Concorde. CEP 64048-350, Fátima, Teresina, PI - Brasil

E-mail: carlos.lima@ufpi.edu.br

Artigo recebido em 06/02/2020, revisado em 31/07/2020, aceito em 16/08/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200097>

disease was associated with higher prevalence of AKI. Higher mortality was observed in patients with AKI than in patients without AKI (32.0% vs. 9.8%, $p = 0.04$, OR 8.187 ad 95% confidence interval 1.402-17.190, $p = 0.020$).

Conclusion: In this population of patients with heart failure, AKI was highly prevalent and considered an independent risk factor for mortality. Cardiac changes were not associated with AKI, and the KDIGO and AKIN criteria showed similar performance.

Keywords: Cardio-Renal Syndrome/complications; Renal Insufficiency; Acute Kidney, Injury/standards(AKIN); Kidney Disease Improving Global Outcome/standards(KDIGO).

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

Introdução

A síndrome cardiorenal (SCR) abrange uma diversidade de condições agudas ou crônicas, em que a falência primária de um órgão, que pode ser o coração ou os rins, implica na deterioração secundária do outro.^{1,2} Aproximadamente um terço dos pacientes com descompensação de insuficiência cardíaca (IC) também podem apresentar um comprometimento agudo da função renal, sendo esta caracterizada a SCR tipo 1.³

A presença de disfunção ventricular pode acarretar diversos efeitos negativos sobre a função renal. Ao mesmo tempo, a insuficiência renal pode comprometer significativamente a função cardíaca. Os efeitos diretos e indiretos de cada órgão disfuncional podem iniciar e perpetuar mutuamente uma combinação de desordens.²

Nas últimas décadas, o termo lesão renal aguda (LRA) foi revisado, enfatizando-se um processo fisiopatológico progressivo que pode ser perceptível diante de pequenas variações de marcadores de lesão renal, com destaque para a creatinina. Com esse propósito, destacam-se dois critérios diagnósticos: *Acute Kidney Network* (AKIN) e *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO).^{1,4} Este último, que emergiu com a intenção de harmonizar definições e critérios previamente estabelecidos, tem sido largamente utilizado na investigação de IRA e nos cenários de SCR, distinguindo-se também da terminologia usada: piora da função renal.^{1,4,5} Na literatura, são poucos os trabalhos nos quais foram avaliados estes critérios de LRA na SCR, sobretudo em países emergentes e em áreas com baixo índice de desenvolvimento econômico.^{6,7}

O objetivo do estudo foi avaliar a incidência de SCR à luz da comparação dos critérios AKIN e KDIGO, bem como avaliar os fatores de risco associados ao desenvolvimento dessa condição patológica e à necessidade de diálise, bem como a mortalidade em pacientes com IC descompensada.

Metodologia

Realizou-se um estudo observacional de coorte retrospectivo em hospital terciário, referência para atendimento de urgência e emergência, o Hospital de Urgências de Teresina (HUT), tendo como critério de inclusão todos os pacientes admitidos com diagnóstico clínico de IC descompensada em pacientes com cardiopatia prévia, ou devido infarto agudo do miocárdio (IAM) recente e que foram submetidos à realização de exame ecocardiográfico com evidência de fração de ejeção inferior a 55 por cento. Foram excluídos os pacientes com idade inferior a 18 anos, transplantados, que realizavam terapia dialítica crônica e aqueles que não tiveram, no mínimo, duas dosagens de creatinina durante o período de internação.

Esta pesquisa foi revisada e aprovada conforme as normas éticas do Comitê de Ética local, sendo aprovado sob o CAAE nº 54207914.5.0000.5211. Os dados foram coletados através da revisão dos prontuários médicos e dos registros do serviço de ecocardiografia de pacientes internados no período de 1 de janeiro a 31 de dezembro de 2014, cujas variáveis estudadas incluíram: data e diagnóstico de admissão do paciente, idade, gênero, comorbidades (hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mel (DM), cardiopatia dilatada, doença cerebrovascular, doença renal crônica (DRC), e hepatopatia, além de características laboratoriais (creatinina, ureia, potássio, bicarbonato, pH), bem como dados evolutivos de melhora clínica com alta hospitalar e óbito.

A definição da LRA foi baseada nas variações de creatinina de acordo com dois diferentes critérios. A classificação proposta pela AKIN apresenta como critérios o aumento dos valores da creatinina em um intervalo de 48 horas e ainda leva em conta a necessidade de terapia de substituição renal. A alteração primária da creatinina sérica maior que 0,3 mg/dL ou seu aumento entre 1,5 a 2 vezes com relação à primeira medida são classificados como lesão em estágio 1. O aumento na faixa de 2 a 3 vezes com relação à primeira dosagem é classificado como estágio 2. Os pacientes que apresentam aumento maior ou igual a três vezes com relação à creatinina inicial, dosagem maior ou igual a 4 mg/dL com aumento abrupto superior a 0,5 mg/dL, ou em início de terapia de substituição renal são classificados como estágio 3.^{8,9}

Segundo a classificação pelo KDIGO, o estágio 1 requer alteração no valor de creatinina maior ou igual a 1,5 do valor basal em um período de sete dias ou de 0,3 mg/dL dentro de um período de 48 horas. O aumento igual ou superior a duas vezes do valor basal é classificado como estágio 2. O estágio 3 corresponde ao triplo de elevação de creatinina com relação ao valor basal, ao valor maior ou igual a 4 mg/dL, ou em início de terapia renal substitutiva.⁴

Análise estatística

As variáveis contínuas foram expressas em média e desvio-padrão, de acordo com a normalidade da distribuição obtida por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov e comparadas pelo teste *t* de Student para amostras independentes (não pareado). As variáveis categóricas foram expressas em proporções e comparadas pelo teste Qui-quadrado de Pearson. Para a análise multivariada, utilizou-se a Regressão de Logística Múltipla (RLM) com razão de chance ajustada. O critério para inclusão de variáveis no modelo logístico foi a associação ao nível de 20% ($p < 0,200$) na análise bivariada. O critério de significância ou permanência das variáveis no modelo, por sua

vez, foi a associação em nível de 5% ($p < 0,05$). O modelo final de RLM foi ajustado pelo método Enter. O teste de bondade de ajuste (teste de Hosmer e Lemeshow), necessário para a RLM, mostrou que o modelo final é adequado para explicação da variável resposta. A multicolinearidade das variáveis explicativas foi verificada pelo teste VIF (Variance Inflation Factor), adotando-se como ponto de corte para o diagnóstico de multicolinearidade um VIF acima de quatro. Contudo, o teste não detectou multicolinearidade entre as variáveis estudadas. Adotou-se o nível de significância de 5% para todos os testes estatísticos. Os dados foram analisados por meio dos softwares R-Project, versão 3.0.2 e Statistical Package for the Social Science (SPSS), versão 20.0.

Resultados

Nesse estudo, foram incluídos 81 pacientes admitidos com diagnóstico de IC descompensada e/ou infarto agudo do miocárdio (IAM) recente. A caracterização clinicodemográfica da população estudada está demonstrada na Tabela 1. A média de idade dos pacientes foi de $67,02 \pm 14,97$ anos, 43 deles do sexo masculino (53,09%). O diagnóstico de IC descompensada foi mais frequente em pacientes com cardiopatia prévia e HAS foi a comorbidade mais prevalente.

A população do estudo foi dividida em dois grupos, formados pelos que evoluíram com LRA (50 pacientes) e sem LRA (31 pacientes). As características clínicas, laboratoriais e ecocardiográficas, bem como os seus desfechos clínicos, são mostrados na Tabela 2.

Houve semelhança entre as variáveis clínicas avaliadas nos dois grupos, porém o grupo com LRA apresentou predomínio de pacientes com doença renal, bem como níveis mais elevados de ureia e creatinina.

Quanto às características cardiológicas e ecocardiográficas, e a sua relação com o desenvolvimento da injúria renal, a IC foi o principal diagnóstico de admissão entre os pacientes que apresentavam função renal alterada. Não foi encontrada relação entre a redução da fração de ejeção e o desenvolvimento de síndrome cardiorenal.

Dentro do grupo dos pacientes que não evoluíram com LRA, 9,68% foram a óbito durante a internação hospitalar. Em contrapartida, nos pacientes com LRA, o percentual encontrado foi de 32%, o que mostra uma associação da LRA a mortalidade, *odds ratio* (OR) de 1,21 (intervalo de confiança [IC 95%] entre 1,16 e 16,62) e $p = 0,021$. No que diz respeito a necessidade de intervenção dialítica, esta só esteve presente em 6% dos pacientes que evoluíram com injúria renal, mas sem diferença entre os grupos.

Os dados apresentados na Tabela 3 mostram que 50 pacientes evoluíram com deterioração da função renal em pelo menos um dos critérios utilizados para a classificação. O KDIGO foi capaz de detectar a injúria renal em 61,73% dos casos. O critério AKIN foi incapaz de detectar a LRA em 14% dos pacientes. Entretanto, não foi observado, no presente estudo, a superioridade do critério KDIGO na detecção precoce das alterações na função renal. A análise multivariada (Tabela 4) mostrou que a LRA foi um fator de risco independente para a mortalidade, com OR ajustado 8,187, IC 95% entre 1,402 e 17,190 e $p = 0,020$.

Tabela 1 – Caracterização geral de pacientes com insuficiência cardíaca (isquêmica ou não isquêmica) avaliados quanto ao desenvolvimento de lesão renal aguda (N = 81).

Variável	N
Idade (anos)	
Média \pm DP	67,02 \pm 14,97
Gênero (%)	
Masculino	43 (53,09)
Diagnóstico (%)	
IAM recente	16 (19,75)
IC com cardiopatia prévia	62 (76,55)
IC prévia e IAM recente	3 (3,7)
Outro diagnóstico*	8 (9,88)
Comorbidades (%)	
HAS	48 (59,26)
DM	26 (32,1)
DRC	20 (24,69)
Cerebrovascular	7 (8,64)
Hepatopatia	6 (7,41)
Outro	24 (29,63)

*IAM: infarto agudo do miocárdio; IC: insuficiência cardíaca; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes melito; DRC: doença renal crônica; DP: desvio-padrão. * Pacientes com IC descompensada e FEVE < 55% sem cardiopatia prévia ou IAM recente, além de arritmias, edema pulmonar hipertensivo e infecção.*

Discussão

Estima-se que mais de 85% da população mundial viva em regiões com baixo e médio desenvolvimento, nas quais é comum a baixa publicação de pesquisas. Fatores socioeconômicos e ambientais, destacando-se a escassez de alimentos, influenciam a evolução da injúria renal aguda das cardiopatias e da síndrome cardiorenal, conexões habitualmente ignoradas em muitos estudos.^{6,7} A pesquisa em questão foi desenvolvida em hospital terciário, principal referência no atendimento de emergência de uma população de aproximadamente 1 milhão de pessoas, em um estado do Brasil de baixo desenvolvimento econômico (22º lugar entre 27 unidades da federação no quesito Produto Interno Bruto [PIB]).^{6,7,11}

No presente estudo, no entanto, identificou-se que as características clínicas e demográficas foram semelhantes às de trabalhos encontrados na literatura, constituindo-se de uma população de idosos predominantemente masculina, como mostrado por Spinetti et al.,³ com 58% da população estudada deste gênero e média de idade de $63,5 \pm 13$ anos. Liangos et al.¹¹ demonstrou predominância de homens, idosos e DM, HAS e DRC as principais comorbidades associadas.

Trabalhos realizados a partir de pacientes diagnosticados com LRA constataram que as doenças crônicas, principalmente DM e HAS, apresentaram maior associação ao desenvolvimento de LRA.^{11,12} Entretanto, assim como em nossa pesquisa, o estudo de Caetano et al.¹³ não verificou a associação do

Tabela 2 – Caracterização das variáveis clínicas, laboratoriais, ecocardiográficas e desfechos clínicos dos pacientes com LRA e sem LRA de pacientes internados com IC ou IAM (N = 81)

Variáveis	Sem LRA (n = 31)	Com LRA (n = 50)	OR (IC 95%)	p – valor
Características clínicas				
Idade (± DP)	64,03 ± 16,08	68,88 ± 14,08	1,02 (0,99-1,05)	0,172
Sexo masculino – n (%)	20 (64,52)	23 (46)	2,13 (0,85-5,37)	0,104
HAS – n (%)	15 (48,39)	33 (66)	0,48 (0,20-1,20)	0,116
DM – n (%)	8 (25,81)	18 (36)	0,62 (0,23-1,66)	0,339
DRC – n (%)	1 (3,23)	19 (38)	18,4 (2,31-146,10)	0,001
Doença cerebrovascular – n (%)	1 (3,23)	6 (12)	4,09 (0,47-35,73)	0,337
Hepatopatia – n (%)	3 (9,68)	3 (6)	0,60 (0,11-3,16)	0,858
Outro – n (%)	7 (22,58)	17 (34)	–	–
Características laboratoriais (± DP)				
Ureia (mg/dL)	46,65 ± 25,66	81,52 ± 46,04	1,03 (1,01-1,05)	0,001
Creatinina (mg/dL)	1,17 ± 0,76	1,79 ± 0,97	1,02 (1,01-1,04)	0,002
Potássio (mEq/L)	4,11 ± 0,75	4,4 ± 1,02	2,76 (1,29-5,91)	0,155
Bicarbonato	24,12 ± 6,11	22,01 ± 4,71	0,92 (0,79-1,07)	0,355
pH	7,417 ± 0,05	7,374 ± 0,1	0,01 (0,01-74,88)	0,069
Características ecocardiográficas				
IAM recente – n (%)	8 (25,8)	8 (16)	0,61 (0,22-1,73)	0,507
IC com cardiopatia prévia – n (%)	22 (70,97)	40 (80)	1,83 (0,61-5,51)	0,429
IC prévia e IAM recente – n (%)	1 (3,23)	2 (4)	–	0,999
Fração de ejeção: % (± DP)	35,86 ± 10,79	36,09 ± 10,79	1,01 (0,97-1,05)	0,598
Diâmetro de AE: mm (± DP)	39,51 ± 7,45	39,51 ± 7,45	1,02 (0,96 - 1,08)	0,624
Espessura miocárdica – n (%)				
Aumentado	16 (51,61)	21 (42)	0,77 (0,31-1,90)	0,538
Normal	15 (48,39)	29 (58)	Referência	
Disfunção sistólica do VE – n (%)				
Leve	1 (3,23)	2 (4)	Referência	0,999
Moderada/grave	30 (96,77)	48 (96)	1,25 (0,18-2,31)	
Desfechos clínicos – n (%)				
Óbito	3 (9,68)	16 (32)	1,21 (1,16-16,62)	0,021
Diálise	0 (0)	3 (6)	–	0,437

LRA: lesão renal aguda; OR: odds ratio; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; IAM: infarto agudo do miocárdio; IC: insuficiência cardíaca; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes melito; DRC: doença renal crônica; pH: potencial hidrogeniônico; IAM: infarto agudo do miocárdio; IC: insuficiência cardíaca; AE: átrio esquerdo; VE: ventrículo esquerdo; DP: desvio-padrão.

Tabela 3 – Incidência de LRA de acordo com os critérios AKIN e KDIGO em pacientes com síndrome cardiorenal

Variável	AKIN		KDIGO		p – valor
	N	%	N	%	
Estágio 1	35	43,21	39	48,15	0,642
Estágio 2	3	3,7	5	6,17	0,479
Estágio 3	5	6,17	6	7,41	0,763

AKIN: Acute Kidney Injury Network; KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes; LRA: lesão renal aguda.

Tabela 4 – Análise multivariada de variáveis relacionadas com óbitos na síndrome cardiorenal.

Variáveis	OR ajustado (IC 95%)	p
Sexo masculino	0,796 (0,241-2,632)	0,708
Idade (+ 1 ano)	1,010 (0,967-1,055)	0,651
HAS	2,228 (0,684-7,261)	0,184
DRC	6,622 (0,901-48,693)	0,063
Ureia (+1 mg/dL)	1,005 (0,983-1,028)	0,660
Lesão renal aguda	8,187 (1,402-17,190)	0,020

OR: Odds ratio; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; DRC: doença renal crônica.

desenvolvimento de SCR a antecedentes de IC, DM ou pressão sistólica elevada na admissão, mas à existência de doença renal prévia.

Em um estudo multicêntrico, foram reunidos dados de 105.388 pacientes com IC agudamente descompensada de 274 hospitais dos EUA. Revelou-se que 30% desses pacientes apresentavam também DRC, assim como observado por Damman et al.¹⁴ em uma metanálise em que a prevalência de DRC foi de 32%. Em nosso estudo, a LRA esteve presente em 61,7% dos pacientes. Essa condição é cada vez mais frequente em pacientes com IC, podendo ser um agravante no que concerne à intensidade dos sintomas, alterando tanto o curso clínico do quadro apresentado como a resposta ao tratamento.¹⁵ Em alguns estudos, a DRC preexistente em pacientes internados por IC descompensada propiciou a evolução à LRA em todos os casos avaliados.¹⁶

Estudos voltados a avaliar as características laboratoriais mostraram que, na admissão, os pacientes sem síndrome cardiorenal (SCR) aguda apresentaram valores de ureia, creatinina e potássio mais elevados quando comparados aos sem injúria renal.^{3,13} Outros trabalhos, além de corroborar com esses dados, demonstraram que pequenas elevações nos valores de creatinina estão significativamente associadas ao aumento da mortalidade em pacientes com LRA.¹⁷

No presente estudo, a maioria dos pacientes admitidos com IC descompensada apresentavam alguma cardiopatia prévia. Essa característica não foi associada ao desenvolvimento de LRA. Quanto aos parâmetros ecocardiográficos, incluindo a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), nenhuma característica anatômica ou funcional cardíaca apresentou associação à evolução da SCR. Apesar da LRA ser igualmente prevalente na IC por disfunção sistólica ou diastólica, a injúria renal é geralmente mais grave em pacientes com FEVE reduzida quando comparada aos pacientes com FEVE

normal, estando presente em mais de 70% dos casos admitidos em choque cardiogênico.² Resultados semelhantes foram demonstrados em outro estudo, que evidenciou pacientes com IC por disfunção sistólica e FEVE < 40%, presentes em 86% dos casos avaliados com LRA.³

Caetano et al.,¹³ através de um estudo que avaliava os parâmetros ecocardiográficos dos pacientes, constataram que a função sistólica estava preservada (FEVE ≥ 50%) em 48,4% dos doentes. Entre os pacientes que desenvolveram LRA, 26 (56,6%) apresentavam comprometimento da fração de ejeção, enquanto um total de 47 (43,1%) pacientes que não apresentavam essa alteração evoluiu com o comprometimento agudo da função renal. No mesmo estudo, demonstrou-se que a insuficiência mitral de moderada a grave esteve presente em 45,1% dos pacientes sem LRA e em 68,4% dos pacientes que desenvolveram a LRA (p = 0,014). Nesse estudo, a FEVE média foi de aproximadamente 36% e apenas três pacientes apresentaram FEVE > 50%, não havendo diferença entre os pacientes com e sem LRA.

Estudos relatam a ocorrência de injúria renal na evolução da IC e sua ocorrência tanto em pacientes com FEVE reduzida quanto nos que apresentavam FEVE normal,^{2,3,13} o que reforça a necessidade de avaliação do perfil cardiológico e hemodinâmico durante o curso clínico da piora da função renal. Estudos realizados por Mullens et al.¹⁸ e Damman et al.¹⁹ avaliaram o perfil hemodinâmico a partir de métodos invasivos e com terapias intensivas. Dessa forma, sugere-se que a partir da ecocardiografia, que consiste em um método não invasivo, sejam avaliados outros parâmetros que podem ser sugestivos de alterações ligadas a injúria renal, como a avaliação da veia cava, haja vista que os mesmos trabalhos demonstraram correlação entre o aumento da pressão venosa central e a piora da função renal. O diâmetro da veia cava inferior e seu estudo durante a inspiração e expiração são

de possível avaliação a partir da ecocardiografia. Entretanto, na literatura, ainda são escassos os dados relacionados com esses parâmetros.

A necessidade de diálise ocorreu nesse estudo em 6% dos pacientes, coincidindo com o observado por Li et al.²⁰ em coorte chinesa com 1.005 pacientes (6,4%), e foi semelhante à observada na metanálise de Vandenberghe et al.,⁵ em que a necessidade de terapia renal substitutiva ocorreu em 4,6% nos pacientes com SCR por IC descompensada e em 2,3% na SCR por todas as etiologias. De acordo com Forman et al.,²¹ em pacientes com IC, óbito intra-hospitalar e maior tempo de internação, as complicações ocorrem mais frequentemente em pacientes com LRA. Em nossa pesquisa, observou-se 32% de mortalidade hospitalar em pacientes com LRA, condição em que a análise multivariada representou um fator de risco independente para a mortalidade, OR de 8,187 (1,402-17,190) e $p = 0,020$. Hata et al.,²² também em análise retrospectiva de 376 indivíduos admitidos em UTI por IC descompensada, com LRA em 73% da amostra, apurou que esta complicação estava relacionada com elevada mortalidade intra-hospitalar (10,5% versus não LRA de 1,0%; $p < 0,01$) e ao tempo de internação prolongado quando comparados ao grupo-controle. Na análise multivariada da presente pesquisa, a DRC não se mostrou um fator de risco isolado, com OR 6,622 (0,901-48,693) e $p = 0,063$, possivelmente atribuída a pequena amostra. Damman et al.,¹⁴ em metanálise, encontrou a associação desse fator a mortalidade, OR 2,3 (2,20-2,50) e $p < 0,001$. Em outro estudo, foi observado uma taxa maior de mortalidade intra-hospitalar dos pacientes que evoluíram com LRA, principalmente entre os que apresentaram maior deterioração da função renal. Em um total de 18 pacientes que foram a óbito, dezessete apresentaram LRA (94,5%), sendo que 76,5% eram classificados como AKIN estágio 3 e 23,5% AKIN estágio 2.¹⁶

Barros et al.,¹⁶ em um estudo com 85 pacientes hospitalizados em UTI admitidos com IC descompensada, observaram que 76,5% dos indivíduos durante o período de internação evoluíram com LRA, sendo mais frequente o estágio 3 da classificação AKIN (38,8%), enquanto os estágios 1 e 2 representaram 4,7% e 32,9%, respectivamente. Devemos considerar que, de modo geral, os pacientes internados em UTI apresentam um quadro clínico de maior complexidade, apresentando comprometimento de diversas funções sistêmicas, incluindo a função renal. Dessa forma, é possível que estágios mais elevados nas classificações de LRA sejam encontrados nesse estrato populacional.

