

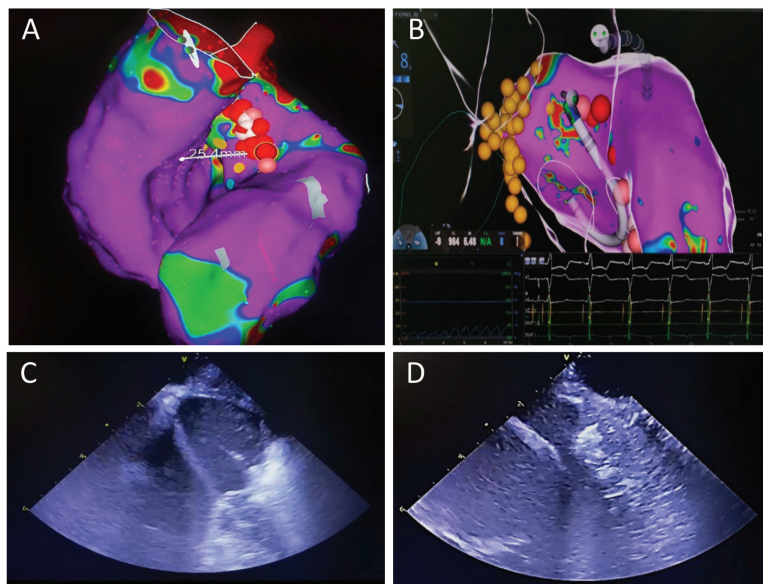


Figura 1 da Pág. 635

Editor-chefe

Carlos Rochitte

Coeditor Internacional

João Lima

Editores

Alexandre Colafranceschi

Gláucia Moraes

Ieda Jatene

Marcio Bittencourt

Marina Okoshi

Maurício Scanavacca

Nuno Bettencourt

Paulo Jardim

Pedro Lemos

Ricardo Stein

Ruhong Jiang

Tiago Senra

Vitor Guerra

Variabilidade da Pressão Arterial e Riscos Cardiovascular

Trombo e Eco-Contraste na Terapia de FA com DOAC

Dependência de Pacing a Longo-prazo após TAVR

IL-6 e TNF em Célula Espumosa: Método Aprimorado

A Relação entre Endocan e Aterosclerose

Bebida Energética na Recuperação Autonômica após Exercício

Bloqueio Atrioventricular e Mortalidade

Exercício Resistido e Disfunção VE na HAP

Parâmetros de ECG em Recém-Nascidos Normais a Termo

Status do PON-1 na DAC

Sumário - Contents

Artigo Original - Original Article

Variabilidade da Pressão Arterial em Única Visita e Risco Cardiovascular em Participantes do ELSA-Brasil

Within-Visit Blood Pressure Variability and Cardiovascular Risk in ELSA-Brasil Study Participants

André Sant'Anna Zarife, Helena Fraga-Maia, José Geraldo Mill, Paulo Lotufo, Rosane Harter Griep, Maria de Jesus Mendes da Fonseca, Luciana Leite Brito, Maria da Conceição Almeida, Roque Aras, Sheila Maria Alvim Matos

..... página 505

Minireditorial - Short Editorial

Variabilidade da Pressão Arterial e do Risco Cardiovascular no ELSA-Brasil: Um Potencial Marcador Substituto para Prever Mortalidade e Desfechos Cardiovasculares?

Blood Pressure Variability and Cardiovascular Risk in ELSA-Brasil: A Potential Surrogate Marker for Predicting Mortality and Cardiovascular Outcomes?

Maria Cristina Izar e Francisco A. H. Fonseca

..... página 512

Artigo Original - Original Article

Trombo Atrial Esquerdo e Contraste Espontâneo Denso no Uso de Anticoagulante Oral de Ação Direta em Fibrilação Atrial: Visão de Centro Referenciado

Left Atrial Thrombus and Dense Spontaneous Contrast in Direct Oral Anticoagulant Therapy of Atrial Fibrillation: Insights from a Reference Center

Thiago Marques, Francisco Darrieux, Fábio Gouvêa, Leandro Garambone, Ana Paula Lindoso, João Lage, Luciana Sacilotto, Ana Lúcia Coimbra, Martina Pinheiro, Natália Olivetti, Sissy Lara, Carina Hardy, Guilherme Athayde, Denise Hachul, Cristiano Pisani, Tan Chen Wu, Maurício Scanavacca

..... página 514

Minireditorial - Short Editorial

Intervenções de Controle do Ritmo em Pacientes com Fibrilação Atrial – Insights sobre Anticoagulação Pré-Procedimento e Utilidade da Imagem do Átrio Esquerdo

Rhythm Control Interventions in Patients with Atrial Fibrillation – Insights on Preprocedural Anticoagulation and Utility of Left Atrial Imaging

Mirella Facin e Nelson Samesima

..... página 520

Artigo Original - Original Article

Dependência de Pacing a Longo-Prazo e Preditores de Implante de Pacemaker após Implante Percutâneo de Prótese Valvular Aórtica – 1 Ano de Seguimento

Long-Term Ventricular Pacing Dependency and Pacemaker Implantation Predictors after Transcatheter Aortic Valve Replacement – A 1-Year Follow-Up

Ricardo Alves Pinto, Tânia Proença, Miguel Martins Carvalho, Gonçalo Pestana, Ana Lebreiro, Luis Adão, Filipe Macedo

..... página 522

Minieditorial - Short Editorial

Distúrbios de Condução após o Implante Transcateter de Válvula Aórtica: Desafio para mais 20 Anos?

Conduction Disturbances Associated with Transcatheter Aortic Valve Implantation: Challenge for another 20 Years?

Antonio Hélio Pozetti e Henrique Barbosa Ribeiro

.....página 531

Artigo Original - Original Article

Perfil de IL-6 e TNF na Formação de Células Espumosas: Um Método Aprimorado Usando a Sonda de Isotiocianato de Fluoresceína (FITC)

Profile of IL-6 and TNF in Foam Cell Formation: An Improved Method Using Fluorescein Isothiocyanate (FITC) Probe

Cynthia Aparecida Castro, Tereza Cristina Buzinari, Rafael Luis Bressani Lino, Heloisa Sobreiro Selistre de Araújo, Fernanda de Freitas Aníbal, Roberto Mario Machado Verzola, Vanderlei Salvador Bagnato, Natalia Mayumi Inada, Gerson Jhonatan Rodrigues

.....página 533

Minieditorial - Short Editorial

Células Espumosas na Aterosclerose

Foam Cells in Atherosclerosis

Paulo Sampaio Gutierrez

.....página 542

Artigo Original - Original Article

O Nível de Endocan Sérico pode ser Usado como Biomarcador para Prever Aterosclerose Subclínica em Pacientes Pré-Diabéticos?

Can the Serum Endocan Level Be Used as a Biomarker to Predict Subclinical Atherosclerosis in Patients with Prediabetes?

Yucel Arman, Adem Atici, Ozgur Altun, Remzi Sarikaya, Sengül Aydin Yoldemir, Murat Akarsu, Orkide Kutlu, Guzin Zeren Ozturk, Pinar Demir, Mustafa Ozcan, Recep Yilmaz Bayraktarli, Tufan Tupek

.....página 544

Minieditorial - Short Editorial

Biomarcadores Endoteliais e Medicina Translacional: Ainda um Desafio

Endothelial Biomarkers and Translational Medicine: Still a Challenge

Renato Jorge Alves

.....página 551

Artigo Original - Original Article

Efeitos Agudos da Bebida Energética sobre Parâmetros Autonômicos e Cardiovasculares em Indivíduos com Diferentes Capacidades Cardiorrespiratórias: Um Ensaio Controlado, Randomizado, Crossover e Duplo Cego

Acute Effects of Energy Drink on Autonomic and Cardiovascular Parameters Recovery in Individuals with Different Cardiorespiratory Fitness: A Randomized, Crossover, Double-Blind and Placebo-Controlled Trial

Andrey Alves Porto, Luana Almeida Gonzaga, Cicero Jonas R. Benjamim, Carlos Roberto Bueno Jr., David M. Garner, Luiz C.M. Vanderlei, Celso Ferreira, Vitor Engrácia Valenti

.....página 553

Minieditorial - Short Editorial

A Ação da Bebida Energética Cafeinada na Frequência Cardíaca de Recuperação Independe da Capacidade Funcional

The Action of the Caffeinated Energy Drink on the Recovery Heart Rate is Independent of the Functional Capacity

Rodrigo Freire Dutra, Francisco Eberth Marinho Marques, Luciana Diniz Nagem Janot de Matos

..... página 562

Artigo Original - Original Article

Associação entre Bloqueio Atrioventricular e Mortalidade em Pacientes de Atenção Primária: O Estudo CODE

Association between Atrioventricular Block and Mortality in Primary Care Patients: The CODE Study

Gabriela Miana de Mattos Paixão, Emilly M. Lima, André B. Quadros, Daniel P. R. Cabral, Renato R. Coelho, Derick M. Oliveira, Jamil de Souza Nascimento, Paulo R. Gomes, Antonio L. Ribeiro

..... página 564

Minieditorial - Short Editorial

Bloqueio Atrioventricular de 1º Grau: Um Achado nem Sempre Benigno!

First-Degree Atrioventricular Block: A Finding Not Always Benign!

Tan Chen Wu

..... página 572

Artigo Original - Original Article

O Treinamento Físico Resistido Atenua as Disfunções Ventriculares Esquerdas em Modelo de Hipertensão Arterial Pulmonar

Resistance Exercise Training Mitigates Left Ventricular Dysfunctions in Pulmonary Artery Hypertension Model

Leôncio Lopes Soares, Luciano Bernardes Leite, Luiz Otávio Guimarães Ervilha, Bruna Aparecida Fonseca da Silva, Maíra Oliveira de Freitas, Alexandre Martins Oliveira Portes, Leonardo Mateus Teixeira Rezende, Filipe Rios Drummond, Miguel Araújo Carneiro-Junior, Mariana Machado Neves, Emily Correna Carlo Reis, Antônio José Natali

..... página 574

Minieditorial - Short Editorial

Efeito Cardioprotetor do Exercício Resistido no Remodelamento Ventricular Esquerdo Associado à Hipertensão Arterial Pulmonar Induzida por Monocrotalina

Cardioprotective Effect of Resistance Exercise on Left Ventricular Remodeling Associated with Monocrotaline-Induced Pulmonary Arterial Hypertension

Silvio A. Oliveira-Junior, Alex Y. Ogura, Marianna R. Carvalho, Paula F. Martinez

..... página 585

Artigo Original - Original Article

Avaliação Eletrocardiográfica de Recém-Nascidos Normais na Primeira Semana de Vida – Estudo Observacional

Electrocardiographic Evaluation of Normal Newborns in the First Week of Life – Observational Study

Marina de Souza Pimenta, Nelson Samesima, Carlos Alberto Pastore, Vera Lucia Jornada Krebs, Gabriela Nunes Leal, Werther Brunow de Carvalho

..... página 587

Artigo Original - Original Article

Associação do Genótipo e Fenótipo da Paraoxonase-1 com Angiografia Positiva para Doença Arterial Coronariana

Association of Paraoxonase-1 Genotype and Phenotype with Angiogram Positive Coronary Artery Disease

Sara Saffar Soflaei, Mojtaba Baktashian, Kiana Hosseinpour Moghaddam, Maryam Saberi-Karimian, Negin Kosari, Seyed Mohammad Hashemi, Mohsen Mouhebati, Mahsa Amini, Mashallah Dehghani, Habibollah Esmaily, Mahmoud Ebrahimi, Homa Falsoleiman, Abolfazl Nosrati-Tirkani, Fatemeh Sadabadi, Gordon A. Ferns, Mansoor Salehi, Alireza Pasdar, Majid Ghayour-Mobarhan

..... página 593

Minieditorial - Short Editorial

O Gene da Paraoxanase 1 (PON1) no Contexto Doença Arterial Coronariana

The Paraoxanase 1 (PON1) Gene in the Context of Coronary Artery Disease

Denise da Silva Pinheiro e Rosália Santos Amorim Jesuino

..... página 602

Artigo de Revisão - Review Article

Envelhecimento Vascular e Rigidez Arterial

Vascular Aging and Arterial Stiffness

Adriana Camargo Oliveira, Pedro Miguel Guimarães Marques Cunha, Priscila Valverde de Oliveria Vitorino, Ana Luiza Lima Souza, Gilcimar Divino Deus, Audes Feitosa, Eduardo Costa Duarte Barbosa, Marco Mota Gomes, Paulo Cesar B. Veiga Jardim, Weimar Kunz Sebba Barroso

..... página 604

Imagem - Image

Surpresa! O Que Você é? O Desafio Diagnóstico de uma Massa Cardíaca

Peek-A-Boo What are You? The Diagnostic Challenge of a Cardiac Mass

Mariana Tinoco, Filipa Castro, Sérgio Leite, Francisco Sousa, António Lourenço

..... página 616

Carta Científica - Research Letter

Uso Concomitante de Ranolazina e Trimetazidina em Pacientes com Angina Refratária: Uma Experiência Inicial

Concomitant Use of Ranolazine and Trimetazidine in Patients with Refractory Angina: An Initial Experience

Luciana Oliveira Cascaes Dourado, Cristian Paul Delgado Moreno, Sarah Fagundes Grobe, Luis Henrique Wolff Gowdak, Luiz Antonio Machado Cesar

..... página 619

Influência do Bem-estar Espiritual na Pressão Arterial, Hemodinâmica Central e Função Endotelial

Influence of Spiritual Well-Being on Blood Pressure, Central Hemodynamics and Endothelial Function

Maria Emília Figueiredo Teixeira, Priscila Valverde de Oliveira Vitorino, Andrea A. Brandão, Ana Luiza Lima Souza, Talles Marcelo Gonçalves de Andrade Barbosa, Roberto Esporcatté, Mário Henrique Elesbão de Borba, Álvaro Avezum, Weimar Kunz Sebba Barroso

..... página 622

Novidades e Reflexões sobre o Tratamento Farmacológico da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada

New Insights into Medical Therapy for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

Eduardo Thadeu de Oliveira Correia e Evandro Tinoco Mesquita

..... página 627

Relato de Caso - Case Report

Alopecia Universal após Tratamento com Simvastatina e Ezetimiba: Impactos na Família

Alopecia Universalis after Treatment with Simvastatin and Ezetimibe: Affects on Family

Ferhat Ozyurtlu e Nurullah Cetin

.....página 631

Carta ao Editor - Letter to the Editor

Ablação Septal com Radiofrequência e Uso de Novas Tecnologias em Pacientes com Cardiomiopatia Hipertrófica no Laboratório de Eletrofisiologia

Septal Ablation with Radiofrequency and the Use of New Technologies in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy in an Electrophysiology Laboratory

Muhieddine Chokr, Marina Mayrink, Pedro Mario Pinto Vandoni, Pedro Vieira Linhares, Italo Bruno dos Santos Sousa, Hélio José Castello Júnior, Mauricio Scanavacca

.....página 634

Diretriz - Guidelines

Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre a Análise e Emissão de Laudos Eletrocardiográficos – 2022

Brazilian Society of Cardiology Guidelines on the Analysis and Issuance of Electrocardiographic Reports – 2022

Nelson Samesima, Epotamenides Good God, Jose Claudio Lupi Kruse, Marcelo Garcia Leal, Claudio Pinho, Francisco Faustino de A. C. França, João Pimenta, Acácio Fernandes Cardoso, Adail Paixão, Alfredo Fonseca, Andrés R. Pérez-Riera, Antonio Luiz Pinho Ribeiro, Bruna Affonso Madaloso, Bráulio Luna Filho, Carlos Alberto Rodrigues de Oliveira, César José Grupi, Dalmo Antonio Ribeiro Moreira, Elisabeth Kaiser, Gabriela Miana de Mattos Paixão, Gilson Feitosa Filho, Horacio Gomes Pereira Filho, José Grindler, José Luiz Aziz, Marcos Sleiman Molina, Mirella Facin, Nancy M. M. de Oliveira Tobias, Patricia Alves de Oliveira, Paulo César R. Sanches, Ricardo Alkmin Teixeira, Severiano Melo Atanes, Carlos Alberto Pastore

.....página 638



ABC Cardiol

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA - Publicada desde 1948

Corpo Editorial

Editor-Chefe

Carlos Eduardo Rochitte

Cardiologia Cirúrgica

Alexandre Siciliano Colafranceschi

Pesquisa Básica ou Experimental

Marina Politi Okoshi

Coeditor Internacional

João Lima

Cardiologia Intervencionista

Pedro A. Lemos

Epidemiologia/Estatística

Marcio Sommer Bittencourt

Editor de Mídias Sociais

Tiago Senra

Cardiologia Pediátrica/Congênitas

Ieda Biscegli Jatene

Vitor C. Guerra

Hipertensão Arterial

Paulo Cesar B. V. Jardim

Editor de Consultoria Chinesa

Ruhong Jiang

Arritmias/Marca-passo

Maurício Scanavacca

Ergometria, Exercício e Reabilitação Cardíaca

Ricardo Stein

Editores Associados

Cardiologia Clínica

Gláucia Maria Moraes de Oliveira

Métodos Diagnósticos Não Invasivos

Nuno Bettencourt

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 HCFMUSP (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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Emilio 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

Expedido 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

Claucia 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 HCFMUSP (INCOR), São Paulo, SP – Brasil

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Mário 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 – Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR), 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 HCFMUSP), 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 – EUA

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

Ana Teresa Timóteo – Hospital Santa Marta, Lisboa – Portugal

Fausto Pinto – Universidade de Lisboa, Lisboa – Portugal

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

James de Lemos – Parkland Memorial Hospital, Texas – EUA

João A. Lima, Johns – Johns Hopkins Hospital, Baltimore – EUA

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 – EUA

Peter Libby – Brigham and Women's Hospital, Boston – EUA

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

Conselho Administrativo – Mandato 2022 (Sociedade Brasileira de Cardiologia)

Região Norte/Nordeste

Nivaldo Menezes Filgueiras Filho (BA)
Sérgio Tavares Montenegro (PE)

Região Leste

Denilson Campos de Albuquerque (RJ)
Andréa Araujo Brandão (RJ) – Vice-presidente do Conselho Administrativo

Região Paulista

Celso Amodeo (SP)
João Fernando Monteiro Ferreira (SP) – Presidente do Conselho Administrativo

Região Central

Carlos Eduardo de Souza Miranda (MG)
Weimar Kunz Sebba Barroso de Souza (GO)

Região Sul

Paulo Ricardo Avancini Caramori (RS)
Gerson Luiz Bredt Júnior (PR)

Comitê Científico

Denilson Campos de Albuquerque (RJ)
Paulo Ricardo Avancini Caramori (RS)
Weimar Kunz Sebba Barroso de Souza (GO)

Presidentes das Soc. Estaduais e Regionais

SBC/AL – Pedro Henrique Oliveira de Albuquerque

SBC/BA – Roberto Pinheiro Sena

SBC/DF – Fausto Stauffer Junqueira de Souza

SBC/ES – Tatiane Mascarenhas Santiago Emerich

SBC/GO – Humberto Graner Moreira

SBC/MA – Francisco de Assis Amorim de Aguiar Filho

SBC/MG – Antônio Fernandino de Castro Bahia Neto

SBC/MS – Mauro Rogério de Barros Wanderley Júnior

SBC/NNE – José Albuquerque de Figueiredo Neto

SBC/PB – Guilherme Veras Mascena

SBC/PE – Carlos Japhet Da Matta Albuquerque

SBC/PI – Jônatas Melo Neto

SBC/PR – Olímpio R. França Neto

SOCERJ – Ronaldo de Souza Leão Lima

SBC/RN – Antônio Amorim de Araújo Filho

SOCERGS – Fábio Cañellas Moreira

SOCESP – Ieda Biscegli Jatene

Departamentos e Grupos de Estudo

SBC/DA – Marcelo Heitor Vieira Assad

SBC/DCC – Bruno Caramelli

SBC/DCC/CP – Cristiane Nunes Martins

SBC/DCM – Maria Cristina Costa de Almeida

SBC/DECAGE – José Carlos da Costa Zanon

SBC/DEIC – Mucio Tavares de Oliveira Junior

SBC/DEMCA – Álvaro Avezum Junior

SBC/DERC – Ricardo Quental Coutinho

SBC/DFCVR – Elmiro Santos Resende

SBC/DHA – Lucélia Batista Neves Cunha Magalhães

SBC/DIC – André Luiz Cerqueira de Almeida

SBCCV – João Carlos Ferreira Leal

SOBRAC – Fatima Dumas Cintra

SBHCI – Ricardo Alves da Costa

DCC/GECIP – Marcelo Luiz da Silva Bandeira

DCC/GECOP – Maria Verônica Câmara dos Santos

DCC/GEPREVIA – Isabel Cristina Britto Guimarães

DCC/GAPO – Luciana Savoy Fornari

DCC/GEAT – Carlos Vicente Serrano Junior

DCC/GECETI – João Luiz Fernandes Petriz

DCC/GEDORAC – Sandra Marques e Silva

DCC/GEECG – Nelson Samesima

DCC/GERTC – Adriano Camargo de Castro Carneiro

DEIC/GEICPED – Estela Azeka

DEIC/GEMIC – Marcus Vinicius Simões

DEIC/GETAC – Sílvia Moreira Ayub Ferreira

DERC/GECESP – Marconi Gomes da Silva

DERC/GEEN – Lara Cristiane Terra Ferreira Carreira

DERC/GERCPM – Pablo Marino Corrêa Nascimento

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Volume 119, Nº 4, Outubro 2022

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 - Setor Científico

Produção Gráfica e Diagramação

SBC - Setor de Comunicação e
Marketing

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.

Variabilidade da Pressão Arterial em Única Visita e Risco Cardiovascular em Participantes do ELSA-Brasil

Within-Visit Blood Pressure Variability and Cardiovascular Risk in ELSA-Brasil Study Participants

André Sant'Anna Zarife,^{1,2} Helena Fraga-Maia,³ José Geraldo Mill,⁴ Paulo Lotufo,⁵ Rosane Harter Griep,⁶ Maria de Jesus Mendes da Fonseca,⁶ Luciara Leite Brito,¹ Maria da Conceição Almeida,⁷ Roque Aras,¹ Sheila Maria Alvim Matos¹

Universidade Federal da Bahia – UFBA,¹ Salvador, BA – Brasil

Hospital Geral Roberto Santos,² Salvador, BA – Brasil

Universidade do Estado da Bahia – UNEB,³ Salvador, BA – Brasil

Universidade Federal do Espírito Santo – Centro de Ciências da Saúde,⁴ Vitória, ES – Brasil

Universidade de São Paulo,⁵ São Paulo, SP – Brasil

Fundação Oswaldo Cruz,⁶ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz,⁷ Salvador, BA – Brasil

Resumo

Fundamento: A variabilidade da pressão arterial (VPA) tem valor prognóstico para desfechos cardiovasculares fatais e não fatais.

Objetivos: Este estudo teve como objetivo avaliar a associação entre a VPA em uma única visita e o risco cardiovascular em participantes do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil).

Métodos: O presente estudo transversal foi conduzido com dados basais (2008-2010) de 14.357 participantes do ELSA-Brasil, sem história de doença cardiovascular. A VPA foi quantificada pelo coeficiente de variação de três medidas padronizadas da pressão arterial sistólica (PAS) realizadas com um oscilômetro. Medidas antropométricas e exames laboratoriais também foram realizados. O risco cardiovascular foi avaliado pelo estimador de risco de doença cardiovascular aterosclerótica (ASCVD), e se empregou a análise de regressão logística multivariada com nível de significância de 5%.

Resultados: Um risco cardiovascular significativamente maior foi determinado por uma VPA elevada para ambos os sexos. Uma prevalência significativamente maior de alto risco foi observada mais em homens que em mulheres em todos os quartis, com a maior diferença observada no quarto quartil de variabilidade (48,3% vs. 17,1%). Comparações entre quartis por sexo revelaram um risco significativamente mais alto para homens no terceiro (OR=1,20; IC95%: 1,02 - 1,40) e no quarto quartis OR=1,46; IC95%: 1,25 - 1,71), e para mulheres no quarto quartil (OR=1,27; IC95%: 1,03 - 1,57).

Conclusão: Análises de dados basais de participantes do ELSA-Brasil revelaram que a variabilidade da pressão arterial se associou com risco cardiovascular aumentado, especialmente nos homens.

Palavras-chave: Pressão arterial; Fatores de Risco de Doenças Cardíacas; Hipertensão.

Abstract

Background: Blood pressure variability (BPV) is of prognostic value for fatal and non-fatal cardiovascular outcomes.

Objective: This study aimed to evaluate the association between within-visit BPV and cardiovascular risk among participants of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil).

Methods: The present cross-sectional study was carried out using baseline data (2008-2010) of 14,357 ELSA-Brasil participants with no prior history of cardiovascular disease. Within-visit BPV was quantified by the variation coefficient of three standardized systolic blood pressure (SBP) measurements using an oscillometer. Anthropometric measurements and laboratory tests were also performed. Cardiovascular risk was assessed using the atherosclerotic cardiovascular disease risk estimator (ASCVD) and multivariate logistic regression analysis was employed with a significance level of 5%.

Correspondência: André Sant'Anna Zarife •

Universidade Federal da Bahia – Cardiologia – Rua Augusto Viana, S/N. CEP 40110-060, Canela, Salvador, BA – Brasil

E-mail: andrezarife@terra.com.br

Artigo recebido em 19/09/2021, revisado em 02/02/2022, aceito em 06/04/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210804>

Results: Significantly higher cardiovascular risk was determined by increased BPV for both sexes. A significantly higher prevalence of high risk was found in men than women across all quartiles, with the highest difference observed in the fourth quartile of variability (48.3% vs. 17.1%). Comparisons among quartiles in each sex revealed a significantly higher cardiovascular risk for men in the third (OR=1.20; 95%CI: 1.02 - 1.40) and fourth quartiles (OR=1.46; IC95%: 1.25 -1.71), and for women in the fourth quartile OR=1.27; IC95%: 1.03 -1.57).

Conclusion: Analysis of baseline data of the ELSA-Brasil participants revealed that blood pressure variability was associated with increased cardiovascular risk, especially in men.

Keywords: Arterial Pressure; Heart Disease Risk Factors; Hypertension.

Full texts in English - <https://abccardiol.org/en/>

Introdução

A hipertensão é considerada o principal fator de risco para doenças cardiovasculares, que vêm apresentando uma crescente mortalidade global nos últimos anos.¹⁻³ No Brasil, estima-se que a hipertensão arterial afeta aproximadamente 36 milhões de brasileiros, com uma prevalência entre 21,4% e 35,8% segundo estudos epidemiológicos.⁴⁻⁷

Apesar de a hipertensão arterial ser considerada um fator de risco importante para acidente vascular cerebral e infarto agudo do miocárdio (IAM), evidências sugerem que a elevação na pressão arterial não é o único fator fisiopatológico relevante envolvido em eventos cardiovasculares.^{8,9} Vários estudos demonstraram a importância da variabilidade da pressão arterial (VPA) na associação entre a hipertensão arterial e o risco cardiovascular.¹⁰⁻²⁴ A VPA é um fenômeno complexo, no qual flutuações da pressão arterial podem ser influenciadas pelo ambiente, comportamento, atividade do sistema nervoso central, e atividade hormonal de um indivíduo, entre outros fatores.

A VPA é avaliada batimento a batimento através de medidas intra-arteriais da pressão arterial, por médicos em ambiente clínico, ou utilizando-se um aparelho de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA), ou por monitorização residencial da pressão arterial (MRPA) em intervalos muito curtos, curtos, intermediários ou longos.^{25,26} A VPA em curto prazo (24 horas), médio prazo (≥ 2 dias), e longo prazo (intervalos semanais, mensais, ou anuais) está associada com risco cardiovascular elevado,^{12,13} hipertrofia ventricular esquerda,^{14,15} espessura da íntima-média da carótida aumentada,^{16,17} insuficiência renal crônica,^{18,19} e eventos cardiovasculares fatais e não fatais.²⁰⁻²²

Alguns estudos demonstraram que a VPA em uma mesma visita pode estar positivamente associada com risco de acidente vascular cerebral e doença cardiovascular,^{27,28} enquanto outros não encontraram associações com desfechos cardiovasculares ou mortalidade total.^{29,30} Dados previamente publicados do estudo do tipo coorte "Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto" (ELSA-Brasil) relataram uma associação entre a VPA em uma mesma visita e a espessura da íntima-média carotídea.¹⁷ Apesar do conhecimento acumulado na literatura, ainda não se pode concluir que a VPA representa um fator de risco independente que deveria ser modulado e controlado por tratamento anti-hipertensivo, ou simplesmente um marcador que acompanha a pressão arterial elevada.²⁶ Assim, o presente estudo teve como objetivo estabelecer associações entre VPA em uma única visita e risco cardiovascular entre participantes da linha de base do ELSA-Brasil.³¹

Métodos

Delineamento do estudo

Este foi um estudo transversal conduzido com dados basais (2008-2010) do estudo ELSA-Brasil. O ELSA-Brasil é um estudo do tipo coorte iniciado em 2008, envolvendo funcionários públicos de instituições de educação superior e de pesquisa localizadas em seis capitais brasileiras (Salvador, Vitória, Belo Horizonte, Porto Alegre, São Paulo e Rio de Janeiro), com o objetivo de investigar a incidência e a progressão de doenças cardiovasculares e diabetes, bem como fatores biológicos, ambientais, psicológicos e sociais associados. A coleta de dados basais consistiu em entrevistas, medidas antropométricas, exames clínicos e coleta de amostras biológicas. Os participantes são contatados por telefone anualmente para registro de eventos de saúde, e a cada quatro anos são chamados para novas entrevistas, e avaliação do estado de saúde e desfechos.³²

População

Foram incluídos servidores públicos ativos e aposentados de seis instituições, com idade entre 35 e 74 anos. Foram considerados não elegíveis indivíduos com deficiência cognitiva ou de comunicação séria, indivíduos com pretensão de se aposentarem em breve, ou que se aposentaram e se mudaram para uma residência distante de seus centros de pesquisa locais. Mulheres grávidas e mulheres que deram à luz menos de quatro meses antes da visita basal foram também consideradas não elegíveis. Do total de 15.105 participantes do período basal do ELSA-Brasil, excluímos 749 (5,0%) que relataram história de acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, revascularização ou insuficiência cardíaca. Assim, a amostra de nosso estudo foi composta de 14.357 indivíduos. Todos os participantes assinaram um termo de consentimento, e o protocolo do estudo foi aprovado pelos comitês de ética locais de cada instituição.

Variáveis do estudo

A VPA foi considerada a principal variável independente, definida pelo coeficiente de variação de três medidas da pressão arterial sistólica (PAS) obtidas durante a primeira visita do participante no período basal do ELSA-Brasil.

As variáveis sociodemográficas avaliadas foram sexo, idade, cor/raça autodeclarada (negra, parda, branca, asiática e indígena), nível educacional (ensino fundamental, ensino médio, ou superior), e renda familiar per capita, em reais.

As variáveis de risco cardiovascular avaliadas foram obesidade abdominal (circunferência da cintura > 102 cm para homens, > 88 cm para mulheres), hipertensão, diabetes, tabagismo, hipercolesterolemia ($LDL \geq 130\text{mg/dL}$), hipertrigliceridemia ($>150\text{mg/dL}$), taxa de filtração glomerular reduzida ($<60\text{mL/min}$), e velocidade de onda de pulso (m/s).

Para estimar o risco de um primeiro episódio de acidente vascular encefálico ou IAM (fatal/não fatal) ou morte por doença cardiovascular entre os participantes, durante um período de 10 anos, utilizou-se o estimador de risco de doença cardiovascular aterosclerótica (ASCVD), que foi considerado a variável dependente neste estudo. Desenvolvido pela força tarefa da *American Heart Association* em 2013, esse escore foi gerado com dados de coortes de indivíduos afro-americanos e brancos, com idade entre 40 e 79 anos, sem história prévia de doença cardiovascular, acompanhados prospectivamente por um mínimo de 12 anos. Métodos estatísticos foram implementados para a obtenção e validação das equações logarítmicas internas para estimativas específicas de risco de acordo com raça e sexo. As variáveis incluídas para estimar o risco foram idade, colesterol total, colesterol HDL, pressão sistólica, bem como um diagnóstico de diabetes e tabagismo. Indivíduos com um risco estimado em $\geq 7,5\%$ são considerados de alto risco, e aqueles com risco estimado $<7,5\%$ são considerados de baixo risco para acidente vascular encefálico, IAM, ou morte cardiovascular durante os próximos 10 anos.³³

Informações detalhadas sobre os procedimentos laboratoriais e a metodologia usada para medir a velocidade de onda de pulso podem ser encontradas em publicações prévias.^{34,35}

A hipertensão foi determinada pela média aritmética das duas últimas medidas quando a PAS era $\geq 140\text{ mmHg}$ ou a pressão arterial diastólica era $\geq 90\text{ mmHg}$, ou se o indivíduo usava medicação anti-hipertensiva. Diabetes foi definida por um diagnóstico clínico prévio, uso de medicamentos hipoglicemiantes, glicemia de jejum $\geq 126\text{ mg/dL}$, hemoglobina glicada $\geq 6,5\%$ ou glicemia pós-prandial $\geq 200\text{ mg/dL}$.³⁴

O coeficiente de variação (desvio padrão/média $\times 100$) das três medidas de PAS obtidas de cada indivíduo foi calculado no período basal e dividido em quartis. Variáveis sociodemográficas e de risco cardiovascular, bem como risco ASCVD, foram estratificados segundo cada quartil, e expressas em média e desvio padrão, ou porcentagens.

Aferição da pressão arterial

A pressão arterial foi medida utilizando-se um oscilômetro validado, o Omron HEM 705CPINT.³⁵

Para as medidas, os pacientes encontravam-se sentados, com a bexiga vazia, e sem comer, beber, fumar ou se exercitar por pelo menos 30 minutos. O tamanho do manguito foi selecionado de acordo com a circunferência do braço. A artéria braquial foi localizada por palpação entre o tríceps e o bíceps, com o manguito colocado 2 cm acima da fossa cubital, centralizado sobre a artéria braquial. Três medidas foram obtidas em intervalos de um minuto, preferencialmente no braço esquerdo, enquanto os participantes permaneciam sentados confortavelmente sem cruzarem as pernas. Todo esforço foi feito para se obter leituras precisas e minimizar erros de medidas, e o treinamento incluiu protocolos de teste e reteste para se

assegurar que condições similares fossem aplicadas a todos os participantes. O coeficiente de correlação Kappa para PAS e pressão arterial diastólica foram 0,88 (IC95%: 0,82-0,91) e 0,89 (IC95%: 0,83-0,92), respectivamente.⁷

Análise estatística

As variáveis categóricas foram descritas como frequências (porcentagens). O teste de Shapiro Wilk foi usado para testar a normalidade da distribuição dos dados. As variáveis contínuas foram descritas em média e desvio padrão (DP) ou mediana e intervalo interquartil (IIQ; percentis 25 ao 75), de acordo com a distribuição dos dados. As variáveis categóricas foram descritas como proporções e comparadas pelo teste do qui-quadrado de Pearson. O teste ANOVA foi usado para comparação das médias, e o teste de Kruskal-Wallis para comparação das medianas. Para estimar associações entre risco de doença cardiovascular e VPA, realizou-se análise bivariada (teste qui-quadrado de Pearson e o teste qui-quadrado de tendência). Análise multivariada foi realizada por regressão logística. As covariáveis foram testadas como potenciais modificadores de efeito e, quando isso não se confirmou no modelo, foram testadas como potenciais confundidores. As variáveis de confusão foram identificadas quando se detectou uma variância de 10% ou mais em relação aos valores de *odds ratio* (OR), correspondendo a associações entre VPA e risco cardiovascular. Para analisar as variáveis como potenciais modificadores do efeito, adotou-se o procedimento de regressão (*backward*) no modelo de regressão logística, o que permitiu o cálculo do OR e intervalos de confiança de 95% (IC95%). Para avaliar a modificação do efeito, o teste de razão de verossimilhança foi usado, comparando-se o modelo completo com o modelo reduzido – sem o(s) termo(s) do produto. O nível de significância adotado no estudo foi de 5%. Para a análise estatística dos dados, utilizou-se o programa STATA (Stata Corporation, College Station, Texas, EUA), versão 14.0®.

Resultados

Foram incluídos na análise 14.357 indivíduos, dos quais 7.884 eram mulheres e 6.473 eram homens, com idade média de 51,7 anos. Na Tabela 1, estão descritas as características clínicas e demográficas dos indivíduos estudados, estratificados de acordo com os quartis determinados para o coeficiente de variação da pressão arterial no período basal. O sexo feminino foi predominante tanto na população total (54,1%) como em todos os quartis. Em relação à raça/cor autorrelatada, a branca foi a predominante em todos os quartis. A maioria dos participantes de cada quartil tinha nível universitário ou superior. A renda aumentou gradualmente nos quartis, com o nível mais alto observado no quarto quartil ($p=0,010$).

Os indivíduos do quarto quartil da VPA apresentaram valores maiores de medianas de idade ($p<0,001$), de LDL colesterol ($p<0,001$), glicemia ($p=0,001$) e hemoglobina glicada ($p<0,001$) em comparação ao primeiro quartil. As prevalências de diabetes e de taxa de filtração glomerular reduzida foram significativamente mais altas nos indivíduos do último quartil ($p=0,001$ e $p=0,004$, respectivamente). A mediana da velocidade de onda de pulso também foi significativamente maior nos indivíduos nesse quartil ($p<0,001$). A prevalência de alto risco para doença cardiovascular aterosclerótica foi

Tabela 1 – Características clínicas e sociodemográficas dos participantes do período basal do estudo ELSA-Brasil segundo quartis de variabilidade da pressão arterial

Variáveis	Variabilidade da pressão sistólica (%)				Valor p
	1º quartil (0 – 1,78)	2º quartil (1,79 – 2,88)	3º quartil (2,89 – 4,34)	4º quartil (>4,34)	
Sexo (Masculino = 6473; Feminino=7883)					
Mulheres, n (%)	52,7	54,1	54,5	56,3	0,018 ^p
Idade (anos), mediana (IIQ)	50 (44 - 57)	50 (44 - 57)	51 (45 -58)	53 (45 - 59)	<0,001 ^k
Cor / raça, n (%)					
Negra/parda	46,4	44,3	43,4	41,6	
Branca	50,5	52,4	52,2	54,6	
Asiática	2,0	2,3	3,0	2,5	
Indígena	1,1	0,9	0,8	1,2	0,003 ^p
Escolaridade, n (%)					
Baixa	9,3	8,2	9,6	10,1	
Média	30,8	30,6	30,1	30,8	
Superior	59,9	61,2	60,3	59,1	0,151 ^p
Renda, mediana (IIQ)	1348,6 (691,5 - 2074,8)	1348,6 (726,1 - 2074,8)	1410,9 (726,1 - 2282,3)	1452,3,1 (726,1 - 2351,5)	0,010 ^k
PAS (mm Hg), média (SD)	120,2±16,7	120,4±16,5	121,2±17,0	123,6±17,9	<0,001 ^a
PAD (mm Hg), média (SD)	76,3±10,5	76,3±10,6	76,4±10,6	77,1±10,8	0,001 ^a
LDL colesterol (mg / dL), mediana (IIQ)	127 (107 - 150)	129 (108 - 151)	130 (109 - 154)	130 (109 - 154)	<0,001 ^k
HDL colesterol (mg / dL), mediana (IIQ)	54 (46 - 65)	54 (46 - 65)	55 (47 - 65)	55 (47 - 65)	0,020 ^k
Triglicerídeos (mg / dL), mediana (IIQ)	113 (81 - 163)	114 (80 - 165)	113 (81 - 166)	115 (83 - 167)	0,470 ^k
Glicemia (mg / dL), mediana (IIQ)	104 (98 - 113)	105 (98 - 113)	105 (98 - 113)	105 (99 - 115)	0,001 ^k
Hemoglobina glicada (%), mediana (IIQ)	5,3 (4,9 - 5,7)	5,5 (4,9 - 5,8)	5,3 (4,9 - 5,7)	5,3 (5,0 - 5,8)	<0,001 ^k
Circunferência da cintura (cm), mediana (IIQ)	90,5 (82,4 - 99,4)	90,2 (81,5 - 99,7)	90,2 (81,6 - 98,6)	89,8 (81,9 - 98,2)	0,034 ^k
TFG <60mL / min, (%)	3,6	3,9	4,0	5,2	0,004 ^p
Diabetes mellitus, (%)	17,4	17,7	18,1	20,7	0,001 ^p
Tabagismo, (%)	42,1	41,2	42,7	43,7	0,157 ^p
Velocidade de onda de pulso (m /s), mediana (IIQ)	8,9 (8,0 - 10,0)	9,0 (8,1 - 10,0)	9,0 (8,1 - 10,2)	9,1 (8,1 - 10,3)	<0,001 ^k
Alto risco cardiovascular (%)	23,3	23,7	25,7	30,5	<0,001 ^p

* Variáveis categóricas expressas em número (%). As comparações foram testadas pelo teste χ^2 de Pearson (^p), ANOVA (^a) teste de Kruskal-Wallis (^k); IIQ: intervalo interquartil; DP: desvio padrão; TFG: taxa de filtração glomerular; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica.

significativamente maior no último quartil em comparação ao primeiro ($p<0,001$).

A Tabela 2 descreve a prevalência de alto risco cardiovascular entre os quartis de coeficiente de variação da PAS segundo o sexo, o qual foi considerado como um modificador do efeito na associação entre VPA e risco cardiovascular. Em geral, os homens apresentaram uma prevalência significativamente maior de alto risco cardiovascular que as mulheres ($p<0,001$). Uma vez que a VPA aumentou em ambos os sexos, a prevalência

de risco elevado também foi maior, com as maiores diferenças observadas no último quartil de variabilidade (Tabela 2).

A Tabela 3 apresenta detalhes do modelo final da análise multivariada avaliando a associação entre risco elevado para doença cardiovascular aterosclerótica e VPA de acordo com o sexo. Comparações entre os quartis revelaram um risco cardiovascular mais alto para os homens classificados no penúltimo e no último quartil de coeficiente de VPA (OR=1,20; IC95%: 1,02 - 1,40; OR=1,46; IC95%: 1,25 - 1,71

Tabela 2 – Prevalência de alto risco cardiovascular ($\geq 7,5\%$) segundo quartil de variabilidade da pressão arterial e sexo

Quartis de variação da pressão sistólica	Prevalência de alto risco cardiovascular				Valor p*
	Sexo				
	Masculino		Feminino		
	n (%)	Prevalência (IC95%)	n (%)	Prevalência (IC95%)	
1º	1648 (25,9)	36,2 (33,8 – 38,5)	1896 (24,3)	12,1 (10,7 – 13,6)	<0,001
2º	1601 (25,1)	37,1 (34,7 – 39,5)	1937 (24,9)	12,7 (11,3 – 14,2)	<0,001
3º	1598 (25,0)	41,0 (38,6 – 43,5)	1951 (25,0)	13,2 (11,7 – 14,7)	<0,001
4º	1550 (24,0)	48,3 (45,8 – 50,8)	2011 (25,8)	17,1 (15,4 – 18,7)	<0,001
Valor p		<0,001		<0,001	

* teste X2 de tendência.

Tabela 3 – Modelo final da associação entre alto risco cardiovascular ($\geq 7,5\%$) e variabilidade da pressão arterial entre homens e mulheres

Quartis de variação da pressão sistólica	Sexo			
	Masculino		Feminino	
	OR não ajustado (IC95%)	*OR ajustado (IC95%)	OR não ajustado (IC95%)	*OR ajustado (IC95%)
1º	1,0	1,0	1,0	1,0
2º	1,04 (0,90 – 1,20)	1,03 (0,89 – 1,21)	1,06 (0,87 – 1,28)	1,08 (0,86 – 1,35)
3º	1,23 (1,06 – 1,41)	1,20 (1,02 – 1,40)	1,10 (0,91 – 1,33)	1,09 (0,87 – 1,36)
4º	1,65 (1,43 – 1,90)	1,46 (1,25 – 1,71)	1,49 (1,24 – 1,78)	1,27 (1,03 – 1,57)

* Ajustado para média de pressão arterial sistólica, obesidade abdominal, renda e escolaridade

respectivamente), e para as mulheres no último quartil (OR=1,27; IC95%: 1,03 - 1,57), após ajuste quanto aos fatores de confusão (obesidade abdominal, renda e nível educacional), incluindo média de PAS.

Discussão

Nos dados coletados dos indivíduos incluídos na fase basal do estudo ELSA-Brasil, a VPA em uma mesma visita associou-se a um risco elevado de se desenvolver doença cardiovascular aterosclerótica, e a marcadores de risco cardiovascular, tais como hipercolesterolemia, diabetes, taxa de filtração glomerular reduzida e velocidade de onda de pulso elevada. A prevalência de alto risco cardiovascular aumentou progressivamente com a VPA, e foi significativamente maior em homens que em mulheres em todos os quartis avaliados. Independentemente da média da PAS, uma variação mais alta no coeficiente de VPA foi significativamente associado com risco cardiovascular para homens nos dois quartis mais altos, e para mulheres no último quartil.

O valor prognóstico da VPA em longo prazo, tanto medida por MAPA como por medidas casuais da pressão arterial, foi comprovado em estudos prévios.^{9,11,16,18} Um estudo³⁶ do tipo coorte coreano, recentemente publicado, demonstrou uma associação da variabilidade de PAS, glicemia, colesterol total e índice de massa corporal com mortalidade e eventos cardiovasculares.³⁶

O valor prognóstico da VPA em curto prazo (24 horas), medida por MAPA, foi bem demonstrado quanto a lesões

em órgãos-alvo e desfechos cardiovasculares em estudos transversais e longitudinais.^{11,14,15,23,24} Contudo, há menos evidências em relação à VPA em uma mesma consulta,^{12,17,28} destacando a necessidade de confirmação em termos das implicações clínicas. Em comparação a outros estudos que avaliaram essa questão, nossos resultados corroboraram os achados de Grassi et al.,¹² que descreveram a relação entre a VPA em uma mesma visita e fatores de risco cardiovascular, tais como idade avançada, hipercolesterolemia, e a presença de diabetes, os quais foram significativamente mais prevalentes no último quartil do coeficiente da variação da PAS. Em um estudo¹³ envolvendo uma população menor na Turquia, os autores avaliaram a VPA por MAPA e o coeficiente de variação da PAS, e observaram uma associação independente entre risco e VPA, porém sem diferença entre os sexos.

Além disso, encontramos uma maior frequência de taxa de filtração glomerular reduzida e de velocidade de onda de pulso mais elevada entre indivíduos com VPA mais alta. Apesar do fato de que medidas casuais da pressão arterial tenham sido usadas para avaliar VPA em curto prazo, nós identificamos uma relação com a taxa de filtração glomerular reduzida, um marcador precoce de risco para doença renal crônica, o que foi similar aos resultados de outro estudo conduzido em uma população coreana.²⁸ Um dado interessante em nosso estudo foi a observação de uma associação entre VPA na mesma visita e a velocidade de onda de pulso elevada, um marcador importante de rigidez de grandes artérias, o que corrobora resultados somente vistos em estudos em que se empregou MAPA.^{37,38}

Artigo Original

A avaliação da VPA pode ser influenciada pela escolha do método e o intervalo de tempo considerado entre as medidas.¹² Uma revisão da literatura destacou possíveis mecanismos fisiopatológicos envolvidos na associação observada entre VPA em uma única visita e alto risco cardiovascular, incluindo aumento da atividade simpática central e da viscosidade sanguínea, redução do reflexo arterial e da complacência arterial, e mudança dos níveis séricos de angiotensina II, bradicinina, endotelina e óxido nítrico, além de fatores emocionais e comportamentais.²⁶

Os achados no presente estudo sugerem que a VPA em uma única visita pode ser considerada um importante marcador de risco cardiovascular, e que sua avaliação pode auxiliar médicos a identificarem pacientes que necessitem de um monitoramento mais próximo, ou mesmo de um tratamento mais intensivo. É importante notar que a população estudada consistiu principalmente de indivíduos normotensos (64,2%), o que reforça a ideia de que a pressão arterial seja uma variável de risco contínuo, e que a avaliação da VPA seja importante não somente entre os pacientes hipertensos.^{10,17} Nossos resultados reforçam ainda a importância clínica de se monitorar a VPA, além de se obter medidas isoladas em uma única visita, dada a possibilidade de se identificar indivíduos com alto risco cardiovascular.²⁸

Nossos resultados ganham força pelo tamanho da população avaliada, pelo uso de um método simples, de baixo custo, reprodutível e eficiente para avaliar a VPA, e em determinar a associação entre VPA e o risco cardiovascular. Quanto às limitações, destacamos a utilização de uma amostra de conveniência sem randomização e a natureza transversal deste estudo que não nos permitiu determinar se o risco cardiovascular leva ao desenvolvimento de VPA, ou vice-versa.

Embora não seja possível generalizarmos nossos resultados a toda a população, é notável que nossa amostra é altamente representativa de populações urbanas de grandes capitais brasileiras, com características sociodemográficas similares às encontradas em outros centros importantes do país. De uma perspectiva futura, nós destacamos a possibilidade de se avaliar a associação entre variabilidade da PAS em uma única visita e eventos cardiovasculares fatais e não fatais entre os participantes do ELSA-Brasil. Os autores ainda sugerem que mais estudos são necessários, como ensaios clínicos randomizados utilizando diferentes classes de drogas anti-hipertensivas, na tentativa de se determinar o impacto desses tratamentos sobre a VPA, bem como estabelecer associações com desfechos cardiovasculares e mortalidade.

Referências

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide Trends in Blood Pressure from 1975 to 2015: A Pooled Analysis of 1479 Population-Based Measurement Studies with 19•1 Million Participants. *Lancet*. 2017;389(10064):37-55. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31919-5.
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. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32203-7.
3. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific Relevance of Usual Blood Pressure to Vascular

Conclusão

A maior variabilidade da PAS em uma mesma visita nos participantes do período basal do ELSA-Brasil foi associada a um risco cardiovascular mais alto, principalmente entre homens, independentemente da média da PAS.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Zarife AS, Mill JG, Lotufo P, Griep RH, Fonseca MJM, Almeida MC, Matos SMA; Obtenção de dados: Almeida MC, Matos SMA; Análise e interpretação dos dados: Zarife AS, Fraga-Maia H, Brito LL, Almeida MC, Aras R; Análise estatística: Zarife AS, Fraga-Maia H, Brito LL, Almeida MC; Obtenção de financiamento: Mill JG, Lotufo P, Griep RH, Fonseca MJM, Matos SMA; Redação do manuscrito: Zarife AS, Fraga-Maia H, Mill JG, Lotufo P, Griep RH, Fonseca MJM, Brito LL, Aras R, Matos SMA; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Zarife AS, Fraga-Maia H, Mill JG, Lotufo P, Griep RH, Fonseca MJM, Brito LL, Almeida MC, Aras R, Matos SMA.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado pelo Ministério da Saúde do Brasil, Departamento de Ciência e Tecnologia, Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (Financiadora de Projetos-FINEP) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de doutorado de André Sant'Anna Zarife pela Universidade Federal da Bahia.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto de Saúde Coletiva/Universidade Federal da Bahia sob o número de protocolo 027-06/CEP-ISC. 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.

Mortality: A Meta-Analysis of Individual Data for One Million Adults in 61 Prospective Studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903-13. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11911-8.

4. Magalhães LB, Amorim AM, Rezende EP. Conceito e aspectos epidemiológicos da hipertensão arterial. *Rev Bras Hipertens*. 2018;25(1):6-12.
5. Andrade SSA, Stopa SR, Brito AS, Chueri PS, Szwarcwald CL, Malta DC. Prevalência de hipertensão arterial autorreferida na população brasileira: análise da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. *Epidemiol Serv Saúde*. 2015;24(2):297-304. doi: 10.5123/S1679-49742015000200012.

6. Picon RV, Fuchs FD, Moreira LB, Riegel G, Fuchs SC. Trends in Prevalence of Hypertension in Brazil: A Systematic Review with Meta-Analysis. *PLoS One*. 2012;7(10):e48255. doi: 10.1371/journal.pone.0048255.
7. Chor D, Ribeiro ALP, Carvalho MS, Duncan BB, Lotufo PA, Nobre AA, et al. Prevalence, Awareness, Treatment and Influence of Socioeconomic Variables on Control of High Blood Pressure: Results of the ELSA-Brasil Study. *PLoS One*. 2015;10(6):e0127382. doi: 10.1371/journal.pone.0127382.
8. Rothwell PM. Limitations of the Usual Blood-Pressure Hypothesis and Importance of Variability, Instability, and Episodic Hypertension. *Lancet*. 2010;375(9718):938-48. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60309-1.
9. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B, et al. Prognostic Significance of Visit-to-Visit Variability, Maximum Systolic Blood Pressure, and Episodic Hypertension. *Lancet*. 2010;375(9718):895-905. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60308-X.
10. Mancía G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Corrao G, Trevano FQ, et al. Long-Term Prognostic Value of Blood Pressure Variability in the General Population: Results of the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni Study. *Hypertension*. 2007;49(6):1265-70. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.088708.
11. Wan EY, Fung CS, Yu EY, Fong DY, Chen JY, Lam CL. Association of Visit-to-Visit Variability of Systolic Blood Pressure With Cardiovascular Disease and Mortality in Primary Care Chinese Patients With Type 2 Diabetes-A Retrospective Population-Based Cohort Study. *Diabetes Care*. 2017;40(2):270-9. doi: 10.2337/dc16-1617.
12. Grassi G, Seravalle G, Maloberti A, Facchetti R, Cuspidi C, Bombelli M, et al. Within-Visit BP Variability, Cardiovascular Risk Factors, and BP Control in Central and Eastern Europe: Findings from the BP-CARE study. *J Hypertens*. 2015;33(11):2250-6. doi: 10.1097/HJH.0000000000000700.
13. Celik M, Yuksek UC, Yildirim E, Gursoy E, Koklu M, Yasar S, et al. The Relationship Between Blood Pressure Variability and Pooled Cohort Risk Assessment Equations 10-year Cardiovascular Risk Score. *Blood Press Monit*. 2016;21(5):282-7. doi: 10.1097/MBP.0000000000000200.
14. Segá R, Corrao G, Bombelli M, Beltrame L, Facchetti R, Grassi G, et al. Blood Pressure Variability and Organ Damage in a General Population: Results from the PAMELA Study (Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni). *Hypertension*. 2002;39(2 Pt 2):710-4. doi: 10.1161/hy0202.104376.
15. Leoncini G, Viazzi F, Storace G, Deferrari G, Pontremoli R. Blood Pressure Variability and Multiple Organ Damage in Primary Hypertension. *J Hum Hypertens*. 2013;27(11):663-70. doi: 10.1038/jhh.2013.45.
16. Mancía G, Facchetti R, Parati G, Zanchetti A. Visit-to-Visit Blood Pressure Variability, Carotid Atherosclerosis, and Cardiovascular Events in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis. *Circulation*. 2012;126(5):569-78. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.107565.
17. Ribeiro AH, Lotufo PA, Fujita A, Goulart AC, Chor D, Mill JG, et al. Association Between Short-Term Systolic Blood Pressure Variability and Carotid Intima-Media Thickness in ELSA-Brasil Baseline. *Am J Hypertens*. 2017;30(10):954-960. doi: 10.1093/ajh/hpx076.
18. Yano Y, Fujimoto S, Kramer H, Sato Y, Konta T, Iseki K, et al. Long-Term Blood Pressure Variability, New-Onset Diabetes Mellitus, and New-Onset Chronic Kidney Disease in the Japanese General Population. *Hypertension*. 2015;66(1):30-6. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05472.
19. Sarafidis PA, Ruilope LM, Loutradis C, Gorostidi M, de la Sierra A, de la Cruz JJ, et al. Blood Pressure Variability Increases with Advancing Chronic Kidney Disease Stage: A Cross-Sectional Analysis of 16546 Hypertensive Patients. *J Hypertens*. 2018;36(5):1076-85. doi: 10.1097/HJH.0000000000001670.
20. Stevens SL, Wood S, Koshari C, Law K, Glasziou P, Stevens RJ, et al. Blood Pressure Variability and Cardiovascular Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *BMJ*. 2016;354:i4098. doi: 10.1136/bmj.i4098.
21. Juhanova EP, Niiranen TJ, Johansson JK, Puukka PJ, Thijs L, Asayama K, et al. Outcome-Driven Thresholds for Increased Home Blood Pressure Variability. *Hypertension*. 2017;69(4):599-607. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08603.
22. Kostis JB, Sedjro JE, Cabrera J, Cosgrove NM, Pantazopoulos JS, Kostis WJ, et al. Visit-to-Visit Blood Pressure Variability and Cardiovascular Death in the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *J Clin Hypertens*. 2014;16(1):34-40. doi: 10.1111/jch.12230.
23. Manios E, Tsalis G, Tsigoulis G, Barlas G, Koroboki E, Michas F, et al. Time Rate of Blood Pressure Variation is Associated with Impaired Renal Function in Hypertensive Patients. *J Hypertens*. 2009;27(11):2244-8. doi: 10.1097/HJH.0b013e328330a94f.
24. Morano A, Ravera A, Agosta L, Sappa M, Falcone Y, Fonte G, et al. Extent of, and Variables Associated with, Blood Pressure Variability Among Older Subjects. *Aging Clin Exp Res*. 2018;30(11):1327-33. doi: 10.1007/s40520-018-0917-x.
25. Irigoyen MC, Angelis K, Santos F, Dartora DR, Rodrigues B, Consolim-Colombo FM. Hypertension, Blood Pressure Variability, and Target Organ Lesion. *Curr Hypertens Rep*. 2016;18(4):31. doi: 10.1007/s11906-016-0642-9.
26. Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, Bilo G. Assessment and Management of Blood-Pressure Variability. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10(3):143-55. doi: 10.1038/ncardio.2013.1.
27. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B, et al. Effects of Beta Blockers and Calcium-Channel Blockers on Within-Individual Variability in Blood Pressure and Risk of Stroke. *Lancet Neurol*. 2010;9(5):469-80. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70066-1.
28. Shin JH, Shin J, Kim BK, Lim YH, Park HC, Choi SI, et al. Within-Visit Blood Pressure Variability: Relevant Factors in the General Population. *J Hum Hypertens*. 2013;27(5):328-34. doi: 10.1038/jhh.2012.39.
29. Muntner P, Levitan EB, Reynolds K, Mann DM, Tonelli M, Oparil S, et al. Within-Visit Variability of Blood Pressure and All-Cause and Cardiovascular Mortality Among US Adults. *J Clin Hypertens*. 2012;14(3):165-71. doi: 10.1111/j.1751-7176.2011.00581.x.
30. Schutte R, Thijs L, Liu YP, Asayama K, Jin Y, Odili A, et al. Within-Subject Blood Pressure Level--Not Variability--Predicts Fatal and Nonfatal Outcomes in a General Population. *Hypertension*. 2012;60(5):1138-47. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.202143.
31. Aquino EM, Barreto SM, Bensenor IM, Carvalho MS, Chor D, Duncan BB, et al. Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): Objectives and Design. *Am J Epidemiol*. 2012;175(4):315-24. doi: 10.1093/aje/kwr294.
32. Aquino EM, Araujo MJ, Almeida Mda C, Conceição P, Andrade CR, Cade NV, et al. Participants Recruitment in ELSA-Brasil (Brazilian Longitudinal Study for Adult Health). *Rev Saude Publica*. 2013;47 Suppl 2:10-8. doi: 10.1590/s0034-8910.2013047003953.
33. ACC Guidelines Committee. Reply: 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt A):2886. doi: 10.1016/j.jacc.2014.04.003.
34. Schmidt MI, Duncan BB, Mill JG, Lotufo PA, Chor D, Barreto SM, et al. Cohort Profile: Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Int J Epidemiol*. 2015;44(1):68-75. doi: 10.1093/ije/dyu027.
35. Mill JG, Pinto K, Griep RH, Goulart A, Foppa M, Lotufo PA, et al. Medical Assessments and Measurements in ELSA-Brasil. *Rev Saude Publica*. 2013;47 Suppl 2:54-62. Portuguese. doi: 10.1590/s0034-8910.2013047003851.
36. Kim MK, Han K, Park YM, Kwon HS, Kang G, Yoon KH, et al. Associations of Variability in Blood Pressure, Glucose and Cholesterol Concentrations, and Body Mass Index With Mortality and Cardiovascular Outcomes in the General Population. *Circulation*. 2018;138(23):2627-37. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034978.
37. Tedla YG, Yano Y, Carnethon M, Greenland P. Association Between Long-Term Blood Pressure Variability and 10-Year Progression in Arterial Stiffness: The Multiethnic Study of Atherosclerosis. *Hypertension*. 2017;69(1):118-27. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08427.
38. Boardman H, Lewandowski AJ, Lazdam M, Kenworthy Y, Whitworth P, Zwager CL, et al. Aortic Stiffness and Blood Pressure Variability in Young People: A Multimodality Investigation of Central and Peripheral Vasculature. *J Hypertens*. 2017;35(3):513-22. doi: 10.1097/HJH.0000000000001192.



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

Variabilidade da Pressão Arterial e do Risco Cardiovascular no ELSA-Brasil: Um Potencial Marcador Substituto para Predizer Mortalidade e Desfechos Cardiovasculares?

Blood Pressure Variability and Cardiovascular Risk in ELSA-Brasil: A Potential Surrogate Marker for Predicting Mortality and Cardiovascular Outcomes?

Maria Cristina Izar¹  e Francisco A. H. Fonseca¹ 

Universidade Federal de São Paulo Escola Paulista de Medicina,¹ São Paulo, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Variabilidade da Pressão Arterial em Única Visita e Risco Cardiovascular em Participantes do ELSA-Brasil

A homeostase da pressão arterial (PA) é um elemento crucial na proteção de eventos cardiovasculares. Muitas diretrizes nacionais e internacionais¹⁻⁴ propuseram valores-alvo para a pressão arterial, e essas recomendações consideram metas ligeiramente diferentes de acordo com os estágios da hipertensão, estratificação de risco e presença de doenças renais ou cardiovasculares e lesão de órgão-alvo. No entanto, esses valores são baseados em medidas de consultório, monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) e monitorização domiciliar da pressão arterial (MDRA), não levando em conta a variabilidade da pressão arterial (VPA). A variabilidade interindividual da PA é um fator de risco independente para doenças cardiovasculares independentemente da PA média.⁵⁻⁷ As flutuações nas medidas fisiológicas da pressão arterial não ocorrem aleatoriamente e podem contribuir ou ser preditores de desfechos cardiovasculares.

A maioria dos estudos avaliou a VPA em curto (24h), médio (> 2 dias) ou longo prazo (semanal, mensal ou anual).^{8,9} A VPA de curto prazo pode estar associada ao aumento do risco cardiovascular.^{10,11}

No estudo de Zarife et al.,¹² os autores utilizaram dados basais de 14.357 participantes do ELSA-Brasil sem história prévia de doença cardiovascular.

A VPA foi quantificada em uma única visita na linha de base pelo coeficiente de variação de três medidas padronizadas

de pressão arterial sistólica usando um oscilômetro validado (Omron HEM 705CPINT) e correlacionado com o risco de DCVA. A VPA foi dividida em quartis, e o quartil mais alto foi associado a um risco cardiovascular significativamente maior em homens e mulheres. O sexo masculino apresentou maior risco cardiovascular do que o feminino em todos os quartis, sendo a maior diferença observada no quarto quartil do VPA. Além disso, a comparação dos quartis por sexo mostrou risco significativamente maior para os homens no terceiro e quarto quartis e no quarto quartil para as mulheres. A VPA também foi associada a maior velocidade de onda de pulso, menor taxa de filtração glomerular e hipercolesterolemia. Nenhum estudo relatou avaliação de risco cardiovascular e VPA em uma única visita. Os resultados do ELSA-Brasil, nesta grande coorte prospectiva, sugerem que este pode ser um marcador de risco de doença cardiovascular e ajudar a identificar pacientes que necessitam de acompanhamento mais próximo ou terapia mais intensiva. Vale ressaltar que a maioria dos participantes do ELSA-Brasil era de indivíduos normotensos (64%), reforçando o conceito de que a pressão arterial é uma medida contínua de risco e que a VPA pode ser importante não apenas para os hipertensos, mas também pode ser avaliada em indivíduos com medidas normais de pressão arterial. Outros passos devem ser a avaliação da VPB em visita única e dos desfechos cardiovasculares no ELSA-Brasil. no ELSA-Brasil.

Palavras-chave

Pressão Arterial; Homeostase; Doenças Cardiovasculares; Fatores de Risco; Hipertensão.

Correspondência: Maria Cristina Izar •

Universidade Federal de São Paulo Escola Paulista de Medicina – Rua Loefgren, 1350. CEP 04040-001, Vila Clementino, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: mcoizar@cardiol.br, fahfonseca@terra.com.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220525>

Referências

1. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADM, et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2021; 116(3):516-658. doi: 10.36660/abc.20201238.
2. Précoma DB, Oliveira GMM, Simão AF, Dutra OP, Coelho OR, Izar MCO, et al. Atualização da Diretriz de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia – 2019. *Arq Bras Cardiol.* 2019; 113(4):787-891. doi: 10.5935/abc.20190204.
3. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bach M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Prev Cardiol.* 2022;29(1):5-115 doi:10.1093/eurjpc/zwab154.
4. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension* 2020;75(6):1334-57. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026.
5. Gosmanova EO, Mikkelsen MK, Molnar MZ, Lu JL, Yessayan LT, KalantarZadeh K, Kovesdy CP. Association of systolic blood pressure variability with mortality, coronary heart disease, stroke, and renal disease. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(13):1375–86. doi: 10.1016/j.jacc.2016.06.054
6. Muntner P, Shimbo D, Tonelli M, Reynolds K, Arnett DK, Oparil S. The relationship between visit-to-visit variability in systolic blood pressure and all-cause mortality in the general population: findings from NHANES III, 1988 to 1994. *Hypertension.* 2011;57(2):160-6. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.162255
7. Choi S, Shin J, Choi SY, Sung KC, Ihm SH, Kim KI, Kim YM. Impact of visit-to-visit variability in systolic blood pressure on cardiovascular outcomes in Korean National Health Insurance Service-National Sample Cohort. *Am J Hypertens.* 2017;30(6):577–86. doi: 10.1093/ajh/hpw157.
8. Irigoyen MC, Angelis K, Santos F, Dartora DR, Rodrigues B, Consolim-Colombo FM. Hypertension, Blood Pressure Variability, and Target Organ Lesion. *Curr Hypertens Rep.* 2016;18:31. doi: 10.1007/s11906-016-0642-9.
9. Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, Bilo G. Assessment and Management of Blood-Pressure Variability. *Nat Rev Cardiol.* 2013;10(3):143-55. doi: 10.1038/nrcardio.2013.1.
10. Grassi G, Seravalle G, Maloberti A, Facchetti R, Cuspidi C, Bombelli M, et al. Within-visit BP variability, cardiovascular risk factors, and BP control in central and eastern Europe: findings from the BP-CARE study. *J Hypertens.* 2015;33(11):2250-6. doi: 10.1097/HJH.0000000000000700.
11. Celik M, Yuksel UC, Yildirim E, Gursoy E, Koklu M, Yasar S, et al. The Relationship between blood pressure variability and pooled cohort risk assessment equations 10-year cardiovascular risk score. *Blood Press Monit.* 2016;21(5):282-7. doi: 10.1097/MBP.0000000000000200.
12. Zarife AS, Fraga-Maia H, Mill JG, Lotufo P, Griep RH, Fonseca MJM, et al. Within-visit blood pressure variability and cardiovascular risk in Elsa-Brasil Study Participants. *Arq Bras Cardiol.* 2022; 119(4):505-511.



Trombo Atrial Esquerdo e Contraste Espontâneo Denso no Uso de Anticoagulante Oral de Ação Direta em Fibrilação Atrial: Visão de Centro Referenciado

Left Atrial Thrombus and Dense Spontaneous Contrast in Direct Oral Anticoagulant Therapy of Atrial Fibrillation: Insights from a Reference Center

Thiago Marques,¹ Francisco Darrieux,¹ Fábio Gouvêa,¹ Leandro Garambone,¹ Ana Paula Lindoso,¹ João Lage,¹ Luciana Sacilotto,¹ Ana Lúcia Coimbra,¹ Martina Pinheiro,¹ Natália Olivetti,¹ Sissy Lara,¹ Carina Hardy,¹ Guilherme Athayde,¹ Denise Hachul,¹ Cristiano Pisani,¹ Tan Chen Wu,¹ Maurício Scanavacca¹

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

Resumo

Fundamento: No tratamento da fibrilação atrial (FA), a arritmia sustentada mais frequente, com ablação por cateter (ABL) ou cardioversão elétrica (CVE), o período periprocedimento é uma das fases mais críticas. Atualmente, o uso de novos anticoagulantes orais de ação direta (DOAC) é cada vez mais frequente, no entanto, no mundo real, ainda existem poucos dados de estudos sobre a incidência de trombo no átrio esquerdo (TrAE) ou contraste espontâneo denso (CE) no ecocardiograma transesofágico (ETE).

Objetivo: Analisar a prevalência de TrAE, por ETE, em pacientes em uso de DOAC submetidos à CVE/ABL. Secundariamente: avaliar a associação de comorbidades com a presença de trombos e CE.

Métodos: Estudo de coorte retrospectivo, unicêntrico, com pacientes do Ambulatório de Arritmia (InCor-HCFMUSP). Foram selecionados e analisados dados clínicos e ecocardiográficos no prontuário da instituição de pacientes com indicação de procedimentos e em uso de DOACs. Considerado um nível de significância de 5%.

Resultados: Foram incluídos 354 pacientes, no total de 400 procedimentos, de março de 2012-março de 2018. TrAE foi encontrado em 11 pacientes (2,8%), associado com idade avançada ($p=0,007$) e CHA₂DS₂-VASc maior ($p<0,001$). Foi encontrado CE no AE no procedimento antes da ETE em 29 pacientes (7,3%), com menor FEVE ($p<0,038$) e maior dimensão do AE ($p<0,0001$).

Conclusão: A incidência de TrAE e CE em pacientes em uso de DOAC no contexto de CVE/ABL de FA, embora pequena, não é desprezível. Pacientes com escore CHA₂DS₂-VASc maior, principalmente mais idosos e com diâmetro do AE maior, são mais propensos a esses achados ecocardiográficos.

Palavras-chave: Fibrilação Atrial; Cardioversão Elétrica; Ecocardiografia Transesofágica.

Abstract

Background: In the treatment of atrial fibrillation (AF), the most frequently sustained arrhythmia, with catheter ablation (CA) or electrical cardioversion (ECV), the periprocedural period is one of the most critical phases. Currently, the use of new direct action oral anticoagulants (DOAC) is increasingly frequent; however, in the real world, there are still few data on studies on the thrombus incidence in the left atrium (TrLA) or dense spontaneous contrast (DSC) on transesophageal echocardiogram (TEE).

Objective: To evaluate the prevalence of events and association with risk factors in patients using DOACs. Primary objective: to analyze the prevalence of thrombus in the LA by TEE in patients using DOAC undergoing ECV/CA. Second, evaluate the association of comorbidities with the presence of thrombi and DSC.

Methods: Retrospective cohort, single-center study with patients followed at the Arrhythmia Outpatient Unit (InCor-HCFMUSP). Patients indicated for procedures and using DOACs were selected, and their clinical/echocardiographic data were analyzed. A significance level of 5% was considered.

Correspondência: Mauricio Ibrahim Scanavacca •

Instituto do Coração (InCor) – Hospital das Clínicas – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo – Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44.

CEP 05403-000, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: mauricio.scanavacca@gmail.com

Artigo recebido em 21/08/2021, revisado em 18/02/2022, aceito em 06/04/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210658>

Results: 354 patients were included, a total of 400 procedures, from March 2012-March 2018. Thrombus in the LA was found in 11 patients (2.8%), associated with advanced age ($p=0.007$) and higher CHA2DS2-VASc ($p<0.001$) score. DSC in the LA before TEE was found in 29 patients (7.3%), with lower LVEF ($p<0.038$) and greater LA dimension ($p<0.0001$).

Conclusion: The incidence of LA thrombus and DSC in patients using DOAC in the context of AF ECV/CA, although small, is not negligible. Patients with higher CHA2DS2-VASc scores, especially older and with larger LA diameter, are more prone to these echocardiographic findings.

Keywords: Atrial Fibrillation; Electric Countershock; Transesophageal Echocardiography.

Full texts in English - <https://abccardiol.org/en/>

Introdução

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia sustentada mais frequente na prática clínica, com prevalência em torno de 1% na população geral.¹ Uma das fases mais críticas no tratamento da FA refere-se ao período periprocedimento da ablação por cateter (ABL) ou cardioversão elétrica (CVE), onde o risco de um evento tromboembólico deve ser minimizado com o uso de anticoagulação oral. No passado, apenas a varfarina estava disponível, com uma taxa de incidência periprocedimento de eventos tromboembólicos variando entre 0,5 e 1,6%.^{2,3} A prevalência de trombo no átrio esquerdo (TrAE) varia entre 0,6% e 6,4% em pacientes em tratamento com varfarina.⁴⁻⁶ Atualmente, o uso de novos anticoagulantes orais de ação direta (DOACs) é cada vez mais frequente; no entanto, em condições do mundo real, ainda existem poucos dados de estudos sobre a incidência de trombo ou contraste espontâneo denso na ecocardiograma transesofágico (ETE) no AE.⁷⁻⁹

Métodos

População estudada

Estudo de coorte retrospectiva, unicêntrico com pacientes acompanhados no Ambulatório de Arritmia do Instituto do Coração – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HCFMUSP).

Pacientes com idade ≥ 18 anos com diagnóstico de FA persistente, submetidos a CVE e/ou ABL, em uso de DOACs pelo menos 3 semanas antes do procedimento, foram incluídos, consecutivamente, por um período de 6 anos (2012-2018). Todos os pacientes foram submetidos a ETE na mesma internação. A escolha e a dose de DOAC (rivaroxabana, dabigatрана ou apixabana) foram estabelecidas pelo médico assistente com avaliação do clearance de creatinina durante o acompanhamento clínico. Pacientes que realizaram o procedimento (cardioversão ou ablação) há mais de 6 meses puderam ser incluídos novamente. Os pacientes mantiveram o uso constante do DOAC, suspendendo apenas no dia do procedimento.

Foram analisados dados clínicos como idade, comorbidades e escore CHA2DS2-VASc, bem como dados estruturais do ETE – dimensão do átrio esquerdo (AE) e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). A dimensão do diâmetro foi escolhida ao invés do volume indexado do AE, pois esta medida não é padrão no exame. A equipe da ETE definiu a presença de trombos e/ou contraste espontâneo denso.

Objetivos

O objetivo primário foi analisar a prevalência de trombo em AE, por meio do ETE, em pacientes em uso de DOAC por pelo menos 3 semanas, submetidos à CVE e/ou ablação. O objetivo secundário foi avaliar a associação de comorbidades com a presença de trombos e contraste espontâneo.

Este estudo faz parte de um registro maior (“Registro Institucional com o uso dos Anticoagulantes de ação direta em pacientes com Fibrilação atrial não-valvar”), CAAE Nº 57417716.6.0000.0068, aprovado pelo Comitê Institucional de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas, Universidade de São Paulo – CEP-HCFMUSP, aprovação nº 1.637.837. O Comitê de Ética concordou com a não necessidade de um consentimento informado, já que o estudo foi retrospectivo, em dados de prontuários da instituição. Todos os dados foram anonimizados antes de serem coletados.

Análise estatística

Os dados coletados foram descritos por meio de média e desvio padrão para variáveis contínuas de distribuição normal. As variáveis categóricas foram descritas em números absolutos e porcentagens. A normalidade das variáveis foi testada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Os testes estatísticos foram realizados, de acordo com o tipo de variável (qualitativa/quantitativa) e a normalidade de distribuição, usando teste t de Student não pareado, teste do qui-quadrado e regressão logística multivariada. Valores de p menores que 0,05 foram considerados estatisticamente significativos. A análise estatística foi realizada por meio do software SSPS (versão 22.0).

Resultados

Foram incluídos 354 pacientes, de março de 2012 a março de 2018. Foram realizados 400 procedimentos, 122 cardioversões e 278 ablações. Dentre as comorbidades observadas, a maioria dos pacientes apresentava hipertensão essencial e cerca de 33% eram acima de 60 anos (Tabela 1). Houve diferença entre os grupos que fizeram uso de DOACs, com maior presença de AVC prévio nos pacientes que usaram dabigatрана. (Tabela 2)

Houve presença de trombo em AE em 11 pacientes (Tabela 3), de um total de 400 procedimentos (2,8%), e associação com idade avançada ($p = 0,007$) e maior CHA2DS2-VASc ($p < 0,001$) foi observado. (Tabela 4)

Contraste espontâneo denso em AE no procedimento prévio à ETE foi observado em 29 pacientes (7,3%). Comparando os dados desse grupo com aqueles sem a

Tabela 1 – Características da população

Sexo masculino (n) (%)		288 (72)
Idade (DP)		59,9 (11,4)
FEVE % (DP)		59,6 (8,5)
AE mm (DP)		43,3 (6,2)
CHA ₂ DS ₂ -VASc (DP)		1,68 (0,25)
Hipertensão (n) (%)		214 (53,6)
AVE (n) (%)		27 (6,8)
IC (n) (%)		48 (12,0)
Diabetes (n) (%)		61 (15,3)
Vasculopatia (n) (%)		26 (6,5)
DOACs	Apixabana (n) (%)	79 (19,8)
	Dabigatрана (n) (%)	99 (24,8)
	Rivaroxabana (n) (%)	222 (55,5)
Dosagem – dose única (n) (%)		222 (55,5)
Trombo (n) (%)		11 (2,8)
Contraste espontâneo (n) (%)		29 (7,3)
Trombo e contraste (n) (%)		39 (9,8)
Procedimento	Ablação (n) (%)	278 (69,5)
	Cardioversão (n) (%)	122 (30,5)

DOAC: Direct-acting oral anticoagulants [anticoagulantes orais de ação direta; AE: átrio esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; AVE: acidente vascular encefálico; IC: insuficiência cardíaca.

presença de contraste, observou-se menor FEVE ($p < 0,038$) e maior dimensão do AE ($p < 0,0001$). (Tabela 4)

A presença de achados combinados (trombo e contraste) ocorreu em 39 (9,8%) pacientes. Nesse grupo, observou-se maior idade ($p = 0,007$), maior dimensão do AE ($p < 0,001$) e maior CHA₂DS₂-VASc ($p < 0,001$). (Tabela 4)

Ao combinar a influência de cada fator por meio de regressão logística múltipla, há um risco maior em pacientes com AVE prévio (OR: 4,8), em pacientes com IC (OR: 2,9), em idosos (OR: 1,04) e naqueles com tamanho atrial maior (OR: 1,11). Uma análise adicional foi realizada entre os pacientes que usaram DOAC em dose única diária e aqueles que usaram a medicação duas vezes ao dia, sem diferença entre os grupos quanto a trombo, contraste ou ambas as situações combinadas. (Tabela 5)

Discussão

Na literatura atual, a prevalência de TrAE entre pacientes que foram adequadamente anticoagulados com varfarina antes da ETE varia de 0,3% a 7,7%, em comparação com 2,75% em outras séries com o uso de DOACs.¹⁰⁻¹⁴

Nosso estudo demonstrou que, mesmo em pacientes em uso de DOACs, foi encontrada uma taxa (9,8%) de trombo ou contraste espontâneo denso no AE em pacientes submetidos à CVE eletiva periprocedimento e/ou ABL. Foi utilizado um período mínimo de 3 semanas de uso prévio de DOACs, que consideramos razoável baseado na literatura, e não houve diferença estatística comparado com 4 semanas.

Em uma análise de subgrupo do estudo RE-LY, as taxas de trombos no AE em pacientes antes da cardioversão foi de 1,5% para pacientes em uso de dabigatрана. No estudo ARISTOTLE, os registros de ETE estavam disponíveis em 86 pacientes em uso de apixabana e nenhum desses pacientes apresentava TrAE. No estudo ROCKET-AF, os dados de ETE não foram coletados para avaliar a prevalência de TrAE.¹⁵⁻¹⁷

Tabela 2 – Características dos pacientes de acordo com DOACs

	DOACs			P
	Apixabana n: 79	Dabigatрана n: 99	Rivaroxabana n: 222	
Sexo masculino (%)	61 (77,2)	66 (66,7)	161 (72,5)	0,29
IC (%)	5 (6,3)	15 (15,2)	28 (12,6)	0,18
AVE (%)	5 (6,3)	13 (13,1)	9 (4,1)	0,011
Hipertensão (%)	35 (44,3)	58 (58,6)	121 (54,5)	0,15
Diabetes (%)	8 (10,1)	18 (18,2)	35 (15,8)	0,32
Vasculopatia (%)	5 (6,3)	4 (4)	17 (7,7)	0,48
Trombo (%)	4 (5,1)	3 (3,0)	4 (1,8)	0,31
Contraste espontâneo (%)	2 (2,5)	13 (13,1)	14 (6,3)	0,018

Teste qui-quadrado. AVE: acidente vascular encefálico; IC: insuficiência cardíaca; DOAC: Direct-acting oral anticoagulant (anticoagulantes orais de ação direta).

Frenkel et al. analisaram retrospectivamente dados de 388 pacientes com ETE antes da CVE de FA ou com flutter atrial, em uso de DOAC contínuo ou terapia com varfarina por 4 semanas. A prevalência de TrAE foi de 4,4% no grupo DOAC e 2,9% no grupo da varfarina, sem significância estatística.¹⁸ Al Rawahi et al., analisando dados de 401 pacientes submetidos à ablação ou CVE, encontraram TrAE em 11,2% da amostra. Quando separamos os pacientes que usaram apenas DOACs, a presença de trombo nos que usaram dabigatrana, rivaroxabana e apixabana foi de 5%, 4% e 9%, respectivamente.¹⁹ Wu et al., analisando 609 pacientes em uso de DOAC, com tempo médio de anticoagulação de

12 semanas, encontraram 17 pacientes (2,8%) com TrAE e 15 pacientes (2,5%) com contraste espontâneo no ETE, números comparáveis aos nossos achados.²⁰

Apesar das vantagens teóricas do tratamento de pacientes com FA com DOACs em relação à varfarina, no que diz respeito a questões de dosagem e anticoagulação subterapêutica, a prevalência de TrAE não é desprezível, mesmo com o paciente usando DOAC corretamente por pelo menos 3 semanas. Nossas taxas são comparáveis às relatadas anteriormente entre pacientes em uso de terapia anticoagulante com varfarina, que variam amplamente, conforme mencionado anteriormente.

Tabela 3 – Tipo e dosagem de DOAC em pacientes com trombo de átrio esquerdo

Paciente N°	Sexo	Idade	CHA ₂ DS ₂ -VASc	Ritmo no ETE	DOAC
1	Feminino	72	2	Irregular	Rivaroxabana 20mg
2	Feminino	67	3	Irregular	Dabigatrana 150mg
3	Masculino	74	3	Irregular	Rivaroxabana 20mg
4	Masculino	66	1	Irregular	Apixabana 2,5mg
5	Masculino	64	1	Irregular	Apixabana 5mg
6	Masculino	67	5	Irregular	Rivaroxabana 20mg
7	Feminino	83	4	Irregular	Dabigatrana 110mg
8	Masculino	58	3	Irregular	Apixabana 5mg
9	Feminino	78	6	Irregular	Dabigatrana 110mg
10	Feminino	75	3	Irregular	Rivaroxabana 20mg
11	Masculino	56	2	Irregular	Apixabana 5mg

ETE: ecocardiograma transesofágico;

Tabela 4 – Análise dos fatores de risco em relação à presença de trombo e contraste espontâneo

	Trombo			Contraste espontâneo			Trombo e contraste		
	Sim	Não	P	Sim	Não	P	Sim	Não	P
Sexo masculino (%)	6 (2,1)	282 (97,9)	0,19	18 (6,3)	270 (93,8)	0,22	24 (8,3)	264 (91,7)	0,13
Idade (DP)	69,1 (8,2)	59,6 (11,4)	0,007	61,7 (7,2)	59,7 (11,7)	0,19	63,5 (8,1)	59,5 (11,7)	0,036
IC (%)	2 (4,2)	46 (95,8)	0,52	6 (12,5)	42 (87,5)	0,14	8 (16,7)	40 (83,3)	0,09
AVE (%)	3 (11,1)	24 (88,9)	0,006	6 (22,2)	21 (77,8)	0,002	9 (33,3)	18 (66,7)	<0,001
Hipertensão (%)	8 (3,7)	206 (96,3)	0,20	17 (7,9)	197 (92,1)	0,57	25 (11,7)	189 (88,3)	0,16
Diabetes (%)	1 (1,6)	60 (90,4)	0,56	7 (11,5)	54 (88,5)	0,17	8 (13,1)	53 (86,9)	0,34
Vasculopatia (%)	1 (3,8)	25 (96,2)	0,72	0 (0)	26 (100)	0,14	1 (3,8)	25 (96,2)	0,29
Dose duas vezes ao dia (%)	7 (3,9)	171 (96,1)	0,20	15 (8,4)	163 (91,6)	0,42	22 (12,4)	156 (87,6)	0,12
AE (DP)	43,6 (4,4)	43,3 (6,2)	0,86	47,8 (5,6)	43,0 (6,1)	<0,001	46,6 (5,6)	43,0 (6,1)	<0,001
FEVE (DP)	59,8 (10,0)	59,6 (8,5)	0,94	56,5 (9,0)	59,9 (8,4)	0,038	57,2 (9,3)	59,9 (8,4)	0,06
CHA ₂ DS ₂ -VASc (DP)	3,0 (1,5)	1,64 (1,3)	0,001	2,1 (1,4)	1,6 (1,4)	0,06	2,4 (1,5)	1,6 (1,3)	0,001

Teste qui-quadrado. AE: átrio esquerdo; AVE: acidente vascular encefálico; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IC: insuficiência cardíaca

Tabela 5 – Análise multivariada dos fatores de risco

	OR	(95% IC)		p
		Inferior	Superior	
Sexo masculino	0,61	0,27	1,36	0,23
IC	2,90	1,15	7,31	0,024
Hipertensão	1,43	0,67	3,07	0,36
Idade (anos)	1,04	1,00	1,08	0,045
AVE	4,80	1,84	12,51	0,001
Dose (2x)	1,72	0,83	3,56	0,14
AE (mm)	1,11	1,04	1,17	0,001

Regressão logística múltipla. AVE: acidente vascular encefálico; IC: insuficiência cardíaca; AE: átrio esquerdo; IC: intervalo de confiança.

Atualmente, a indicação de realização de ETE eletivo antes da ablação e/ou cardioversão da FA/flutter atrial ainda é controversa. De acordo com o Consenso HRS/EHRA/ECAS de 2017 sobre ABL de FA, 50% dos membros do grupo de escrita realizaram ETE de rotina, enquanto o grupo restante realizou ETE apenas se os pacientes tivessem fatores de risco significativos para trombo de AE ou não tivessem feito anticoagulação terapêutica por pelo menos quatro semanas. No entanto, é geralmente aceito que a presença de um trombo detectado por ETE é uma contraindicação para cardioversão ou ABL de FA.

Existem várias razões potenciais para a presença desses achados, apesar da anticoagulação eficaz com DOAC, que inclui fatores subjacentes do paciente, incluindo: miopatia atrial grave, que torna o trombo refratário; má adesão; dosagem inadequada devido a flutuações na depuração da droga (por exemplo, alterações na função renal) e níveis séricos inadequados da droga devido ao modo incorreto de administração (por exemplo, não tomar rivaroxabana com alimentos, levando a biodisponibilidade reduzida). É importante notar que não houve diferença entre os pacientes de acordo com o regime de dosagem do DOAC. Um outro fator que pode influenciar são as interações medicamentosas, no entanto, no nosso trabalho, não houve relato do uso concomitante de drogas com elevada interação já descritas pela literatura como, por exemplo, rifampicina, antirretrovirais e/ou antifúngicos, dentre outras.

Nosso estudo sugere que a triagem com ETE deve ser realizada em pacientes com altos escores CHA2DS2-VASc, AVC isquêmico prévio e dimensão do AE maior que 45 mm, apesar da terapia ininterrupta com DOAC, uma hipótese que deve ser testada em futuros ensaios clínicos randomizados.

Limitações

Nosso estudo tem várias limitações. Primeiro, este é um estudo observacional transversal. Embora pacientes com história documentada de perda de doses de DOAC nas 3 semanas anteriores à ETE em nosso estudo tenham sido excluídos, não foi possível garantir a adesão total em todos os indivíduos. Além disso, não verificamos sistematicamente se os pacientes estavam tomando DOAC corretamente (por exemplo, administração de rivaroxabana com as refeições). No entanto, nosso desenho de estudo reflete a prática do mundo real. Outra limitação refere-se ao fato de não ter sido possível descartar se parte desses

pacientes já apresentava trombos no AE antes, que não foram dissolvidos no momento da ETE durante a cardioversão eletiva e/ou ABL, uma vez que não foram submetidos a ETE antes da primeira prescrição do DOAC. Por fim, dada a ausência de pacientes em uso de edoxabana em nossa instituição, não é possível extrapolar essas observações para esse medicamento.

Conclusão

A incidência de trombo atrial esquerdo e contraste espontâneo em pacientes em uso de DOAC no contexto de CVE e/ou ablação de FA, embora pequena, não é desprezível. Pacientes com escore CHA2DS2-VASc mais alto (especialmente os mais velhos) e com diâmetro do AE maior estão mais expostos a esses achados ecocardiográficos.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Análise e interpretação dos dados: Marques T, Darrieux F, Gouvêa F, Garambone L, Lima APL, Lage JGB, Sacilotto L, Coimbra AL, Pinheiro M, Olivetti N, Lara S, Hardy C, Athayde G, Hachul D, Pisani C, Wu TC, Scanavacca M; Obtenção de dados: Marques T, Darrieux F, Gouvêa F, Garambone L, Lima APL, Lage JGB; Análise estatística: Marques T; Redação do manuscrito: Marques T, Darrieux F, Gouvêa F, Garambone L, Lima APL, Lage JGB, Hachul D, Scanavacca M; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Marques T, Darrieux F, Sacilotto L, Coimbra AL, Pinheiro M, Olivetti N, Lara S, Hardy C, Athayde G, Pisani C, Wu TC, Scanavacca M.

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. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(21):e1-76. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.022.
2. Stellbrink C, Nixdorff U, Hofmann T, Lehman W, Daniel WG, Hanrath P, Geller C, et al. Safety and Efficacy of Enoxaparin Compared with Unfractionated Heparin and Oral Anticoagulants for Prevention of Thromboembolic Complications in Cardioversion of Nonvalvular Atrial Fibrillation: The Anticoagulation in Cardioversion using Enoxaparin (ACE) Trial. *Circulation*. 2004;109(8):997-1003. doi: 10.1161/01.CIR.0000120509.64740.DC.
3. Klein AL, Grimm RA, Murray RD, Apperson-Hansen C, Asinger RW, Black IW, et al. Use of Transesophageal Echocardiography to Guide Cardioversion in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2001;344(19):1411-20. doi: 10.1056/NEJM200105103441901.
4. Scherr D, Dalal D, Chilukuri K, Dong J, Spragg D, Henrikson CA, et al. Incidence and Predictors of Left Atrial Thrombus Prior to Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20(4):379-84. doi: 10.1111/j.1540-8167.2008.01336.x.
5. McCready JW, Nunn L, Lambiase PD, Ahsan SY, Segal OR, Rowland E, et al. Incidence of Left Atrial Thrombus Prior to Atrial Fibrillation Ablation: Is Pre-Procedural Transesophageal Echocardiography Mandatory? *Europace*. 2010;12(7):927-32. doi: 10.1093/europace/euq074.
6. Puwanant S, Varr BC, Shrestha K, Hussain SK, Tang WH, Gabriel RS, et al. Role of the CHADS2 Score in the Evaluation of Thromboembolic Risk in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Transesophageal Echocardiography Before Pulmonary Vein Isolation. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(22):2032-9. doi: 10.1016/j.jacc.2009.07.037.
7. Nishikii-Tachibana M, Murakoshi N, Seo Y, Xu D, Yamamoto M, Ishizu T, et al. Prevalence and Clinical Determinants of Left Atrial Appendage Thrombus in Patients with Atrial Fibrillation Before Pulmonary Vein Isolation. *Am J Cardiol*. 2015;116(9):1368-73. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.07.055.
8. Schmidt H, von der Recke G, Illien S, Lewalter T, Schimpf R, Wolpert C, et al. Prevalence of Left Atrial Chamber and Appendage Thrombi in Patients with Atrial Flutter and its Clinical Significance. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(3):778-84. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01463-2.
9. Wallace TW, Atwater BD, Daubert JP, Voora D, Crowley AL, Bahnson TD, et al. Prevalence and Clinical Characteristics Associated with Left Atrial Appendage Thrombus in Fully Anticoagulated Patients Undergoing Catheter-Directed Atrial Fibrillation Ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21(8):849-52. doi: 10.1111/j.1540-8167.2010.01729.x.
10. Zhan Y, Joza J, Al Rawahi M, Barbosa RS, Samuel M, Bernier M, et al. Assessment and Management of the Left Atrial Appendage Thrombus in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Can J Cardiol*. 2018 Mar;34(3):252-261. doi: 10.1016/j.cjca.2017.12.008. Epub 2017 Dec 15. PMID: 29395705.
11. Zoppo F, Brandolino G, Berton A, Frigato N, Michieletto M, Zanocco A, et al. Predictors of left atrium appendage clot detection despite on-target warfarin prevention for atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2012;35:151-8. doi: 10.1007/s10840-012-9707-0.
12. Alqarawi W, Birnie DH, Spence S, Ramirez D, Redpath CJ, Lemery R, et al. Prevalence of left atrial appendage thrombus detected by transesophageal echocardiography before catheter ablation of atrial fibrillation in patients anticoagulated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Europace* 2019;21:48-53. doi: 10.1093/europace/euy129.
13. Fukuda S, Watanabe H, Shimada K, Aikawa M, Kono Y, Jissho S, et al. Left atrial thrombus and prognosis after anticoagulation therapy in patients with atrial fibrillation. *J Cardiol* 2011;58:266-77. doi: 10.1016/j.jjcc.2011.06.009.
14. Wu X, Wang C, Zhang C, Zhang Y, Ding F, Yan J. Computed tomography for detecting left atrial thrombus: a meta-analysis. *Arch Med Sci* 2012;8:943-51. doi: 10.5114/aoms.2012.32400.
15. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, Yang S, Chernik M, Aikens TH, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation* 2011;123:131-6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.977546.
16. Flaker G, Lopes RD, Al-Khatib SM, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Tinga B, et al. Efficacy and safety of apixaban in patients after cardioversion for atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1082-7. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.062.
17. Piccini JP, Stevens SR, Lokhnygina Y, Patel MR, Halperin JL, Singer DE, et al. Outcomes after cardioversion and atrial fibrillation ablation in patients treated with rivaroxaban and warfarin in the ROCKET AF trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1998-2006. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.025.
18. Frenkel D, D'Amato SA, Al-Kazaz M, Markowitz SM, Liu CF, Thomas G, et al. Prevalence of left atrial thrombus detection by transesophageal echocardiography: a comparison of continuous non-vitamin k antagonist oral anticoagulant versus warfarin therapy in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol* 2016;2:295-303. doi: 10.1016/j.jacep.2016.01.004.
19. Al Rawahi M, Samuel M, Galatas C, Joza J, Lima PY, Barbosa R, et al. Incidence and Predictors of Intracardiac Thrombus on Pre-electrophysiological Procedure Transesophageal Echocardiography. *CJC Open*. 2019;1(5):231-237. doi:10.1016/j.cjco.2019.06.004.
20. Wu M, Gabriels J, Khan M, Shaban N, D'Amato SA, Liu CF, et al. Left atrial thrombus and dense spontaneous echocardiographic contrast in patients on continuous direct oral anticoagulant therapy undergoing catheter ablation of atrial fibrillation: Comparison of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. *Heart Rhythm*. 2018;15(4):496-502. doi:10.1016/j.hrthm.2017.12.005.



Intervenções para o Controle do Ritmo em Pacientes com Fibrilação Atrial – Anticoagulação Pré-Procedimento e Utilidade da Avaliação por Imagem do Átrio Esquerdo

Rhythm Control Interventions in Patients with Atrial Fibrillation – Insights on Preprocedural Anticoagulation and Utility of Left Atrial Imaging

Mirella Facin¹ e Nelson Samesima¹

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: Trombo Atrial Esquerdo e Contraste Espontâneo Denso no Uso de Anticoagulante Oral de Ação Direta em Fibrilação Atrial: Visão de Centro Referenciado

A fibrilação atrial (FA) é arritmia sustentada mais comum na prática clínica, afetando 2-4% de todos os adultos no mundo.^{1,2} Sua prevalência é ainda maior nos idosos e chega a quase 10% naqueles com mais de 80 anos.¹ De acordo com as estimativas atuais, um em cada três adultos com 55 anos desenvolverá FA durante a sua existência, com impacto substancial nas políticas de saúde e economia.² As principais complicações da doença relacionam-se a eventos tromboembólicos (ET) e sintomas arritmicos, ambos considerados alvos centrais no manejo de pacientes com FA.^{1,2}

A fibrilação atrial confere um risco 2-5 vezes maior de ET, que varia entre os pacientes acometidos de acordo com modificadores individuais.² Fatores de risco importantes resumidos no escore CHA₂DS₂-VASc – Insuficiência cardíaca congestiva, Hipertensão, Idade $\geq$ 75 anos, Diabetes, AVC/AIT, Doença vascular, Idade 65-74 anos, Sexo (feminino) – podem prever o risco de AVC, mitigado em quase 70% pela anticoagulação adequada. Os antagonistas da vitamina K (AVKs) foram os únicos anticoagulantes orais (ACOs) disponíveis por mais de meio século. De 2009 a 2013, os novos anticoagulantes orais ou anticoagulantes orais diretos (ACODs) foram apresentados à comunidade científica por quatro estudos randomizados controlados.³⁻⁶ Esses medicamentos apresentaram eficácia semelhante aos AVKs na prevenção de eventos tromboembólicos, com melhor perfil de segurança contra sangramentos maiores – principalmente hemorragia intracraniana – e perfil farmacocinético e farmacodinâmico mais previsível, descartando a necessidade de monitoramento laboratorial de rotina.⁷ No entanto, a aplicabilidade dos novos anticoagulantes orais em contextos diferentes daqueles testados, como na prevenção de AVC durante intervenções para controle do ritmo, foi tema de debate por alguns anos. A estratégia de controle do ritmo engloba tratamentos com o intuito de

restaurar e manter o ritmo sinusal em pacientes com FA, tais como cardioversão, antiarrítmicos e ablação por cateter.² Essa abordagem é formalmente indicada para reduzir sintomas e melhorar a qualidade de vida após falha ou intolerância às drogas antiarrítmicas classe I ou III.² Atualmente, porém, há uma tendência à indicação precoce de procedimentos de controle do ritmo, na tentativa de evitar o remodelamento atrial e adiar a progressão da FA.^{1,2} Entretanto, a cardioversão e a ablação por cateter podem precipitar eventos tromboembólicos em pacientes com FA, por deslocamento de trombos pré-existentes ou formação de novos trombos por diferentes mecanismos como o atordoamento atrial e a aderência à superfície trombogênica do equipamento de ablação ou ao endotélio fragilizado após a aplicação da radiofrequência.^{2,8} Logo, a presença de trombos cardíacos contraindica os procedimentos de cardioversão e a ablação.⁹ Na FA com duração superior a 48 horas, o risco tromboembólico periprocedimento pode chegar a 5-7% sem a profilaxia adequada.^{8,10}

A maioria dos tromboembolos relacionados à FA origina-se do apêndice atrial esquerdo.^{8,10} No entanto, a prevalência de trombos no átrio esquerdo (AE) varia significativamente na literatura, de 0,6% a 27%, a depender das características da população e do tratamento utilizado.^{8,10} O uso de AVKs, com tempo adequado na faixa terapêutica (INR 2,0-3,0) por pelo menos três semanas antes da restauração do ritmo sinusal, diminui consideravelmente as taxas de acidente vascular cerebral e tromboembolismo.² Sub-análises dos ensaios clínicos randomizados RE-LY, ROCKET-AF e ARISTOTLE demonstraram que os ACODs também foram bem-sucedidos nesse cenário.^{2,7} As diretrizes atuais, portanto, recomendam anticoagulação oral terapêutica com AVKs/ACODs por $\geq$ 3 semanas antes de qualquer tentativa de controle do ritmo.^{1,2,11-13} Se isso for inviável, por razões práticas ou de urgência, a avaliação do AE em busca de trombos através do ecocardiograma transesofágico (ETE) pode ser realizada.^{2,13} Porém, o período de anticoagulação pré-procedimento sugerido nas diretrizes foi estabelecido de maneira arbitrária conforme o tempo presumido necessário para endotelização ou resolução de trombo de FA pré-existente.² Ademais, tais recomendações se basearam em estudos que examinaram complicações tromboembólicas periprocedimento. Dados sobre a prevalência de trombo atrial esquerdo em indivíduos que receberam anticoagulação de acordo com as diretrizes são escassos.⁹ A maioria dos trabalhos observacionais com dados do mundo real possui claras limitações, como a falta de comparação simultânea entre os

Palavras-chave

Fibrilação Atrial; Cardioversão Elétrica; Ecocardiografia Transesofágica; Ecocardiografia Tridimensional; Trombose.

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@gmail.com, mirellafacin@incor.usp.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220663>

diferentes anticoagulantes orais e posologias e a inobservância de fatores de confusão, como período de uso de ACO e tempo na faixa terapêutica antes do ETE.

O trabalho de Marques et al.,¹⁴ na edição atual da ABC Cardiol, trouxe informações relevantes nesse campo. Os autores investigaram a presença de trombo atrial esquerdo e contraste denso espontâneo (CDE) em uma coorte retrospectiva unicêntrica que incluiu 354 pacientes submetidos a ETE antes da cardioversão por corrente contínua ou ablação por cateter de FA. Todos os pacientes receberam ≥ 3 semanas de ACOs (Dabigatran 99, Rivaroxabana 222 e Apixabana 79). Nessa coorte, trombos no AE estavam presentes em 2,8% e contraste denso espontâneo em 7,3% dos pacientes.¹⁴ Ambas as alterações ocorreram com maior frequência em indivíduos com idade mais avançada e escores CHA₂DS₂-VASc mais altos, e naqueles com átrio esquerdo aumentado e função ventricular esquerda reduzida.¹⁴ Não houve diferença estatisticamente

significante na taxa de trombos no AE e CDE entre os três anticoagulantes orais diretos testados.¹⁴ Esses dados alinham-se com os achados de uma metanálise recente que incluiu 14.653 indivíduos e encontrou uma taxa não desprezível de 3% de trombo atrial esquerdo em pacientes anticoagulados com FA ou flutter atrial, com maior prevalência nos portadores de fibrilação atrial não-paroxística e escore CHA₂DS₂-VASc ≥ 3 , independentemente do ACO utilizado.^{9,14}

Em essência, a anticoagulação oral contínua produz baixas taxas de AVC periprocedimento, que são semelhantes em todos os ACOs disponíveis.² No entanto, ao encontro do conhecimento já existente, Marques et al. demonstraram que, apesar da anticoagulação adequada, alguns pacientes podem apresentar trombo atrial esquerdo ou CDE,¹⁴ fato que sugere a necessidade do uso mais criterioso do ETE, embasado no risco individual, com o objetivo de melhorar a segurança das intervenções de controle do ritmo em pacientes com FA.

Referências

- Magalhães LP, Figueiredo MJO, Cintra FD, Saad EB, Kuniyoshi RR, Menezes Lorga Filho A, et al. Executive Summary of the II Brazilian Guidelines for Atrial Fibrillation. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107(6):501-8. doi: 10.5935/abc.20160190.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
- Camm AJ. The RE-LY study: Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy: dabigatran vs. warfarin. *Eur Heart J.* 2009;30(21):2554-5. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp384
- Investigators RAS. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J.* 2010;159(3):340-7.e1. DOI: 10.1016/j.ahj.2009.11.025
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-92. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369(22):203-14. doi: 10.1056/NEJMoa1310907.
- Coppola G, Manno G, Mignano A, Luparelli M, Zarcione A, Novo G, et al. Management of Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Cardioversion. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(10):660. doi: 10.3390/medicina55100660.
- Zhan Y, Joza J, Al Rawahi M, Barbosa RS, Samuel M, Bernier M, et al. Assessment and Management of the Left Atrial Appendage Thrombus in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Can J Cardiol.* 2018;34(3):252-61. doi: 10.1016/j.cjca.2017.12.008.
- Lurie A, Wang J, Hinnegan KJ, McIntyre WF, Belley-Côté EP, Amit G, et al. Prevalence of Left Atrial Thrombus in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(23):2875-86. doi: 10.1016/j.jacc.2021.04.036.
- Kawabata M, Goya M, Sasaki T, Maeda S, Shirai Y, Nishimura T, et al. Left Atrial Appendage Thrombi Formation in Japanese Non-Valvular Atrial Fibrillation Patients During Anticoagulation Therapy - Warfarin vs. Direct Oral Anticoagulants. *Circ J.* 2017;81(5):645-51. DOI: 10.1253/circj.CJ-16-1089
- Andrade JG, Verma A, Mitchell LB, Parkash R, Leblanc K, Atzema C, et al. 2018 Focused Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. *Can J Cardiol.* 2018;34(11):1371-92. doi: 10.1016/j.cjca.2018.08.026.
- Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim YH, Saad EB, Aguinaga L, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Executive summary. *J Arrhythm.* 2017;33(5):369-409. doi: 10.1016/j.joa.2017.08.001
- January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation.* 2019;140(2):e125-e51. doi: 10.1161/CIR.0000000000000665
- Marques T, Darrieux F, Gouvea F, Carambone L, Lindoso AP, Lage J, et al. Trombo atrial esquerdo e contraste espontâneo denso no uso de anticoagulante oral de ação direta em fibrilação atrial. *Arq Bras Cardiol.* 2022; ahead print PP-00.



Dependência de Pacing a Longo-Prazo e Preditores de Implante de Pacemaker após Implante Percutâneo de Prótese Valvular Aórtica – 1 Ano de Seguimento

Long-Term Ventricular Pacing Dependency and Pacemaker Implantation Predictors after Transcatheter Aortic Valve Replacement – A 1-Year Follow-Up

Ricardo Alves Pinto,¹ Tânia Proença,¹ Miguel Martins Carvalho,¹ Gonçalo Pestana,¹ Ana Lebreiro,¹ Luis Adão,¹ Filipe Macedo^{1,2}

Departamento de Cardiologia, Centro Hospitalar Universitário de São João, E.P.E.,¹ Porto – Portugal
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto,² Porto – Portugal

Resumo

Fundamento: Os distúrbios de condução (DC) são a complicação mais frequente após a substituição da válvula aórtica transcater (TAVR) e ainda não há consenso sobre seu tratamento.

Objetivo: Avaliar novos DC e implante de marca-passo definitivo (MPD) após a TAVR e avaliar a porcentagem de estimulação ventricular (EV) até 1 ano de acompanhamento.

Métodos: Pacientes submetidos a TAVR de outubro de 2014 a novembro de 2019 foram cadastrados; pacientes com MPD anterior foram excluídos. Dados clínicos, do procedimento, do ECG e do MPD foram coletados até 1 ano após o implante. O nível de significância adotado para a análise estatística foi 0,05%.

Resultados: Um total de 340 indivíduos foram submetidos a TAVR. O DC mais comum foi bloqueio de ramo esquerdo novo (BRE; 32,2%), sendo que 56% destes foram resolvidos após 6 meses. O bloqueio do ramo direito (BRD) foi o maior fator de risco para bloqueio atrioventricular avançado (BAV) [RC=8,46; p<0,001] e implante de MPD [RC=5,18; p<0,001], seguido de BAV de baixo grau prévio [RC=2,25; p=0,016 para implante de MPD]. Em relação às características do procedimento, válvulas de gerações mais recentes e procedimentos de válvula-em-válvula foram associados a menos DC. No total, 18,5% dos pacientes tiveram MPD implantado após a TAVR. Na primeira avaliação do MPD, pacientes com BAV avançado tinham uma porcentagem mediana de EV de 80%, e, após um ano, de 83%. Em relação aos pacientes com BRE e BAV de baixo grau, a EV mediana foi mais baixa (6% na primeira avaliação, p=0,036; 2% após um ano, p = 0,065).

Conclusão: O BRE foi o DC mais frequente após a TAVR, com mais da metade dos casos se resolvendo nos primeiros 6 meses. O BRD foi o principal fator de risco para BAV avançado e implante de MPD. O BAV avançado foi associado a uma porcentagem mais alta de EV no acompanhamento de 1 ano.

Palavras-chave: Estenose Aórtica; Bloqueio Atrioventricular; Substituição Valva Aórtica Transcater; Implante Marcapasso; Implante Prótese Valvar Aórtica; Distúrbios de Condução Cardíaca.

Abstract

Background: Conduction disturbances (CD) are the most frequent complication after transcatheter aortic valve replacement (TAVR), and there continues to be a lack of consensus on their management.

Objective: To assess new CD and permanent pacemaker (PPM) implantation after TAVR and to evaluate the ventricular pacing percentage (VP) up to 1 year of follow-up.

Methods: Patients who underwent TAVR from October 2014 to November 2019 were enrolled; patients with previous PPM were excluded. Clinical, procedure, ECG, and PPM data were collected up to 1 year after implantation. The significance level adopted in the statistical analysis was 0.05.

Results: A total of 340 patients underwent TAVR. The most frequent CD was the new left bundle branch block (LBBB; 32.2%), which 56% resolved after 6 months. Right bundle branch block (RBBB) was the biggest risk factor for advanced atrioventricular block (AVB) [OR=8.46; p<0.001] and PPM implantation [OR=5.18, p<0.001], followed by previous low-grade AVB [OR=2.25; p=0.016 for

Correspondência: Ricardo Alves Pinto •

Departamento de Cardiologia, Centro Hospitalar Universitário de São João, E.P.E. – Alameda Prof. Hernâni Monteiro, 4200-319 Porto, Portugal
E-mail: ricardojrapinto@gmail.com

Artigo recebido em 19/07/2021, revisado em 02/01/2022, aceito em 09/03/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210613>

PPM implantation]. Regarding procedure characteristics, newer generation valves and valve-in-valve procedures were associated with fewer CDs. Overall, 18.5% of patients had a PPM implanted post-TAVR. At first PPM evaluation, patients with advanced AVB had a median percentage of VP of 80% and 83% at one year. Regarding patients with LBBB plus low-grade AVB, median VP was lower (6% at first assessment, $p=0.036$; 2% at one year, $p=0.065$).

Conclusion: LBBB was the most frequent CD after TAVR, with more than half being resolved in the first six months. RBBB was the major risk factor for advanced AVB and PPM implantation. Advanced AVB was associated with a higher percentage of VP at 1 year of follow-up.

Keywords: Aortic Valve Stenosis; Atrioventricular Block; Transcatheter Aortic Valve Replacement; Pacemaker, Artificial; Heart Valve Prosthesis Implantation; Cardiac Conduction System Disease.

Full texts in English - <https://abccardiol.org/en/>

Introdução

A substituição da válvula aórtica transcatheter (TAVR) é um procedimento bem estabelecido para o tratamento de pacientes com estenose aórtica grave sintomática com risco cirúrgico aumentado ou proibitivo. O aumento da experiência levou ao crescimento da consideração da TAVR como uma opção para as pessoas com risco mais baixo.¹⁻³ A adoção generalizada da TAVR foi seguida de uma redução na maioria das complicações periprocedurais, exceto pelos novos distúrbios de condução e consequente necessidade de implante de MPD.^{1,4,5} Novos BRE, com uma incidência de cerca de 25% (4 a 65%), são os distúrbios de ritmo mais frequentemente documentados após a TAVR e provavelmente os mais desafiadores.¹ Embora seja frequentemente autolimitado, uma porcentagem significativa desses pacientes desenvolve BAV avançado ou bloqueio cardíaco total, as complicações de condução pós-TAVR mais graves.^{1,2,4,6,7}

Ainda há questões importantes sobre o tratamento dos distúrbios de condução após a TAVR, levando a abordagens diferentes entre os vários centros. Geralmente, os pacientes permanecem monitorados como telemetria e eletrocardiogramas (ECG) diários após o procedimento, às vezes com marca-passo reserva temporário, aumentando o período de internação e os custos do procedimento.^{4,7,8} Há dados limitados sobre os fatores de risco para o desenvolvimento de BAV avançado e a necessidade de se manter um marca-passo temporário, o que também se traduz na variação dos índices de implante de MPD pós-TAVR.^{1,7}

O objetivo do presente estudo foi descrever novos distúrbios de condução e implante de MPD em pacientes submetidos a TAVR com uma prótese valvar balão-expansível ou autoexpansível. Também foi avaliada a porcentagem de EV em pacientes que foram submetidos a implante de MPD em até um ano de acompanhamento.

Métodos

População do estudo

O presente estudo incluiu uma amostra de pacientes consecutivos submetidos a TAVR no Centro Hospitalar Universitário de São João, E.P.E., um centro terciário no Porto, Portugal, de outubro de 2014 a novembro de 2019 ($n = 371$). Pacientes que tinham MPD antes do implante da válvula foram excluídos ($n = 31$). Os demais 340

pacientes foram analisados retrospectivamente. Dados clínicos, eletrocardiográficos, ecocardiográficos e do procedimento foram coletados na apresentação e até 1 ano após o implante, incluindo a interrogação sistemática de MPD implantados. Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética institucional.

Definições, dados e coleta de ECG

Os desfechos clínicos e a definição de distúrbios de condução estavam de acordo com o Consenso do Valve Academic Research Consortium (Consórcio de pesquisa acadêmica valvar) (VARC)-2 e o consenso do JACC Scientific Expert Panel (Painel científico de especialistas do JACC), respectivamente.^{1,9} Os ECG foram obtidos sistematicamente na linha de base (geralmente no dia anterior à TAVR), imediatamente após o implante da válvula (na admissão na unidade de tratamento cardiológico) e pelo menos uma vez ao dia até a alta hospitalar. Todos os pacientes tiveram monitoramento eletrocardiográfico durante a internação hospitalar. A maioria dos ECG em nossa instituição foram registrados eletronicamente e foram avaliados e analisados por cardiologistas. Os dados clínicos, ecocardiográficos e do procedimento foram obtidos de registros digitais. O BAV de baixo grau foi definido como BAV Mobitz I de 1º ou 2º graus. O BAV avançado foi definido como BAV Mobitz II de 2º grau ou de 3º grau.

Procedimento

Pacientes submetidos a TAVR com válvulas autoexpansíveis (Medtronic CoreValve, Medtronic CoreValve Evolut R, Medtronic CoreValve Evolut Pro, Boston Scientific Acurate Neo, Abbott Portico e Boston Scientific LOTUS) e balão-expansíveis (Edwards SAPIEN 3) foram incluídos. Todos os pacientes tiveram um cateter de estimulação transvenoso temporário colocado no ventrículo direito. Dependendo do novo surgimento de distúrbios de condução ou risco de distúrbio de ritmo pré-procedimento, e de acordo com o consenso do JACC Scientific Expert Panel,¹ o marca-passo temporário foi retirado imediatamente no laboratório de cateterização ou posteriormente durante a internação hospitalar (geralmente 24 – 48h). Para fins deste estudo, a análise de válvulas de nova geração incluiu procedimentos com as válvulas SAPIEN 3, CoreValve Evolut Pro e Acurate Neo, enquanto as demais foram classificadas como válvulas de geração anterior.

Indicação de marca-passo definitivo e acompanhamento

Os MPD foram implantados de acordo com as diretrizes ACC/AHA/HRS de 2018 para bradicardia e retardo de condução cardíaca e de acordo com o JACC Scientific Expert Panel.^{1,10} Todos os dispositivos foram analisados no 1º e no 7º dia após o implante. A condução intrínseca de VA foi sistematicamente questionada e foram aplicados algoritmos para minimizar a EV (modo de estimulação ventricular gerenciada ou modo de estimulação AAI com reserva de VVI na maioria dos pacientes). Para fins deste estudo, a primeira avaliação do MPD foi definida como primeira avaliação do dispositivo após a alta (tempo mediano 3 meses após o implante, FIQ 3 - 4 meses) e a avaliação de um ano foi definida como a segunda avaliação ambulatorial do dispositivo (tempo mediano de 12 meses após o implante, FIQ 10 - 12 meses). Como alguns pacientes foram acompanhados em outras instituições médicas, os dados do acompanhamento do MPD não estavam disponíveis para 30% e 43% dos pacientes para a primeira avaliação do MPD e para a avaliação de um ano, respectivamente.

Análise estatística

Os dados foram expressos como mediana (faixa interquartil [FIQ]) para variáveis contínuas e porcentagens para variáveis categóricas. O teste de Kolmogorov-Smirnov de uma amostra foi realizado para avaliar a distribuição normal. Variáveis categóricas foram comparadas pelo teste Qui-quadrado, e razões de chance (RC) são apresentadas quando se considera relevante. As variáveis contínuas foram comparadas usando-se o teste U de Mann-Whitney. Diferenças com um p valor = <0,05 foram consideradas

estatisticamente significativas. A análise estatística foi realizada no IBM SPSS Statistics versão 25.

Resultados

População do estudo

Um total de 340 pacientes submetidos a TAVR entre outubro de 2014 e novembro de 2019 foram incluídos nesta amostra, após a exclusão de 31 pacientes com MPD prévio.

As características de linha de base da população do estudo estão resumidas na tabela 1 e na tabela 2. A idade mediana foi de 81 anos (FIQ 76 a 85 anos) e 57% dos pacientes eram mulheres.

Na linha de base, 77% dos pacientes estavam em ritmo sinusal e 23% tinham FA. A maioria dos pacientes que estavam em ritmo sinusal tinha condução atrioventricular (AV) normal. Em relação à condução intraventricular (IV), 60% não tinham distúrbio de condução e o distúrbio mais frequente foi um retardo de condução intraventricular não específico (NICD; tabela 2).

A válvula autoexpansível CoreValve Evolut R foi a usada mais frequentemente (41% dos casos), seguida das válvulas CoreValve Evolut Pro e Acurate Neo (tabela 3). Houve 23 procedimentos válvula-em-válvula, e 90 pacientes foram submetidos a pré-dilatação de válvula balão.

Distúrbios de condução pós-TAVR e preditores nos ECG

Depois da TAVR, 50,9% dos pacientes apresentaram novos distúrbios de condução (tabela 4). Em relação à condução AV, 13,6% dos pacientes desenvolveram BAV

Tabela 1 – Linha de base

N	340
Idade, anos (FIQ)	81 (76 - 81)
Feminino (%)	193 (57)
Hipertensão (%)	294 (87)
Diabetes (%)	127 (37)
Dislipidemia (%)	244 (72)
Doença renal prévia (%)	185 (62)
em diálise (%)	10 (3)
Fibrilação atrial (%)	78 (23)
Função do VE preservada (%)	244 (73)
Válvula bicúspide (%)	8 (3)
Área da válvula aórtica (FIQ)	0,7 cm ² (0,6 - 0,9)
Gradiente de pressão transvalvar (FIQ)	46 mmHg (39,5 - 59)
Fração de ejeção VE (FIQ)	60 % (44 - 65)
Regurgitação aórtica grave (%)	15 (6)

A tabela 1 apresenta as características de linha de base da população do estudo. Os valores foram apresentados como mediana (FIQ) ou número de casos (%). FIQ: faixa interquartil; anos - idade; VE: ventrículo esquerdo.

Tabela 2 – Características de ritmo pré-TAVR

Ritmo	
Ritmo sinusal	262 (77)
Fibrilação atrial	78 (23)
Condução AV	
Condução AV normal	207 (79)
BAV de 1º grau	53 (20)
BAV Mobitz I de 2º grau	2 (1)
Condução IV	
BRE	31 (9)
BRD	25 (7)
Bloqueio fascicular anterior esquerdo	24 (7)
Bloqueio bifascicular	23 (7)
Retardo de condução intraventricular não específico	33 (10)

A tabela 2 resume o ritmo cardíaco, a condução atrioventricular (AV) e a condução intraventricular (IV) da população do estudo antes da TAVR. A condução AV foi considerada apenas no ritmo sinusal. Os valores foram apresentados como número de casos (%). BAV: bloqueio atrioventricular; BRE: bloqueio de ramo esquerdo; BRD: bloqueio de ramo direito.

Tabela 3 – Características do procedimento

Tipo de válvula	
CoreValve Evolut R	140 (41)
CoreValve Evolut Pro	72 (21)
Acurate Neo	44 (13)
SAPIEN 3	33 (10)
Portico	31 (9)
CoreValve	14 (4)
LOTUS	6 (2)
Pré-dilatação de balão	90 (27)
Válvula-em-válvula	23 (7)

A tabela 3 apresenta as características do procedimento da amostra TAVR. Os valores foram apresentados como número de casos (%).

Tabela 4 – Novos distúrbios de condução

N	172 (50,9)
Condução AV	
BAV de 1º grau	42 (12,4)
BAV Mobitz I de 2º grau	4 (1,2)
BAV Mobitz II de 2º grau	2 (0,6)
BAV de 3º grau	40 (11,8)
Condução IV	
Bloqueio fascicular	5 (1,5)
BRE	109 (32,2)
BRD	1 (0,3)
BRA	1 (0,3)
NICD	2 (0,6)

A tabela 4 mostra distúrbios de condução de novo após o implante valvar. Os valores foram apresentados como número de casos (%). AV: atrioventricular; BAV: bloqueio atrioventricular; BRE: bloqueio de ramo esquerdo; BRD: bloqueio de ramo direito; BRA: bloqueio de ramo alternante; NICD: retardo de condução intraventricular não específico.

de baixo grau (Mobitz I de 1º grau ou 2º grau) e 12,4% desenvolveram BAV avançado (Mobitz II de 2º grau ou 3º grau). Em relação à condução IV, o BRE de novo foi o distúrbio mais frequente (32,2%).

A FA prévia não foi associada a implante de MPD ou BAV avançado. O BAV de baixo grau, quando comparado a pacientes com condução AV normal, foi associado a um índice de implante de MPD mais alto (30,4% vs. 16,2%, $p=0,016$), mas não a BAV avançado (Figuras 2 e 3).

Em relação à condução IV, o BRE prévio não aumentou o risco de novo BAV avançado ou implante de MPD. Em contraste, a presença de BRD prévio demonstrou ser um

fator de risco forte para BAV avançado (7,2% vs. 39,6%, $p<0,001$) e implante de MPD (14,0% vs. 45,8%, $p<0,001$). O bloqueio fascicular e o NICD não foram associados a implante de MPD ou BAV avançado.

Três casos de BAV avançado foram revertidos logo após a TAVR (menos de 24h). Na alta hospitalar, 27,5% de BRE de novo foram resolvidos. Após 6 meses de acompanhamento, o índice de recuperação foi mais alto, com 56,1% dos casos revertidos à condução intraventricular normal.

Procedimento TAVR e distúrbios de ritmo

A maior proporção de novos distúrbios de condução foi observada com a válvula LOTUS (80% dos pacientes), seguida de Portico (71%), CoreValve (64%), CoreValve Evolut R (51%), CoreValve Evolut Pro (47%), SAPIEN 3 (42%) e Acurate Neo (39%). A tabela 5 e a figura 1 resumem os principais achados com base nas características dos procedimentos. Houve uma diferença significativa entre as válvulas de geração mais novas e as de geração mais antiga em relação à incidência de novos distúrbios de condução, BAV avançado e implante de MPD.

A pré-dilatação não foi associada ao desenvolvimento de distúrbios de condução ou de diferenças na regressão desses distúrbios no acompanhamento de 6 meses. Ao se comparar válvulas balão-expansíveis e autoexpansíveis, também não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas.

Procedimentos válvula-em-válvula foram associados a menos mudanças na condução, com apenas 17,4% dos pacientes desenvolvendo retardos de condução [RC=0,19 (95% IC 0,06-0,58)] e apenas 8,7% precisando de implante de MPD, apesar de um índice semelhante de distúrbios de condução AV e IV pré-TAVR.

Também foi realizada uma análise adicional incluindo apenas as válvulas de geração mais nova. Nesse grupo, não foram encontradas diferenças em distúrbios de condução novos e BAV avançado, mas uma diferença estatisticamente significativa foi encontrada em relação ao implante de MPD em favor da Acurate Neo ($p=0,032$).

Implante de MPD e acompanhamento

No geral, 18,5% (N = 63) dos pacientes passaram por um implante de MPD após a TAVR, 81% de dispositivos de câmara dupla sem complicações importantes durante a admissão. O principal motivo para implante de marca-passo foi BAV avançado (60,3%), seguido de BRE com BAV de baixo grau (22,2%), BRE isolado (4,8%) e bloqueio de ramo alternante (BRA, 4,8%).

Na primeira avaliação do MPD, pacientes com BAV avançado apresentaram uma porcentagem mediana de EV de 80%, com 44,4% dos pacientes apresentando >90% de EV e 14,8% <1% de EV. Um ano após a TAVR, a porcentagem mediana de EV era de 83%, quase metade dos pacientes (46,2%) com EV >90% e 19,2% com EV abaixo de um por cento.

Em relação aos pacientes com BRE e BAV de baixo grau, a EV mediana na primeira avaliação foi 6% (44,4% tinham <1% de EV) e 11,1% tinham >90% de EV; a avaliação do marca-passo após um ano apresentou uma EV mediana de 2%, com metade dos pacientes apresentando EV abaixo

Tabela 5 – Procedimento TAVR e distúrbios de ritmo

Procedimento	Novos distúrbios de ritmo	p valor	BAV avançado	p valor	Implante de MPD	p valor
Válvulas de geração mais nova vs. anterior		0,023		0,027		0,015
Geração mais nova	43,6%		7,4%		12,8%	
Geração anterior	56,1%		15,2%		23,0%	
Válvulas balão-expansíveis vs. autoexpansíveis		0,323		0,616		0,676
Balão-expansível	42,4%		9,1%		21,2%	
Autoexpansível	51,5%		12,1%		18,2%	
Pré-dilatação		0,320		0,545		0,245
Sem pré-dilatação	52,2%		12,4%		20,0%	
Pré-dilatação	46,1%		10,0%		14,4%	
Válvula-em-válvula		0,001		0,253		0,209
Válvula nativa	53,0%		12,3%		19,2%	
Válvula-em-válvula	17,4%		4,3%		8,7%	
Válvulas de geração mais nova		0,656		0,302		0,032
SAPIEN 3	42,4%		9,1%		21,2%	
CoreValve Evolut Pro	47,2%		9,7%		15,3%	
Acurate Neo	38,6%		2,3%		2,3%	

A tabela 5 resume a associação das características do procedimento com novos distúrbios de ritmo, bloqueio atrioventricular (BAV) avançado e implante de marca-passo definitivo (MPD). Os dados foram apresentados em porcentagem e os p valores significativos, em negrito. Novos distúrbios de ritmo incluíram todos os distúrbios de condução de atrioventricular ou intraventricular de novo surgiram após o implante valvular aórtico percutâneo.

de um por cento. A diferença de EV entre pacientes com BAV avançado e pacientes com BRE e BAV de baixo grau é estatisticamente significativa na primeira avaliação ($p = 0,036$). Depois de um ano após o implante de MPD, pacientes com BRE e BAV de baixo grau tendiam a ter EV ($p = 0,062$) e menos pacientes apresentaram EV $>40\%$ (33,3% vs. 73,1%, $p = 0,065$).

Em pacientes com BRE isolado ou BRA, a EV mediana foi de 9% e 13% na primeira avaliação, e 20% e 15% após um ano, respectivamente.

Os gráficos de floresta nas figuras 2 e 3 resumem as principais características com o novo surgimento de BAV avançado e implante de MPD nesta amostra.

Discussão

Distúrbios de condução após TAVR continuam a ser um desafio e deve-se fazer um esforço para reconhecer os pacientes que estão em risco de defeitos de condução de alto grau e implante de MPD.

Neste estudo, entre 340 pacientes sem MPD prévio, metade apresentou novos distúrbios de condução após a TAVR, e 18,5% dos pacientes tiveram implante de MPD. De acordo com a literatura, o BRE de novo foi o distúrbio de condução mais frequente observado após o procedimento,¹ ocorrendo em um terço dos pacientes.

Vários estudos identificaram distúrbios de condução pré-existent (especificamente, bloqueio de AV de primeiro grau, BRD, BRE e bloqueio fascicular) como fatores de risco para implante de MPD após a TAVR.^{1,2,5,11,12} O papel do bloqueio de AV de primeiro grau como um fator de risco para distúrbios de condução é controverso em estudos recentes.^{1,5,11-13} Nesta amostra, encontrou-se uma relação significativa entre BAV de baixo grau prévio e implante de MPD (RC de 2,25), mas não com BAV avançado. Isso provavelmente pode ser explicado pelo fato de que um dos principais motivos para implante de MPD em nosso centro foi o BAV de baixo grau e BRE (22,2% dos implantes de MPD).

O BRD foi o único distúrbio no ECG pré-TAVR que foi associado a um aumento significativo no risco de BAV avançado e de implante de MPD, com um risco aproximadamente oito vezes maior de BAV avançado e cinco vezes maior de implante de MPD. Isso está de acordo com vários outros relatos que identificam o BRD como o fator de risco mais importante para BAV avançado/bloqueio cardíaco total e a necessidade de MPD após a TAVR.^{1,7,12-14} Na verdade, Watanabe et al. demonstraram que pacientes com BRD pré-existente, sem MPD, tinham um risco mais alto de morte cardíaca após a alta, levantando-se a hipótese de que isso poderia se dever ao desenvolvimento de BAV de alto grau.¹⁵

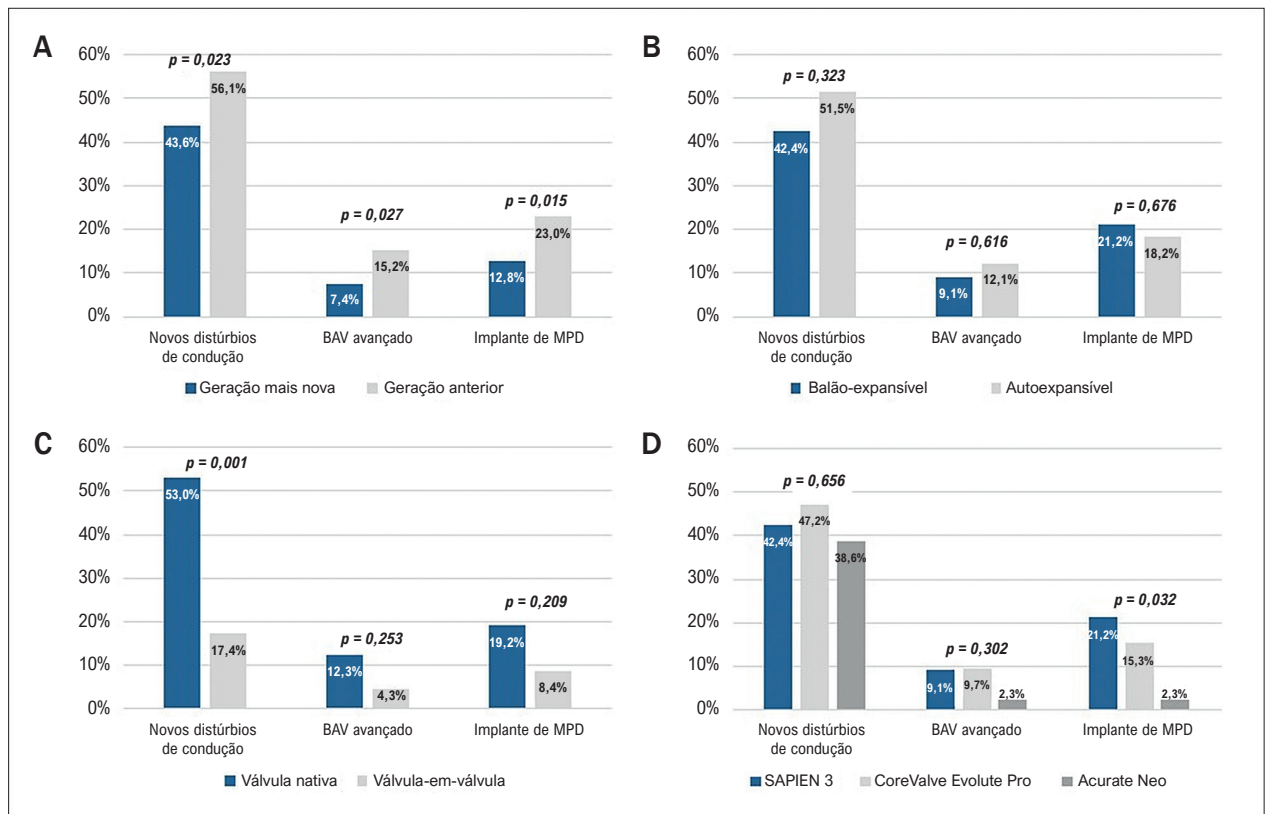


Figura 1 – Procedimento TAVR e distúrbios de ritmo. A figura 1 apresenta a associação das características do procedimento com novos distúrbios de ritmo, BAV avançado e implante de MPD em relação à geração da válvula (A), válvula balão-expansível ou autoexpansível (B), implante válvula-em-válvula (C) ou modelos de válvulas de geração mais nova (D). BAV: bloqueio atrioventricular; MPD: marca-passo definitivo.

O BRE e o bloqueio fascicular anterior esquerdo são outros fatores de risco controversos para implante de MPD.^{12,16} Nossos achados não foram consistentes com essa hipótese, não mostrando relação com BAV avançado ou com implante de MPD.

As características do procedimento também estão implicadas na ocorrência de complicações de condução peri-TAVR. Vários relatos anteriores sugeriram índices mais altos de distúrbios de ritmo com pré-dilatação de válvula nativa e válvulas autoexpansíveis,^{1,17-19} embora isso não tivesse sido observado em nossa amostra, como sugerido por dados mais atuais.^{20,21} Procedimentos válvula-em-válvula foram associados e menos distúrbios de condução de novo (RC = 0,19) e essa diferença não foi explicada por diferenças estatisticamente significativas na condução AV ou IV pré-TAVR, de acordo com dados publicados anteriormente.²²

Conforme proposto na análise sistemática,²³ válvulas de nova geração foram associadas a uma incidência significativamente mais baixa de novos distúrbios de condução, BAV avançado e implante de MPD. Realizamos uma análise adicional incluindo apenas válvulas de geração mais nova, encontrando uma diferença estatisticamente significativa no implante de MPD em favor da válvula Acurate Neo, possivelmente explicada por uma força radial mais baixa que causa menos lesão mecânica.²⁴ Em relação ao novo surgimento de distúrbios de condução, apenas três

casos de BAV avançado (7%) foram revertidos durante a internação hospitalar, todos durante as primeiras 24 horas. Esses pacientes tiveram alta e apresentaram BAV avançado durante o acompanhamento. Em relação ao BRE, de acordo com dados publicados,^{2,6,13,25} uma porcentagem mais alta dos casos foi revertida, com mais de um quarto dos casos sendo resolvidos antes da alta hospitalar e mais da metade após 6 meses de acompanhamento.

O BRE de novo continua sendo o distúrbio de ritmo mais desafiador para se lidar pós-TAVR. De acordo com os relatos anteriores, alguns pacientes com novo surgimento de BRE desenvolvem BAV avançado.^{2,7,26} mas uma proporção significativa terá seu ECG parcial ou totalmente normalizado.^{1,5,6,8} Embora dados atuais não justifiquem o implante sistemático de MPD nesses pacientes, alguns estudos sugeriram risco mais alto de BAV avançado retardado durante o acompanhamento em pacientes com QRS longo (mais de 150 - 160 ms), especialmente quando associado a um intervalo PR longo (mais de 240 ms). De acordo com o recente consenso do JACC Scientific Expert Panel, pode ser razoável implantar MPD em pacientes com BRE e um intervalo PR acima de 240 ms ou BRE com duração de QRS maior que 150 - 160 ms.¹ O consenso de especialistas da ACC de 2020 também considera a possibilidade de estudo eletrofisiológico e recomenda o monitoramento ambulatorial do ritmo por, no mínimo, 14 dias após a alta,

Artigo Original

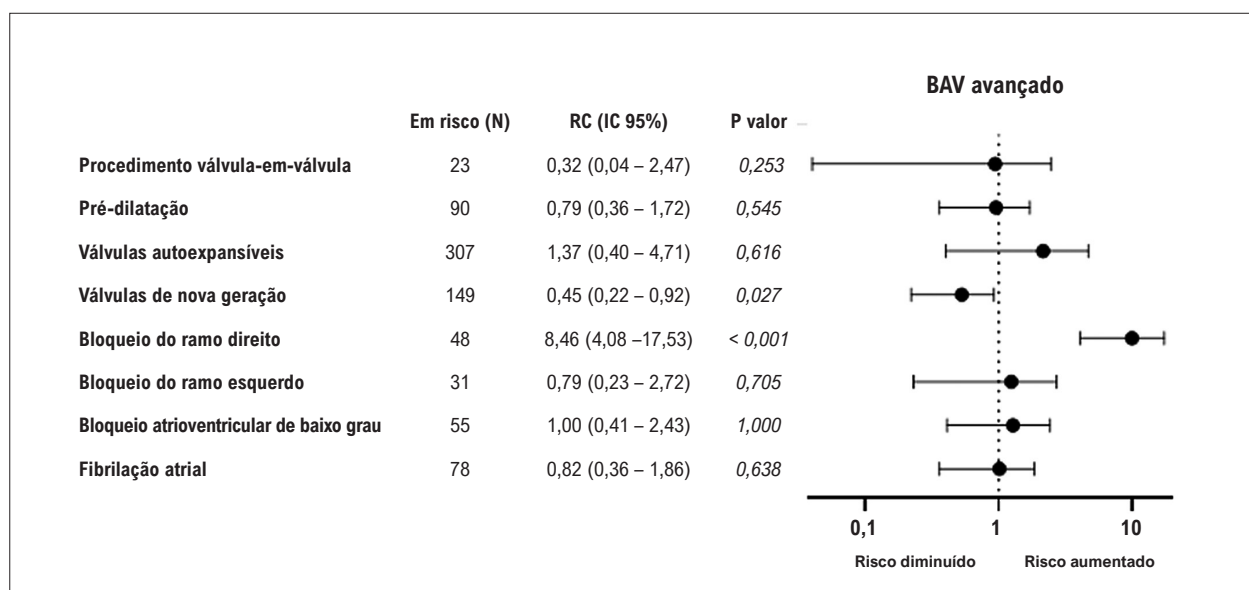


Figura 2 – Preditores de BAV avançado. A figura 2 apresenta um gráfico de floresta que compila os principais preditores possíveis de BAV avançado. O teste qui-quadrado foi usado para analisar a diferença entre os grupos. BAV: bloqueio atrioventricular avançado.