De acordo com estudo comparativo entre os critérios RIFLE, AKIN e KDIGO em pacientes no pós-operatório de cirurgia cardíaca, foi demonstrada a superioridade do critério KDIGO com relação aos demais quanto ao seu poder prognóstico nos pacientes.²³

Em nosso estudo, o critério KDIGO não se mostrou estatisticamente superior ao AKIN, achado semelhante ao de Roy et al.,²⁴ que avaliou 637 pacientes com IC e apurou que os critérios AKIN, KDIGO, além de um outro critério proposto pela *Acute Dialysis Quality Initiative* na classificação RIFLE (*Risk, Injury, Failure, Loss e End-Stage Kidney*), se mostraram

similares. Em uma grande coorte retrospectiva chinesa, que incluiu pacientes com IC, Li et al.²⁰ demonstraram que o KDIGO foi superior aos critérios AKIN e RIFLE. No entanto, a proporção de pacientes que apresentavam estágios 2 e 3 foram superiores aos encontrados em nosso estudo.

Limitações

Esta pesquisa apresenta algumas limitações, como o fato ter sido realizada em único centro, com número pequeno de pacientes. Além disso, trata-se de um estudo retrospectivo com limitações inerentes a essa modalidade de pesquisa, como a dependência das informações contidas em prontuários médicos. Embora tenha atendido aos requisitos específicos para a modelagem e a seleção de variáveis na regressão logística, não é possível garantir que outras variáveis possam ter contribuído para o resultado apresentado. Da mesma forma, o registro da creatinina não foi diário em todos os casos, e isso poderia interferir na aferição do estágio da LRA. Ademais, o número de pacientes em estágios não iniciais de LRA foi baixo, o que pode ter influenciado a performance dos critérios diagnósticos AKIN e KDIGO.

Conclusão

Nessa casuística de pacientes admitidos em IC descompensada com cardiopatia prévia ou IAM recente em hospital público terciário de região com baixo desenvolvimento econômico nacional, a ocorrência de LRA foi elevada e constituiu-se em fator de risco independente da taxa de mortalidade. A DRC constituiu-se em fator de risco para o desenvolvimento de LRA. Na população analisada, as alterações cardíacas, anatômicas ou funcionais, avaliadas ao ecocardiograma, não se associaram à ocorrência de LRA. Os critérios diagnósticos KDIGO e AKIN apresentaram performance similar nessa amostragem.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Nascimento GVR; Obtenção de dados e Análise estatística: Nascimento GVR, Brito HCD; Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Nascimento GVR, Brito HCD, Lima CEB; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Nascimento GVR, Lima CEB.

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

1. Rangaswami J, Chair V, Bhalla V, Chang TI, Costa S, Lentine KL, et al. Cardiorenal syndrome: classification, pathophysiology, diagnosis and treatment strategies. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019; 139(16): e840-e78.
2. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar NS, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52(19): 1.527-39.
3. Spinetti PPM, Tedeschi B, Sales ALF. Incidência e preditores de síndrome cardiorenal aguda durante tratamento de insuficiência cardíaca descompensada: análise de 332 hospitalizações consecutivas. *Rev Socerj*. 2009; 22(2): 93-8.
4. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdman EA, Goldstein SL, et al. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Inter Suppl*. 2012; 2: 1-138.
5. Vandenberghe W, Gevaert S, Kellum JA et al. Acute kidney injury in cardiorenal syndrome type 1 patients: a systematic review and metanalysis. *Cardiorenal Med*. 2016; 6(2): 116-28.
6. Nascimento GVR, Silva MN, Carvalho Neto JD, Bagshaw SM, Peperstraeete H, Herck I, et al. Outcomes in acute kidney injury in noncritically ill patients lately referred to nephrologist in a developing country: a comparison of AKIN and KDIGO criteria. *BMC Nephrol*. 2020; 21(1), 94.
7. Banerjee S, Radak T. Association between food insecurity, cardiorenal syndrome and all-cause mortality among low-income adults. *Nutrit Health*. 2019; 25(4), 245-52.
8. Bagshaw SM, George C, Bellomo R. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23: 1.569-74.
9. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV et al. Acute kidney injury network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007; 11(2): R31.
10. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. Produto interno bruto – PIB. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/explica/pib.php>. Acesso em: 13 maio 2020.
11. Liangos O, Wald R, O' Bell JW et al. Epidemiology and outcomes of acute renal failure in hospitalized patients: a national survey. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006; 1(1): 43-51.
12. Bucucvic EM, Ponce D, Balbi AL. Fatores de risco para mortalidade na lesão renal aguda. *Rev. Assoc. Med. Bras*. 2011; 57(2): 158-63.
13. Caetano F, Barra S, Faustino A, Botelho A, Mota P, Costa M et al. Cardiorenal syndrome in acute heart failure: a vicious cycle? *Rev Port Cardiol*. 2014; 33(3): 139-46.
14. Damman K, Valente MA, Voors AA, O'Connor CM, Velalhuisen DJ, et al. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J*; 35(7): 455-69.
15. Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman C, Leventel T, Costanzo MR, Abraham WT et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J*. 2005; 149(2): 209-16.
16. Barros LCN, Silveira FS, Silveira MS, Morais TC. Acute kidney injury in hospitalized patients with decompensated heart failure. *J Bras Nefrol*. 2012; 34(2): 122-9.
17. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre V, Bates DW. et al. Acute kidney injury, mortality, length of stay and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16(11): 3.365-70.
18. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(7): 589-96.
19. Damman K, Deursen VM, Navis G, Voors AA, Veldhuisen D, Helleghe HC. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53(7): 582-8.
20. Li Z L, Cai L, Liang X, Du Z, Chen Y, An S, et al. Identification and predicting short-term prognosis of early cardiorenal syndrome type 1: KDIGO is superior to RIFLE or AKIN. *PLoS One*. 2014; 9(12): e114369.
21. Forman DE, Butler J, Wang Y, Abraham WT, O'Connor CM, Gottlieb S, et al. Incidence, predictors at admission and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43(1): 61-7.
22. Hata N, Yokoyama S, Shinada T, Kobayashi N, Shirakabe A, Tomita K, et al. Acute kidney injury and outcomes in acute decompensated heart failure: evaluation of the RIFLE criteria in an acutely ill heart failure population. *Eur J Heart Fail*. 2010; 12(1): 32-7.



Avaliação da Função Renal em Pacientes com Insuficiência Cardíaca

Assessment of Renal Function in Patients with Heart Failure

Alfredo Jose Mansur¹  e Victor Sarli Issa²

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

University Hospital Antwerp,² Edegem, Antwerp - Bélgica

Minieditorial referente ao artigo: Síndrome Cardiorenal Tipo 1 em Região de Baixo Desenvolvimento: Comparação entre os Critérios AKIN e KDIGO, Necessidade de Diálise e Mortalidade

Insuficiência cardíaca é uma doença sistêmica que pode levar à disfunção de outros órgãos e sistemas fisiológicos, que por sua vez podem trazer sintomas e influir negativamente no prognóstico dos pacientes.^{1,2} O comprometimento da função renal é uma das disfunções que podem ocorrer.^{2,3}

A prevenção, o diagnóstico e o tratamento dessa complicação são fundamentais para o tratamento de pacientes; estratégias de categorização desse comprometimento foram criadas e são úteis para a prática clínica.¹

Um primeiro passo seria estudar a experiência local para estimar a frequência, características clínicas e a gravidade do comprometimento renal. Admite-se que a lesão renal aguda possa variar de acordo com a geografia e características socioeconômicas regionais.⁴ O estudo retrospectivo baseado em registros hospitalares de um hospital de referência no nordeste brasileiro comparou dois métodos de avaliação do comprometimento renal.⁵

Foi estudada⁵ uma amostra de 81 pacientes, sendo 53% de homens e 47% de mulheres, internados no Hospital com diagnóstico de insuficiência cardíaca, com média de idade de 67 anos; 16 pacientes haviam sofrido infarto do miocárdio recente. Diagnosticou-se lesão renal aguda em 50/81 pacientes; houve 16/50 (32%) de óbitos entre pacientes com lesão renal aguda e 3/31 (9,68%) de óbitos entre pacientes sem lesão renal aguda. Os autores verificaram que o critério KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) orientou o diagnóstico em 61,7% dos casos; o critério AKIN (*Acute Kidney Injury Network*) não foi sugestivo de lesão renal em 14% dos casos. Os autores concluíram que nessa amostra não se evidenciou uma relação clara entre a condição cardíaca

e a lesão renal; os critérios empregados não demonstraram, nessa amostra, diferença na orientação diagnóstica.

A prevenção é fundamental no tratamento de pacientes. Prevenção de lesão renal aguda faz parte do tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca e inclui: controle de fatores que contribuem para a ocorrência de disfunção renal e cardíaca (como, por exemplo, diabetes melito e hipertensão arterial); prevenção e controle de fatores agravantes da função renal, como hipovolemia, hipotensão e uso de medicamentos potencialmente nefrotóxicos; prevenção e tratamento de fatores agravantes da insuficiência cardíaca, como hipovolemia, variação abrupta de pressão arterial, isquemia e uso de medicamentos que prejudicam a função cardíaca, entre outros. O tratamento apropriado da insuficiência cardíaca com medicamentos eficazes influem favoravelmente na função renal.

No caso de lesão renal aguda estabelecida, o diagnóstico na sua fase inicial pode ser crucial e os critérios diagnósticos podem auxiliar neste sentido. Entre eles, o mais usado na prática clínica é a elevação de creatinina sérica igual ou superior a 0,3 mg/dL, que se reconhece como associada ao prolongamento de internações e elevação da mortalidade. Entretanto, não há uma relação linear entre a creatinina sérica e a taxa de filtração glomerular; influem estado metabólico, idade, sexo, raça, estado nutricional.⁶

Uma forma de compensar essas limitações foi o desenvolvimento de equações para o cálculo da taxa de filtração glomerular usando variáveis como sexo, idade, raça e área de superfície corporal. As equações mais comumente usadas são Cockcroft-Gault, MDRD (Modificação da dieta na doença renal) e CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Apesar de mais precisos, eles também enfrentam limitações em populações especiais, como pacientes idosos, com baixo peso, obesos e diabéticos.

Os critérios usados na prática clínica usam a creatinina (AKIN), estimativas da taxa de filtração glomerular (KDIGO) ou a combinação de ambos (RIFLE) em associação com outras variáveis como a albuminúria. Outros marcadores de função renal incluindo a isoforma da molécula-1 de lesão renal (KIM1), N-acetil- β -D-glicosaminidase (NAG), interleucina 18, cistatina C, lipocalina associada a gelatinase neutrofílica (NGAL) e exosomas urinários são no momento tema de investigação.⁷

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca/complicações; Doença Renal/complicações; Prognóstico; Prevenção e Controle; Fatores de Risco; Hipertensão; Diabetes Mellitus; Hipovolemia.

Correspondência: Alfredo Jose Mansur •

Instituto do Coração, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - Cardiologia Clínica, Ambulatórios Gerais - Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44. CEP 05403-000, São Paulo, SP - Brasil

E-mail: ajmansur@cardiol.br, ajmansur@incor.usp.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210467>

Referências

1. Thomas ME, Blaine C, Dawnay A, Devonald MA, Ftouh S, Laing C, et al. The definition of acute kidney injury and its use in practice. *Kidney Int.* 2015 Jan;87(1):62-73. doi: 10.1038/ki.2014.328.
2. Villacorta H, Villacorta AS, Villacorta LSC, Xavier AR, Kanaan S, Rohen FM, et al. Worsening Renal Function and Congestion in Patients with Acute Heart Failure: A Study with Bioelectrical Impedance Vector Analysis (BIVA) and Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL). *Arq Bras Cardiol.* 2021 Apr;116(4):715-24.
3. Leite AM, Gomes BFO, Marques AC, Petriz JLF, Albuquerque DC, Spinetti PPM, et al. Acute Cardiorenal Syndrome: Which Diagnostic Criterion to Use And What is its Importance for Prognosis? *Arq Bras Cardiol.* 2020 Jul;115(1):127-33.
4. Mehta RL, Burdmann EA, Cerdá J, Feehally J, Finkelstein F, García-García G, et al. Recognition and management of acute kidney injury in the International Society of Nephrology 0by25 Global Snapshot: a multinational cross-sectional study. *Lancet.* 2016 May 14;387(10032):2017-25. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30240-9. Erratum in: *Lancet.* 2016 May 14;387(10032):1998.
5. Nascimento GVR, Brito HCD, Lima CEB. Type 1 Cardiorenal Syndrome in Decompensated Heart Failure Patients in a Low-Income Region in Brazil: Incidence of Acute Kidney Injury (AKIN and KDIGO Criteria), Need for Dialysis and Mortality. *Arq Bras Cardiol.* 2021; 117(2):385-391. doi: <https://doi.org/10.36660/abc.20200097>.
6. Blair JE, Pang PS, Schrier RW, Metra M, Traver B, Cook T, et al. EVEREST Investigators. Changes in renal function during hospitalization and soon after discharge in patients admitted for worsening heart failure in the placebo group of the EVEREST trial. *Eur Heart J.* 2011 Oct;32(20):2563-72. doi: 10.1093/eurheartj/ehr238.
7. Lassus JP, Nieminen MS, Peuhkurinen K, Pulkki K, Siirilä-Waris K, Sund R, et al. FINN-AKVA study group. Markers of renal function and acute kidney injury in acute heart failure: definitions and impact on outcomes of the cardiorenal syndrome. *Eur Heart J.* 2010 Nov;31(22):2791-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehq293.



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

Peculiaridade dos Pacientes com Arritmias Hereditárias na Pandemia pela COVID-19

Peculiar Aspects of Patients with Inherited Arrhythmias during the COVID-19 Pandemic

Luciana Sacilotto,¹  Natalia Quintella Sangiorgi Olivetti,¹ Cristiano Faria Pisani,¹ Tan Chen Wu,¹  Ludhmila Abrahão Hajjar,¹  Sissy Lara de Melo,¹  Sávía Christina Pereira Bueno,¹ Esteban Wisnivesky Rocca Rivarola,¹ Muhieddine Omar Chokr,¹  Carina Abigail Hardy,¹ Denise Tessariol Hachul,¹ Francisco Carlos da Costa Darrieux,¹ Mauricio Ibrahim Scanavacca¹

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

Resumo

Desde dezembro de 2019, observamos o rápido avanço da síndrome respiratória aguda grave causada pelo coronavírus 2019 (SARS-CoV-2). O impacto da evolução clínica de uma infecção respiratória é pouco conhecido em pacientes portadores de arritmias hereditárias, devido à baixa prevalência dessas doenças. Os pacientes que apresentam quadros infecciosos podem exacerbar arritmias primárias ocultas ou bem controladas, por diversos fatores, tais como febre, distúrbios eletrolíticos, interações medicamentosas, estresse adrenérgico e, eventualmente, o próprio dano miocárdico do paciente séptico. O objetivo desta revisão é destacar os principais desafios que podemos encontrar durante a pandemia pela Covid 19, especificamente nos pacientes com arritmias hereditárias, com destaque para a síndrome do QT longo congênito (SQTL), a síndrome de Brugada (SBr), a taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC) e a cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito.

Desde dezembro de 2019, observamos o rápido avanço da síndrome respiratória aguda grave causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2), que registrou os primeiros casos em Wuhan, na China, e atingiu o Brasil recentemente. Estudos retrospectivos demonstraram que a idade avançada foi um preditor de mortalidade independente na Covid-19. Os demais fatores de risco, com impacto na mortalidade, foram hipertensão arterial sistêmica, doença pulmonar obstrutiva crônica, imunossupressão, diabetes melito tipo 2, obesidade e cardiopatia severa (insuficiência cardíaca, doença coronária ou miocardiopatia).^{1,2}

De forma geral, as complicações por arritmias em pacientes com pneumonia são relativamente comuns, destacando-se a fibrilação atrial.^{3,4} A parada cardíaca ocorre em cerca de 3% dos pacientes internados,⁵ porém menos de 20% dos eventos

hospitalares são descritos como ritmo passível de reversão elétrica (cardioversão ou desfibrilação), ou seja, taquicardia/fibrilação ventricular (TV/FV).⁶ Nesses pacientes, o principal mecanismo arritmogênico é o dano miocárdico por isquemia ou inflamação.⁴

O impacto da evolução clínica da sepse, ou particularmente das infecções respiratórias, é pouco conhecido em pacientes portadores de arritmias hereditárias, devido à baixa prevalência dessas doenças.⁷ Além disso, em sua maioria, as arritmias hereditárias apresentam, em geral, penetrância incompleta e idade dependente,⁸ sendo mais expressas em pacientes jovens que, por sua vez, apresentam risco menor de desenvolver quadros infecciosos graves.

Os pacientes que apresentam quadros infecciosos mais graves podem exacerbar arritmias ocultas ou bem controladas, por diversos fatores, tais como febre, distúrbios eletrolíticos, interações medicamentosas, estresse adrenérgico e, eventualmente, o próprio dano miocárdico do paciente séptico. Todos esses fatores podem alterar o equilíbrio dos canais iônicos, tornando os pacientes com arritmias hereditárias potencialmente mais vulneráveis.

Os eventos fatais em pacientes com arritmias hereditárias podem ser desencadeados por estresse físico e emocional. Os impactos psicossociais da pandemia relacionados a depressão, estresse, ansiedade e síndrome do pânico, agravados pelo isolamento social, enfrentamento do medo e do luto, podem predispor a maior ocorrência de arritmias.⁹ A eventual necessidade de suspensão temporária das medicações (betabloqueadores e antiarrítmicos) em pacientes com instabilidade hemodinâmica, uso de fármacos vasopressores com efeito catecolaminérgico e distúrbios hidroeletrólíticos pode estar associada a maior risco de eventos potencialmente fatais. Portanto, o período da pandemia, por si só, já alerta para a necessidade de garantir vigilância e orientações direcionadas para esses pacientes, que, por serem portadores de doenças raras, não serão bem representadas em estudos clínicos. Em caso de infecção pelo SARS-COV2, não há dados epidemiológicos suficientes nessa população para categorizar os pacientes em grupo de risco, gerando insegurança para o médico e para o paciente. Na Tabela 1, elencamos os cuidados gerais intra e extra-hospitalares que podem ser adotados nos pacientes com arritmias genéticas previamente conhecidas.

Assim, é importante revisar os principais desafios que podemos encontrar durante a pandemia da Covid 19,⁷ especificamente nessa subpopulação, com destaque para a síndrome do QT longo congênito (SQTL), a síndrome

Palavras-chave

COVID-19; Cardiomiopatia Arritmogênica do Ventrículo Direito; Síndrome de Brugada; Síndrome do QT Longo; Taquicardia Ventricular Polimórfica Catecolaminérgica.

Correspondência: Mauricio Ibrahim Scanavacca •

Instituto do Coração - Unidade de Arritmia - Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44. CEP 05403-900, São Paulo, SP - Brasil

E-mail: mauricio.scanavacca@incor.usp.br

Artigo recebido em 05/05/2020, revisado em 11/11/2020, aceito em 25/11/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200391>

Tabela 1 – Cuidados sugeridos durante a pandemia de Covid-19 em pacientes com arritmias hereditárias

Cuidados ambulatoriais
• Evitar excesso de notícias alarmistas e estresse emocional
• Manter os hábitos de higiene e isolamento social
• Avaliar o risco do isolamento social
• Manter ou otimizar betabloqueadores e antiarrítmicos, sempre que possível
• Vigilância diária na aderência terapêutica e sinais de alarme para arritmias (síncope, pré-síncope e palpitações)
Cuidados ambulatoriais e hospitalares
• Manter eutermia – a febre deve ser tratada precocemente, principalmente em portadores de SQT2 e SBr
• Em portadores de SQT1, desencorajamos o uso de azitromicina, hidroxicloroquina/cloroquina
• Evitar a associação de hidroxicloroquina com amiodarona ou sotalol pelo risco de TdP, comuns em pacientes com CAVD
• Acessar o site www.crediblemeds.org para consulta de medicações que prolongam o intervalo QT
• Acessar o site www.online.epocrates.com para consulta de interações medicamentosas
• Atenção ao protocolo de controle de QT de cada instituição

SQT1: síndrome do QT longo; SBr: síndrome de Brugada; CAVD: cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito; TdP: torsades de pointes

de Brugada (SBr), a taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC) e a cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito (CAVD).