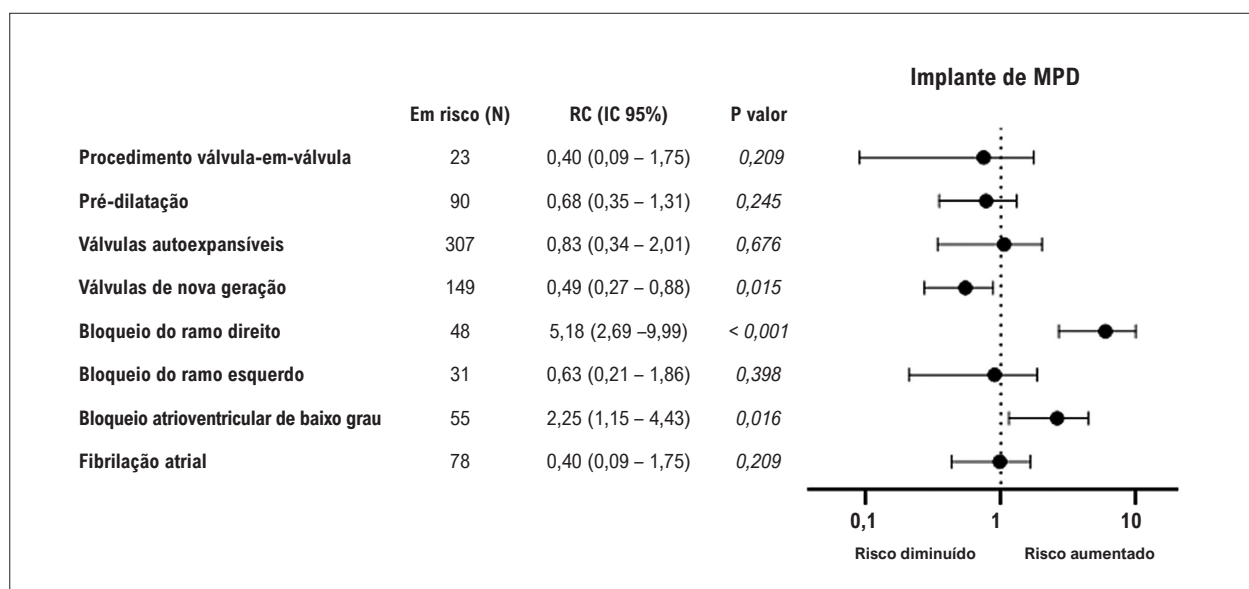


Figura 3 – Preditores de implante de MPD. A figura 3 apresenta um gráfico de floresta que resume os principais preditores possíveis de implante de MPD. O teste qui-quadrado foi usado para analisar a diferença entre os grupos. MPD: marca-passo definitivo.

com um monitor capaz de comunicar episódios de BAV avançado, permitindo a ativação imediata de serviços médicos emergenciais.⁵

Realizamos uma análise independente em pacientes com MPD de novo demonstrando que pacientes que tiveram MPD devido a BAV avançado tinham uma porcentagem mais alta de EV do que os pacientes que receberam MPD por outras indicações, com 44,4% e 46,2% apresentando mais de 90% de EV na primeira avaliação do MPD e um ano após o implante, respectivamente. Esses resultados

são consistentes com um estudo publicado recentemente na Itália.²⁷ No subgrupo dos pacientes com implantes de MPD devido a BRE e BAV de baixo grau, a EV mediana foi muito baixa (2% após um ano), com metade dos pacientes com menos de 1% de EV, e apenas 33,3%, mais de 40%. Apesar dessa porcentagem de EV mais baixa, não se pode excluir o uso de estimulação durante episódios paroxísticos de bradicardia extrema ou BAV avançado. Esses resultados melhoram o conhecimento em relação à dependência do MPD de longo prazo em pacientes pós-TAVR, destacando

uma seleção mais precisa de pacientes com BRE que beneficie um implante de MPD e fortalecendo a importância do monitoramento ambulatorial do ritmo em pacientes com BRE novo para reconhecer eventos de BAV avançado imediatamente. Entretanto, a EV alta observada em pacientes com BAV avançado reforça a justificativa de se implantar mais modos estimulação, tais como, a estimulação do ramo His ou estimulação biventricular nesses pacientes.

Limitações

O presente estudo foi um estudo observacional retrospectivo de centro único, que foi sua principal limitação. Embora todos os ECG tenham sido avaliados por cardiologistas, não houve Core Lab responsável por sua revisão. As durações dos intervalos PR e QRS não foram registradas.

Conclusões

Nosso estudo demonstrou que o BRE foi o distúrbio de condução de novo mais frequente após a TAVR, com mais da metade dos casos se resolvendo nos primeiros 6 meses. O BRD prévio e o BAV de baixo grau foram significativamente associados a índices mais altos de implante de MPD pós-TAVR, com um aumento de cinco vezes do risco em pacientes com BRD. Diferentemente da pré-dilatação da válvula nativa e válvulas autoexpansíveis, observou-se que os procedimentos válvula-em-válvula estavam associados a significativamente menos distúrbios de condução, e a válvula Acurate Neo estava associada a menos implantes de MPD. Em relação ao acompanhamento do MPD, pacientes que tinham um MPD devido a BAV avançado tiveram uma porcentagem significativamente mais alta de EV do que pacientes que receberam o MPD por outros motivos, tais como BRE e BAV de baixo grau. No geral, esse relato destaca a importância de mais evidências para selecionar, de maneira

mais precisa, pacientes com BRE que podem se beneficiar do implante de MPD e os que não podem, fortalecendo a estratégia de monitoramento ambulatorial próximo para reconhecer imediatamente eventos de BAV avançado nesses pacientes. Além disso, os resultados de pacientes com BAV avançado reforçam a justificativa de se implantar modos estimulação mais fisiológicos nesse grupo.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Pinto RA, Proença T, Carvalho MM, Pestana G, Lebreiro A, Adão L, Macedo F; Obtenção de dados: Pinto RA, Proença T, Carvalho MM; Análise e interpretação dos dados: Pinto RA, Proença T; Análise estatística: Pinto RA; Redação do manuscrito: Pinto RA, Proença T, Pestana G; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual: Carvalho MM, Pestana G, Lebreiro A, Adão L, Macedo F.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

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

Referências

- Rodes-Cabau J, Ellenbogen KA, Krahm AD, Latib A, Mack M, Mittal S, et al. Management of Conduction Disturbances Associated With Transcatheter Aortic Valve Replacement: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(8):1086-106. doi: 10.1016/j.jacc.2019.07.014.
- Auffret V, Puri R, Urena M, Chamandi C, Rodrigues-Gabella T, Phillipon F, et al. Conduction Disturbances After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Current Status and Future Perspectives. *Circulation*. 2017;136(11):1049-69. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028352
- Siontis GCM, Overtchouk P, Cahill TJ, Modine T, Prendergast B, Praz F et al. Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of symptomatic severe aortic stenosis: an updated meta-analysis. *Eur Heart J*. 2019;40(38):3143-53. doi: 10.1093/eurheartj/ehz275
- Bagur R, Rodes-Cabau J, Gurvitch R, Dumont É, Velianou JL, Manazzoni J, et al. Need for permanent pacemaker as a complication of transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement in elderly patients with severe aortic stenosis and similar baseline electrocardiographic findings. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5(5):540-51. doi: 10.1016/j.jcin.2012.03.004
- Lilly SM, Deshmukh AJ, Epstein AE, Ricciardi MJ, Sheenivas S, Vilagapudi P et al. 2020 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Conduction Disturbances in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(20):2391-411. doi: 10.1016/j.jcin.2012.03.004
- Rodes-Cabau J, Urena M, Nombela-Franco L, Amat-Santos I, Kleiman N, Munoz-Garcia M, Atrienza F, et al. Arrhythmic Burden as Determined by Ambulatory Continuous Cardiac Monitoring in Patients With New-Onset Persistent Left Bundle Branch Block Following Transcatheter Aortic Valve Replacement: The MARE Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11(15):1495-505. doi: 10.1016/j.jcin.2018.04.016
- Toggweiler S, Stortecky S, Holy E, Zuk K, Cuculi F, Nietlisbach F, et al. The Electrocardiogram After Transcatheter Aortic Valve Replacement Determines the Risk for Post-Procedural High-Degree AV Block and the Need for Telemetry Monitoring. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(12):1269-76. doi: 10.1016/j.jcin.2016.03.024
- Jorgensen TH, De Backer O, Gerds TA, Bieliauskas G, Svendsen JH, Sondergaard L. Immediate Post-Procedural 12-Lead Electrocardiography as Predictor of Late Conduction Defects After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11(15):1509-18. doi: 10.1016/j.jcin.2018.04.011.

9. Kappetein AP, Head SJ, Genereux P, Piazza N, van Mieghem NM. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *Eur Heart J*. 2012;33(19):2403-18. doi: 10.1093/eurheartj/ehs255.
10. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, Edgerton JR, Ellenbogen KA, Gold MR, et al. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2019;140(8):e382-e482. doi: 10.1161/CIR.0000000000000628
11. Mangieri A, Lanzillo G, Bertoldi L, Jabbour RJ, Regazzoli D, Ancona MB, et al. Predictors of Advanced Conduction Disturbances Requiring a Late (>=48 H) Permanent Pacemaker Following Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11(15):1519-26. doi: 10.1016/j.jcin.2018.06.014.
12. Siontis GC, Juni P, Pilgrim T, Stortecky S, Büllsfeld L, Meier B, et al. Predictors of permanent pacemaker implantation in patients with severe aortic stenosis undergoing TAVR: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(2):129-40. doi: 10.1016/j.jacc.2014.04.033.
13. Nazif TM, Dizon JM, Hahn RT, Xu K, Babaliaros V, Douglas PS, et al. Predictors and clinical outcomes of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve replacement: the PARTNER (Placement of Aortic Transcatheter Valves) trial and registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(1 Pt A):60-9. doi: 10.1016/j.jcin.2014.07.022.
14. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2019;18(12):1695-705. doi: 10.1056/NEJMoa1814052.
15. Watanabe Y, Kozuma K, Hioki H, Kawashima H, Nara Y, Kataoka A, et al. Pre-Existing Right Bundle Branch Block Increases Risk for Death After Transcatheter Aortic Valve Replacement With a Balloon-Expandable Valve. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(21):2210-6. doi: 10.1016/j.jcin.2016.08.035.
16. Fischer Q, Himbert D, Webb JG, Eltchaninoff H, Muñoz-García AJ, Tamburino C, et al. Impact of Preexisting Left Bundle Branch Block in Transcatheter Aortic Valve Replacement Recipients. *Circ Cardiovasc Interv*. 2018 Nov;11(11):e006927. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.006927
17. Campelo-Parada F, Nombela-Franco L, Urena M, Regueiro A, Jiménez-Quevedo P, Del Trigo M, et al. Timing of Onset and Outcome of New Conduction Abnormalities Following Transcatheter Aortic Valve Implantation: Role of Balloon Aortic Valvuloplasty. *Rev Esp Cardiol. (Engl Ed)* 2018; 71(3):162-9. doi: 10.1016/j.rec.2017.04.010.
18. Gensas CS, Caixeta A, Siqueira D, Sarmento -Leite G, Mangione J, et al. Predictors of permanent pacemaker requirement after transcatheter aortic valve implantation: insights from a Brazilian registry. *Int J Cardiol*. 2014;175(2):248-52. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.05.020.
19. Banerjee K, Kandregula K, Sankaramangalam K, Anumandla A, Kumar A, Parikh P, et al. Meta-analysis of the Impact of Avoiding Balloon Predilatation in Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol*. 2018; 122(3):477-82. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.04.025:
20. Thiele H, Kurz T, Feistritz HJ, Stachel G, Hartung P, Eitel I, et al. Comparison of newer generation self-expandable vs. balloon-expandable valves in transcatheter aortic valve implantation: the randomized SOLVE-TAVI trial. *Eur Heart J*. 2020;41(20):1890-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa036.
21. Pagnesi M, Kim WK, Conradi L. Impact of Predilatation Prior to Transcatheter Aortic Valve Implantation With the Self-Expanding Acurate neo Device (from the Multicenter NEOPRO Registry). *Am J Cardiol*. 2020;125(9):1369-77. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.02.003
22. Ferrari E, Stortecky S, Heg D, Muller O, Nietlisbach F, Tueller D, et al. The hospital results and 1-year outcomes of transcatheter aortic valve-in-valve procedures and transcatheter aortic valve implantations in the native valves: the results from the Swiss-TAVI Registry. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2019; 56(1):55-63. doi: 10.1093/ejcts/ezy471
23. van Rosendaal PJ, Delgado V, Bax JJ. Pacemaker implantation rate after transcatheter aortic valve implantation with early and new-generation devices: a systematic review. *Eur Heart J*. 2018;39(21):2003-13. doi: 10.1093/eurheartj/ehx785.
24. Okuno T, Lanz J, Pilgrim T. ACURATE neo: How Is This TAVR Valve Doing to Fit into an Increasingly Crowded Field? *Curr Cardiol Rep*. 2020; 22(10):107. doi: 10.1007/s11886-020-01364-4.
25. Houthuizen P, van der Boon RM, Urena M, Van Mieghem N, Brueren CB, Poels TT, et al. Occurrence, fate and consequences of ventricular conduction abnormalities after transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention*. 2014; 9(10):1142-50. doi: 10.4244/EIJV9I10A194
26. Akin I, Kische S, Paranskaya L, Schneider H, Rehders TC, Trautwaun U, et al. Predictive factors for pacemaker requirement after transcatheter aortic valve implantation. *BMC Cardiovasc Disord*. 2012;12:87. Doi:10.1186/1471-2261-1287
27. Baldi E, Compagnone M, Errigo D, Ferlini M, Ziachi M, Castagno D, et al. Long-term percentage of ventricular pacing in patients requiring pacemaker implantation after transcatheter aortic valve replacement: A multicenter 10-year experience. *Heart Rhythm*. 2020;17(11):1897-903. doi:10.1016/j.hrthm.2020.05.040



Distúrbios de Condução após o Implante Transcateter de Válvula Aórtica: Desafio para mais 20 Anos?

Conduction Disturbances Associated with Transcatheter Aortic Valve Implantation: Challenge for another 20 Years?

Antonio Hélio Pozetti¹ e Henrique Barbosa Ribeiro^{1,2} 

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

Hospital Samaritano Paulista,² São Paulo, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Dependência de Pacing a Longo-Prazo e Preditores de Implante de Pacemaker após Implante Percutâneo de Prótese Valvular Aórtica – 1 Ano de Seguimento

O implante transcateter de válvula aórtica (TAVI) é um procedimento bem estabelecido para o tratamento da estenose aórtica grave, independente do risco cirúrgico para pacientes idosos.¹ Desde sua introdução há duas décadas houve grandes avanços tecnológicos nos dispositivos, que aliados a novas técnicas de implante trouxeram reduções significativas nas taxas de complicações periprocedimento, impulsionando sua maior adoção mundialmente. No entanto, a incidência dos distúrbios de condução apresentou redução modesta, permanecendo como a complicação mais frequente após o TAVI,²⁻⁴ o que contribui para o aumento da permanência hospitalar, dos custos e da piora dos desfechos clínicos a curto e longo prazos.^{4,5} Além disso, a abordagem dos distúrbios de condução ainda tem grande variação entre os centros, principalmente em relação ao manejo do bloqueio de ramo esquerdo (BRE) novo, bloqueio atrioventricular avançado (BAV) pós procedimento e bloqueio de ramo direito (BRD) prévio, traduzido em taxas variáveis de implante de marca-passo definitivo (MP).³ Entre os pacientes que receberam MP após o TAVI também há grande variabilidade com respeito à sua dependência (estimulação ventricular) no seguimento.

Nesta edição do jornal, Pinto et al.⁶ avaliaram a incidência de distúrbios de condução, preditores e a taxa de dependência do MP, em uma população de 340 pacientes consecutivos submetidos a TAVI.⁶ Os distúrbios de condução ocorreram em mais de 50% dos pacientes pós procedimento, sendo o BRE o mais frequente (32%), com resolução espontânea em 56% deles após 6 meses. A taxa global de implante de MP foi de 18,5%, sendo o BRD prévio seu principal preditor. Entre os pacientes que necessitaram de MP, as principais razões foram BAV avançado (60,3%), seguido do BRE com BAV de baixo grau (22%). De maneira interessante, houve grande variação na porcentagem de estimulação ventricular entre os pacientes que receberam MP, sendo de 83% nos pacientes com BAV

avançado (BAVT e Mobitz II) e de apenas 2% naqueles implantados por BRE e BAV de baixo grau (BAV de primeiro grau e Mobitz tipo I). Os resultados deste estudo reforçam os dados da literatura que demonstram a elevada incidência dos distúrbios de condução em cerca da metade dos pacientes após o TAVI e a necessidade de MP definitivo em quase 20% deles.^{2-4,7} Contudo, alguns aspectos deste estudo merecem uma reflexão.

Em primeiro lugar, a avaliação pré-procedimento é fundamental para identificarmos fatores de risco para distúrbios de condução e auxiliar a estratégia do operador. Assim como demonstrado por Pinto et al.,⁶ a presença de BRD prévio (~10% dos pacientes)⁸ é o principal fator de risco para implante de MP pós TAVI, aumentando sua incidência em 3 a 4 vezes,^{8,9} sendo também um preditor de mortalidade pós-procedimento.⁹ No presente estudo o BRE e o BAV de primeiro grau prévios não se correlacionaram com maior necessidade de MP, diferentemente de outros autores que em número maior de pacientes, demonstraram que o BRE pode ter impacto na necessidade de MP nos primeiros 30 dias, mas não no seguimento após 30 dias, porém sem impacto em mortalidade.^{8,10}

Um segundo ponto importante refere-se ao procedimento, no qual alguns aspectos modificáveis também podem influenciar nas taxas de distúrbios de condução. Por exemplo, metade dos distúrbios de condução ocorrem antes do implante da válvula, principalmente durante a pré-dilatação, sugerindo alguma correlação com valvoplastia por balão,¹¹ como também evidenciado no presente estudo. Além disso, foi demonstrado que as válvulas de nova geração e técnicas para implantes mais altos no anel propiciaram reduções significativas nas taxas de MP para <10%.^{7,8,12} De fato, Pinto et al.⁶ demonstram uma redução de quase 50% com as próteses de nova geração, e na presença de bioprótese cirúrgica disfuncionante (*valve-in-valve*).¹³

Ao final do procedimento um eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações deve ser realizado para determinar a conduta frente aos eventuais distúrbios de condução, bem como a monitorização contínua por 12-24 horas.² Assim como visto por Pinto et al.⁶ o principal distúrbio de condução é o BRE, sendo que 10-15% evoluem para MP no primeiro ano,⁹ reforçando a importância da monitorização ambulatorial destes casos. Posto a isso, recomenda-se a avaliação seriada dos ECG, sendo que em casos de aumento dos intervalos PR ou QRS > 20 ms, especialmente na presença de PR > 240 ms e QRS > 150 ms pode-se indicar o implante de MP

Palavras-chave

TAVI; Marca-passo; Distúrbios de Condução

Correspondência: Henrique Barbosa Ribeiro •

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44.
CEP 05403-900, Cerqueira César, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: henrique.ribeiro@hc.fm.usp.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220619>

profilático pelo risco de morte súbita e BAV avançado.² No estudo de Pinto et al.⁶ 22% das indicações de MP foram por BRE combinado com BAV primeiro grau, porém este grupo apresentou apenas 2% de estimulação ventricular em 1 ano, demonstrando a dificuldade em conduzir este tipo de paciente bem como a real necessidade do marcapasso em determinadas circunstâncias, uma vez que apesar da baixa estimulação, ela tenha ocorrido durante episódios paroxílicos de BAV avançado ou bradicardia extrema com risco de vida.

Apesar de duas décadas de avanço tecnológico e melhora dos resultados da TAVI, os distúrbios de condução ainda permanecem como principal complicação pós TAVI. Diversos estudos nos últimos anos contribuíram para a identificação dos

fatores de risco, permitindo uma redução das taxas de MP e tem auxiliado no manejo desses pacientes. Embora o estudo de Pinto et al.⁶ apresente algumas limitações (retrospectivo, observacional e unicêntrico), ele reforça o BRD prévio como principal fator de risco para necessidade de MP e traz uma reflexão sobre sua indicação para pacientes com BRE e BAV primeiro grau, onde estudos prospectivos como o PROMOTE (clinicaltrials.org. NCT: 04139616) irão avaliar algoritmos específicos de manejo dos distúrbios de condução após o TAVI. Nesses pacientes, talvez a avaliação eletrofisiológica do sistema de condução, mesmo no período periprocedimento, poderá auxiliar no manejo e indicação mais precisa do MP.¹⁴

Referências

1. Tarasoutchi F, Montera MW, Ramos AIO, Sampaio RO, Rosa VEE, Accorsi TAD, et al. Update of the Brazilian Guidelines for Valvular Heart Disease - 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2020;115(4):720-75. doi: 10.36660/abc.20201047.
2. Rodés-Cabau J, Ellenbogen KA, Krahn AD, Latib A, Mack M, Mittal S, et al. Management of Conduction Disturbances Associated With Transcatheter Aortic Valve Replacement: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(8):1086-106. doi: 10.1016/j.jacc.2019.07.014.
3. van Rosendaal PJ, Delgado V, Bax JJ. Pacemaker Implantation Rate After Transcatheter Aortic Valve Implantation with Early and New-generation Devices: A Systematic Review. *Eur Heart J*. 2018;39(21):2003-13. doi: 10.1093/eurheartj/ehz785.
4. Auffret V, Lefevre T, Van Belle E, Eltchaninoff H, Iung B, Koning R, et al. Temporal Trends in Transcatheter Aortic Valve Replacement in France: FRANCE 2 to FRANCE TAVI. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(1):42-55. doi: 10.1016/j.jacc.2017.04.053.
5. Faroux L, Chen S, Muntané-Carol G, Regueiro A, Philippon F, Sondergaard L, et al. Clinical Impact of Conduction Disturbances in Transcatheter Aortic Valve Replacement Recipients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Heart J*. 2020;41(29):2771-81. doi: 10.1093/eurheartj/ehz924.
6. Pinto RA, Proença T, Carvalho MM, Pestana G, Lebreiro A, Adão L, et al. Long-Term Ventricular Pacing Dependency and Pacemaker Implantation Predictors after Transcatheter Aortic Valve Replacement - A 1-Year Follow-Up. *Arq Bras Cardiol*. 2022; 119(4):522-530.
7. Thiele H, Kurz T, Feistritz HJ, Stachel G, Hartung P, Eitel I, et al. Comparison of Newer Generation Self-expandable vs. Balloon-expandable Valves in Transcatheter Aortic Valve Implantation: The Randomized SOLVE-TAVI Trial. *Eur Heart J*. 2020;41(20):1890-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa036.
8. Mangieri A, Lanzillo G, Bertoldi L, Jabbour RJ, Regazzoli D, Ancona MB, et al. Predictors of Advanced Conduction Disturbances Requiring a Late (≥ 48 H) Permanent Pacemaker Following Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11(15):1519-26. doi: 10.1016/j.jcin.2018.06.014.
9. Auffret V, Webb JG, Eltchaninoff H, Muñoz-García AJ, Himbert D, Tamburino C, et al. Clinical Impact of Baseline Right Bundle Branch Block in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(15):1564-74. doi: 10.1016/j.jcin.2017.05.030.
10. Fischer Q, Himbert D, Webb JG, Eltchaninoff H, Muñoz-García AJ, Tamburino C, et al. Impact of Preexisting Left Bundle Branch Block in Transcatheter Aortic Valve Replacement Recipients. *Circ Cardiovasc Interv*. 2018;11(11):e006927. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.006927.
11. Campelo-Parada F, Nombela-Franco L, Urena M, Regueiro A, Jiménez-Quevedo P, Del Trigo M, et al. Timing of Onset and Outcome of New Conduction Abnormalities Following Transcatheter Aortic Valve Implantation: Role of Balloon Aortic Valvuloplasty. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018;71(3):162-9. doi: 10.1016/j.rec.2017.04.010.
12. Mendiz OA, Noč M, Fava CM, Jaikel LAG, Szejtman M, Pleskovič A, et al. Impact of Cusp-Overlap View for TAVR with Self-Expandable Valves on 30-Day Conduction Disturbances. *J Interv Cardiol*. 2021;2021:9991528. doi: 10.1155/2021/9991528.
13. Paradis JM, Del Trigo M, Puri R, Rodés-Cabau J. Transcatheter Valve-in-Valve and Valve-in-Ring for Treating Aortic and Mitral Surgical Prosthetic Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(18):2019-37. doi: 10.1016/j.jacc.2015.09.015.
14. Badertscher P, Knecht S, Spies F, Auberson C, Salis M, Jeger RV, et al. Value of Periprocedural Electrophysiology Testing During Transcatheter Aortic Valve Replacement for Risk Stratification of Patients With New-Onset Left Bundle-Branch Block. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(15):e026239. doi: 10.1161/JAHA.122.026239.



Perfil de IL-6 e TNF na Formação de Células Espumosas: Um Método Aprimorado Usando a Sonda de Isotiocianato de Fluoresceína (FITC)

Profile of IL-6 and TNF in Foam Cell Formation: An Improved Method Using Fluorescein Isothiocyanate (FITC) Probe

Cynthia Aparecida Castro,^{1,2} Tereza Cristina Buzinari,³ Rafael Luis Bressani Lino,³ Heloisa Sobreiro Selistre de Araújo,³ Fernanda de Freitas Aníbal,² Roberto Mario Machado Verzola,³ Vanderlei Salvador Bagnato,¹ Natalia Mayumi Inada,¹ Gerson Jhonatan Rodrigues³

Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo,¹ São Carlos, SP – Brasil

Departamento de Morfologia e Patologia – Universidade Federal de São Carlos,² São Carlos, SP – Brasil

Departamento de Ciências Fisiológicas – Universidade Federal de São Carlos,³ São Carlos, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: A formação de células espumosas ocorre devido ao aumento em lipoproteína plasmática de baixa densidade (LDL) e desregulação da inflamação, sendo importante para o desenvolvimento da aterosclerose.

Objetivo: Avaliar o perfil do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e da interleucina-6 (IL-6) no método de formação da célula espumosa existente, otimizando esse protocolo.

Métodos: A LDL foi isolada, oxidada e marcada com sonda de isotiocianato de fluoresceína (FITC). As células espumosas foram geradas de célula derivada de monócitos humanos THP-1 e incubadas na ausência (controle) ou presença de FITC-ox-LDL (10, 50, 100, 150 ou 200 $\mu\text{g/mL}$), por 12, 24, 48 ou 72 horas. A FITC-ox-LDL na célula foi quantificada por microscopia. O ensaio de imunoabsorção enzimática foi avaliado para quantificar a IL-6 e o TNF- α , com um $p < 0,05$ considerado significativo.

Resultados: Todas as concentrações de FITC-ox-LDL testadas apresentaram fluorescência mais alta em comparação com o controle, demonstrando maior acúmulo de lipoproteínas nas células. Quanto mais alta a concentração de FITC-ox-LDL, maior a produção de TNF- α e IL-6. A produção de IL-6 pelas células espumosas foi detectada até o valor de 150 $\mu\text{g/mL}$ da LDL máxima de estímulo. Concentrações acima de 50 $\mu\text{g/mL}$ de LDL estimularam maior liberação de TNF- α comparado ao controle.

Conclusões: Nosso modelo contribui para o entendimento da liberação de IL-6 e TNF- α em resposta a várias concentrações de ox-LDL usando o método otimizado para a formação de células espumosas.

Palavras-chave: Aterosclerose; Inflamação; Células Espumosas; Lipídios; Placa Aterosclerótica; Fatores de Risco; Isotiocianatos; Fluoresceína.

Abstract

Background: The formation of foam cells occurs due to the increase in low-density plasma lipoprotein (LDL) and dysregulation of inflammation, which is important for the development of atherosclerosis.

Objective: To evaluate the profile of tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) and Interleukin-6 (IL-6) in the existing foam cell formation method, optimizing this protocol.

Methods: The LDL was isolated, oxidized, and labeled with a Fluorescein isothiocyanate (FITC) probe. Foam cells were generated from THP-1 human monocyte-derived cells and incubated in the absence (control) or presence of FITC-ox-LDL (10, 50, 100, 150, or 200 $\mu\text{g/mL}$), for 12, 24, 48, or 72 hours. The accumulated FITC-ox-LDL in the cell was quantified by microscopy. The enzyme-linked immunosorbent assay was evaluated to quantify the IL-6 and TNF- α , with $p < 0.05$ considered significant.

Results: All the FITC-ox-LDL concentrations tested showed a higher fluorescence when compared to the control, showing a greater accumulation of lipoprotein in cells. The higher the concentration of FITC-ox-LDL, the greater the production of TNF- α and IL-6. The production of IL-6 by foam cells was detected up to the value of 150 $\mu\text{g/mL}$ of the maximum stimulus for LDL. Concentrations above 50 $\mu\text{g/mL}$ LDL stimulated greater release of TNF- α compared to control.

Correspondência: Cynthia Aparecida de Castro •

Universidade Federal de São Carlos – Rod. Washington Luís, km 235 – SP-310. CEP 13565-905, São Carlos, SP – Brasil

E-mail: cynthiaefi2004@yahoo.com.br

Artigo recebido em 09/08/2021, revisado em 07/01/2022, aceito em 09/03/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210682>

Conclusions: Our model contributes to the understanding of the release of IL-6 and TNF- α in response to different concentrations of ox-LDL, using an optimized method for the formation of foam cells.

Keywords: Atherosclerosis; Inflammation; Foam Cells; Lipids; Plaque, Atherosclerotic; Isotiocianatos, Fluoresceína.

Full texts in English - <https://abccardiol.org/en/>

Introdução

A aterosclerose é uma das causas mais importantes de morbidade e mortalidade em todo o mundo, e é detectada pelo acúmulo de lipídeos em macrófagos que nesse estágio são conhecidos como células espumosas no espaço subendotelial da parede arterial.¹ A formação de células espumosas ocorre pelo aumento da lipoproteína plasmática de baixa densidade (LDL), que passa por vários processos fisiológicos mediados por oxidação, acetilação e desnaturação. Essas modificações são estímulos fisiológicos que favorecem a internalização de partículas lipídicas por macrófagos, gerando a célula espumosa.² Tipos de células alternativas presentes na neointima, tais como músculo liso e células endoteliais, também podem internalizar gotículas de lipídeos e se transdiferenciar a um estado semelhante ao das células espumosas de macrófagos, contribuindo para a formação de placa aterosclerótica.^{3,4}

Os macrófagos podem contribuir para o desenvolvimento da aterosclerose, exibindo alta heterogeneidade⁵ devido a seu fenótipo resultante. Esse fenótipo pode ser classificado como M1 ou M2. Macrófagos M1 são caracterizados como pró-inflamatórios e têm alta expressão de proteínas pró-inflamatórias que contribuem para a formação da placa aterosclerótica. Os macrófagos M2 desempenham um papel preventivo, reduzindo o tamanho da placa e melhorando sua estabilidade, já que tem um perfil anti-inflamatório.^{5,6}

Estimular o perfil pró-inflamatório é importante no processo de formação das células espumosas, já que mecanismos inflamatórios podem atuar como precursores na formação lipidocêntrica, além de promoverem a aterogênese por meio da absorção de colesterol e da redução do efluxo de colesterol.² Embora a hiperlipidemia estimule a aterogênese fornecendo mais lipídeos para a formação de células espumosas, alguns mediadores inflamatórios aumentam a oxidação lipídica, tais como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina-6 (IL-6).⁷ A IL-6 é uma citocina pleiotrópica que exibe propriedades pró- e anti-inflamatórias, dependendo do tipo de célula-alvo. O aumento da IL-6 na aterosclerose resulta em efeitos em várias células envolvidas no processamento de lipídeos e na formação de placa, tais como a ativação de células endoteliais, a proliferação celular de músculo liso, e o acúmulo de lipídeos de macrófagos.⁸ Agora existem fortes evidências para o papel do TNF- α derivado de macrófagos no desenvolvimento da aterosclerose e no aumento da inflamação vascular.⁹ Portanto, é útil investigar a fisiopatologia da formação de células espumosas para o desenvolvimento de novas intervenções terapêuticas para a aterosclerose.¹⁰

As técnicas mais comumente usadas para o estudo da formação da célula espumosa são a quantificação de ox-LDL marcado dentro dos macrófagos ou o uso de corantes não específicos, tais como o Oil Red O. O objetivo deste

estudo foi avaliar o perfil do TNF- α e da IL-6 no método de formação da célula espumosa existente, otimizando, assim, esse protocolo. A presença desses mediadores inflamatórios age como marcadores da formação das células espumosas pró-inflamatórias, o início da formação da placa aterosclerótica.

Materiais e métodos

Produtos químicos e reagentes

Este estudo utilizou RPMI 1640, soro fetal bovino (SFB) (Vitrocell Embriolife, Campinas, SP, BR), PMSF (fluoreto de fenilmetilsulfonil); forbol 12-miristato 13-acetato (PMA), isotiocianato de fluoresceína (FITC), dicloridrato de 4', 6-diamidino-2-fenilindol (DAPI), benzamidina, cloranfenicol e gentamicina, aprotinina, brometo de tiazolil azul de tetrazolol (MTT), que foram comprados da Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EUA; kit de ensaio de colesterol Amplex Red (Nº de catálogo A12216, Invitrogen, Molecular Probes, Eugene, OR); IL-6 e TNF- α R&D Systems, 614 McKinley PI NE, Minneapolis, MN, EUA.

Isolamento de LDL

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Humana da Universidade Federal de São Carlos - UFSCar (nº 2.243.706) e os participantes forneceram seu consentimento por escrito. Foi realizada a coleta de sangue de 10 voluntários normolipidêmicos (homens e mulheres com idades entre 18 e 45 anos) e o plasma foi obtido após a centrifugação a 1000 g por 15 min na presença de K₂EDTA 0,1 mL por 5 mL de sangue. Depois disso, benzamidina (2 mM), gentamicina (0,5%), cloranfenicol (0,25%), PMSF (fluoreto de fenilmetilsulfonil) (0,5 mM), e aprotinina (5 μ L/mL) foram acrescentados ao plasma (todos adquiridos da Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EUA) conforme descrito no relato anterior.¹¹ A densidade do plasma foi elevada a 1,021 g/mL por KBr (o volume de plasma é multiplicado pelo fator 0,3265 e o valor é obtido em gramas de KBr sólido). Em seguida, 2,5 mL de plasma foram acrescentados ao tubo de polipropileno (4 mL) e o tubo foi preenchido com solução de KBr d = 1,006. A LDL foi isolada por ultracentrifugação (337 g por 4 horas a 4 °C) em um rotor de ângulo fixo SW60TI (Beckman Coulter, Beckman). A fração amarelo-laranja da LDL permaneceu no infranadante. A fração da LDL foi coletada por sucção, usando-se uma seringa de 1 mL. A LDL coletada foi dialisada em ambiente escuro a 4 °C em 2 L de PBS, pH 7,4, com quatro trocas de PBS por 24 horas. Após a diálise, a LDL foi filtrada (0,22 μ m) e armazenada a 4 °C. A concentração de proteína foi determinada usando-se o método do reagente de fenol de Folin.¹²

Modificação oxidativa da LDL

A LDL oxidada (ox-LDL) foi obtida pela incubação da LDL com CuSO₄ (5 µmol/mL por mg de proteína LDL/4 h/37 °C). A oxidação foi interrompida acrescentando-se 20 µmol/mL EDTA. O grau de oxidação foi determinado pela medição da oxidação ferrosa do laranja de xilenol.¹³ Após a oxidação, a ox-LDL foi dialisada em ambiente escuro por 24 h a 4 °C e lavada 4 vezes com 2 L de PBS e EDTA (0,3 mM).

Marcação fluorescente de LDL

A LDL foi marcada com isotiocianato de fluoresceína (FITC). Todos os procedimentos foram realizados em ambiente escuro. A LDL (1 mg/mL) e o FITC (50 µg/mL) foram misturados e incubados a 37 °C por 3 horas. O FITC não ligado foi retirado por diálise em PBS, por 48h a 4 °C com oito trocas de PBS, e filtrado por uma malha de 0,22.¹⁴ O FITC-ox-LDL foi armazenado a 4 °C e usado por até dois meses.

Cultura celular

A linha celular derivada de monócitos humanos THP-1 foi comprada do Banco de Células do Rio de Janeiro, RJ, Brasil, e foi cultivada a 37 °C em uma atmosfera de 5% CO₂ com uma densidade de 10⁶ células/mL. O meio de cultura para as células THP-1 foi o meio RPMI 1640 suplementado por soro fetal bovino (SFB) a 10% (Gibco BRL), 50 mg/L de sulfato de gentamicina, e 2 mg/L de anfotericina B. Para os experimentos, foram utilizadas células THP-1 para indução em macrófagos, usando o forbol 12-miristato 13-acetato 100 nM (PMA, Sigma)¹⁵ e interferon (IFN)-γ (500 U/mL) para o fenótipo M1 induzido.¹⁶ O PMA induz a diferenciação da célula THP-1 pela interação direta com PKCδ que se liga à trombomodulina, ativa ERK1/2, que, por sua vez, ativa a expressão do inibidor de ciclo da célula p21^{Cip1/WAF1} via sinalização de NF-κB p65. Além disso, ERK1/2 participa da fosforilação de paxilina, cofilina, LIMK1, e PYK2, que mediam a remodelação citoesquelética para promover a diferenciação.¹⁷ O interferon γ (IFN-γ), pelo ativador de transcrição 1 (STAT1), favorece a polarização de macrófagos M1, que produzem mediadores pró-inflamatórios, incluindo o TNF-α, IL-6, IL-1.¹⁸ Depois dessa indução, as células de macrófagos THP-1 foram incubadas sem FITC-ox-LDL ou com 10, 50, 100, 150, 200 µg/mL, durante tempos diferentes (12, 24, 48 ou 72 horas) dependendo do propósito do experimento.

Captação celular de colesterol

Para induzir a diferenciação do monócito THP-1 em macrófagos, monócitos THP-1 (10⁴ células/mL) em placas de 96 poços foram tratados com 100 nM de PMA por 48 horas a 37 °C. Para identificar a melhor concentração de ox-LDL para induzir a formação de célula espumosa, foi realizada uma curva de concentração-resposta: por 24 horas a 10 µg/mL, 50 µg/mL, 100 µg/mL, 150 µg/mL, e 200 µg/mL FITC-ox-LDL + IFN-γ (500 U/mL). Para a análise temporal, células diferenciadas foram incubadas na ausência ou na presença de FITC-ox-LDL (100 µg/mL) + interferon γ (500 U/mL) por 12h, 24h, 48h e 72h. O núcleo celular foi marcado com 1 µg/mL de sonda fluorescente DAPI (Sigma) por 10 minutos e lavado 3 vezes com PBS. Para analisar a imagem de fluorescência,

foi usado um sistema de microscópio de fluorescência, ImageXpress Micro (Molecular Devices) com excitação de 495nm e 525 nm de emissão de FITC-ox-LDL, e excitação de 340 nm e 488 nm de emissão de DAPI

Quantitação de colesterol/éster de colesterol em lisado celular

O teor de éster de colesterol da célula espumosa foi quantificado pelo kit de ensaio de colesterol Amplex Red (Nº de catálogo A12216, Molecular Probes, Eugene, OR), de acordo com o protocolo do fabricante. Para essa análise, as células THP-1 (2x10⁴ células/poço) foram cultivadas em placas de 6 poços, diferenciadas em macrófagos, conforme descrito acima, e incubadas com ou sem ox-LDL. As células espumosas foram fixadas em paraformaldeído a 2% por 15 minutos, lavadas uma vez com PBS e incubadas com 200 µL/poço de álcool absoluto por 30 min a 4 °C para extrair lipídeos celulares. O teor de colesterol foi determinado incubando-se 50 µL de lipídeos extraídos de álcool diluídos em um tampão de reação 1x (0,1 M K₂HPO₄, pH 7,4, 0,05 M NaCl, 5 mM de ácido clórico, 0,1% Triton X-100) ou solução não diluída com 50 µL da solução de ensaio (colesterol total) ou 50 µL da solução de ensaio sem a esterase do colesterol (colesterol livre), por 30 min a 37 °C em ambiente escuro, e, em seguida, medindo-se a fluorescência (fluorímetro de microplaca HTS-7000; excitação de 530 nm, 590 nm). O valor foi relativizado para o os níveis de proteína celular totais. Para quantificar os níveis de proteína celular totais, as células espumosas extraídas de lipídeos foram incubadas com 0,1% (razão peso/volume [p/v]) SDS/0,2 M NaOH por 30 min em temperatura ambiente para extrair proteína celular. Os níveis de proteína celular foram determinados usando-se o método do reagente de fenol de Folin.¹² Os níveis de colesterol total e éster de colesterol foram representados como nanogramas de colesterol total ou éster de colesterol por micrograma de proteína.

Medições de citocina

A quantificação de citocinas inflamatórias em lisado de célula espumosa foi realizada usando-se o ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA). A concentração de IL-6 e do TNF-α nos sobrenadantes de macrófagos foi medida usando-se o DuoSet kits (R&D Systems, 614 McKinley PI NE, Minneapolis, MN, EUA). Os macrófagos incubados na ausência de ox-LDL foram definidos como grupo de controle (M).

Viabilidade celular

A viabilidade celular foi determinada por MTT (brometo de tiazolil azul de tetrazolio) (Sigma- Aldrich, St. Louis, MO, EUA) (Mosmann, 1983). Monócitos de THP-1 (10⁴ células/mL) foram inoculados em placas de 96 poços e tratados com 100 nM PMA para diferenciação de macrófagos, por 48 horas, mantidos a 37 °C em uma incubadora umidificada contendo 5% CO₂. Após 48 horas, as células foram expostas por 24 horas a 10 µg/mL, 50 µg/mL, 100 µg/mL, 150 µg/mL e 200 µg/mL de FITC-ox-LDL + interferon γ (500 U/mL). A análise da viabilidade celular ao longo do tempo também foi realizada, sendo as células incubadas na ausência (grupo

Artigo Original

de controle - M) ou na presença de FITC-ox-LDL (FC) (100 $\mu\text{g/mL}$) + interferon γ (500 U/mL) por 12h, 24h, 48h e 72h. Posteriormente, foram adicionados 5 mg/mL de MTT, seguido de 4 horas de incubação a 5% CO_2 , 37 °C. Depois desse tempo, foram adicionados 100 μL de dimetilsulfóxido (DMSO) e a placa permaneceu no agitador de placas por 10 minutos. A absorbância foi medida em 540 nm, usando-se um leitor de microplaca SpectraMax GeminiXS (Molecular Devices, Sunnyvale, CA, EUA).

Análise estatística

Todo o estudo foi realizado pelo menos em triplicata em três experimentos independentes, de acordo com as recomendações para Boas Práticas de Cultura Celular (BPCC).^{19,20} A normalidade dos dados foi verificada pelo teste Kolmogorov-Smirnov; igualdade de variância (teste de Levene). Todos os valores são expressos em média $\pm$ desvio padrão (DP). Para se determinar a diferença entre condições, foi aplicado o ANOVA com o teste post hoc de Bonferroni para múltiplas comparações. Para de determinar a diferença entre duas condições, o teste T não pareado de Student foi usado (SigmaStat versão 3.5; Systat). O nível de significância adotado para a análise estatística foi 5%.

Resultados

Houve um acúmulo maior de ox-LDL marcado com uma sonda de FITC (indicado pela presença de fluorescência verde), não apenas na área perinuclear, mas também distribuído pelo

citosol da maioria das células, conforme mostrado na Figura 1B. Como esperado, não foi encontrado acúmulo de LDL em células não tratadas (Figura 1A), que apresentou apenas fluorescência azul, que marca o núcleo da célula.

Na figura 2B, as imagens de fluorescência microscópica mostram que a FITC-ox-LDL foi absorvida em todas as concentrações, apresentando fluorescência mais alta quando comparada ao controle, usando-se a incubação de 24 horas. Acima de 50 $\mu\text{g/mL}$, a fluorescência foi mais alta quando comparada a 10 $\mu\text{g/mL}$, mas não se observou diferenças entre elas (Figura 2A).

Os macrófagos THP-1 foram incubados com 100 $\mu\text{g/mL}$ de FITC-ox-LDL por 0, 12, 24, 48 e 72 h (Figura 3). Observou-se que em 12, 24, 48 e 72 horas, a intensidade da fluorescência das células tratadas com FITC-ox-LDL aumentou significativamente do nível inicial (grupo de controle 0), mas somente após 72 horas a fluorescência foi maior do que a de outros períodos (Figuras 3A e 3B).

A figura 4 mostra o colesterol relativo, outras técnicas para confirmar a presença de colesterol em dentro das células e a sobrevivência das células nessa condição. Quantitativamente, quando as células foram incubadas por 24 horas em concentrações diferentes, apenas com 150 e 200 $\mu\text{g/mL}$ de ox-LDL, houve um aumento na concentração de colesterol em comparação ao controle não incubado com ox-LDL (Figura 4A). Essa condição não causou uma alteração maior na sobrevivência das células (Figura 4C). A figura 4B mostra que incubações de 100 $\mu\text{g/mL}$ em tempos de exposição

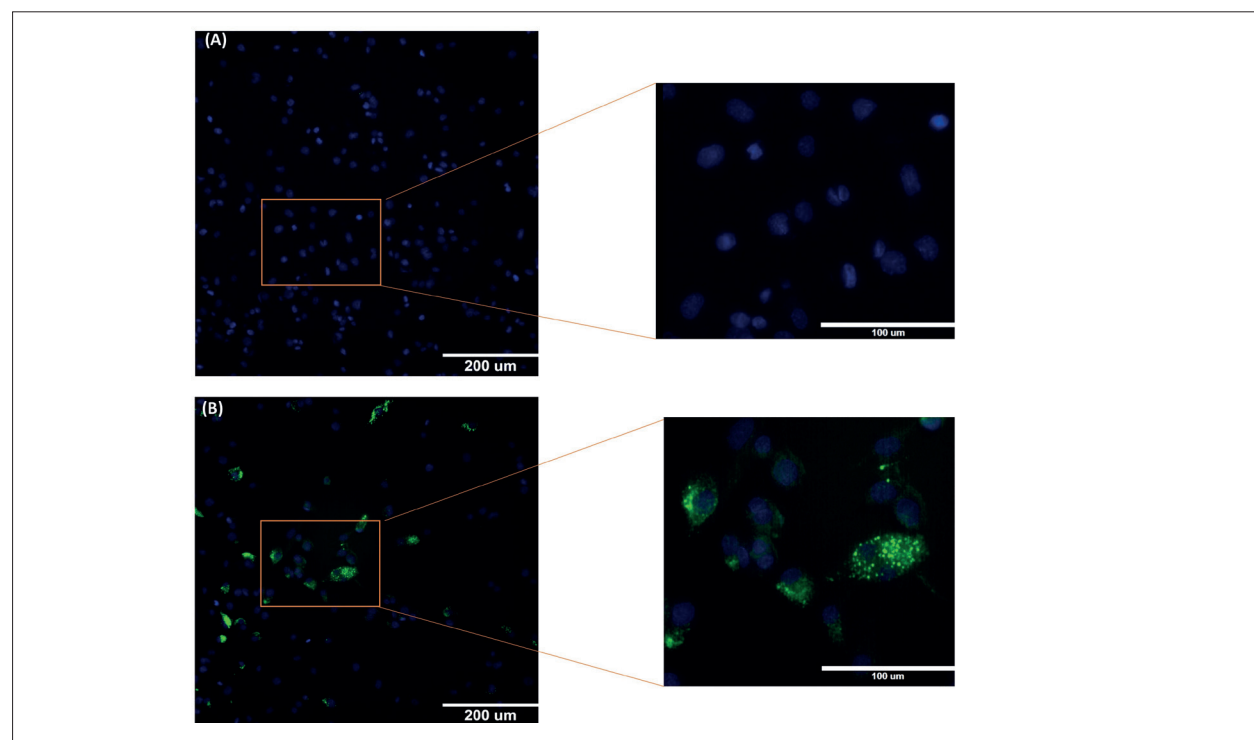


Figura 1 – Imagens representativas de captação de FITC-ox-LDL em macrófagos de THP-1. As THP-1 foram incubadas na ausência (grupo de controle - A) ou presença B das concentrações indicadas de FITC-ox-LDL por 24 horas. As células foram então lavadas, fixadas e examinadas usando-se um conjunto de filtro de 546 nm. A captação de FITC-ox-LDL foi mostrada em verde e os núcleos das células foram marcados com DAPI (azul).

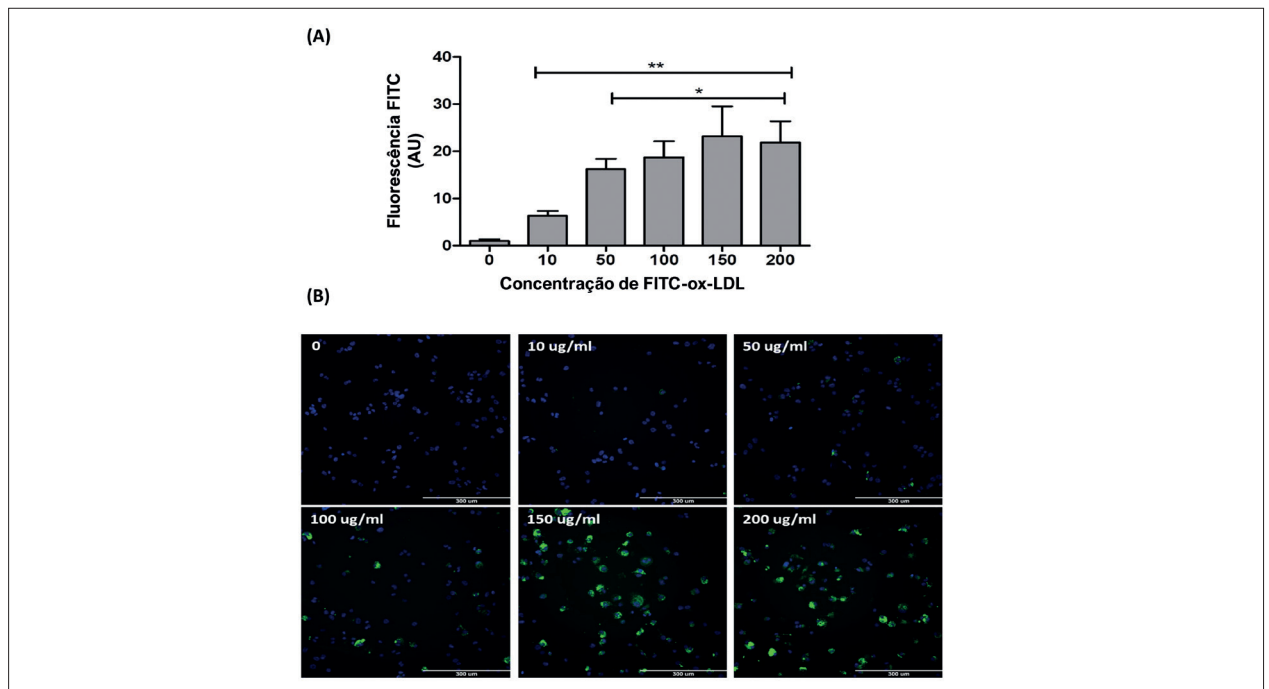


Figura 2 – Medição da concentração de FITC-ox-LDL em células THP-1. A) Captação de colesterol fluorescente dependente da concentração por macrófagos THP-1 em unidades arbitrárias (UA). B) Imagens representativas de captação de FITC-ox-LDL em macrófagos de THP-1. As THP-1 foram incubadas na ausência (grupo de controle: 0) ou na presença das concentrações indicadas de FITC-ox-LDL (10 – 200 µg/mL) por 24 h. A captação de FITC-ox-LDL foi mostrada em verde e núcleos celulares foram marcados usando-se DAPI (azul). As células foram visualizadas em microscópio de fluorescência (20× objetivas). Os valores foram expressos como média ± DP. * $P < 0,05$, comparado a células incubadas com 10 µg/mL; ** $P < 0,01$, comparado a células incubadas na ausência de FITC-ox-LDL.

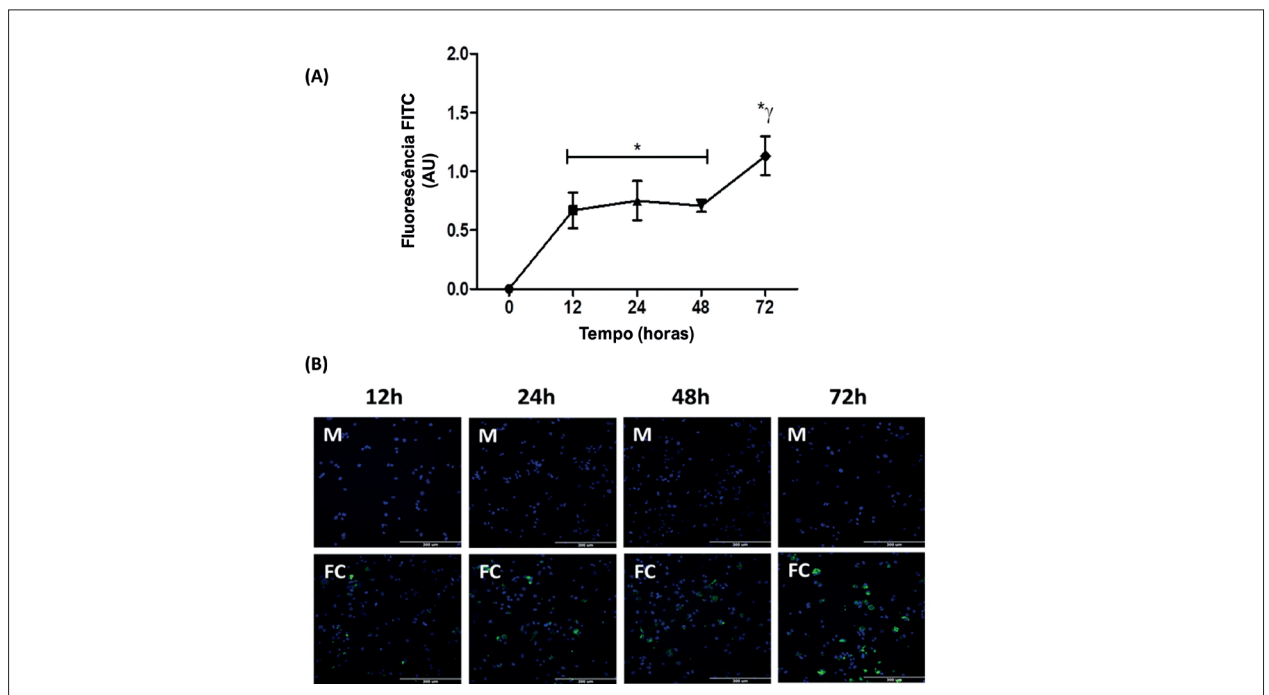


Figura 3 – Medição de captação de colesterol aumentada dependente do tempo por macrófagos THP-1. A) Captação de colesterol fluorescente dependente do tempo por macrófagos THP-1 em unidades arbitrárias (UA). B) Imagens representativas de captação de FITC-ox-LDL em macrófagos de THP-1. As THP-1 foram incubadas com 100 µg/mL de FITC-ox-LDL por 0h, 12h, 24h, 48h e 72h. A captura de FITC-ox-LDL foi mostrada em verde e núcleos celulares foram marcados por DAPI (azul). As células foram visualizadas em microscópio de fluorescência (20× objetivas). M, macrófago; FC, células espumosas. Os valores foram expressos como média ± DP. * $P < 0,05$, comparado a células incubadas na ausência de FITC-ox-LDL; γ $P < 0,001$, comparado a células incubadas com outras concentrações de FITC-ox-LDL.

Artigo Original

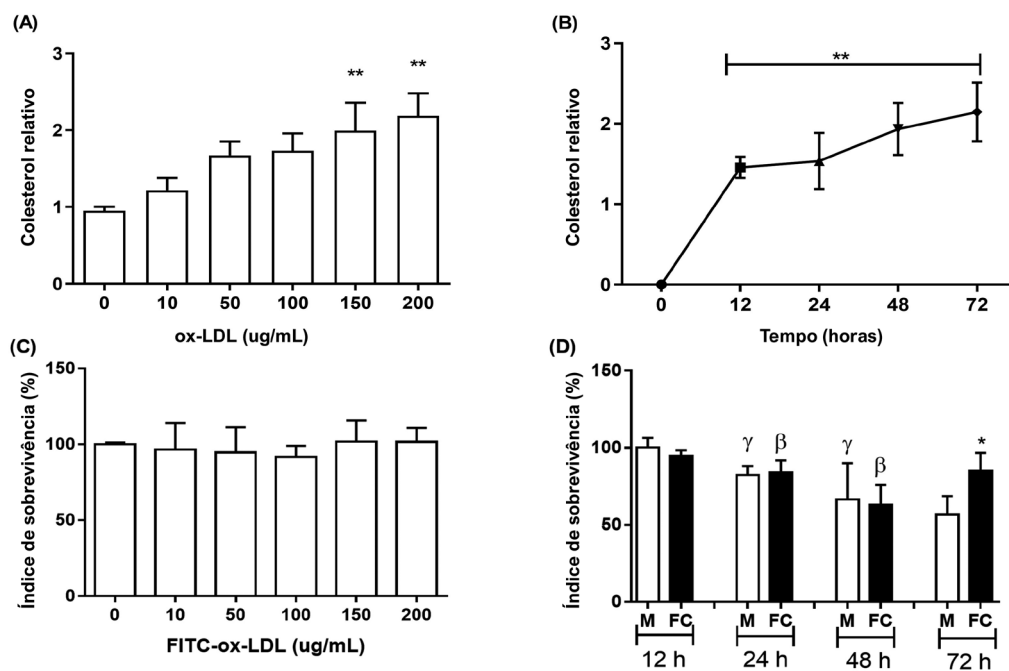


Figura 4 – Captação de lipídeos em macrófagos THP-1 e viabilidade das células. A) Captação aumentada dependente da concentração de colesterol por macrófagos THP-1 (Colesterol relativo - o valor foi relativizado para os níveis de proteína celular totais); B) Captação aumentada dependente da concentração de colesterol por macrófagos THP-1 dependente do tempo (Colesterol relativo - o valor foi relativizado para os níveis de proteína celular totais). C) Índice de sobrevivência em concentrações diferentes de FITC-ox-LDL. D) Índice de sobrevivência em tempos de exposição a FITC-ox-LDL diferentes. M, ausência de FITC-ox-LDL no macrófago; FC, células espumosas. Os valores são expressos como média $\pm$ DP. $P < 0,05$: * M vs. FC por tempo; ** comparado a células incubadas na ausência de FITC-ox-LDL (tempo 0); γ comparado a M com 12h; β comparado a FC com 12h.

diferentes de ox-LDL não apresentaram diferenças nos períodos diferentes, mas todos os períodos mostraram uma concentração mais alta de colesterol comparadas ao momento 0 (Figura 4B). A viabilidade dos macrófagos foi reduzida ao longo do tempo (24, 48 e 72 horas) em comparação com o período de 12 horas, mas as células espumosas apresentaram uma redução na viabilidade apenas nos períodos de 24 e 48 horas, e, em 72 horas, essas células tinham uma viabilidade maior em comparação com os macrófagos em 72 horas, que era semelhante à do grupo das células espumosas no período de 12 horas (Figura 4D).

Na produção de citocinas inflamatórias, a curva de tempo mostra que tanto a IL-6 e o TNF- α eram mais altos em células espumosas em comparação a macrófagos em todos os períodos de exposição a ox-LDL (Figura 5A, 5B), mas apenas a IL-6 foi mais alta nos períodos de 48 e 72 horas em comparação aos períodos de 12 e 24 horas (Figura 5A). Considerando a curva de concentração de ox-LDL, a produção de IL-6 foi mais alta em todas as concentrações testadas, em comparação às células sem exposição a ox-LDL (grupo de controle 0) (Figura 5C). Além disso, quando exposta a 50, 100, e 150 μ g/mL, a produção de IL-6 foi maior quando comparada à concentração de 10 μ g/mL, e a concentração de 200 μ g/mL também diminuiu a liberação de IL-6, igualando-se aos valores de concentração de 10 μ g/mL. A liberação de TNF- α foi mais expressiva apenas nas concentrações de 50 a 200 μ g/mL (Figura 5D).

Discussão

Nossos experimentos documentam uma otimização do método existente de formação de célula espumosa induzida por LDL oxidada para a formação de célula espumosa *in vitro*, a partir de macrófagos THP-1 e da incubação com FITC-ox-LDL, além de verificar a resposta de citocinas tais como a IL-6 e o TNF- α . Com 12 horas de incubação, a formação de célula espumosa acontece com o fenótipo pró-inflamatório M1, ou seja, com um aumento nas concentrações de IL-6 e TNF- α . A caracterização do perfil inflamatório dos macrófagos é importante, pois macrófagos M1 pró-inflamatórios ativados de forma clássica estimulam a aterogênese, enquanto macrófagos M2 estabilizam a placa aterosclerótica.⁶

Outros estudos usaram a técnica de formação de célula espumosa adotando protocolos, como o uso de corante Oil Red O ou LDL marcada com suas próprias sondas, juntamente com LDL oxidada tornando mais complexa com o corante DiL (DiL-ox-LDL). Um estudo conduzido por Xu et al.,²¹ demonstrou que, após a incubação com DiL-ox-LDL (10 μ g/mL) por 4 horas, o resultado foi um aumento significativo de captação de ox-LDL em macrófagos; entretanto, esse estudo não avaliou a inflamação nesses macrófagos.²¹ Embora o protocolo de indução de célula espumosa usando-se a sonda DiL-ox-LDL seja mais eficiente em comparação com outras técnicas, ele tem um rendimento menor, ou seja, é necessária uma grande

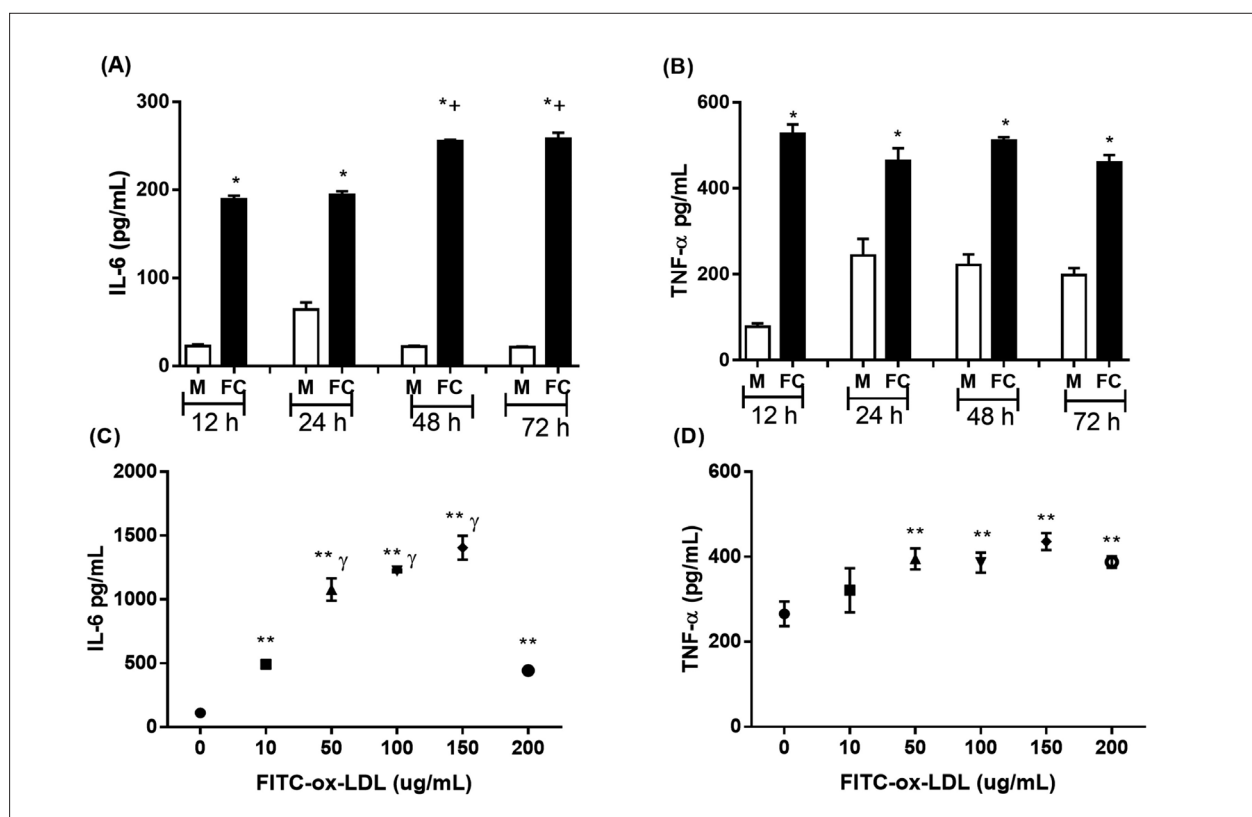


Figura 5 – Efeito de tempo e concentração de ox-LDL nas citocinas pró-inflamatórias da célula THP-1: A) Interleucina 6 em tempos diferentes com 100 $\mu\text{g/mL}$ ox-LDL; B) Fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) em tempos diferentes com 100 $\mu\text{g/mL}$ ox-LDL. C) Interleucina 6 em concentrações diferentes de ox-LDL tratada por 24 horas. D) Fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) em concentrações diferentes de ox-LDL tratado por 24 horas. Os valores são expressos como média $\pm$ DP. M, macrófago na ausência de FITC-ox-LDL; FC, células espumosas. * $P < 0,001$, M vs. FC por tempo (Teste T de Student); $P < 0,05$: ** comparado a células incubadas na ausência FITC-ox-LDL (tempo 0); γ comparado com células incubadas de 10 $\mu\text{g/mL}$. + $P < 0,01$, comparado com 12h e 24h.

quantidade de materiais para realizá-la, aumentando muito o custo. Além dessa técnica, este trabalho indica que a formação de células espumosas usando-se o corante Oil Red O e incubação de ox-LDL (50 $\mu\text{g/mL}$) por 24 horas não é um protocolo preciso, já que, nesse protocolo, lipídeos neutros (especialmente triglicérides) são corados com um corante vermelho-alaranjado,²² o que pode levar à baixa especificidade da técnica, já que em células espumosas há mais éster de colesterol e não há lipídeos neutros. Portanto, no presente estudo, os métodos foram otimizados usando-se LDL oxidada marcada com uma sonda fluorescente FITC (FITC-ox-LDL), introduzindo um método prático de coloração para formação de célula espumosa a partir de macrófagos. Usando a marcação de ox-LDL com FITC e a quantificação da inflamação na formação de células, obteve-se um método com a qualidade de sondas fluorescentes de baixo custo, produzindo fotos de alta qualidade.

Para a formação de célula espumosa, a LDL humana foi isolada por ultracentrifugação, oxidada e marcada com sonda de isotiocianato de fluoresceína (FITC). O uso de FITC como sonda fluorescente é amplo, já que o grupo do isotiocianato reage com grupos aminos terminais e primários em proteínas, o que faz dele uma técnica

viável e altamente acessível.^{11,14} Células THP-1 aderentes acumulam inúmeras gotículas de lipídeos (coloridas em verde) expostas a uma concentração de 100 $\mu\text{g/mL}$ de LDL oxidada por 24 horas, conforme mostrado na literatura.^{23,24} Além disso, a THP-1 diferenciada por macrófagos assumiu a aparência morfológica de células espumosas com gotículas de lipídeo fluorescente presentes ao longo do citosol e próximo ao núcleo da maioria das células. Os monócitos de THP-1 foram amplamente usados como modelo de macrófagos *in vitro*, mas pouca atenção foi dedicada à otimização da formação de célula espumosa a partir de macrófagos sem verificar se há inflamação.

A concentração de 100 $\mu\text{g/mL}$ é mais comumente usada na literatura,^{23,24} entretanto, os dados do presente estudo mostram que macrófagos derivados de monócitos THP-1 são bem diferenciados em células espumosas com 50 $\mu\text{g/mL}$ FITC-ox-LDL por apenas 12h. Nessas condições, há um acúmulo de colesterol na célula com produção aumentada de citocinas pró-inflamatórias, tais como IL-6 e TNF- α , sem alterar a viabilidade dessa célula. O fenótipo pró-inflamatório é de grande importância para a formação de célula espumosa, já que os componentes presentes na ox-LDL podem induzir diversos efeitos biológicos *in vitro* e *in vivo*, tais como a diferenciação de monócitos, a ativação

Artigo Original

de células endoteliais, e a ativação do sistema imune. Além disso, há evidências de que sua ação se deve à ativação de TLR4.²⁵ Portanto, o processo oxidativo parece estar diretamente envolvido no estímulo dessas substâncias.

Além da concentração de LDL no citoplasma do macrófago, é importante monitorar a produção de citocinas inflamatórias, já que os macrófagos podem contribuir para a aterogênese, especialmente após sua interação com a ox-LDL na camada íntima da artéria, produzindo citocinas e mediadores inflamatórios.⁷ A crescente expressão de marcadores inflamatórios pode ser causada pela ativação de macrófagos durante o processo aterosclerótico, levando a um aumento na captação de ox-LDL.² Os resultados mostrados neste trabalho demonstraram que a produção de IL-6 e TNF- α aumentou em macrófagos quando o tempo de exposição variou. A IL-6 foi liberada em uma concentração mais alta nas células espumosas em comparação com os controles. Além disso, quanto maior o tempo de exposição à ox-LDL, maior a liberação de IL-6, de forma que os períodos de 48 e 72 horas tiveram uma liberação maior em comparação com os períodos de 12 e 24 horas. Considerando o TNF- α , todos os tempos foram maiores do que seus controles, mas não houve diferenças entre os tempos de exposição. Em um ambiente com alta inflamação, é extremamente importante considerar a viabilidade dessas células, pois, nessas condições experimentais, a exposição a FITC-ox-LDL por 72 horas reduziu a viabilidade das células em comparação com a exposição por 12 horas. Juntos, esses dados podem sugerir que a produção de IL-6 e TNF- α poderiam contribuir para a adaptação da fagocitose de macrófagos. Isso é especialmente importante se, nesse microambiente, os macrófagos (M1) estão em maiores quantidades, promovendo um processo inflamatório, induzindo a cronicidade e promovendo efeitos deletérios nos tecidos.

As células espumosas na placa aterosclerótica produzem citocinas pró-inflamatórias que podem contribuir para a inflamação local. Sua natureza inflamatória foi corroborada por estudos *in vitro* que mostram macrófagos M2 derivados de monócitos, que normalmente têm um fenótipo anti-inflamatório, consomem altos níveis de ox-LDL e produzem fatores pró-inflamatórios (IL-6, IL-8, MCP-1) seguidos da formação de célula espumosa, assumindo, dessa forma, um fenótipo pró-inflamatório mais próximo ao M1.² Os macrófagos, *in vivo*, são uma população de células dinâmicas com características fenotípicas e funcionais que são significativamente diferentes entre si, dependendo de seu ambiente de maturação e da natureza de seus estímulos adicionados.⁷ Por exemplo, células THP-1 podem ser direcionadas a um fenótipo M1 usando o IFN- γ ,¹⁶ da forma como usamos em nosso protocolo e que foi confirmada pela alta liberação de citocinas inflamatórias. Outros estudos usam um protocolo de exposição a LDL muito prolongado, com duração de 48 horas ou mais,^{26,27} o que mostramos não ter viabilidade, já que, com 12 horas de incubação, a formação da célula espumosa já foi obtida, garantindo um alto grau de inflamação. Além disso, no período de 48 horas, a viabilidade da célula

foi reduzida em aproximadamente 50%, prejudicando possíveis intervenções.

Portanto, a falta de um protocolo uniforme que apresente componentes inflamatórios afeta grandemente a interpretação dos resultados e a capacidade de comparar estudos. Isso se dá porque o desenho do experimento não representa possíveis diferenças fenotípicas e/ou funcionais nas populações de macrófagos que podem ser atribuídas ao uso de protocolos de maturação diferentes, tempo de exposição e concentração de LDL, sem avaliar o perfil inflamatório.

Conclusão

Os resultados do presente estudo sugerem um modelo que contribui para o entendimento da liberação de IL-6 e TNF- α em resposta a várias concentrações de ox-LDL usando o método otimizado para a formação de células espumosas. Portanto, o entendimento das relações fenotípicas de macrófagos e mecanismos inflamatórios é importante para o desenvolvimento de pesquisas sobre o combate/atenuação da condição de aterosclerose.

Agradecimentos

Este estudo foi financiado por verbas da FAPESP (Programa CEPID-CEPOF), bem como do CNPQ (Programa INCT), pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código Financeiro 001, e pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP 2018/10588-9).

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Castro CA, Bagnato VS, Inada NM, Aníbal FF, Rodrigues GJ; Obtenção de dados: Castro CA, Buzinari TC, Lino RLB, Selistre-de-Araújo HS, Aníbal FF, Rodrigues GJ; Análise e interpretação dos dados: Castro CA, Buzinari TC, Lino RLB, Rodrigues GJ; Análise estatística: Castro CA, Buzinari TC, Bagnato VS; Obtenção de financiamento: Bagnato VS, Inada NM, Selistre-de-Araújo HS, Rodrigues GJ; Redação do manuscrito: Castro CA, Lino RLB, Bagnato VS, Inada NM, Aníbal FF; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Castro CA, Lino RLB, Bagnato VS, Inada NM, Selistre-de-Araújo HS, Aníbal FF, Rodrigues GJ.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela FAPESP (CEPID-CEPOF) e CNPq(INCT) e parcialmente financiado pela FAPESP.

Vinculação acadêmica

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

Referências

1. Tabas I, García-Cardena G, Owens GK. Recent insights into the cellular biology of atherosclerosis. *J Cell Biol.* 2015;209(1):13-22. doi: 10.1083/jcb.201412052.
2. Angelovich TA, Hearps AC, Jaworowski A. Inflammation-induced foam cell formation in chronic inflammatory disease. *Immunol Cell Biol.* 2015;93(8):683-93. doi: 10.1038/icb.2015.26
3. Bao Z, Li L, Geng Y, Yan J, Dai Z, Shao C. Advanced Glycation End Products Induce Vascular Smooth Muscle Cell-Derived Foam Cell Formation and Transdifferentiate to a Macrophage-Like State. *Mediators Inflamm.* 2020;6850187. doi: 10.1155/2020/6850187.
4. Maguire EM, Pearce SWA, Xiao Q. Foam cell formation: A new target for fighting atherosclerosis and cardiovascular disease. *Vascul Pharmacol.* 2019;112;54-71. doi: 10.1016/j.vph.2018.08.002.
5. Yang S, Yuan HQ, Hao YM, Ren Z, Qu SL, Liu LS, et al. Macrophage polarization in atherosclerosis. *Clin Chim Acta.* 2020;501:142-6. doi: 10.1016/j.cca.2019.10.034.
6. Volobueva A, Zhang D, Grechko A V, Orekhov AN. ScienceDirect Review article Foam cell formation and cholesterol trafficking and metabolism disturbances in atherosclerosis. *Cor Vasa.* 2019;61:e48-e55. doi:10.1016/j.crvasa.2018.06.006
7. Valledor AF, Lloberas J, Celada A. Macrophage Foam Cells. In: eLS. Wiley; 2015.p: 1-10. https://doi.org/10.1002/9780470015902.a0020730
8. Reiss AB, Siegert NM, Leon J De, Reiss AB, Siegert NM, Interleukin- JDL, et al. Interleukin-6 in atherosclerosis: atherogenic or atheroprotective? *Clin Lipidol.* 2017;112(1):14-23. doi: 10.1080/17584299.2017.1319787
9. Lu X-T, Zhao Y-X, Zhang Y, Jiang F. Psychological Stress, Vascular Inflammation, and Atherogenesis: Potential Roles of Circulating Cytokines. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2013;62(1):6-12. doi: 10.1097/FJC.0b013e3182858fac
10. Yu XH, Fu YC, Zhang DW, Yin K, Tang CK. Foam cells in atherosclerosis. *Clin Chim Acta.* 2013;424:245-52. doi: 10.1016/j.cca.2013.06.006.
11. Rios FJO, Ferracini M, Pecenin M, Koga MM, Wang Y, Ketelhuth DFJ, et al. Uptake of oxLDL and IL-10 Production by Macrophages Requires PAFR and CD36 Recruitment into the Same Lipid Rafts. Cignarella A, editor. *PLoS One.* 2013;8(10): e76893. doi: 10.1371/journal.pone.0076893.
12. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem.* 1951;193(1):265-75. PMID: 14907713
13. Jiang ZY, Woollard AC, Wolff SP. Lipid hydroperoxide measurement by oxidation of Fe²⁺ in the presence of xylenol orange. Comparison with the TBA assay and an iodometric method. *Lipids.* 1991;26(10):853-6. PMID: 8613704
14. Bian F, Yang X, Zhou F, Wu PH, Xing S, Xu G, et al. C-reactive protein promotes atherosclerosis by increasing LDL transcytosis across endothelial cells. *Br J Pharmacol.* 2014;171(10):2671-84. doi: 10.1111/bph.12616
15. Schwende H, Fitzke E, Ambs P, Dieter P. Differences in the state of differentiation of THP-1 cells induced by phorbol ester and 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *J Leukoc Biol.* 1996;59(4):555-61. PMID: 8613704
16. Chanput W, Mes JJ, Savelkoul HFJ, Wichers HJ. Characterization of polarized THP-1 macrophages and polarizing ability of LPS and food compounds. *Food Funct.* 2013;4(2):266-76. doi: 10.1039/c2fo30156c
17. Tsai CS, Lin YW, Huang CY, Shih CM, Tsai YT, Tsao NW, et al. Thrombomodulin regulates monocyte differentiation via PKC ζ and ERK1/2 pathway in vitro and in atherosclerotic artery. *Sci Rep.* 2016;6:1-15. doi: 10.1038/srep38421
18. Liu YC, Zou XB, Chai YF, Yao YM. Macrophage polarization in inflammatory diseases. *Int J Biol Sci.* 2014;10(5):520-9. doi: 10.7150/ijbs.8879
19. Eskes C, Boström AC, Bowe G, Coecke S, Hartung T, Hendriks G, et al. Good cell culture practices & in vitro toxicology. *Toxicol Vitro.* 2017;45(April):272-7. doi: 10.1016/j.tiv.2017.04.022
20. Hirsch C, Schildknecht S. In vitro research reproducibility: Keeping up high standards. *Front Pharmacol.* 2019;10:1484;1-9. doi:10.3389/fphar.2019.01484.
21. Xu S, Huang Y, Xie Y, Lan T, Le K, Red AO. Evaluation of foam cell formation in cultured macrophages: an improved method with Oil Red O staining and Dil-oxLDL uptake. 2010;473-81. doi: 10.1007/s10616-010-9290-0
22. Lillie RD AL. Supersaturated solutions of fat stains in dilute isopropanol for demonstration of acute fatty degeneration not shown by Herxheimer's technique. *Arch Pathol.* 1943.
23. Li XY, Kong LX, Li J, He HX, Zhou Y Da. Kaempferol suppresses lipid accumulation in macrophages through the downregulation of cluster of differentiation 36 and the upregulation of scavenger receptor class B type i and ATP-binding cassette transporters A1 and G1. *Int J Mol Med.* 2013;31(2):331-8. doi.org/10.3892/ijmm.2012.1204
24. Banka CL, Black AS, Dyer CA, Curtiss LK. THP-1 cells form foam cells in response to coculture with lipoproteins but not platelets. *J Lipid Res.* 1991 Jan;32(1):35-43. doi:10.1016/S0022-2275(20)42241-2
25. Miller YI, Choi SH, Fang L, Harkewicz R. Toll-Like Receptor-4 and Lipoprotein Accumulation in Macrophages. Vol. 19, *Trends Cardiovasc Med.* 2009.19:227-32. doi.org/10.1016/j.tcm.2010.02.001
26. Singh V, Rana M, Jain M, Singh N, Naqvi A, Malasoni R, et al. Curcuma oil attenuates accelerated atherosclerosis and macrophage foam-cell formation by modulating genes involved in plaque stability, lipid homeostasis and inflammation. *Br J Nutr.* 2015;113(1):100-13. doi: 10.1017/S0007114514003195.
27. Zhang XX, Wu C, Wu H, Sheng L, Su Y, Zhang XX, et al. Anti-Hyperlipidemic Effects and Potential Mechanisms of Action of the Caffeyolquinic Acid-Rich Pandanus tectorius Fruit Extract in Hamsters Fed a High Fat-Diet. *PLoS One.* 2013;8(4).e61922. doi: 10.1371/journal.pone.0061922.



Células Espumosas na Aterosclerose

Foam Cells in Atherosclerosis

Paulo Sampaio Gutierrez¹ 

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

Minieditorial referente ao artigo: Perfil de IL-6 e TNF na Formação de Células Espumosas: Um Método Aprimorado Usando a Sonda de Isotiocianato de Fluoresceína (FITC)

Já nas fases precoces das lesões ateroscleróticas há acúmulo de lipídeos na túnica íntima, os quais, nessa localização, sofrem modificações como oxidação e passam a ter a capacidade de induzir reações inflamatórias e consequentemente a progressão do processo patológico. Vale notar que há indícios de que interações com componentes presentes nessa camada arterial são importantes para que as gorduras sejam retidas e fiquem, portanto, sujeitas às referidas modificações que lhes trazem propriedades pró-inflamatórias. Nesse sentido, é interessante notar que, enquanto a maioria das espécies de mamíferos têm a íntima arterial “virtual” – ou seja, à microscopia de luz o endotélio parece repousar diretamente na lâmina elástica interna (ainda que a observação à microscopia eletrônica revele que não chega a ser assim) e sejam pouco susceptíveis à doença aterosclerótica, as espécies em que há quantidade de tecido que pode ser vista ao microscópio de luz separando o endotélio da lâmina elástica interna, como coelhos, porcos, símios e, principalmente, seres humanos (Figura 1), são as que têm propensão a tal alteração.

Ao serem retidos na íntima, os lipídeos se acumulam inicialmente no espaço extracelular, mas são também internalizados por células, que assumem ao microscópio o aspecto chamado de “células espumosas”. Isso acontece porque no processamento histológico habitual as amostras teciduais passam por uma série de banhos com a finalidade de desidratá-las e desengordurá-las, de modo de melhorar a qualidade dos cortes. Com a retirada da gordura, restam septos intracelulares que conferem aos citoplasmas padrão rendilhado, dando a impressão do que corresponderia em duas dimensões à vista de uma espuma (Figura 2).

Há métodos de coloração para gordura sem o processamento habitual (Figura 3), mas por outro lado perde-se qualidade no corte histológico. As mesmas células são também chamadas de “xantomatosas”, pelo grego “ξανθιά” (“xantiá”), que corresponde a “loiro, amarelo”; por ter grande quantidade de gordura, macroscopicamente a região tem essa cor. Grande parte das células espumosas é constituída por macrófagos, células que de fato têm como uma de suas funções primordiais internalizar material exógeno que apareça no interstício, seja qual for o órgão. Especificamente nas lesões ateroscleróticas, células musculares lisas e outras são também coadjuvantes nessa tarefa.

Castro et al. apresentam nesta edição dos *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* um trabalho no qual estudam *in vitro* quais são os estímulos que levam à transformação de macrófagos em células espumosas;¹ como comentam, os macrófagos podem ter fenótipo classificado como M1, com alta expressão de proteínas pró-inflamatórias que podem contribuir para a formação da placa aterosclerótica, ou M2, que desempenham um papel preventivo, reduzindo o tamanho da placa e melhorando sua estabilidade.

Portanto, mais importante que apenas avaliar a formação da célula espumosa é verificar seu perfil pró-inflamatório. Para isso, analisaram como a formação das células espumosas contribui na produção de duas citocinas, o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a interleucina-6 (IL-6). Mostraram como concentrações de lipídeos de baixa densidade oxidados e tempo de incubação influenciam a formação dessas citocinas pró-inflamatórias, contribuindo assim para a elucidação de mecanismos celulares envolvidos na patogênese da aterosclerose.

Palavras-chave

Aterosclerose; Patologia; Células Espumosas

Correspondência: Paulo Sampaio Gutierrez •

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – Laboratório de patologia – Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44. CEP 05403-000, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: paulo.gutierrez@incor.usp.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220659>

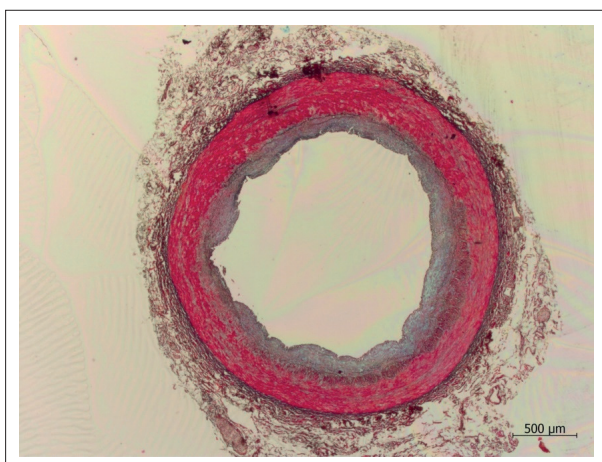


Figura 1 – Corte histológico de artéria coronária humana normal, mostrando que na túnica íntima, ou seja, internamente à média (corada em vermelho), há tecido conjuntivo. Coloração pelo método pentacrômico de Movat; aumento da objetiva: 2,5x.

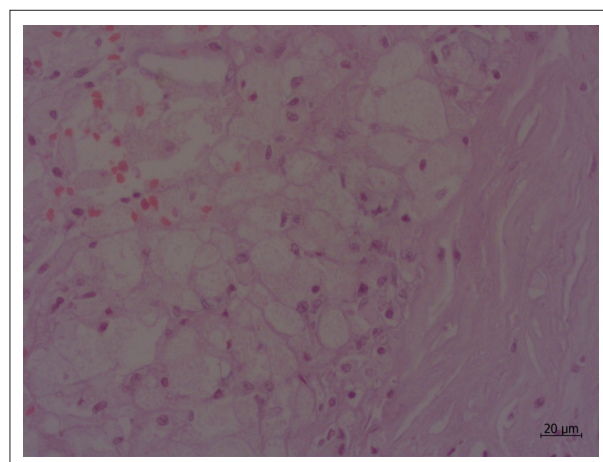


Figura 2 – Corte histológico de artéria coronária humana apresentando células espumosas, caracterizadas por citoplasma com aspecto rendilhado. Coloração pelo método da hematoxilina & eosina; aumento da objetiva: 40x.

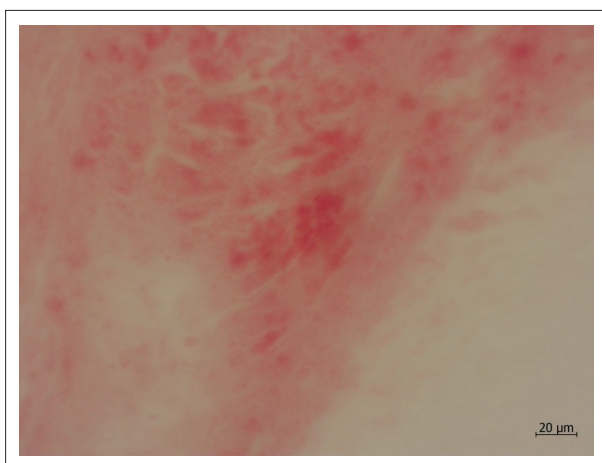


Figura 3 – Corte histológico em amostra de artéria coronária humana submetida a congelamento (e não ao processamento habitual) apresentando deposição de lipídeos, corados em vermelho. Devido à perda de qualidade no corte, é difícil precisar, mas ao menos parte da gordura parece estar localizada no espaço intracelular, possivelmente fazendo parte de células espumosas. Coloração pelo escarlata R; aumento da objetiva: 40x.

Referências

1. Castro CA, Buzinari TC, Lino RLB, Araújo HSS, Aníbal FF, Verzola RMM, et al. Profile of IL-6 and TNF in Foam Cell Formation: An Improved Method Using Fluorescein Isothiocyanate (FITC) Probe. *Arq Bras Cardiol.* 2022; 119(4):533-541.



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

O Nível de Endocan Sérico pode ser Usado como Biomarcador para Prever Aterosclerose Subclínica em Pacientes Pré-Diabéticos?

Can the Serum Endocan Level Be Used as a Biomarker to Predict Subclinical Atherosclerosis in Patients with Prediabetes?

Yücel Arman,¹ Adem Atici,² Ozgur Altun,¹ Remzi Sarikaya,³ Sengül Aydin Yoldemir,⁴ Murat Akarsu,⁵ Orkide Kutlu,¹ Guzin Zeren Ozturk,⁶ Pinar Demir,¹ Mustafa Ozcan,¹ Recep Yilmaz Bayraktarli,⁷ Tufan Tupek⁸

University of Health Sciences, Prof Dr Cemil Tascioglu City Hospital, Department of Internal Medicine,¹ Istanbul – Turquia

Istanbul Medeniyet University, Goztepe Prof. Dr. Suleyman Yalcin City Hospital, Department of Cardiology,² Istanbul – Turquia

University of Health Sciences, Van Education and Research Hospital, Department of Cardiology,³ Van – Turquia

University of Health Sciences, Istanbul Bakirkoy Dr Sadi Konuk Training and Research Hospital, Department of Internal Medicine,⁴ Istanbul – Turquia

University of Health Sciences, Kanuni Sultan Suleiman Training and Research Hospital, Department of Internal Medicine,⁵ Istanbul – Turquia

University of Health Sciences, Sisli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital, Department of Family Medicine⁶ Istanbul – Turquia

University of Health Sciences, Prof Dr Cemil Tascioglu City Hospital, Department of Radiology,⁷ Istanbul – Turquia

Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine,⁸ Istanbul – Turquia

Resumo

Fundamento: Pacientes pré-diabéticos têm um risco aumentado de doença cardiovascular aterosclerótica, e, portanto, a detecção precoce é importante.

Objetivo: Nosso estudo teve o objetivo de revelar a usabilidade dos níveis de endocan sérico como biomarcador no diagnóstico de aterosclerose subclínica em pacientes pré-diabéticos, com base em medições de EIMC.

Métodos: Os participantes foram classificados de acordo com a presença (n=42) ou ausência (n=42) de pré-diabetes. Os valores de endocan sérico, glicemia em jejum, insulina em jejum e hemoglobina glicada (HbA1c) dos pacientes foram examinados e a EIMC foi medida. O nível de significância para a análise estatística foi 0,05.

Resultados: Apesar de se ter determinado que os níveis de endocan sérico são mais baixos em pacientes pré-diabéticos em comparação com o grupo de controle (p=0,042), determinou-se que os valores de EIMC são mais altos (p=0,046). A avaliação do endocan sérico por análise regressiva multivariada detectou que seu nível estava associado à EIMC, independentemente de outros parâmetros (p=0,007). Encontramos uma correlação negativa entre insulina plasmática em jejum e níveis de endocan (r=-0,320, p=0,001).

Conclusões: Este estudo demonstrou que a espessura íntima-média de carótida é mais alta e o nível de endocan sérico é mais baixo em pacientes pré-diabéticos. Os níveis de endocan sérico diminuídos em pacientes pré-diabéticos podem ser um fator que contribui para os mecanismos de formação de aterosclerose.

Palavras-chave: Aterosclerose; Espessura Íntima-Media Carotídea; Estado Pré-Diabético.

Abstract

Background: Patients with prediabetes have an increased risk of atherosclerotic cardiovascular disease; therefore, early detection is important.

Objective: The present study aimed to reveal the usability of serum endocan levels as a biomarker in the diagnosis of subclinical atherosclerosis in patients with prediabetes, based on CIMT measurements.

Methods: Participants were classified according to the presence (n=42) or absence (n=42) of prediabetes. Serum endocan, fasting blood sugar, fasting insulin, and glycated hemoglobin (HbA1c) values of patients were examined, and CIMT was measured. The level of significance for statistical analysis was 0.05.

Results: While serum endocan levels were found to be lower in patients with prediabetes, when compared to the control group (p=0.042), CIMT values were found to be higher (p=0.046). When evaluated by multivariate regression analysis, the serum endocan level was found to be associated with CIMT, regardless of other parameters (p=0.007). A negative correlation was found between plasma fasting insulin and endocan levels (r=-0.320, p=0.001).

Correspondência: Yücel Arman •

University of Health Sciences, Prof Dr Cemil Tascioglu City Hospital, Department of Internal Medicine, Darulaceze Cad. No:27 post code:34384 Sisli/Istanbul/Turquia
E-mail: dryarman@yahoo.com

Artigo recebido em 20/09/2021, revisado em 06/03/2022, aceito em 06/04/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210797>

Conclusions: Carotid intima media thickness was found to be high and the serum endocan level was low in patients with prediabetes. Decreased serum endocan levels in patients with prediabetes may be a contributing factor to atherosclerosis formation mechanisms.

Keywords: Atherosclerosis; Carotid Intima-Media Thickness; Prediabetic State.

Full texts in English - <https://abccardiol.org/en/>

Introdução

O pré-diabetes, definido como os níveis entre índices glicêmicos normais e diabéticos, está aumentando rapidamente em todo o mundo. Aproximadamente 38% da população adulta no Estados Unidos da América¹ e cerca de 50% da população chinesa têm pré-diabetes.² O pré-diabetes é importante devido ao aumento do risco de complicações microvasculares e macrovasculares e o avanço para o diabetes tipo 2 em um curto período. É sabido que os altos níveis de glicemia plasmática são um importante fator de risco de doença cardiovascular aterosclerótica.³ Além disso, a resistência à insulina pode estar associada à aterosclerose devido a piores perfis lipídicos,⁴ estado pró-inflamatório⁵ e disfunção endotelial.⁶

A detecção de doença cardiovascular aterosclerótica nesse período inicial é importante para o acompanhamento e o tratamento. A espessura íntima-média da carótida (EIMC) é usada para detectar aterosclerose subclínica nos estágios iniciais e demonstrou prever eventos cardiovasculares.⁷⁻¹⁰ Cada 0,1 mm de aumento na EIMC aumenta o risco de infarto do miocárdio em 10-15% e de acidente vascular cerebral em 13-18%.¹¹ Ela é muito apropriada para uso em estudos populacionais de grande escala, pois é não invasiva e pode ser obtida com uma medição simples.

Além de métodos não invasivos para determinar o desenvolvimento da aterosclerose, sabe-se que vários biomarcadores também são incluídos nas previsões. A molécula-1 específica da célula endotelial (ESM-1), chamada de endocan, é um proteoglicano liberado pelas células endoteliais sob o controle de citocinas inflamatórias. O endocan ativa compostos garantindo o substrato necessário para coleta, adesão e transmigração de leucócitos no endotélio ativado.¹² Estudos anteriores determinaram que os níveis de endocan sérico eram maiores em pacientes com diabetes tipo 2 e síndrome coronária aguda em comparação com os grupos de controle.^{13,14} Estudos demonstraram que os níveis de endocan sérico estavam associados à gravidade da doença.¹⁰⁻¹²

Existem estudos que avaliam os níveis de endocan sérico em pacientes pré-diabéticos e com resistência à insulina. Entretanto, não é claro se as alterações nos níveis de endocan sérico são uma causa ou uma consequência, especialmente no caso de eventos ateroscleróticos. Quando os níveis de endocan sérico foram comparados entre grupos de pacientes e grupos de controle, diferentemente dos valores altos do diabetes tipo 2, determinou-se que eles eram baixos ou inalterados no grupo de pré-diabéticos.^{15,16} Embora a tendência a aterosclerose aumente nos pacientes pré-diabéticos e diabéticos, as diferenças nos níveis de endocan sérico são notáveis. Existem estudos que avaliam os níveis de endocan nos eventos ateroscleróticos e vasculares em pacientes com diabetes tipo 2. Entretanto, não foi possível encontrar nenhum estudo na literatura que avaliasse os níveis de endocan em pacientes pré-diabéticos com aterosclerose.

Nosso estudo teve o objetivo de revelar o papel dos níveis de endocan sérico na previsão de aterosclerose subclínica baseado em pacientes pré-diabéticos em EIMC.

Métodos

Nosso estudo está em conformidade com a Declaração de Helsinki e foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do hospital Prof Dr Cemil Tascioglu City (aprovação número 525). Os participantes assinaram um termo de consentimento informado. Este estudo transversal foi realizado no ambulatório de medicina interna de nosso hospital de cuidado terciário entre junho e agosto de 2021. Foram incluídos no estudo 84 participantes, com mais de 18 anos de idade, dos quais 42 eram pacientes pré-diabéticos e 42 eram normoglicêmicos (o IMC, a idade e o sexo eram semelhantes).

De acordo com os critérios da *American Diabetes Association* (ADA), pessoas com índices glicêmicos em jejum entre 100-125 mg/dL (tolerância à glicose prejudicada (IGT)) ou HbA1c 5,7-6,4%, ou níveis de glicemia plasmática de 2 horas durante o teste oral de tolerância à glicose (TOTG) a 75 g entre 140 e 199 mg/dL (tolerância à glicose prejudicada (IGT)), foram incluídas no grupo dos pré-diabéticos.¹⁷ Participantes normoglicêmicos com valores mais baixos foram incluídos no grupo de controle. Os indivíduos nos grupos normoglicêmico e pré-diabético não estavam fazendo uso de medicamentos antidiabéticos.

Indivíduos com histórico de infarto do miocárdio ou revascularização coronária, eventos cerebrovasculares, diagnóstico prévio de doença cardiovascular ou insuficiência cardíaca sistólica, doença valvar grave, cardiomiopatia hipertrófica, angina pectoris, variações da onda ST-T no eletrocardiograma, ondas Q, bloqueio do ramo esquerdo, doença hepática ou renal crônica, malignidade ativa, hipertensão, doenças inflamatórias, doença do sistema respiratório, doença arterial periférica, tabagismo, ou que se recusaram a participar, foram excluídos do estudo.

A pressão arterial dos participantes foi medida, e o IMC foi calculado medindo sua altura e peso (peso/altura ao quadrado, kg/m²). Depois de jejum noturno, foram analisados glicemia, insulina HbA1c, níveis lipídicos (colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C), colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) e triglicérides), proteína C-reativa (PCR), creatinina, e endocan sérico. Os valores do modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina (HOMA-IR) foram calculados com a fórmula, (glicemia em jejum x níveis de insulina em jejum)/405.

Medições de endocan sérico

Após o jejum noturno, foram coletados 10 ml de sangue venoso dos participantes. As amostras foram centrifugadas por 10 minutos a 1700 rpm. O soro foi armazenado a -80 °C até a

Artigo Original

análise. Os níveis de endocan sérico foram medidos com um kit de ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) de acordo com o protocolo do fabricante (Human Endocan Elisa Kit; lote nº: 201506, Nº cat.: E3160Hu, Sunred Biological Technology, Xangai, China). Os resultados são apresentados em ng/L. O intervalo de medição do kit é 31-2000 ng/L.

Avaliação da espessura da íntima-média da artéria carótida

A EIMC foi medida usando-se um transponder de gama linear multifrequência (12 MHz) (Samsung HS50 GE Ultrasound). Todas as medições foram feitas em imagens de modo B de alta resolução. Para as medições de EIMC, os pacientes foram colocados em posição supina com a cabeça virada a 45° na direção oposta ao lado da medição. Imagens de modo B da extensão do segmento distal da artéria carótida principal direita foram obtidas para três seções em sequência da parede mais distante da artéria carótida principal. Em seguida, a distância entre as interfaces entre sangue-íntima e média-adventícia foi medida para cada seção. A EIMC foi calculada pela média dos valores das medições.

Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o software SPSS, versão 26.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EUA). Média e desvio padrão foram usados para variáveis contínuas com distribuição normal, e mediana e faixa interquartil foram usadas para as sem distribuição normal. Variáveis categóricas são expressas como números absolutos e porcentagens. A distribuição das variáveis foi avaliada com o teste Kolmogorov-Smirnov. As variáveis contínuas foram comparadas usando-se o teste T (não pareado) de duas amostras independentes ou o teste U de Mann-Whitney, de acordo com sua distribuição. O teste qui-quadrado foi usado para variáveis categóricas. Os testes de Pearson ou Spearman foram usados para análise de correlação dependendo se as variáveis eram paramétricas ou não paramétricas. A análise regressiva linear multivariada foi usada para avaliar as determinantes da EIMC. A distribuição normal de todos os parâmetros é necessária para a análise regressiva linear multivariada. Obtivemos a distribuição normal a partir dos logaritmos do endocan sérico e dos níveis de triglicérides. O nível de significância estatística foi definido em $p < 0,05$.

Reprodutibilidade

Considerando que a concordância entre intraobservador e interobservador é 0,75, o tamanho mínimo da amostra (considerando Erro de tipo de 0,05, Erro de tipo III de 0,20 e Poder de 0,80) é $n=13$. Considerando as possibilidades de perdas por qualquer motivo, 15 pessoas foram incluídas no estudo.

Análise de poder

A análise de poder foi realizada com o programa G-power. Com base em dados anteriores na literatura, para tamanho de efeito 0,57, a parcela de 5% do erro alfa e o poder de 80% de representar a população, o menor tamanho para cada grupo amostral foi calculado como 39.

Resultados

Idade, sexo e valores de IMC dos grupos pré-diabético e normoglicêmico foram semelhantes ($p > 0,05$).

Os níveis de endocan sérico foram significativamente mais baixos no grupo pré-diabético do que no grupo de controle ($p=0,042$), e os valores de EIMC foram mais altos ($p=0,046$) (Tabela 1).

Houve uma correlação significativa entre o valor de EIMC e idade e níveis de triglicérides de todos os participantes (Tabela 2). A análise regressiva linear multivariada de idade, endocan, HbA1c, FPI, FPG, e valores de triglicérides foi realizada com EIMC. O logaritmo dos valores de endocan sérico e triglicérides foram obtidos para garantir a distribuição normal. Detectou-se que o nível de endocan sérico estava associado à EIMC, independentemente de outros parâmetros ($p=0,007$) (Tabela 3). Apesar de não haver correlação entre os níveis de endocan sérico e as medições de EIMC no grupo pré-diabético ($r=0,104$ $p=0,514$) (Figura 1), foi encontrada uma correlação positiva no grupo sem pré-diabetes ($r=0,340$, $p=0,028$) (Figura 2).

As correlações entre os parâmetros da Tabela 1 e os níveis de endocan sérico foram examinadas. Desses parâmetros, apenas a insulina em jejum foi correlacionada aos níveis de endocan. Essa correlação foi negativa ($r=-0,320$, $p=0,001$) (Figura 3).

Tabela 1 – Características demográficas e achados laboratoriais em pacientes pré-diabéticos e de controle

	Grupo de controle n=42	Grupo de pacientes pré-diabéticos n=42	p
Idade (anos)	47,8±9,7	49,9±8,5	0,112
Sexo (F/M)	28/14	30/12	0,814
IMC (kg/m ²)	33,8±4,1	32,2±8,8	0,066
Endocan (ng/L) *	138 (84-300)	120 (65-185)	0,042
FPI (μU/ml)	11,2±5,3	20,1±8,8	<0,001
FPG (mg/dL)	87±5,3	103±9,7	<0,001
2-h GP durante 75-g TOTG (mg/dL)	101±19	141±34	<0,001
HOMA-IR	2,4±1,1	5,2±2,3	<0,001
HbA1c (%)	5,5 ±0,3	5,9±0,5	0,039
PCR (mg/dL)	4,9± 2,6	5,1±2,9	0,245
Colesterol total (mg/dL)	188±32	206±33	0,020
Colesterol LDL (mg/dL)	110±31	120±26	0,107
Colesterol HDL (mg/dL)	53±11	49±13	0,103
TG (mg/dL)*	108 (79-133)	152 (95-257)	0,002
EIMC (mm)	0,67±0,16	0,74±0,17	0,046

IMC: índice de massa corporal; FPI: insulina plasmática em jejum; FPG: glicemia plasmática em jejum; GP: glicemia plasmática; TOTG: teste oral de tolerância à glicose; HOMA-IR: modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina; HbA1c: hemoglobina glicada; PCR: proteína C reativa; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; TG: triglicérides; EIMC: espessura íntima-média da carótida.

Tabela 2 – Correlações entre EIMC e outros parâmetros

	Todos os participantes (n=84)		Grupo de controle (n=42)		Grupo de pacientes pré-diabéticos (n=42)	
	r	p	r	p	r	p
Endocan (ng/L) *	0,206	0,060	0,340	0,028	0,104	0,514
Idade (anos)	0,363	0,001	0,490	0,001	0,215	0,172
IMC (kg/m ²)	-0,015	0,895	-0,009	0,956	0,034	0,833
FPI (μU/ml)	0,180	0,104	0,360	0,021	0,020	0,900
FPG (mg/dL)	0,195	0,075	0,212	0,178	0,119	0,454
2-h GP (TOTG)	0,166	0,131	0,080	0,485	0,164	0,300
HOMA-IR	0,180	0,102	0,379	0,013	0,004	0,982
HbA1c (%)	0,242	0,080	0,349	0,143	0,199	0,260
PCR (mg/dL)	0,077	0,520	0,063	0,694	0,065	0,730
C Total (mg/dL)	-0,015	0,895	-0,076	0,632	-0,015	0,927
LDL-C (mg/dL)	-0,031	0,781	-0,093	0,557	-0,192	0,223
HDL-C (mg/dL)	-0,111	0,313	0,032	0,839	0,227	0,149
TG (mg/dL)*	0,257	0,018	0,306	0,030	0,342	0,027

IMC: índice de massa corporal; FPI: insulina plasmática em jejum; FPG: glicemia plasmática em jejum; GP: glicemia plasmática; TOTG: teste oral de tolerância à glicose; HOMA-IR: modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina; HbA1c: hemoglobina glicada; PCR: proteína C reativa; C Total: colesterol total; LDL-C: colesterol de lipoproteína de baixa densidade; HDL-C, colesterol de lipoproteína de alta densidade; TG: triglicérides; EIMC: espessura íntima-média da carótida. *Teste de correlação de Spearman, outros: Teste de correlação de Pearson.

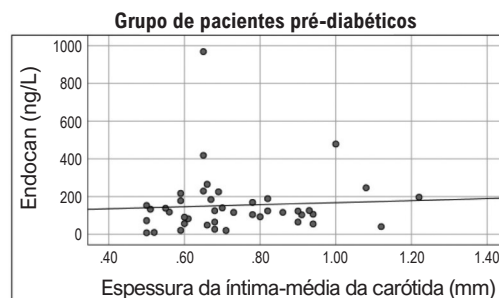
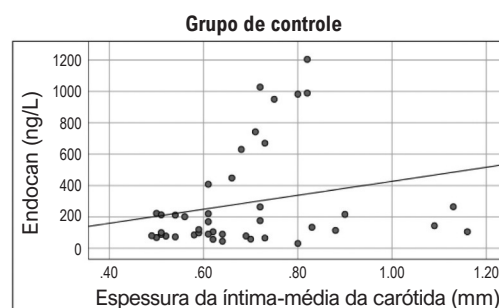
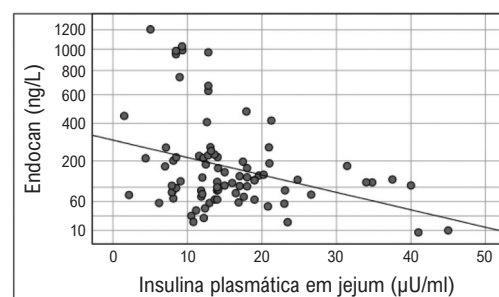
Tabela 3 – Análise regressiva linear multivariada mostrando os preditores de EIMC

	Beta	IC 95%		p
		Inferior	Superior	
Idade	0,525	0,004	0,016	0,002
FPI	0,324	-0,001	0,016	0,068
Log TG	-0,142	-0,381	0,154	0,396
Log (Endocan)	0,435	0,056	0,336	0,007
HbA1c	0,181	-0,053	0,219	0,222
PCR	0,024	-0,019	0,022	0,862

FPI: insulina plasmática em jejum; Log: logaritmo; TG: triglicérides; HbA1c: hemoglobina glicada; PCR: proteína C reativa.

Reprodutibilidade

Um total de 15 pacientes foram selecionados aleatoriamente para análise de variabilidade inter- e intraobservador. A compatibilidade entre os valores de EIMC intra- e interobservador foi calculada. Os coeficientes de correlação intraclasse para variabilidade intraobservador e interobservador foram, respectivamente: 0,93 (IC 95%, 0,87–0,97) e 0,90 (IC 95%, 0,85–0,95) para EIMC.


Figura 1 – Correlação entre níveis de endocan plasmático e valores de EIMC no grupo de pacientes pré-diabéticos. (r=0,104, p=0,514)

Figura 2 – Correlação entre níveis de endocan plasmático e valores de EIMC no grupo de controle (r=0,340, p=0,028)

Figura 3 – Correlação entre níveis de endocan sérico e insulina plasmática em jejum (r=-0,320, p=0,001)

Discussão

Nosso estudo teve o objetivo de explicar o papel dos níveis de endocan na previsão da aterosclerose subclínica em pacientes pré-diabéticos com base em medições de EIMC. Os níveis de endocan plasmático foram mais baixos no grupo de pacientes pré-diabéticos do que no grupo de controle. Em contraste, os valores de EIMC foram mais altos em pacientes pré-diabéticos. Em nosso estudo, não houve correlação entre

valores de EIMC e níveis de endocan sérico. Quando os grupos foram avaliados separadamente, a correlação entre medições de EIMC e níveis de endocan foi detectada no grupo normoglicêmico, mas não no grupo pré-diabético. Entretanto, dependendo dos resultados da análise regressiva, os níveis de endocan sérico explicaram significativamente o valor de EIMC.

Muitos estudos mostram que o pré-diabetes pode causar doenças cardiovasculares.³⁻⁶ Além disso, a carga de aterosclerose coronária em pacientes pré-diabéticos é mais alta do que em pessoas normais. Especificamente, a carga de aterosclerose precede os sintomas de diabetes tipo 2. Em nosso estudo, os valores de EIMC foram altos em pacientes pré-diabéticos, o que é compatível com estudos usando a EIMC como marcador de aterosclerose subclínica.^{18,19}

Pacientes pré-diabéticos têm hiperinsulinemia devido à resistência à insulina, e os resultados de nosso estudo são compatíveis com isso. Uma correlação negativa foi confirmada entre insulina plasmática em jejum e níveis de endocan. Pode-se dizer que os níveis de endocan sérico são baixos em pacientes pré-diabéticos devido o estado hiperinsulinêmico.

A relação entre hiperinsulinemia e aterosclerose foi demonstrada por estudos anteriores. A resistência à insulina despertou grande interesse nas comunidades médica e científica devido a sua associação a doenças cardiovasculares. Entretanto, o mecanismo molecular que liga a resistência à insulina ao desenvolvimento e/ou avanço da aterosclerose continua a ser um enigma. Alguns mecanismos se destacam em relação a essa situação. A sinalização de insulina desempenha um papel crítico na ativação da síntese de óxido nítrico, que regula a produção de óxido nítrico.^{20,21} O óxido nítrico é um vasodilatador e um agente antiaterogênico potente.²⁰ A deficiência de óxido nítrico ativa várias vias envolvidas na aterogênese.^{22,23} Portanto, um defeito na sinalização de insulina além de prejudicar a utilização da glicose também causa hipertensão e aterosclerose acelerada. É difícil distinguir o efeito da resistência à insulina da hiperinsulinemia compensatória que sempre a acompanha. Já se sugeriu que, se o efeito prejudicial da resistência à insulina é resultado da diminuição da ação da insulina, a hiperinsulinemia compensatória pode ser apenas um observador inocente. Inversamente, se certos aspectos da ação da insulina não são afetados pela diminuição da potência da insulina, a presença de hiperinsulinemia compensatória pode ter seu efeito próprio. Consequentemente, a hiperinsulinemia compensatória pode estimular ou até superestimular certos aspectos da ação da insulina em várias células e tecidos. Portanto, o ponto crítico no entendimento do papel da resistência à insulina é determinar se a ação reduzida da insulina (efeito da resistência à insulina) coexiste com a ação normal ou até aumentada da insulina (efeito da hiperinsulinemia) dentro do mesmo tecido e da mesma célula. Essa tarefa é possibilitada pela revelação da cadeia de sinalização intracelular da insulina. A hiperinsulinemia é um fator de crescimento potente,²⁴⁻²⁸ cujos efeitos de promoção de crescimento são mediados pela via da proteína quinase ativada por mitógenos (MAP).²⁹ Após a interação entre o substrato 1 do receptor de insulina (IRS-1) e proteína transformadora contendo domínios com homologia a Src 2 (SH2), a quinase regulada por sinal

extracelular (ERK) é ativada,^{30,31} transloca-se para o núcleo e catalisa a fosforilação de fatores de transcrição que promovem o crescimento celular, a proliferação celular e a diferenciação celular.³⁰ Portanto, essa via tem um papel importante na aterogênese.

Além de sua função nos mecanismos ateroscleróticos, já se relatou que a insulina atenua a resposta inflamatória sistêmica induzida por endotoxina diminuindo a expressão do TNF- α e aumentando a cascata anti-inflamatória.^{26,32} A expressão do endocan é regulada diferencialmente por citocinas. O TNF- α e a interleucina-1 beta (IL-1 β) regula para cima e o interferon-gama (IFN- γ) regula para baixo a secreção do endocan.³³ O efeito redutor da hiperinsulinemia no TNF- α pode explicar a diminuição dos níveis de endocan sérico. Além disso, Janke et al. demonstraram que o endocan é expresso por adipócitos humanos e que a administração de insulina reduz a produção do endocan em adipócitos. Por esse motivo, já se sugeriu que a secreção de endocan por adipócitos pode afetar significativamente os níveis de endocan locais ou sistêmicos.³⁴ Em nosso estudo, o efeito supressor da insulina nos adipócitos pode ser outro fator efetivo nos baixos níveis de endocan plasmático no grupo de pacientes pré-diabéticos.

Menon et al. pesquisaram o papel do endocan durante a formação de lesão aterosclerótica em ratos homozigotos para ApoE e identificaram altos índices de expressão de placas ateroscleróticas. No estudo, a expressão de endocan tinha níveis baixos no endotélio quiescente, ao mesmo tempo em que se mostrava regulada para cima no endotélio ativado.³⁵ Os sujeitos em nosso grupo de estudo foram selecionados entre pessoas sem doença vascular conhecida ou qualquer outra situação que causasse inflamação. Por esse motivo, há uma probabilidade alta de que tanto os sujeitos do grupo de controle quanto os pacientes pré-diabéticos tinham endotélio quiescente. Nesse caso, pode-se dizer que, em nosso grupo de pacientes, o efeito da aterosclerose subclínica na secreção de endocan pelo endotélio pode ser limitado. Consideramos que o efeito da insulina no TNF- α e tecido adiposo é mais dominante e causa uma diminuição do nível de endocan sérico.

Já se demonstrou que os níveis de endocan plasmático aumentam dependendo da gravidade da doença em pacientes com aterosclerose, inflamação vascular e síndrome coronária aguda. Determinou-se que o aumento no nível de endocan sérico está associado com doenças cardíacas ateroscleróticas, mas um valor de corte ainda não foi determinado.^{36,37} Esse aumento no nível de endocan sérico é aceito como preditor de aterosclerose em muitos estudos. Já foi sugerido que o endocan seja um inibidor funcional do antígeno 1 associado à função do linfócito (LFA-1) e da interação com a molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1), sugerindo seu papel anti-inflamatório, pela inibição do rolamento, da adesão ou da transmigração de leucócitos.¹² O efeito benéfico obtido *in vivo* pelo bloqueio da adesão a mAbs em camundongos e em outros modelos animais demonstra claramente que o LFA-1 e a ICAM-1 estão envolvidos em inflamação aguda,³⁸ lesão por isquemia/reperfusão,³⁹ rejeição de aloenxerto⁴⁰⁻⁴² e imunidade antitumoral. Portanto, pode-se dizer que o endocan é secretado do endotélio em resposta a inflamação aguda e desempenha um papel regulatório com seu efeito anti-inflamatório. Em

nosso estudo, demonstramos que os níveis de endocan sérico diminuíram em pacientes pré-diabéticos, provavelmente devido à hiperinsulinemia. Podemos concluir que o endocan tem um papel inibidor na interação entre LFA-1 e ICAM-1. Um aumento na atividade da ICAM-1 é esperado com a diminuição dos níveis de endocan. O aumento da atividade da ICAM-1 pode levar à inflamação vascular. A ICAM-1 é uma molécula bem conhecida que está envolvida na patogênese da placa aterosclerótica.^{43,44}

Em estudos com grupos sem pré-diabetes ou resistência à insulina, os níveis de endocan sérico foram elevados, possivelmente em resposta à inflamação no vaso aterosclerótico. Entretanto, nosso estudo mostrou que essa resposta era insuficiente e que os níveis de endocan sérico diminuíram em pacientes com pré-diabetes e aterosclerose, especialmente devido à hiperinsulinemia. Níveis baixos de endocan sérico podem estar envolvidos nos mecanismos de formação da aterosclerose. São necessários estudos abrangentes sobre esse assunto.

Limitações do estudo

Há algumas limitações neste estudo. A principal limitação é o número baixo de pacientes e o fato de o estudo ser realizado em um centro único. Segundo, as medições de EIMC foram usadas ao avaliar a aterosclerose subclínica. Por fim, outra limitação é que não sabemos há quanto tempo nossos pacientes eram pré-diabéticos.

Conclusões

Nossos resultados demonstram que a hiperinsulinemia causa uma redução nos níveis de endocan. Entretanto,

não há valor-limiar para prever a aterosclerose. A redução nos valores de endocan sérico medidos periodicamente no acompanhamento dos pacientes com pré-diabetes pode dar mais informações sobre o desenvolvimento da aterosclerose. É necessário realizar estudos prospectivos para este fim.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Arman Y, Yoldemir S, Tükek T; Obtenção de dados: Arman Y, Atici A, Sarikaya R, Yoldemir S, Akarsu M, Kutlu O, Ozturk GZ, Demir P, Özcan M, Bayraktarlı R, Tükek T; Análise e interpretação dos dados: Arman Y, Atici A, Altun O, Sarikaya R, Akarsu M, Kutlu O, Demir P, Özcan M, Bayraktarlı R, Análise estatística: Arman Y, Atici A, Redação do manuscrito: Arman Y, Altun O, Tükek T. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Arman Y, Tükek T.

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. Menke A, Casagrande S, Geiss L, Cowie CC. Prevalence of and Trends in Diabetes Among Adults in the United States, 1988-2012. *JAMA*. 2015;314(10):1021-9. doi: 10.1001/jama.2015.10029.
2. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global Estimates Of Diabetes Prevalence for 2013 and Projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;103(2):137-49. doi: 10.1016/j.diabres.2013.11.002.
3. Park C, Guallar E, Linton JA, Lee DC, Jang Y, Son DK, et al. Fasting Glucose Level and the Risk of Incident Atherosclerotic Cardiovascular Diseases. *Diabetes Care*. 2013;36(7):1988-93. doi: 10.2337/dc12-1577.
4. Holland WL, Knotts TA, Chavez JA, Wang LP, Hoehn KL, Summers SA. Lipid Mediators of Insulin Resistance. *Nutr Rev*. 2007;65(6 Pt 2):S39-46. doi: 10.1111/j.1753-4887.2007.tb00327.x.
5. Stöhr R, Federici M. Insulin Resistance and Atherosclerosis: Convergence between Metabolic Pathways and Inflammatory Nodes. *Biochem J*. 2013;454(1):1-11. doi: 10.1042/BJ20130121.
6. Kim JA, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal Relationships between Insulin Resistance and Endothelial Dysfunction: Molecular and Pathophysiological Mechanisms. *Circulation*. 2006;113(15):1888-904. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.563213.
7. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: A Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(2):93-111. doi: 10.1016/j.echo.2007.11.011.
8. Santos IS, Goulart AC, Brunoni AR, Kemp AH, Lotufo PA, Bensenor IM. Anxiety and Depressive Symptoms are Associated with Higher Carotid Intima-Media Thickness. Cross-Sectional Analysis from ELSA-Brasil Baseline Data. *Atherosclerosis*. 2015;240(2):529-34. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.800.
9. Webb DR, Davies MJ, Gray LJ, Abrams KR, Srinivasan B, Das S, et al. Searching for the Right Outcome? A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Trials Using Carotid Intima-Media Thickness or Pulse Wave Velocity to Infer Antiatherogenic Properties of Thiazolidinediones. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12(2):124-32. doi: 10.1111/j.1463-1326.2009.01122.x.
10. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of Clinical Cardiovascular Events with Carotid Intima-Media Thickness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. 2007;115(4):459-67. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628875.
11. Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, Mathiesen EB, Völzke H, Tuomainen TP, et al. Carotid Intima-Media Thickness Progression to Predict Cardiovascular Events in the General Population (the PROG-IMT Collaborative Project): A Meta-Analysis of Individual Participant Data. *Lancet*. 2012;379(9831):2053-62. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60441-3.
12. Bécard D, Scherpereel A, Hammad H, Gentina T, Tscipoulos A, Aumercier M, et al. Human Endothelial-Cell Specific Molecule-1 Binds Directly to the Integrin CD11a/CD18 (LFA-1) and Blocks Binding to Intercellular Adhesion Molecule-1. *J Immunol*. 2001;167(6):3099-106. doi: 10.4049/jimmunol.167.6.3099.

13. Klisic A, Kavaric N, Vujcic S, Mihajlovic M, Zeljkovic A, Ivanisevic J, et al. Inverse Association between Serum Endocan Levels and Small LDL and HDL Particles in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(15):8127-35. doi: 10.26355/eurrev_202008_22499.
14. Lv Y, Zhang Y, Shi W, Liu J, Li Y, Zhou Z, et al. The Association between Endocan Levels and Subclinical Atherosclerosis in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Med Sci*. 2017;353(5):433-38. doi: 10.1016/j.amjms.2017.02.004.
15. Belongie KJ, Ferrannini E, Johnson K, Andrade-Gordon P, Hansen MK, Petrie JR. Identification of Novel Biomarkers to Monitor β -cell Function and Enable Early Detection of Type 2 Diabetes Risk. *PLoS One*. 2017;12(8):e0182932. doi: 10.1371/journal.pone.0182932.
16. Klisic A, Kavaric N, Stanisic V, Vujcic S, Spasojevic-Kalimanovska V, Ninic A, et al. Endocan and a Novel Score for Dyslipidemia, Oxidative Stress and Inflammation (DOI score) are Independently Correlated with Glycated Hemoglobin (HbA1c) in Patients with Prediabetes and Type 2 Diabetes. *Arch Med Sci*. 2019;16(1):42-50. doi: 10.5114/aoms.2019.87541.
17. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl 1):S15-S33. doi: 10.2337/dc21-S002.
18. Mahat RK, Singh N, Rathore V, Gupta A, Shah RK. Relationship between Atherogenic Indices and Carotid Intima-Media Thickness in Prediabetes: A Cross-Sectional Study from Central India. *Med Sci*. 2018;6(3):55. doi: 10.3390/medsci6030055.
19. Bhinder HPS, Kambie TK. The Study of Carotid Intima-Media Thickness in Prediabetes and its Correlation with Cardiovascular Risk Factors. *J Datta Meghe Inst Med Sci Univ*. 2018;13(2):79-82. doi: 10.4103/jdmimsu.jdmimsu_58_18.
20. Steinberg HO, Brechtel G, Johnson A, Fineberg N, Baron AD. Insulin-Mediated Skeletal Muscle Vasodilation is Nitric Oxide Dependent. A Novel Action of Insulin to Increase Nitric Oxide Release. *J Clin Invest*. 1994;94(3):1172-9. doi: 10.1172/JCI117433.
21. Montagnani M, Chen H, Barr VA, Quon MJ. Insulin-Stimulated Activation of eNOS is Independent of Ca^{2+} but Requires Phosphorylation by Akt at Ser(1179). *J Biol Chem*. 2001;276(32):30392-8. doi: 10.1074/jbc.M103702200.
22. Brunner H, Cockcroft JR, Deanfield J, Donald A, Ferrannini E, Halcox J, et al. A Statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2005;23(2):233-46. doi: 10.1097/00004872-200502000-00001.
23. Naruse K, Shimizu K, Muramatsu M, Toki Y, Miyazaki Y, Okumura K, et al. Long-Term Inhibition of NO Synthesis Promotes Atherosclerosis in the Hypercholesterolemic Rabbit Thoracic Aorta. PGH2 Does Not Contribute to Impaired Endothelium-Dependent Relaxation. *Arterioscler Thromb*. 1994;14(5):746-52. doi: 10.1161/01.atv.14.5.746.
24. Balta I, Balta S, Demirkol S, Mikhailidis DP, Celik T, Akhan M, et al. Elevated Serum Levels of Endocan in Patients with Psoriasis Vulgaris: Correlations with Cardiovascular Risk and Activity of Disease. *Br J Dermatol*. 2013;169(5):1066-70. doi: 10.1111/bjd.12525.
25. Bazzoni F, Beutler B. The Tumor Necrosis Factor Ligand and Receptor Families. *N Engl J Med*. 1996;334(26):1717-25. doi: 10.1056/NEJM199606273342607.
26. Jeschke MG, Klein D, Bolder U, Einspanier R. Insulin Attenuates the Systemic Inflammatory Response in Endotoxemic rats. *Endocrinology*. 2004;145(9):4084-93. doi: 10.1210/en.2004-0592.
27. Tokudome T, Horio T, Yoshihara F, Suga S, Kawano Y, Kohno M, et al. Direct Effects of High Glucose and Insulin on Protein Synthesis in Cultured Cardiac Myocytes and DNA and Collagen Synthesis in Cardiac Fibroblasts. *Metabolism*. 2004;53(6):710-5. doi: 10.1016/j.metabol.2004.01.006.
28. Sasaoka T, Ishiki M, Sawa T, Ishihara H, Takata Y, Imamura T, et al. Comparison of the Insulin and Insulin-Like Growth Factor 1 Mitogenic Intracellular Signaling Pathways. *Endocrinology*. 1996;137(10):4427-34. doi: 10.1210/endo.137.10.8828504.
29. Wang CC, Goalstone ML, Draznin B. Molecular Mechanisms of Insulin Resistance that Impact Cardiovascular Biology. *Diabetes*. 2004;53(11):2735-40. doi: 10.2337/diabetes.53.11.2735.
30. Taniguchi CM, Emanuelli B, Kahn CR. Critical Nodes in Signalling Pathways: Insights Into Insulin Action. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2006;7(2):85-96. doi: 10.1038/nrm1837.
31. Cusi K, Maezono K, Osman A, Pendergrass M, Patti ME, Pratipanawatr T, et al. Insulin Resistance Differentially Affects the PI 3-Kinase- and MAP Kinase-Mediated Signaling in Human Muscle. *J Clin Invest*. 2000;105(3):311-20. doi: 10.1172/JCI7535.
32. Brix-Christensen V, Andersen SK, Andersen R, Mengel A, Dyhr T, Andersen NT, et al. Acute Hyperinsulinemia Restrains Endotoxin-Induced Systemic Inflammatory Response: An Experimental Study in a Porcine Model. *Anesthesiology*. 2004;100(4):861-70. doi: 10.1097/0000542-200404000-00016.
33. Lassalle P, Molet S, Janin A, Heyden JV, Tavernier J, Fiers W, et al. ESM-1 is a Novel Human Endothelial Cell-Specific Molecule Expressed in Lung and Regulated by Cytokines. *J Biol Chem*. 1996;271(34):20458-64. doi: 10.1074/jbc.271.34.20458.
34. Janke J, Engeli S, Gorgeliniak K, Feldpausch M, Heintze U, Böhnke J, et al. Adipose Tissue and Circulating Endothelial Cell Specific Molecule-1 in Human Obesity. *Horm Metab Res*. 2006;38(1):28-33. doi: 10.1055/s-2006-924973.
35. Menon P, Kocher ON, Aird WC. Endothelial Cell Specific Molecule-1 (ESM-1), a Novel Secreted Proteoglycan Stimulates Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation and Migration. *Circulation*. 2011;124:A15455.
36. Lee W, Ku SK, Kim SW, Bae JS. Endocan Elicits Severe Vascular Inflammatory Responses in Vitro and In Vivo. *J Cell Physiol*. 2014;229(5):620-30. doi: 10.1002/jcp.24485.
37. Kose M, Emet S, Akpınar TS, Kocaaga M, Cakmak R, Akarsu M, et al. Serum Endocan Level and the Severity of Coronary Artery Disease: A Pilot Study. *Angiology*. 2015;66(8):727-31. doi: 10.1177/0003319714548870.
38. Guérette B, Skuk D, Célestin F, Huard C, Tardif F, Asselin I, et al. Prevention by Anti-LFA-1 of Acute Myoblast Death Following Transplantation. *J Immunol*. 1997;159(5):2522-31.
39. Tajra LC, Martin X, Margonari J, Blanc-Brunat N, Ishibashi M, Vivier C, Panaye C, et al. In Vivo Effects of Monoclonal Antibodies Against Rat Beta(2) Integrins on Kidney Ischemia-Reperfusion Injury. *J Surg Res*. 1999;87(1):32-8. doi: 10.1006/jsre.1999.5724.
40. Arai K, Sunamura M, Wada Y, Takahashi M, Kobari M, Kato K, et al. Preventing Effect of Anti-ICAM-1 and Anti-LFA-1 Monoclonal Antibodies on Murine Islet Allograft Rejection. *Int J Pancreatol*. 1999;26(1):23-31. doi: 10.1385/IJGC.26:1:23.
41. Suzuki J, Isobe M, Izawa A, Takahashi W, Yamazaki S, Okubo Y, et al. Differential Th1 and Th2 cell Regulation of Murine Cardiac Allograft Acceptance by Blocking Cell Adhesion of ICAM-1/LFA-1 and VCAM-1/VLA-4. *Transpl Immunol*. 1999;7(1):65-72. doi: 10.1016/s0966-3274(99)80021-5.
42. Isobe M, Suzuki J, Yamazaki S, Yazaki Y, Horie S, Okubo Y, et al. Regulation by Differential Development of Th1 and Th2 Cells in Peripheral Tolerance to Cardiac Allograft Induced by Blocking ICAM-1/LFA-1 Adhesion. *Circulation*. 1997;96(7):2247-53. doi: 10.1161/01.cir.96.7.2247.
43. Gómez Rosso L, Benítez MB, Fornari MC, Berardi V, Lynch S, Schreier L, et al. Alterations in Cell Adhesion Molecules and other Biomarkers of Cardiovascular Disease in Patients with Metabolic Syndrome. *Atherosclerosis*. 2008;199(2):415-23. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.11.007.
44. Poston RN, Haskard DO, Couchner JR, Gall NP, Johnson-Tidey RR. Expression of Intercellular Adhesion Molecule-1 in Atherosclerotic Plaques. *Am J Pathol*. 1992 Mar;140(3):665-73.



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

Biomarcadores Endoteliais e Medicina Translacional: Ainda um Desafio

Endothelial Biomarkers and Translational Medicine: Still a Challenge

Renato Jorge Alves^{1,2} 

Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo – Departamento de Medicina,¹ São Paulo, SP – Brasil

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

Minieditorial referente ao artigo: O Nível de Endocan Sérico pode ser Usado como Biomarcador para Prever Aterosclerose Subclínica em Pacientes Pré-Diabéticos?

O artigo “O Nível de Endocan Sérico pode ser Usado como Biomarcador para Prever Aterosclerose Subclínica em Pacientes Pré-Diabéticos?”¹ abordou um tema da maior relevância e originalidade, a investigação diagnóstica da aterosclerose subclínica em pacientes pré-diabéticos. Portanto, o estudo avaliou a concentração de endocan da molécula 1 específica da célula endotelial (ESM-1) em pacientes pré-diabéticos para verificar o papel dos níveis séricos de endocan na detecção de aterosclerose subclínica, auxiliado pela medição da camada espessura da íntima média carotídea (EIMC).

Devido à epidemia global de obesidade, há um número crescente de pacientes diagnosticados com diabetes tipo 2. Entretanto, antecedendo essa morbidade, está oculto um contingente ainda maior de indivíduos, aqueles em fase pré-diabética ou de resistência à insulina.

Sabe-se que a resistência à insulina aumenta o risco cardiovascular, pois está relacionada a um pior perfil lipídico, estado pró-inflamatório e disfunção endotelial. Ocorrem alterações endoteliais expressivas, aumentando a partir da expressão de marcadores inflamatórios.²

Por outro lado, agregar ferramentas que contribuam para a detecção precoce desses biomarcadores nessa população é essencial para tentar mudar a evolução da doença. Entre eles, a medição do EIMC tornou-se um dos principais métodos de avaliação e diagnóstico. Além disso, além de ser um exame de fácil execução, correlaciona-se diretamente com alteração endotelial precoce na doença aterosclerótica.³⁻⁶

O endocan, por sua vez, é um proteoglicano liberado pelas células endoteliais a partir de citocinas inflamatórias, que regularia o processo inflamatório. Está intimamente ligado à lesão endotelial. Foi demonstrado que os níveis séricos de endocan seriam maiores em pacientes diabéticos e com síndrome coronariana aguda.^{7,8}

No entanto, resultados intrigantes indicaram que os níveis séricos de endocan estariam baixos ou inalterados em

pacientes pré-diabéticos,^{9,10} em contraste com os valores de EIMC, que seriam mais elevados. Além disso, essa população parecia não ter correlação entre os valores de EIMC e os níveis séricos de endocan. Ao avaliar os grupos de pacientes pré-diabéticos e normoglicêmicos, houve correlação entre EIMC e endocan sérico em pacientes normoglicêmicos, mas não em pacientes pré-diabéticos.

Assim, os níveis séricos de endocan seriam baixos em pacientes pré-diabéticos. Esse resultado provavelmente ocorreria devido ao estado hiperinsulinêmico dos pacientes. É difícil distinguir o efeito da resistência à insulina da hiperinsulinemia compensatória.¹ A sinalização da hiperinsulinemia atuaria na regulação da produção de óxido nítrico.^{11,12} Além de seu papel nos mecanismos ateroscleróticos, atenuaria a resposta inflamatória sistêmica induzida por endotoxinas, diminuindo a expressão de TNF- α e aumentando a cascata anti-inflamatória.^{13,14} O efeito redutor da hiperinsulinemia sobre os níveis de TNF- α explicaria a diminuição dos níveis séricos de endocan, que são secretados pelo TNF- α e a interleucina-1 beta (IL-1 β).¹⁵

Em resumo, o estudo mostrou que os níveis de endocan diminuíram em pacientes pré-diabéticos, e esse resultado provavelmente estaria relacionado à hiperinsulinemia nessa população. No entanto, apesar dos níveis séricos de endocan serem normais, a aterosclerose subclínica no grupo de pacientes não pode ser descartada, uma vez que essa mesma população apresentou alterações no EIMC. Além disso, o fato de os valores do índice de massa corporal serem semelhantes entre os dois grupos avaliados pode ter contribuído para o achado acima.

No entanto, os autores reconhecem algumas limitações: o pequeno número de pacientes incluídos, o trabalho foi realizado em um único centro e o desconhecimento do momento em que esses pacientes estariam na fase pré-diabética pode ter influenciado nos resultados. Eu acrescentaria a esta lista a dosagem de CRPhs. Talvez este marcador possa acrescentar alguma informação ao cenário do estudo.

Estudos mais robustos em populações mais diversificadas seriam necessários para entender melhor esse biomarcador.

Por enquanto, o uso do endocan proteoglicano na estratificação do risco cardiovascular para pacientes em prevenção primária, mas de risco alto e intermediário, pode explorar essa lacuna ainda não totalmente compreendida no endotélio arterial. Se assim for, evoluiremos cada vez mais nas fronteiras da medicina translacional.

Os autores devem ser parabenizados por tomarem a iniciativa de explorar um assunto tão conflitante!

Palavras-chave

Aterosclerose; Estado Pré-Diabético; Resistência à Insulina; Diabetes Mellitus; Espessura Íntima-Média Carotídea; Obesidade.

Correspondência: Renato Jorge Alves •

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

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220533>

Referências

1. ArmanY, Atici A, Altun O, Sarikaya R, Yoldemir A, Akarsu M, et al. Can the Serum Endocan Level Be Used as a Biomarker to Predict Subclinical Atherosclerosis in Patients with Prediabetes? *Arq Bras Cardiol.* 2022; 119(4):544-550.
2. Park C, Guallar E, Linton JA, Lee DC, Jang Y, Son DK, et al. Fasting Glucose Level and the Risk of Incident Atherosclerotic Cardiovascular Diseases. *Diabetes Care.* 2013;36(7):1988-93. doi: 10.2337/dc12-1577.
3. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: A Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21(2):93-111. doi: 10.1016/j.echo.2007.11.011.
4. Santos IS, Goulart AC, Brunoni AR, Kemp AH, Lotufo PA, Bensenor IM. Anxiety and Depressive Symptoms are Associated with Higher Carotid Intima-Media Thickness. Cross-Sectional Analysis from ELSA-Brasil Baseline Data. *Atherosclerosis.* 2015;240(2):529-34. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.800.
5. Webb DR, Davies MJ, Gray LJ, Abrams KR, Srinivasan B, Das S, et al. Searching for the Right Outcome? A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Trials Using Carotid Intima-Media Thickness or Pulse Wave Velocity to Infer Antiatherogenic Properties of Thiazolidinediones. *Diabetes Obes Metab.* 2010;12(2):124-32. doi: 10.1111/j.1463-1326.2009.01122.x.
6. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of Clinical Cardiovascular Events with Carotid Intima-Media Thickness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation.* 2007;115(4):459-67. doi: 10.1161/CIRCULATION.AHA.106.628875.
7. Klisic A, Kavaric N, Vujcic S, Mihajlovic M, Zeljkovic A, Ivanisevic J, et al. Inverse Association between Serum Endocan Levels and Small LDL and HDL Particles in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Eur Rev Med Pharmacol S Sci.* 2020;24(15):8127-35. doi:10.26355/eurrev_202008_22499.
8. Lv Y, Zhang Y, Shi W, Liu J, Li Y, Zhou Z, et al. The Association between Endocan Levels and Subclinical Atherosclerosis in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Med Sci.* 2017;353(5):433-8. doi:10.1016/j.amjms.2017.02.004.
9. Belongie KJ, Ferrannini E, Johnson K, Andrade-Gordon P, Hansen MK, Petrie JR. Identification of Novel Biomarkers to Monitor β -cell Function and Enable Early Detection of Type 2 Diabetes Risk. *PLoS One.* 2017;12(8):e0182932. doi: 10.1371/journal.pone.0182932.
10. Klisic A, Kavaric N, Stanicic V, Vujcic S, Spasojevic-Kalimanovska V, Ninic A, et al. Endocan and a Novel Score for Dyslipidemia, Oxidative Stress and Inflammation (DOI score) are Independently Correlated with Glycated Hemoglobin (HbA1c) in Patients with Prediabetes and Type 2 Diabetes. *Arch Med Sci.* 2019;16(1):42-50. doi: 10.5114/aoms.2019.87541.
11. Steinberg HO, Brechtel G, Johnson A, Fineberg N, Baron AD. Insulin-Mediated Skeletal Muscle Vasodilation is Nitric Oxide Dependent. A Novel Action of Insulin to Increase Nitric Oxide Release. *J Clin Invest.* 1994;94(3):1172-9. doi: 10.1172/JCI117433.
12. Montagnani M, Chen H, Barr VA, Quon MJ. Insulin-Stimulated Activation of eNOS is Independent of Ca^{2+} but Requires Phosphorylation by Akt at Ser(1179). *J Biol Chem.* 2001;276(32):30392-8. doi:10.1074/jbc.M103702200.
13. Jeschke MG, Klein D, Bolder U, Einspanier R. Insulin Attenuates the Systemic Inflammatory Response in Endotoxemic rats. *Endocrinology.* 2004;145(9):4084-93. doi: 10.1210/en.2004-0592.
14. Brix-Christensen V, Andersen SK, Andersen R, Mengel A, Dyhr T, Andersen NT, et al. Acute Hyperinsulinemia Restrains Endotoxin-Induced Systemic Inflammatory Response: An Experimental Study in a Porcine Model. *Anesthesiology.* 2004;100(4):861-70. doi: 10.1097/00000542-200404000-00016.
15. Lassalle P, Molet S, Janin A, Heyden JV, Tavernier J, Fiers W, et al. ESM-1 is a Novel Human Endothelial Cell-Specific Molecule Expressed in Lung and Regulated by Cytokines. *J Biol Chem.* 1996;271(34):20458-64. doi: 10.1074/jbc.271.34.20458.