Síndrome do QT longo congênito

Aspectos gerais

A SQT1 ocorre em 1 em 2.000 pessoas, é caracterizada pelo prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma (ECG) de repouso de 12 derivações e uma propensão para síncope ou convulsões por *torsades de pointes* (TdP) e morte súbita cardíaca (MSC).¹⁰

Está associada a defeitos que acentuem as correntes despolarizantes de sódio e cálcio (INa e ICa L, respectivamente) ou atenuem correntes repolarizantes de potássio (IKs, IKr e IK1), levando a um prolongamento no potencial de ação cardíaco, refletindo no intervalo QT prolongado.¹¹ Há o reconhecimento de peculiaridades clínicas, que permitem classificar a SQT1 em subtipos, principalmente SQT1 1 (canal IKs, gene *KCNQ1*), 2 (canais hERG ou IKr, gene *KCNH2*) e 3 (canal INa, gene *SCN5A*).

A medida do intervalo QT deve ser preferencialmente realizada nas derivações DII ou V5 (Figura 1), corrigida pelo intervalo RR precedente, utilizando a fórmula de Bazett, preferencialmente em frequência cardíaca entre 60 a 80bpm.¹² As diretrizes atuais definem um valor prolongado de QTc quando acima de 450 ms em homens e 460 ms em mulheres. No entanto, 5% a 10% dos indivíduos saudáveis têm um QTc >460ms, sendo necessários outros dados clínicos para compor o diagnóstico de SQT1. Nesses casos, recomenda-se a utilização do escore de Schwartz.^{13,14} Apenas quando os valores de QTc são maiores que 480ms, na ausência de causas secundárias, há maior especificidade para a SQT1.¹⁴ Por outro lado, cerca de 30% dos pacientes têm a forma oculta da SQT1, representada por alteração genética e intervalo QT normal,

sendo o histórico familiar ou o teste genético relevantes para suspeita clínica nesses pacientes.

A conduta padrão em paciente com SQT1 é o bloqueio beta-adrenérgico, com uso de nadolol/propranolol, além de evitar medicações que prolonguem o intervalo QT. A indicação de denervação simpática cardíaca esquerda e do cardiodesfibrilador implantável (CDI) permanece reservada nos casos de maior risco de eventos arrítmicos potencialmente fatais.¹⁴

Cuidados na pandemia pela Covid-19

Os canais iônicos cardíacos são modulados pelo sistema nervoso autônomo, pois o tempo de repolarização cardíaca é constantemente ajustado pela frequência cardíaca. Em situações de estresse adrenérgico, temos aumento da frequência cardíaca, com fosforilação dos canais de potássio e aumento da sua velocidade de abertura em condições normais. Em situações de defeitos proteicos geneticamente determinados, esse ajuste é prejudicado, lentificando a negatificação do potencial de membrana, o que permite a entrada desequilibrada de cálcio e ocorrência de pós-potenciais precoces. Enquanto a frequência cardíaca permanece elevada, pode haver alguma inibição desses potenciais, entretanto quando a situação metabólica leva a bradicardia ou irregularidade do intervalo RR, observamos um aumento da dispersão da repolarização e maior ocorrência de pós-potenciais de fase 3. Dependendo do limiar de excitabilidade da célula, os pós-potenciais geram extrassístoles ventriculares, TdP/FV.¹¹

A suspensão ou redução de betabloqueadores usados cronicamente no tratamento da SQT1 pode agravar a ocorrência de arritmias potencialmente fatais. Portanto, as medicações devem ser rigorosamente mantidas em pacientes em tratamento domiciliar e, no doente crítico, a decisão deve ser pautada pela estabilidade hemodinâmica.

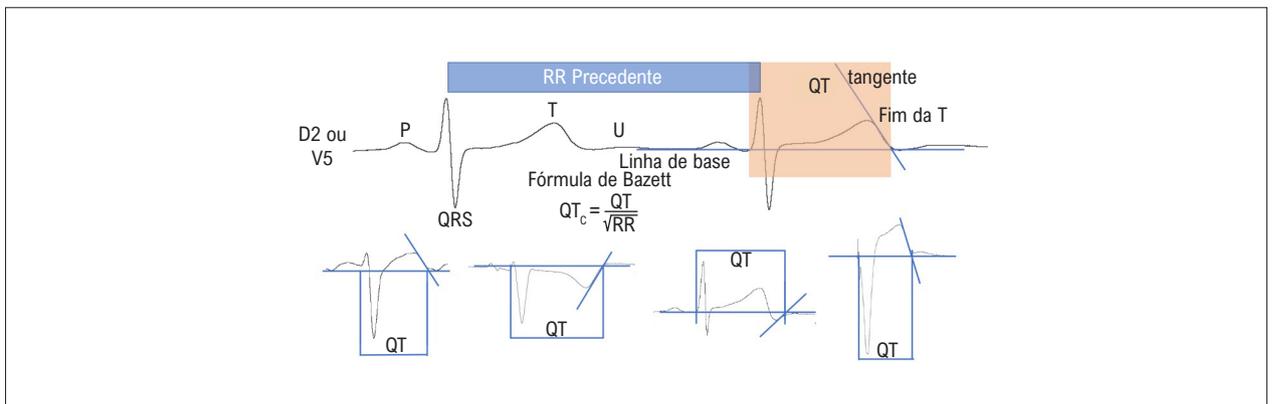


Figura 1 - Medida do intervalo QT em paciente com síndrome do QT longo.
Fonte: acervo InCor-HC-FMUSP.

O equilíbrio das correntes iônicas depende do nível celular desses íons, que pode ser dinâmico em doentes críticos. A hipocalcemia, a hipocalcemia e a hipomagnesemia provocam pós-potenciais precoces, aumentam a dispersão da repolarização e levam a TdP com mais facilidade em portadores de SQT. A manutenção do potássio entre 4,5 a 5mg/dL pode ser uma estratégia protetora.⁷

A sepse ou o choque séptico são estados adrenérgicos por dor/desconfortos, além do próprio estado inflamatório. Os portadores de SQT 1 e SQT 2 são os que apresentam arritmias desencadeadas principalmente por estresse adrenérgico e, portanto, mais vulneráveis nessas situações críticas. A presença da febre pode influenciar as propriedades biofísicas dos canais sensíveis à temperatura, particularmente os canais hERG, acometidos na SQT2.¹⁵ Por outro lado, a hipotermia também está associada ao prolongamento do intervalo QT, porém com baixo risco de indução de TdP.¹⁶

As lesões miocárdicas inflamatórias alteram o potencial de membrana celular, gerando dispersão de repolarização e suscetibilidade às arritmias ventriculares.¹⁷ Além disso, citocinas e autoanticorpos podem se ligar aos canais iônicos cardíacos levando à canalopatia induzida pela inflamação, com maior gravidade presumida em pacientes com SQT.¹⁸

Os fármacos que bloqueiam os canais de potássio (hERG) podem prolongar ainda mais a repolarização cardíaca, aumentando o risco de arritmias fatais. A indicação dessas medicações deve ser rigorosamente ponderada, principalmente em regime extra-hospitalar, pela falta de monitoramento contínuo. Além disso, os medicamentos que levam à inibição do citocromo P450 3A4 (CYP3A4) podem aumentar ainda mais o nível plasmático de fármacos que prolongam o intervalo QT.⁷

A lista de medicações está disponível em www.crediblemeds.org e inclui a cloroquina/hidroxicloroquina e a azitromicina. No doente crítico, outras medicações de risco são frequentemente administradas, tais como antieméticos (ondasentrona e metoclopramida),¹⁹ antipsicóticos (haloperidol), fármacos vasoativos (noradrenalina, dobutamina), analgésicos (tramadol) e sedativos (etomidato, propofol).²⁰

A cloroquina e a hidroxicloroquina, associadas ou não à azitromicina, apresentam uso controverso em pacientes com Covid-19, sendo sua eficácia demonstrada *in-vitro*,²¹ porém ainda sem estudos clínicos comprobatórios. Em recente publicação, Mazzanti et al. sugerem que uma dose cumulativa de hidroxicloroquina de 2g em 5 dias, conforme adotada em 30% de todos os estudos em andamento com hidroxicloroquina (www.clinicaltrials.gov), leva a um prolongamento modesto do intervalo QTc em pacientes com QTc basal normal (média de aumento de 20ms) e sem aumento do risco de complicações arrítmicas ameaçadoras à vida.²² Em outra série de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, com intervalo QTc médio de $443 \pm 25,3$ ms (373 – 518ms), houve um prolongamento do intervalo QTc em 14,2% dos pacientes em uso de cloroquina.²³ Considerando que os pacientes com SQT já apresentam maior suscetibilidade a pró-arritmias tipo TdP, o uso da cloroquina ou hidroxicloroquina, principalmente quando associado à azitromicina, deve ser desencorajado em pacientes com SQT.¹²

A polifarmácia é um item que exige precaução multidisciplinar, por parte de médicos e farmacêuticos; em pacientes com SQT, isso se torna uma preocupação ainda mais relevante pelo risco iminente de morte súbita se expostos a tais fármacos. Especificamente nesses pacientes, devemos discutir pontualmente riscos e benefícios de cada medicação.

Em caso de ocorrência de TdP com degeneração para FV, há necessidade de desfibrilação e medidas de reanimação cardiopulmonar. O TdP costuma ter uma apresentação autolimitada com resolução espontânea; entretanto, o mais desafiador é a prevenção da recorrência do TdP. As medidas urgentes incluem minimizar medicações pró-arrítmicas e suprimir os fatores que geram pós-potenciais precoces.²⁴

A principal medida para a supressão dos pós-potenciais precoces na SQT é evitar bradicardia e “pausa-dependência”. Em pacientes com SQT adquirida, é possível tentar medidas farmacológicas, como isoprenalina endovenosa; por outro lado, em pacientes com SQT congênita, o *overdriving* deve ser realizado apenas por meio de estímulo atrial ou ventricular, com marca-passo provisório (transcutâneo ou transvenoso).

A administração de 2g sulfato de magnésio, seguida de infusão contínua (3 a 10mg/min) é terapia coadjuvante em ambas as circunstâncias, com objetivo de reduzir a amplitude da oscilação do potencial de membrana na fase 3 do potencial de ação. Em caso de refratariedade, a sedação para cessar o estímulo adrenérgico pode ser necessária.²⁵

Síndrome de Brugada

Aspectos gerais

A SBr acomete cerca de 1 em 5.000 pessoas, com predomínio no sexo masculino. O diagnóstico da SBr é definido pelo ECG, na presença de supradesnivelamento do segmento ST de 2mm, em pelo menos uma derivação precordial direita (V1-V2), em posição padrão (quarto espaço intercostal [EIC]) ou em EIC superiores (segundo ou terceiro EIC) (Figura 2), seguido de onda T negativa (padrão tipo 1). O principal desafio no diagnóstico e na classificação é que esse padrão eletrocardiográfico é dinâmico na maioria dos pacientes;¹⁴ portanto, pode ser documentado espontaneamente ou necessitar de teste provocativo, sob uso de fármacos específicos (p. ex., ajmalina).

Na ausência de causas secundárias, a presença do padrão eletrocardiográfico espontâneo de SBr tipo 1 é suficiente para o diagnóstico. Nos casos de SBr induzida por febre ou por testes provocativos, haveria a necessidade de adicionar dados clínicos pessoais e familiares para definir o diagnóstico com precisão. Recentemente, foi proposto um sistema de pontuação na SBr (score de Shanghai), que pode ser utilizado como ferramenta diagnóstica.²⁶

As causas secundárias, chamadas de fenocópias de SBr, incluem uso de fármacos que induzem ao supradesnivelamento do segmento ST (p. ex., tricíclicos), distúrbios eletrolíticos, isquemia miocárdica e outras formas de distorção do segmento ST (presença de *pectus excavatum*) (Tabela 2).²⁷

A genética da SBr é mais complexa do que as outras síndromes elétricas primárias. O SCN5A, primeiro gene identificado, ainda permanece como gene causal, mas todos os demais 20 genes citados na literatura recente carecem de correlação genótipo-fenótipo.²⁸

O tratamento para os pacientes com SBr envolve evitar situações que facilitem a ocorrência das arritmias potencialmente fatais (TV/FV), como febre, uso de drogas ilícitas, libação alcoólica, refeições copiosas ou medicações que aumentem o bloqueio dos canais de sódio. A quinidina, importante bloqueador dos canais Ito, aparenta ser segura e reduz eventos arrítmicos no seguimento clínico de pacientes com alto risco.

A indicação CDI é reservada para pacientes que ou apresentaram TV sustentada espontânea documentada, parada cardiorrespiratória (PCR) recuperada ou, na prevenção primária, naqueles que apresentam maior risco de eventos arrítmicos, como na presença da síncope. O estudo eletrofisiológico (EEF) pode ser usado para estratificação dos pacientes assintomáticos, com resultados controversos.¹⁴ A ablação por radiofrequência do substrato da SBr emergiu como tratamento coadjuvante para arritmias ventriculares recorrentes e está sendo estudada em pacientes sem eventos arrítmicos prévios.²⁹

Cuidados na pandemia pela Covid-19

O primeiro aspecto em pacientes com SBr é a precisão diagnóstica, por se tratar de uma alteração eletrocardiográfica inespecífica, com vieses de interpretação. A lista de doenças que podem mimetizar a alteração eletrocardiográfica da SBr, chamadas de fenocópias, deve ser cuidadosamente analisada, para adequada orientação (ver Tabela 2). Podemos notar que várias fenocópias podem ocorrer no contexto infeccioso, como as miocardites, os distúrbios eletrolíticos, o tromboembolismo pulmonar e o infarto do miocárdico.

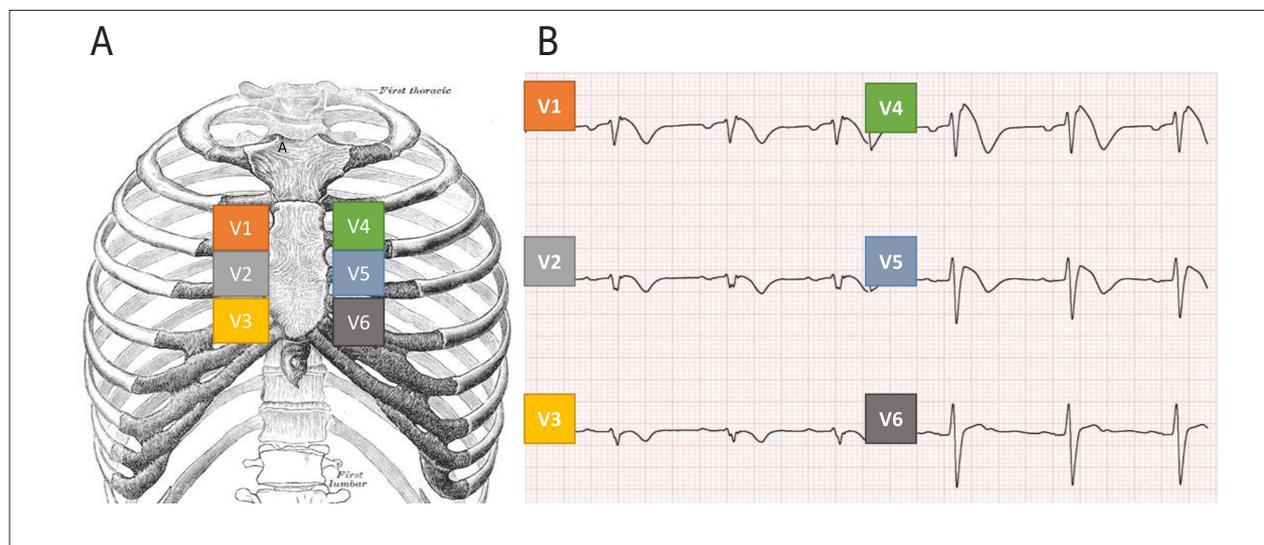


Figura 2 – Posicionamento dos eletrodos precordiais na síndrome de Brugada. A. Posicionamento das derivações precordiais para se obter maior sensibilidade na detecção do padrão típico de Brugada, demonstrado no eletrocardiograma (ECG) em B, com típico supradesnivelamento do segmento ST. Paciente de 26 anos de idade, assintomática, com antecedente familiar de morte súbita precoce. Fonte: acervo InCor-HC-FMUSP.

A posição de eletrodos, descrita na Figura 3, aumenta a sensibilidade diagnóstica de SBr e pode ser preferida em relação à posição de eletrodos-padrão para pacientes com diagnóstico suspeito ou confirmado, podendo ser realizado em pacientes com Covid-19 que apresentem parada cardíaca em TV/FV durante internação em unidade de terapia intensiva (UTI), especialmente quando associada a quadros febris. Por outro lado, para análise de outras patologias, comuns no curso da infecção, como miocardite e infarto, a escolha dos eletrodos em posição superiores deve estar bem identificada no ECG, para não induzir a erros de interpretação com relação à progressão da onda R e amplitude dos complexos. A medida do intervalo QT pode ser realizada na derivação D2 no ECG com derivações superiores, visto que as derivações periféricas são mantidas em posição padrão.

As principais medidas para manejo dos pacientes com SBr em UTI são prevenir a febre e evitar uso de medicações que acentuem o defeito do canal. Vários são os exemplos de medicações que aumentam risco de morte súbita nos portadores de SBr, como fármacos de suporte no paciente internado (difenhidramina), no tratamento de arritmias

(amiodarona e propafenona), agentes anestésicos (propofol) e analgésicos (tramadol).

A importância da febre nos pacientes com SBr está bem estabelecida. Em geral, há aumento do intervalo PR, da duração do QRS e aumento do ponto J. A febre aumenta, inclusive, o risco de arritmias em maiores de 70 anos, quando o risco da doença já está reduzido.³⁰ Pacientes considerados de alto risco, com temperatura acima de 38,5°C, apesar do uso de antipiréticos, devem procurar atendimento médico.⁷

A SBr foi a primeira arritmia genética a ganhar destaque em publicações durante a pandemia. Foi relatado o caso de um paciente que desmascarou o padrão eletrocardiográfico durante um estado febril. Por se tratar de um paciente jovem, sem critérios de internação hospitalar, os autores optaram por dar alta com *LifeVest*, indisponível no Brasil.³¹

A hidroxicloroquina e a azitromicina podem ser indicadas, a depender da avaliação de riscos e benefícios. Sugerimos dosar eletrólitos sanguíneos e considerar monitoramento durante o tratamento. O prolongamento do intervalo QT e a dispersão da repolarização com hidroxicloroquina e azitromicina

Tabela 2 – Fenocópias de síndrome de Brugada

Condições metabólicas
Crise adrenal, acidose metabólica, hiperglicemia
Distúrbios eletrolíticos
Hipercalemia, hipocalemia e hiponatremia
Compressão mecânica na via de saída do ventrículo direito
Tumores, <i>pectus excavatum</i>
Outras
Isquemia miocárdica e embolia pulmonar
Pericardite e miocardite
Medicações e intoxicações exógenas

Fonte: www.brugadadrugs.org⁵⁰

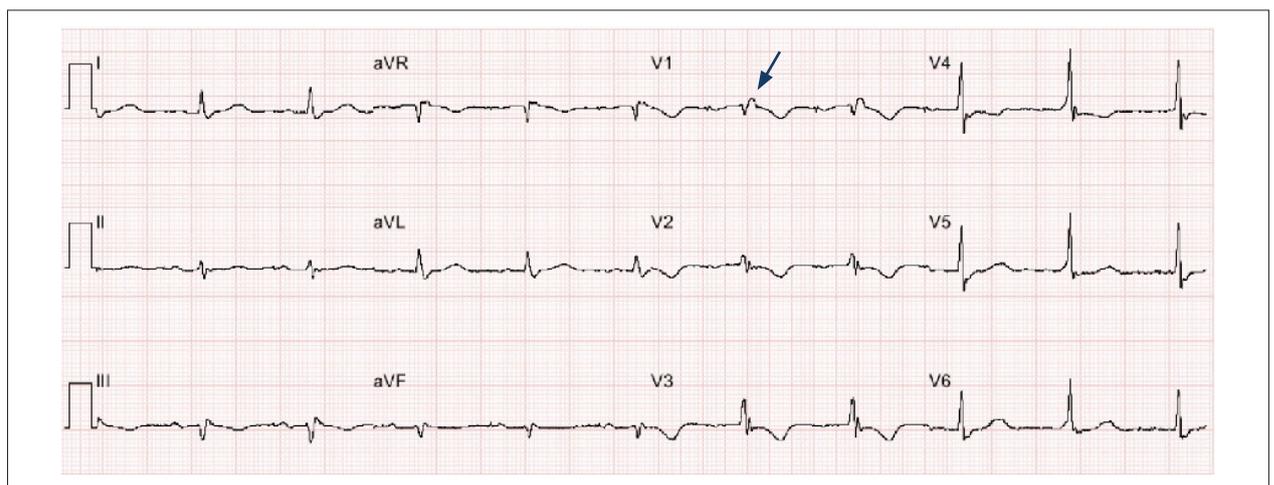


Figura 3 – Eletrocardiograma de paciente com cardiomiopatia arritmogênica de ventrículo direito. Paciente de 45 anos de idade, recuperado de parada cardíaca. Observa-se a presença de onda epsilon (seta) e onda T negativa de V1 a V3, ambos critérios maiores, além de baixa voltagem em plano frontal, denotando grave acometimento ventricular.