Efeitos Agudos da Bebida Energética sobre Parâmetros Autonômicos e Cardiovasculares em Indivíduos com Diferentes Capacidades Cardiorrespiratórias: Um Ensaio Controlado, Randomizado, Crossover e Duplo Cego

Acute Effects of Energy Drink on Autonomic and Cardiovascular Parameters Recovery in Individuals with Different Cardiorespiratory Fitness: A Randomized, Crossover, Double-Blind and Placebo-Controlled Trial

Andrey Alves Porto,^{1,2} Luana Almeida Gonzaga,^{1,2} Cicero Jonas R. Benjamim,^{2,3} Carlos Roberto Bueno Jr.,⁴ David M. Garner,⁵ Luiz C.M Vanderlei,¹ Celso Ferreira,⁶ Vitor Engrácia Valenti²

Departamento de Fisioterapia - Faculdade de Ciências e Tecnologias, UNESP¹ Presidente Prudente, SP - Brasil

Centro de Estudos do Sistema Nervoso Autônomo (CESNA), UNESP² Marília, SP - Brasil

Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo,³ Ribeirão Preto, SP - Brasil

Escola de Educação Física de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (EEFERP/USP),⁴ Ribeirão Preto, SP - Brasil

Grupo de Pesquisa Cardiorrespiratória, Departamento de Ciências Biológicas e Médicas, Faculdade de Saúde e Ciências da Vida, Oxford Brookes University, Headington Campus,⁵ Oxford - Reino Unido

Departamento de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP⁶ São Paulo, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: Tem-se sugerido que o consumo de bebidas energéticas (BEs) possa afetar a atividade cardiovascular.

Objetivos: Investigar os efeitos agudos da ingestão de BE sobre a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) recuperação cardiovascular após exercício aeróbico moderado em homens de diferentes capacidades cardiorrespiratórias.

Métodos: Este é um estudo randomizado, duplo cego, crossover, controlado por placebo. Vinte e oito jovens adultos foram divididos em dois grupos de acordo com o pico de consumo de oxigênio (pico de VO₂): (1) pico de VO₂ alto (AO) – pico de VO₂ > 52,15 mL/Kg/min, e (2) pico de VO₂ baixo (BO) - pico de VO₂ <52,15 mL/Kg/min. Os indivíduos de ambos os grupos foram submetidos a dois protocolos de exercícios em ordem aleatória: exercício moderado aeróbico (60% de pico de VO₂) após a ingestão de 250 mL de água (protocolo placebo) ou 250 mL de BE (protocolo BE). Durante os testes de exercício, foram registrados valores de parâmetros cardiorrespiratórios e de VFC.

Resultados: Foram observadas diferenças significativas para o índice de LF (unidades normalizadas) entre “repouso” e “Rec1” nos grupos de AO e BO durante o protocolo BE. Para a razão LF/HF, foram observadas diferenças significativas entre “repouso” e Rec1 nos grupos AO e BO nos protocolos BE.

Conclusão: A ingestão aguda de BE retardou a recuperação da frequência cardíaca após o exercício em indivíduos com capacidade cardiorrespiratória baixa e indivíduos com capacidade cardiorrespiratória alta.

Palavras-chaves: Bebidas Energéticas; Suplementos Nutricionais; Sistema Nervoso Autônomo; Sistema Cardiovascular.

Abstract

Background: It has been suggested that the consumption of energy drinks (ED) may affect cardiovascular activity.

Objectives: To investigate the acute effects of ED intake on heart rate variability (HRV) and cardiovascular recovery after moderate aerobic exercise in males with different cardiorespiratory capacities.

Methods: This is a randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled study. Twenty-eight young adults were split into two groups according to their peak oxygen consumption (VO_{2peak}) values: (1) High VO₂ peak (HO) - VO₂ peak > 52.15 mL/kg/min, and (2) low VO₂ peak (LO) - peak VO₂ <52.15 mL/kg/min. Subjects of both groups underwent two exercise protocols in randomized order: moderate aerobic exercise (60% of VO_{2peak}) following the intake of 250 mL of water (placebo protocol) or 250 mL of ED (ED protocol). During the exercise tests, values of cardiorespiratory and HRV parameters were recorded.

Correspondência: Vitor E. Valenti •

UNESP. Av. Hygino Muzzi Filho, 737. Mirante. CEP 17525-900, Marília, SP – Brasil

E-mail: vitor.valenti@unesp.br

Artigo recebido em 26/07/2021, revisado em 03/11/2021, aceito em 08/12/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210625>

Artigo Original

Results: Significant differences were observed for the LF (normalized units) index between rest and Rec1 in HO energy and LO groups during the ED protocol. For the LF/HF ratio, significant differences were seen between rest and Rec1 in HO and LO during ED protocols.

Conclusion: Acute ED intake delayed heart rate recovery after exercise in subjects with low and high cardiorespiratory fitness.

Keywords: Energy Drinks; Dietary Supplements; Exercise; Autonomic Nervous System; Cardiovascular system.

Full texts in English - <https://abccardiol.org/en/>

Introdução

As bebidas energéticas (BEs) são amplamente consumidas no meio esportivo para melhorar o estado de alerta e o desempenho, e seu uso é principalmente atribuído ao seu teor de cafeína.^{1,2} De acordo com o Comitê Olímpico Internacional³ e a Sociedade Internacional de Nutrição Esportiva,⁴ a cafeína é considerada um suplemento ergogênico capaz de aumentar o desempenho físico durante o exercício.^{3,4} Presume-se que outros componentes das BE (por exemplo, vitaminas e minerais) tenham sinergismo com a cafeína e a taurina, podendo, assim, potencializar seus efeitos. No entanto, essas questões não foram totalmente elucidadas.⁵

Muitos estudos foram realizados sobre os potenciais efeitos das BEs no sistema cardiovascular.⁶ Até o momento, os resultados mostram que um consumo modesto de BEs, o que corresponde a 200 mg de cafeína, não causa risco à saúde cardiovascular. No entanto, o consumo agudo de aproximadamente 1000mL de BE foi associado a um aumento nos efeitos cardiovasculares adversos (por exemplo, intervalo QT prolongado e taquicardias).^{6,7}

Ainda, a literatura científica tem destacado que o uso de estimulantes pode aumentar o risco de eventos cardíacos adversos durante e após o exercício.⁷ A redução da frequência cardíaca (FC) após o exercício tem sido demonstrado como um preditor importante de eventos cardíacos adversos e mortalidade.⁸ Sua análise tem sido cada vez mais utilizada como uma técnica não invasiva, mas confiável, para avaliar a adaptação do sistema nervoso autonômico (SNA) (reativação vagal) a várias condições.⁹

A variabilidade da FC (VFC) avalia as flutuações nos intervalos entre batimentos cardíacos consecutivos (intervalos RR), o que reflete a função do SNA.⁹ Indivíduos saudáveis e fisicamente ativos apresentam uma rápida recuperação da FC após o exercício, o que permite adaptação adequada do SNA e baixo risco cardiovascular.¹⁰ Assim, o uso de compostos pode atrasar a recuperação autonômica pós-exercício, rompendo, assim, o controle autonômico da FC.¹⁰

Evidência científica tem mostrado que o consumo moderado de cafeína isolada (por exemplo, 3-6mg/kg ou 300-400mg em uma única dose) pode atrasar a recuperação da FC após o exercício.^{11,12} Recentemente, foi publicado que a cafeína exerce maiores efeitos sobre indivíduos com uma baixa capacidade cardiorrespiratória, medida pelo VO₂max, no que diz respeito à recuperação da FC após o exercício.¹³

Até o presente momento, estudos que avaliaram os efeitos das BEs sobre a recuperação da FC não os comparou entre populações de diferentes perfis cardiorrespiratórios.¹⁴⁻¹⁷ Uma dose modesta de aproximadamente 250mL de BE parece não afetar a recuperação da FC após o exercício em indivíduos treinados.¹⁴⁻¹⁶ Porém, nenhum estudo levou em consideração a capacidade cardiorrespiratória dos indivíduos e, portanto, ainda existe uma lacuna na literatura.

Assim, este estudo teve como objetivo avaliar os efeitos agudos da ingestão de BE sobre a recuperação da FC e cardiovascular após exercícios aeróbicos moderados em indivíduos do sexo masculino com diferentes capacidades cardiorrespiratórias. Os participantes foram divididos de acordo com o pico de consumo de oxigênio (pico de VO₂ pico).¹⁸

Métodos

Este estudo foi conduzido de acordo com os padrões definidos pelo grupo CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*). Este é um estudo crossover, duplo cego, randomizado, e controlado com placebo. O estudo foi avaliado e aprovado pelo comitê de ética da UNIFESP (número do registro: CEP-2200/11). Todos os pacientes que concordaram em participar do estudo assinaram um termo de consentimento. Os detalhes dos protocolos experimentais estão registrados no Clinical Trials.gov (primeira publicação em 28 de setembro de 2016) (número de protocolo NCT02917889, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02917889>).

Participantes

O estudo foi realizado com jovens adultos fisicamente ativos recrutados por mídia social. Excluímos indivíduos que não eram considerados fisicamente ativos segundo o questionário internacional de atividade física (IPAQ, *International Physical Activity Questionnaire*).

Avaliação inicial

Os indivíduos foram primeiramente entrevistados para obtenção de dados como idade (anos), peso corporal (Kg), altura (cm), e índice de massa corporal (Kg/m²). As medidas antropométricas foram realizadas de acordo com recomendações previamente publicadas.¹⁹

Intervenções

O protocolo experimental consistiu em três fases, com um intervalo mínimo de 48 horas para permitir adequada recuperação dos indivíduos.

O estudo foi conduzido entre 17h30 e 21h30 para padronização das flutuações circadianas, em uma sala silenciosa com umidade entre 60 e 70%, e temperatura entre 23°C e 24°C.²⁰ Os indivíduos foram orientados a se absterem de bebida alcoólica ou de realizarem exercícios exaustivos 24 horas antes de cada seção e evitar o consumo de alimentos e bebidas cafeinadas 24 horas antes do procedimento experimental. Os indivíduos foram aconselhados a vestirem roupas confortáveis apropriadas para se exercitarem, e a consumirem uma refeição leve duas horas antes dos procedimentos.

Seguindo recomendações do Colégio Americano da Medicina do Esporte (ACSM),²¹ para evitar desidratação dos participantes durante o exercício,²² os participantes foram orientados a beberem 500mL de água duas horas antes dos testes.

Na primeira fase do estudo, o VO₂max de cada participante foi definido. Na segunda fase, os indivíduos seguiram o protocolo placebo (PP) (250mL de água) ou o protocolo de BE (BP) (250mL de BE) 15 minutos antes do exercício. Na terceira fase, os participantes seguiram o protocolo contrário ao seguido na fase anterior. Um pesquisador independente que não participou da coleta dos dados forneceu as bebidas. Tanto os pesquisadores como os participantes eram cegos para a sequência das intervenções.

A BE (250mL) tinha um valor energético de 45 kcal e era composta de 11,2 g de carboidratos, 80 mg de sódio, 32 mg de cafeína, 400 mg de taurina, 4,6 mg de niacina, 2 mg de ácido pantotênico, 0,5 mg de vitamina B6, 0,4 mg de vitamina B12, 240 mg de glucoronolactona, e 20 mg de inositol.¹⁶

A intensidade dos exercícios aeróbicos em todos os estágios foi prescrita com base no VO₂max de cada participante. O teste da esteira teve uma duração total de 30 minutos. Primeiro, os indivíduos caminharam sobre uma esteira a uma velocidade de 5Km/h por cinco minutos para aquecimento; em seguida, a velocidade foi aumentada ao correspondente a 60% do VO₂max por 25 minutos. Por fim, os indivíduos descansaram por 60 minutos (recuperação) na posição supina.

Variáveis cardiorrespiratórias

O teste para determinar o VO₂max foi realizado em uma esteira (TPEE; Inbrasport ATL 2000) usando o protocolo de Bruce.²³ Os indivíduos permaneceram em repouso sobre a esteira, em posição ortostática, para estabilização dos valores basais. Em seguida, o teste de estresse foi iniciado, com aumento progressivo na carga aumentando-se a inclinação e a velocidade da esteira a cada três minutos. Reforço verbal foi dado na tentativa de se obter máximo esforço físico. O teste foi interrompido por exaustão ou qualquer anormalidade clínica ou eletrocardiográfica.

Durante o teste, a FC e a percepção subjetiva de esforço foram monitoradas ao final de cada estágio pela escala de Borg para dor e esforço percebidos.²⁴ Para que o teste fosse reconhecido como máximo, os indivíduos deveriam atingir 90% da FC máxima, calculada previamente (220 – idade).²⁵

A análise dos gases expirados foi realizada utilizando o sistema comercial Quark PFT (Comend, Roma, Itália), e o pico de VO₂ foi definido como o VO₂max mais alto alcançado durante o teste.

Os indivíduos foram separados em dois grupos com base no pico de VO₂ mediano:

- (1) Grupo com pico de VO₂ alto (AO), composto de indivíduos com pico de VO₂ > 52,15 mL/kg/min, e
- (2) Grupo com pico de VO₂ baixo (BO), composto de indivíduos com pico de VO₂ < 52,15 mL/kg/min.

Parâmetros cardiovasculares

Os parâmetros cardiovasculares foram medidos com os indivíduos na posição supina. Pressão arterial sistólica (PAS)

e pressão arterial diastólica (PAD) foram obtidas por ausculta com estetoscópio (Littman Classic II®, St. Paul, EUA) e esfigmomanômetro aneróide (Welch Allyn Tycos®, New York, EUA) no braço esquerdo. A FC foi medida usando um monitor Polar RS800CX®. A taxa respiratória (TR) foi determinada contando-se a respiração de cada participante por um minuto, sem seu conhecimento, de modo que não alterasse seu padrão respiratório. A saturação de oxigênio (SpO₂) foi medida por oximetria de pulso (PM-50 Mindray®).

Análise da VFC

A VFC foi medida seguindo-se as recomendações da Força Tarefa da Sociedade Europeia de Cardiologia (*Task Force of the European Society of Cardiology*) e da Sociedade Norte-Americana de Estimulação Cardíaca e Eletrofisiologia (*North American Society of Pacing and Electrophysiology*).²⁶ O transmissor de FC foi usado no peito e o receptor Polar RS800CX colocado no punho esquerdo. O padrão de VFC foi registrado a cada batimento. Foram selecionados os 256 intervalos RR estáveis consecutivos de cada registro. Os dados passaram por filtragem digital e manual para eliminar artefatos e batimentos ectópicos prematuros. Somente as séries com um excesso de 95% de batimentos sinusais foram incluídos na análise.

O índice tempo-domínio da VFC foi determinado pela raiz quadrada média das diferenças sucessivas (RMSSD) e o desvio padrão dos intervalos RR normais (SDNN). O índice domínio-frequência foi avaliado pelo componente alta frequência (HF) da densidade espectral (0,15-0,4 Hz), pelo componente baixa frequência (LF) em milissegundos ao quadrado e unidades absolutas, e razão LF/HF (ms²). O gráfico de Poincaré foi construído usando os índices: desvio padrão da variabilidade instantânea a cada batimento (SD1) e o desvio padrão da variabilidade contínua a cada batimento, em longo prazo (SD2). Esses índices foram computados usando o programa de análise Kubios HRV®.

Medida dos parâmetros

A FC, a TR, a PAS, a PAD e a SpO₂ foram registradas nos seguintes tempos: repouso – 15 minutos após a ingestão de BE ou controle – e durante a recuperação – minutos 1, 3, 5, 7, 10, 20, 30, 40, 50 e 60 após exercício.

Os índices da VFC foram medidos nos seguintes tempos: “repouso” (15-20 minutos de repouso após ingestão de BE ou placebo; e durante a “recuperação”: Rec1 (zero a cinco minutos), Rec2 (cinco a 10 minutos), Rec3 (15 a 20 minutos), Rec4 (25 a 30 minutos), Rec5 (35 a 40 minutos), Rec6 (45 a 50 minutos), e Rec7 (55 a 60 minutos).

Tamanho amostral

O tamanho amostral foi calculado com base em um estudo prévio,²² que nos deu a magnitude da diferença, e nós calculamos o índice RMSSD como referência. Determinados um desvio padrão de 16,2 ms e a magnitude da diferença foi 11ms. O tamanho amostral calculado foi de um mínimo de 14 indivíduos por grupo, com um risco alfa de 5% e risco beta de 80%.

Análise estatística

A análise e o registro dos dados foram conduzidos seguindo-se as recomendações de Laborde et al.²⁷ A normalidade dos dados foi testada pelo teste de Shapiro-Wilk. Para comparar as variáveis cardiovasculares e VFC, realizamos a análise de variância (ANOVA) de medidas repetidas, seguida do teste de Bonferroni para distribuições paramétricas ou o teste de Friedman seguido do teste de Dunn para distribuições não paramétricas. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos. As análises foram realizadas usando o programa IBM SPSS Statistics, versão 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

Randomização e avaliação do desfecho

Visando minimizar o viés de seleção, os participantes e os pesquisadores não eram informados quanto à ordem dos procedimentos. Um pesquisador que não participou do estudo conduziu a alocação aleatória dos participantes às intervenções.

Pesquisadores especializados na área, que não participaram da coleta de dados, foram convidados a avaliar o desfecho. Assim, os avaliadores do desfecho eram cegos, diminuindo a susceptibilidade do estudo ao viés de detecção. Ainda, todos os desfechos foram relatados na íntegra, diminuindo a chance de viés de publicação (ou de relato).

Resultados

Um total de 35 homens foram avaliados quanto à elegibilidade; 28 preencheram os critérios de inclusão e completaram o estudo (Figura 1).

A Tabela 1 descreve as características antropométricas e as respostas obtidas no teste de esforço máximo para os grupos com o pico de VO₂ (AO) mais alto e o pico de VO₂ mais baixo (BO).

Em relação ao domínio da frequência e os índices da VFC, detectamos um efeito do tempo ($p=0,0001$). Não foi detectado

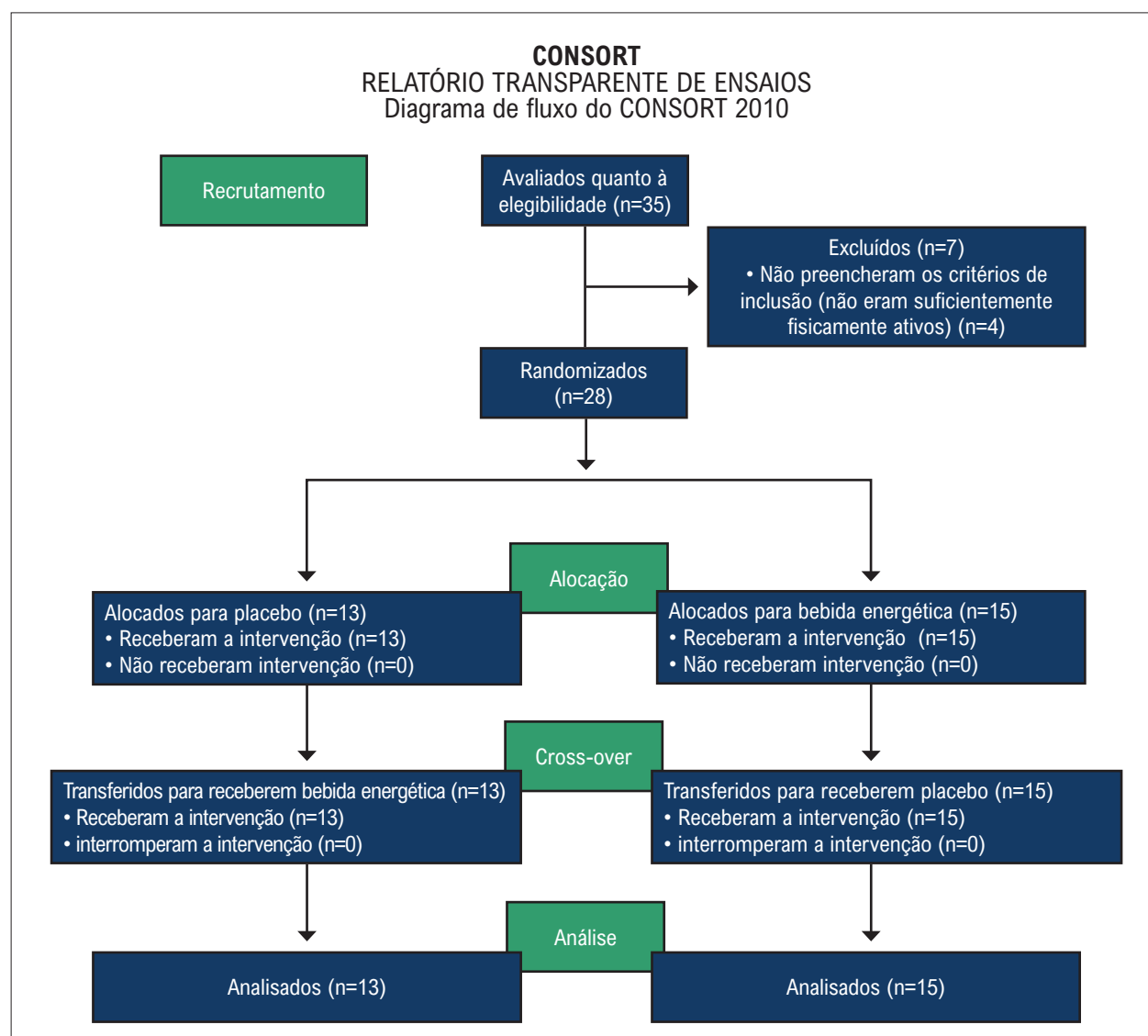


Figura 1 – Diagrama de fluxo do CONSORT.

Tabela 1 – Características antropométricas e valores de pico de VO2 dos participantes do estudo

	Pico de VO2 alto		Pico de VO2 baixo		Valor de p
	Média ± DP	Min - Máx	Média ± DP	Min - Máx	
Idade (anos)	22,93 ± 2,62	[18 - 26]	25,29 ± 3,07	[21 - 29]	0,038*
Altura (m)	1,78 ± 0,08	[1,68 - 1,94]	1,81 ± 12,52	[1,65 - 1,93]	0,286
Peso corporal (kg)	77,55 ± 6,92	[60 - 96]	89,48 ± 12,52	[63,30 - 107,50]	0,014*
IMC (Kg/m²)	24,46 ± 2,56	[20,05 - 29,41]	27,12 ± 3,07	[19,94 - 27,70]	0,012*
Pico VO2 (ml/kg/min)	60,14 ± 6,43	[52,40 - 77,77]	41,76 ± 10,14	[23,03 - 29,94]	<0,001*

m: metros; kg: quilograma; IMC: índice de massa corporal; Min: mínimo; Máx: máximo.

efeito de interação do protocolo para LF (n.u.) ($p=0,880$), HF (n.u.) ($p=0,163$) e LF/HF ms^2 ($p=0,086$). Ainda, não observamos efeito do protocolo sobre LF (n.u.) ($p=1,000$), HF (n.u.) ($p=0,675$) e LF/HF ($p=0,531$). Para o índice LF (n.u.), diferenças significativas foram observadas entre repouso e Rec1 nos grupos AO e BO nos protocolos de BE. Houve diferenças significativas em AF (unidades normalizadas, u.n.) entre repouso e Rec1 para AO no PP, e para AO e BO durante o PB. Em relação à razão LF/HF, diferenças significativas foram encontradas entre repouso e Rec1 nos grupos AO e BO durante o PB. As respostas dos índices do domínio da frequência da VFC estão apresentadas na Figura 2.

SDNN e SD2 mostraram diferenças significativas nos efeitos do tempo (SDNN: $p=0,0001$; SD2: $p=0,0001$) interação do protocolo (SDNN: $p<0,0001$; SD2: $p=0,0002$) e somente para SDNN foi diferente entre protocolos (SDNN: $p=0,015$; SD2 $p=0,061$). Foram observadas diferenças significativas somente para o índice SDNN (SDNN: $p=0,015$; SD2 $p=0,061$). Diferenças significativas foram observadas no índice SDNN entre o repouso e Rec1 para o grupo BO durante o protocolo placebo, e no índice RMSSD entre repouso e Rec1 nos protocolos placebo e BE.

Em relação ao RMSSD e SD1, observamos diferenças significativas nos efeitos do tempo (RMSSD: $p<0,0001$; SD1: $p<0,0001$), interação do protocolo (RMSSD: $p=0,009$; SD1: $p=0,036$), e entre protocolos (RMSSD: $p=0,025$; SD1= $0,010$). Mudanças significativas para o domínio do tempo foram observadas entre repouso e Rec1 para o índice RMSSD e índice SD1 para todos os protocolos. Diferenças significativas para o domínio tempo foram observadas entre repouso e Rec2 para AO no protocolo placebo e BO no protocolo BE para SD1. A Figura 3 mostra a resposta da VFC no domínio do tempo em repouso e durante a recuperação do exercício.

Quanto aos parâmetros cardiorrespiratórios, observamos um efeito do tempo ($p=0,0001$) para FC, TR, PAS, PAD ($p=0,0001$), e nenhum efeito foi observado na SpO2 ($p=0,188$). Nenhum efeito de interação de protocolo significativo foi observado para PAS, PAD, TR ou SpO2 (PAS: $p=0,424$; PAD: $p=0,259$; TR: $p=0,340$; SpO2: $p=0,346$), mas um efeito significativo foi observado para FC ($p<0,0001$). Diferenças significativas na FC e PAD foram observadas no domínio do tempo entre repouso e Rec1 para todos os protocolos. A Figura 4 apresenta resposta dos parâmetros cardiorrespiratórios em repouso e durante a recuperação do exercício.

Discussão

Nosso estudo foi realizado para avaliar o impacto da ingestão de BE sobre a VFC e recuperação cardiovascular após o exercício em indivíduos com diferentes capacidades cardiovasculares. Como resultados principais, encontramos que a BE antes do exercício não teve efeito sobre PAS, PAD, SpO2 ou TR, e retardou a recuperação da LF e da LF/HF após o esforço.

Constituintes tais como cafeína, taurina, glucoronolactona, vitaminas B, guaraná, ginseng, ginkgo biloba, l-carnitina, açúcares, antioxidantes e elementos traços são geralmente encontrados nas BEs.²⁸ A cafeína estimula o sistema nervoso central via ativação do sistema simpático (medula adrenal), elevando a pressão sanguínea em situações de estresse psicológico²⁹ e fisiológico, como por exemplo, exercício físico.^{30,31}

Ajustes cardiovasculares são necessários para a manutenção de perfusão adequada a outros órgãos.³² Quando o exercício é iniciado, o comando central ajusta o barorreflexo arterial, resultando em uma condução parassimpática diminuída, e leve redução na atividade do SNA devido a um retorno venoso nessa fase.³³

A elevação da amplitude reflexiva por meio do aumento precoce na FC é causada por um aumento na carga sobre os barorreceptores pulmonares, o que permite que o sistema nervoso parassimpático interrompa sua atividade cardíaca. À medida que a carga de exercícios aumenta, o comando central aumenta e readapta o barorreflexo arterial. Assim, ocorre uma depressão da resposta reflexa do sistema parassimpático, aumento no sistema nervoso simpático, aumentando a FC e força de contração cardíaca.³⁴

Há registros na literatura científica que indicam uma íntima conexão entre BE e alterações no sistema cardiovascular. BEs suprimem o sistema nervoso parassimpático e/ou aumentam o sistema nervoso simpático em jovens obesos,³⁵ aumentam a PAS,³⁶ altera a VFC não linear em adultos jovens,³⁷ e retardam a FC e a VFC pós-exercício quando misturadas com bebidas alcoólicas.

Recentemente, nosso grupo relatou que a BE não é capaz de adiar a recuperação da FC após o exercício.¹⁵ No estudo citado, 29 homens saudáveis com idade entre 18 e 30 anos realizaram exercício aeróbico após ingerirem BE ou placebo. Houve uma importante redução na VFC nos primeiros cinco minutos pós-exercício em ambos os protocolos. Portanto, a principal conclusão foi que a BE não foi capaz de influenciar a recuperação da FC após o exercício.¹⁵ Em outro estudo com protocolos semelhantes, An et al.¹⁶ não detectaram diferenças nesses parâmetros entre as duas intervenções, sugerindo nenhum efeito significativo da BE.

Artigo Original

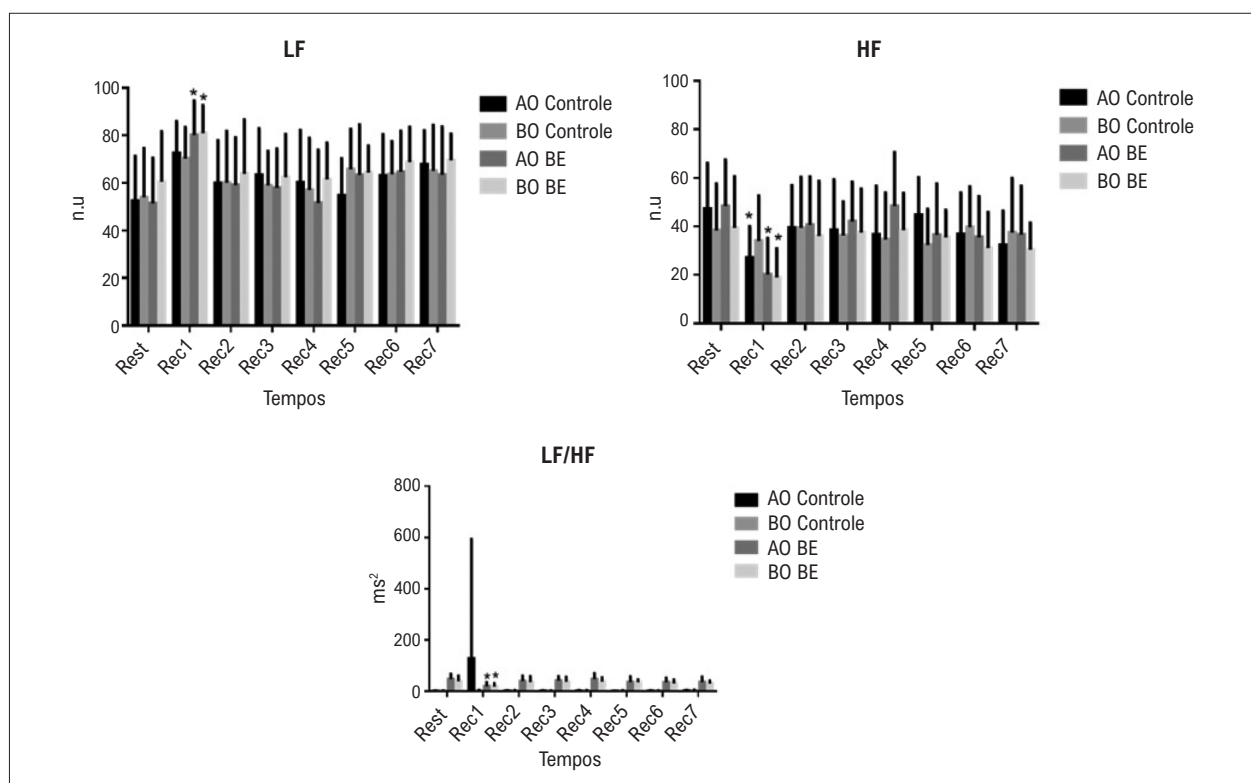


Figura 2 – Resposta dos índices da variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência em repouso e durante a recuperação do exercício nos grupos de indivíduos com alto pico de VO₂ (AO) e baixo pico de VO₂ (BO) recebendo bebida energética (BE) ou placebo (controle). LF: baixa frequência; HF: alta frequência.

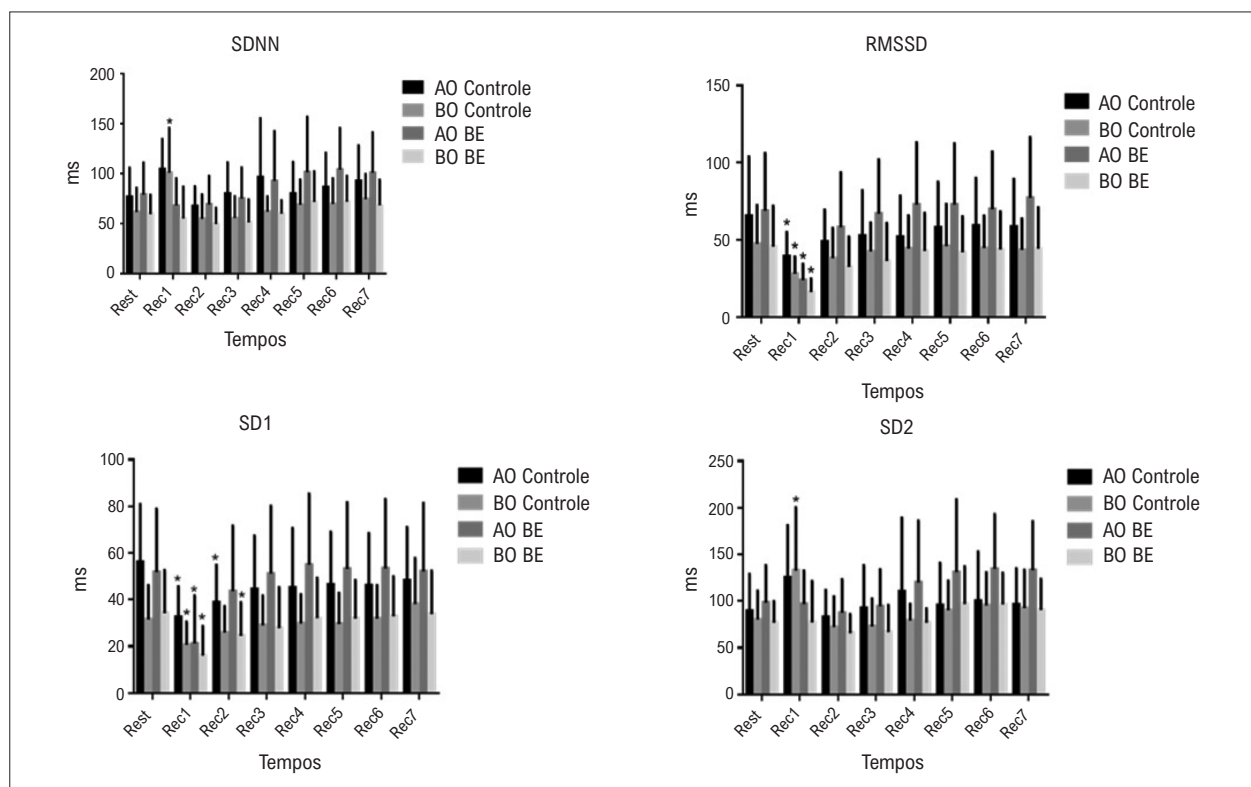


Figura 3 – Resposta dos índices da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo em repouso e durante a recuperação do exercício nos grupos de indivíduos com alto pico de VO₂ (AO) e baixo pico de VO₂ (BO) recebendo bebida energética (BE) ou placebo (controle).

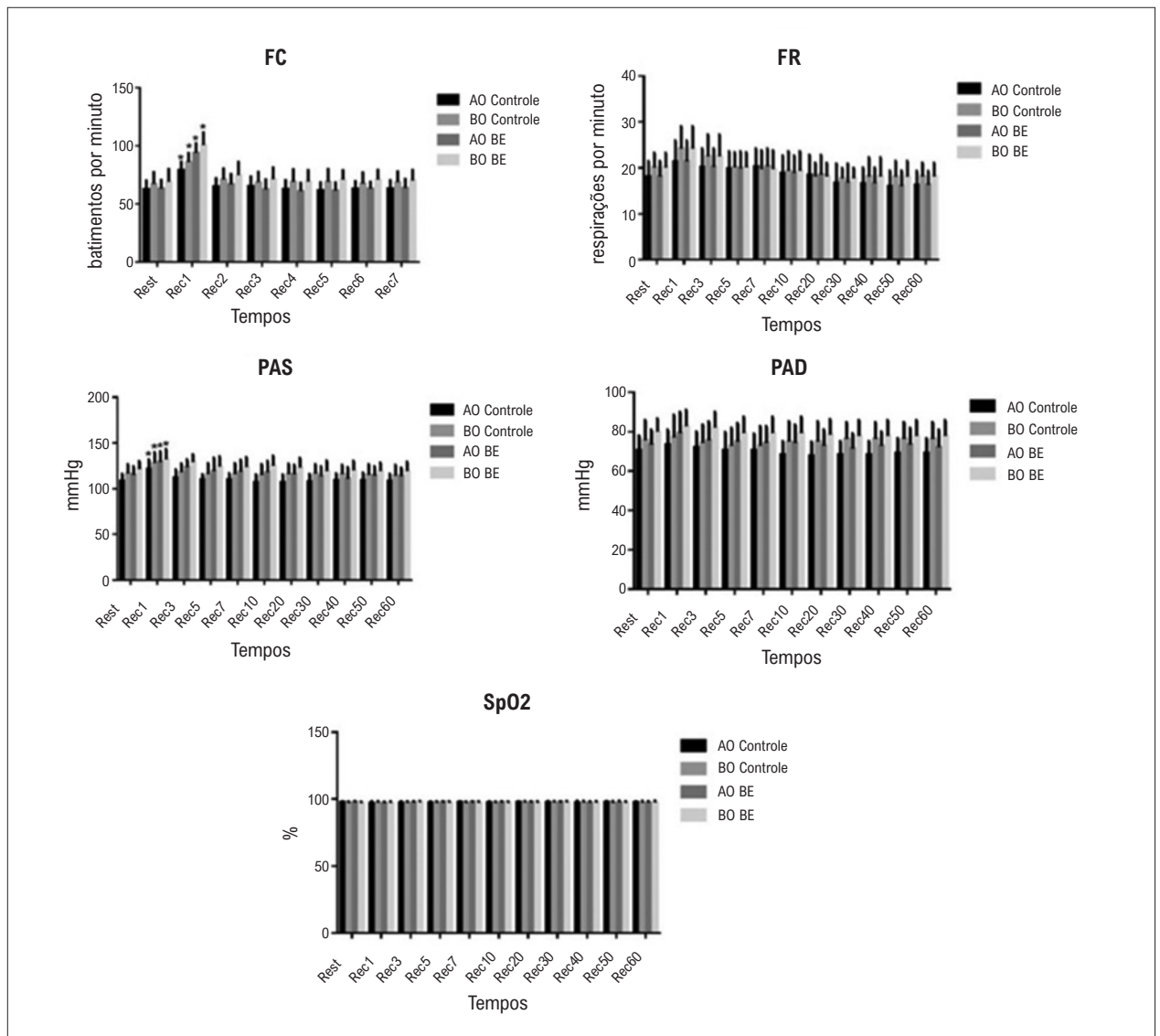


Figura 4 – Parâmetros cardiorrespiratórios em repouso e durante recuperação do exercício nos grupos de indivíduos com alto pico de VO₂ (AO) e baixo pico de VO₂ (BO) recebendo bebida energética (BE) ou placebo (controle). FC: frequência cardíaca; FR: frequência respiratória; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica.

Em outro ensaio clínico, crossover, randomizado, controlado com placebo, 15 adultos jovens (oito homens), fisicamente ativos, foram avaliados quanto aos efeitos da ingestão de BE.¹⁷ Após jejum de oito horas, os participantes consumiram BE padrão (2mg/kg de cafeína) ou placebo com sabor similar. Após exercício aeróbico submáximo por 30 minutos, os indivíduos foram induzidos à fadiga pedalando por 10 minutos a 80% do limiar ventilatório. A FC de repouso foi maior quando os indivíduos ingeriam a BE, em comparação à ingestão de placebo (BE: 65±10bpm vs. Placebo: 58±8bpm, $p=0,02$), embora os índices da VFC (RMSSD, SDNN, PNN50, FC, LF e LF/HF) mantiveram-se sem alteração significativa.¹⁷

No estudo duplo-cego, crossover, contrabalanceado e controlado com placebo de Clark et al.¹⁴ 17 (10 mulheres) adultos jovens foram expostos a um teste de exercício gradativo

de exaustão, em uma bicicleta, após a ingestão de 140mg de cafeína ou placebo. Os parâmetros da VFC foram registrados antes, durante e após 15 minutos de exercício. Foram observados aumentos importantes na FC e no RMSSD no grupo BE durante o exercício. Uma análise entre os sexos revelou alterações nos valores iniciais de RMSSD e no grau de diminuição. O consumo de BE foi capaz de afetar as respostas cardíacas autonômicas durante exercício de intensidade leve, moderada e alta, e tais mudanças eram diferentes entre homens e mulheres. No entanto, nenhuma alteração na recuperação da FC foi observada após o exercício com a ingestão de BE.

É crucial enfatizar que esses estudos não levaram em consideração a capacidade cardiorrespiratória dos indivíduos. Um estudo mais recente¹³ avaliou o impacto da cafeína sobre a recuperação da FC pós-exercício em homens com diferentes

VO₂. Os autores separaram os participantes (adultos jovens) em dois grupos, de acordo com seus valores de VO₂: (1) VO₂ alto (AO): 16 voluntários, pico de VO₂ > 42,46 mL/Kg/min; e (2) VO₂ baixo (BO): 16 voluntários, VO₂ < 42,46 mL/Kg/min). Os indivíduos participaram de dois protocolos, que incluíram a ingestão de cápsulas contendo 300 mg de amido (protocolo placebo) ou 300 mg de cafeína (protocolo cafeína). Após a ingestão da cápsula, os participantes descansaram por 15 minutos, e em seguida foram submetidos a 30 minutos de exercício na esteira a 60% do pico de VO₂. Os índices de VFC nos domínios do tempo e da frequência revelaram alterações significativas de RMSSD e SDNN na recuperação entre os grupos ($p < 0,001$). Ajustes marcantes foram observados (repouso *versus* recuperação) nos primeiros cinco minutos de recuperação pós-exercício para o grupo BO no protocolo placebo, e entre cinco e 10 minutos de recuperação no grupo BO no protocolo cafeína. Em nosso estudo, desvios importantes foram detectados somente nos primeiros cinco minutos dos indivíduos AO em ambos os protocolos. Esses dados corroboram que a cafeína atrasa a recuperação parassimpática após o exercício em indivíduos com menor capacidade cardiorrespiratória.¹³

Em relação aos parâmetros cardiorrespiratórios, não foram detectadas alterações significativas que pudessem sugerir diferentes efeitos da BE em indivíduos com capacidades cardiorrespiratórias diferentes. Esse resultado corrobora o estudo de An et al.,¹⁶ em que não foram observadas alterações significativas na FC e na pressão sanguínea durante a recuperação após exercício máximo, após a ingestão de BE em diferentes concentrações (1,25-2,5 mg/Kg).

O efeito da BE sobre o sistema cardiovascular parece estar relacionado à dose ingerida. No estudo de Shah et al.,³⁵ o consumo de BE em altas doses (946 mL) resultou em um aumento significativo e prolongado no intervalo QTc, na PAS e PAD em comparação a placebo em indivíduos jovens saudáveis.

Em relação aos parâmetros que refletem o componente respiratório, como a SpO₂ e a FC, não observamos diferenças significativas em nosso estudo. Em ambos os protocolos, todos os indivíduos apresentaram valores adequados dessas variáveis, o que seria esperado para indivíduos saudáveis sem diagnóstico de doença cardiopulmonar.¹¹

Por fim, considerando que detectamos um pequeno atraso na recuperação da FC em ambos os grupos que ingeriram a BE, nossos dados chamam a atenção para os indivíduos com doenças cardiovasculares e metabólicas que fazem uso de BEs (como um suplemento) antes da prática de exercício físico.

Referências

1. van Dam RM, Hu FB, Willett WC. Coffee, Caffeine, and Health. *N Engl J Med*. 2020;383(4):369-78. doi: 10.1056/NEJMr1816604.
2. Salinero JJ, Lara B, Abian-Vicen J, Gonzalez-Millán C, Areces F, Gallo-Salazar C, et al. The Use of Energy Drinks in Sport: Perceived Ergogenicity and Side Effects in Male and Female Athletes. *Br J Nutr*. 2014;112(9):1494-502. doi: 10.1017/S0007114514002189.
3. Maughan RJ, Burke LM, Dvorak J, Larson-Meyer DE, Peeling P, Phillips SM, et al. IOC Consensus Statement: Dietary Supplements and the High-performance Athlete. *Br J Sports Med*. 2018;52(7):439-55. doi: 10.1136/bjsports-2018-099027.

Pontos fortes e limitações do estudo

Um dos pontos fortes deste estudo refere-se à sua metodologia. Embora não tenhamos avaliado as concentrações plasmáticas de catecolamina ou atividade nervosa simpática, nós avaliamos a VFC, um método simples, confiável, não invasivo, e um marcador quantitativo importante para estimar a modulação autonômica da FC.⁹ A amostra era composta por jovens saudáveis, a fim de se evitar a influência de hormônios sexuais. Por isso, nossos resultados não podem ser estendidos a mulheres ou indivíduos em uso de medicamentos que possam afetar o SNA. No entanto, o delineamento do estudo e a realização de procedimentos rigorosos para evitar vieses de seleção, detecção, atrito, e relato reforçam nossos resultados. Nosso estudo fornece informação importante sobre os mecanismos relacionados ao impacto da BE sobre a recuperação pós-exercício.

Conclusões

A ingestão aguda de BE atrasou a recuperação da FC após o exercício em indivíduos com baixa ou alta capacidade cardiorrespiratória.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Porto AA, Ferreira C, Valenti VE; Obtenção de dados: Porto AA, Gonzaga LA; Análise e interpretação dos dados: Benjamim CJR, Vanderlei LCM; Análise estatística: Gonzaga LA, Vanderlei LCM; Redação do manuscrito: Porto AA, Gonzaga LA, Benjamim CJR, Bueno Jr. CR, Garner DM, Valenti VE; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Bueno Jr. CR, Garner DM, Vanderlei LCM, Ferreira C, Valenti VE.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela CAPES.

Vinculação acadêmica

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

4. Guest NS, VanDusseldorp TA, Nelson MT, Grgic J, Schoenfeld BJ, Jenkins NDM, et al. International Society of Sports Nutrition Position Stand: Caffeine and Exercise Performance. *J Int Soc Sports Nutr*. 2021;18(1):1. doi: 10.1186/s12970-020-00383-4.
5. Childs E. Influence of Energy Drink Ingredients on Mood and Cognitive Performance. *Nutr Rev*. 2014;72(Suppl 1):48-59. doi: 10.1111/nure.12148.
6. Shah SA, Szeto AH, Farewell R, Shek A, Fan D, Quach KN, et al. Impact of High Volume Energy Drink Consumption on Electrocardiographic and Blood Pressure Parameters: A Randomized Trial. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(11):e011318. doi: 10.1161/JAHA.118.011318.

7. Somers KR, Svatikova A. Cardiovascular and Autonomic Responses to Energy Drinks-Clinical Implications. *J Clin Med*. 2020;9(2):431. doi: 10.3390/jcm9020431.
8. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate Recovery Immediately After Exercise as a Predictor of Mortality. *N Engl J Med*. 1999;341(18):1351-7. doi: 10.1056/NEJM199910283411804.
9. Vanderlei LC, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD, Godoy MF. Basic Notions of Heart Rate Variability and its Clinical Applicability. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2009;24(2):205-17. doi: 10.1590/s0102-76382009000200018.
10. Peçanha T, Bartels R, Brito LC, Paula-Ribeiro M, Oliveira RS, Goldberger JJ. Methods of Assessment of the Post-exercise Cardiac Autonomic Recovery: A Methodological Review. *Int J Cardiol*. 2017;227:795-802. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.10.057.
11. Gonzaga LA, Vanderlei LCM, Gomes RL, Valenti VE. Caffeine Affects Autonomic Control of Heart Rate and Blood Pressure Recovery After Aerobic Exercise in Young Adults: A Crossover Study. *Sci Rep*. 2017;7(1):14091. doi: 10.1038/s41598-017-14540-4.
12. Benjamim CJR, Kliszczewicz B, Garner DM, Cavalcante TCF, da Silva AAM, Santana MDR, et al. Is Caffeine Recommended Before Exercise? A Systematic Review To Investigate Its Impact On Cardiac Autonomic Control Via Heart Rate And Its Variability. *J Am Coll Nutr*. 2020;39(6):563-73. doi: 10.1080/07315724.2019.1705201.
13. Gonzaga LA, Vanderlei LCM, Gomes RL, Garner DM, Valenti VE. Involvement of Cardiorespiratory Capacity on the Acute Effects of Caffeine on Autonomic Recovery. *Medicina*. 2019;55(5):196. doi: 10.3390/medicina55050196.
14. Clark NW, Herring CH, Goldstein ER, Stout JR, Wells AJ, Fukuda DH. Heart Rate Variability Behavior during Exercise and Short-Term Recovery Following Energy Drink Consumption in Men and Women. *Nutrients*. 2020;12(8):2372. doi: 10.3390/nu12082372.
15. Porto AA, Valenti VE, Amaral JAT, Benjamim CJR, Garner DM, Ferreira C. Energy Drink before Exercise Did Not Affect Autonomic Recovery Following Moderate Aerobic Exercise: A Crossover, Randomized and Controlled Trial. *J Am Coll Nutr*. 2021;40(3):280-6. doi: 10.1080/07315724.2020.1768175.
16. An SM, Park JS, Kim SH. Effect of Energy Drink dose on Exercise Capacity, Heart Rate Recovery and Heart Rate Variability after High-Intensity Exercise. *J Exerc Nutrition Biochem*. 2014; 18: 31-39.
17. Nelson MT, Biltz GR, Dengel DR. Cardiovascular and Ride Time-to-exhaustion Effects of an Energy Drink. *J Int Soc Sports Nutr*. 2014;11(1):2. doi: 10.1186/1550-2783-11-2.
18. Pardini R, Matsudo S, Araujo T, Matsudo V, Andrade E, Braggion G, et al. Validation of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ version 6): Pilot Study in Brazilian Young Adults. *Braz J Sci Mov*. 2001;9:45-51. doi: 10.18511/rbcm.v9i3.393.
19. Lohman TG RA, Martorelli R. Antropometric Standardization Reference Manual. Champaign: Human Kinetics Books; 1998.
20. Black N, D'Souza A, Wang Y, Piggins H, Dobrzynski H, Morris G, et al. Circadian Rhythm of Cardiac Electrophysiology, Arrhythmogenesis, and the Underlying Mechanisms. *Heart Rhythm*. 2019;16(2):298-307. doi: 10.1016/j.hrthm.2018.08.026.
21. Rodriguez NR, Di Marco NM, Langley S. American College of Sports Medicine Position Stand. Nutrition and Athletic Performance. *Med Sci Sports Exerc*. 2009;41(3):709-31. doi: 10.1249/MSS.0b013e31890eb86.
22. Moreno IL, Pastre CM, Ferreira C, Abreu LC, Valenti VE, Vanderlei LC. Effects of an Isotonic Beverage on Autonomic Regulation During and After Exercise. *J Int Soc Sports Nutr*. 2013;10(1):2. doi: 10.1186/1550-2783-10-2.
23. Novitsky S, Segal KR, Chatr-Aryamontri B, Guvakov D, Katch VL. Validity of a New Portable Indirect Calorimeter: The AeroSport TEEM 100. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1995;70(5):462-7. doi: 10.1007/BF00618499.
24. Billat VL, Morton RH, Blondel N, Berthoin S, Bocquet V, Koralsztejn JP, et al. Oxygen Kinetics and Modelling of Time to Exhaustion Whilst Running at Various Velocities at Maximal Oxygen Uptake. *Eur J Appl Physiol*. 2000;82(3):178-87. doi: 10.1007/s004210050670.
25. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADM, et al. Brazilian Guidelines of Hypertension - 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(3):516-658. doi: 10.36660/abc.20201238.
26. 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. *Circulation*. 1996;93(5):1043-65.
27. Laborde S, Mosley E, Thayer JF. Heart Rate Variability and Cardiac Vagal Tone in Psychophysiological Research - Recommendations for Experiment Planning, Data Analysis, and Data Reporting. *Front Psychol*. 2017;8:213. doi: 10.3389/fpsyg.2017.00213.
28. Higgins JP, Tuttle TD, Higgins CL. Energy Beverages: Content and Safety. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(11):1033-41. doi: 10.4065/mcp.2010.0381.
29. Lane JD, Adcock RA, Williams RB, Kuhn CM. Caffeine Effects on Cardiovascular and Neuroendocrine Responses to Acute Psychosocial Stress and Their Relationship to Level of Habitual Caffeine Consumption. *Psychosom Med*. 1990;52(3):320-36. doi: 10.1097/00006842-199005000-00006.
30. Sung BH, Lovallo WR, Pincomb GA, Wilson MF. Effects of Caffeine on Blood Pressure Response During Exercise in Normotensive Healthy Young Men. *Am J Cardiol*. 1990;65(13):909-13. doi: 10.1016/0002-9149(90)91435-9.
31. Mal'chikova LS, Elizarova EP. Taurine and the adenosine cyclic monophosphate levels in the heart. *Kardiologia*. 1981;21(1):85-9.
32. Michael S, Graham KS, Davis GMO. Cardiac Autonomic Responses during Exercise and Post-exercise Recovery Using Heart Rate Variability and Systolic Time Intervals-A Review. *Front Physiol*. 2017;8:301. doi: 10.3389/fphys.2017.00301.
33. Wasserman K. Coupling of External to Cellular Respiration During Exercise: The Wisdom of the Body Revisited. *Am J Physiol*. 1994;266(4 Pt 1):519-39. doi: 10.1152/ajpendo.1994.266.4.E519.
34. Alsunni A, Majeed F, Yar T, AlRahim A, Alhawaj AF, Alzaki M. Effects of Energy Drink Consumption on Corrected QT Interval and Heart Rate Variability in Young Obese Saudi Male University Students. *Ann Saudi Med*. 2015;35(4):282-7. doi: 10.5144/0256-4947.2015.282.
35. Shah S, Lacey C, Riddock I, Lee M, Dargush AE. Impact of Energy Drinks on Electrocardiographic and Blood Pressure Parameters: A Meta-Analysis of Clinical Studies. *Circulation* 2013, 127(AP324). doi: 10.1161/circ.127.suppl_12.AP324.
36. Caliskan SG, Bilgin MD. Non-Linear Analysis of Heart Rate Variability for Evaluating the Acute Effects of Caffeinated Beverages in Young Adults. *Cardiol Young*. 2020;30(7):1018-23. doi: 10.1017/S1047951120001481.
37. Brothers RM, Christmas KM, Patik JC, Bhella PS. Heart Rate, Blood Pressure and Repolarization Effects of an Energy Drink as Compared to Coffee. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2017;37(6):675-81. doi: 10.1111/cpf.12357.



A Ação da Bebida Energética na Frequência Cardíaca de Recuperação Independe da Capacidade Funcional

The Action of the Energy Drink on the Recovery Heart Rate is Independent of the Functional Capacity

Rodrigo Freire Dutra,¹ Francisco Eberth Marinho Marques,¹ Luciana Diniz Nagem Janot de Matos¹ 

Hospital Israelita Albert Einstein,¹ São Paulo, SP – Brazil

Minieditorial referente ao artigo: Efeitos Agudos da Bebida Energética sobre Parâmetros Autonômicos e Cardiovasculares em Indivíduos com Diferentes Capacidades Cardiorrespiratórias: Um Ensaio Controlado, Randomizado, Crossover e Duplo Cego

O consumo de bebidas energéticas (BE) cafeinadas tem aumentado de forma considerável nos últimos anos.¹ Aumento da capacidade de concentração, ganho de rendimento no trabalho e aumento de performance na atividade física são algumas das razões que levam a busca da bebida.²

Durante a pandemia, com as mudanças na rotina impostas pela necessidade de isolamento social, relatou-se um aumento na ingestão de BE em alguns trabalhos. Houve também maior consumo na população jovem motivada por fatores como melhor desempenho em esportes e capacidade de concentração.^{3,4}

Doses de cafeína de até 400 mg/dia ou até 200 mg em dose única são consideradas seguras do ponto de vista cardiovascular.⁵ No entanto, com frequência adicionam-se substâncias como taurina, guaraná, vitaminas e minerais que podem potencializar o efeito da BE e, consequentemente, aumentar o risco de eventos adversos.⁶

Fletcher et al.,⁷ publicaram em 2017 que a ingestão de 32 oz. (946 ml) de BE contendo 320 mg de cafeína levou a um aumento estatisticamente significativo do intervalo QTc e pressão arterial sistólica quando comparado a ingestão isolada de cafeína na mesma quantidade (320 mg).⁷ Outros trabalhos mostraram eventos adversos como fibrilação atrial, fibrilação ventricular e elevação de segmento ST relacionados ao consumo da BE.⁸

A magnitude da queda da frequência cardíaca (FC) no primeiro minuto da fase de recuperação pós teste de esforço físico reflete a capacidade de reativação do sistema nervoso autônomo parassimpático após exercício. Esse parâmetro é preditor importante de risco cardiovascular e de prognóstico.⁹ A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) também é um importante meio de avaliação do funcionamento do sistema nervoso autônomo de forma não invasiva. Estudos anteriores analisaram o efeito da BE e da cafeína em

relação à recuperação da FC e da VFC após exercício físico. Em alguns trabalhos utilizando 300-400 mg de cafeína antes do exercício houve um retardo na reativação parassimpática na fase de recuperação.^{10,11} Tais achados, no entanto, ainda são divergentes na literatura.¹²

Em trabalho anterior do grupo, Porto et al.,¹³ analisaram o efeito da BE antes da atividade física e não encontraram diferenças no controle autonômico da FC na fase de recuperação após exercício aeróbico submáximo.¹³

Neste trabalho mais recente, Porto et al.,¹⁴ avaliaram o impacto da BE na VFC e na recuperação da FC após exercício em indivíduos com diferentes capacidades cardiorrespiratórias. Apesar de utilizar protocolo semelhante ao estudo anterior, desta vez o grupo encontrou impacto da BE tanto naqueles com alta como com baixa capacidade cardiorrespiratória.¹⁴

Em relação à metodologia, consideramos que o trabalho apresenta pontos fortes que foram a utilização de um protocolo randomizado, crossover e duplo-cego, que contribuíram para a diminuição dos vieses. Um parâmetro importante, no entanto, que poderia ter sido analisado seria a FC no pico do esforço físico e a sua comparação com a FC ao final do primeiro minuto de recuperação. Esse indicador reforçaria os achados da VFC na avaliação da reativação vagal e seu fator prognóstico.⁹

Importante relatar que o trabalho utilizou 250 ml de BE contendo 32 mg de cafeína. Esse volume está abaixo do descrito em trabalhos anteriores mostrando efeitos arritmogênicos da BE e com dose de cafeína bastante abaixo da máxima considerada segura. Atualmente existem diversos compostos energéticos solúveis e em cápsulas que utilizam doses de 100 a 200 mg de cafeína associados a outras substâncias potencializadoras do seu efeito.

Outro importante ponto a ser levantado é que a cafeína pode apresentar efeito de tolerância após uso prolongado.¹⁵ Isso pode levar a um consumo maior e consequentemente maior potencial de efeitos colaterais ao longo do tempo.

A ingestão excessiva de BE pode provocar diversos efeitos adversos do ponto de vista cardiovascular. Seu consumo mais frequente, além do aumento no consumo em jovens merece atenção, principalmente quando associado a outras substâncias. Trabalhos futuros avaliando substâncias energéticas disponíveis em cápsulas ou solúveis contendo doses maiores de cafeína, seus efeitos em pessoas sedentárias e o impacto também em mulheres seriam de grande importância.

Palavras-chave

Bebidas Energéticas; Suplementos Nutricionais; Sistema Nervoso Autônomo; Sistema Cardiovascular; Exercício.

Correspondência: Luciana Diniz Nagem Janot de Matos •

Hospital Israelita Albert Einstein - Centro de Reabilitação - Av. Albert Einstein, 627, bloco D, 3º andar. CEP 05651-901, Centro de Reabilitação, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: lucianajanot@einstein.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220596>

Referências

1. Global energy drinks market: insights, market size, share, growth, trends analysis and forecast to 2021. AIM Market Insight. April 2015. Available at: https://www.researchandmarkets.com/research/mbbjvv/global_energy
2. McLellan TM, Caldwell JA, Lieberman HR. A review of caffeine's effects on cognitive, physical and occupational performance. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016;71:294-312. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.09.001
3. Mattioli AV, Sabatini S. Changes in energy drink consumption during the COVID-19 quarantine. *Clin Nutr ESPEN.* 2021 Oct;45:516-517. doi: 10.1016/j.clnesp.2021.06.034.
4. Majori S, Pilati S, Gazzani D, Paiano J, Ferrari S, Sannino A, et al. Energy drink and ginseng consumption by Italian university students: a cross-sectional study. *J Prev Med Hyg.* 2018;59(1):E63-E74. doi:10.15167/2421-4248/jpmh2018.59.1.813
5. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Scientific Opinion on the safety of caffeine. *EFSA J* 2015; 13(5):4102. doi: org/10.2903/j.efsa.2015.4102
6. Shah SA, Szeto AH, Farewell R, Shek A, Fan D, Quach KN, et al. Impact of High Volume Energy Drink Consumption on Electrocardiographic and Blood Pressure Parameters: A Randomized Trial. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(11):e011318. doi:10.1161/JAHA.118.011318
7. Fletcher EA, Lacey CS, Aaron M, Kolasa M, Occiano A, Shah SA. Randomized Controlled Trial of High-Volume Energy Drink Versus Caffeine Consumption on ECG and Hemodynamic Parameters. *J Am Heart Assoc.* 2017 Apr 26;6(5):e004448. doi: 10.1161/JAHA.116.004448.
8. Goldfarb M, Tellier C, Thanassoulis G. Review of published cases of adverse cardiovascular events after ingestion of energy drinks. *Am J Cardiol.* 2014;113(1):168-72. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.08.058.
9. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate Recovery Immediately After Exercise as a Predictor of Mortality. *N Engl J Med.* 1999;341(18):1351-7. doi: 10.1056/NEJM199910283411804.
10. Gonzaga LA, Vanderlei LCM, Gomes RL, Valenti VE. Caffeine Affects Autonomic Control of Heart Rate and Blood Pressure Recovery After Aerobic Exercise in Young Adults: A Crossover Study. *Sci Rep.* 2017;7(1):14091. doi: 10.1038/s41598-017-14540-4.
11. Bunsawat K, White DW, Kappus RM, Baynard T. Caffeine delays autonomic recovery following acute exercise. *Eur J Prev Cardiol.* 2015;22(11):1473-9. doi:10.1177/2047487314554867
12. Benjamim CJR, Kliszczewicz B, Garner DM, Cavalcante TCF, da Silva AAM, Santana MDR, et al. Is Caffeine Recommended Before Exercise? A Systematic Review To Investigate Its Impact On Cardiac Autonomic Control Via Heart Rate And Its Variability. *J Am Coll Nutr.* 2020;39(6):563-73. doi: 10.1080/07315724.2019.1705201.
13. Porto AA, Valenti VE, Tonon do Amaral JA, Benjamim CJR, Garner DM, et al. Energy Drink before Exercise Did Not Affect Autonomic Recovery Following Moderate Aerobic Exercise: A Crossover, Randomized and Controlled Trial. *J Am Coll Nutr.* 2021;40(3):280-6. doi:10.1080/07315724.2020.1768175
14. Porto AA, Gonzaga LA, Benjamin CJ, Bueno Jr CR, Vanderlei LCM, Ferreira C, et al. Acute Effects of Energy Drink on Autonomic and Cardiovascular Parameters Recovery in Individuals with Different Cardiorespiratory Fitness: A Randomized, Crossover, Double-Blind and Placebo-Controlled Trial. *Arq Bras Cardiol.* 2022; 119(4):553-561.
15. Beaumont R, Cordery P, Funnell M, Mears S, James L, Watson P. Chronic ingestion of a low dose of caffeine induces tolerance to the performance benefits of caffeine. *J Sports Sci.* 2017;35(19):1920-7. doi:10.1080/02640414.2016.1241421



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

Associação entre Bloqueio Atrioventricular e Mortalidade em Pacientes de Atenção Primária: O Estudo CODE

Association between Atrioventricular Block and Mortality in Primary Care Patients: The CODE Study

Gabriela Miana de Mattos Paixão,¹ Emily M. Lima,¹ André B. Quadros,² Daniel P. R. Cabral,² Renato R. Coelho,² Derick M. Oliveira,¹ Jamil de Souza Nascimento,³ Paulo R. Gomes,¹ Antonio L. Ribeiro¹

Universidade Federal de Minas Gerais,¹ Belo Horizonte, MG – Brasil

Faculdade da Saúde e Ecologia Humana,² Vespasiano, MG – Brasil

Ministério da Saúde, Superintendência Estadual do Ministério da Saúde em Minas Gerais (SEMS-MG),³ Belo Horizonte, MG – Brasil

Resumo

Fundamento: O bloqueio atrioventricular (BAV) descreve um comprometimento na condução dos átrios para os ventrículos. Embora o curso clínico do BAV tenha sido avaliado, os achados são de países de alta renda e, portanto, não podem ser extrapolados para a população latina.

Objetivo: Avaliar a associação entre BAV e mortalidade.

Métodos: Foram incluídos pacientes do estudo CODE (Clinical Outcomes in Digital Electrocardiology), maiores de 16 anos que realizaram eletrocardiograma (ECG) digital de 2010 a 2017. Os ECGs foram relatados por cardiologistas e por software automatizado. Para avaliar a relação entre BAV e mortalidade, foram utilizados o modelo log-normal e as curvas de Kaplan-Meier com valores de p bicaudais $< 0,05$ considerados estatisticamente significativos.

Resultados: O estudo incluiu 1.557.901 pacientes; 40,23% eram homens e a média de idade foi de 51,7 (DP $\pm$ 17,6) anos. Durante um seguimento médio de 3,7 anos, a mortalidade foi de 3,35%. A prevalência de BAV foi de 1,38% (21.538). Os pacientes com BAV de primeiro, segundo e terceiro grau foram associados a uma taxa de sobrevida 24% (taxa de sobrevida relativa [RS] = 0,76; intervalo de confiança [IC] de 95%: 0,71 a 0,81; $p < 0,001$), 55% (RS = 0,45; IC de 95%: 0,27 a 0,77; $p = 0,01$) e 64% (RS = 0,36; IC de 95%: 0,26 a 0,49; $p < 0,001$) menor quando comparados ao grupo controle, respectivamente. Os pacientes com BAV 2:1 tiveram 79% (RS = 0,21; IC de 95%: 0,08 a 0,52; $p = 0,005$) menor taxa de sobrevida do que o grupo controle. Apenas Mobitz tipo I não foi associado a maior mortalidade ($p = 0,27$).

Conclusão: BAV foi um fator de risco independente para mortalidade geral, com exceção do BAV Mobitz tipo I.

Palavras-chave: Doenças Cardiovasculares/complicações; Bloqueio Atrioventricular/fisiopatologia; Bloqueio Atrioventricular/complicações; Mortalidade; Diagnóstico por Imagem; Eletrocardiografia/métodos.

Abstract

Background: Atrioventricular heart block (AVB) describes an impairment of conduction from the atria to the ventricles. Although the clinical course of AVB has been evaluated, the findings are from high-income countries and, therefore, cannot be extrapolated to the Latinx population.

Objective: Evaluate the association between AVB and mortality.

Methods: Patients from the CODE (Clinical Outcomes in Digital Electrocardiology) study, older than 16 years who underwent digital electrocardiogram (ECG) from 2010 to 2017 were included. ECGs were reported by cardiologists and by automated software. To assess the relationship between AVB and mortality, the log-normal model and the Kaplan-Meier curves were used with two-tailed p -values < 0.05 considered statistically significant.

Results: The study included 1,557,901 patients; 40.2% were men, and mean age was 51.7 (standard deviation $\pm$ 17.6) years. In a mean follow-up of 3.7 years, the mortality rate was 3.35%. The AVB prevalence was 1.38% (21,538). Patients with first-, second-, and third-degree AVB were associated with 24% (relative survival rate [RS] = 0.76; 95% confidence interval [CI]: 0.71-0.81; $p < 0.001$), 55% (RS = 0.45; 95% CI: 0.27-0.77; $p = 0.01$), and 64% (RS = 0.36; 95% CI: 0.26-0.49; $p < 0.001$) lower survival rate when compared to the control group, respectively. Patients with 2:1 AVB had 79% (RS = 0.21; 95% CI: 0.08-0.52; $p = 0.005$) lower survival rate than the control group. Only Mobitz type I was not associated with higher mortality ($p = 0.27$).

Correspondência: Gabriela Miana de Mattos Paixão •

Universidade Federal de Minas Gerais – Avenida Alfredo Balena, 110. CEP 31270-901, Belo Horizonte, MG – Brasil

E-mail: gabimiana@gmail.com

Artigo recebido em 02/09/2021, revisado em 01/02/2022, aceito em 06/04/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210763>

Conclusion: AVB was an independent risk factor for overall mortality, with the exception of Mobitz type I.

Keywords: Cardiovascular Diseases/complications; Atrioventricular Block/physiopathology; Atrioventricular Block/complications, Mortality; Diagnostic Imaging; Electrocardiography/methods.

Full texts in English - <https://abccardiol.org/en/>

Introdução

O nó atrioventricular (AV) é responsável pela conexão elétrica entre os átrios e os ventrículos.¹ A presença de atraso ou interrupção na condução AV é denominada bloqueio atrioventricular (BAV),² que é classificado em três graus, de acordo com a apresentação do eletrocardiograma (ECG).³ As causas conhecidas do BAV são várias, incluindo cardiopatia isquêmica, doença degenerativa do sistema de condução, cardiopatia congênita, doença do tecido conjuntivo, doenças inflamatórias, medicamentos e aumento do tônus autonômico.⁴

A prevalência do BAV varia entre 0,6% a 6,04% na literatura, dependendo da população estudada e do grau de BAV.^{5,6} A prevalência é geralmente maior em idosos e em homens.⁵ O BAV de primeiro grau é o mais comum e pode ser encontrado com frequência em pacientes com desfechos.⁴

O curso clínico do BAV de primeiro grau tem sido avaliado em estudos com amostras de base comunitária, como a coorte de Framingham.⁴ Pacientes com BAV de primeiro grau têm maior risco de fibrilação atrial,⁷ morte, acidente vascular cerebral ou hospitalização por insuficiência cardíaca.⁸ Também é descrito que, em pacientes com infarto agudo do miocárdio, o BAV de alto grau está associado a um risco aumentado de morbimortalidade.⁹

No entanto, não há estudo prospectivo sobre o valor prognóstico de todos os graus de BAV em uma população geral, o que limita a compreensão do significado dessas anormalidades no ambiente ambulatorial. De fato, estudos anteriores do nosso grupo mostraram que anormalidades do ECG consideradas prognosticamente importantes, como a síndrome de pré-excitação, não têm impacto prognóstico em um ambiente comunitário.¹⁰ Em contraste, o risco de mortalidade para um paciente com bloqueio de ramo direito é quase tão alto quanto o de um paciente com bloqueio de ramo esquerdo,¹¹ embora este último seja considerado um marcador de risco muito mais forte na prática cardiológica geral. O estudo CODE (Clinical Outcomes in Digital Electrocardiology) é um grande banco de dados que compreende todos os ECGs realizados majoritariamente em unidades básicas de saúde pela Rede Telessaúde de Minas Gerais, Brasil, no período de 2010 a 2017.¹² O banco de dados de ECG foi vinculado ao Sistema de Informação sobre Mortalidade nacional e pode fornecer informações epidemiológicas em uma população que é representativa da população geral. Assim, no presente estudo, objetivamos descrever a prevalência e os fatores de risco do BAV e, principalmente, avaliar a associação entre o BAV e a mortalidade geral nesta grande coorte brasileira de atenção primária.

Métodos

Delineamento do estudo

Foi realizado um estudo retrospectivo utilizando um banco de dados de ECGs digitais da Rede Telessaúde de Minas Gerais.¹³ Foi analisado o conjunto de dados do estudo CODE,^{12,14} que compreende todos os ECGs válidos realizados em pacientes maiores de 16 anos pela Rede Telessaúde de Minas Gerais de 2010 a 2017. Foram excluídos exames sem traçados válidos ou com problemas técnicos. Nos pacientes que realizaram mais de um ECG, foi analisado apenas o primeiro exame.

Coleta de dados

Os dados clínicos foram coletados por meio de um questionário padronizado, que incluiu idade, sexo e comorbidades autorreferidas, tais como: hipertensão, diabetes, tabagismo, doença de Chagas, infarto prévio do miocárdio e doença pulmonar obstrutiva crônica.

Os ECGs foram realizados pelo profissional da atenção primária local, utilizando eletrocardiógrafos digitais da Tecnologia Eletrônica Brasileira, modelo ECGPC (São Paulo, Brasil) ou Micromed Biotecnologia, modelo ErgoPC (Brasília, Brasil).

Um software específico, desenvolvido internamente, foi capaz de capturar o traçado do ECG, fazer o upload do ECG e do histórico clínico do paciente e, então, enviá-los para o centro de análise da Rede Telessaúde de Minas Gerais pela internet. As informações clínicas, traçados de ECG e relatórios foram armazenados em um banco de dados específico. Os laudos de ECG foram gerados em modelo de texto livre por cardiologistas e, também, interpretados e codificados automaticamente em códigos de Glasgow e Minnesota pelo programa de análise de ECG de Glasgow 12 derivações (versão 28.4.1, emitido em 16 de junho de 2009).¹⁵

Definição de bloqueio atrioventricular

Os laudos médicos foram realizados por uma equipe de 14 cardiologistas treinados, utilizando critérios padronizados. Cada ECG foi interpretado por apenas um cardiologista. O diagnóstico eletrocardiográfico de BAV foi dividido em: BAV de primeiro grau, BAV de segundo grau Mobitz tipo I, BAV de segundo grau Mobitz tipo II, BAV 2:1, BAV de alto grau e BAV de terceiro grau³ (Tabela 1). No presente estudo, não incluímos Mobitz tipo II devido à baixa prevalência (7 casos) e BAV de alto grau (6 casos) foi agrupado em BAV de terceiro grau para análise.

Tabela 1 – Definição e classificação de bloqueio atrioventricular³

Tipo de BAV	Definição
Primeiro grau	Ondas P associadas à condução atrioventricular 1:1 e intervalo PR > 200 ms
Segundo grau Mobitz tipo I	Ondas P com frequência constante (< 100 bpm) com uma única onda P periódica não conduzida associada a ondas P antes e depois da onda P não conduzida, com intervalos PR inconstantes
Segundo grau Mobitz tipo II	Ondas P com frequência constante (< 100 bpm) com uma única onda P periódica não conduzida associada a outras ondas P antes e depois da onda P não conduzida com intervalos PR constantes (excluindo bloqueio atrioventricular 2:1)
2:1	Ondas P com uma frequência constante (ou quase constante devido à arritmia sinusal ventriculofásica) (< 100 bpm) onde 1 em cada 2 ondas P conduz para os ventrículos
Alto grau	≥ 2 ondas P consecutivas a uma taxa fisiológica constante que não conduzem para os ventrículos, com evidência de alguma condução atrioventricular
Terceiro grau	Nenhuma evidência de condução atrioventricular

BAV: bloqueio atrioventricular.

Os laudos de ECG foram gerados como um texto livre não organizado. Para reconhecer o diagnóstico de BAV entre mais de um milhão de relatórios, foi usado o aprendizado de máquina hierárquico de texto livre. Primeiramente, o texto foi pré-processado removendo palavras de parada e gerando n-gramas. Em seguida, utilizou-se o modelo de classificação denominado *Lazy Associative Classifier*,¹⁶ que foi construído com um dicionário de 2.800 amostras criado manualmente por especialistas com base em textos de diagnósticos reais. O relatório final foi obtido imputando os resultados da *Lazy Associative Classifier* a uma árvore de decisão para desambiguação de classes. A árvore de decisão foi treinada usando o conjunto original de dados. O modelo de classificação foi testado em 4.557 laudos

médicos rotulados manualmente por 2 cardiologistas com 99% de acurácia, 100% de valor preditivo positivo e 99% de sensibilidade.¹⁷

O diagnóstico eletrocardiográfico de BAV foi considerado automaticamente quando houve concordância entre o laudo do cardiologista e o laudo automático no código de Glasgow ou Minnesota. Nos casos em que houve discordâncias entre o laudo médico e um dos programas automáticos, foi realizada uma revisão manual de 9.038 ECGs por uma equipe treinada. Não foram considerados os casos em que o BAV foi diagnosticado por apenas um dos sistemas automáticos (Figura 1). O grupo controle foi composto por pacientes sem nenhum tipo de BAV.

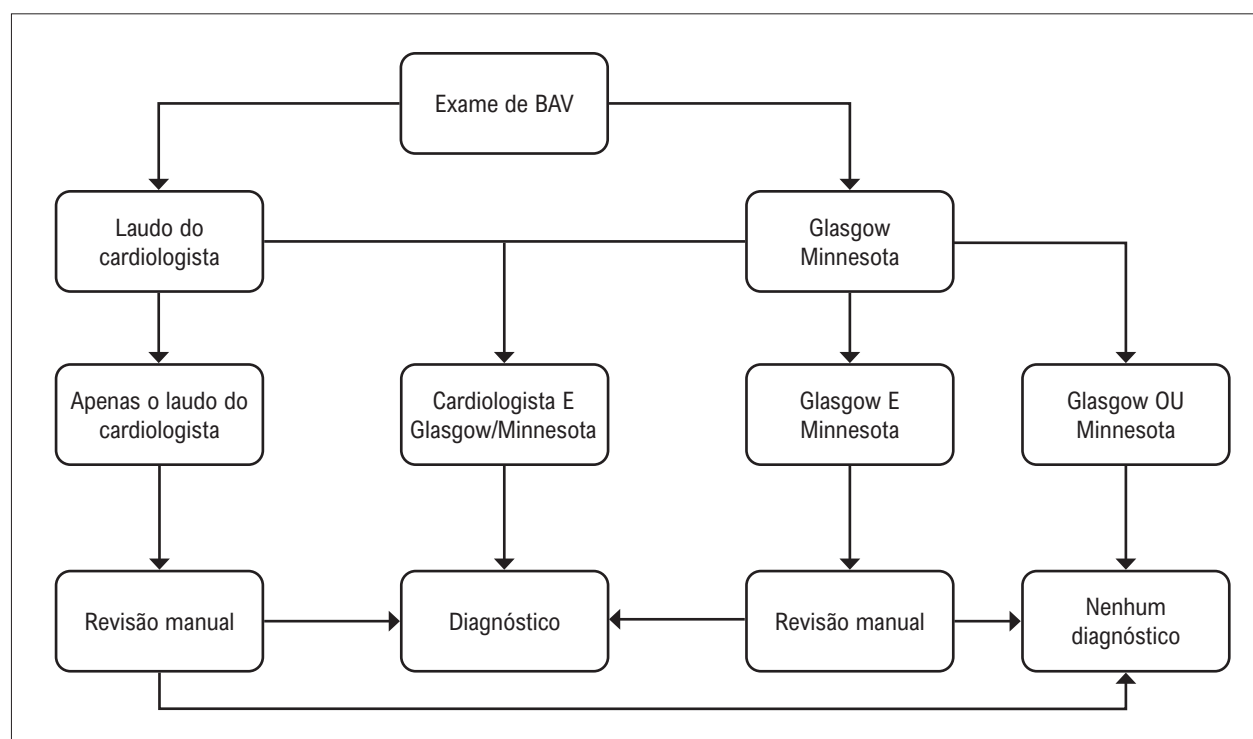


Figura 1 – Diagrama para diagnóstico de bloqueio atrioventricular no banco de dados de ECG. BAV: bloqueio atrioventricular.

Ligação probabilística

A coorte eletrônica foi obtida ligando os dados dos exames de ECG (nome, sexo, data de nascimento, cidade de residência) e os do Sistema de Informação sobre Mortalidade nacional,¹² utilizando métodos padrão de ligação probabilística (FRIL: *fine-grained record linkage software*, v. 2.1.5, Atlanta, GA).^{12,18}

Análise estatística

O programa R (versão 3.4.3, Viena, Áustria) foi utilizado para análise estatística. Os dados categóricos foram relatados como contagens e porcentagens; as variáveis contínuas foram relatadas como média e desvio padrão (DP). O desfecho foi mortalidade por todas as causas, incluindo todos os códigos da Classificação Internacional de Doenças na certificação médica da causa de óbito. Foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk para verificar a normalidade dos dados. O método de Kaplan-Meier foi utilizado para estimar as curvas de sobrevida para todas as causas de óbito. Utilizamos o teste da razão de verossimilhança (TRV) para ajustar os dados para o melhor modelo paramétrico, uma vez que a suposição proporcional para o modelo de regressão de Cox foi violada. No TRV, o modelo generalizado, representado pelo modelo de regressão gamma generalizado, foi comparado com os demais modelos de interesse (Weibull e log-normal). Optamos por trabalhar com o modelo log-normal, pois a log-probabilidade desse modelo era maior e a análise de resíduos indicou que a distribuição log-normal foi a melhor escolha para esses dados. A taxa de sobrevida relativa (SR) foi utilizada como medida de associação, com intervalo de confiança de 95%. $SR < 1$ significa maior risco de mortalidade e $SR > 1$ significa risco menor. Valores

de p bicaudais $< 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais.

Resultados

Em total, foram incluídos 1.557.901 pacientes; 40,23% eram homens e a média de idade foi de 51,67 (DP $\pm$ 17,58) anos. Durante um seguimento médio de 3,7 anos, a mortalidade foi de 3,35%. A prevalência de BAV foi de 1,38% (21.538); 1,32% (20.644) correspondendo ao BAV de primeiro grau, 0,02% (273) ao BAV de segundo grau e 0,04% (621) ao BAV de terceiro grau. Dentre esses, 273 casos eram de BAV de segundo grau, 212 eram Mobitz tipo I e 61 eram 2:1. As condições clínicas de todos os pacientes estão descritas na Tabela 2.

Após ajuste para sexo, idade e condições clínicas, os pacientes com BAV de primeiro, segundo e terceiro graus foram associados a uma taxa de sobrevida 24%, 55% e 64% menor quando comparado ao grupo controle, respectivamente (Figura 2). Na análise de sobrevida dividida por subtipo de BAV, apenas o segundo grau Mobitz tipo I não foi associado a maior mortalidade. Pacientes com BAV 2:1 tiveram taxa de sobrevida 79% menor do que o grupo controle, enquanto os com BAV de terceiro grau tiveram 64% (Tabela 3; Figura 2).

Discussão

Nesta grande coorte eletrônica com mais de um milhão de pacientes, o BAV foi associado a maior risco de mortalidade geral. Em relação ao tipo de BAV, apenas o Mobitz tipo I não apresentou risco aumentado de mortalidade, comparado ao grupo controle.

Tabela 2 – Dados basais dos pacientes, de acordo com a presença de bloqueio atrioventricular e respectivo grau

	Sem BAV n = 1.536.363	BAV de primeiro grau n = 20.644	OR* ajustado	BAV de segundo grau n = 273	OR* ajustado	BAV de terceiro grau n = 621	OR* ajustado
Idade (anos)	51,5 (17,5)	64,9 (16,9)	-	61,7 (19,8)	-	66,6 (17,5)	-
Sexo masculino	615.097 (40)	11.176 (54,1)	-	164 (60,1)	-	286 (46,1)	-
Hipertensão	492.488 (32,1)	9370 (45,4)	1,23 (1,19-1,26)	100 (36,6)	0,89 (0,69-1,15)	298 (48,0)	1,18 (1,01-1,39)
Diabetes	100.844 (6,6)	1826 (8,8)	1,10 (1,05-1,15)	18 (6,6)	0,87 (0,52-1,36)	55 (8,9)	1,05 (0,78-1,37)
Tabagismo atual	107.346 (7,0)	1384 (6,7)	0,90 (0,85-0,95)	20 (7,3)	0,93 (0,57-1,43)	51 (8,2)	1,21 (0,90-1,60)
Doença de Chagas	33.134 (2,2)	1336 (6,5)	2,76 (2,60-2,92)	35 (12,8)	6,04 (4,16-8,50)	81 (13,0)	5,75 (4,52-7,23)
Infarto do miocárdio	11.286 (0,7)	304 (1,5)	1,48 (1,31-1,66)	0 (0,0)	-	11 (1,8)	1,80 (0,93-3,10)
DPOC	11.029 (0,7)	231 (1,1)	1,14 (1,00-1,30)	0 (0,0)	-	4 (0,6)	0,64 (0,20-1,49)

Os dados são apresentados como média (desvio padrão) ou número (%). BAV: bloqueio atrioventricular; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; OR: odds ratio. *Idade, sexo, hipertensão, diabetes, tabagismo atual, doença de Chagas e doença pulmonar obstrutiva crônica.

Tabela 3 – Valor prognóstico dos pacientes com subtipos de bloqueio atrioventricular

Tipo de BAV	SR (IC de 95%)		
	Modelo 1: Não ajustado	Modelo 2: Ajustado para idade e sexo	Modelo 3: Ajustado para variáveis clínicas*
Primeiro grau	0,24 (0,23-0,26)	0,73 (0,69-0,78)	0,76 (0,71-0,81)
Mobitz I	0,26 (0,13-0,50)	0,63 (0,33-1,20)	0,65 (0,34-1,24)
2:1	0,05 (0,02-0,13)	0,20 (0,08-0,50)	0,21 (0,09-0,52)
Terceiro grau	0,11 (0,08-0,15)	0,34 (0,25-0,46)	0,36 (0,26-0,49)

BAV: bloqueio atrioventricular; IC: intervalo de confiança; SR: taxa de sobrevida relativa. *Idade, sexo, hipertensão, diabetes, tabagismo atual, doença de Chagas e doença pulmonar obstrutiva crônica.

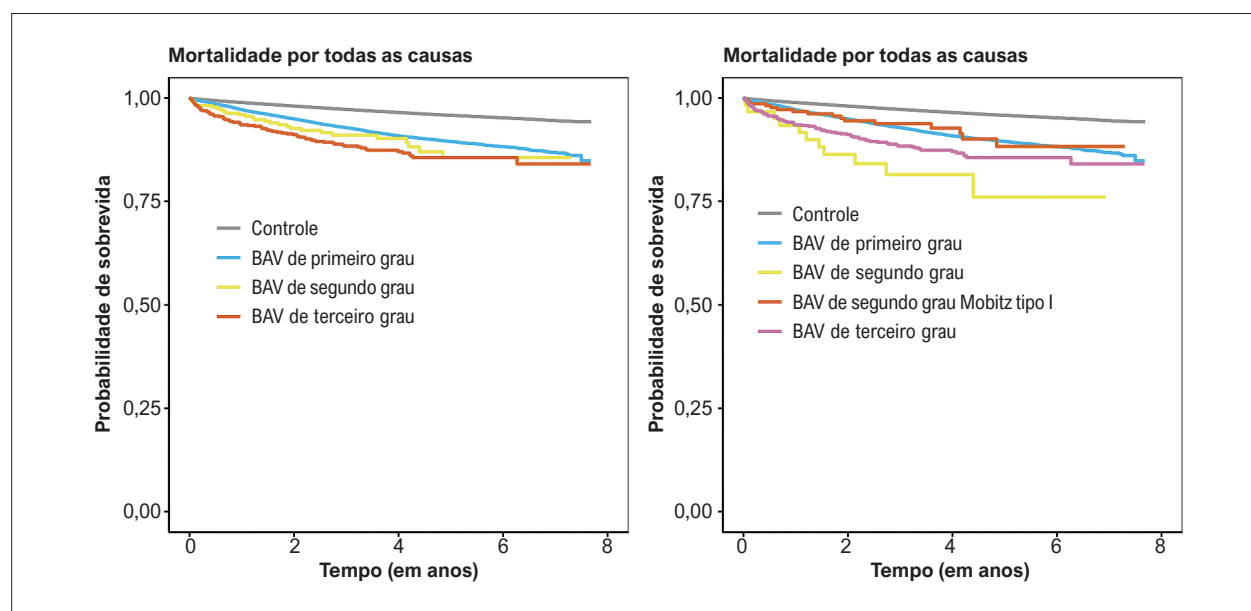


Figura 2 – Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier, de acordo com o subtipo de bloqueio atrioventricular. BAV: bloqueio atrioventricular.

Em pacientes com cardiopatia estrutural, o BAV de primeiro grau tem sido descrito como um fator de risco para desfechos adversos.^{19,20} Por outro lado, estudos longitudinais anteriores na população geral, que incluíram principalmente homens jovens e de meia-idade, verificaram que o intervalo PR prolongado tem um curso benigno.²¹⁻²³ Devemos destacar que esses dados vieram de uma população específica com vigilância limitada e uma amostra relativamente baixa de pacientes com BAV. Mais recentemente, uma publicação da coorte de Framingham⁴ mudou esse paradigma. Após 20 anos de seguimento, o prolongamento do PR foi associado ao aumento do risco de fibrilação atrial, implante de marcapasso e óbito⁴. Um grande estudo de ECG dinamarquês com 288.181 pacientes confirmou o maior risco de fibrilação atrial associado à presença do primeiro BAV.²⁴

Em nossa população, foi encontrada uma redução de 24% na sobrevida de pacientes com PR > 200 ms, após ajuste para idade, sexo e condições clínicas, em contraste com um estudo anterior na população finlandesa.²⁵ Devem ser apontadas algumas diferenças entre essas coortes. A coorte brasileira era mais velha (média de idade 51,7 versus 44 anos) e também incluía pacientes idosos. Analisamos cerca de 1,5 milhão de ECG contra 10 mil. A doença de Chagas foi relativamente prevalente e teve forte associação com a presença de BAV, independente do grau. As diferenças sociais entre os dois países também podem ter contribuído. O acesso aos serviços públicos de saúde e a educação da população são completamente desiguais em países de baixa e média renda e podem ter impacto prognóstico na população.²⁶

Está bem estabelecido que BAV Mobitz tipo II irreversível, BAV de alto grau e BAV de terceiro grau são indicações para estimulação permanente, mesmo em pacientes assintomáticos.³ Sua associação com a mortalidade é esperada,⁹ pois a lesão da condução AV é mais grave e a cardiopatia está frequentemente relacionada.³ O prognóstico no BAV 2:1 está intimamente relacionado ao local do BAV: nodal ou infranodal.³ No presente estudo, o BAV 2:1 no ECG de 12 derivações foi associado a uma redução de 79% na sobrevida relativa, provavelmente indicando um bloqueio infranodal. O BAV Mobitz tipo I, por outro lado, não foi associado a maior mortalidade em nossa coorte.

BAV Mobitz tipo I frequentemente tem prognóstico benigno, principalmente em pacientes jovens sem doença cardíaca.²⁷ Pode ser um BAV mediado vagal que não apresenta comprometimento anatômico da condução AV,²⁸ não evoluindo, portanto, para BAV de alto grau. Em pacientes mais velhos, a história natural pode ser diferente, e eles podem se beneficiar de um marcapasso permanente.²⁹ Não realizamos subanálise em pacientes idosos e a presença de sintomas é desconhecida.

Os pacientes com emergências cardiovasculares frequentemente procuram atendimento em unidades básicas de saúde, principalmente em municípios pequenos e remotos. Os serviços de tele-eletrocardiografia desempenham um papel importante nesse cenário, principalmente por reconhecerem anormalidades de ECG potencialmente fatais que são diagnosticadas erroneamente pelo médico local.³⁰ Em nosso serviço, o BAV de segundo grau foi estatisticamente maior nos ECGs assinalados como eletivos do que naqueles com prioridade de emergência³⁰. Os desfechos dos pacientes podem mudar com o encaminhamento precoce ao hospital e consequente implante de marcapasso.³¹ Os dados de hospitalização não estavam disponíveis para toda a nossa coorte e, portanto, não foram incluídos no presente artigo. No entanto, futuros trabalhos estão planejados nesta área para avaliar a jornada dos pacientes em nosso sistema de saúde a partir do diagnóstico de BAV por ECG.

Limitações

O nosso estudo possui algumas limitações. Os dados clínicos foram autorrelatados e, portanto, podem ter sido subnotificados. O software *Lazy Associative Classifier* usado para classificar laudos de ECG tem boa precisão, sensibilidade e valor preditivo positivo, mas pode cometer erros. Para minimizar esse problema, incluímos a classificação automática de Glasgow e Minnesota no algoritmo diagnóstico. Além disso, foi realizada a revisão manual de mais de 9.000 ECGs para confirmar a presença de BAV. A ligação probabilística também apresenta alguns problemas, tais como sensibilidade menos que perfeita e a possibilidade de pares falsos. Portanto, definimos um alto ponto de corte para pares verdadeiros e realizamos revisão manual

para os casos duvidosos. Ainda não temos informações sobre sintomas ou dados de internação, mas os dados de procedimentos de marcapasso em cada grupo estarão disponíveis em breve para análise e têm sido planejados trabalhos futuros sobre esse tema.

Apesar disso, nosso estudo traz novos dados sobre o prognóstico do BAV, visto que avalia uma população latina de um centro de atenção primária com mais de um milhão de pacientes. Os nossos achados são consistentes e podem constituir uma ferramenta útil para direcionar políticas de saúde pública e recursos de financiamento.

Conclusão

A presença de BAV foi associada a um risco aumentado de mortalidade geral na população da Rede Telessaúde de Minas Gerais. Nos pacientes com BAV de segundo e terceiro grau, apenas aqueles com Mobitz tipo I não apresentaram maior risco de mortalidade.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Paixão GMM, Quadros AB, Cabral DPR, Coelho RR, Ribeiro AL; Obtenção de dados: Oliveira DM, Nascimento JS, Gomes PR; Análise e interpretação dos dados: Paixão GMM, Lima EM, Oliveira DM, Nascimento JS, Gomes PR, Ribeiro AL; Análise estatística: Lima EM; Obtenção de financiamento: Ribeiro AL; Redação do manuscrito: Paixão GMM, Quadros AB, Cabral DPR, Coelho RR, Ribeiro AL; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Paixão GMM, Ribeiro AL.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado por IATS/CNPq e FAPEMIG.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de doutorado de Gabriela Miana de Mattos Paixão pela Universidade Federal de Minas Gerais.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais sob o número de protocolo 68496317.7.00005149. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013.

Referências

1. Pastore CA, Pinho JA, Pinho C, Samesima N, Pereira-Filho HG, Kruse JCL, et al. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre análise e emissão de laudos eletrocardiográficos. *Arq Bras Cardiol*. 2016 Apr;106(4 Suppl 1):1-23. doi: 10.5935/abc.20160054.
2. Barra SNC, Providência R, Paiva L, Nascimento J, Marques AL. A review on advanced atrioventricular block in young or middle-aged adults. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012;35(11):1395-405. doi/10.1111/j.1540-8159.2012.03489
3. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, Edgerton JR, Ellenbogen KA, Gold MR, et al. 2018 ACC/AHA/HRS guideline on the evaluation and management of patients with bradycardia and cardiac conduction delay: Executive summary: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines, and the heart rhythm society. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Aug 20;74(7):932-87. Doi: doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.043.
4. Cheng S, Keyes MJ, Larson MG, McCabe EL, Newton-Cheh C, Levy D, et al. Long-term outcomes in individuals with prolonged PR interval or first-degree atrioventricular block. *JAMA*. 2009;301(24):2571-7. doi. org/10.1001/jama.2009.888
5. Silva M, Palhares D, Ribeiro L, Gomes P, Macfarlane P, Ribeiro A, et al. Prevalence of major and minor electrocardiographic abnormalities in one million primary care Latinos. *J Electrocardiol*. 2021;64:36-41. doi:10.1016/j.jelectrocard.2020.11.013.
6. Giuliano ICB, Barcellos Jr, von Wangenheim A, Coutinho MS. Emissão de laudos eletrocardiográficos a distância: experiência da rede catarinense de telemedicina. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(5):1023-30. Doi.org/10.1590/S0066-782X2012005000094
7. Kottkamp H, Schreiber D. The Substrate in "Early Persistent" Atrial Fibrillation: Arrhythmia Induced, Risk Factor Induced, or From a Specific Fibrotic Atrial Cardiomyopathy? *JACC Clin Electrophysiol*. 2016;2(2):140-2 http://dx.doi.org/10.1016/j.jacep.2016.02.010
8. Holmqvist F, Daubert JP. First-degree AV block-an entirely benign finding or a potentially curable cause of cardiac disease? *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2013;18(3):215-24. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/anec.12062
9. Alnsasra H, Ben-Avraham B, Gottlieb S, Ben-Avraham M, Kronowski R, Jakobishvili Z, et al. High-grade atrioventricular block in patients with acute myocardial infarction. Insights from a contemporary multi-center survey. *J Electrocardiol*. 2018;51(3):386-91. Doi:http://dx.doi. org/10.1016/j.jelectrocard.2018.03.003
10. Paixão GMM, Lima EM, Batista LM, Santos LF, Araujo SLO, Araujo RM, et al. Ventricular pre-excitation in primary care patients: Evaluation of the risk of mortality. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2021;32(5):1290-5. doi: 10.1111/jce.14977
11. Paixão GMM, Lima EM, Gomes PR, Ferreira MPF, Oliveira DM, Ribeiro MH, et al. Evaluation of mortality in bundle branch block patients from an electronic cohort: Clinical Outcomes in Digital Electrocardiography (CODE) study. *J Electrocardiol*. 2019;57S:S56-S60. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2019.09.004.
12. Ribeiro ALP, Paixão GMM, Gomes PR, Ribeiro MH, Ribeiro AH, Canazart JA, et al. Tele-electrocardiography and bigdata: The CODE (Clinical Outcomes in Digital Electrocardiography) study. *J Electrocardiol*. 2019;57S:S75-S8. doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2019.09.008
13. Alkmim MB, Figueira RM, Marcolino MS, Cardoso CS, Pena de Abreu M, Cunha LR, et al. Improving patient access to specialized health care: the Telehealth Network of Minas Gerais, Brazil. *Bull World Health Organ*. 2012;90(5):373-8. doi.org/10.2471/BLT.11.099408
14. Paixão GMM, Silva LGS, Gomes PR, Lima EM, Ferreira MPF, Oliveira DM, et al. Evaluation of Mortality in Atrial Fibrillation: Clinical Outcomes in Digital Electrocardiography (CODE) Study. *Glob Heart [Internet]*. 2020 Jul 28;15(1):48. http://dx.doi.org/10.5334/gh.772
15. Macfarlane PW, Latif S. Automated serial ECG comparison based on the Minnesota code. *J Electrocardiol*. 1996;29(Suppl):29-34. DOI: 10.1016/s0022-0736(96)80016-1
16. Veloso A, Meira W, Gonçalves M, Zaki M. Multi-label Lazy Associative Classification. In: *Knowledge Discovery in Databases: PKDD 2007*. Springer Berlin:Springer Heidelberg;2007,p.605-12. doi. org/10.1007/978-3-540-74976-9_64
17. Pedrosa JAO, Oliveira D, Meira W Jr, Ribeiro A. Automated classification of cardiology diagnoses based on textual medical reports. In: *Anais do VIII Symposium on Knowledge Discovery, Mining and Learning*. Porto Alegre: Sociedade Brasileira de Computação; 2020.p:185-92. ISSN:2763-8944.
18. igowski A, Chaves RBM, Coeli CM, Ribeiro ALP, Tura BR, Kuschnir MCC, et al. Acurácia do relacionamento probabilístico na avaliação da alta complexidade em cardiologia. *Rev Saúde Pública*. 2011;45(2):269-75. doi: 10.1590/s0034-89102011005000012.
19. Crisel RK, Farzaneh-Far R, Na B, Whooley MA. First-degree atrioventricular block is associated with heart failure and death in persons with stable coronary artery disease: data from the Heart and Soul Study. *Eur Heart J*. 2011;32(15):1875-80. http://dx.doi. org/10.1093/eurheartj/ehr139
20. Nikolaidou T, Ghosh JM, Clark AL. Outcomes related to first-degree atrioventricular block and therapeutic implications in patients with heart failure. *JACC Clin Electrophysiol*. 2016;2(2):181-92.http://dx.doi. org/10.1016/j.jacep.2016.02.012
21. Erikssen J, Otterstad JE. Natural course of a prolonged PR interval and the relation between PR and incidence of coronary heart disease. A 7-year follow-up study of 1832 apparently healthy men aged 40-59 years. *Clin Cardiol*. 1984;7(1):6-13. doi.org/10.1002/clc.4960070104
22. Mymin D, Mathewson FA, Tate RB, Manfreda J. The natural history of primary first-degree atrioventricular heart block. *N Engl J Med*. 1986;315(19):1183-7. Doi.org/10.1056/NEJM198611063151902
23. Rose G, Baxter PJ, Reid DD, McCartney P. Prevalence and prognosis of electrocardiographic findings in middle-aged men. *Br Heart J*. 1978;40(6):636-43. doi.org/10.1136/hrt.40.6.636
24. Nielsen JB, Pietersen A, Graff C, Lind B, Struijk JJ, Olesen MS, et al. Risk of atrial fibrillation as a function of the electrocardiographic PR interval: results from the Copenhagen ECG Study. *Heart Rhythm*. 2013;10(9):1249-56. doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.04.012
25. Aro AL, Anttonen O, Kerola T, Junttila MJ, Tikkanen JT, Rissanen HA, et al. Prognostic significance of prolonged PR interval in the general population. *Eur Heart J [Internet]*. 2014 Jan;35(2):123-9. Available from: http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehf176
26. Ferreira JP, Rossignol P, Dewan P, Lamiral Z, White WB, Pitt B, et al. Income level and inequality as complement to geographical differences in cardiovascular trials. *Am Heart J*. 2019;218:66-74. Doi.org/10.1016/j.ahj.2019.08.019
27. Strasberg B, Amat-Y-Leon F, Dhingra RC, Palileo E, Swiryn S, Bauernfeind R, et al. Natural history of chronic second-degree atrioventricular nodal block. *Circulation*. 1981;63(5):1043-9. http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.63.5.1043
28. Alboni P, Holz A, Brignole M. Vagally mediated atrioventricular block: pathophysiology and diagnosis. *Heart*. 2013;99(13):904-8. doi. org/10.1136/heartjnl-2012-303220.
29. Coumbe AG, Naksuk N, Newell MC, Somasundaram PE, Benditt DG, Adabag S. Long-term follow-up of older patients with Mobitz type I second degree atrioventricular block. *Heart [Internet]*. 2013 Mar;99(5):334-8. doi.org/10.1136/heartjnl-2012-302770

30. Marcolino MS, Santos TMM, Stefanelli FC, Oliveira JA, Silva MVRS, Andrade Jr DF, et al. Cardiovascular emergencies in primary care: an observational retrospective study of a large-scale telecardiology service. Sao Paulo Med J. 2017;135(5):481–7. <http://dx.doi.org/10.1590/1516-3180.2017.0090110617>
31. Cunnington MS, Plummer CJ, McDiarmid AK, Mc Comb JM. The patient journey from symptom onset to pacemaker implantation. QJM. 2008;101(12):955-60. <http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hcn122>



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

Bloqueio Atrioventricular de 1º Grau: Um Achado nem Sempre Benigno!

First-Degree Atrioventricular Block: A Finding Not Always Benign!

Tan Chen Wu¹ 

Instituto do Coração (InCor) – Unidade de Arritmia - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Associação entre Bloqueio Atrioventricular e Mortalidade em Pacientes de Atenção Primária: O Estudo CODE

O bloqueio atrioventricular (BAV) de 1º grau se caracteriza pela presença de ritmo sinusal, condução AV 1:1 e intervalo PR > 200ms. A prevalência varia de acordo com a faixa etária, sendo relativamente rara na população < 60 anos (1%), com aumento para 6% nos indivíduos > 60 anos. A prevalência descrita na população em geral varia de 2 a 14%.¹ Na maioria dos casos (75%), é devido a um bloqueio proximal ou nodal que tende a melhorar a condução com redução do intervalo PR com manobras que levam ao aumento do tônus adrenérgico e/ou infusão de atropina.²

Habitualmente considerado como o achado benigno, o prolongamento do intervalo PR ou BAV de 1º grau tem seu prognóstico questionado mais recentemente, por evidências de ser o fator independente no aumento do risco de fibrilação atrial (FA), de implante de marca-passo cardíaco³ e de mortalidade de todas as causas. Na coorte de Framingham,⁴ a presença de BAV 1º grau é considerada um fator de risco para o desenvolvimento de FA, fato confirmado em estudos subsequentes em outras bases populacionais com a demonstração da associação entre prolongamento do PR e a insuficiência cardíaca e/ou FA.⁵

A relação do BAV de 1º grau com desfecho desfavorável também foi observada em pacientes com cardiopatia estrutural em uma coorte descrita por Higuchi et al. em 414 pacientes com cardiomiopatia hipertrófica (CMH). Aproximadamente 1/4 da coorte demonstrou prolongamento do intervalo PR ≥ 200ms, que se associou em análises multivariadas com morte relacionada à CMH (RR ajustado 2,41; 95% CI, 1,27–4,58), e desfecho combinado de morte súbita ou eventos arritmicos potencialmente letais (RR ajustado 2,60; 95% CI, 1,28–5,2).⁶

O fato vem crescendo do reconhecimento nos últimos anos de cardiomiopatia atrial, com implicação prognóstica, principalmente em pacientes portadores de FA. Um dos fatores etiológicos, a inflamação, base para diversos processos patológicos, tem o seu papel cada vez mais definido no remodelamento atrial, o qual pode ser consequência ou reflexo das doenças sistêmicas e metabólicas como hipertensão arterial

sistêmica, diabetes mellitus, insuficiência renal, apneia do sono e obesidade além dos processos locais como estiramento atrial, infarto do miocárdio e fatores genéticos.^{7,8} A reação inflamatória que envolve estresse oxidativo, alterações na regulação do cálcio, produção de citocinas pró-inflamatórias, proliferação de fibroblastos, miofibroblastos e matriz extracelular e a apoptose causa a fibrose atrial, revelada no eletrocardiograma pelo prolongamento do intervalo PR ou BAV e aumento do diâmetro e volume atrial no ecocardiograma.⁹

Com o objetivo de avaliar o fator prognóstico de todos os BAV em uma população latina, Paixão et al. do estudo CODE (*Clinical Outcomes in Digital Electrocardiology*), avaliaram a associação entre o BAV e mortalidade geral em uma coorte brasileira de atenção primária, com 1.557.901 pacientes, em um seguimento médio de 3,7 anos, baseado em banco de dados com eletrocardiogramas realizados majoritariamente em unidades básicas de saúde. Destes, 40% eram homens e a idade média foi de 51 anos. A prevalência de BAV foi de 1,38%, a maioria de 1º grau (1,32% - 20.644), com 0,02% (273) e 0,04% (621) de 2º e 3º grau respectivamente. Os pacientes com BAV de 1º, 2º e 3º graus foram associados a uma taxa de sobrevida de 24% (RS = 0,76; IC de 95%: 0,71 a 0,81; p < 0,001), 55% (RS = 0,45; IC de 95%: 0,27 a 0,77; p = 0,01) e 64% (RS = 0,36; IC de 95%: 0,26 a 0,49; p < 0,001) menor quando comparados ao grupo controle, respectivamente, e que somente os pacientes com BAV 2º grau Mobitz I (212 pacientes), na análise de sobrevida dividida por subtipo de BAV, não foram associados a maior mortalidade, ao contrário dos pacientes com BAV 2:1 (61 pacientes), com taxa de sobrevida de 79% menor do que o grupo controle. Além de confirmar o pior prognóstico, com a menor sobrevida, nos pacientes com BAV 2º grau (exceto os de Mobitz I) e 3º grau, o estudo reafirmou a redução de sobrevida também em pacientes com BAV de 1º grau.¹⁰ Vale ressaltar que a média de idade foi semelhante a outros estudos (56 anos) que mostraram desfechos semelhantes em relação ao BAV de 1º grau em revisão sistemática e metanálise realizado por Kwok et al.¹ com 400.750 paciente na qual observou o aumento do risco relativo de 1,24 (95% CI 1.02-1.51) para mortalidade, 1,39 (95% CI 1.18-1.65) para insuficiência cardíaca e 1,45 (95% CI 1.23-1.71) para FA. Curiosamente, não houve aumento de mortalidade cardiovascular nesta metanálise, dado não avaliado pelo estudo CODE. Outra particularidade na coorte brasileira é a presença relativamente frequente de doença de Chagas, causa frequente de BAV.

Com as evidências atuais, o BAV de 1º grau deve ser visto com mais atenção e o eletrocardiograma, apesar de todo o avanço na cardiologia, com exames diagnósticos por imagens cada vez mais detalhados e específicos, permanece como uma ferramenta simples, disponível, útil e fundamental na nossa rotina.

Palavras-chave

Bloqueio Atrioventricular; Mortalidade; Insuficiência Cardíaca.

Correspondência: Tan Chen Wu •

Instituto do Coração (InCor) – Unidade de Arritmia - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44. Postal Code 05403-000, São Paulo, SP - Brasil
E-mail: tanchen.cardio@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220643>

Referências

1. Kwok CS, Rashid M, Beynon R, Barker D, Patwala A, Morley-Davies A, et al. Prolonged PR Interval, First-degree Heart Block and Adverse Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Heart*. 2016;102(9):672-80. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308956.
2. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, Edgerton JR, Ellenbogen KA, Gold MR, et al. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients with Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm*. 2019;16(9):128-226. doi: 10.1016/j.hrthm.2018.10.037.
3. Lewalter T, Pürerfellner H, Ungar A, Rieger G, Mangoni L, Duru F. "First-degree AV block-a benign entity?" Insertable Cardiac Monitor in Patients with 1st-degree AV Block Reveals Presence or Progression to Higher Grade Block or Bradycardia Requiring Pacemaker Implant. *J Interv Card Electrophysiol*. 2018;52(3):303-6. doi: 10.1007/s10840-018-0439-7.
4. Schnabel RB, Sullivan LM, Levy D, Pencina MJ, Massaro JM, D'Agostino RB Sr, et al. Development of a Risk Score for Atrial Fibrillation (Framingham Heart Study): A Community-based Cohort Study. *Lancet*. 2009;373(9665):739-45. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60443-8.
5. Magnani JW, Wang N, Nelson KP, Connelly S, Deo R, Rodondi N, et al. Electrocardiographic PR Interval and Adverse Outcomes in Older Adults: The Health, Aging, and Body Composition study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6(1):84-90. doi: 10.1161/CIRCEP.112.975342.
6. Higuchi S, Minami Y, Shoda M, Shirotani S, Saito C, Haruki S, et al. Prognostic Implication of First-Degree Atrioventricular Block in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(6):e015064. doi: 10.1161/JAHA.119.015064.
7. Harada M, Nattel S. Implications of Inflammation and Fibrosis in Atrial Fibrillation Pathophysiology. *Card Electrophysiol Clin*. 2021;13(1):25-35. doi: 10.1016/j.ccep.2020.11.002.
8. Vyas V, Hunter RJ, Longhi MP, Finlay MC. Inflammation and Adiposity: New Frontiers in Atrial Fibrillation. *Europace*. 2020;22(11):1609-18. doi: 10.1093/europace/euaa214.
9. Szilágyi J, Sághy L. Atrial Remodeling in Atrial Fibrillation. Comorbidities and Markers of Disease Progression Predict Catheter Ablation Outcome. *Curr Cardiol Rev*. 2021;17(2):217-29. doi: 10.2174/1573403X16666200721153620.
10. Paixão GMM, Lima EM, Quadros AB, Cabral DPR, Coelho RR, Oliveira DM, et al. Association between Atrioventricular Block and Mortality in Primary Care Patients: The CODE Study. *Arq Bras Cardiol*. 2022;119(4):564-571.



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

O Treinamento Físico Resistido Atenua as Disfunções Ventriculares Esquerdas em Modelo de Hipertensão Arterial Pulmonar

Resistance Exercise Training Mitigates Left Ventricular Dysfunctions in Pulmonary Artery Hypertension Model

Leôncio Lopes Soares,¹ Luciano Bernardes Leite,¹ Luiz Otávio Guimarães Ervilha,² Bruna Aparecida Fonseca da Silva,¹ Máira Oliveira de Freitas,¹ Alexandre Martins Oliveira Portes,¹ Leonardo Mateus Teixeira Rezende,¹ Filipe Rios Drummond,² Miguel Araújo Carneiro-Junior,¹ Mariana Machado Neves,² Emily Correna Carlo Reis,³ Antônio José Natali¹

Universidade Federal de Viçosa, Departamento de Educação Física,¹ Viçosa, MG – Brasil

Universidade Federal de Viçosa, Departamento de Biologia Geral,² Viçosa, MG – Brasil

Universidade Federal de Viçosa, Departamento de Medicina Veterinária,³ Viçosa, MG – Brasil

Resumo

Fundamento: A hipertrofia e a dilatação do ventrículo direito observadas na hipertensão arterial pulmonar (HAP) prejudicam a dinâmica do ventrículo esquerdo (VE) achatando o septo interventricular.

Objetivo: Investigar se o treinamento físico resistido (TFR) de intensidade baixa a moderada é benéfico para funções contráteis do VE e de cardiomiócitos em ratos durante o desenvolvimento de HAP induzida por monocrotalina (MCT).

Métodos: Foram usados ratos Wistar machos (Peso corporal: ~ 200 g). Para avaliar o tempo até o possível surgimento de insuficiência cardíaca (ou seja, ponto de desfecho), os ratos foram divididos em dois grupos, hipertensão com sedentarismo até a insuficiência (HSI, n=6) e hipertensão com treinamento até a insuficiência (HTI, n=6). Para testar os efeitos do TFR, os ratos foram divididos entre grupos de controle sedentários (CS, n=7), hipertensão com sedentarismo (HS, n=7) e hipertensão com treinamento (HT, n=7). A HAP foi induzida por duas injeções de MCT (20 mg/kg, com um intervalo de 7 dias). Os grupos com treinamento foram submetidos a um protocolo de TFR (subir escadas; 55-65% da máxima carga carregada), 5 dias por semana. A significância estatística foi definida em $p < 0,05$.

Resultados: O TFR prolongou o ponto de desfecho (~25%), melhorou a tolerância ao esforço físico (~55%) e atenuou as disfunções de contratilidade de VE e de cardiomiócitos promovidas pela MCT preservando a fração de ejeção e o encurtamento fracional, a amplitude do encurtamento, e as velocidades de contração e relaxamento nos cardiomiócitos. O TFR também preveniu os aumentos de fibrose e colágeno tipo I no ventrículo esquerdo causados pela MCT, além de manter as dimensões de miócitos e colágeno tipo III reduzidas por MCT.

Conclusão: O TFR de intensidade baixa a moderada é benéfico para funções contráteis de VE e cardiomiócitos em ratos durante o desenvolvimento de HAP induzida por MCT.

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca; Hipertensão Pulmonar; Ratos; Condicionamento Físico Animal/métodos; Miócitos Cardíacos; Disfunção Ventricular Esquerda; Exercício.

Abstract

Background: The right ventricular hypertrophy and dilation observed in pulmonary artery hypertension (PAH) damages the left ventricle (LV) dynamics by flattening the interventricular septum.

Objective: To investigate whether low- to moderate-intensity resistance exercise training (RT) is beneficial to LV and cardiomyocyte contractile functions in rats during the development of monocrotaline (MCT)-induced PAH.

Methods: Male Wistar rats (Body weight: ~ 200 g) were used. To assess the time to potential heart failure onset (i.e., end point), rats were divided into sedentary hypertension until failure (SHF, n=6) and exercise hypertension until failure (EHF, n=6) groups. To test RT effects, rats were divided into sedentary control (SC, n = 7), sedentary hypertension (SH, n=7), and exercise hypertension (EH, n=7) groups. PAH was induced by two MCT injections (20 mg/kg, with 7 days interval). Exercise groups were submitted to an RT protocol (Ladder climbing; 55-65% of carrying maximal load), 5 times/week. Statistical significance was assumed at $P < 0.05$.

Correspondência: Leôncio Lopes Soares •

Av. P. H. Rolfs, s/n. CEP 36570-900, Viçosa, MG – Brasil

E-mail: leoncio.lopes@ufv.br

Artigo recebido em 10/08/2021, revisado em 08/02/2022, aceito em 06/04/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210681>

Results: RT prolonged the end point (~25 %), enhanced the physical effort tolerance (~ 55%), and mitigated the LV and cardiomyocyte contractility dysfunctions promoted by MCT by preserving the ejection fraction and fractional shortening, the amplitude of shortening, and the velocities of contraction and relaxation in cardiomyocytes. RT also prevented increases in left ventricle fibrosis and type I collagen caused by MCT, and maintained the type III collagen and myocyte dimensions reduced by MCT.

Conclusion: Low- to moderate-intensity RT benefits LV and cardiomyocyte contractile functions in rats during the development of MCT-induced PAH.

Keywords: Heart Failure; Pulmonary Hypertension; Rats; Physical Conditioning, Animal/methods; Myocytes, Cardiac; Ventricular Dysfunction, Left; Exercise.

Full texts in English - <https://abccardiol.org/en/>

Introdução

Aumentos na resistência da vasculatura pulmonar, causados principalmente pela disfunção endotelial, levam à hipertensão arterial pulmonar (HAP).¹ A resistência da vasculatura pulmonar sobrecarrega o ventrículo direito resultando em remodelação patológica,² e disfunção devido a hipertrofia e dilatação.¹ Essa remodelação afeta a dinâmica do ventrículo esquerdo (VE) por causa da interação ventricular direta. Nessa estrutura, a dinâmica do ventrículo esquerdo é prejudicada pelo achatamento do septo interventricular,^{3,4} pois ela enfrenta enchimento diastólico precoce deficiente, volume diastólico final reduzido e remodelação adversa.^{3,5,6} Portanto, pacientes com HAP apresentaram um volume de acidente vascular cerebral³ e tolerância a esforço físico reduzidos, o que afeta negativamente sua qualidade de vida e sobrevivência.⁷

Os tratamentos farmacológicos têm o objetivo de reduzir a pressão arterial pulmonar e a sobrecarga no ventrículo direito, e, assim, manter a função cardíaca.⁸ Já se demonstrou que pacientes com HAP podem manter a função cardíaca por meios não farmacológicos, tais como a prática regular de exercícios físicos.^{9,10} No modelo experimental de HAP grave induzida por monocrotalina (MCT), por exemplo, o exercício aeróbico prévio ou precoce demonstrou promover benefícios cardiovasculares, tais como a atenuação da hipertrofia, a disfunção e a remodelação adversa do ventrículo direito.¹¹⁻¹⁶ Nosso grupo de pesquisa^{17,18} relatou recentemente que a corrida voluntária (ou seja, treinamento de alta intensidade intermitente) adia o início da insuficiência cardíaca, e alivia a remodelação adversa do ventrículo direito e a disfunção de miócitos (ou seja, a contratilidade de miócitos e a deterioração da ciclagem de Ca^{2+} intracelular) nesse modelo. Além disso, também demonstramos que o exercício aeróbico contínuo de intensidade moderada previne a remodelação adversa do ventrículo direito, a contratilidade de miócitos e as deficiências da ciclagem de Ca^{2+} .¹⁹

O uso de treinamento físico resistido (TFR) de intensidade baixa a moderada foi recomendado como parte de programas de treinamentos para promover a saúde e prevenir doenças cardiovasculares^{20,21} incluindo as relacionadas à disfunção do ventrículo esquerdo.²² Em relação à HAP, intervenções combinadas de exercícios, incluindo aeróbicos, treinamento de resistência e treinamento muscular inspiratório específico, demonstraram ser seguras para esses pacientes e resultaram em melhorias significativas na potência muscular, na capacidade de exercício e na sobrevivência.²³⁻²⁵ Apesar disso, embora o exercício aeróbico tenha demonstrado evitar a disfunção diastólica e sistólica do ventrículo esquerdo nas condições de linha de base e isovolumétrica,²⁶ na HAP induzida por MCT,

o impacto do TFR na disfunção do ventrículo esquerdo nesse modelo é desconhecido.

Embora os modelos animais tenham embasado a descoberta de novas terapias e o entendimento da fisiopatologia da HAP, o modelo de lesão pulmonar do MCT em roedores usando a injeção de 60 mg/kg de massa corporal induz HAP grave em um processo subagudo, que é limitado para simular a HAP crônica humana.²⁷ Nesse sentido, Whang et al.,²⁸ demonstraram que 40 mg/kg MCT divididos em duas injeções de 20 mg/kg com um intervalo de sete dias são o que melhor imitam HAP crônica com as alterações comuns na estrutura e função das artérias pulmonares e do ventrículo direito observadas em seres humanos. Portanto, no presente estudo, usamos esse modelo em ratos para testar se o TFR de intensidade baixa a moderada é benéfico para o VE e para funções contráteis em miócitos durante o desenvolvimento de HAP induzida por MCT. A hipótese deste estudo é de que o TFR de intensidade baixa a moderada é benéfico para funções contráteis de VE e miócitos em ratos durante o desenvolvimento de HAP induzida por MCT.

Métodos

Desenho do experimento e indução da HAP

Após a definição do tamanho da amostra,²⁹ trinta e três ratos Wistar machos [Peso corporal: ~200 g] foram obtidos do laboratório de animais da Universidade Federal de Viçosa, MG, Brasil. Os animais foram mantidos em gaiolas de polycarbonato transparentes, em uma sala com controle de temperatura (~22 °C) e ~60% de umidade relativa, em ciclos de 12/12 h de luz/escuro, e tiveram acesso livre a água e ração comercial.

Para avaliar o tempo até o possível surgimento de insuficiência cardíaca, 12 animais (~200 g) foram divididos em dois grupos, usando a randomização simples, hipertensão com sedentarismo até a insuficiência (HSI, n=6) e hipertensão com treinamento até a insuficiência (HTI, n=6). Após as injeções de MCT, ratos dos grupos HSI e HTI foram eutanasiados quando apresentaram sinais clínicos externos previamente validados de possível surgimento de insuficiência cardíaca (por exemplo, perda de peso, dispneia, piloereção) e não podiam mais se alimentar adequadamente, subir a escada (grupo HTI) ou mesmo se mover dentro da gaiola,³⁰⁻³⁷ que foi considerado um ponto de desfecho.

Para testar se os efeitos do TFR eram benéficos durante o desenvolvimento da HAP, 21 animais (~200 g) foram

divididos entre grupos usando a randomização bloqueada: de controle sedentários (CS, $n=7$), hipertensão com sedentarismo (HS, $n=7$) e hipertensão com treinamento (HT, $n=7$). Animais dos grupos HS, HT e CS foram eutanasiados no dia do ponto de desfecho mediano (± 1 dia) dos animais do grupo HSI (ou seja, 28 dias). O tempo mediano até o possível surgimento de insuficiência cardíaca representou o momento após o tratamento com MCT em que mais de 50% do grupo chegou ao dia do ponto de desfecho. Os animais nos grupos com treinamento foram submetidos a TFR, e aqueles nos grupos sedentários foram mantidos em suas gaiolas.

Para induzir a HAP, os animais dos grupos HSI, HTI, HS e HT receberam 2 injeções intraperitoneais de MCT (Sigma-Aldrich, USA) de 20 mg/kg, com intervalos de 7 dias para induzir a insuficiência do ventrículo direito.²⁸ Os animais de controle receberam injeções de solução salina em volume equivalente.

Os experimentos foram conduzidos de acordo com procedimentos internacionais para pesquisa com animais (Scientific Procedures; Act 1986). Todos os protocolos foram analisados e aprovados pelo Comitê de Ética Institucional (número de protocolo 02/2019).

Treino de resistência e teste de carga máxima

Os animais foram acostumados com o protocolo de TFR (adaptado de Hornberger e Farrar)³⁸ por uma semana antes da primeira injeção de MCT ou solução salina, sem carga adicional. O TFR consistiu em subir uma escada (1,1 m de altura, inclinação de 80°) com intervalos de repouso de 2 minutos, sendo que a carga foi baseada em um teste de máxima carga carregada. O teste de máxima carga carregada foi realizado antes da injeção de MCT ou solução salina (tempo 0) e no 14º, 21º e 28º dia após as injeções. O teste consistiu em subir escada com carga inicial de 75% do peso corporal, que foi gradualmente aumentado e mais 15% nas subidas subsequentes até que o animal não pudesse mais subir.³⁹ A carga foi presa à cauda do rato e as subidas foram intercaladas com 2 minutos de intervalos de repouso. A máxima carga carregada foi usada como índice de tolerância de esforço físico.

Os animais exercitados foram submetidos a um programa de TFR, 5 vezes por semana durante o período experimental até o dia anterior ao da eutanásia, totalizando vinte sessões de exercício. A carga do TFR foi de 55-65% da máxima carga carregada seguindo as recomendações para pacientes com doenças cardiovasculares.²⁰ Cada sessão de treinamento consistiu em 15 subidas intercaladas com intervalos de 60 segundos, sendo que a carga de treinamento foi ajustada após os testes de máxima carga carregada (14º e 21º dia).

Ecocardiografia e coleta de amostras

As avaliações ecocardiográficas foram realizadas no 28º dia após a primeira injeção com MCT. Os animais foram anestesiados (Isoflurane 1,5% e 100% de oxigênio em um fluxo constante de 1L/min; Isoflurane, BioChimico, Brasil) e as imagens foram obtidas enquanto os animais estavam em decúbito lateral. Estudos bidimensionais com uma taxa de

amostragem rápida de 120 fps no modo M foram realizados usando o sistema de ultrassom MyLabTM30 (Esaote, Gênova, Itália) e transdutores de frequência nominal de 11 MHz. A ecocardiografia transtorácica bidimensional e modo M foram obtidos numa velocidade de digitalização de 200 mm ajustado de acordo com a frequência cardíaca.⁴⁰ Para avaliar a função do VE, os seguintes parâmetros foram avaliados: fração de ejeção (FE) do VE; e encurtamento fracional (EF). Para caracterizar a HAP, a excursão sistólica do plano anular tricúspide (TAPSE) foi determinada.

No dia do desfecho final mediano (± 1 dia) dos animais do grupo HSI, animais dos grupos HS, HT e CS foram eutanasiados. Após a eutanásia, animais dos grupos CS, HS e HT tiveram seus corações, ventrículos e pulmões dissecados, pesados e processados para análises de interesse, conforme descrito abaixo. A tibia direita foi dissecada, e seu comprimento foi medido.

Histomorfometria

As análises histológicas do VE foram realizadas conforme descrito anteriormente.^{41,42} Rapidamente, imediatamente após a coleta, fragmentos do VE foram fixados com o fixador Karnovsky (paraformaldeído a 4% e glutaraldeído a 4% em tampão de fosfato a 0,1 M, pH 7,4) por 24 horas. Em seguida, os fragmentos foram desidratados em etanol, clarificados em xilol e embebidos em parafina. Os blocos foram cortados em seções de 5 μ m de espessura, montados em lâminas histológicas e corados com hematoxilina e eosina para medir a área da seção transversal (AST), ou com vermelho Sirius para contagem de fibras de colágeno e/ou com tricromo de Masson para contagem de fibrose cardíaca. Para evitar as análises repetidas da mesma área histológica, as seções foram avaliadas em semisséries, usando uma em cada 10 seções. As imagens digitais das lâminas coradas com vermelho Sirius foram obtidas usando um microscópio de luz polarizada (Olympus AX-70, Tóquio, Japão) conectado a uma câmera digital (Olympus Q Color-3, Tóquio, Japão) e as imagens das lâminas coradas com hematoxilina e eosina e tricromo de Masson foram obtidas usando um microscópio de luz (Olympus AX-70, Tóquio, Japão) conectado a uma câmera digital (Olympus Q Color-3, Tóquio, Japão). A quantificação dos tipos de colágeno e fibrose cardíaca foi realizada usando-se uma ferramenta de identificação de cores específica usando o software Image-Pro Plus 4.5 (Media Cybernetics, Silver Spring, MD, EUA). A área de seção transversal do miócito foi medida usando-se uma ferramenta específica (medição manual em software Image Pro-Plus 4.5).

Isolamento de miócitos no ventrículo esquerdo

O coração foi conectado a um sistema de perfusão retrógrada de Langendorff e miócitos simples do VE isolados conforme descrito anteriormente.¹⁸ Resumidamente, o sistema de perfusão do coração acontece via aorta com solução de Tyrode contendo (em mM; Sigma-Aldrich, EUA): 130 NaCl, 1,43 MgCl₂, 5,4 KCl, 0,75 CaCl₂, 5,0 Hepes, 10,0 glicose, 20,0 taurina e 10,0 creatina, pH 7,4 por cerca de 5 minutos. A solução de Tyrode foi substituída por uma solução de Tyrode contendo EGTA (0,1 mM) por 6 minutos. Em seguida, foi feita

a perfusão do coração com solução de Tyrode contendo 1 mg/ml de collagenase tipo II (Worthington, EUA) e 0,1 mg/ml de protease (Sigma-Aldrich, EUA) por cerca de 12 minutos. Em seguida, o VE do coração digerido foi retirado e cortado em pequenos fragmentos que foram colocados em um frasco cônico contendo a solução enzimática (collagenase e protease). As células foram mecanicamente separadas agitando-se o frasco por 5 minutos. As células dispersadas foram separadas do tecido não dispersado por filtragem por centrifugação. As células isoladas foram armazenadas a 5° C até o uso. Os miócitos isolados foram usados de 2 a 3 horas após o isolamento. As soluções usadas no procedimento de isolamento foram oxigenadas (O₂ 100% – White Martins, Brasil) e mantidas a 37° C.

Função contrátil de miócito simples

A função contrátil de miócitos do VE foi medida usando-se um sistema de detecção de ponta (Ionoptix, Milton, EUA) montado em um microscópio invertido (Nikon Eclipse – TS100, Japão) conforme descrito anteriormente.¹⁹ Os miócitos foram colocados em um banho na mesa de um microscópio invertido e superfundados com uma solução de Tyrode contendo, em mM (Sigma-Aldrich, EUA): 137 NaCl, 5,4 KCl, 0,33 NaH₂PO₄, 0,5 MgCl₂, 5 HEPES, 5,6 glicose 1,8 CaCl₂, pH 7,4 com 5N NaOH, a 37° C. Apenas os miócitos que apresentam um padrão de estriação claro e regular (sarcômero), sem contração espontânea na ausência de estimulação externa e respondendo a estimulação de 1Hz com uma única contração foram testados. Os miócitos foram estimulados (Myopacer, Ionoptix, Milton, EUA) para se contrair a uma frequência de estimulação progressiva (1, 3, 5 e 7 Hz) usando eletrodos externos, e o encurtamento de célula resultante medido por análise de uma imagem de vídeo da célula usando-se a câmera e o software Ionoptix (Ionoptix, Milton, MA, EUA). O encurtamento da célula foi expresso como % do comprimento da célula em repouso.

O comprimento e a largura do miócito foram obtidos a partir da imagem de vídeo da célula; e o volume da célula foi calculado conforme descrito anteriormente.⁴³

Análise estatística

A normalidade dos dados foi testada usando-se o teste de Shapiro-Wilk. Os dados são apresentados como médias $\pm$ DP, para variáveis contínuas com distribuição normal, como mediana e faixa interquartil, para variáveis contínuas sem distribuição normal. O ponto de desfecho, os parâmetros de remodelação ventricular e os parâmetros contráteis de cardiomiócitos isolados apresentaram uma distribuição não normal, enquanto os parâmetros de exercício, peso corporal e dos órgãos e área da seção transversal e morfometria da célula isolada apresentaram distribuição normal. O ponto de desfecho foi testado pela curva de análise de Kaplan-Meier pelo teste de Log-rank. A máxima carga carregada, o peso corporal, a função do VE, o peso dos órgãos e os parâmetros de célula simples foram testados pela análise de variância de via única (ANOVA) ou de Kruskal-Wallis seguida de teste post-hoc de Dunn. A máxima carga carregada foi testada por medidas de ANOVA de via única repetidas. As

análises ANOVA foram seguidas do teste de correção de Tukey pareado. O teste Qui-quadrado de Pearson (X²) foi usado para avaliar a proporção de animais que apresentaram achatamento do septo interventricular. A significância estatística foi definida em P < 0,05. A descrição dos dados, o número de ratos e miócitos são apresentados nas legendas das tabelas e das figuras. Todas as análises foram realizadas utilizando o software GraphPad Prism, versão 6.01 (San Diego, CA, EUA).

Resultados

Possível surgimento de insuficiência cardíaca e tolerância ao esforço físico

A figura 1A ilustra que os animais do grupo HTI realizaram o protocolo de treinamento de resistência durante o desenvolvimento da HAP até apresentar sinais do possível surgimento de insuficiência cardíaca. A máxima carga carregada aumentou progressivamente até o 21º dia e, depois disso, diminuiu até o nível inicial no 35º dia após a primeira injeção de MCT. Todos os animais dos grupos HSI e HTI apresentaram sinais de possível surgimento de insuficiência cardíaca - ponto de desfecho (Figura 1B); entretanto, os animais do grupo HTI tiveram um tempo mediano de ponto de desfecho mais longo (37 dias) do que aqueles no grupo de HSI (28 dias), indicando benefícios do treinamento resistivo.

Ratos hipertensos do grupo de HT melhoraram sua tolerância ao esforço físico (Figura 1C) durante o experimento. A máxima carga carregada no grupo HT foi mais alta no 21º e no 28º dias do que no dia 0. Além disso, esses animais tiveram a máxima carga carregada mais alta no 14º, 21º e 28º, comparados aos dos grupos CS e HS.

Função e morfologia do ventrículo esquerdo

A avaliação ecocardiográfica mostrou o achatamento do septo interventricular chamado de ventrículo esquerdo em forma de “D” em animais dos grupos HS e HT (Figura 2A), o que sugere sobrecarga de pressão do ventrículo direito, característica da HAP. Essa alteração morfológica foi maior no grupo HS do que no grupo CS, enquanto o grupo HT apresentou valores intermediários (Figura 2D). Em relação à função do ventrículo esquerdo, não se encontrou nenhuma diferença entre os grupos para a fração de ejeção (Figura 2B) ou ao encurtamento fracional (Figura 2C). Apesar disso, é importante observar que 3 dos 7 animais do grupo HS tiveram fração de ejeção <50% e 3 de 7 tiveram encurtamento fracional <25%, indicativo de insuficiência do ventrículo esquerdo. Por outro lado, nenhum dos animais treinados (HT), no mesmo período, apresentaram fração de ejeção <50% e apenas 1 de 7 teve encurtamento fracional <25%.

A presença de HAP em animais do grupo HS foi caracterizada também pelos valores de TAPSE. Animais do grupo HS apresentaram valores de TAPSE mais baixos (1,43 $\pm$ 0,23) do que os dos grupos CS (2,06 $\pm$ 0,17) e HT (2,13 $\pm$ 0,36).

Os animais do grupo HS apresentaram menor peso corporal do que os dos grupos CS e HT (Tabela 1). Apesar de

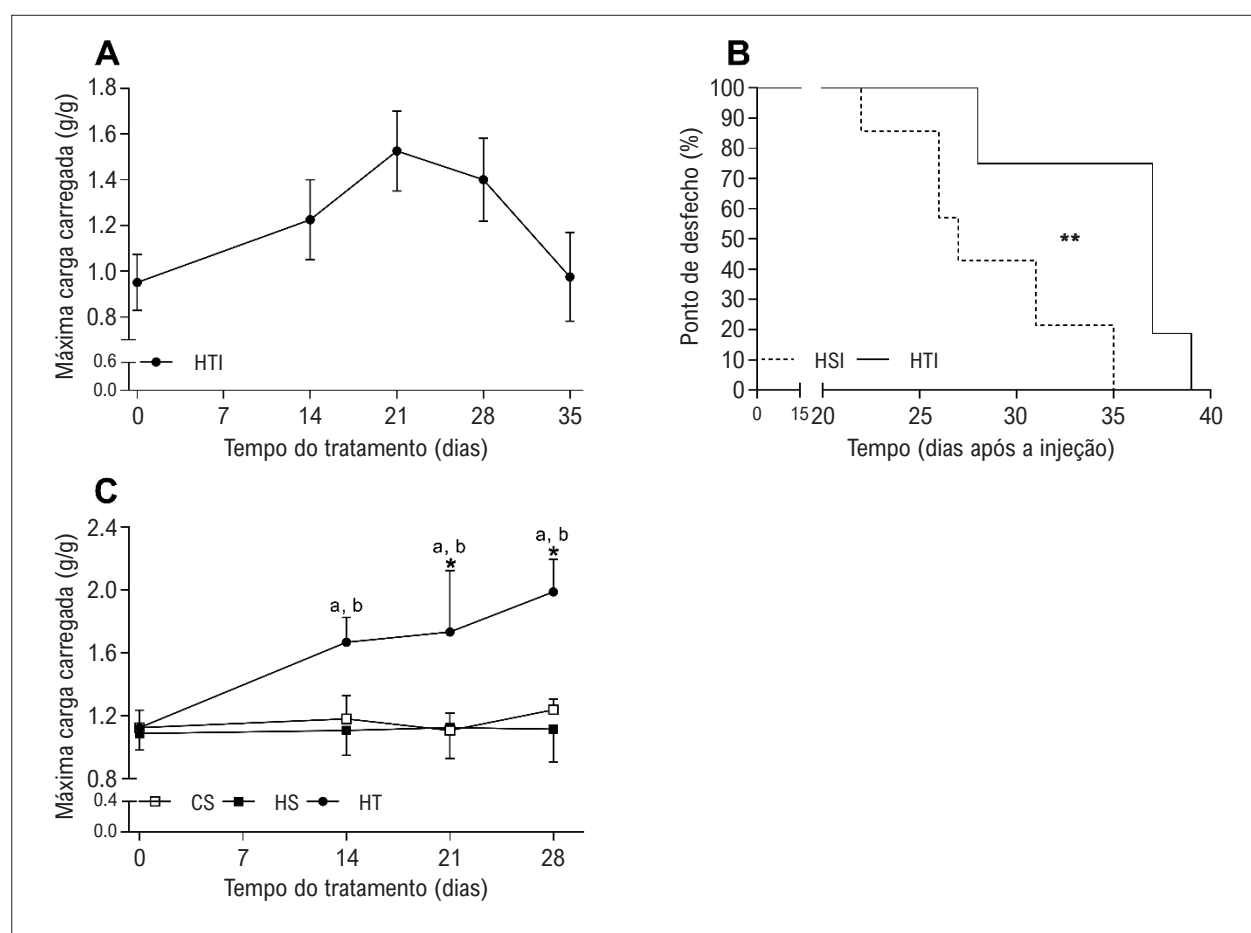


Figura 1 – Efeito do treinamento resistido em possível surgimento de insuficiência cardíaca (ponto de desfecho) e tolerância ao esforço físico. (A) Máxima carga carregada de animais hipertensos até a insuficiência, determinada pela máxima carga carregada ajustada para peso corporal, antes da injeção (dia 0) e no 14º, 21º e 28º e 35º dias após a primeira injeção de monocrotalina. (B) Ponto de desfecho, medido em dias para apresentar sinais de possível surgimento de insuficiência cardíaca, foi significativamente mais curto em ratos em hipertensão com sedentarismo até a insuficiência (HSI, n=6) do que nos ratos em hipertensão com treinamento até a insuficiência (HTI, n=6). **P < 0,01, análise da curva de Kaplan-Meier pelo teste de Log-rank. (C) Máxima carga carregada relativa para animais de controle, hipertensos, sedentários e em treinamento, determinada conforme o painel A. Ratos em hipertensão com treinamento (HT, n=7) apresentaram maior ganho em carga carregada do que o grupo de controle sedentário (CS, n=7) e o grupo de hipertensão com sedentarismo (HS, n=7), a partir do 14º dia. Medições de ANOVA repetidas seguidas do teste de correção de Tukey. aP < 0,05 vs. HS; bP < 0,05, vs. CS; *P < 0,05 vs. antes da injeção de MCT.

não haver diferença de peso do coração entre os grupos, os animais dos grupos HS e HT tiveram maior peso do ventrículo direito (VD) e proporção entre ventrículo direito e tibia do que os animais do grupo CS, o que indica a hipertrofia do ventrículo direito. Embora o peso do pulmão e a proporção entre pulmão e tibia serem maiores nos grupos HS e HT do que no grupo CS, não foi encontrada diferença entre peso de VE e proporção peso de VE e tibia entre os grupos. Em relação às dimensões dos miócitos do ventrículo esquerdo, o grupo HS apresentou comprimento, largura e volume menores do que o grupo CS. O grupo HT apresentou valores intermediários entre os dos grupos CS e HS. Os animais dos grupos de HS apresentaram AST mais baixa em comparação com os animais dos grupos CS e HT. Por outro lado, não houve diferença na AST dos animais do grupo HT em comparação com os animais do grupo CS, sugerindo um efeito benéfico do programa de treinamento resistido para prevenir a remodelação adversa do ventrículo esquerdo.