Fonte: acervo InCor-HC-FMUSP.

poderiam aumentar o risco de arritmia em pacientes com SBr, mesmo sem relação direta dessas medicações com os canais despolarizantes.^{23,32}

O tratamento da tempestade elétrica na Sbr tem como objetivo aumentar a corrente de cálcio (despolarizante), a fim de se obter normalização do supradesnívelamento do segmento ST e reduzir a reentrada de fase 2. O isoproterenol, como agonistas beta-adrenérgicos, pode ser eficaz, preferencialmente em associação com quinidina (indisponível no Brasil). Os inibidores da fosfodiesterase III, como o cilostazol oral ou o milrinone endovenoso, apresentaram redução de arritmogenicidade em modelos experimentais de Sbr, mas seus efeitos em humanos ainda estão em andamento.³³

Cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito e/ou esquerdo

Aspectos gerais

A cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito e/ou esquerdo, também conhecida como displasia ou cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito (CAVD/DAVD), tem uma prevalência média de 1:5000 na população geral.³⁴ É uma doença heterogênea, com diversas apresentações clínicas que pode ter como primeira manifestação a morte súbita cardíaca, que ocorre com maior frequência durante exercício físico. Não há um exame padrão-ouro no diagnóstico de CAVD, e o score consagrado engloba história clínica, alterações eletrocardiográficas da despolarização e repolarização (Figura 3), exames de imagem, avaliação anatomopatológica e molecular.³⁵

Atualmente, sabe-se que a CAVD é uma condição de herança geneticamente determinada, autossômica dominante na maioria dos casos, podendo ter formas raras que são de herança autossômica recessiva, como na doença de Naxos³⁶ ou na síndrome de Carvajal.³⁷ A penetrância da CAVD é incompleta, com acometimento familiar em até 50% dos casos, podendo estar subestimada pela expressividade variável da doença.

A apresentação clínica da CAVD ocorre frequentemente entre a segunda e a quarta década de vida.^{38,39} As manifestações mais comuns são palpitações, síncope e parada cardiorrespiratória, podendo progredir para insuficiência cardíaca congestiva.

As mutações relacionadas à CAVD acometem tipicamente genes que codificam proteínas desmossomais, estruturas importantes na adesão celular do cardiomiócito que têm um papel-chave na sua fisiopatologia. Os desmossomos, além de serem estruturas especializadas em conexão celular, são importantes mediadores que atuam na transdução dos sinais intracelulares e intercelulares.⁴⁰ A perda da complexa função desmossomal provoca ruptura da junção intercelular, desprendimento de miócitos e morte celular. A substituição do cardiomiócito por fibrose e gordura contribui para o desenvolvimento de área de condução lenta, que gera substrato anatômico cicatricial para macrorreentrada e arritmias ventriculares. A fibrose progride do epicárdio para o endocárdio e envolve principalmente a parede livre do VD, resultando em afilamento e dilatação aneurismática.⁴¹

O tratamento deve ser direcionado à manifestação clínica da CAVD. Não há evidência de que os antiarrítmicos previnam a morte súbita, sendo o CDI indicado em pacientes de alto risco (recuperados de PCR e TV espontânea documentada). Os betabloqueadores são considerados primeira linha no tratamento das arritmias atriais, extrasístoles ventriculares, TV não sustentada, além de importante coadjuvante no controle de choques apropriados ou inapropriados (principalmente por arritmias atriais) pelo CDI. O sotalol, a amiodarona e a ablação por radiofrequência podem ser alternativas terapêuticas, quando os betabloqueadores são ineficazes ou mal tolerados.⁴²

Cuidados na pandemia pela Covid-19

As arritmias ventriculares em pacientes com CAVD são frequentemente desencadeadas por estresse físico e emocional, tendo um componente adrenérgico-dependente importante. Dessa forma, o aumento da liberação adrenérgica relacionado à reposta compensatória da síndrome inflamatória que acompanha o quadro infeccioso pode ser indutor das arritmias ventriculares. Deve-se manter o betabloqueador nesses pacientes enquanto houver condição hemodinâmica e, se possível, os antiarrítmicos (sotalol, amiodarona). Os fármacos com efeito alfa ou beta-adrenérgico – como aminas vasoativas (epinefrina, norepinefrina) e inotrópicos (dobutamina, milrinone) – podem aumentar o risco de arritmias ventriculares; contudo, manter a estabilidade hemodinâmica é soberana em pacientes críticos.

Estima-se que cerca de 17% dos pacientes internados pela Covid-19 necessitam de intubação orotraqueal e ventilação mecânica para recuperação.¹ A ventilação mecânica tem efeitos hemodinâmicos sobre VD como aumento de pós-carga direita e redução do débito cardíaco direito em pacientes com disfunção do VD e aumento da pressão venosa central.⁴³

Os distúrbios eletrolíticos (hipocalcemia, hipocalcemia ou hipomagnesemia) podem também aumentar a suscetibilidade em pacientes com substrato anatômico, como é o caso da CAVD e, portanto, a vigilância de eletrólitos deve ser rigorosa.

A hidroxicloquina e a azitromicina sabidamente prolongam a repolarização ventricular. Dessa maneira, sua associação com os antiarrítmicos da classe III de Vaughan-Williams como sotalol e amiodarona, pode potencializar o risco de atividade deflagrada por pós-potenciais precoces, podendo causar TdP/FV. Conforme sugerido por alguns autores, a amiodarona poderia exercer ação antiviral.⁴⁴ Os antivirais como ritonavir/lopinavir não apresentam efeito catecolaminérgico que aumentem o risco arritmico em pacientes com cardiopatia e não há evidências que possam interagir com betabloqueadores/antiarrítmicos habitualmente usados na CAVD.⁴⁵

Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica

Aspectos gerais

A TVPC ocorre em aproximadamente 1 em 10.000 pessoas, acomete principalmente crianças na primeira e segunda

década de vida, com síncope ou PCR recuperada, relacionada ao exercício ou à emoção. O ECG de 12 derivações em repouso é normal. O diagnóstico é feito pelo teste de exercício, após a exclusão de doença cardíaca estrutural, preferencialmente por ressonância cardíaca.

Durante o teste de exercício, as extrasístoles ventriculares aparecem com o incremento do esforço físico, quando a FC atinge 100 bpm, progredindo para TV polimórfica e, às vezes, para TV bidirecional clássica que é considerada patognomônica dessa canalopatia (Figura 4).¹⁰

A arritmia implicada na TVPC ocorre pela perda de recaptação de cálcio no citosol. A epinefrina, liberada durante o esforço, promove acentuada liberação adicional de cálcio do retículo sarcoplasmático durante a diástole. O acionamento das correntes de sódio e cálcio leva a um acentuado influxo de sódio, que pode despolarizar a célula e provocar extrasístoles por atividade deflagrada por pós-potenciais tardios. A emergência de extrasístoles ventriculares randômicas pelo sistema de Purkinje é responsável pelo aspecto polimórfico da TV.

Aproximadamente 60% dos pacientes com TVPC apresentam defeito no receptor cardíaco de rianodina, codificado pelo gene RyR2 (TVPC tipo 1). A TVPC tipo 2 é mais rara e representa a doença em seu padrão de herança autossômico recessivo, causado por mutações da calsequestrina (CASQ2). Alguns casos de TVPC, ainda mais incomuns, foram relacionados a outras

proteínas relacionadas à homeostase do cálcio, gerando o mesmo padrão de arritmias ventriculares. Os genes implicados nessas recentes descobertas foram CALM1 (que codifica a calmodulina) e TRDN (codificação da triadina). As mutações no KCNJ2 e TECRL também já foram descritas.¹⁰

O objetivo principal da terapia é o bloqueio adrenérgico com propranolol ou nadolol, que pode ser reforçado pela simpatectomia cardíaca esquerda, em pacientes que permanecem sintomáticos ou sem redução das arritmias em testes ergométricos. A flecainida (indisponível no Brasil), recentemente, mostrou benefício no tratamento por inibir a liberação de cálcio mediada pela rianodina (opção, se efeito de classe, com propafenona).²⁹

O CDI deve ser indicado principalmente em recuperados de PCR. Entretanto, diferentemente de outras canalopatias, o choque pode induzir a liberação de epinefrina e morte por tempestade elétrica; portanto, a otimização farmacológica é soberana.⁴⁶

Cuidados na pandemia pela Covid-19

Os pacientes com TVPC, mesmo com controle adequado de sintomas e de arritmias ventriculares, podem apresentar recorrências potencialmente fatais se houver suspensão ou redução dos betabloqueadores e, portanto, é importante manutenção das medicações intra e extra-hospitalares, ponderando o status hemodinâmico do doente mais crítico.



Figura 4 - Protótipo da arritmia ventricular em pacientes com taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica. Paciente de 26 anos de idade, com arritmia ventricular multifocal nas primeiras etapas do esforço físico, com antecedente familiar de morte súbita na primeira década de vida. Fonte: acervo InCor-HC-FMUSP.

Fármacos com efeito alfa ou beta-adrenérgico como aminas vasoativas (epinefrina, norepinefrina) e inotrópicos (dobutamina, milrinone) utilizados habitualmente para suporte hemodinâmico podem aumentar o risco de arritmias ventriculares em pacientes com TVPC. A epinefrina é usada para teste farmacológico na TVPC devido ao seu potencial de desmascarar as arritmias ventriculares, e, portanto, se o paciente necessitar de suporte hemodinâmico, outras aminas vasoativas devem ser preferidas à epinefrina.^{7,47}

O milrinone, inibidor de fosfodiesterase 3, reduz a degradação do monofosfato de adenosina cíclica (AMPc), aumentando a liberação de cálcio pelo receptor de rianodina, que é a patogênese da TVPC. Em algumas situações específicas, considerando o comprometimento hemodinâmico, pode ser possível utilizar dose baixa de bloqueadores de receptores beta 1 (propranolol).⁴⁸

Durante uma infecção grave, os pacientes podem não tolerar os betabloqueadores e antiarrítmicos de uso crônico e, durante todo esse período de maior vulnerabilidade arritmica, deve-se atentar a distúrbios hidreletrolíticos e evitá-los.

Antivirais como ritonavir/lopinavir não apresentam potencial interação com betabloqueadores ou efeito catecolaminérgico que aumentem o risco arritmico em pacientes com TVPC, porém podem interagir com a flecainida – fármaco coadjuvante no tratamento da TVPC.⁴⁵ No Brasil, na falta de comercialização de flecainida, utilizamos propafenona, que também pode interagir com os antivirais.

A hidroxicloroquina, aparentemente, não aumenta os níveis de catecolaminas. No entanto, há evidências de interação medicamentosa entre a hidroxicloroquina e o propranolol/nadolol. Os betabloqueadores são metabolizados via citocromo CYP2D6, e sua inibição pela hidroxicloroquina pode acarretar aumento da concentração do medicamento, exigindo monitoramento cuidadoso da frequência cardíaca e da pressão arterial.⁴⁹ A flecainida e a propafenona apresentam uma interação semelhante, resultando em aumento do nível

sérico dos antiarrítmicos, potencializando risco arritmico.⁴⁵ Nessas situações, devemos pesar risco e benefício individual para decisão terapêutica.

Conclusão

Os pacientes com arritmias hereditárias apresentam diversos fatores moleculares e estruturais que os predispõem a eventos potencialmente fatais no curso de uma infecção viral. A pandemia pela Covid-19 nos leva a distanciá-los do risco de infecção, reforçando medidas de isolamento e higiene, além de orientar precauções nos cuidados médicos, lembrando as peculiaridades de portadores de doenças raras. Dentre as recomendações, reforçamos os cuidados com relação às medicações utilizadas pelo paciente, ao tratamento efetivo da febre e dos distúrbios eletrolíticos e ao risco de prescrição de medicações com potencial pró-arritmico.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: todos os autores. Redação do manuscrito: Sacilotto L, Olivetti N. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Pisani C, Hachul D, Darrieux F, Scanavacca MI.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

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

Referências

1. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical Course and Risk Factors for Mortality of Adult Inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Cohort Study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
2. People with Certain Medical Conditions [Internet]. Washington: Centers for Disease Control and Prevention; 2021 [cited 2021 Jul 12]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>.
3. Wunderink RG, Waterer G. Advances in the Causes and Management of Community Acquired Pneumonia in Adults. *BMJ*. 2017;358:j2471. doi: 10.1136/bmj.j2471.
4. Corrales-Medina VF, Musher DM, Shachkina S, Chirinos JA. Acute Pneumonia and the Cardiovascular System. *Lancet*. 2013;381(9865):496-505. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61266-5.
5. Marrie TJ, Shariatzadeh MR. Community-Acquired Pneumonia Requiring Admission to an Intensive Care Unit: A Descriptive Study. *Medicine*. 2007;86(2):103-11. doi: 10.1097/MD.0b013e3180421c16.
6. Carr GE, Yuen TC, McConville JF, Kress JP, VandenHoek TL, Hall JB, et al. Early Cardiac Arrest in Patients Hospitalized With Pneumonia: A Report From the American Heart Association's Get With The Guidelines-Resuscitation Program. *Chest*. 2012;141(6):1528-36. doi: 10.1378/chest.11-1547.
7. Wu CI, Postema PG, Arbelo E, Behr ER, Bezzina CR, Napolitano C, et al. SARS-CoV-2, COVID-19, and Inherited Arrhythmia Syndromes. *Heart Rhythm*. 2020;17(9):1456-62. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.03.024.
8. Giudicessi JR, Ackerman MJ. Determinants of Incomplete Penetrance and Variable Expressivity in Heritable Cardiac Arrhythmia Syndromes. *Transl Res*. 2013;161(1):1-14. doi: 10.1016/j.trsl.2012.08.005.
9. Qiu J, Shen B, Zhao M, Wang Z, Xie B, Xu Y. A Nationwide Survey of Psychological Distress Among Chinese People in the COVID-19 Epidemic: Implications and Policy Recommendations. *Gen Psychiatr*. 2020;33(2):e100213. doi: 10.1136/gpsych-2020-100213.
10. Skinner JR, Winbo A, Abrams D, Vohra J, Wilde AA. Channelopathies That Lead to Sudden Cardiac Death: Clinical and Genetic Aspects. *Heart Lung Circ*. 2019;28(1):22-30. doi: 10.1016/j.hlc.2018.09.007.
11. Bohnen MS, Peng C, Robey SH, Terrenoire C, Iyer V, Sampson KJ, et al. Molecular Pathophysiology of Congenital Long QT Syndrome. *Physiol Rev*. 2017;97(1):89-134. doi: 10.1152/physrev.00008.2016.

12. Wu TC, Sacilotto L, Darrieux FCDC, Pisani CF, Melo SL, Hachul DT, et al. QT Interval Control to Prevent Torsades de Pointes during Use of Hydroxychloroquine and/or Azithromycin in Patients with COVID-19. *Arq Bras Cardiol.* 2020;114(6):1061-6. doi: 10.36660/abc.20200389.
13. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J.* 2015;36(41):2793-867. doi: 10.1093/eurheartj/ehv316.
14. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm.* 2018;15(10):190-252. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.10.035.
15. Amin AS, Herfst LJ, Delisle BP, Klemens CA, Rook MB, Bezzina CR, et al. Fever-Induced QTc Prolongation and Ventricular Arrhythmias in Individuals with type 2 Congenital Long QT Syndrome. *J Clin Invest.* 2008;118(7):2552-61. doi: 10.1172/JCI35337.
16. Salinas P, Lopez-de-Sa E, Pena-Conde L, Viana-Tejedor A, Rey-Blas JR, Armada E, et al. Electrocardiographic Changes During Induced Therapeutic Hypothermia in Comatose Survivors After Cardiac Arrest. *World J Cardiol.* 2015;7(7):423-30. doi: 10.4330/wjcv.7.423.
17. El-Sherif N, Turitto G, Boutjdir M. Acquired Long QT Syndrome and Torsade de Pointes. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2018;41(4):414-21. doi: 10.1111/pace.13296.
18. Lazzerini PE, Capecchi PL, Laghi-Pasini F, Boutjdir M. Autoimmune Channelopathies as a Novel Mechanism in Cardiac Arrhythmias. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14(9):521-35. doi: 10.1038/nrcardio.2017.61.
19. Giudicessi JR, Ackerman MJ, Camilleri M. Cardiovascular Safety of Prokinetic Agents: A Focus on Drug-Induced Arrhythmias. *Neurogastroenterol Motil.* 2018;30(6):e13302. doi: 10.1111/nmo.13302.
20. O'Hare M, Maldonado Y, Munro J, Ackerman MJ, Ramakrishna H, Sorajja D. Perioperative Management of Patients with Congenital or Acquired Disorders of the QT Interval. *Br J Anaesth.* 2018;120(4):629-44. doi: 10.1016/j.bja.2017.12.040.
21. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):732-9. doi: 10.1093/cid/ciaa237.
22. Mazzanti A, Briani M, Kukavica D, Bulian F, Marelli S, Trancuccio A, et al. Association of Hydroxychloroquine With QTc Interval in Patients with COVID-19. *Circulation.* 2020;142(5):513-5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048476.
23. Teixeira RA, Borba EF, Pedrosa A, Nishioka S, Viana VS, Ramires JA, et al. Evidence for Cardiac Safety and Antiarrhythmic Potential of Chloroquine in Systemic Lupus Erythematosus. *Europace.* 2014;16(6):887-92. doi: 10.1093/europace/eut290.
24. Viskin S. Long QT Syndromes and Torsade de Pointes. *Lancet.* 1999;354(9190):1625-33. doi: 10.1016/S0140-6736(99)02107-8.
25. Morrison LJ, Deakin CD, Morley PT, Callaway CW, Kerber RE, Kronick SL, et al. Part 8: Advanced Life Support: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation.* 2010;122(16 Suppl 2):345-421. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.971051.
26. Kawada S, Morita H, Antzelevitch C, Morimoto Y, Nakagawa K, Watanabe A, et al. Shanghai Score System for Diagnosis of Brugada Syndrome: Validation of the Score System and System and Reclassification of the Patients. *JACC Clin Electrophysiol.* 2018;4(6):724-30. doi: 10.1016/j.jacep.2018.02.009.
27. Oliveira Neto NR, Oliveira WS, Mastrocola F, Sacilotto L. Brugada Phenocopy: Mechanisms, Diagnosis, and Implications. *J Electrocardiol.* 2019;55:45-50. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2019.04.017.
28. Brugada J, Campuzano O, Arbelo E, Sarquella-Brugada G, Brugada R. Present Status of Brugada Syndrome: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(9):1046-59. doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.037.
29. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Executive summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm.* 2018;15(10):e190-e252. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.10.035.
30. Michowitz Y, Milman A, Sarquella-Brugada G, Andorin A, Champagne J, Postema PG, et al. Fever-Related Arrhythmic Events in the Multicenter Survey on Arrhythmic Events in Brugada Syndrome. *Heart Rhythm.* 2018;15(9):1394-401. doi: 10.1016/j.hrthm.2018.04.007.
31. Chang D, Saleh M, Garcia-Bengo Y, Choi E, Epstein L, Willner J. COVID-19 Infection Unmasking Brugada Syndrome. *HeartRhythm Case Rep.* 2020;6(5):237-40. doi: 10.1016/j.hrcr.2020.03.012.
32. White NJ. Cardiotoxicity of Antimalarial Drugs. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(8):549-58. doi: 10.1016/S1473-3099(07)70187-1.
33. Szél T, Koncz I, Antzelevitch C. Cellular Mechanisms Underlying the Effects of Milrinone and Cilostazol to Suppress Arrhythmogenesis Associated with Brugada syndrome. *Heart Rhythm.* 2013;10(11):1720-7. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.07.047.
34. Peters S, Trümmel M, Meyners W. Prevalence of Right Ventricular Dysplasia-Cardiomyopathy in a Non-Referral Hospital. *Int J Cardiol.* 2004;97(3):499-501. doi: 10.1016/j.ijcard.2003.10.037.
35. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, Ackerman MJ, Calkins H, Darrieux FCC, et al. 2019 HRS Expert Consensus Statement on Evaluation, Risk Stratification, and Management of Arrhythmogenic Cardiomyopathy: Executive Summary. *Heart Rhythm.* 2019;16(11):373-407. doi: 10.1016/j.hrthm.2019.09.019.
36. McKoy G, Protonotarios N, Crosby A, Tsatsopoulou A, Anastasakis A, Coonar A, et al. Identification of a Deletion in Plakoglobin in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy with Palmoplantar Keratoderma and Woolly Hair (Naxos disease). *Lancet.* 2000;355(9221):2119-24. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02379-5.
37. Norgett EE, Hatsell SJ, Carvajal-Huerta L, Cabezas JC, Common J, Purkis PE, et al. Recessive Mutation in Desmoplakin Disrupts Desmoplakin-Intermediate Filament Interactions and Causes Dilated Cardiomyopathy, Woolly Hair and Keratoderma. *Hum Mol Genet.* 2000;9(18):2761-6. doi: 10.1093/hmg/9.18.2761.
38. Bhonsale A, Groeneweg JA, James CA, Dooijes D, Tichnell C, Jongbloed JD, et al. Impact of Genotype on Clinical Course in Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy-Associated Mutation Carriers. *Eur Heart J.* 2015;36(14):847-55. doi: 10.1093/eurheartj/ehu509.
39. Groeneweg JA, Bhonsale A, James CA, Riele AS, Dooijes D, Tichnell C, et al. Clinical Presentation, Long-Term Follow-Up, and Outcomes of 1001 Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy Patients and Family Members. *Circ Cardiovasc Genet.* 2015;8(3):437-46. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.114.001003.
40. Basso C, Czarnowska E, Barbera MD, Bauce B, Boffagna G, Wlodarska EK, et al. Ultrastructural Evidence of Intercalated Disc Remodelling in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: An Electron Microscopy Investigation on Endomyocardial Biopsies. *Eur Heart J.* 2006;27(15):1847-54. doi: 10.1093/eurheartj/ehl095.

41. Fontaine G, Frank R, Tonet JL, Guiraudon G, Cabrol C, Chomette G, et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia: A Clinical Model for the Study of Chronic Ventricular Tachycardia. *Jpn Circ J*. 1984;48(6):515-38. doi: 10.1253/jcj.48.515.
42. Corrado D, Wichter T, Link MS, Hauer R, Marchlinski F, Anastakis A, et al. Treatment of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia: An International Task Force Consensus Statement. *Eur Heart J*. 2015;36(46):3227-37. doi: 10.1093/eurheartj/ehv162.
43. Wang XT, Liu DW, Zhang HM, Long Y, Guan XD, Qiu HB, et al. Experts consensus on the management of the right heart function in critically ill patients. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2017;56(12):962-73. doi: 10.3760/cm.a.j.issn.0578-1426.2017.12.017.
44. Aimo A, Baritussio A, Emdin M, Tascini C. Amiodarone as a Possible Therapy for Coronavirus Infection. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;2047487320919233. doi: 10.1177/2047487320919233.
45. Giudicessi JR, Noseworthy PA, Friedman PA, Ackerman MJ. Urgent Guidance for Navigating and Circumventing the QTc-Prolonging and Torsadogenic Potential of Possible Pharmacotherapies for Coronavirus Disease 19 (COVID-19). *Mayo Clin Proc*. 2020;95(6):1213-21. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.03.024.
46. Marai I, Khoury A, Suleiman M, Gepstein L, Blich M, Lorber A, et al. Importance of Ventricular Tachycardia Storms Not Terminated by Implantable Cardioverter Defibrillators Shocks in Patients with CASQ2 Associated Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Am J Cardiol*. 2012;110(1):72-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.02.049.
47. Marjamaa A, Hiiippala A, Arrhenius B, Lahtinen AM, Kontula K, Toivonen L, et al. Intravenous Epinephrine Infusion Test in Diagnosis of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23(2):194-9. doi: 10.1111/j.1540-8167.2011.02188.x.
48. Kobayashi S, Susa T, Ishiguchi H, Myoren T, Murakami W, Kato T, et al. A Low-Dose β 1-Blocker in Combination with Milrinone Improves Intracellular Ca²⁺ Handling in Failing Cardiomyocytes by Inhibition of Milrinone-Induced Diastolic Ca²⁺ Leakage from the Sarcoplasmic Reticulum. *PLoS One*. 2015;10(1):e0114314. doi: 10.1371/journal.pone.0114314.
49. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(18):2352-71. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.031.
50. [bugadadrugs.org](https://www.bugadadrugs.org/) [Internet]. Amsterdã: Amsterdam University Medical Centers; 2021 [cited 2021 Jul 12]. Available from: <https://www.bugadadrugs.org/>



Paciente em Parada Cardiorrespiratória – É Possível a Realização de Implante Percutâneo de Valva Aórtica (TAVI) nesse Cenário?

Patient in Cardiorespiratory Arrest - Is it Possible to Perform Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) in this Scenario?

Alexandre de Matos Soeiro,¹ Francisco Akira Cardozo,¹ Patrícia Oliveira Guimarães,¹ Marcel Paula Pereira,¹ Paulo Vinícius Ramos Souza,¹ Gustavo A. B. Boros,¹ Viviane Cordeiro Veiga,¹ Samolon Soriano Ordinola Rojas,¹ Fernanda Marinho Mangione,¹ Salvador André Bavaresco Cristóvão,¹ Gustavo Alexandre Dutra,¹ Adnan Ali Salman,¹ Luiz Eduardo Loureiro Bettarello,¹ José Armando Mangione¹

Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo - Unidade Cardiologia Intensiva,¹ São Paulo, SP – Brasil

Introdução

O implante percutâneo de valva aórtica (TAVI) é um procedimento bem estabelecido em centros de referência no mundo todo, sendo aceito atualmente como o método de escolha em pacientes de risco alto e intermediário. Embora incomuns, complicações catastróficas podem ocorrer antes ou após seu implante, como obstrução coronariana, rotura do anel valvar, tamponamento cardíaco, insuficiência perivalvar importante e embolização/deslocamento da prótese.

Dados de registro norte-americano publicado recentemente mostraram que 1.695 pacientes (2,8%) submetidos à TAVI necessitaram de algum tipo de suporte circulatório mecânico durante a internação. Foi observado que insuficiência cardíaca, acesso transapical, doenças respiratórias, infarto agudo do miocárdio, parada cardiorrespiratória (PCR) e choque cardiogênico foram os fatores mais associados à necessidade do suporte circulatório mecânico.¹

Apesar de seu emprego ser difundido principalmente em pacientes de alto risco e de conhecermos as principais complicações do método e da doença de base, sua utilização na PCR ainda não é indicada e, também, até o momento, raramente descrita em literatura.¹ O implante durante a PCR torna a técnica difícil devido às compressões torácicas, impossibilidade de avaliação do resultado imediato e tempo limitado para expansão efetiva da prótese.

Em 2013, foi descrito pela primeira vez o uso de compressão mecânica (*AutoPulse*) durante a ocorrência de PCR após início do implante da TAVI como alternativa segura e efetiva, permitindo a realização do procedimento até seu término.² Já em 2014, outro relato de caso apresentou a possibilidade de deformação da prótese após reanimação cardiopulmonar (RCP) manual, evoluindo com *leak* paravalvar importante e óbito subsequente.³

Palavras-chave

Valva Aórtica; Parada Cardíaca; Emergências; Choque Cardiogênico.

Correspondência: Alexandre de Matos Soeiro •

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44. CEP 09541001, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: alexandre.soeiro@bol.com.br

Artigo recebido em 12/10/2020, revisado em 02/12/2020, aceito em 02/12/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201097>

Com base nessas possibilidades de ocorrerem complicações, existem protocolos para indicação de membrana de oxigenação extracorpórea (ECMO) em pacientes submetidos à TAVI que evoluem em choque cardiogênico ou até mesmo PCR. Em casos de alto risco, alguns serviços têm se organizado e conseguido colocar em ECMO em até 5 minutos pacientes que evoluem em PCR durante implante de TAVI. Isso permite estabilizar rápido o paciente antes da ocorrência de disfunção orgânica múltipla e até mesmo realizar o procedimento até seu ponto final.⁴

Dessa forma, os relatos de complicações e PCR associados à TAVI são descritos somente durante ou após o procedimento de expansão da endoprótese. O objetivo do presente caso é compartilhar o sucesso e o pioneirismo de um centro de referência brasileiro na realização de TAVI em paciente com PCR iniciada pré-procedimento como medida de salvamento.

Descrição

Paciente de 84 anos de idade, sexo feminino, iniciou quadro de dispneia ao repouso há 6 dias. Referia antecedente pessoal de hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia e infarto agudo do miocárdio, no qual foi realizada intervenção coronariana percutânea com *stent* farmacológico em tronco de coronária esquerda e artéria circunflexa há 2 meses. Foi inicialmente admitida via pronto-atendimento em um hospital secundário. À chegada, encontrava-se em mau estado geral, taquicárdica (frequência cardíaca = 120 bpm), taquipneica (frequência respiratória = 28 ipm), com pressão arterial de 76×40 mmHg, tempo de enchimento capilar aumentado (6 segundos), à ausculta cardíaca com bulhas rítmicas com sopro sistólico ejetivo em foco aórtico +3/+6 e murmúrios vesiculares presentes com estertores até terço médio bilateralmente à ausculta pulmonar. Foram inicialmente iniciados furosemida endovenosa, norepinefrina e dobutamina em infusão contínua, além de uso de ventilação não invasiva. Eletrocardiograma não mostrava alterações isquêmicas agudas, e marcadores de necrose miocárdica vieram negativos. *Screening* inicial também não mostrou alterações sugestivas de quadro infeccioso. Nesse momento, foi solicitado ecocardiograma transtorácico que mostrou fração de ejeção de ventrículo esquerdo de 28% com hipocinesia difusa, valva aórtica calcificada com área valvar de 0,6 cm² e gradiente ventrículo esquerdo-aorta máximo de 66 mmHg e médio de 35 mmHg, além de insuficiência mitral moderada (Figura 1).

Após duas falhas de desmame dos fármacos vasoativos foi optado por transferir a paciente em transporte aéreo intensivo para um centro terciário. Após avaliação inicial e com base no risco associado à paciente, foi indicada TAVI transfemoral. Após 72 horas no hospital de alta complexidade, a paciente evoluiu com piora do choque cardiogênico e necessidade de aumento progressivo dos fármacos vasoativos (dobutamina 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ e norepinefrina 0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). Dessa forma, a paciente foi transferida em caráter de urgência ao laboratório de hemodinâmica para realização do procedimento percutâneo. A paciente foi posicionada em decúbito horizontal e foi realizada a intubação orotraqueal, assepsia e obtenção do acesso femoral. Durante o início da introdução do eletrodo do marca-passo transvenoso, a paciente apresentou PCR em ritmo de fibrilação ventricular com degeneração rápida para assistolia. Foram iniciadas medidas de RCP de acordo com

as diretrizes de suporte avançado de vida em cardiologia (ACLS). Nesse momento, como medida de salvamento, durante a RCP e sem auxílio do ecocardiograma, foi realizado a TAVI com prótese *Edward SAPIEN 3* nº 26 somente com visualização da escopia em sala e com tempo total de 4 minutos de procedimento (Figura 2). Imediatamente após, a paciente retornou ao ritmo de circulação espontânea. No momento inicial pós-procedimento, evoluiu com piora do choque cardiogênico, com necessidade de aumento das doses de norepinefrina, uso de vasopressina e balão intra-aórtico. Novo ecocardiograma transtorácico mostrava fração de ejeção de ventrículo esquerdo de 33% com hipocinesia difusa, prótese em posição aórtica com gradiente ventrículo esquerdo-aorta máximo de 35 mmHg e médio de 17 mmHg, com insuficiência aórtica periprótese de discreta a moderada (Figura 3).

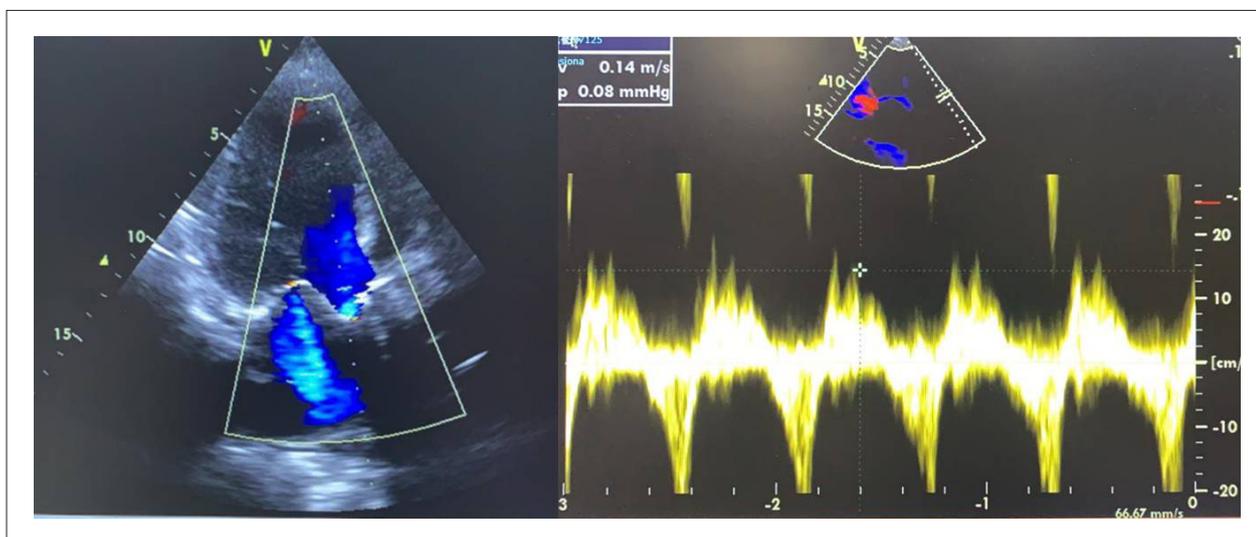


Figura 1 – Ecocardiograma transtorácico em janela apical pré-TAVI mostrando valva aórtica calcificada com área valvar de 0,6 cm² e gradiente ventrículo esquerdo-aorta máximo de 66 mmHg e médio de 35 mmHg.

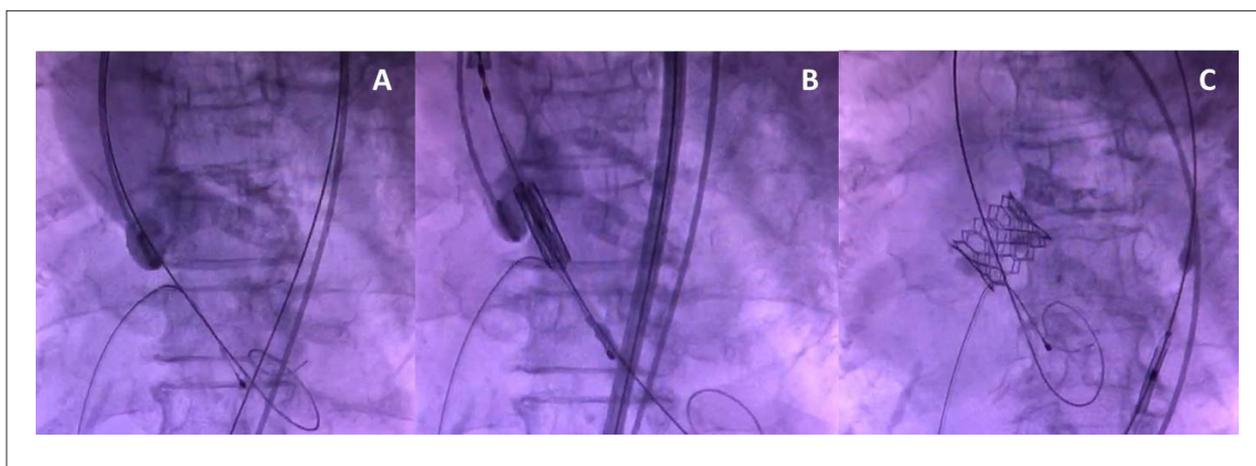


Figura 2 – Realização de TAVI com prótese *Edward SAPIEN 3* nº 26 somente com visualização da escopia durante manobras de RCP. A) Posicionamento dos cateteres. B) Alinhamento da prótese no anel valvar aórtico. C) Prótese colocada em posição aórtica.

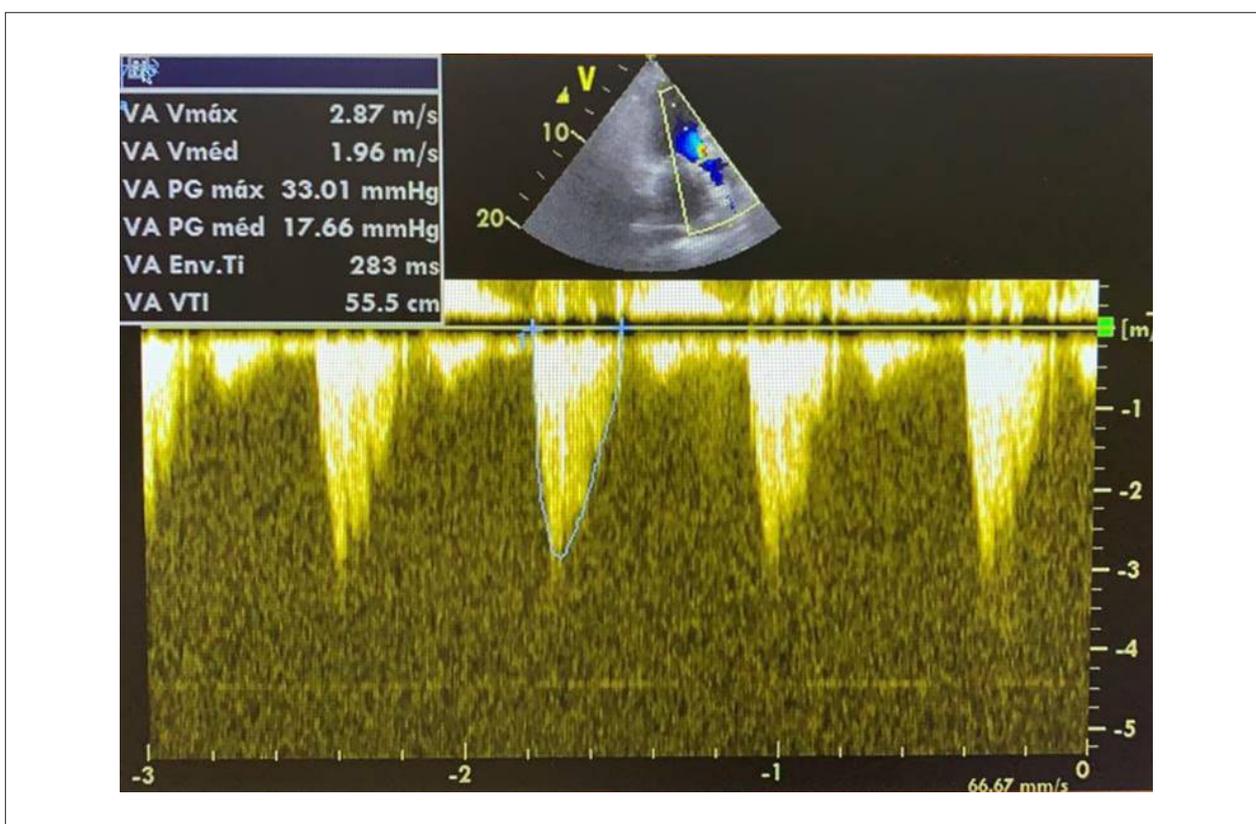


Figura 3 – Ecocardiograma transtorácico após TAVI mostrando fração de ejeção de ventrículo esquerdo de 33%, prótese em posição aórtica com gradiente ventrículo esquerdo-aorta máximo de 35 mmHg e médio de 17 mmHg, com insuficiência aórtica periprótese de discreta a moderada.

Após 48 horas, a paciente apresentou melhora dos parâmetros hemodinâmicos, sendo realizado o desmame progressivo do suporte mecânico e de fármacos vasoativos e submetida à extubação no sétimo dia após a TAVI, permanecendo sem déficits neurológicos. Recebeu alta hospitalar após 28 dias de internação assintomática do ponto de vista cardiovascular.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Soeiro AM, Guimarães PO, Pereira MP, Veiga VC, Mangione FM, Dutra GA, Salman AA; Boros GAB; Obtenção de dados: Soeiro AM, Cardozo FA, Guimarães PO, Pereira MP, Veiga VC; Análise e interpretação dos dados: Soeiro AM, Pereira MP; Redação do manuscrito: Soeiro AM, Cardozo

FA, Guimarães PO, Souza PVR, Mangione FM; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Veiga VC, Rojas SSO, Cristóvão SAB, Dutra GA, Salman AA, Bettarello LEL, Mangione JA. Supervisão: Gustavo A. B. Boros.

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

- Alkhalil A, Hajjar R, Ibrahim H, Ruiz CE. Mechanical circulatory support in transcatheter aortic valve implantation in the United States (from the National Inpatient Sample). *Am J Cardiol.* 2019;124(10):1615-20. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.08.013.
- Satler LF, Pichard AD. The use of automated chest compression for arrest during TAVI. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013;82(5):849-50. doi: 10.1002/ccd.24968.
- Kim EK, Choi SH, Song PS, Park SJ. Valve prosthesis distortion after cardiac compression in a patient who underwent transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *Catheter Cardiovasc Interv.* 2014;83(3):165-7. doi: 10.1002/ccd.24412.
- Fernandes P, Cleland A, Bainbridge D, Jones PM, Chu MW, Kiai B. Development of our TAVI protocol for emergency initiation of cardiopulmonary bypass. *Perfusion.* 2015;30(1):34-9. doi: 10.1177/0267659114547754.



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

Achado Incomum de Rara e Exuberante Xantomatose em Caso de Hiperlipidemia

Unusual Finding of Rare Exuberant Xanthomatosis in Hyperlipidemia

Enrico Manfredini¹ e Renato Jorge Alves^{1,2}

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

Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo - Departamento de Medicina,² São Paulo, SP - Brasil

Introdução

Hiperlipidemias podem aumentar a morbimortalidade. Foram classificadas por Fredrickson em fenótipos: I, IIa, IIb, III, IV e V.¹⁻⁵ Nas mistas, há hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, fenótipos IIb e III, com colesterolemia e trigliceridemia de 250 a 300 mg/dL no fenótipo IIb, e 500 a 600 mg/dL ou mais, no III, respectivamente. É incomum o aparecimento de pancreatite em ambos, bem como xantomatose no IIb. Xantomas e complicações cardiovasculares são mais frequentes no fenótipo III.^{2,6}

Apresentamos um caso de hiperlipidemia com relevantes alterações lipídicas, pancreatite e exuberante xantomatose.

Relato do Caso

Masculino, 48 anos de idade, natural de Manaus, comerciante, com histórico de pancreatite hemorrágica (2004), hipertensão arterial e diabetes tipo 2 desde 2006, retinopatia hipertensiva grau 3 e retinopatia diabética proliferativa grave. Negava tanto histórico familiar de doenças cardiovasculares ou dislipidemias quanto consanguinidade na família. Usava enalapril 10 mg/dia, dapagliflozina 5 mg/dia, metformina 1.000 mg/dia, gliclazida 120 mg/dia e insulina NPH 16UI/dia. Negava uso prévio de estatina, apenas fibrato irregularmente.

Assintomático e anictérico. Peso: 89 kg, altura: 172 cm, IMC: 30,1 kg/m², pressão arterial: 120/90 mmHg, frequência cardíaca: 80 bpm. Pulmões limpos, bulhas rítmicas normofonéticas, sopro protossistólico em área aórtica 2/6+, sem sopros carotídeos. Pulsos distais regulares e sem alterações. Abdome globoso, com cicatriz xifumbilical. Membros inferiores sem edema.