Remodelação adversa do ventrículo esquerdo

A figura 3 mostra dados sobre as fibras de colágeno e a fibrose do VE. Animais hipertensos (HS e HT) apresentaram uma alta porcentagem de colágeno tipo I em comparação aos animais do grupo de controle (CS) (Figura 3A). Entretanto, os animais do grupo HT tiveram uma porcentagem menor de colágeno tipo I em comparação com os animais do grupo HS, mostrando o efeito protetor do TFR no avanço da HAP. Além disso, os animais do grupo TH apresentaram uma porcentagem mais alta de colágeno tipo III do que a dos animais sedentários (CS e HS) (Figura 3B). Animais hipertensos (HS e HT) tiveram uma alta porcentagem de colágeno total em comparação aos animais do grupo de controle (Figura 3C). Em relação à fibrose do VE (Figura 3D), os animais do grupo HS apresentaram uma porcentagem mais alta, em comparação com os animais nos grupos CS e HT. Não houve diferença entre a porcentagem de fibrose nos animais dos grupos HT e CS, demonstrando um efeito benéfico do treinamento resistido na prevenção da remodelação cardíaca patológica.

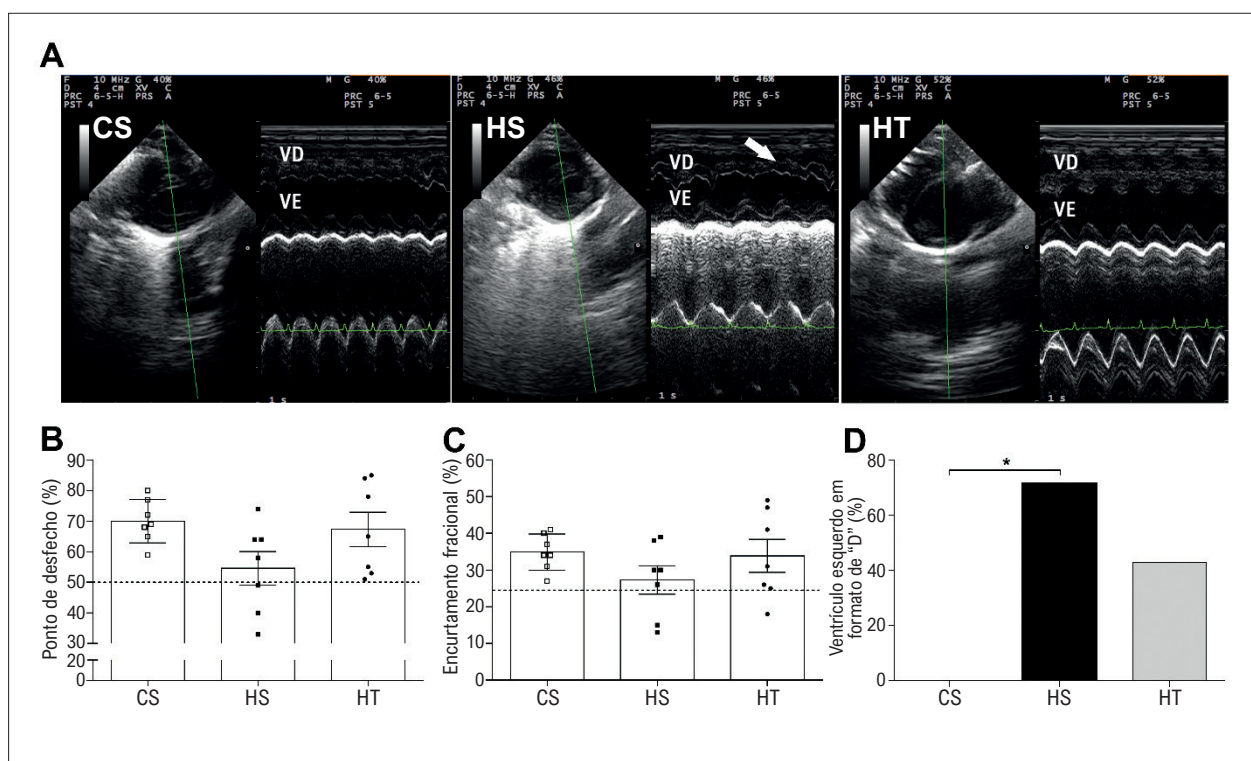


Figura 2 – Efeito do treinamento físico resistido na função do ventrículo esquerdo avaliado no 28º dia após a primeira injeção de monocrotalina. (A) Imagens ecocardiográficas representativas (B) Fração de ejeção (C) Encurtamento fracional. (D) Ventrículo esquerdo em forma de "D". Os valores são médias $\pm$ DP ($n=7$ ratos em cada grupo). CS: controle sedentários; HS: hipertensão com sedentarismo; HT: hipertensão com treinamento; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo. A linha pontilhada indica os limites para a classificação da função prejudicada. Painéis B e C: ANOVA de uma via seguido de teste post hoc de Tukey. Painel D: Teste Qui-quadrado de Pearson (teste χ^2). * $p < 0,05$.

Tabela 1 – Efeito do treinamento físico resistido no corpo e no peso dos órgãos

	CS	HS	HT
Peso corporal final (g)	298,6 $\pm$ 19,01	276,3 $\pm$ 19,87 [*]	303,7 $\pm$ 20,98 [†]
Peso do coração (g)	1,23 $\pm$ 0,11	1,30 $\pm$ 0,18	1,28 $\pm$ 0,12
Peso do VD (g)	0,33 $\pm$ 0,04	0,42 $\pm$ 0,03 [*]	0,44 $\pm$ 0,05 [*]
Peso do VE (g)	0,74 $\pm$ 0,10	0,65 $\pm$ 0,07	0,70 $\pm$ 0,07
Peso do pulmão (g)	1,65 $\pm$ 0,28	2,77 $\pm$ 0,41 ^{**}	2,38 $\pm$ 0,33 ^{**}
Razão entre peso do VD e comprimento da tibia (g/cm)	0,09 $\pm$ 0,01	0,11 $\pm$ 0,00 [*]	0,11 $\pm$ 0,01 [*]
Razão entre peso do VE e comprimento da tibia (g/cm)	0,20 $\pm$ 0,02	0,17 $\pm$ 0,02	0,18 $\pm$ 0,02
Razão entre peso do pulmão e comprimento da tibia (g/cm)	0,45 $\pm$ 0,10	0,73 $\pm$ 0,11 ^{**}	0,63 $\pm$ 0,09 [*]
Comprimento do miócito (μ m)	132,3 $\pm$ 19,09	122,5 $\pm$ 19,86 ^{**}	129,2 $\pm$ 21,42
Largura do miócito (μ m)	46,12 $\pm$ 10,08	41,75 $\pm$ 9,95 [*]	43,64 $\pm$ 9,50
Volume do miócito (pL)	46,24 $\pm$ 3,97	38,71 $\pm$ 3,18 ^{**}	42,62 $\pm$ 3,61
Seção transversal do miócito (μ m ²)	462,1 $\pm$ 21,86	400,5 $\pm$ 43,34 [*]	492,2 $\pm$ 66,56 [†]

Os valores são médias $\pm$ DP de 7 ratos e 10 células em cada grupo. CS: controle sedentários; HS: hipertensão com sedentarismo; HT: hipertensão com treinamento; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo; * $p < 0,05$ vs. CS; ** $p < 0,01$ vs. CS; † $p < 0,05$ vs. HS. ANOVA de uma via seguido de teste post hoc de Tukey.

Artigo Original

Função contrátil de miócito simples

Sob estimulação elétrica, miócitos dos animais do grupo HS apresentaram uma relação contração-frequência positiva nas frequências 1, 3 e 5 Hz; a uma grandeza menor de encurtamento do que os animais dos grupos CS e HT (Tabela 2). Essa diferença perdeu seu valor estatístico de 5 para 7 Hz, onde a relação contração-frequência se tornou

negativa. Além disso, a velocidade de partida (um índice de velocidade de contração) foi mais lenta nas células do grupo HS do que no grupo do CS acima da faixa de 1 a 7 Hz. Entretanto, na comparação com o grupo HT, a velocidade mais baixa foi encontrada apenas em 1, 3 e 7 Hz. Da mesma forma, a velocidade de retorno (um índice da velocidade de relaxamento) foi mais baixa no grupo HS do que no grupo

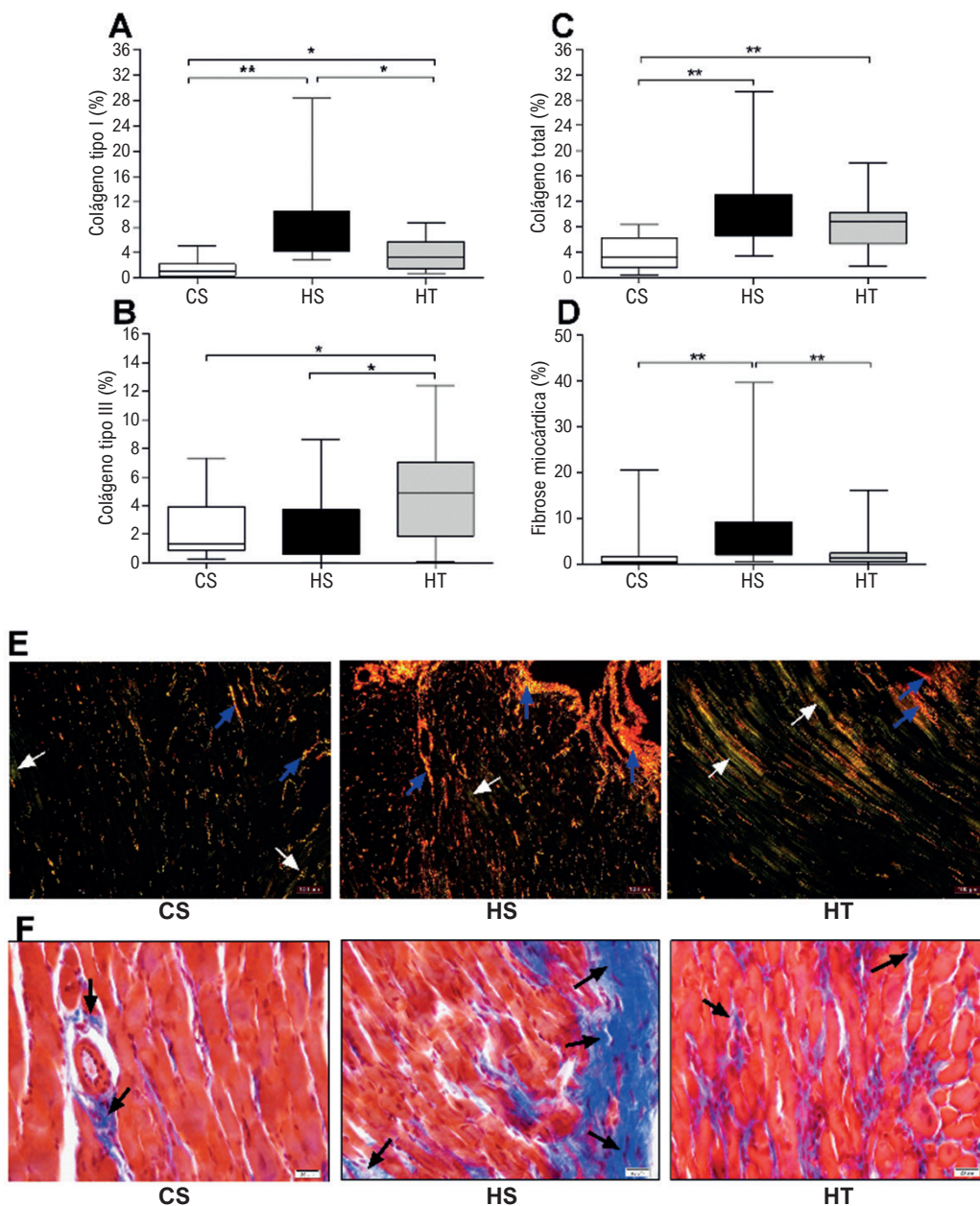


Figura 3 – Efeito do treinamento físico resistido na remodelação do ventrículo esquerdo. (A) Porcentagem de colágeno tipo I. (B) Porcentagem de colágeno tipo III. (C) Porcentagem de colágeno total. (D) Porcentagem de fibrose no VE. (E) Microfotografias representativas do tecido do VE corado com vermelho Sirius; (F) Microfotografias representativas do tecido do VE corado com tricromo de Masson. A seta azul indica colágeno tipo I; A seta branca indica colágeno tipo III; A seta preta indica fibrose cardíaca. Os valores são apresentados como medianas acompanhadas da faixa interquartil de 10 imagens por animal em cada grupo (n=5 ratos em cada grupo). CS: controle sedentários; HS: hipertensão com sedentarismo; HT: hipertensão com treinamento. Kruskal-Wallis, seguido pelo teste post-hoc de Dunn: * $p < 0,05$, e ** $p < 0,01$.

Tabela 2 – Efeito do treinamento físico resistido na contração e relaxamento do miócito do ventrículo esquerdo

	CS	HS	HT
	Mediana (FIQ 25%-75%)	Mediana (FIQ 25%-75%)	Mediana (FIQ 25%-75%)
Encurtamento (% c.c.r.)			
FE (1 Hz)	7,69 (5,74-9,42)	5,26 (3,23-7,08)*	7,89 (5,80-9,30) [†]
FE (3 Hz)	8,02 (5,47-10,14)	6,08 (3,73-8,29)*	7,70 (6,59-10,11) [†]
FE (5 Hz)	8,16 (6,06-10,15)	6,74 (4,83-8,78)*	8,26 (6,25-10,20) [†]
FE (7 Hz)	7,32 (4,86-9,33)	6,04 (4,37-8,01)	6,95 (5,41-8,90)
Velocidade de partida			
FE (1 Hz)	262,9 (191,8-330,3)	189,2 (106,1-266,8)*	250,7 (179,1-307,0) [†]
FE (3 Hz)	317,7 (222,6-411,2)	250,2 (129,3-332,6)*	288,5 (226,4-416,1) [†]
FE (5 Hz)	365,8 (246,7-473,2)	303,3 (175,5-417)*	342,4 (254,7-467,3)
FE (7 Hz)	369,8 (284,4-472,9)	322,2 (209,7-367,9)*	344,9 (293,1-469,5) [†]
Velocidade de retorno			
FE (1 Hz)	229,0 (158,2-282,5)	143,6 (76,53-220,7)*	206,5 (148,4-274,1) [†]
FE (3 Hz)	254,6 (177,2-321,3)	191,9 (97,98-254,2)*	241,3 (159,2-323,8) [†]
FE (5 Hz)	273,3 (218,4-354,5)	236,1 (126,9-279,6)*	247,6 (178,4-353,6)
FE (7 Hz)	285,2 (226,9-362,6)	234,3 (153,5-293,8)*	260,5 (202,9-356,9)

Os valores são apresentados como medianas acompanhadas da faixa interquartil (FIQ) de 10 células por animal em cada grupo (n=7 ratos em cada grupo). % c.c.r., porcentagem do comprimento da célula em repouso; FE: frequência de estimulação; CS: controle sedentários; HS: hipertensão com sedentarismo; HT: hipertensão com treinamento. *p <0,05 vs. CS; [†]p <0,01 vs. CS; [‡]p <0,05 vs. HS. Kruskal-Wallis, seguido de teste post-hoc de Dunn.

de CS. Na comparação com o grupo HT, a velocidade mais baixa foi encontrada apenas em 1 e 3 Hz.

Discussão

O presente estudo examinou se o TFR de intensidade baixa a moderada poderia demonstrar ser benéfico para as funções contráteis de VE e miócitos em ratos durante o desenvolvimento de HAP induzida por MCT. Nossos achados demonstram pela primeira vez que ratos tratados com MCT (duas injeções de MCT de 20 mg/kg, com intervalo de 7 dias) subiram escada durante o desenvolvimento da HAP e aumentaram progressivamente sua tolerância ao esforço físico. O índice de tolerância ao esforço físico do nosso estudo, a máxima carga carregada, foi progressivamente mais alto no grupo HT em comparação com os grupos HS e CS durante o experimento. O modelo de TFR foi eficiente no aumento da força muscular e outro modelo de hipertensão de ratos.⁴⁴ O aumento no peso corporal e na máxima carga carregada observado aqui sugere um efeito protetor do TFR contra a perda e disfunção e perda de músculo esquelético. Esse é um achado interessante desde que a sarcopenia, a intolerância ao esforço físico, e a letargia foram relatadas como características desse modelo de HAP.^{42,45-47} A potência muscular demonstrou melhorar em pacientes com HAP em resposta a programas de exercícios combinados (aeróbicos + resistidos).²³⁻²⁵ Além disso, o aumento da força muscular é importante para indivíduos hipertensos, já que alivia a sobrecarga cardiovascular durante suas atividades rotineiras e foi associado à proteção contra mortalidade global.⁴⁸

O programa de TFR usado no presente estudo expandiu o tempo até os animais exibirem sinais de possível surgimento de insuficiência cardíaca (ou seja, ponto de desfecho). Embora não haja estudo sobre os efeitos do modelo de TFR em tal ponto de desfecho em ratos com HAP induzida por MCT, o prolongamento do ponto de desfecho em ratos injetados com MCT em resposta à corrida voluntária foi relatado por nosso grupo,^{17,18} e a sobrevida estendida em resposta a corrida na esteira foi demonstrada por outros,^{45,49} mais especificamente quando iniciada nos estágios iniciais da doença. A sobrevida melhorada também foi demonstrada em pacientes com HAP submetidos a intervenções de exercícios combinados (aeróbicos + resistidos).²³⁻²⁵

Nosso regime de TFR beneficiou os parâmetros funcionais e estruturais do VE em ratos injetados com MCT. Em relação à função do ventrículo esquerdo, a ecocardiografia demonstrou que 42,86% dos ratos sedentários injetados com MCT (grupo HS) tiveram fração de ejeção abaixo de 50%, e 28,57% apresentaram encurtamento fracional abaixo de 25%, o que indica disfunção do ventrículo esquerdo. Entretanto, os animais treinados (grupo de HT) a presença da disfunção do ventrículo esquerdo foi mais baixa nos ratos sedentários (grupo HS), o que sugere uma função protetora do exercício de resistência. Esses achados estão alinhados com as alterações causadas pelo TFR empregado no tecido do VE. Por exemplo, o TFR aumentou a porcentagem de colágeno tipo III ao mesmo tempo em que reduziu a

porcentagem de colágeno tipo I e fibrose nos ratos com HAP induzida por MCT, demonstrando, portanto, o efeito protetor desse regime de exercícios contra a disfunção do ventrículo esquerdo e a remodelação adversa levando à atenuação da progressão da HAP.

Os parâmetros de órgãos demonstraram que ratos sedentários injetados com MCT (grupo HS) apresentou valores do ventrículo direito (ou seja, peso do ventrículo direito, índice de Fulton e proporção entre peso do ventrículo direito e comprimento da tibia) e pulmão (ou seja, peso do pulmão, proporção entre peso do pulmão e comprimento da tibia) mais altos do que o grupo de CS. Apesar de não haver nenhuma mudança no peso do VE e na proporção entre VE e comprimento da tibia, o comprimento, a largura e o volume de miócitos simples diminuíram pela MCT (CS > HS). Entretanto, o TFR evitou esse tipo de redução nas dimensões da célula (HT = CS), o que indica a manutenção da massa do ventrículo esquerdo e sugere o efeito protetor do programa de TFR aplicado contra a remodelação adversa do ventrículo esquerdo.

Juntamente com a redução das dimensões dos miócitos, a MCT induziu a disfunção contrátil de miócitos simples. Miócitos do grupo HS tiveram encurtamento menor e velocidades de contração e relaxamento mais altas do que o grupo CS. Mais importante, o TFR atenuou a disfunção contrátil, já que esses parâmetros celulares do grupo HT foram semelhantes aos do grupo CS, indicando, assim, melhorias na função contrátil dos miócitos do grupo HT em relação aos do grupo HS. As proteínas reguladoras do cálcio (ou seja, receptor de rianodina 2; fosfolambano e a ATPase 2 do retículo sarcoplasmático gerenciam a força e o tempo da contração de cardiomiócitos e são relatadas como reguladas no ventrículo direito de ratos tratados com MCT.^{15,45} Ainda são necessárias investigações posteriores sobre se o regime de TFR empregado aumenta a expressão e a atividade dessas proteínas, embora esse efeito de exercício tenha sido demonstrado em ratos saudáveis normotensos.^{50,51}

Considerados juntos, nossos resultados demonstram que o TFR empregado durante o desenvolvimento da HAP induzida por MCT foi benéfico à estrutura e à função do ventrículo esquerdo e dos miócitos, o que resultou em melhoria da tolerância ao esforço físico e do tempo até o possível surgimento de insuficiência cardíaca nos animais.

A partir das recomendações de treinamento resistido para pacientes com doenças cardiovasculares,²⁰ utilizamos a intensidade de baixa a moderada. Considerando que se relata que o exercício de alta intensidade promove os maiores benefícios em pacientes com insuficiência cardíaca⁵² e que os ratos injetados com MCT treinaram com carga progressiva até o tempo mediano do ponto de desfecho dos ratos sedentários (28 dias), pode ser possível aumentar experimentalmente a intensidade do treinamento usando-se técnicas de recompensa para aumentar os efeitos do treinamento resistido.

Por fim, este estudo tem limitações. Primeiramente, a velocidade da subida não é controlada neste modelo. Segundo, a duração do período de treinamento está

limitada pelos efeitos da MCT. Apesar disso, nossos resultados demonstraram efeitos positivos do programa de treinamento resistido no tempo de possível surgimento de insuficiência cardíaca, tolerância ao esforço físico e disfunção do VE.

Conclusão

Nossos achados demonstram que junto com o aumento do tempo para possível surgimento de insuficiência cardíaca e na tolerância ao esforço físico, o treinamento resistido de intensidade baixa a moderada atenua o desenvolvimento de disfunções do ventrículo esquerdo no modelo da HAP induzida por MCT. Portanto, o TFR de intensidade baixa a moderada é benéfico para funções contráteis do ventrículo esquerdo e dos miócitos nesse modelo. Esses resultados têm relevância clínica, já que corroboram os benefícios de saúde do treinamento resistido em indivíduos com doença cardiopulmonar, incluindo HAP. Sugerimos que o treinamento resistido de intensidade baixa a moderada seja testado em pacientes com HAP.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Soares LL, Natali AJ; Obtenção de dados: Soares LL, Leite LB, Ervilha LOG, Silva BAF, Freitas MO, Portes AMO, Rezende LMT, Drummond FR, Reis ECC; Análise e interpretação dos dados: Soares LL, Leite LB, Ervilha LOG, Portes AMO, Rezende LMT, Carneiro-Junior MA, Neves MM, Reis ECC, Natali AJ; Análise estatística: Soares LL; Obtenção de financiamento: Natali AJ; Redação do manuscrito: Soares LL, Natali AJ; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Soares LL, Carneiro-Junior MA, Neves MM, Reis ECC, Natali AJ.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes).

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de doutorado de Leôncio Lopes Soares pela Universidade Federal de Viçosa.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Viçosa sob o número de protocolo 02/2019. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013.

Referências

1. Vaillancourt M, Ruffenach G, Meloche J, Bonet S. Adaptation and remodelling of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension. *Can J Cardiol.* 2015;31(4):407-15. Doi: 10.1016/j.cjca.2014.10.023.
2. Lai YC, Potoka KC, Champion HC, Mora AL, Gladwin MT. Pulmonary arterial hypertension: the clinical syndrome. *Circ Res.* 2014;115(1):115-30. Doi: 10.1161/circresaha.115.301146.
3. Gan C, Lankhaar JW, Marcus JT, Westerhof N, Marques KM, Bronzwaer JG, et al. Impaired left ventricular filling due to right-to-left ventricular interaction in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;290(4):H1528-H1533. Doi: 10.1152/ajpheart.01031.2005.
4. Puwanant S, Park M, Popovic ZB, Wilson Tang, Farha S, George D, et al. Ventricular geometry, strain, and rotational mechanics in pulmonary hypertension. *Circulation.* 2010;121(2):259-66. Doi: 10.1161/circulationaha.108.844340.
5. Marcus JT, Vonk Noordegraaf A, Roelvelde RJ, Postmus PE, Heethaar RM, Van Rossum AC, A Boonstra A. Impaired left ventricular filling due to right ventricular pressure overload in primary pulmonary hypertension: noninvasive monitoring using MRI. *Chest.* 2001;119:1761-5. Doi: 10.1378/chest.119.6.1761.
6. Hardziyenka M, Campian ME, Reesink HJ, Surie S, Bouma BJ, Groenink RM, et al. Right ventricular failure following chronic pressure overload is associated with reduction in left ventricular mass: evidence for atrophic remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(8):921-8. 2011;57(8):921-8. Doi: 10.1016/j.jacc.2010.08.648.
7. McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, Jiang X, Miller DP, Peacock AJ, et al. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(Suppl. 1):D51-9. Doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.023.
8. Lajoie AC, Bonnet S, Provencher S. Combination therapy in pulmonary arterial hypertension: recent accomplishments and future challenges. *Pulm Circ.* 2017;7(2):312-25. Doi: 10.1177/2045893217710639.
9. Zafrir B. Exercise training and rehabilitation in pulmonary arterial hypertension: rationale and current data evaluation. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2013;33(5):263-73. Doi: 10.1097/HCR.0b013e3182a0299a.
10. Sahni S, Capozzi B, Iftikhar A, Sgouras V, Ojrzanowski M, Talwar A. Pulmonary rehabilitation and exercise in pulmonary arterial: an underutilized intervention. *J Exerc Rehab.* 2015;11(2):74-9. Doi: 10.12965/jer.150190.
11. Colombo R, Siqueira R, Becker CU, Fernandes TG, Peres KM, Valença SS, et al. Effects of exercise on monocrotaline-induced changes in right heart function and pulmonary artery remodeling in rats. *Can J Physiol Pharmacol.* 2013;91(1):38-44. Doi: 10.1139/cjpp-2012-0261.
12. Colombo R, Siqueira R, Conzatti A, Fernandes TG, Tavares AM, Araujo AS, et al. Cor Pulmonale. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2015;66(3):246-53. Doi: 10.1097/fjc.0000000000000272.
13. Moreira-Gonçalves D, Ferreira R, Fonseca H, Padrão Ai, Moreno N, Silva AF, et al. Cardioprotective effects of early and late aerobic exercise training in experimental pulmonary arterial hypertension. *Basic Res Cardiol.* 2015;110(6):57. Doi: 10.1007/s00395-015-0514-5.
14. Colombo R, Siqueira R, Conzatti A, Seokin B, Silva J, Tucci PJ, et al. Exercise training contributes to H2O/VEGF signaling in the lung of rats with monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *Vasc Pharmacol.* 2016;87:49-59. Doi: 10.1016/j.vph.2016.06.006.
15. Pacagnelli FL, de Almeida Sabela AK, Okoshi K, Mariano TB, Carvalho RF. Preventive aerobic training exerts a cardioprotective effect on rats treated with monocrotaline. *Int J Exper Pathol.* 2016;97(3):238-47. Doi: 10.1111/iepp.12166.
16. Nogueira-Ferreira R, Moreira-Gonçalves D, Silva AF, Duarte JÁ, Leite-Moreira A, Ferreira R, et al. Exercise preconditioning prevents MCT-induced right ventricle remodeling through the regulation of TNF superfamily cytokines. *Int J Cardiol.* 2016;203:858-66. Doi: 10.1016/j.ijcard.2015.11.066.
17. Soares LL, Drummond FR, Rezende LMT, Costa A, Primola Gomes TN, Carneiro Jr MG, et al. Voluntary running counteracts right ventricular adverse remodeling and myocyte contraction impairment in pulmonary arterial hypertension model. *Life Sci.* 2019;238:116974. Doi: 10.1016/j.lfs.2019.116974.
18. Natali AJ, Fowler ED, Calaghan SC, White E. Voluntary exercise delays heart failure onset in rats with pulmonary artery hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015;309(3):H421-4. Doi: 10.1152/ajpheart.00262.2015.
19. Silva FJ, Drummond FR, Fidelis MR. Continuous Aerobic Exercise Prevents Detrimental Remodeling and Right Heart Myocyte Contraction and Calcium Cycling Dysfunction in Pulmonary Artery Hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2021;77(1):69-78. Doi: 10.1097/fjc.0000000000000928.
20. Williams MA, Haskell WL, Ades PA, Amsterdam EA, Bittner V, Franklin BA, et al. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation.* 2007;116(5):572-84. Doi: 10.1161/circulationaha.107.185214.
21. Braith RW, Stewart KJ. Resistance exercise training: its role in the prevention of cardiovascular disease. *Circulation.* 2006;113(22):2642-50. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.584060.
22. Delagardelle C, Feiereisen P. Strength training for patients with chronic heart failure. *Eura Medicophys.* 2005;41(1):57-65. PMID:161757.
23. González-Saiz L, Fiuza-Luces C, Sanchis-Gomar F, Santos-Lozano A, Quezada-Loaiza CA, Flox Camacho A. Benefits of skeletal-muscle exercise training in pulmonary arterial hypertension: The WHOLEi+12 trial. *Int J Cardiol.* 2017;231:277-83. Doi: 10.1016/j.ijcard.2016.12.026.
24. Zhang X, Xu D. Effects of exercise rehabilitation training on patients with pulmonary hypertension. *Pulm Circ.* 2020;10(3):2045894020937129. Doi: 10.1177/2045894020937129.
25. Yan L, Shi W, Liu Z. The benefit of exercise-based rehabilitation programs in patients with pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pulm Circ.* 2021;11(2):20458940211007810. Doi: 20458940211007810.
26. Schmidt C, Bovolini JA, Gonçalves N, Vasquez-Novoa F, Andrade MA, Santos M, et al. Exercise preconditioning prevents left ventricular dysfunction and remodeling in monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *Porto Biomed J.* 2020;5(5):e081. Doi: 10.1097/j.pbj.0000000000000081.
27. Gomez-Arroyo JG, Farkas L, Alhussaini AA, Farkas D, Kraskaukas D, Voelkel NF, et al. The monocrotaline model of pulmonary hypertension in perspective. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2012;302(4):L363-9. Doi: 10.1152/ajplung.00212.2011.
28. Zhuang W, Lian C, Huang B. Pulmonary arterial hypertension induced by a novel method: Twice-intra-peritoneal injection of monocrotaline. *Exp Biol Med (Maywood NJ.)* 2018;243(12):995-1003. Doi: 10.1177/1535370218794128.
29. Charan J, Kantharia ND. How to calculate sample size in animal studies? *J Pharmacol. Pharmacoth.* 2013;4(4):303-6. Doi: 10.4103/0976-500x.119726.
30. Fowler ED, Benoist D, Drinkhill MJ, Stones R, Helmes M, Wust RCI, et al. Decreased creatine kinase is linked to diastolic dysfunction in rats with right heart failure induced by pulmonary artery hypertension. *J Mol Cell Cardiol.* 2015;86:1-8. Doi: 10.1016/j.yjmcc.2015.06.016.
31. Buermans HP, Redout EM, Schiel AE, Musters R, Zuidweij M, Eijk PP, et al. Microarray analysis reveals pivotal divergent mRNA expression profiles early in the development of either compensated ventricular hypertrophy or heart failure. *Physiol Genomics.* 2005;21(3):314-23. Doi: 10.1152/physiolgenomics.00185.2004.
32. Hardziyenka M, Campian ME, de Bruin-Bon HA, Michel MC, Tan HL. Sequence of echocardiographic changes during development of right

- ventricular failure in rat. *J Am Soc Echocardiogr*.2006;19(10):1272-9. Doi: 10.1016/j.echo.2006.04.036.
33. Lamberts RR, Hamdani N, Soekhoe TW, Boontje NM, Zaremba R, Walker LA, et al. frequency-dependent myofilament Ca^{2+} desensitization in failing rat myocardium. *J Physiol*.2007;582(Pt2): 695-709. Doi: 10.1113/jphysiol.2007.134486.
34. Henkens IR, Mouchaers KT, Vliegen HW, van der Laarse W, Swenne CA, Maan AC, et al. Early changes in rat hearts with developing pulmonary arterial hypertension can be detected with three-dimensional electrocardiography. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293(2): H1300-1307. Doi:10.1152/ajpheart.01359.2006.
35. de Man FS, Handoko ML, van Ballegoij JJ, Schalij J, Bogaards S, Postmus S, et al. Bisoprolol delays progression towards right heart failure in experimental pulmonary hypertension. *Circ Heart Fail*. 2012;5:97-105. Doi: 10.1161/circheartfailure.111.964494.
36. Handoko ML, de Man FS, Happé CM, Benson A, Yang Z, Cassan C, et al. Opposite effects of training in rats with stable and progressive pulmonary hypertension. *Circulation*; 2009;120(1):42-9. Doi:10.1161/circulationaha.108.829713.
37. Benoist D, Stones R, Drinkhill MJ, Benson A, Yang Z, Cassan C, et al. Cardiac arrhythmia mechanisms in rats with heart failure induced by pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012;302(11):H2381-95. Doi: 10.1152/ajpheart.01084.2011.
38. Hornberger TA Jr, Farrar RP. Physiological hypertrophy of the FHL muscle following 8 weeks of progressive resistance exercise in the rat. *Can J Appl Physiol = Rev Can Physiol Appl*. 2004; 29:16-31. Doi: 10.1139/h04-002.
39. Sanches IC, Conti FF, Sartori M, Irigoyen MC, De Angelis K. Standardization of resistance exercise training: effects in diabetic ovariectomized rats. *Int J Sports Med*.2014;35(4):323-9. Doi: 10.1055/s-0033-1351254.
40. Urboniene D, Haber I, Fang YH, Thenapan T, Archer SL. Validation of high-resolution echocardiography and magnetic resonance imaging vs. high-fidelity catheterization in experimental pulmonary hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*.2010;299(3):L401-L412. Doi: 10.1152/ajplung.00114.2010.
41. Wang Z, Patel JR, Schreier DA, Moss RL, Chesler NC. Organ-level right ventricular dysfunction with preserved Frank-Starling mechanism in a mouse model of pulmonary arterial hypertension. *J Appl J Physiol (Bethesda)*.1985;124(5):1244-53. Doi: 10.1152/jappphysiol.00725.2017.
42. Cai M, Wang Q, Liu Z, Jia D, Feng R, Tian Z. Effects of different types of exercise on skeletal muscle atrophy, antioxidant capacity and growth factors expression following myocardial infarction. *Life Sci*. 2018; 213:40-9. Doi: 10.1016/j.lfs.2018.10.015.
43. Satoh H, Delbridge LM, Blatter , Bers DM. Surface:volume relationship in cardiac myocytes studied with confocal microscopy and membrane capacitance measurements: species-dependence and developmental effects. *Biophys J*.1996;70(3):1494-504. Doi: 10.1016/s0006-3495(96)79711-4.
44. Neves RV, Souza MK, Passos CS, Bacurau RFP, Simoes H, Prestes J, et al. Resistance Training in Spontaneously Hypertensive Rats with Severe Hypertension. *Arq Bras Cardiol*. 2016; 106(3):201-9. Doi: 10.5935/abc.20160019.
45. Moreira-Goncalves D, Ferreira R, Fonseca H, Padrão AI, Moreno A, Silva AF, et al. Cardioprotective effects of early and late aerobic exercise training in experimental pulmonary arterial hypertension. *Basic Res Cardiol*.110(6):57. Doi: 10.1007/s00395-015-0514-5.
46. Moreira-Gonçalves D, Padrão AI, Ferreira R, Justino J, Nogueira-Ferreira R, Neuparth MJ, et al. Signaling pathways underlying skeletal muscle wasting in experimental pulmonary arterial hypertension. *Biochim Biophys Acta*.2015;1852(46):2722-31. Doi: 10.1016/j.bbadis.2015.10.002.
47. Vieira JS, Cunha TF, Paixão NA, Dourado PM, Carraschoza LS, Bacurau AN. Exercise intolerance establishment in pulmonary hypertension: Preventive effect of aerobic exercise training. *Life Sci*. 2020; 261:118298. Doi: 10.1016/j.lfs.2020.118298.
48. Artero EG, Lee DC, Ruiz JR, Sui X, Ortega FB, Church TS, et al. A prospective study of muscular strength and all-cause mortality in men with hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(18):1831-7. Doi: 10.1016/j.jacc.2010.12.025.
49. Souza-Rabbo MP, Silva LF, Auzani JA, Picoral M, Khaper N, Klein AB. Effects of a chronic exercise training protocol on oxidative stress and right ventricular hypertrophy in monocrotaline-treated rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2008;35((8):944-8. Doi: 10.1111/j.1440-1681.2008.04936.x.
50. Dantas PS, Sakata MM, Perez JD, Watanabe RL, Bizerra FC, Neves VJ, et al. Unraveling the role of high-intensity resistance training on left ventricle proteome: Is there a shift towards maladaptation? *Life Sci*. 2016;152:156-64. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.03.040>.
51. Melo SF, Barauna VG, Carneiro Jr MA, Bozi LH, Drumond LR, et al. Resistance training regulates cardiac function through modulation of miRNA-214. *Int J Mol Sci*. 2015;16(4):6855-67. Doi: 10.3390/ijms16046855.
52. Brown MB, Neves E, Long G, Graber J, Gladish B. High-intensity interval training, but not continuous training, reverses right ventricular hypertrophy and dysfunction in a rat model of pulmonary hypertension. *Am J Physiol Reg Integr Comp Physiol*. 2017;312(2):R197-210. Doi: 10.1152/ajpregu.00358.2016.



Efeito Cardioprotetor do Exercício Resistido no Remodelamento Ventricular Esquerdo Associado à Hipertensão Arterial Pulmonar Induzida por Monocrotalina

Cardioprotective Effect of Resistance Exercise on Left Ventricular Remodeling Associated with Monocrotaline-Induced Pulmonary Arterial Hypertension

Silvio A. Oliveira-Junior,¹^{ID} Alex Y. Ogura,¹^{ID} Marianna R. Carvalho,¹^{ID} Paula F. Martinez¹^{ID}

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS),¹ Campo Grande, MS – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: O Treinamento Físico Resistido Atenua as Disfunções Ventriculares Esquerdas em Modelo de Hipertensão Arterial Pulmonar

A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é caracterizada por resistência vascular pulmonar progressiva, acometendo várias artérias e arteríolas. As alterações estão associadas ao aumento da pós-carga e remodelação do ventrículo direito, caracterizada por hipertrofia grave, inicialmente adaptativa e derivada do gradiente de pressão vascular.^{1,2} Posteriormente, essas alterações são acompanhadas de dilatação do ventrículo direito e função contrátil prejudicada, resultando em fração de ejeção reduzida e insuficiência ventricular.^{3,4} Clinicamente, as alterações do tamanho e dos parâmetros de função do ventrículo direito têm reconhecida associação com mau prognóstico na hipertensão arterial pulmonar.⁴

Durante o desenvolvimento da HAP, quando a pressão de enchimento do ventrículo direito está aumentada e o débito cardíaco se deteriora, há concomitante sobrecarga volumétrica e pressórica no ventrículo direito.⁴ Esses efeitos fazem com que o septo interventricular se desloque para o lado esquerdo, sustentando um movimento paradoxal. Em seguida, a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (VE) e o desempenho diastólico são afetados, repercutindo em comprometimento do enchimento diastólico precoce, redução do volume diastólico final e remodelamento adverso.^{2,4} Portanto, a disfunção do VE configura um efeito secundário e importante do desenvolvimento de HAP.^{1,2,5}

Em termos de tratamento, várias intervenções farmacológicas têm sido adotadas como opções terapêuticas para HAP. Apesar disso, a HAP tem sido associada a uma alta prevalência de mortalidade e morbidade por complicações cardíacas. Geralmente, os pacientes com HAP apresentam astenia, fadiga, dispneia e escores ruins de tolerância ao esforço e qualidade de vida.^{6,7}

O treinamento físico é uma ferramenta não farmacológica em potencial para ser utilizada como opção terapêutica contra doenças e complicações cardiovasculares.^{1,7} Vários protocolos de treinamento físico têm sido utilizados como intervenções promissoras em experimentos com HAP. Protocolos de exercícios aeróbicos contínuos promoveram efeitos benéficos no remodelamento do ventrículo direito e da artéria pulmonar.⁸⁻¹⁰ Da mesma forma, o treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT) atenuou a pressão sistólica e o remodelamento do ventrículo direito e reduziu a resistência pulmonar total em um modelo experimental de HAP¹¹ induzida por monocrotalina (MCT). Por outro lado, os potenciais impactos das intervenções de treinamento físico sobre os aspectos do VE são pouco esclarecidos em condições experimentais de hipertensão arterial pulmonar.

Na atual edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Soares et al.¹² analisaram a influência do treinamento físico resistido na remodelação do VE e no desempenho dos cardiomiócitos em ratos durante o desenvolvimento de HAP induzida por monocrotalina (MCT). Neste elegante estudo, os autores constataram que o exercício resistido aumentou progressivamente a tolerância ao esforço físico durante o desenvolvimento da HAP em ratos submetidos a duas injeções de MCT (20 mg/kg) intervaladas por sete dias. Em comparação aos controles, os animais HAP treinados exibiram sinais de insuficiência cardíaca mais tardiamente. Da mesma forma, o treinamento resistido melhorou a fração de ejeção do VE, as velocidades de contração e de relaxamento de cardiomiócitos. Essas melhorias foram acompanhadas por redução do colágeno tipo I e aumento da quantidade de colágeno tipo III em amostras de VE de animais HAP treinados. As fibras de colágeno miocárdico apresentam diferenças biomecânicas distintas; fibras de colágeno I conferem maior rigidez, enquanto o colágeno tipo III está associado a maior suscetibilidade à deformação mecânica,^{13,14} o que pode estar relacionado a melhor desempenho contrátil do VE.

Portanto, o treinamento físico resistido de baixa a moderada intensidade tem efeitos adjuvantes e cardioprotetores no controle do remodelamento do VE secundário à HAP induzida por MCT. Com base nisso, intervenções semelhantes podem efetivamente minimizar as complicações cardíacas associadas à HAP. Por outro lado, como os parâmetros do treinamento físico variam e podem sustentar múltiplos protocolos, é necessário

Palavras-chave

Coração; Hipertensão Arterial Pulmonar; Exercício Físico; Contração Miocárdica.

Correspondência: Silvio Assis de Oliveira-Júnior •

Instituto Integrado de Saúde – Cidade Universitária, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS) - Avenida Costa e Silva, s/n, Bairro Universitário. CEP 79070-900, Campo Grande, MS – Brasil
E-mail: silvio.oliveira-jr@ufms.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220638>

caracterizar melhor as demandas relativas à velocidade e intensidade, como também é discutido pelos autores,¹² além de frequência e duração. Novos estudos contribuirão para elucidar os efeitos de diversos protocolos de treinamento resistido sobre distúrbios cardiopulmonares derivados da HAP induzida por MCT.

Referências

1. Vaillancourt M, Ruffenach G, Meloche J, Bonnet S. Adaptation and Remodelling of the Pulmonary Circulation in Pulmonary Hypertension. *Can J Cardiol*. 2015;31(4):407-15. doi: 10.1016/j.cjca.2014.10.023.
2. Thenappan T, Ormiston ML, Ryan JJ, Archer SL. Pulmonary Arterial Hypertension: Pathogenesis and Clinical Management. *BMJ*. 2018;360:j5492. doi: 10.1136/bmj.j5492.
3. Gomez-Arroyo JG, Farkas L, Alhussaini AA, Farkas D, Kraskauskas D, Voelkel NF, et al. The Monocrotaline Model of Pulmonary Hypertension in Perspective. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2012;302(4):363-9. doi: 10.1152/ajplung.00212.2011.
4. Kishiki K, Singh A, Narang A, Gomberg-Maitland M, Goyal N, Maffessanti F, et al. Impact of Severe Pulmonary Arterial Hypertension on the Left Heart and Prognostic Implications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32(9):1128-37. doi: 10.1016/j.echo.2019.05.008.
5. Desai AS, Channick RN. Exercise in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *J Cardiopul Rehabil Prev*. 2008;28(1):12-6. doi: 10.1097/01.hcr.0000311502.57022.73.
6. Coons JC, Pogue K, Kolodziej AR, Hirsch GA, George MP. Pulmonary Arterial Hypertension: A Pharmacotherapeutic Update. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(11):141. doi: 10.1007/s11886-019-1235-4.
7. Vecchia LAD, Bussotti M. Exercise Training in Pulmonary Arterial Hypertension. *J Thorac Dis*. 2018;10(1):508-21. doi: 10.21037/jtd.2018.01.90.
8. Colombo R, Siqueira R, Becker CU, Fernandes TG, Pires KM, Valença SS, et al. Effects of Exercise on Monocrotaline-induced Changes in Right Heart Function and Pulmonary Artery Remodeling in Rats. *Can J Physiol Pharmacol*. 2013;91(1):38-44. doi: 10.1139/cjpp-2012-0261.
9. Vieira JS, Cunha TF, Paixão NA, Dourado PM, Carraschoza LS, Bacurau AVN, et al. Exercise Intolerance Establishment in Pulmonary Hypertension: Preventive Effect of Aerobic Exercise Training. *Life Sci*. 2020;261:118298. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118298.
10. Silva FJ, Drummond FR, Fidelis MR, Freitas MO, Leal TF, Rezende LMT, et al. Continuous Aerobic Exercise Prevents Detrimental Remodeling and Right Heart Myocyte Contraction and Calcium Cycling Dysfunction in Pulmonary Artery Hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2021;77(1):69-78. doi: 10.1097/FJC.0000000000000928.
11. Brown MB, Neves E, Long G, Graber J, Gladish B, Wiseman A, et al. High-Intensity Interval Training, but not Continuous Training, Reverses Right Ventricular Hypertrophy and Dysfunction in a Rat Model of Pulmonary Hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2017;312(2):197-210. doi: 10.1152/ajpregu.00358.2016.
12. Soares LL, Leite LB, Ervilha LOG, Silva BAF, Freitas MO, Pontes AMO, et al. O Treinamento Físico Resistido Atenua as Disfunções Ventriculares Esquerdas em Modelo de Hipertensão Arterial Pulmonar. *Arq Bras Cardiol*. 2022; 119(4):574-584.
13. Silva DCT, Lima-Leopoldo AP, Leopoldo AS, Campos DHS, Nascimento AF, Oliveira Junior SA, et al. Influence of Term of Exposure to High-fat diet-induced Obesity on Myocardial Collagen Type I and III. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(2):157-63. doi: 10.5935/abc.20130232.
14. Oliveira SA Jr, Dal Pai M, Guizoni DM, Torres BP, Martinez PF, Campos DHS, et al. Effects of AT1 Receptor Antagonism on Interstitial and Ultrastructural Remodeling of Heart in Response to a Hypercaloric Diet. *Physiol Rep*. 2019;7(1):e13964. doi: 10.14814/phy2.13964.

Agradecimentos

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – UFMS/ MEC – Brasil; Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).



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

Avaliação Eletrocardiográfica de Recém-Nascidos Normais na Primeira Semana de Vida – Estudo Observacional

Electrocardiographic Evaluation of Normal Newborns in the First Week of Life – Observational Study

Marina de Souza Pimenta,¹ Nelson Samesima,²  Carlos Alberto Pastore,²  Vera Lucia Jornada Krebs,¹ Gabriela Nunes Leal,¹ Werther Brunow de Carvalho¹

Instituto da Criança (ICr) – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, SP – Brasil

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

Resumo

Fundamento: O período neonatal é marcado por muitas alterações importantes no sistema cardiovascular, principalmente na primeira semana de vida. Diferentemente da população adulta, estudos sobre dados de eletrocardiograma (ECG) no período neonatal são escassos. Este é o primeiro estudo a descrever alterações eletrocardiográficas em uma coorte de recém-nascidos com ecocardiogramas normais.

Objetivos: Analisar padrões eletrocardiográficos de uma população de recém-nascidos a termo, sem anomalias morfológicas ou funcionais cardíacas, e comparar os resultados com a literatura.

Métodos: Neste estudo observacional, ecocardiogramas e resultados de ECG de 94 neonatos divididos em três grupos etários (até 24 horas, entre 25 e 72 horas, e entre 73 e 168 horas de vida) foram avaliados e comparados com aqueles descritos por Davignon et al. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados: Diferenças significativas na direção da onda T foram detectadas nas derivações V1 ($p = 0,04$), V2 ($p = 0,02$), V3 ($p = 0,008$) e V4 ($p = 0,005$). Houve diferenças entre nossos resultados e a literatura atual na maioria dos parâmetros.

Conclusão: Recém-nascidos a termo com menos de 24 horas de vida apresentaram significativamente mais ondas T positivas que aqueles com mais horas de vida. Encontramos muitas diferenças nos parâmetros de ECG em comparação aos descritos por Davignon et al., particularmente nas amplitudes de P, Q, R, S, duração do QRS, R/S e R+S. Esses achados indicam a necessidade de mais estudos para uma interpretação definitiva do ECG em recém-nascidos.

Palavras-chave: Eletrocardiografia; Miócitos Cardíacos; Recém-Nascido.

Abstract

Background: The neonatal period is marked by major changes in the cardiovascular system, especially in the first week of life. Unlike the adult population, studies on electrocardiogram (ECG) data in the neonatal period are scarce. This is the first study to describe electrocardiographic changes in a cohort of newborns with normal echocardiograms.

Objectives: To analyze the electrocardiographic patterns of a population of full-term NB, without any cardiac morphological or functional anomalies, and compare the results with the literature.

Methods: In this observational study, echocardiograms and ECG results from 94 newborns divided in three age groups (up to 24 hours, between 25 and 72 hours, and between 73 and 168 hours of life) were evaluated and compared with those reported by Davignon et al. A p -value < 0.05 was considered statistically significant.

Results: There were significant differences in T-wave direction in leads V1 ($p = 0.04$), V2 ($p = 0.02$), V3 ($p = 0.008$) and V4 ($p = 0.005$) between the three age groups. There were differences between our findings and the current literature in most of the parameters.

Conclusion: Term newborns within 24 hours of life showed significantly more positive T waves than older ones. Many differences from the Davignon's ECG parameters were found, particularly in the P, Q, R, S amplitudes, QRS duration, R/S and R+S. These findings indicate that more studies are needed for a definitive interpretation of the ECG in newborns.

Keywords: Electrocardiography; Myocytes, Cardiac; Infant, Newborn.

Full texts in English - <https://abccardiol.org/en/>

Correspondência: Carlos Alberto Pastore •

Unidade Clínica de Eletrocardiografia – Instituto do Coração (InCor) – Hospital das Clínicas HCFMUSP – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 – AB. CEP 05493-900, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: ecg_pastore@incor.usp.br

Artigo recebido em 04/10/2021, revisado em 09/02/2022, aceito em 06/04/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210843>

Introdução

O período neonatal é marcado por muitas alterações anatômicas e hemodinâmicas, especialmente na primeira semana de vida, quando ocorre a transição do padrão de circulação fetal para neonatal.^{1,2} No feto, a placenta é um leito vascular de baixa resistência, e o ventrículo direito (VD) é o ventrículo dominante, responsável por aproximadamente 60% do débito cardíaco. O coração trabalha com uma carga de trabalho quase constante, com circulação de alto volume e baixa resistência. Após a secção do cordão umbilical e a primeira respiração, ocorrem diminuição da resistência vascular pulmonar e aumento na resistência vascular sistêmica. A pressão e o fluxo no VD diminuem e a pós-carga aumenta quando a placenta é removida, e o débito do ventrículo esquerdo (VE) aumenta em duas vezes com o aumento no fluxo de sangue pulmonar. O *foramen ovale* e o *ductus arteriosus* se fecham, e a predominância ventricular muda do VD para o VE, com subsequente aumento no tamanho e número dos cardiomiócitos.^{1,3}

Não se sabe se essas alterações circulatórias nos primeiros dias de vida podem levar a diferentes padrões no eletrocardiograma (ECG). Alterações hemodinâmicas são avaliadas na prática clínica por meio de parâmetros clínicos (frequência cardíaca, saturação de oxigênio, padrão respiratório, auscultação cardíaca) e exames complementares (p.ex. ecocardiograma, lactato sérico, e bicarbonato de sódio). Contudo, diferentemente da população adulta, estudos eletrocardiográficos no período neonatal são escassos.⁴

O objetivo deste estudo foi descrever os achados eletrocardiográficos em neonatos a termo sem malformações cardíacas e função cardiovascular normal durante a internação e compará-los com os achados descritos por Davignon et al.² Este é o primeiro estudo correlacionando os achados eletrocardiográficos com ecocardiograma normal em uma coorte de neonatos.

Métodos

População

Neste estudo observacional, entre agosto de 2016 e julho de 2018, foram avaliados resultados de ECG e ecocardiogramas de neonatos em seus primeiros sete dias de vida (168 horas), todos nascidos em uma unidade neonatal terciária em São Paulo, Brasil.

Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (aprovação número CPE 272/13/2016; CAPPesq 1.662.356) e conduzido de acordo com a Declaração de Helsinki. O comitê de ética dispensou o estudo da necessidade de um termo de consentimento, uma vez que os exames de ECG e ecocardiograma são rotinas na unidade neonatal.

Os critérios de inclusão foram idade gestacional (IG) entre 37 e 41 semanas e seis dias, e menos de 169 horas de idade pós-natal. Malformações cardíacas foram excluídas por ecocardiograma nas primeiras 169 horas de vida. Todos os recém-nascidos apresentaram função cardiovascular normal durante a hospitalização.

Recém-nascidos com malformações não cardíacas importantes, tais como anormalidades neurológicas e cromossômicas, IG inferior a 37 semanas ou maior ou igual a 42 semanas, ou com anormalidades no ecocardiograma tais como malformações cardíacas (cardiopatias congênitas, disfunção valvar, defeito do septo, coarctação da aorta), hipertensão pulmonar persistente, limitações funcionais, e evolução cardiovascular anormal durante hospitalização foram excluídas.

Os recém-nascidos foram divididos por idade pós-natal em três grupos: até 24 horas, entre 25 e 72 horas, e entre 73 e 168 horas de vida para possibilitar a comparação de nossos achados com os descritos por Davignon et al.²

ECG de 12 derivações

ECG de 12 derivações (Philips PageWriter TC20®, Koninklijke Philips, N.V.) foi realizada e analisada em todos os recém-nascidos por um único investigador, treinado, não cego. Eletrodos com gel sólido adesivo foram posicionados sobre os ombros direito e esquerdo, cristas ilíacas e V1-V6 como recomendado por diretrizes⁵ (Figura 1). Os ombros e as cristas ilíacas foram escolhidos em vez dos braços e pernas devido à movimentação corporal intensa natural do recém-nascido, a fim de se reduzir ruídos e melhorar sinais do ECG.⁶

Os seguintes parâmetros foram avaliados:

- frequência cardíaca (bpm, automaticamente medida pelo aparelho),
- eixo QRS no plano frontal (°),
- amplitude (mm) e duração (ms) da onda P e duração do intervalo PR no DII (ms),
- amplitude de: onda Q em DIII, aVF e V5-V6, onda R em aVR, V1-V2 e V4-V6, e ondas S em V1-V2 e V4-V6 (mm),
- razão R/S em V1 e V6,
- duração do QRS, intervalos QT e QTc (corrigido pela fórmula de Bazett) em V2 (ms), e
- duração da onda T (ms) e orientação (+ / -) em todas as 12 derivações.

Ecocardiograma

Um ecocardiograma bidimensional com Doppler detalhado foi realizado em todos os indivíduos por um cardiologista pediátrico experiente de plantão. O equipamento usado foi um Philips CX50 (Koninklijke Philips N.V.), com transdutores multifrequenciais S8-3 e S12-4. Medidas ecocardiográficas em modo M do átrio esquerdo, VD, VE, parede posterior, e diâmetros diastólico e sistólico do VE foram obtidas seguindo-se as diretrizes da *American Society of Echocardiography*.⁷ A fração de ejeção do VE foi obtida pelo método Teichholz e considerado normal se maior ou igual a 55%.

Análise estatística

Características qualitativas das mães e recém-nascidos foram descritas em frequências relativas e absolutas. Características quantitativas foram descritas utilizando-se medidas de resumo (média e desvio padrão) para todos os indivíduos.^{8,9} Parâmetros eletrocardiográficos foram descritos de acordo com doenças maternas tais como hipertensão (ausente, primária, gestacional,

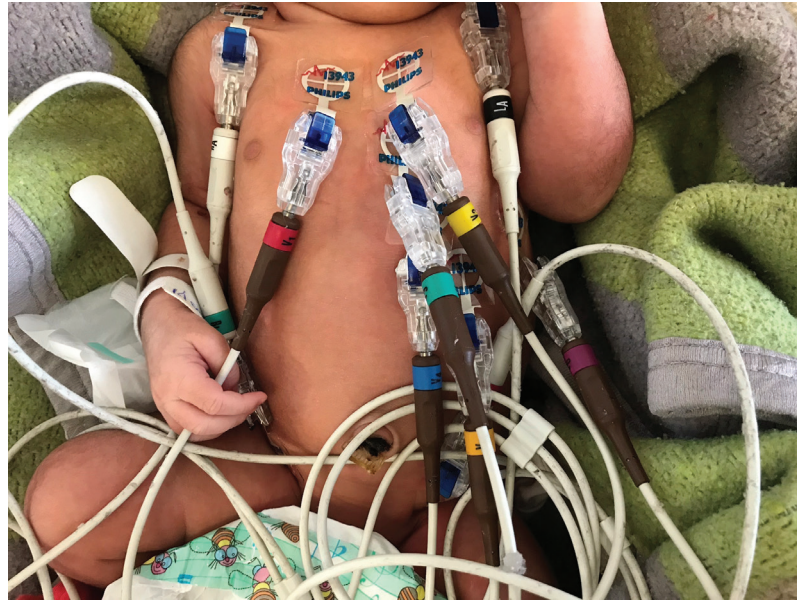


Figura 1 – Posicionamento dos eletrodos do eletrocardiograma em recém-nascidos.

primária + gestacional), e diabetes mellitus (ausente, tipo 1, tipo 2, gestacional). Com base no peso ao nascer, os neonatos foram classificados como pequeno para a idade gestacional (PIG), adequado para a idade gestacional (AIG), e grande para a idade gestacional (GIG); os valores foram descritos como medidas de resumo, e comparados quanto às categorias de interesse por análise de variância (*one-way ANOVA*), seguido por comparações múltiplas de Bonferroni quando $p < 0,05$.¹⁰

Foi realizado o teste de normalidade da distribuição de dados Kolmogorov-Smirnov, e a presunção de normalidade foi aceita para a maioria dos parâmetros avaliados. Como essa é uma presunção relativamente fraca da ANOVA, ela foi conduzida para todas as variáveis sem que houvesse perda de poder nas análises, uma vez que o teorema central do limite garante a normalidade da distribuição da média, mesmo sem normalidade dos dados.

Os parâmetros foram descritos em curvas de percentis e comparados com valores normais de acordo com os percentis descritos por Davignon et al.² As análises foram realizadas usando o programa IBM-SPSS para Windows versão 22.0. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Durante o período do estudo, houve 2883 nascidos vivos na unidade neonatal, 1916 nascidos a termo. Exames de ecocardiogramas foram conduzidos em 753 recém-nascidos; 310 eram nascidos a termo e, desses, 191 não apresentavam nenhuma alteração anatômica significativa.

O exame de ECG foi realizado em 113 recém-nascidos, e 19 foram excluídos por apresentarem importantes malformações não cardíacas, principalmente anomalias do sistema nervoso central ou síndromes genéticas. A série final do presente estudo foi composta 94 pacientes.

As características clínicas dos recém-nascidos estão apresentadas na Tabela 1. Os percentis dos parâmetros

Tabela 1 – Características clínicas dos recém-nascidos avaliados (n=94)

Variáveis	Número (%)
Grupo etário (horas de vida)	
≤24 horas	11 (12)
25-72 horas	46 (49)
73-168 horas	37 (39)
Classificação (peso)	
PIG	9 (10)
AIG	77 (82)
GIG	8 (8)
Parto	
Vaginal	31 (33)
Fórceps	9 (10)
Cesárea	54 (57)
Sexo	
Feminino	53 (56)
Masculino	40 (43)
Indeterminado	1 (1)
	Média (DP)
IG (semanas)	38,6 (1,1)
Peso ao nascer (gramas)	3184 (551)

IG: idade gestacional; PIG: pequeno para a idade gestacional; AIG: adequado para a idade gestacional; GIG: grande para a idade gestacional; DP: desvio padrão.

eletrocardiográficos estudos estão descritos na Tabela 2. Na comparação entre grupos por idade (Tabela 3), os recém-nascidos com menos de 24 horas de vida tiveram uma proporção significativamente maior de ondas T positivas em comparação a recém-nascidos com mais horas de vida (25-72 horas e 73-168 horas) nas derivações V1 ($p = 0,04$), V2 ($p = 0,02$), V3 ($p = 0,008$), e V4 ($p = 0,005$).

Ao se comparar os valores encontrados com os valores estimados extraídos do estudo de Davignon et al.² (Tabela 4), detectamos diferenças estatisticamente significativas em vários parâmetros em todos os grupos etários (≤ 24 horas, entre 25 e 72 horas, e entre 73 e 168 horas de vida), tais como amplitude das ondas P, Q, R e S, duração do QRS, e relação entre R e S (R/S e R+S).

Discussão

Diferentemente da população adulta, estudos eletrocardiográficos no período neonatal são escassos. Em 1979, Davignon et al.² publicaram achados de ECG de 2141 crianças, 549 com idade inferior a sete dias. Até hoje, esse é o maior estudo em recém-nascidos, e a maioria das diretrizes de interpretação de ECG em neonatos são baseadas nesse estudo. No entanto, não há provas de que os neonatos estudados de fato não tinham malformações cardíacas que pudessem influenciar parâmetros de ECG.

É esperado que alterações eletrocardiográficas ocorram nos primeiros dias de vida devido a importantes mudanças circulatórias nesse período. Assim, Davignon et al.² dividiram os recém-nascidos em três grupos (≤ 24 horas, entre 25 e 72

Tabela 2 – Percentis dos parâmetros eletrocardiográficos

Parâmetro	<24 horas de vida			24-72 horas de vida			73-168 horas de vida		
	5%	50%	95%	5%	50%	95%	5%	50%	95%
Frequência cardíaca (bpm)	92,14	122,09	152,04	98,91	122,72	146,53	102,18	131,05	159,92
Ampl P DII (mm)	0,04	0,11	0,18	0,06	0,13	0,21	0,06	0,13	0,21
PR DII (ms)	70,55	92,73	114,91	71,43	99,13	126,83	73,40	98,38	123,36
QT V2 (ms)	227,59	301,82	376,04	206,84	293,48	380,12	202,20	274,05	345,90
QRS axis (°)	54,61	126,36	198,12	61,59	128,75	195,91	58,09	134,44	210,79
Ampl Q DIII (mm)	0,03	0,41	0,79	0,05	0,34	0,64	0,02	0,36	0,70
Ampl Q aVF (mm)	0,00	0,30	0,65	0,00	0,23	0,47	0,00	0,27	0,59
Ampl Q V5 (mm)	0,00	0,10	0,28	0,00	0,04	0,15	0,00	0,10	0,29
Ampl Q V6 (mm)	0,00	0,13	0,32	0,00	0,06	0,18	0,00	0,12	0,31
Ampl R aVR (mm)	0,00	0,33	0,83	0,00	0,33	0,71	0,00	0,25	0,66
Ampl R V1 (mm)	0,15	1,25	2,35	0,42	1,13	1,85	0,38	1,13	1,88
Ampl R V2 (mm)	0,56	1,35	2,14	0,46	1,19	1,92	0,43	1,27	2,11
Ampl R V4 (mm)	0,76	1,74	2,71	0,76	1,57	2,38	0,78	1,57	2,37
Ampl R V5 (mm)	0,35	1,41	2,48	0,51	1,30	2,09	0,49	1,29	2,09
Ampl R V6 (mm)	0,39	1,26	2,12	0,36	1,17	1,98	0,43	1,14	1,85
Ampl S V1 (mm)	0,24	1,00	1,75	0,00	0,97	2,10	0,00	0,67	1,37
Ampl S V2 (mm)	0,57	1,40	2,23	0,15	1,34	2,52	0,12	1,08	2,04
Ampl S V4 (mm)	0,00	1,21	3,23	0,07	0,97	1,87	0,08	0,88	1,67
Ampl S V5 (mm)	0,00	0,77	2,10	0,00	0,75	1,59	0,09	0,62	1,15
Ampl S V6 (mm)	0,00	0,59	1,66	0,00	0,67	1,51	0,08	0,52	0,96
R/S V1	0,24	1,37	2,50	0,00	2,10	5,87	0,00	2,38	5,46
R/S V5	0,00	5,26	18,79	0,00	3,03	8,63	0,00	3,41	11,42
R/S V6	0,00	5,31	17,78	0,00	3,32	9,46	0,00	3,17	8,20
R + S V2 (mm)	-9,16	-0,46	8,25	-11,73	-1,44	8,86	-7,37	1,88	11,13
R + S V4 (mm)	-14,88	5,23	25,33	-3,11	5,98	15,07	-3,29	6,97	17,24
S V2 + R V5 (mm)	1,68	2,81	3,94	1,19	2,64	4,09	1,14	2,38	3,61
S V1 + R V6 (mm)	1,01	2,25	3,50	0,72	2,14	3,55	0,88	1,81	2,73
Dur QRS V5 (ms)	40,00	40,00	40,00	30,60	44,78	58,97	27,41	46,49	65,56

Ampl: amplitude; bpm: batimentos por minuto; Dur: duração; mm: milímetros; ms: milissegundos.

Tabela 3 – Parâmetros eletrocardiográficos de onda T por grupo etário

Variável	Horas de vida			p
	≤24	25-72	73-168	
Onda T em V1. n (%)				0,04
Positiva	5 (45)	8 (17)	2 (5)	
Negativa	3 (27)	23 (50)	23 (62)	
Minus-plus	3 (27)	15 (33)	12 (32)	
Onda T em V2. n (%)				0,02
Positiva	6 (54)	7 (15)	4 (11)	
Negativa	4 (36)	21 (46)	23 (62)	
Minus-plus	1 (9)	18 (39)	10 (27)	
Onda T em V3. n (%)				0,008
Positiva	8 (73)	12 (26)	5 (13)	
Negativa	2 (18)	15 (33)	20 (54)	
Plus-minus	0 (0)	1 (2)	0 (0)	
Minus-plus	1 (9)	18 (39)	12 (32)	
Onda T em V4. n (%)				0,005
Positiva	10 (91)	27 (59)	13 (35)	
Negativa	1 (9)	10 (22)	21 (57)	
Indeterminada	0 (0)	2 (4)	0 (0)	
Plus-minus	0 (0)	1 (2)	1 (3)	
Minus-plus	0 (0)	6 (13)	2 (5)	
Onda T em V5. n (%)				0,49
Positiva	10 (91)	34 (74)	22 (59)	
Negativa	1 (9)	8 (17)	12 (32)	
Indeterminada	0 (0)	1 (2)	1 (3)	
Plus-minus	0 (0)	2 (4)	2 (5)	
Minus-plus	0 (0)	1 (2)	0 (0)	
T Orientation V6. n (%)				0,62
Positiva	9 (82)	36 (78)	26 (70)	
Negativa	2 (18)	6 (13)	9 (24)	
Indeterminada	0 (0)	1 (2)	0 (0)	
Plus-minus	0 (0)	3 (6)	2 (5)	
Minus-plus	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

Teste ANOVA

horas, e entre 73 e 168 horas de vida). Em nosso estudo, foram observadas diferenças significativas na direção da onda T nas derivações V1, V2, V3 e V4 entre os mesmos grupos etários. A maior proporção de ondas T positivas nos grupos mais novos pode ser explicada pela maior pressão pulmonar nessa fase, levando a uma repolarização inicial do VD. Com a diminuição fisiológica na pressão pulmonar que ocorre nos primeiros de vida, pode-se esperar uma mudança na repolarização para o padrão infantil, levando a uma proporção menor de ondas T nas derivações precordiais (V1 a V4). A análise da onda T não foi realizada no trabalho de Davignon. Não houve diferença estatística nos outros parâmetros eletrocardiográficos estudados.