Destacava-se a presença de múltiplas e extensas lesões nodulares, indolores, em cotovelos, articulações

Palavras-chave

Hiperlipidemias; Dislipidemias; Xantomatose; Hipolipemiantes.

Correspondência: Renato Jorge Alves •

Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP) - Rua Dr. Cesário Mota Júnior, 112. CEP 01221-020, Santa Cecília, São Paulo, SP - Brasil

E-mail: renatoalves178@gmail.com

Artigo recebido em 17/09/2020, revisado em 04/02/2021, aceito em 24/02/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200999>

metacarpofalângicas e interfalângicas bilateralmente, joelhos e tornozelos, compatíveis com xantomas tuberosos e tendinosos (Figura 1). Não apresentava xantoma estriado palmar.

Foi realizada eletroforese de lipoproteínas: fração alfa 6,2%, beta e pré-beta 93,8%, compatível com fenótipo IIb.

Devido ao quadro da hiperlipidemia, optou-se pela introdução de atorvastatina 40, após 6 meses, 80 mg/dia e ciprofibrato 100 mg/dia, associados a modificações do estilo de vida e dietoterapia. Após essa terapêutica, houve regressão significativa das lesões xantomatosas (Figura 2) e da hiperlipidemia (Tabela 1).

Discussão

Trata-se de achado incomum de xantomatose difusa em paciente com fenótipo IIb, que costuma migrar para IIa e IV na prática clínica.

Essa xantomatose é raramente vista no fenótipo IIb, principalmente a forma tuberosa em tendão de Aquiles, mais encontrada em hipercolesterolemia familiar (HF).⁷ O ecocardiograma evidenciou calcificação da válvula aórtica, achado também em casos graves de HF ou de elevação plasmática de lipoproteína(a) (Lp[a]).^{8,9} No entanto, uma resposta muito satisfatória à terapia com estatina, como ocorreu nesse caso, não seria comum na HF, principalmente na forma homozigótica.^{1,3}

A hipertrigliceridemia acentuada indicaria fenótipo IV ou V; contudo, a eletroforese de lipoproteínas mostrou elevações das frações beta e pré-beta.⁶ Entretanto, hipertrigliceridemia >1.500 mg/dL com xantomas tuberosos e tendinosos seria compatível com dislipidemia mista.^{2,6}

No fenótipo III, além de xantomatose tuberosa e eruptiva, haveria xantomatose palmar e doença aterosclerótica precoce.⁹ Ainda, as concentrações plasmáticas de colesterol e triglicérides seriam muito elevadas, mas quase similares. Entretanto, pelo fato de os distúrbios metabólicos terem contribuído para o agravamento do quadro clínico e os xantomas se assemelharem à xantomatose tuberoeruptiva, disbetalipoproteinemia (tipo III) associada a defeitos genéticos, como HF ou elevação de Lp(a), seria a hipótese apropriada a ser considerada.

Outras hipóteses excluídas seriam: xantomatose cerebrotendinosa – não há alterações neurológicas,^{10,11} e sitosterolemia, devido à resposta satisfatória com estatina,^{12,13} embora pudesse ser excluída por genotipagem.

É relevante relatar a ocorrência de pancreatite aguda em 2004, com conseqüente diabetes, mais frequente



Figura 1 – Xantomatose prévia. A) Cotovelo direito. B) Cotovelo esquerdo. C) Segunda articulação metacarpofalângica esquerda. D) Terceira articulação interfalângica proximal direita. E) Joelho direito. F) Ambos os tendões de Aquiles. Fonte: imagens obtidas pelos autores durante consulta de rotina.



Figura 2 – Regressão dos xantomas. A e B) Articulações interfalângicas e metacarpofalângicas. C) Cotovelo direito. D) Região do tendão de Aquiles direito. Fonte: imagens obtidas pelos autores durante consulta de rotina.

no fenótipo I que no V.^{2,6,14} Nesse caso, o diagnóstico de diabetes se deu após o relato de pancreatite, sugerindo hipertrigliceridemia relevante, por causa genética ou ambiental, pois o paciente não era totalmente aderente ao uso de fibrato.

Nem sempre o fenótipo das dislipidemias mostra-se claro, mesmo com exames complementares, dificultando o diagnóstico precoce e a conduta apropriada.¹⁵

A associação de estatina (alta potência) e ciprofibrato alcançou o objetivo esperado, haja vista os resultados laboratoriais e a cicatrização dos xantomas. Caso não fossem alcançadas as metas de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c), a associação de estatina com inibidores de pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) ou ezetimiba seria uma opção, assim como ômega-3, em conjunto com fibrato, para redução da hipertrigliceridemia.²

Tabela 1 – Exames laboratoriais

Exames laboratoriais	Anterior ao tratamento	Após tratamento
Triglicérides	2.407 mg/dL	291 mg/dL
Colesterol total	513 mg/dL	144 mg/dL
HDL-c	40 mg/dL	36 mg/dL
LDL-c	NC	50 mg/dL
Glicemia	234 mg/dL	137 mg/dL
Hemoglobina glicada	10%	7,1%
TGO	12 U/L	13 U/L
TGP	21 U/L	7 U/L
TSH	4,27 mU/L	3,62 mU/L
CPK	VI	74 U/L
Creatinina	0,7 mg/dL	VI
Ácido úrico	VI	6,4 mg/dL

HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; NC: não calculado pela Fórmula de Friedewald; VI: valor indisponível; TGO: aspartato aminotransferase; TGP: alanina aminotransferase; TSH: hormônio estimulante da tireoide; CPK: creatinofosfoquinase. Fonte: revisão de prontuário pelos autores.

Como limitações, ressaltamos que, por indisponibilidade na instituição, não foram realizados: angiotomografia de coronárias, para melhor estratificar o risco cardiovascular,^{2,16} apesar de o paciente ser de alto risco,⁹ e testes genéticos, para avaliar possíveis mutações em lipase lipoproteica e apolipoproteína E. Apesar disso, a avaliação clínica e laboratorial, aliada à experiência do serviço, foi fundamental para o resultado satisfatório, evitando-se manifestação de desfecho aterosclerótico ou de nova pancreatite. Embora cada vez mais presente, a genotipagem ainda não está amplamente disponível em muitos países e serviços.^{17,18}

Conclusão

Mesmo com as dificuldades inerentes à investigação laboratorial, a *expertise* em detectar e tratar adequadamente caso raro e grave de dislipidemia foi fundamental para a melhora laboratorial e a prevenção de resultados clínicos potencialmente fatais.

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: Manfredini E, Alves RJ.

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 da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo sob o número de protocolo CAAE: 23019019.3.0000.5479. 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. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139(25):1082-143. doi: 10.1161/CIR.0000000000000625.
2. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afíune A Neto, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(2 Supl 1):1-76. doi: 10.5935/abc.20170121.
3. Santos RD, Gagliardi AC, Xavier HT, Casella A Filho, Araújo DB, Cesena FY, et al. First Brazilian Guidelines for Familial Hypercholesterolemia. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(2 Suppl 2):1-28. doi: 10.5935/abc.20120202.
4. Fredrickson DS, Levy RI, Lees RS. Fat Transport in Lipoproteins — An Integrated Approach to Mechanisms and Disorders. *N Engl J Med*. 1967;276(1):34-42. doi: 10.1056/NEJM196701052760107.

5. Fredrickson DS, Lees RS. A System for Phenotyping Hyperlipoproteinemia. *Circulation*. 1965;31:321-7. doi: 10.1161/01.cir.31.3.321.
6. Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, Nordestgaard BG, Kuivenhoven JA, Averna M, et al. The Polygenic Nature of Hypertriglyceridaemia: Implications for Definition, Diagnosis, and Management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(8):655-66. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70191-8.
7. Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ. Familial Hypercholesterolemias: Prevalence, Genetics, Diagnosis and Screening Recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011;5(3 Suppl):9-17. doi: 10.1016/j.jacl.2011.03.452.
8. Kate GJRT, Bos S, Dedic A, Neeffjes LA, Kurata A, Langendonk JG, et al. Increased Aortic Valve Calcification in Familial Hypercholesterolemia: Prevalence, Extent, and Associated Risk Factors. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(24):2687-95. doi: 10.1016/j.jacc.2015.09.087.
9. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: Lipid Modification to Reduce Cardiovascular Risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
10. Keren Z, Falik-Zaccai TC. Cerebrotendinous Xanthomatosis (CTX): A Treatable Lipid Storage Disease. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2009;7(1):6-11.
11. Nie S, Chen G, Cao X, Zhang Y. Cerebrotendinous Xanthomatosis: A Comprehensive Review of Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Management. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:179. doi: 10.1186/s13023-014-0179-4.
12. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report. *Pediatrics*. 2011;128 (Suppl 5):213-56. doi: 10.1542/peds.2009-2107C.
13. Yoo EG. Sitosterolemia: A Review and Update of Pathophysiology, Clinical Spectrum, Diagnosis, and Management. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2016;21(1):7-14. doi: 10.6065/apem.2016.21.1.7.
14. Scherer J, Singh VP, Pitchumoni CS, Yadav D. Issues in Hypertriglyceridemic Pancreatitis: An Update. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48(3):195-203. doi: 10.1097/01.mcg.0000436438.60145.5a.
15. García-Giustiniani D, Stein R. Genetics of Dyslipidemia. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106(5):434-8. doi: 10.5935/abc.20160074.
16. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, et al. Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: A Statement for Healthcare Professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003;107(3):499-511. doi: 10.1161/01.cir.0000052939.59093.45.
17. Stein R, Ferrari F, Scolari F. Genetics, Dyslipidemia, and Cardiovascular Disease: New Insights. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(8):68. doi: 10.1007/s11886-019-1161-5.
18. Berberich AJ, Hegele RA. The Role of Genetic Testing in Dyslipidaemia. *Pathology*. 2019;51(2):184-92. doi: 10.1016/j.pathol.2018.10.014.



Sars-Cov-2 e Injúria Miocárdica com Supradesnivelamento de ST sem Doença Coronariana: Relato de Caso e Breve Revisão da Literatura

SARS-CoV-2 and Myocardial Injury with ST-Elevation without Coronary Disease

Carolina Ragonetti,¹ Enzo Oku Martinazzo,¹ Felipe Montesano Fazonato,¹ Guilherme Osório Guimarães Ferreira,¹ Milena Piccolo Santana,¹ Camila Hartmann^{1,2}

Pontifícia Universidade Católica do Paraná,¹ Curitiba, PR - Brasil

Hospital Marcelino Champagnat,² Curitiba, PR - Brasil

Introdução

Durante a pandemia de SARS-CoV-2, há relatos de infecção cursando com injúria miocárdica aguda (IMA), que causa piores resultados clínicos. A manifestação pode ser com elevação de troponina, alterações de imagem e eletrocardiográficas.¹ Nesse sentido, a IMA com supradesnivelamento de ST (SST) tem sido observada em alguns pacientes. Contudo, apesar de alteração isquêmica ao eletrocardiograma (ECG), os exames podem não evidenciar obstrução, não sendo oclusão coronariana a causa da injúria.²

Relato de Caso

Masculino, 42 anos de idade, sem comorbidades prévias, admitido em hospital de Curitiba-PR com queixa de tosse seca há 6 dias e odinofagia há 2 dias, com piora no dia anterior, apresentando tosse com secreção amarelada, dispneia, mal-estar, febrícula, mialgia e cefaleia. Contato recente com pacientes positivos para SARS-CoV-2. Exame físico: bom estado geral, corado, hidratado, eupneico, FC 100bpm, FR 18mrpm, SpO₂ 98%, temperatura 36,2°C e PA 226/158mmHg. Ausculta pulmonar com crepitações no terço inferior de hemitórax esquerdo (HTE) e cardíaca sem alterações. Controle da pressão arterial (PA) feito com nitroglicerina e solicitação de exames.

Diante de troponina I 76,1pg/mL (VR<2,3pg/mL), foi realizado ECG (Figura 1), evidenciando ritmo sinusal, SST em V1 a V3 e sobrecarga de ventrículo esquerdo (VE). Paciente relatou que, na noite anterior, houve episódios de dor em pontada em HTE de poucos minutos.

A cineangiogramia (Figura 2) evidenciou disfunção segmentar de VE e ausência de trombos ou processo aterosclerótico significativo em coronárias.

Palavras-chave

Pandemia; SARS-CoV-2; Coronavirus-19; Miocardite/complicações; Eletrocardiografia/métodos; Cardiomiopatia de Takotsubo; Angiografia Coronária/métodos.

Correspondência: Enzo Oku Martinazzo •

Pontifícia Universidade Católica do Paraná - Rua Imac. Conceição, 1155.

CEP 80215-901, Prado Velho, Curitiba, PR - Brasil

E-mail: enzo.martinazzoo@gmail.com

Artigo recebido em 28/11/2020, revisado em 28/01/2021, aceito em 24/02/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201268>

No D2, já na UTI, foi iniciado hidralazina, nitrato, anlodipino e carvedilol para desmame da nitroglicerina e controle da PA. Foi necessário uso de cateter de O₂ nasal 3L/min e início de ceftriaxona, azitromicina e dexametasona.

Tomografia: opacidades pulmonares consolidativas, broncograma aéreo e vidro fosco periférico associados a densificações subpleurais no lobo inferior esquerdo. Ecocardiograma: VE aumentado com padrão de hipertrofia concêntrica importante e função sistólica moderadamente comprometida. Átrio esquerdo (AE) aumentado, discreto refluxo mitral, tricúspide e aórtico e ectasia da raiz da aorta.

RT-PCR positivo para SARS-CoV-2. Levantadas hipóteses diagnósticas de miocardite associada ao SARS-CoV-2, trombose com lise espontânea, lesão microvascular, insuficiência cardíaca (IC) por cardiomiopatia hipertensiva ou de Takotsubo. Recebeu alta com tratamento otimizado para IC. Em retorno após 60 dias, RNM cardíaca (Figura 3) evidenciou: dilatação da cavidade de VE associada a disfunção sistólica global importante (FEVE 23%), dilatação da cavidade do ventrículo direito associada a disfunção sistólica global leve (FEVD 43%), hipertrofia excêntrica do VE, AE dilatado e ausência de necrose.

Discussão

Neste relato, a IMA, evidenciada por SST e troponina elevada, pode ter diversas explicações: uma das hipóteses é a ocorrência de lesão miocárdica direta pelo vírus (miocardite). Contudo, a RM não demonstrou padrão de fibrose mesocárdica, edema ou necrose, não corroborando essa hipótese. Pelo fato de o diagnóstico ter sido tardio e a cineangiogramia não ter evidenciado trombos ou processo aterosclerótico, outra possibilidade é ocorrência de trombose com lise espontânea ou lesão microvascular – a hipercoagulabilidade vista no estado pró-inflamatório na Covid-19 predis põe eventos coronarianos agudos.^{1,3} Outra hipótese é cardiomiopatia Takotsubo-like, que pode ocorrer em pacientes com SARS-CoV-2.⁴ Entretanto, a ventriculografia realizada com a cineangiogramia e o ecocardiograma não evidenciaram padrão dessa cardiomiopatia, que poderia ser excluída caso a miocardite fosse confirmada.⁵ Por fim, há possibilidade de associação de alguma hipótese anterior com cardiomiopatia hipertensiva: apresentou pico hipertensivo e provável hipertensão não diagnosticada.

Quanto à fisiopatologia da Covid-19, há a ligação da proteína spike do vírus ao receptor da ECA-2, após a TMPRSS2 ativar a spike.³ Então, ocorre entrada do SARS-CoV-2 nas células

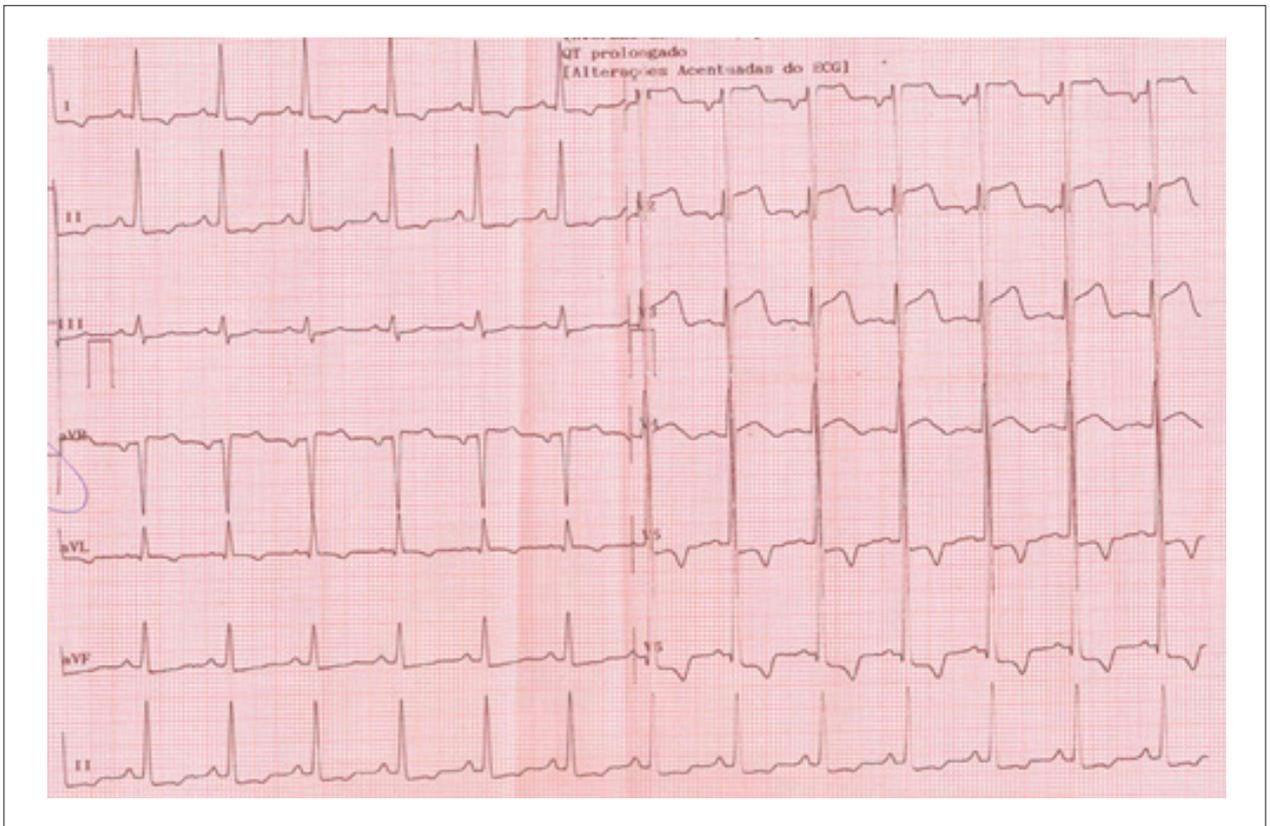


Figura 1 – Eletrocardiograma de admissão.

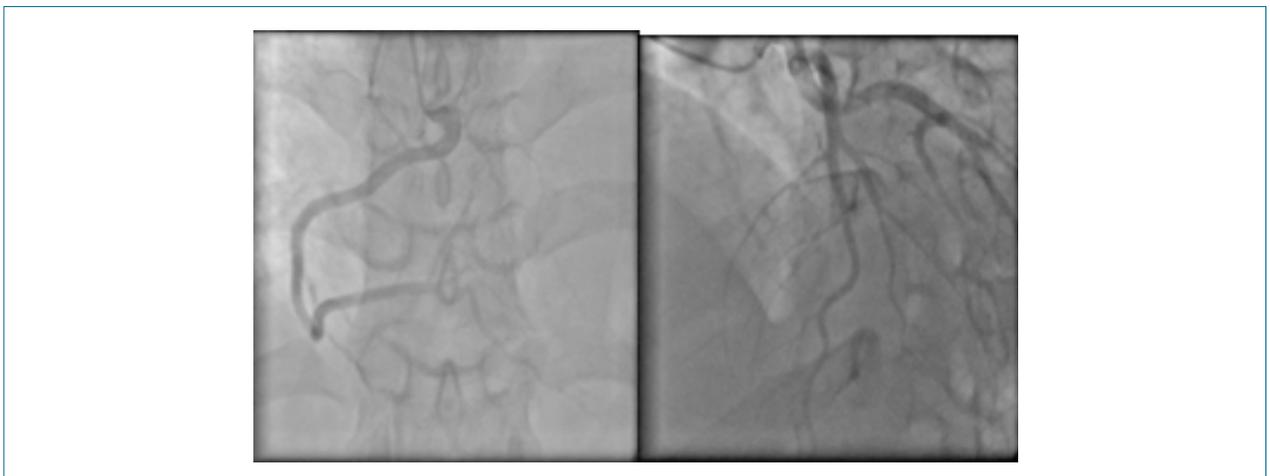


Figura 2 – Cineangiogramas de artéria coronária direita e artéria descendente anterior.

através da ECA-2, presente em múltiplos tecidos do organismo, incluindo cardiomiócitos. Essa enzima converte angiotensina II, um componente inflamatório, vasoconstritor, oxidativo e fibrótico, em angiotensina (1-7), de ações opostas. Portanto, ocorrem duas principais situações: entrada do vírus em células miocárdicas e, uma vez que os receptores estão bloqueados por proteínas virais, acúmulo de angiotensina II, além de liberação massiva de citocinas.⁶⁻⁸

Além disso, estudos mostram que a IMA pode ocorrer na Covid-19 por isquemia miocárdica ou processo não isquêmico. A lesão é relacionada a quadros mais graves da doença, como desenvolvimento de IC em até 23% dos pacientes.⁹ Na China, estudos mostram que até 17% dos pacientes apresentaram elevação da troponina.^{7,8}

A elevação de troponina em quadro não isquêmico de injúria miocárdica pode ser explicada por hipóxia tecidual,

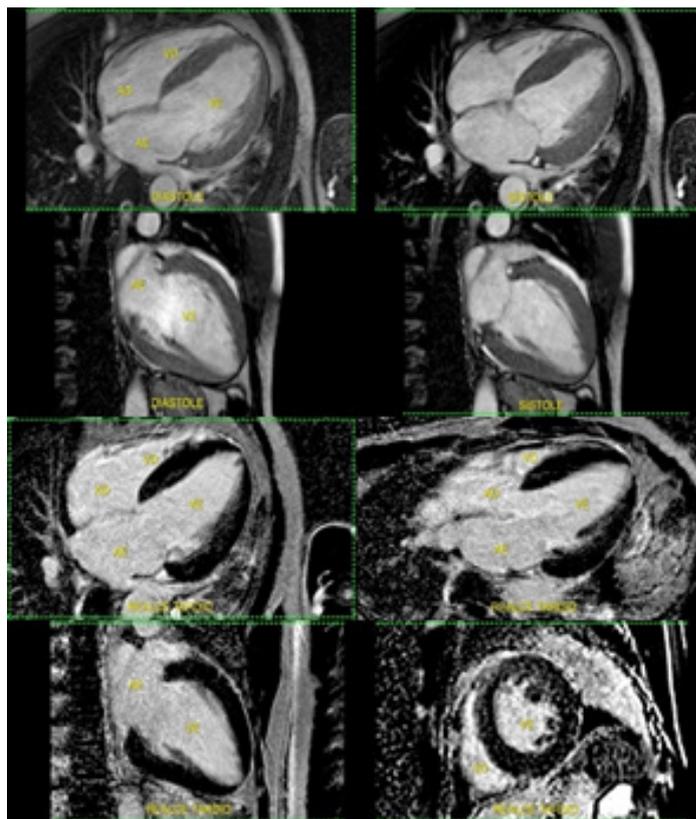


Figura 3 – Ressonância magnética cardíaca com estudo dinâmico (superior) e realce tardio (inferior).

sepsis, resposta inflamatória sistêmica, tromboembolismo venoso e estresse miocárdico.⁸ Havendo obstrução, a hipótese é que o vírus possa causar instabilidade e hemorragias intraplaca, gerando exposição do colágeno, lesão microvascular e formação de trombos.^{1,3,8} Na ausência de processo aterosclerótico, acredita-se que o desbalanço entre oferta e consumo de oxigênio cause um infarto agudo do miocárdio (IAM) tipo 2.³ Além dos mecanismos de lesão miocárdica diretos, há mecanismos indiretos: tempestade de citocinas e Takotsubo. Essa cardiomiopatia representa até 3% das suspeitas de síndrome coronariana aguda, e sabe-se que situações de infecção respiratória, estresse emocional e físico podem ser gatilhos, cursando com disfunção transitória do VE.^{3,5,7}

Comparando com casos semelhantes (Tabela 1), Aragão et al.,² descreveram elevação de troponina, mas difere do nosso paciente pela ausência de IC constatada pela redução significativa da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). Inciardi et al.,¹⁰ também descreveram redução da FEVE, porém, mais branda. Já, Huyut¹¹ não mostra elevação da troponina, mas a redução transitória da FEVE sugere ocorrência de miocardiopatia.¹¹

Stefanini et al.,¹² demonstraram que 85,7% dos pacientes de uma série de casos tinham sinais de infarto com SST como primeira manifestação sintomática da Covid-19, e que 39,3% não apresentavam doença obstrutiva. Nosso paciente teve SST, mas não como primeira manifestação, além de não ter apresentado oclusão na cineangiogramia.

Assim como a maioria dos pacientes do estudo, o nosso seguiu padrão de prognóstico benigno.¹²

Conclusão

Neste relato, apresentamos um caso atípico de manifestação cardíaca da Covid-19, em que houve SST sem evidência de coronariopatia, evoluindo para IC com fração de ejeção reduzida. Como discutido, as hipóteses de miocardite viral, trombose com lise espontânea, lesão microvascular, Takotsubo e cardiomiopatia hipertensiva não foram completamente estabelecidas, podendo até coexistir. Por fim, enalteçamos que o esclarecimento dos mecanismos envolvidos visa à identificação precoce e ao manejo adequado dos pacientes, acarretando melhora dos desfechos e compreensão das possíveis sequelas.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Martinazzo EO; Obtenção de dados; Análise e interpretação dos dados; Redação do manuscrito; e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Ragonetti C, Martinazzo EO, Fazonato FM, Ferreira GOG, Santana MP, Hartmann C.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Tabela 1 – Comparação de Casos

Casos	Curitiba	Aragão et al. ²	Inciardi et al. ¹⁰	Huyut ¹¹
Idade/sexo	42/masculino	39/masculino	53/feminino	59/feminino
FEVE	23%	62%	40%	52%
Troponina I	76,1pg/mL	25,20ng/mL	0,89*	Normal
ECG	SST	SST	SST	Sem alteração
RT-PCR SARS-CoV-2	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
Hipocinesia	Difusa	Segmento médio parede anteroseptal	Difusa	–

* Troponina T ultrassensível. FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; ECG: eletrocardiograma.

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 da Pontifícia Universidade Católica do Paraná sob o número de protocolo 30188020.7.1001.0020. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013.

Referências

- Schiavone M, Gobbi C, Biondi-Zoccai G, D'Ascenzo F, Palazzioli A, Gasparetti A, et al. Acute coronary syndromes and Covid-19: exploring the uncertainties. *J Clin Med*. 2020 Jun; 9(6):1683.
- Aragão RC de A, Alves MC, Passos HD, Gonçalves FG, Baumwörcel L, Barreto Filho JA. Lesão miocárdica na Covid-19: um desafio para o cardiologista clínico. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 115(1):139-41.
- Albuquerque J, Neto DF, Marcondes-Braga FG, Figueiredo Neto JA, Marcondes-Braga F, Moura LZ, Figueiredo ALS, et al. Coronavírus e o miocárdio: revisão. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 114(6):1051-7.
- Singh S, Desai R, Gandhi Z, Fong HK, Dores Wamy S, Desai V, et al. Takotsubo syndrome in patients with Covid-19: a systematic review of published cases. *SN Compr Clin Med*. 2020; 2(11):2102-8.
- Ghadri J, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, et al. International expert consensus document on Takotsubo syndrome (part I): clinical characteristics, diagnostic criteria, and pathophysiology. *Eur Heart J*. 2018; 39(22):2032-46.
- Çınar T, Hayiroğlu M, Çiçek V, Uzun M, Orhan AL. Covid-19 and acute myocarditis: current literature review and diagnostic challenges. *Rev Assoc Med Bras*. 2020; 66 2(Suppl 2):48-54.
- Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, Deor R, Santangeli P, Khanji M, et al. Recognizing Covid-19-related myocarditis: the possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm*. 2020; 17(9):1463-71.
- Imazio M, Klingel K, Kindermann I, Brucato A, Rosa FG, Adler Y, et al. Covid-19 pandemic and troponin: indirect myocardial injury, myocardial inflammation or myocarditis? *Heart*. 2020 Aug 1; 106(15):1127-31. [Internet] Disponível em: <http://heart.bmj.com/content/106/15/1127.abstract>.
- Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the Covid-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75(18):2352-71.
- Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (Covid-19). *JAMA Cardiol*. 2020; 5(7):819-24.
- Huyut MA. Nova pneumonia por coronavírus e miocardiopatia: relato de caso. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 114(5):843-5.
- Stefanini GG, Montorfano M, Trabattone D, Andreini D, Ferrante G, Ancona M, et al. ST-Elevation myocardial infarction in patients with Covid-19: clinical and angiographic outcomes. *Circulation*. 2020; 141(25):2113-6.



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

Imagem Cardiovascular em Pacientes com COVID-19

Cardiovascular Imaging in COVID-19

Rujittika Mungmungpunitpantip¹  e Viroj Wiwanitkit¹ 

Dr. DY Patil University,¹ Pune – Tailândia

Caro Editor,

Gostaríamos de compartilhar ideias relacionadas à publicação “Imagem Cardiovascular em Pacientes com COVID-19.”¹ Grossman e Lima concluíram que “cardiologistas nucleares e médicos nucleares devem estar cientes dos achados incidentais em pacientes assintomáticos com COVID-19 e devem otimizar os protocolos de CPM, quando o procedimento for necessário.”¹ Os resultados desse estudo estão de acordo com um relato anterior da Ásia.² A imagem pode ajudar a identificar problemas cardíacos e pulmonares que podem ocorrer de modo

assintomático devido à COVID-19 ou a uma patologia silenciosa anterior.² Um ponto importante é o diagnóstico diferencial da lesão nova e da patologia anterior subjacente. Nos países tropicais, pode existir uma patologia comum, como a tuberculose, que resulta em dificuldades de interpretação de novos problemas cardíacos e pulmonares devido à COVID-19.³ Considerando-se que a interpretação das imagens depende principalmente do radiologista, torna-se necessário que os radiologistas tenham maior consciência e cuidado ao interpretar as imagens clínicas durante a pandemia de COVID-19.

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares; Pneumopatias; Coronavírus; COVID-19; Pandemia; Diagnóstico por Imagem; Pacientes Assintomáticos.

Correspondência: Rujittika Mungmungpunitpantip •

Private Academic Consultant, Bangkok Thailand bangkok 1039 - Tailândia

E-mail: rujittika@gmail.com

Artigo recebido em 22/12/2020, revisado em 10/02/2021, aceito em 10/02/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201356>

Referências

1. Grossman GB, Lima RL. Cardiovascular Imaging in Patients with COVID-19. *Arq Bras Cardiol.* 2020 Nov;115(5):973-4.
2. Attavirayanuparuktham B. Abnormal heart imaging in COVID-19 patients: a note. *Adv Lab Med Int.* 2020;10:18-9.
3. Yasri S, Wiwanitkit V. Tuberculosis and novel Wuhan coronavirus infection: Pathological interrelationship. *Indian J Tuberc.* 2020 Apr;67(2):264.



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

Prevalência de Hipertensão Arterial Sistêmica e Diabetes Mellitus em Indivíduos com COVID-19: Um Estudo Retrospectivo de Óbitos em Pernambuco, Brasil

Prevalence of Systemic Arterial Hypertension and Diabetes Mellitus in Individuals with COVID-19: A Retrospective Study of Deaths in Pernambuco, Brazil

Lucas Gomes Santos,¹ Jussara Almeida de Oliveira Baggio,¹ Thiago Cavalcanti Leal,¹ Francisco A. Costa,¹ Tânia Rita Moreno de Oliveira Fernandes,² Regicley Vieira da Silva,¹ Anderson Armstrong,² Rodrigo Feliciano Carmo,² Carlos Dornels Freire de Souza¹

Universidade Federal de Alagoas - Curso de Medicina,¹ Maceió, AL - Brasil

Universidade Federal do Vale do São Francisco - Medicina,² Petrolina, PE - Brasil

Resumo

Hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes mellitus (DM) são dois dos principais fatores de risco para a mortalidade por COVID-19.

Descrever a prevalência e o perfil clínico-epidemiológico de óbito por COVID-19 ocorridos em Pernambuco, Brasil, entre 12 de março e 14 de maio de 2020 entre pacientes que possuíam hipertensão arterial sistêmica e/ou diabetes mellitus como doenças prévias.

Estudo observacional transversal. Foram analisadas as seguintes variáveis: município de procedência, sexo, faixa etária, tempo entre o início dos sinais/sintomas e o óbito, sinais/sintomas, tipo de comorbidades e hábitos de vida. Variáveis categóricas foram descritas por meio de frequências e variáveis contínuas por meio de medidas de tendência central e de dispersão. Os testes de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis foram utilizados.

Dos 1.276 registros incluídos no estudo, 410 apresentavam HAS e/ou DM. A prevalência de HAS foi 26,5% (n=338) e de DM foi 19,7% (n=252). Dos registros, 158 (12,4%) eram de pacientes que possuíam somente HAS, 72 (5,6%) somente DM e 180 (14,1%) apresentavam HAS e DM. Dos indivíduos com HAS, 53,3% apresentavam DM e 71,4% dos diabéticos apresentam HAS. A mediana (em dias) do tempo entre o início dos sinais/sintomas e o desfecho óbito foi 8,0 (IIQ 9,0), sem diferença significativa entre os grupos de comorbidades (p=0,633), sexo (p=0,364) e faixa etária (p=0,111). Observou-se maior prevalência de DM e HAS na população masculina (DM — 61,3% eram homens e 38,9%

mulheres; HAS — 53,2% eram homens e 46,8% mulheres). Os sinais/sintomas mais frequentes foram dispneia (74,1%; n=304), tosse (72,2%; n=296), febre (68,5%; n=281) e saturação de O₂<95% (66,1%; n=271). Dos hipertensos, 73,3% (n=100) apresentavam outras comorbidades/fatores de risco associados, e 54,2% (n=39) dos diabéticos apresentavam outras comorbidades/fatores de risco associados. Destacaram-se as cardiopatias (19,5%; n=80), obesidade (8,3%; n=34), doença respiratória prévia (7,3%; n=30) e nefropatia (7,8%; n=32). A prevalência de tabagismo foi 8,8% (n=36) e de etilismo alcançou 3,4% (n=14).

O estudo mostrou que a prevalência de HAS foi superior à prevalência de DM nos indivíduos que foram a óbito por COVID-19. Em idosos, a prevalência foi superior à observada em indivíduos não idosos.

Introdução

Em dezembro de 2019, as entidades sanitárias da província de Hubei, na República popular da China, identificaram e relataram à Organização Mundial da Saúde (OMS) um surto de uma pneumonia com agente etiológico até então desconhecido.¹ No início de janeiro, o vírus SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) foi identificado e a doença foi denominada COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*).²

Em 4 de agosto de 2020, a doença já havia infectado um total de 18.316.072 pessoas e causado a morte de 694.715. EUA, Brasil e Índia ocupam as primeiras posições em número de doentes.³ No Brasil, o primeiro caso foi confirmado no dia 26 de fevereiro na cidade de São Paulo. Entre essa data e 4 de agosto de 2020, o país somou 2.750.249 infectados e 94.665 óbitos.⁴

Devido ao impacto global causado pela pandemia, existe uma urgência na produção de conhecimento acerca do novo coronavírus. A caracterização das pessoas infectadas é essencial para o planejamento do combate à doença e da retomada econômica. Desde o começo da pandemia, diversos estudos foram publicados com esse intuito, e mostraram que a doença afeta de forma mais grave principalmente pessoas idosas com presença de comorbidades.^{5,6} A hipertensão arterial sistêmica (HAS) e o diabetes mellitus (DM) são as comorbidades mais frequentes nas pessoas que foram a óbito

Palavras-chave

Coronavírus-19; SARS-CoV-19; Pandemia; Hipertensão/complicações; Diabetes Mellitus/complicações; Fatores de Risco/prevenção e controle; Idoso; Prevalência.

Correspondência: Carlos Dornels Freire de Souza •

Universidade Federal de Alagoas - Campus Arapiraca - Medicina
Av. Manoel Severino Barbosa, s/n. CEP 57309-005, Arapiraca, AL - Brasil
E-mail: carlos.freire@arapiraca.ufal.br

Artigo recebido em 05/06/2020, revisado em 23/10/2020, aceito em 11/11/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200885>

e sua fisiopatologia parece favorecer o desenvolvimento de quadros mais graves.⁷⁻⁹

Com a doença ainda em expansão em território brasileiro, é importante entender as características das pessoas infectadas no país e também em diferentes estados, devido ao tamanho continental e as diferenças socioeconômicas presentes no Brasil.¹⁰ O estado de Pernambuco foi particularmente afetado, com registro de 98.833 casos e 6.717 óbitos em 4 de agosto de 2020.¹¹

Dessa forma, o presente estudo teve como principal objetivo descrever a prevalência e o perfil clínico-epidemiológico de óbitos por COVID-19 ocorridos em Pernambuco entre 12 de março e 14 de maio de 2020, entre pacientes que possuíam hipertensão arterial sistêmica e/ou diabetes mellitus como doenças prévias.

Métodos

Trata-se de um estudo observacional transversal, envolvendo todos os óbitos por COVID-19 notificados em Pernambuco entre 12 de março e 14 de maio de 2020, entre pacientes que possuíam HAS e DM como doença de base. No estudo, foram analisadas as seguintes variáveis: sexo, faixa etária, tempo entre o início dos primeiros sintomas e o óbito, sinais/sintomas, a quantidade e o tipo de comorbidades associadas, além da HAS e do DM e hábitos de vida (tabagismo e etilismo). Os dados foram obtidos da página eletrônica de monitoramento da COVID-19 do estado de Pernambuco (<https://dados.seplag.pe.gov.br/apps/corona.html>) em 15 de maio de 2020. Após a coleta, o banco de dados passou por ajustes das variáveis, que consistiu na adequação dos sinais/sintomas e comorbidades e exclusão de registros inconsistentes.

Para a análise estatística, inicialmente, as variáveis categóricas foram descritas por meio de frequências (absolutas e relativas) e as variáveis contínuas por meio de medidas de tendência central e de dispersão. Para a comparação do tempo de início dos sintomas e o óbito entre os sexos feminino e masculino, utilizou-se o teste de Mann-Whitney, e entre as faixas etárias e grupo de comorbidades, utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis com a aplicação posterior de teste *post-hoc*. Considerou-se intervalo de confiança de 95% e significância de 5%.

As análises foram realizadas com o auxílio do *software* SPSS versão 24.0 (IBM Corporation). Por utilizar dados de domínio público, nos quais não é possível a identificação dos indivíduos, este estudo dispensou a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

Resultados

Até o dia 14 de maio, constavam 1461 óbitos no banco de dados analisado do estado de Pernambuco. Desses casos, foram excluídos 185 pela baixa qualidade dos dados (ausência e/ou inconsistência entre as variáveis), restando 1.276 óbitos. Desses registros, 338 (26,48%) apresentavam HAS e 252 (19,74%) apresentavam DM como doenças de base: 158 (12,4%) possuíam apenas HAS, 72 (5,6%) apenas DM e 180 (14,1%) HAS+DM. Dos indivíduos com HAS, 53,3% apresentavam DM e 71,4% dos diabéticos apresentavam HAS.

Os óbitos por COVID-19 tendo a HAS como doença de

base foram registrados em 56 municípios, com destaque para Recife (n=141), Jaboatão dos Guararapes (n=27), Paulista (n=27) e Olinda (n=17), totalizando 62,72% (n=212) dos óbitos do estado. Já os óbitos por COVID-19 tendo o DM como doença de base foram registrados em 49 municípios, com destaque para Recife (n=104), Jaboatão dos Guararapes (n=21), Olinda (n=13), Cabo de Santo Agostinho (n=12) e Paulista (n=12), na região metropolitana do Recife. Esses quatro municípios somaram 64,28% (n=162) dos óbitos.

A mediana (em dias) do tempo entre o início dos sinais/sintomas e o desfecho óbito foi 8,0 (IIQ 9,0), sem diferença significativa entre os grupos de comorbidades (p=0,633), sexo (p=0,364), faixa etária (p=0,111) e na comparação entre idosos e não idosos (p=0,257) (Figura 1). Quanto ao perfil clínico e epidemiológico, observou-se distribuição homogênea entre os sexos no grupo geral (n=410). No entanto, a análise desagregada mostrou maior prevalência de DM e HAS na população masculina (DM — 61,3% eram homens e 38,9% mulheres; HAS — 53,2% eram homens e 46,8% mulheres). Por outro lado, ao considerar apenas indivíduos com as duas comorbidades, observou-se predomínio de mulheres (53,3%) (Tabela 1).

Destacou-se ainda a proporção de idosos na população estudada (73,4% possuíam 60 anos ou mais; n=301). Desses, 85,7% (n=258) apresentavam HAS, 59,5% (n=179) apresentavam DM e 45,2% (n=136) apresentavam as duas comorbidades. Os sinais/sintomas mais frequentes foram dispneia (74,1%; n=304), tosse (72,2%; n=296), febre (68,5%; n=281) e saturação de O₂<95% (66,1%; n=271) (Tabela 1).

No que concerne às comorbidades/fatores de risco associados, observou-se que 73,3% (n=100) dos hipertensos e 54,2% (n=39) dos diabéticos apresentavam outras comorbidades/fatores de risco associados. No grupo com HAS+DM, esse percentual foi de 54,4% (n=141). Dentre as comorbidades mais comuns, destacaram-se: cardiopatias (19,5%/n=80), obesidade (8,3%; n=34), doença respiratória prévia (7,3%; n=30) e nefropatia (7,8%; n=32). A prevalência de tabagismo (atual ou progresso) alcançou 8,8% (n=36) e o etilismo (atual ou progresso) alcançou 3,4% (n=14) (Tabela 1).

Discussão

A concentração dos óbitos descritos no presente estudo se concentra em municípios de maior porte (Recife e Jaboatão dos Guararapes) e pode relacionar-se ao número de indivíduos expostos e à circulação de pessoas, já que essas são as duas cidades mais populosas do estado. Soma-se a este fato a composição etária da população e da elevada prevalência de doenças crônicas não transmissíveis.¹² Além disso, a disseminação da COVID-19 em Pernambuco parece seguir o padrão de outros países: a partir de grandes centros urbanos, se dissemina para cidades médias e pequenas.¹³

No que se refere à faixa etária, nota-se que a maior parte dos óbitos ocorreu em pessoas acima de 60 anos, principalmente na faixa etária de 70 a 79 anos, similar ao que tem sido observado em outros países previamente afetados pela pandemia.^{7,8} O perfil de comorbidades da população brasileira também é um fator a ser levado em consideração.

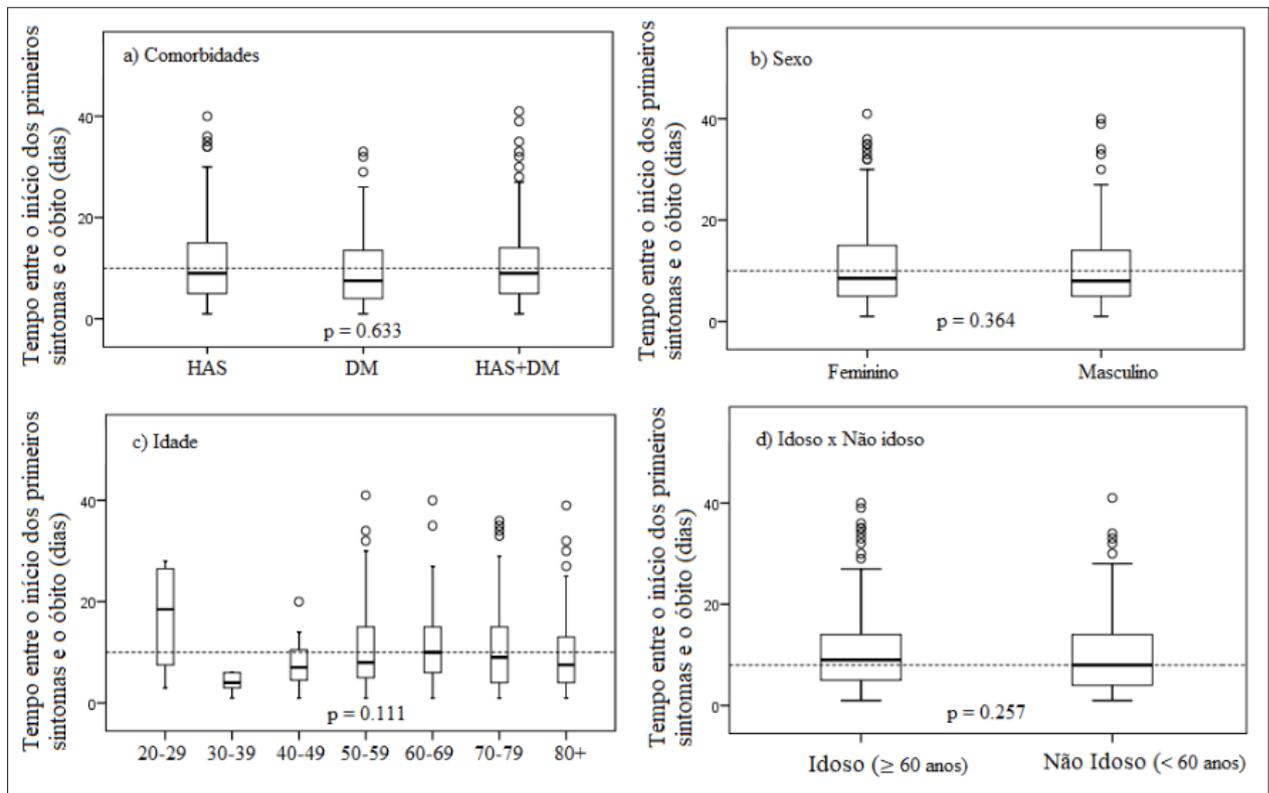


Figura 1 – Boxplot do tempo entre o início dos primeiros sintomas e óbito por COVID-19 em indivíduos com hipertensão arterial sistêmica e/ou diabetes mellitus. Pernambuco, Brasil.

A prevalência de DM é de 9,4% na população geral e se torna ainda mais significativa com o aumento da idade, cuja prevalência é de 22,6% na população maior de 60 anos.¹⁴ Já a prevalência de HAS é de cerca de 24,0%, alcançando 60,9% na população idosa.¹⁵ Indivíduos com HAS e DM prévio apresentam maior probabilidade de desenvolverem quadros mais graves da COVID-19, por vezes fatais.¹⁶

Além da idade, o sexo é outra característica relevante. Em revisão realizada por Li et al.,¹⁷ na China, cerca de 60% dos infectados pelo SARS-CoV-2 eram homens. Resultados semelhantes foram apresentados por Zhou et al.⁸ tanto nos sobreviventes (59% eram homens) quanto nos indivíduos que foram a óbito (70% homens), percentual superior ao observado em nosso estudo. A relação entre o sexo e a COVID-19 ainda não está elucidada, porém o pior desfecho no sexo masculino pode estar relacionado ao maior número de comorbidades presentes nos homens ou uma resposta do sistema imune diferente da observada na população feminina.¹⁷

O tempo entre o início dos sintomas e o óbito foi menor do que o descrito previamente na literatura (18,5 dias).⁶ No Brasil, a presença de comorbidades cardiovasculares pode reduzir o tempo de vida em até quatro dias.¹⁸ Entretanto, o resultado do nosso estudo pode estar subestimado, pois é necessário considerar uma possível dificuldade em reconhecer os primeiros sintomas, sobretudo nos indivíduos com condições socioeconômicas precárias e com nível educacional baixo. Além disso, o viés de memória é uma limitação dessa variável.

Em Pernambuco, 43,9% dos óbitos investigados apresentavam HAS e DM simultaneamente. Em investigação realizada na cidade de Nova York envolvendo pacientes hospitalizados, as comorbidades mais frequentes foram HAS (56,6%), obesidade (41,7%) e DM (33,8%), respectivamente.⁷ Essas comorbidades também foram descritas como as mais frequentes em diferentes investigações.^{8,19,20} A prevalência dessas doenças tem variado entre os países: na China, por exemplo, a presença dessas doenças é inferior à observada em países como Itália e EUA.²¹

Até o momento, sabe-se que o vírus SARS-CoV-2 liga-se à enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2), diminuindo a atividade desse tipo de receptor e levando a aumento da permeabilidade vascular.²² Este receptor tem uma expressão maior nos pulmões e no coração, sendo fundamental para o funcionamento desses sistemas.²³ Em pacientes com HAS e DM, existe um aumento desse tipo de receptor em comparação com a população saudável, o que pode levar ao desenvolvimento de quadros mais severos da doença.²³ Além do mais, o SARS-CoV-2 promove lesão endotelial principalmente nos capilares pulmonares, promovendo um estado pró-coagulação, estado vascular inflamatório e de infiltrado celular, o que pode justificar quadros mais graves em pacientes com DM e obesos.²⁴⁻²⁶

Adicionalmente, os indivíduos com DM parecem apresentar uma resposta ao SARS-CoV-2 com grandes volumes por interferon (IFN) e resposta tardia de Th1/Th17,

Tabela 1 – Caracterização clínica e epidemiológica dos óbitos por COVID-19 entre pacientes que apresentavam hipertensão arterial sistêmica e/ou diabetes mellitus como doença prévia. Pernambuco, Brasil

Variável	HAS (n=158)		DM (n=72)		HAS + DM (n=180)		Total (n=410)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Sexo								
Feminino	74	46,8	28	38,9	96	53,3	198	48,3
Masculino	84	53,2	44	61,1	84	46,7	212	51,7
Idade¹								
20–29	1	0,6	2	2,8	1	0,6	4	1,0
30–39	2	1,3	1	1,4	2	1,1	5	1,2
40–49	9	5,7	4	5,6	10	5,6	23	5,6
50–59	24	15,2	22	30,6	31	17,2	77	18,8
60–69	40	25,3	13	18,1	41	22,8	94	22,9
70–79	38	24,1	22	30,6	55	30,6	115	28,0
80+	44	27,8	8	11,1	40	22,2	92	22,4
Sinais/sintomas²								
Dispneia	111	70,3	54	75,0	139	77,2	304	74,1
Tosse	117	74,1	51	70,8	128	71,1	296	72,2
Febre	110	69,6	46	63,9	125	69,4	281	68,5
Saturação <95%	99	62,7	57	79,2	115	63,9	271	66,1
Dor de Garganta	13	8,2	12	16,7	17	9,4	42	10,2
Diarreia	6	3,8	4	5,6	11	6,1	21	5,1
Vômito	4	2,5	5	6,9	6	3,3	15	3,7
Mialgia	5	3,2	0	0,0	8	4,4	13	3,2
Astenia	6	3,7	1	1,4	4	2,2	11	2,7
Nº Comorbidades além da comorbidade de base³								
Uma comorbidade	58	36,7	33	45,8	0	0,0	91	22,2
Duas comorbidades	68	43,0	28	38,9	82	45,6	178	43,4
Três ou mais	32	20,3	11	15,3	98	54,4	141	34,4
Comorbidades								
Cardiopatia	25	15,8	19	26,4	36	20,0	80	19,5
Obesidade	14	8,9	5	6,9	15	8,3	34	8,3
Doença respiratória prévia	16	10,1	3	4,2	11	6,1	30	7,3
Nefropatia	14	8,9	3	4,2	15	8,3	32	7,8
Doença neurológica prévia	13	8,2	6	8,3	8	4,4	27	6,6
Câncer	5	3,2	1	1,4	6	3,3	12	2,9
Hábitos de vida								
Tabagismo atual	12	7,6	3	4,2	8	4,4	23	5,6
Tabagismo progressivo	7	4,4	2	2,8	4	2,2	13	3,2
Etilismo atual	5	3,2	2	2,8	4	2,2	11	2,7
Etilismo progressivo	2	1,3	0	0,0	1	0,6	3	0,7

¹Sem registros em indivíduos com idade inferior a 20 anos. ²Sinais/sintomas e comorbidades com frequência <2,0% foram suprimidos. ³Comorbidades de base são HAS e DM. HAS: Hipertensão arterial sistêmica; DM: Diabetes mellitus.

contribuindo para uma resposta inflamatória mais intensa.²⁷ Um recente estudo *in vitro* demonstrou que a concentração de glicose em monócitos estava relacionada a um aumento da replicação viral e produção de citocinas pró-inflamatórias.²⁸

O somatório de diferentes comorbidades em um mesmo indivíduo pode resultar em amplificação da resposta inflamatória e favorecer a rápida progressão e/ou agravamento do quadro clínico, reduzindo a sobrevida dos pacientes.^{27,28} Nessa análise, as comorbidades mais prevalentes associadas ao DM e à HAS foram cardiopatia não especificada e obesidade. Essas comorbidades também foram observadas em estudo conduzido em Nova York, no qual 18,0% dos indivíduos possuíam cardiopatia e 41,7%, obesidade.⁵ Atualmente, a alta prevalência de obesidade tem sido um grave problema de saúde pública na maioria dos países, inclusive no Brasil.

Os hábitos de vida, tais como tabagismo e etilismo, também podem agravar ainda mais esse risco quando relacionado à COVID-19. Indivíduos fumantes, quando infectados, apresentam 3,5 vezes mais chance de desenvolver formas mais agressivas da doença do que não fumantes.²⁹ Por conseguinte, a prática aumenta o risco de lesão pulmonar culminando em bronquiolite respiratória crônica, diversos tipos de pneumonia, cânceres e enfisema pulmonar,³⁰ que individualmente são fatores de risco para o SARS-CoV-2 e, em conjunto, diminuem a função pulmonar, aumentando a susceptibilidade ao vírus.

Sobre o consumo de bebidas alcoólicas, entende-se que, quando realizado de forma crônica, resulta em aumento das respostas pró-inflamatórias e redução das defesas anti-inflamatórias intermediadas pelas citocinas.³¹ Associado a isso, o sistema imunológico como um todo é prejudicado com a prática do etilismo por reduzir a capacidade de combater agentes infecciosos através da imunidade inata e adaptativa, expondo de forma mais agressiva os contaminados pelo SARS-CoV-2.³¹

Ainda não se conhece os efeitos acumulados das comorbidades no agravamento e mortalidade pela COVID-19. É provável que o somatório de comorbidades possa atuar em conjunto para facilitar tanto a entrada celular do SARS-CoV-2 mediada pela ACE-2²⁶ nas células quanto favorecer respostas inflamatórias mais agressivas. Estudos sobre esses aspectos são fortemente recomendados.

Mesmo com todos os cuidados metodológicos adotados, este estudo possui limitações: i. A base utilizada é de domínio público e foi construída a partir das fichas de notificação da COVID-19, sem a adequada padronização das variáveis e a ausência de detalhamento das informações (níveis glicêmicos, estágio da obesidade, controle pressórico, dentre outros); ii. Ao longo da pandemia, diferentes formulários de notificação

foram sendo implementados, com exclusão e/ou adição de variáveis; e iii. Por se tratar de uma doença nova, sem clareza do rol de sinais/sintomas, é provável que os menos comuns não tenham sido identificados pelos pacientes e registrados, sobretudo no início da pandemia.

Conclusão

A prevalência de HAS foi superior à prevalência de DM nos indivíduos que foram a óbito por COVID-19. Em idosos, a prevalência foi superior à observada em indivíduos não idosos. Além disso, verificou-se importante acúmulo de comorbidades e fatores de risco. O perfil clínico e epidemiológico foi caracterizado por idosos, sinais/sintomas indicativos de comprometimento respiratório e predomínio de mais de uma comorbidade. Não se observou diferença entre o tempo do início dos primeiros sintomas e o óbito na análise segundo sexo e faixa etária.

Recomendamos estudos que possam estimar o risco de gravidade de acordo com o número e o tipo de comorbidades preexistentes.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa; Obtenção de dados; Análise e interpretação dos dados; Análise estatística; Obtenção de financiamento; Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Santos LG, Baggio JAO, Leal TC, Costa FA, Fernandes TRMO, Silva RV, Armstrong A, Carmo RF, Souza CDF

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.

Referências

1. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J AdvancRes* [Internet]. 2020 Mar 16 [cited 2020 Jun 2];24:91-98. DOI doi.org/10.1016/j.jare.2020.03.005. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2090123220300540>.
2. Strabelli TMV, Uip DE. COVID-19 e o Coração. *Arq Bras Cardiol*. [Internet]. 2020 Mar 30 [cited 2020 Jun 2];114(4):598-600. DOI 10.36660/abc.20200209. Available from: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2020000400598&lng=pt&nrn=iso
3. Organização Mundial da Saúde. OMS. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak situation [Internet]. 2020 [cited 2020 Aug 04]. Available from: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019?gclid=CjwKCAjwZf3BRABEiwA8CQqq-0YAucVKv-pzn_sklLWYn5zVY7lsvG_GHw06SzO6rGcXqRkSjZGRoC4_8QAvD_BwE.
4. Monitora COVID-19. Painel Brasil [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 10]. Available from: <https://bigdata-covid19.icict.fiocruz.br/>.
5. Porcheddu R, Serra C, Kelvin D, Kelvin N, Rubino S. Similarity in Case Fatality Rates (CFR) of COVID-19/SARS-COV-2 in Italy and China. *J Infect Dev Ctries*. [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 10];14(2):125-128. Available from: <https://jidl.org/index.php/journal/article/view/32146445>.
6. Shereen M A, Suliman K, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res* [Internet]. 2020 Jul [cited 2020 Jul 10];24:91-98. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2090123220300540>.
7. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* [Internet]. 2020 May 26 [cited 2020 Jun 8];323(20):2052-2059. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2765184>.
8. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* [Internet]. 2020 Mar 28 [cited 2020 Jun 2];395(10229):1054-1062. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30566-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30566-3/fulltext).
9. Teuwen L-A, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2020 May 21 [cited 2020 Jun 14];1-3. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41577-020-0343-0>
10. Marson F A L, Ortega M M. COVID-19 in Brazil. *Pulmonology* [Internet]. 2020 Jul/Aug [cited 2020 Jul 2];26:241-4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7183991/>
11. Pernambuco (Estado). Secretaria de Saúde. Centro de Informações Estratégicas de Vigilância em Saúde. Informe Epidemiológico Nº 156/2020 – Pernambuco. 04 de agosto de 2020. Pernambuco (PE); 2020. [cited 2020 Aug 04]. Available from: https://12ad4c92-89c7-4218-9e11-0ee136fa4b92.filesusr.com/ugd/3293a8_965059e30c594eac88e6b4f872b6c042.pdf
12. Melo SPDC, Cesse EAP, Lira PIC, Rissin A, Cruz RSBLC, Filho MB. Doenças crônicas não transmissíveis e fatores associados em adultos numa área urbana de pobreza do nordeste brasileiro. *Cien Saude Colet*. 2019;24(8):3159-3168.
13. Carmo RF, Nunes BEBR, Machado MF, Armstrong AC, Souza CDF. Expansion of COVID-19 within Brazil: the importance of highways. *J Travel Med*. 2020;0820.
14. Malta DC, Duncan BB, Schmidt MI, Machado MI, Silva AG, Bernal RTI, et al. Prevalência de diabetes mellitus determinada pela hemoglobina glicada na população adulta brasileira, Pesquisa Nacional de Saúde. *Rev Bras Epidemiol* [Internet]. 2019 [cited 2020 Jun 21];22(27):1-13. Available from: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1415-790X2019000300408&script=sci_arttext&tlng=pt.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Vigilância Brasil 2018: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2018. Ministério da Saúde, Brasília; 2019.
16. Cuschieri S, Grech S. COVID-19 and diabetes: The why, the what and the how. *J Diabetes Complications*. 2020 Sep; 34(9): 107637.
17. Li L, Huang T, Wang Y, Wang Z, Liang Y, Huang T, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol* [Internet]. 2020 Jun 23 [cited 2020 Jul 11];92(6):577-83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32162702/>.
18. Souza CDF, Leal TC, Santos LG. Does Existence of Prior Circulatory System Diseases Accelerate Mortality Due to COVID-19? *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2020 Mai 21 [cited 2020 Jul 24]; 115(1):146-147 Available from: <http://publicacoes.cardiol.br/portal/abc/portugues/2020/v11501/pdf/11501026.pdf>
19. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 6]; 382:727-733. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2001017>.
20. Adhikari SP, Meng S, Wu Y, Mao Y, Ye E, Wang Q, et al. Epidemiology, Causes, Clinical Manifestation and Diagnosis, Prevention and Control of Coronavirus Disease (COVID-19) During the Early Outbreak Period: A Scoping Review. *Infect Dis Poverty*. [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 2]; 9(1):1-12. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1186/s40249-020-00646-x>.
21. Ejaz H, Alsrhani A, Zafar A, Javed H, Junaid K Abdalla AE, et al. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *J. Infect. Public Health*. 2020 [Internet]. 2020 [cited 2020 out 23]; 9(1):1-12. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876034120305943#bib0065>
22. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. [Internet]. 2020 Apr 16 [cited 2020 Jun 6];181(2):271-280.e8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867420302294>.
23. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 1]; 17: 259-260. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41569-020-0360-5>.
24. Teuwen L-A, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol*. [Internet]. 2020 May 21 [cited 2020 Jun 14];1-3. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41577-020-0343-0>
25. Kaur R, Kaur M, Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: Molecular insights and therapeutic strategies. *Cardiovasc Diabetol*. [Internet]. 2018 Aug 31 [cited 2020 Jul 1];17(1):121. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30170601/>.
26. Engin A. Endothelial dysfunction in obesity. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Adv Exp Med Biol. [Internet]. 2017 [cited 2020 Jul 4]; 960: 345-79. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28585207/>.
27. Codo AC, Davanzo GC, Monteiro LB, Souza G, Muraro S, Carregari V, et al. Elevated Glucose Levels Favor Sars-Cov-2 Infection and Monocyte Response Through a Hif-1 α /Glycolysis Dependent Axis. *SSRN* [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 8]; 1-32. Available from: https://www.unicamp.br/unicamp/sites/default/files/2020-05/SSRN-id3606770_Cell%20Met.pdf.
28. Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 12]; 318:736-741. Available from: https://www.unicamp.br/unicamp/sites/default/files/2020-05/SSRN-id3606770_Cell%20Met.pdf.
29. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J M*. [Internet] 2020 [cited 2020 Aug 04]; 382:1708-1720. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32109013/>

30. U.S. Department of Health and Human Services. The health consequences of smoking: 50 years of progress. A report of the Surgeon General. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; 2014[cited 2020 Aug 04]. Available from: https://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/50th-anniversary/index.htm
31. Testino G. Are Patients With Alcohol Use Disorders at Increased Risk for Covid-19 Infection? *Alcohol Alcohol*. 2020 [cited 2020 Aug 04]; 55(4):344-6. Available from: <https://academic.oup.com/alcalc/advance-article/doi/10.1093/alcalc/agaa037/5827422>



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

Edição de Maio de 2019, vol. 112 (5), págs. 649-705

Na “Atualização das Diretrizes em Cardiogeriatrics da Sociedade Brasileira de Cardiologia – 2019”, com número de DOI: <https://doi.org/10.5935/abc.20190086>, publicado no periódico Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 112(5):649-705, foi incluído o nome do autor Felipe Costa Fuchs na pág. 649, entre os autores do capítulo 6; na pág. 650, entre os autores da atualização; e na pág. 652, na declaração de conflito de interesse.

Edição de Maio de 2020, vol. 114 (5), págs. 943-987

Na versão em inglês da “Diretriz Brasileira de Reabilitação Cardiovascular – 2020”, com número de DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200407>, publicado no periódico Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 114(5):943-987, corrigir o valor “50–85%” na linha 4, coluna 2, para “50–80%”, conforme versão português do documento.

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210642>



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