Tabela 4 – Razão de amplitude/duração de alguns parâmetros eletrocardiográficos entre o estudo de Pimenta et al. e o de Davignon et al.²

Variável	Horas de vida		
	≤24	25-72	73-168
Amplitude da onda P (DII)	0,36	0,18	0,23
Amplitude da onda Q			
DIII	3,41	2,83	2,76
aVF	3,33	2,30	3,00
V5	1,10	1,4	1,10
V6	1,13	1,6	2,40
Amplitude da onda R			
V2	0,22	0,33	0,29
V5	0,41	0,18	0,8
V6	3,15	2,60	2,28
Amplitude da onda S			
V2	0,33	0,36	0,36
V4	0,25	0,40	0,37
V6	1,68	2,68	1,48
Duração do complexo QRS (V5)	2,53	0,07	0,26
R / S			
V1	0,91	0,86	0,85
V5	0,73	0,85	0,83
V6	0,82	0,90	0,89
R + S (V2)	0,29	0,36	0,34
S em V1 + R (V6)	1,87	1,64	1,39
Intervalo PR (DII)	0,11	0,6	
Amplitude da onda R			
aVR		1,32	
V1		0,19	
V5	1,41	1,18	
Amplitude da onda S (V5)		0,21	0,31
Ondas R + S (V4)		0,21	0,24
Ondas S em V2 + R (V5)		0,67	0,17

Na comparação dos nossos resultados com os valores obtidos do estudo de Davignon et al.,² observamos diferenças estatisticamente significativas em vários parâmetros em todos os grupos etários, em particular nas amplitudes de ondas (P, Q, R, S), duração do QRS e relação entre R e S (R/S e R+S). Calculamos uma razão simples em alguns parâmetros de ECG entre nossos resultados e os de Davignon, para enfatizar as diferenças encontradas (como mencionamos acima) – Tabela 4.

Essas diferenças indicam que os parâmetros de normalidade de ECG propostos no estudo de Davignon et al.² podem não ser os mais adequados para a interpretação de ECG de

recém-nascidos brasileiros hoje.¹¹ Além da possível diferença antropométrica entre populações (Canadá x Brasil), no estudo canadense,² não houve rastreamento de doença cardíaca, exames de imagem ou acompanhamento dos recém-nascidos. Portanto, não há evidências de que, de fato, a população do estudo de Davignon et al.² não apresentava nenhuma doença cardíaca estrutural.

Os resultados obtidos no presente estudo puseram em questão a aplicabilidade dos parâmetros eletrocardiográficos de normalidade relatados por Davignon et al.² para recém-nascidos a termo de até sete dias de vida, para outras nacionalidades e etnias.

Limitações

A realização de um ECG em um recém-nascido é limitada por uma série de dificuldades, como o pequeno tamanho do tórax para posicionamento dos eletrodos, e o fato de serem extremamente agitados. Assim, decidimos que todos os exames seriam executados pelo mesmo médico para minimizar a influência do posicionamento dos eletrodos. Isso levou a um número limitado de recém-nascidos estudados. É importante ressaltar que provavelmente mais diferenças sejam encontradas se um maior número de recém-nascidos for estudado.

Conclusão

Este é o primeiro estudo correlacionando achados eletrocardiográficos com ecocardiograma normal em uma coorte de recém-nascidos. Recém-nascidos a termo com até 24 horas de

vida apresentaram significativamente mais ondas T positivas em comparação àqueles com mais horas de vida. Muitas diferenças foram encontradas na comparação com os parâmetros propostos por Davignon et al.,² indicando que mais estudos são necessários para uma interpretação definitiva de ECG nos recém-nascidos.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Pimenta MS, Samesima N, Pastore CA, Krebs VLJ, Carvalho WB; Obtenção de dados: Pimenta MS, Krebs VLJ, Leal GN; Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Pimenta MS, Samesima N, Pastore CA, Krebs VLJ, Leal GN, Carvalho WB; Análise estatística: Samesima N; Obtenção de financiamento: Pastore CA; Redação do manuscrito: Pimenta MS.

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 doutorado de Marina de Souza Pimenta pela Universidade de São Paulo.

Referências

1. Hastreiter AR, Abella JB. The Electrocardiogram in the Newborn Period. I. The Normal Infant. *J Pediatr*. 1971;78(1):146-56. doi: 10.1016/s0022-3476(71)80282-2.
2. Davignon A, Rautaharju P, Boisselle E, Soumis F, Mégélas M, Choguet A. Normal ECG Standards for Infants and Children. *Pediatr Cardiol*. 1980;1:133-152. doi: 10.1007/BF02083144.
3. Bensley JG, De Matteo R, Harding R, Black MJ. The Effects of Preterm Birth and its Antecedents on the Cardiovascular System. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016;95(6):652-63. doi: 10.1111/aogs.12880.
4. Rijnbeek PR, Witsenburg M, Schrama E, Hess J, Kors JA. New Normal Limits for the Paediatric Electrocardiogram. *Eur Heart J*. 2001;22(8):702-11. doi: 10.1053/euhj.2000.2399.
5. Mirvis DM, Goldberger AL. Electrocardiography. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P (editors). *Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 6th ed. Philadelphia: Saunders, 2001, p. 82-128.
6. Khan GM. A New Electrode Placement Method for Obtaining 12-lead ECGs. *Open Heart*. 2015;2(1):e000226. doi: 10.1136/openhrt-2014-000226.
7. Lai WW, Geva T, Shirali GS, Frommelt PC, Humes RA, Brook MM, et al. Guidelines and Standards for Performance of a Pediatric Echocardiogram: A Report from the Task Force of the Pediatric Council of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006;19(12):1413-30. doi: 10.1016/j.echo.2006.09.001.
8. Kampmann C, Wiethoff CM, Wenzel A, Stolz G, Betancor M, Wippermann CF, et al. Normal Values of M Mode Echocardiographic Measurements of More than 2000 Healthy Infants and Children in Central Europe. *Heart*. 2000;83(6):667-72. doi: 10.1136/heart.83.6.667.
9. Kirkwood BR, Sterne JAC. *Essential Medical Statistics*. 2nd ed. Massachusetts: Blackwell Science, 2006.
10. Neter J, Kutner MH, Nachtsheim CJ, Wasserman W. *Applied Linear Statistical Models*. 4th ed. Illinois: Richard D. Irwing, 1996.
11. Pastore CA, Pinho JA, Pinho C, Samesima N, Pereira Filho HG, Kruse JC, et al. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia Sobre Análise e Emissão de Laudos Eletrocardiográficos. *Arq Bras Cardiol*. 2016; 106 (4 Suppl 1): 1-23.



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

Associação do Genótipo e Fenótipo da Paraoxonase-1 com Angiografia Positiva para Doença Arterial Coronariana

Association of Paraoxonase-1 Genotype and Phenotype with Angiogram Positive Coronary Artery Disease

Sara Saffar Soflaei,^{1*} Mojtaba Baktashian,^{1*} Kiana Hosseinpour Moghaddam,² Maryam Saberi-Karimian,³ Negin Kosari,¹ Seyed Mohammad Hashemi,⁴ Mohsen Mouhebaty,⁵ Mahsa Amini,¹ Mashallah Dehghani,⁵ Habibollah Esmaily,⁶ Mahmoud Ebrahimi,⁵ Homa Falsoleiman,⁵ Abolfazl Nosrati-Tirkani,⁷ Fatemeh Sadabadi,¹ Gordon A. Ferns,⁸ Mansoor Salehi,⁹ Alireza Pasdar,^{1,10} Majid Ghayour-Mobarhan^{3,5}

International UNESCO Center for Health-Related Basic Sciences and Human Nutrition, Mashhad University of Medical Sciences,¹ Mashhad – Irã
Department of Biology, Faculty of Sciences, Ferdowsi University of Mashhad,² Mashhad – Irã

Metabolic Syndrome Research Center, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences,³ Mashhad – Irã

Department of Cardiology, Chamran Hospital, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences,⁴ Isfahan – Irã

Cardiovascular Research Center, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences,⁵ Mashhad – Irã

Department of Biostatistics and Epidemiology, School of Health, Mashhad University of Medical Sciences,⁶ Mashhad – Irã

Biochemistry of Nutrition Research Center, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences,⁷ Mashhad – Irã

Brighton & Sussex Medical School, Division of Medical Education,⁸ Falmer, Brighton – Reino Unido

Department of genetics, Faculty of medicine and genetics laboratory AL Zahra hospital, Isfahan University of Medicine,⁹ Isfahan – Irã

Division of Applied Medicine, Medical School, University of Aberdeen,¹⁰ Foresterhill, Aberdeen – Reino Unido

*Os autores contribuíram igualmente

Resumo

Fundamento: Tem sido demonstrado que um aumento dos níveis séricos de PON1 é protetor contra vários distúrbios. Foi relatado que vários polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs, *single nucleotide polymorphisms*) do gene PON1 estão associados a níveis e atividade de proteínas enzimáticas séricas.

Objetivos: Investigar a associação de SNPs do PON1 e atividade da paraoxonase sérica com a doença arterial coronariana (DAC).

Métodos: Foram estudados 601 pacientes não relacionados submetidos à angiografia coronária, incluindo aqueles com estenose >50% (N=266) e aqueles com estenose <30% (N=335). Os SNPs rs662 e rs840560 do gene da paraoxonase foram determinados utilizando o método ARMS-PCR e o SNP rs705379 foi genotipado utilizando análise de PCR-RFLP. A atividade da paraoxonase sérica foi medida utilizando paraoxon como substrato. O valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

Resultados: A atividade da paraoxonase sérica não foi significativamente diferente entre os grupos de estudo. Após ajuste para idade, sexo, hipertensão, diabetes mellitus e dislipidemia, o genótipo GG e o modelo codominante de rs662 foram positivamente associados a uma angiografia positiva (respectivamente, OR = 2,424, IC 95% [1,123-5,233], $p < 0,05$, OR = 1,663, IC 95% [1,086-2,547]). A atividade da paraoxonase sérica foi significativamente maior no alelo G e variante GG do polimorfismo rs662, alelo A e variante AA de rs840560 e alelo C e variante CC de rs705379. A análise de haplótipos mostrou que o haplótipo ATC foi significativamente mais prevalente no grupo com angiografia negativa. A análise entre os grupos indicou que o alelo A de rs662 foi significativamente associado à menor atividade da paraoxonase no grupo com angiografia positiva ($p = 0,019$).

Conclusões: A presença do alelo G do polimorfismo de nucleotídeo único rs662 está independentemente associada ao aumento do risco de DAC.

Palavras-chave: Doença da Artéria Coronariana; Angiografia; Arildialquilfosfatase.

*<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>

Correspondência: Majid Ghayour-Mobarhan •

Metabolic Syndrome Research Center, School of Medicine, Mashhad – University of Medical Sciences, 99199-91766, Mashhad – Irã

E-mail: GhayourM@mums.ac.ir

Artigo recebido em 12/06/2021, revisado em 02/03/2022, aceito em 06/04/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210422>

Abstract

Background: It has been shown that increased serum PON1 levels are protective against several disorders. Several single nucleotide polymorphisms (SNPs) of the PON1 gene have been reported to be associated with serum enzyme protein levels and activity.

Objective: To investigate the association of SNPs of PON1 and serum paraoxonase activity with coronary artery disease (CAD).

Methods: A total of 601 unrelated patients who underwent coronary angiography including those who had >50% stenosis (N=266) and those with <30% stenosis (N=335) were studied. The Paraoxonase gene rs662 and rs840560 SNPs were determined using the ARMS-PCR method and the rs705379 SNP was genotyped using PCR-RFLP analysis. Serum paraoxonase activity was measured using paraoxon as a substrate. A p value of $p < 0.05$ was considered as significant.

Results: Serum paraoxonase activity was not significantly different between the study groups. After adjustment for age, sex, hypertension, diabetes mellitus and dyslipidemia, the GG genotype and co-dominant model of rs662 was positively associated with a positive angiogram (respectively, OR=2.424, 95%CI [1.123-5.233], $p < 0.05$, OR=1.663, 95%CI [1.086-2.547]). Serum paraoxonase activity was significantly higher in the G allele and GG variant of rs662, A allele and AA variant of rs840560 and C allele and CC variant of rs705379. The haplotype analysis has shown that the ATC haplotype was significantly more prevalent among the angiogram negative group. The analysis between groups indicated that the A allele of rs662 was significantly associated with lower paraoxonase activity in the positive angiogram group ($p = 0.019$).

Conclusions: The presence of the G allele of the rs662 single nucleotide polymorphism is independently associated to increased risk of CAD.

Keywords: Coronary Artery Disease; Angiography; Aryldialkylphosphatase.

Full texts in English - <https://abccardiol.org/en/>

Introdução

A Organização Mundial da Saúde (OMS) relata que 71% das mortes a cada ano são devido a doenças não transmissíveis, das quais, 43% são devido à doença arterial coronariana (DAC).¹ Isso também foi relatado como sendo de aproximadamente 46% no Irã em 2019,² onde a prevalência de DAC está aumentando.^{3,4}

O estresse oxidativo tem um papel fundamental no início e progressão da aterosclerose,⁵ bem como na patogênese da DAC e seus desfechos relacionados.⁶ Tem sido demonstrado que a lipoproteína de alta densidade (HDL, *high-density lipoprotein*) possui propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias nas quais a paraoxonase 1 (PON1) pode desempenhar um papel, diminuindo a produção de lipoproteína de baixa densidade (LDL, *low-density lipoprotein*) oxidada durante o processo de peroxidação lipídica. A PON1 é uma esterase cálcio-dependente, cuja concentração sérica difere por etnia e geograficamente. Foi demonstrado que a diminuição da atividade de PON1 está associada a condições em que há estresse oxidativo, incluindo síndrome metabólica, DAC, Alzheimer e envelhecimento, e nesse caso, níveis aumentados de PON1 podem ser protetores.⁷ O *cluster* de genes da paraoxonase codifica três membros distintos, PON1-PON2 e PON3, localizados no cromossomo 7q21.3. Mais de 160 polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs, *single nucleotide polymorphisms*) foram identificados para o gene PON1,⁸ dos quais rs662, rs854560, rs705379 são descritos como associados aos níveis e atividade de proteínas enzimáticas séricas. Os SNPs rs662 e rs850560 estão localizados dentro de regiões codificadoras e resultam em uma substituição de aminoácidos^{9,10} enquanto o terceiro polimorfismo, rs705379, está localizado na região promotora.¹¹ A presença do rs662 resulta em uma substituição de glutamina por arginina, aumenta a taxa de hidrólise de paraoxon e clorpirifós-oxon. Enquanto o polimorfismo rs850560, uma substituição do aminoácido leucina para metionina, também está associado à diminuição da PON1¹² sérica. O SNP rs705379 ocorre no local de ligação do fator de transcrição Sp1, e tem o maior

efeito sobre a expressão de PON1.¹¹ Esse polimorfismo é responsável por aproximadamente 30% das variações nos níveis plasmáticos de PON1. O alelo C de rs705379 está associado a um aumento da atividade do promotor e, portanto, a expressão do gene PON1 é aumentada.¹³ Além disso, vários estudos mostraram que esse polimorfismo está associado a um risco aumentado de DAC, especialmente em jovens¹⁴⁻¹⁶ e em indivíduos com diabetes tipo 2.¹⁷

Como a DAC é uma doença importante em relação à mortalidade e os estudos mostram que existe uma associação entre PON1 e DAC, decidiu-se investigar essa associação na sociedade iraniana, principalmente no nordeste do país.¹⁸ Existem poucos estudos sobre a associação entre o genótipo ou fenótipo de PON1 e DAC no nordeste do Irã,¹⁹⁻²¹ e a atividade enzimática sérica não foi estudada juntamente com polimorfismos. O objetivo do presente estudo foi avaliar a associação entre polimorfismos de PON1 e atividade da paraoxonase com DAC em adultos iranianos que vivem no nordeste do país.

Material e Métodos

Desenho e população do estudo

Esse estudo de caso-controle foi realizado entre dezembro de 2014 e abril de 2017; foram recrutados 601 pacientes iranianos não relacionados que foram submetidos à angiografia coronária eletiva. Os pacientes foram encaminhados para angiografia devido a dor torácica ou sintomas equivalentes, como dispneia aos esforços. Com base nos resultados da angiografia, os pacientes foram divididos em dois grupos: aqueles com doença arterial coronariana obstrutiva com estenose coronariana >50% em pelo menos uma artéria coronária (N=266) (angiografia positiva) e pacientes com doença arterial coronariana não obstrutiva com estenose <30% nas artérias coronárias (N=335) (angiografia negativa).

Os dados demográficos incluindo sexo, idade, histórico de tabagismo, histórico progresso de diabetes mellitus

(DM), hipertensão (HAS) e dislipidemia foram coletados dos prontuários médicos. A pressão arterial sistólica (PAS) e a pressão arterial diastólica (PAD) foram medidas imediatamente antes do procedimento. Pacientes com doença autoimune, câncer ativo, trombofilia ou doença renal crônica foram excluídos.

As amostras de sangue foram coletadas antes do procedimento em tubos contendo EDTA para extração de DNA e em tubos sem anticoagulante para medida da atividade da paraoxonase. O soro foi separado por centrifugação do sangue por 15 min a 1000 rpm, que é velocidade recomendada pelo fabricante (BEHDA, Irã) e armazenado a -80°C.

Genotipagem

O DNA foi extraído do sangue com EDTA, utilizando um kit de isolamento de DNA genômico (Genet bio, Coreia) com base nas instruções do fabricante. A pureza e a quantificação do DNA foram determinadas por espectrofotometria UV (Infinité 200PRONanoQuant, Tecan).

Três SNPs dos genes PON1 foram genotipados. Utilizamos o método duplo ARMS-PCR para os SNPs rs662 e rs854560 e o método PCR-RFLP para o SNP rs705379. Detalhes sobre os primers utilizados e as condições de PCR são detalhados no Suplemento 1. A eletroforese em gel foi realizada utilizando agarose 2% com tampão Tris-Borato-EDTA (TBE) para os três SNPs. Para determinar os genótipos de rs705379, foram utilizadas 5 unidades de Bsh1236I (Thermo Scientific) por 16 horas a 37°C. O produto da PCR 109bp foi cortado em fragmentos de 67pb e 42pb e visualizado com Transiluminador UV. O sequenciamento foi realizado para confirmar a precisão das técnicas de genotipagem.

Atividade da paraoxonase

A atividade da paraoxonase foi medida pela adição de 10 µL de soro a 290 µL de tampão Tris-HCl (100mmol/L, pH=8,0) contendo 1mmol/L de CaCl₂ e 1mmol/L de paraoxon (D9286, Sigma Chemical Company, Deisenhofen, Alemanha). A geração de p-nitrofenol foi medida a 405 nm e à temperatura ambiente, utilizando um leitor de placas (EPOCH, EUA) 3 e 6 minutos após a adição de paraoxon como substrato. A atividade da paraoxonase foi relatada em Unidades por litro de soro por minuto.

Considerações éticas

Todos os participantes preencheram um formulário de consentimento informado por escrito. O Comitê de Ética da Mashhad University of Medical Sciences aprovou o protocolo do estudo (número de identificação: 930834).

Análise estatística

Todos os dados foram analisados estaticamente utilizando o software *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS Inc., IL, EUA). A normalidade dos dados foi verificada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis com distribuição normal foram expressas em média ± desvio padrão (DP) e as variáveis sem distribuição normal foram descritas por mediana e

intervalo interquartil. As variáveis categóricas foram expressas por número e porcentagem. Para a análise entre grupos, o teste de qui-quadrado foi usado para dados categóricos, e para dados quantitativos, utilizou-se o teste *t* para amostras independentes (para dados normalmente distribuídos) ou teste de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis (para dados não distribuídos normalmente), respectivamente. Para indicar a associação entre SNPs e angiografia positiva, foram realizadas as análises univariada e multivariada com regressão logística binária, sendo expressas em OR (IC95%). A significância estatística foi estabelecida em $p < 0,05$. A análise de haplótipos foi realizada utilizando o SNPalyze (versão demo, V8.1.1).

Resultados

As diferenças nas características basais entre os grupos de estudo são mostradas na Tabela 1. As diferenças entre a frequência dos três genótipos e a positividade da angiografia são mostradas na Tabela 2. Após ajuste para idade, sexo, hipertensão, DM e dislipidemia, um modelo recessivo para o genótipo GG de rs662 foi significativo entre as populações do estudo. Além disso, um resultado significativo foi observado no modelo codominante para rs662.

A análise do haplótipo mostrou que o haplótipo "ATC" apresentou diferença significativa entre os dois grupos analisados ($p=0,017$) (Tabela 3).

A Tabela 4 mostra a diferença entre os genótipos e a atividade da paraoxonase nos grupos de estudo. No total e em ambos os casos e controles, a atividade da paraoxonase estava aumentada na presença do alelo G em comparação com a presença do alelo A. Além disso, a atividade da paraoxonase foi significativamente maior na presença do alelo A de rs850560 em comparação com a presença do alelo T nesse locus e do alelo C de rs705379 no promotor de PON1. As comparações entre os grupos indicaram que a atividade da paraoxonase foi significativamente menor para o genótipo AA do polimorfismo rs662 na DAC em comparação aos controles ($p=0,019$).

Discussão

Não foi possível demonstrar qualquer associação significativa entre os polimorfismos rs850560 e rs705379 e CAD definida angiograficamente em adultos iranianos, enquanto a análise do polimorfismo rs662 mostrou que a homozigosidade para a variante GG vs. AA e AG totais estava associada a uma prevalência maior do que 2 vezes na angiografia positiva em comparação com indivíduos com angiografia negativa. Além disso, observamos que a atividade da paraoxonase sérica estava associada a todos os três SNPs avaliados em ambos os grupos de indivíduos. Pode-se dizer que a atividade da enzima paraoxonase era maior nos portadores dos alelos R de rs662, alelo A de rs850560 e alelo C de rs705379. Não houve relação significativa entre a positividade da angiografia e a atividade da paraoxonase sérica, embora uma atividade sérica média mais baixa de PON1 tenha sido observada nos pacientes com angiografia positiva.

Em uma metanálise de 17 estudos de diferentes cidades e estados do México realizados em 2018, os genótipos mais

Tabela 1 – Características basais da população do estudo

Variável	Angiografia negativa (N=266)	Angiografia positiva (N=335)	p Valor
Idade (anos) (Média±DP) ¹	55,70±10,96	61,53±8,91	<0,001
Sexo (N%) ²	Masculino	130 (48,9%)	<0.001
	Feminino	136 (51,1%)	
Histórico de tabagismo (N %) ²	42 (16,0%)	52 (16,5%)	0,890
Histórico de HTN (N %) ²	121 (45,5%)	192 (59,3%)	0,001
Histórico de DM (N %) ²	70 (26,3%)	130 (40,5%)	<0,001
Histórico de dislipidemia (N %) ²	93 (35,1%)	178 (55,3%)	<0,001
IMC (N %) ²	Normal (BMI<25)	87 (37,5%)	0.683
	Sobrepeso (25≤BMI<30)	101 (43,5%)	
	Obeso (BMI≥30)	44 (19,0%)	
PAS (Média ± DP) ¹	121,81±17,37	124,93±15,44	0,035
PAD (Média ± DP) ¹	76,12±10,42	77,75±8,75	0,063
Atividade da paraoxonase sérica (U/L) (Mediana (IQR)) ¹	57,60(32,70-105,15)	52,20(30,38-95,18)	0,237

HTN: hipertensão; DM: diabetes mellitus; IMC: índice de massa corporal; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica. ¹ Análise por teste t ou teste de Mann-Whitney quando necessário. ² Análise pelo teste do qui-quadrado.

associados com atividade enzimática diminuída foram AT/TT de rs850560 e AA de rs662.²² Esses resultados foram compatíveis com nossos achados, embora tenha sido uma metanálise nacional conduzida na população do México e, portanto, a etnia era diferente.

Vários estudos investigaram a relação entre os dois SNPs codificadores (rs662 e rs850560) e DAC. A metanálise sugere uma associação entre DAC e PON1. Qinghua Zeng e Juan Zeng sugeriram que o polimorfismo rs662 poderia ser usado para identificar indivíduos altamente suscetíveis a DAC.²³ Em uma metanálise de 43 estudos que avaliaram 11.000 casos e 13.000 controles. Wheeler et al., mostraram que houve uma relação significativa entre o alelo G de rs662 e a DAC, mas não houve associação entre o polimorfismo rs850560 e DAC,²⁴ semelhante aos nossos achados. Uma metanálise realizada por Wang et al., de 88 estudos de caso-controle em 2011, relatou resultados semelhantes.²⁵

Vaisi-Raygani et al. também encontraram uma relação significativa entre o polimorfismo rs662 e DAC no oeste do Irã. Assim, indivíduos com alelo G têm uma chance 1,6 vezes maior de apresentarem DAC.²⁶ Por outro lado, Ahmad et al. afirmaram que o alelo G de rs662 está associado ao risco de DAC.²⁷ Nossos resultados também são consistentes com outro estudo realizado no norte do Irã, que relatou uma relação entre rs705379 e DAC. Najafi et al. mostraram que, embora esse polimorfismo esteja associado à atividade enzimática sérica, não houve relação significativa com a ocorrência de DAC quando comparado ao grupo controle.²⁸

Tang et al., avaliaram as atividades séricas da PON-1 e seus determinantes genéticos relacionados em 3.668 indivíduos estáveis (média de idade de 63±11 anos) submetidos à angiografia coronária eletiva (ACE) sem síndrome coronariana aguda e que foram acompanhados prospectivamente para eventos cardiovasculares adversos maiores por um período

de 3 anos. Os resultados mostraram que as variantes rs854560 e rs662 tinham fortes efeitos genéticos na atividade sérica de PON1, mas não estavam associadas ao risco de eventos cardíacos adversos maiores (ECAM). Eles sugeriram que os efeitos genéticos desse SNP sobre a atividade da arilesterase são muito fracos para serem observados, especialmente se um limiar biológico mínimo de mudança de atividade for necessário para influenciar o risco de incidentes de ECAM.²⁹

Da mesma forma, o estudo GeneBank, um estudo prospectivo com 1.399 indivíduos submetidos à coronariografia diagnóstica eletiva com (idade de 65±11 anos) e sem (idade de 57±12 anos) DAC, mostrou que o polimorfismo rs662 é responsável por cerca de 60% das variações na atividade da PON1. Além disso, a diminuição da atividade sérica de PON1 e seu genótipo AA foram associados a um aumento do estresse oxidativo. Esse genótipo está associado a um aumento na mortalidade e desfechos adversos de eventos cardiovasculares, incluindo infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral. Seus resultados mostraram que a incidência desses efeitos adversos foi significativamente menor em indivíduos com maior atividade de PON1.³⁰

Um estudo de Ochoa-Martínez et al. observou que os portadores do alelo G do polimorfismo rs662 apresentavam níveis mais altos de biomarcadores de DAC do que os portadores do alelo A.³¹

Liu et al., relataram que o polimorfismo rs662 está significativamente associado à DAC. Em consonância com nossos achados, esse estudo mostrou que os portadores do alelo G desse polimorfismo estão significativamente mais expostos à DAC, e que a atividade e concentração de PON1 estavam positivamente associadas ao alelo G. Além disso, a concentração e a atividade dessa enzima estavam diminuídas nos pacientes com DAC em relação aos controles,¹⁸ o que não foi encontrado em nosso estudo. Há um paradoxo que já foi explicado por Aviram et al., que relataram que o sítio ativo de PON1 necessário

Tabela 2 – Associação entre polimorfismos de PON1 e DAC

Genótipos		Angiografia negativa (N=266)	Angiografia positiva (N=335)	Regressão univariada	Regressão multivariada ¹
rs662	A	0,70	0,68	1,093 (0,847-1,410)	1,062 (0,773-1,460)
	G	0,30	0,32		
	AA	112(44,8%)	150(48,1%)	Ref,	Ref,
	AG	121(48,4%)	121(38,8%)	0,747 (0,525-1,061)	0,685 (0,439-1,069)
	GG	17(6,8%)	41(13,1%)	1,913 (1,022-3,583)*	1,802 (0,827-3,925)
	Modelo dominante	AA	112(44,8%)	0,833 (0,632-1,233)	0,818 (0,535-1,250)
		AG+GG	138(55,2%)		
	Modelo recessivo	AA+AG	234(93,6%)	2,360 (1,274-4,373)**	2,424 (1,123-5,233)*
		GG	16(6,4%)		
	Modelo aditivo	AA	112(87,5%)	2,041 (1,076-3,871)*	2,080 (0,900-4,810)
		GG	16(12,5%)		
	Modelo codominante	AG	122(48,8%)	1,508 (1,077-2,113)*	1,663 (1,086-2,547)*
		AA+GG	128(51,2%)		
rs854560	A	0,62	0,67	0,944 (0,682-1,309)	0,836 (0,583-1,200)
	T	0,38	0,33		
	AA	88(35,5%)	131(42,3%)	Ref,	Ref,
	AT	131(52,8%)	149(48,1%)	1,053 (0,692-1,603)	0,918 (0,550-1,533)
	TT	29(11,7%)	30(9,7%)	0,299(0,694-1,383)	0,603(0,260-1,399)
	Modelo dominante	AA	86(34,7%)	1,004(0,643-1,568)	0,854(0,523-1,393)
		AT+TT	162(65,3%)		
	Modelo recessivo	AA+AT	220(88,7%)	0,770(0,381-1,556)	0,631(0,285-1,398)
		TT	28(11,3%)		
	Modelo aditivo	AA	86(75,4%)	0,789(0,374-1,665)	0,601(0,259-1,396)
		TT	28(24,6%)		
	Modelo codominante	AT	134(54,0%)	0,909(0,586-1,412)	0,990 (0,610-1,607)
		AA+TT	114(46,0%)		
rs705379	C	0,50	0,49	1,055 (0,798-1,394)	0,941(0,669-1,322)
	T	0,50	0,51		
	CC	49(24,1%)	68(21,9%)	Ref,	Ref,
	CT	109(53,7%)	171(55,0%)	0,941(0,574-1,544)	1,079(0,589-1,975)
	TT	45(22,2%)	72(23,2%)	1,098 (0,603-2,000)	0,585(0,418-1,761)
	Modelo dominante	CC	52 (25,6%)	1,086 (0,642-1,838)	1,143 (0,645-2,028)
		CT+TT	151(74,4%)		
	Modelo recessivo	CC+CT	159(78,3%)	1,001 (0,600-1,703)	0,820 0,460-1,462)
		TT	44(21,7%)		
	Modelo aditivo	CC	52(54,2%)	1,075 (0,561-2,063)	0,939 (0,458-1,924)
		TT	44(45,8%)		
	Modelo codominante	CT	107(52,7%)	0,952 (0,613-1,478)	0,791 (0,486-1,288)
		CC+TT	96(47,3%)		

A análise foi realizada usando regressão univariada e multivariada. * Valor $p \leq 0,05$. **Valor $p \leq 0,01$. ¹ Ajustado para idade, sexo, hipertensão, diabetes mellitus, dislipidemia.

Artigo Original

Tabela 3 – Diferença entre frequências de haplótipos nos grupos de estudo

Haplótipos ¹	Total (N=591)	Angiografia negativa (N=266)	Angiografia positiva (N=335)	p valor
AAC	0,241	0,226	0,248	0,509
ATT	0,205	0,200	0,209	0,781
AAT	0,150	0,159	0,144	0,639
GAC	0,140	0,134	0,147	0,682
GAT	0,120	0,110	0,126	0,549
ATC	0,095	0,133	0,072	0,017
GTT	0,024	0,021	0,026	0,742
GTC	0,025	0,017	0,029	0,437

¹ Teste de Qui-quadrado usado para análise.

para a proteção contra a oxidação de LDL é diferente daquele necessário para sua atividade da paraoxonase, sugerindo que o alelo R, apesar de apresentar maior atividade em relação ao paraoxon, é defeituoso, pois impede sua atividade antioxidante em relação ao LDL devido ao seu efeito modulador do sítio ativo.³² Assim, os portadores do alelo G possuem capacidade reduzida de prevenir a modificação oxidativa de LDL e, consequentemente, são mais suscetíveis a desenvolver DAC do que os portadores do alelo A.³⁰

O efeito do SNP rs705379 no promotor do gene PON1 é o outro determinante da atividade de PON1. Brophy et al. mostraram que esse polimorfismo foi responsável por 22,8% da inconsistência na atividade de PON1. Seus resultados mostraram que a atividade de PON1 estava reduzida em 376 indivíduos brancos na presença do alelo T do polimorfismo rs705379 em comparação com a presença do alelo C.³³ Vários estudos anteriores relataram que o alelo T desse polimorfismo

Tabela 4 – Análise entre grupos de diferentes genótipos de PON1 e atividade de paraoxonase sérica

SNPs	Total (N=591)	p valor ¹	Angiografia negativa (N=266)	p valor ²	Angiografia positiva (N=335)	p valor ³	p valor ⁴
rs662	A (45,45 (27,9-78,75))	<0,001	46,80 (28,35-87,75)	<0,001	45,00 (26,55-67,50)	<0,001	0,019
	G (94,28 (48,26-148,95))		95,85 (60,19-158,44)		94,28 (48,26-147,15)		0,527
	AA (40,05 (25,2-57,60))		41,40 (26,55-58,05)		40,05 (23,40-57,15)		0,345
	AG (81,90 (43,76-126,79))	<0,001*, **, ***	85,63 (44,55-141,08)	<0,001*, **, ***	80,10 (43,65-122,85)	<0,001*, **, ***	0,084
	GG (129,60 (80,21-175,73))		142,65 (84,60-176,40)		127,35 (62,21-175,28)		0,933
rs854560	A (60,53 (35,51-117,56))	<0,001	65,70 (34,65-119,35)	0,001	59,40 (36,90-110,59)	<0,001	0,162
	T (41,85 (22,95-79,54))		43,00 (26,55-84,71)		42,08 (22,50-70,88)		0,585
	AA (67,95 (42,41-129,49))		80,10 (38,40-130,28)		65,48 (43,20-128,81)		0,228
	AT (49,50 (28,30-87,75))	<0,001*, **, ***	57,10 (31,95-95,40)	<0,001*, **	47,70 (26,55-83,25)	<0,001*, **, ***	0,487
	TT (29,25 (17,10-46,80))		30,15 (17,55-43,50)		29,25 (17,10-48,15)		0,888
rs705379	C (65,25 (34,20-122,51))	<0,001	78,08 (38,40-133,54)	0,003	63,00 (32,85-111,60)	0,001	0,180
	T (47,70 (27,00-87,75))		45,46 (26,55-91,05)		47,70 (29,25-86,85)		0,530
	CC (75,38 (40,50-144,00))		83,93 (44,59-156,83)		72,90 (36,90-127,35)		0,329
	CT (54,90 (31,30-98,10))	<0,001*, **, ***	56,70 (31,46-103,24)	<0,001*, **	54,90 (31,16-94,40)	<0,001**	0,299
	TT (41,40 (22,89-65,93))		37,35 (17,55-73,80)		45,45 (24,98-60,30)		0,770

Para a análise estatística, teste de Kruskal-Wallis foi usado para comparação entre mais de 2 grupos e teste de Mann-Whitney para comparação entre 2 grupos. ¹ status de atividade da paraoxonase sérica e SNPs no total. ² status de atividade da paraoxonase sérica e SNPs no grupo angiografia negativa. ³ status de atividade da paraoxonase sérica e SNPs no grupo angiografia positiva. ⁴ Comparação entre a atividade da paraoxonase sérica e diferentes genótipos nos grupos angiografia positiva e negativa. *Diferença significante entre homozigotos dominantes e heterozigotos. ** Diferença significante entre dois homozigotos. ***Diferença significante entre homozigotos recessivos e heterozigotos.

está associado a um risco aumentado de DAC em homens,^{14,15} embora não fosse possível confirmar esse resultado, o que pode ser devido a diferenças de idade, etnia, presença de doença, número de participantes inscritos em vários estudos ou diferença no grupo controle. Voetsch et al., mostraram resultados semelhantes em 118 pacientes jovens (idade <45 anos) com um primeiro AVC isquêmico arterial não fatal.¹⁶ Gupta et al., relataram que a atividade de PON1 está reduzida em pacientes com DAC demonstrada angiograficamente em comparação com indivíduos saudáveis em um grupo étnico discreto de indianos no noroeste do Punjab, que têm alta incidência de DAC. Além disso, seus resultados mostraram que os polimorfismos rs662 nas regiões codificadoras estão todos independentemente associados à DAC.³⁴ James et al. relataram que existe uma associação entre o alelo T de rs705379 e o risco aumentado de DAC em pacientes diabéticos tipo II.¹⁷

A presença do SNP rs662 por si só não é suficiente para o desenvolvimento de aterosclerose, pois vários estudos anteriores relataram que, além do genótipo, a atividade e as concentrações enzimática também têm papéis importantes.³⁵ Além disso, diferenças étnicas,³⁶ fatores dietéticos e ambientais,³⁷ e o status do HDL³⁸ podem afetar o fenótipo de PON1. Além disso, um estudo destacou a importância do HDL, que é um fator relacionado à DAC, e que envolve PON1.³⁹ Foi relatado que os três genótipos AA, AG e GG apresentam valores médios semelhantes de níveis de PON1/HDL. Este resultado pode explicar por que tentativas anteriores de correlacionar o genótipo rs662 com uma predisposição para aterosclerose falharam e abre caminho para novas metodologias de fenotipagem de PON1 que podem fornecer uma melhor correlação.⁴⁰ Uma limitação do nosso estudo foi o uso de indivíduos com estenose <30% como controles. Idealmente, os controles seriam indivíduos com DAC mínima definida angiograficamente, mas esses indivíduos raramente necessitam de angiografia nessa idade.

Conclusões

Descobrimos que portadores do alelo G do polimorfismo Q192R do gene PON1 estavam independentemente associados a uma angiografia coronária positiva. Além disso, portadores do alelo G de rs662, alelo A de rs850560 e alelo C de rs705379 têm

níveis aumentados de atividade sérica de PON1. Não foi possível estabelecer qualquer relação significativa entre a atividade da paraoxonase sérica e uma angiografia positiva em uma amostra do nordeste do Irã.

Agradecimento

Este estudo recebeu apoio de Mashhad e Isfahan University of Medical Sciences. Os autores agradecem aos técnicos do laboratório de cateterismo Sina, Sadi, Chaem e aos técnicos do laboratório de genética Isfahan Alzahra.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Soflaei SS, Baktashian M, Hashemi SM, Mouhebat M, Dehghani M, Ebrahimi M, Falsoleiman H, Ferns GA, Salehi M, Pasdar A, Ghayour-Mobarhan M; Obtenção de dados: Soflaei SS, Baktashian M, Moghaddam KH, Kosari N, Amini M, Dehghani M, Ebrahimi M, Falsoleiman H, Nosrati-Tirkani A, Sadabadi F; Análise e interpretação dos dados: Soflaei SS, Moghaddam KH, Saberi-Karimian M, Amini M, Nosrati-Tirkani A, Pasdar A; Análise estatística: Esmaily H; Obtenção de financiamento: Hashemi SM, Salehi M, Ghayour-Mobarhan M; Redação do manuscrito: Soflaei SS, Saberi-Karimian M, Nosrati-Tirkani A; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Mouhebat M, Falsoleiman H, Ferns GA, Salehi M, Pasdar A, Ghayour-Mobarhan M.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado por Mashhad and Isfahan University of Medical Sciences.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de doutorado de Majid Ghayour-Mobarhan pelo Mashhad University of Medical Sciences.

Referências

1. Helgason D, Helgadóttir S, Viktorsson SA, Orrason AW, Ingvarsdóttir IL, Geirsson A, et al. Acute Kidney Injury and Outcome Following Aortic Valve Replacement for Aortic Stenosis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016;23(2):266-72. doi: 10.1093/icvts/ivw117.
2. Sarrafzadegan N, Mohammadifard N. Cardiovascular Disease in Iran in the Last 40 Years: Prevalence, Mortality, Morbidity, Challenges and Strategies for Cardiovascular Prevention. *Arch Iran Med*. 2019;22(4):204-10.
3. Baktashian M, Riazat MD AR, Moshaveri F, Rouzbahani R. Periodic Health Assessment in Office Workers of Isfahan Insurance Organization, Iran. *Journal of Isfahan Medical School*. 2012;30(201):1225-33.
4. Esteghamati A, Meysamie A, Khalilzadeh O, Rashidi A, Haghazali M, Asgari F, et al. Third National Surveillance of Risk Factors of Non-Communicable Diseases (SuRFNCD-2007) in Iran: Methods and Results on Prevalence of Diabetes, Hypertension, Obesity, Central Obesity, and Dyslipidemia. *BMC Public Health*. 2009;9:167. doi: 10.1186/1471-2458-9-167.
5. Alamdari DH, Ghayour-Mobarhan M, Tavalaei S, Parizadeh MR, Moohebat M, Ghafoori F, et al. Prooxidant-antioxidant Balance as a New Risk Factor in Patients with Angiographically Defined Coronary Artery Disease. *Clin Biochem*. 2008;41(6):375-80. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2007.12.008.
6. Ashok BT, Ali R. The Aging Paradox: Free Radical Theory of Aging. *Exp Gerontol*. 1999;34(3):293-303. doi: 10.1016/s0531-5565(99)00005-4.
7. Martinelli N, Micaglio R, Consoli L, Guarini P, Grison E, Pizzolo F, et al. Low Levels of Serum Paraoxonase Activities are Characteristic of Metabolic Syndrome and May Influence the Metabolic-syndrome-related Risk of Coronary Artery Disease. *Exp Diabetes Res*. 2012;2012:231502. doi: 10.1155/2012/231502.

8. Costa LG, Vitalone A, Cole TB, Furlong CE. Modulation of Paraoxonase (PON1) Activity. *Biochem Pharmacol.* 2005;69(4):541-50. doi: 10.1016/j.bcp.2004.08.027.
9. Imai Y, Morita H, Kurihara H, Sugiyama T, Kato N, Ebihara A, et al. Evidence for Association Between Paraoxonase Gene Polymorphisms and Atherosclerotic Diseases. *Atherosclerosis.* 2000;149(2):435-42. doi: 10.1016/S0021-9150(99)00340-8.
10. She ZG, Chen HZ, Yan Y, Li H, Liu DP. The Human Paraoxonase Gene Cluster as a Target in the Treatment of Atherosclerosis. *Antioxid Redox Signal.* 2012;16(6):597-632. doi: 10.1089/ars.2010.3774.
11. Kim DS, Burt AA, Ranchalis JE, Richter RJ, Marshall JK, Nakayama KS, et al. Dietary Cholesterol Increases Paraoxonase 1 Enzyme Activity. *J Lipid Res.* 2012;53(11):2450-8. doi: 10.1194/jlr.P030601.
12. Zafiropoulos A, Linardakis M, Jansen EH, Tsatsakis AM, Kafatos A, Tzanakakis GN. Paraoxonase 1 R/Q Alleles are Associated with Differential Accumulation of Saturated Versus 20:5n3 Fatty Acid in Human Adipose Tissue. *J Lipid Res.* 2010;51(7):1991-2000. doi: 10.1194/jlr.P004960.
13. Furlong CE, Suzuki SM, Stevens RC, Marsillach J, Richter RJ, Jarvik GP, et al. Human PON1, a Biomarker of Risk of Disease and Exposure. *Chem Biol Interact.* 2010;187(1-3):355-61. doi: 10.1016/j.cbi.2010.03.033.
14. Leviev I, Kalix B, Meynet M-CB, James R. The paraoxonase PON1 promoter polymorphism C (-107) T is associated with increased serum glucose concentrations in non-diabetic patients. *Diabetologia.* 2001;44(9):1177-83.
15. Leviev I, Poirier O, Nicaud V, Evans A, Kee F, Arveiler D, et al. High Expressor Paraoxonase PON1 Gene Promoter Polymorphisms are Associated with Reduced Risk of Vascular Disease in Younger Coronary Patients. *Atherosclerosis.* 2002;161(2):463-7. doi: 10.1016/S0021-9150(01)00668-2.
16. Voetsch B, Benke KS, Panhuysen CI, Damasceno BP, Loscalzo J. The Combined Effect of Paraoxonase Promoter and Coding Region Polymorphisms on the Risk of Arterial Ischemic Stroke Among Young Adults. *Arch Neurol.* 2004;61(3):351-6. doi: 10.1001/archneur.61.3.351.
17. James RW, Leviev I, Ruiz J, Passa P, Froguel P, Garin MC. Promoter Polymorphism T(-107)C of the Paraoxonase PON1 Gene is a Risk Factor for Coronary Heart Disease in Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes.* 2000;49(8):1390-3. doi: 10.2337/diabetes.49.8.1390.
18. Liu T, Zhang X, Zhang J, Liang Z, Cai W, Huang M, et al. Association between PON1 rs662 Polymorphism and Coronary Artery Disease. *Eur J Clin Nutr.* 2014;68(9):1029-35. doi: 10.1038/ejcn.2014.105.
19. Vaisi-Raygani A, Ghaneialvar H, Rahimi Z, Tavilani H, Pourmotabbed T, Shakiba E, et al. Paraoxonase Arg 192 Allele is an Independent Risk Factor for Three-vessel Stenosis of Coronary Artery Disease. *Mol Biol Rep.* 2011;38(8):5421-8. doi: 10.1007/s11033-011-0696-3.
20. Shahsavari G, Nouryazdan N, Adibhesami G, Birjandi M. Genetic Associations and Serum Paraoxonase Levels with Atherosclerosis in Western Iranian Patients. *Mol Biol Rep.* 2020;47(7):5137-44. doi: 10.1007/s11033-020-05585-2.
21. Mahrooz A, Shokri Y, Variji A, Zargari M, Alizadeh A, Mehtarian E. Improved Risk Assessment of Coronary Artery Disease by Substituting Paraoxonase 1 Activity for HDL-C: Novel Cardiometabolic Biomarkers Based on HDL Functionality. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2021;31(4):1166-76. doi: 10.1016/j.numecd.2020.12.026.
22. Moreno-Godínez ME, Galarce-Sosa C, Cahua-Pablo JÁ, Rojas-García AE, Huerta-Beristain G, Alarcón-Romero LDC, et al. Genotypes of Common Polymorphisms in the PON1 Gene Associated with Paraoxonase Activity as Cardiovascular Risk Factor. *Arch Med Res.* 2018;49(7):486-96. doi: 10.1016/j.arcmed.2019.02.002.
23. Zeng Q, Zeng J. A Meta-analysis on Relationship Between Paraoxonase 1 Polymorphisms and Atherosclerotic Cardiovascular Diseases. *Life Sci.* 2019;232:116646. doi: 10.1016/j.lfs.2019.116646.
24. Wheeler JG, Keavney BD, Watkins H, Collins R, Danesh J. Four Paraoxonase Gene Polymorphisms in 11212 Cases of Coronary Heart Disease and 12786 Controls: Meta-analysis of 43 Studies. *Lancet.* 2004;363(9410):689-95. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15642-0.
25. Wang M, Lang X, Zou L, Huang S, Xu Z. Four Genetic Polymorphisms of Paraoxonase Gene and Risk of Coronary Heart Disease: A Meta-analysis Based on 88 Case-control Studies. *Atherosclerosis.* 2011;214(2):377-85. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.11.028.
26. Vaisi-Raygani A, Rahimi Z, Tavilani H, Vaisi-Raygani H, Kiani A, Aminian M, et al. Synergism Between Paraoxonase Arg 192 and the Angiotensin Converting Enzyme D Allele is Associated with Severity of Coronary Artery Disease. *Mol Biol Rep.* 2012;39(3):2723-31. doi: 10.1007/s11033-011-1027-4.
27. Ahmad I, Narang R, Venkatraman A, Das N. Two- and three-locus Haplotypes of the Paraoxonase (PON1) Gene are Associated with Coronary Artery Disease in Asian Indians. *Gene.* 2012;506(1):242-7. doi: 10.1016/j.gene.2012.06.031.
28. Najafi M, Gohari LH, Firoozrai M. Paraoxonase 1 Gene Promoter Polymorphisms are Associated with the Extent of Stenosis in Coronary Arteries. *Thromb Res.* 2009;123(3):503-10. doi: 10.1016/j.thromres.2008.03.004.
29. Tang WH, Hartiala J, Fan Y, Wu Y, Stewart AF, Erdmann J, et al. Clinical and Genetic Association of Serum Paraoxonase and Arylesterase Activities with Cardiovascular Risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32(11):2803-12. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.253930.
30. Bhattacharyya T, Nicholls SJ, Topol EJ, Zhang R, Yang X, Schmitt D, et al. Relationship of Paraoxonase 1 (PON1) Gene Polymorphisms and Functional Activity with Systemic Oxidative Stress and Cardiovascular Risk. *JAMA.* 2008;299(11):1265-76. doi: 10.1001/jama.299.11.1265.
31. Ochoa-Martínez AC, Araiza-Gamboa Y, Varela-Silva JA, Orta-García ST, Carrizales-Yáñez L, Pérez-Maldonado IN. Effect of Gene-environment Interaction (arsenic exposure - PON1 Q192R polymorphism) on Cardiovascular Disease Biomarkers in Mexican Population. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2021;81:103519. doi: 10.1016/j.etap.2020.103519.
32. Aviram M, Billecke S, Sorenson R, Bisgaier C, Newton R, Rosenblat M, et al. Paraoxonase Active Site Required for Protection Against LDL Oxidation Involves its Free Sulfhydryl Group and is Different from that Required for its Arylesterase/paraoxonase Activities: Selective Action of Human Paraoxonase Allozymes Q and R. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18(10):1617-24. doi: 10.1161/01.atv.18.10.1617.
33. Brophy VH, Jampsa RL, Clendenning JB, McKinstry LA, Jarvik GP, Furlong CE. Effects of 5' Regulatory-region Polymorphisms on Paraoxonase-gene (PON1) Expression. *Am J Hum Genet.* 2001;68(6):1428-36. doi: 10.1086/320600.
34. Gupta N, Singh S, Maturu VN, Sharma YP, Gill KD. Paraoxonase 1 (PON1) Polymorphisms, Haplotypes and Activity in Predicting Cad Risk in North-West Indian Punjabis. *PLoS One.* 2011;6(5):e17805. doi: 10.1371/journal.pone.0017805.
35. Mackness M, Mackness B. Paraoxonase 1 and Atherosclerosis: Is the Gene or the Protein More Important? *Free Radic Biol Med.* 2004;37(9):1317-23. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2004.07.034.
36. La Du B. Human Serum Paraoxonase/arylesterase. Amsterdam: Elsevier; 1992.
37. Aviram M, Rosenblat M, Gaitini D, Nitecki S, Hoffman A, Dornfeld L, et al. Pomegranate Juice Consumption for 3 Years by Patients with Carotid Artery Stenosis Reduces Common Carotid Intima-media Thickness, Blood Pressure and LDL Oxidation. *Clin Nutr.* 2004;23(3):423-33. doi: 10.1016/j.clnu.2003.10.002.
38. Cabana VG, Reardon CA, Feng N, Neath S, Lukens J, Getz GS. Serum Paraoxonase: Effect of the Apolipoprotein Composition of HDL and the Acute Phase Response. *J Lipid Res.* 2003;44(4):780-92. doi: 10.1194/jlr.M200432-JLR200.

39. Mahrooz A, Mackness M, Bagheri A, Ghaffari-Cherati M, Masoumi P. The Epigenetic Regulation of Paraoxonase 1 (PON1) as an Important Enzyme in HDL Function: The Missing Link Between Environmental and Genetic Regulation. Clin Biochem. 2019;73:1-10. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2019.07.010.
40. Gaidukov L, Rosenblat M, Aviram M, Tawfik DS. The 192R/Q Polymorphs of Serum Paraoxonase PON1 Differ in HDL Binding, Lipolactonase Stimulation, and Cholesterol Efflux. J Lipid Res. 2006;47(11):2492-502. doi: 10.1194/jlr.M600297-JLR200.

***Material suplementar**

Para informação adicional, por favor, clique aqui.



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

O Gene da Paraoxonase 1 (PON1) no Contexto Doença Arterial Coronariana

The Paraoxonase 1 (PON1) Gene in the Context of Coronary Artery Disease

Denise da Silva Pinheiro¹  e Rosália Santos Amorim Jesuino¹

Universidade Federal de Goiás - Instituto de Ciências Biológicas,¹ Goiânia, GO – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Associação do Genótipo e Fenótipo da Paraoxonase-1 com Angiografia Positiva para Doença Arterial Coronariana

As doenças cardiovasculares (DCV), e mais especificamente a doença arterial coronariana (DAC), continuam como as mais importantes causas de mortes por doenças não-transmissíveis no Brasil e no mundo.^{1,2} De forma que esforços científicos têm sido empreendidos na identificação de novos marcadores bioquímicos e na elucidação de perfis genotípicos de risco a DAC e outras DCV no campo da genética médica de associação a doenças.³ Nesse sentido, um gene que tem sido extensivamente estudado é o da paraoxonase (PON), o qual apresenta três isoformas em cluster de genes: PON1, PON2 e PON3, com localização no cromossomo 7q21.3-22.1.⁴ PON1 constitui o membro da família de paraoxonases mais estudado devido ao seu destacado papel em vias de catabolismo de lipoproteínas, sendo inclusive apontada como um marcador bioquímico da capacidade antioxidante das partículas de HDL-colesterol.^{5,6}

PON1 é uma enzima éster hidrolase cálcio-dependente multifuncional que se encontra associada às partículas de HDL-colesterol. Apresenta propriedades antioxidantes e antiaterogênicas por hidrolisar o colesterol da LDL oxidado e produtos da peroxidação de fosfolípidios. Desta forma, confere proteção às membranas celulares e neutraliza os efeitos da oxidação lipídica, desempenhando importante papel cardioprotetivo.^{4,7}

Polimorfismos das enzimas paraoxonases, particularmente a isoforma PON1, têm sido associadas com alterações lipídicas⁸ e implicadas na patogenia da DAC conforme demonstrado em alguns estudos,^{9,10} embora deva-se ressaltar a heterogeneidade de resultados na literatura conforme apontado em amplos estudos de metanálise, que concluíram pela associação fraca ou ausente para os principais polimorfismos estudados.^{11,12} Dentre os quais, resalta-se dois polimorfismos na região codificante do gene, com substituição na proteína de Glutamina (Q) por

Arginina (R) na posição 192 (rs662 ou A192G) e Leucina por Metionina na posição 55 (rs854560 ou A55T) e o polimorfismo rs705379 (ou T[-107]C) na região promotora do gene, os quais tem sido relatados por influenciar a atividade ou a expressão da enzima.

Neste contexto, deve-se destacar o trabalho de Soflaei et al.,¹³ que avaliaram a associação dos polimorfismos da PON1 mencionados (rs662, rs854560, rs705379) com DAC na população do Irã da região nordeste do país, pela comparação entre pacientes com DAC definida angiograficamente (grupo com angiografia positiva - obstrução com estenose coronariana >50% em pelo menos uma artéria coronária [N=266] e grupo com angiografia negativa - não obstrução com estenose < 30% nas artérias coronárias [N=335]). Os resultados obtidos indicaram uma significativa associação do alelo G (isoforma 192R da PON1) do polimorfismo rs662 com o aumento do risco a doença (genótipo GG: OR = 2,424, IC 95% [1,123-5,233]; Alelo G: OR = 1,663, IC 95% [1,086-2,547]), apresentando consistência com resultados de outros estudos,^{9,10} inclusive com outro estudo conduzido no oeste do Irã,¹⁴ e com achados de metanálise.^{11,12}

O referido estudo também explorou a associação da atividade da PON1 (fenótipo) com DAC, não tendo verificado diferença entre os grupos estudados, porém confirmou o efeito dos polimorfismos avaliados sobre o nível de atividade dosada da PON1, tendo observado maior atividade da paraoxonases, que seria benéfico, nos portadores do perfil genotípico de risco (alelo G ou genótipo GG de rs662). Este achado aparentemente paradoxal de avaliação de genótipo de risco e perfil de atividade da PON1 têm sido explicado, conforme discutido no estudo, pela diferença entre o que é medido como atividade da enzima no ensaio bioquímico de hidrólise do paraoxon (atividade paraoxonase) e sua atividade de proteção antioxidante em relação ao LDL-colesterol, que envolve outro sítio ativo na enzima, de forma que os portadores do alelo G (isoforma 192R) teriam, na verdade, uma atividade biológica reduzida da PON1 no que se refere a proteção antioxidante, como evidenciado no estudo de Aviram et al.,¹⁵ sinalizando um aspecto importante a ser considerado nos estudos de atividade desta enzima, devido ao seu caráter multifuncional.

De forma relevante na realidade atual, os estudos de associação genética têm permitido o desenvolvimento da medicina personalizada pela aplicação dos achados científicos obtidos na construção de painéis de testes genéticos por grupos de doenças, incluindo painéis específicos para as DCV, que já se encontram inclusive disponíveis à

Palavras-chave

Doença Arterial Coronariana/genética; Biomarcadores; Predisposição Genética para Doença; Estudos de Associação Genética; Aridialquilfosfatase/genética; Lipoproteínas/sangue; Paraoxonase 1 (PON1); Polimorfismo de Nucleotídeo Único.

Correspondência: Denise da Silva Pinheiro •

Universidade Federal de Goiás - Instituto de Ciências Biológicas - Alameda Flamboyant, Campus Samambaia, UFG LACES/ICB/UFG. CEP 74001-970, Goiânia, GO - Brasil
E-mail: denisepinheirobiomed@hotmail.com, facasealuz@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220645>

população em alguns laboratórios especializados. Os avanços no nível de conhecimento relacionados ao efeito de variantes genéticas em mecanismos moleculares subjacentes à fisiopatologia de doenças, como tem sido observado para os

genes da paraoxonase na DAC, têm o potencial de propiciar o desenvolvimento de painéis genéticos mais acurados de forma a impactar decisões terapêuticas e abordagens no aconselhamento genético.

Referências

- Oliveira GM, Brant LC, Polanczyk A, Carisi A, Biolo A, Nascimento BR, et al. Cardiovascular statistics—brazil 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2020;115(3):308-439. doi:10.36660/abc.20200812
- World Health Organization (WHO). Global Health Estimates 2020: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2019. [Accessed April 19 2021] Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/gho-leading-causes-of-death>
- Izar MC, Helfenstein Fonseca FA, Miki Ihara SS, Kasinski N, Won Han S, Lopes IE, et al. Risk Factors, biochemical markers, and genetic polymorphisms in early coronary artery disease. *Arq Bras Cardiol.* 2003;80(4):388-95. doi:10.1590/S0066-782X2003000400003
- Primo-Parmo SL, Sorenson RC, Teiber J, la Du BN. The Human Serum Paraoxonase/Arylesterase Gene (PON1) Is One Member of a Multigene Family. *Genomics.* 1996;33(3):498-507. doi:10.1006/GENO.1996.0225
- Garin MCB, Moren X, James RW. Paraoxonase-1 and serum concentrations of HDL-cholesterol and apoA-I. *J Lipid Res.* 2006;47(3):515-20. doi:10.1194/JLR.M500281-JLR200
- Dullaart RPF, Otvos JD, James RW. Serum paraoxonase-1 activity is more closely related to HDL particle concentration and large HDL particles than to HDL cholesterol in Type 2 diabetic and non-diabetic subjects. *Clin Biochem.* 2014;47(12):1022-7. doi:10.1016/j.clinbiochem.2014.04.013
- Mackness MI, Mackness B, Durrington PN, Fogelman AM, Berliner J, Lusis AJ. Paraoxonase and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol.* 1998;9(4):319-24. doi:10.1097/00041433-199808000-00006
- Scherrer DZ, de Zago VHS, Vieira IC, Parra ES, Panzoldo N, Alexandre F, et al. O SNP p.Q192R da *PON1* não Parece Associar-se a Fatores de Risco para a Aterosclerose Carotídea em Amostra de População Brasileira Normolipidêmica e Assintomática. *Arq Bras Cardiol.* 2015;105(1):45-52. doi:10.5935/ABC.20150053
- Munshi R, Panchal F, Chaurasia A, Rajadhyaksha G. Association between Paraoxonase 1 (PON1) Gene Polymorphisms and PON1 Enzyme Activity in Indian Patients with Coronary Artery Disease (CAD). *Curr Pharmacogenomics Person Med.* 2018;16(3):219-29. doi:10.2174/1875692117666181227112119
- Liu T, Zhang X, Zhang J, Liang Z, Cai W, Huang M, et al. Association between PON1 rs662 polymorphism and coronary artery disease. *Eur J Clin Nutr.* 2014 68(9):1029-35. 2014;68(9):1029-35. doi:10.1038/ejcn.2014.105
- Wang M, Lang X, Zou L, Huang S, Xu Z. Four genetic polymorphisms of paraoxonase gene and risk of coronary heart disease: A meta-analysis based on 88 case-control studies. *Atherosclerosis.* 2011;214(2):377-85. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2010.11.028
- Ashiq S, Ashiq K. The Role of Paraoxonase 1 (PON1) Gene Polymorphisms in Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biochem Genet.* 2021;59(4):919-39. doi:10.1007/S10528-021-10043-0
- Soflaei SS, Baktashian M, Moghaddam KH, Saberi-Karimian M, Koseri N, Hashemi SM, et al. Association of Paraoxonase-1 Genotype and Phenotype with Angiogram Positive Coronary Artery Disease. *Arq Bras Cardiol.* 2022; 119(4):593-601.
- Vaisi-Raygani A, Ghaneialvar H, Rahimi Z, Tavilani H, Rourmotabbed T, Shakiba E, et al. Paraoxonase Arg 192 allele is an independent risk factor for three-vessel stenosis of coronary artery disease. *Mol Biol Rep.* 2011;38(8):5421-8. doi:10.1007/s11033-011-0696-3
- Aviram M, Billecke S, Sorenson R, Bisgaier C, Newton R, Rosenblat M, et al. Paraoxonase Active Site Required for Protection Against LDL Oxidation Involves Its Free Sulfhydryl Group and Is Different From That Required for Its Arylesterase/Paraoxonase Activities. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18(10):1617-24. doi:10.1161/01.ATV.18.10.1617



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

Envelhecimento Vascular e Rigidez Arterial

Vascular Aging and Arterial Stiffness

Adriana Camargo Oliveira,¹ Pedro Miguel Guimarães Marques Cunha,² Priscila Valverde de Oliveria Vitorino,³ Ana Luiza Lima Souza,^{1,4} Gilcimar Divino Deus,⁵ Audes Feitosa,^{6,7} Eduardo Costa Duarte Barbosa,⁸ Marco Mota Gomes,⁹ Paulo Cesar B. Veiga Jardim,¹ Weimar Kunz Sebba Barroso¹

Universidade Federal de Goiás, Liga de Hipertensão,¹ Goiânia, GO – Brasil

Universidade do Minho Escola de Medicina,² Braga, Portugal

Pontifícia Universidade Católica de Goiás - Escola de Ciências Sociais e da Saúde,³ Goiânia, GO – Brasil

Universidade Federal de Goiás – Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde,⁴ Goiânia, GO – Brasil

Pontifícia Universidade Católica de Goiás – Escola de Ciências Exatas e da Computação,⁵ Goiânia, GO – Brasil

Universidade de Pernambuco,⁶ Recife, PE – Brasil

Universidade Católica de Pernambuco,⁷ Recife, PE – Brasil

Complexo Hospitalar Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – Cardiologia,⁸ Porto Alegre, RS – Brasil

Centro Universitario CESMAC – Hospital do Coração,⁹ Maceió, AL – Brasil

Resumo

O envelhecimento biológico é reflexo da interação entre genética, idade cronológica e fatores externos; é a base para novos conceitos em envelhecimento vascular, cuja progressão é determinada pela diferença entre idade biológica e cronológica.

Do ponto de vista estrutural, os efeitos do envelhecimento vascular são mais evidentes na camada média das grandes artérias elásticas e resultam em aumento da rigidez arterial, da dilatação do lúmen e da espessura da parede. Esses efeitos são descritos no *continuum* de envelhecimento cardiovascular (proposto por Dzau em 2010) em que as etapas progressivas de lesões da microvasculatura de coração, rins e cérebro, têm início a partir do processo de envelhecimento. O aumento da rigidez arterial pode ser verificado de forma não invasiva por vários métodos.

Os eventos cardiovasculares têm sido tradicionalmente previstos utilizando escores que combinam fatores de risco convencionais para aterosclerose. No *continuum* cardiovascular clássico (Dzau, 2006), é desafiador avaliar o peso exato da contribuição de cada fator de risco; entretanto, por refletir o dano precoce e cumulativo desses fatores de riscos cardiovascular, a rigidez arterial reflete o verdadeiro dano à parede arterial.

Este artigo fornece uma visão geral dos mecanismos da fisiopatogenia, alterações estruturais das artérias e consequências hemodinâmicas do envelhecimento arterial; métodos não invasivos para a avaliação da rigidez arterial e da medida central da pressão arterial; o *continuum* de envelhecimento cardiovascular, e aplicação do conceito de rigidez arterial na estratificação de risco cardiovascular.

Palavras-chave

Rigidez Vascular; Hipertensão; Fatores de Risco de Doenças Cardíacas; Análise de Onda de Pulso; Remodelação Vascular.

Correspondência: Adriana Camargo Oliveira •

Universidade Federal de Goiás, Liga de Hipertensão – R. 235, s/n. CEP

74605-050, Goiânia, GO – Brasil

E-mail: adrianacardiologista@hotmail.com

Artigo recebido em 17/08/2021, revisado em 25/02/2022,

aceito em 11/05/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210708>

Fisiopatogenia do envelhecimento vascular

O envelhecimento é um dos principais fatores de risco para doenças e eventos cardiovasculares, principais causas de morte no mundo.¹⁻³ Entretanto, mais importante que a idade cronológica (tempo desde o nascimento), é a qualidade, a velocidade do envelhecimento e a forma como ele se reflete em anos livres de doença.³

O envelhecimento sistêmico é reflexo não somente da idade cronológica, mas também do declínio na função fisiológica (idade biológica), impulsionado pela exposição crônica a baixos níveis de inflamação - “pró-inflamação”, contribuindo para senescência celular e envelhecimento patológico. Modificações pró-inflamatórias celulares e da matriz, associadas à idade, são a base para um envelhecimento vascular acelerado (EVA), em que a idade biológica supera a cronológica, com aumento exponencial na patogênese da hipertensão e aterosclerose, predispondo a doenças CVs e mortalidade precoces.³⁻⁵

Com avançar da idade, o estresse físico, mental e ambiental aumenta devido às contínuas adaptações às mudanças nas circunstâncias de vida. O aumento do estresse desencadeia ativação neuroendócrina do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), sistema nervoso simpático (SNS) e endotelina-1 (ET-1). Esses eventos de “sinalização pró-inflamatória” atuam nas células vasculares arteriais promovendo secreção e produção de citocinas e quimiocinas que se acumulam na parede arterial, como: proteína quimiotática de monócitos 1 (MCP-1), fator de transformação do crescimento beta 1 (TGF- β 1), metaloproteínas da matriz (MMPs), calpaína-1 e glóbulo de gordura do leite - fator de crescimento epidérmico (MFG-E8), conhecidas como fenótipo secretor arterial associado à idade, bem como ativação ou inativação de fatores de transcrição (Ets-1, NF- κ B, Nrf2 ou Sirt1).^{2,6,7}

As espécies reativas de oxigênio (ROS) estão aumentadas na parede arterial envelhecida, e sua principal fonte é a nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH) oxidase. Os níveis das proteínas antioxidantes cobre-zinco superóxido dismutase (Cu/Zn SOD), SOD e SOD da matriz extracelular são regulados negativamente durante o envelhecimento. Este desequilíbrio, juntamente com aumento da angiotensina II e ET-1, aumenta a expressão de NADPH e a produção de ROS com consequente pró-inflamação, disfunção endotelial e enrijecimento da parede arterial envelhecida.^{2,3,7-11}

O óxido nítrico (NO) regula dilatação arterial, enrijecimento e inflamação com o envelhecimento. Na parede arterial, a expressão da NO sintase e NO estão diminuídas. Além disso, NO interage com ROS para gerar peroxinitrito (ONOO⁻), que reduz a biodisponibilidade do NO, prejudicando relaxamento do endotélio e aumentando vasoconstrição e pró-inflamação.^{2,3,7-11}

Essas alterações fenotípicas moleculares pró-inflamatórias eventualmente levam a alterações fenotípicas celulares e de matriz extracelular, devido ao estresse oxidativo e danos ao DNA, como senescência replicativa (redução dos telômeros e inativação da telomerase) e senescência prematura induzida por estresse (sem envolvimento dos telômeros).^{2,3,7}

As células arteriais sofrem diminuição da frequência mitótica, aumento no volume celular e encurtamento dos telômeros. A cascata de sinalização da angiotensina II leva redução da sinalização intracelular, autofagia funcional e aumento da produção de ROS. No nível celular, as células vasculares transformam-se em fenótipos heterogêneos: um subconjunto de células endoteliais e células musculares lisas vasculares torna-se senescente, enquanto outro torna-se mais proliferativo, invasivo/migratório, secretor e rígido.^{2,9}

A matriz extracelular sofre alterações como fibrose, elastólise, calcificação, amiloidose e glicoxidação. A fibrose desenvolve-se pelo aumento na produção e deposição de colágeno nas paredes arteriais, mediada pelas MMPs e TGF- β 1, levando ao enrijecimento arterial. A elastólise ocorre devido à ruptura da rede de elastina interlamelar, pelas MMPs e elastase, resultando na diminuição da capacidade de armazenamento de energia elástica, complacência e resiliência arterial. Além disso, os produtos da elastólise participam da inflamação e calcificação arterial. No processo de calcificação, depósitos de cálcio na parede arterial aumentam devido à secreção de substratos semelhantes a ossos (como o colágeno II); ocorre elevada expressão de fosfatase alcalina (molécula pró-calcificação) e redução de moléculas anti-calcificação (osteonectina e osteopontina). Na amiloidose, as proteínas e fibrilas amilóides não compactadas aumentam na parede arterial, aumentando a rigidez e calcificação. Os produtos de glicação avançada encontram-se aumentados e contribuem para múltiplas alterações estruturais e funcionais no sistema arterial, como senescência, pró-inflamação e enrijecimento.^{2,7-9}

No nível tecidual, a pró-inflamação leva ao aumento do espessamento médio-intimal arterial, da disfunção endotelial, do enrijecimento arterial e da pressão arterial. Essas alterações compreendem a “síndrome da rigidez arterial pró-inflamatória”.^{2,6,7}

Envelhecimento vascular – alterações estruturais das artérias

O efeito da idade é mais evidente nas grandes artérias elásticas. Principais alterações incluem aumento da rigidez (diminuição da distensibilidade), do diâmetro do lúmen e da espessura médio-intimal da parede.^{7,12-14}

A estrutura da árvore arterial consiste em três partes. Aorta, mais elástica, é a parte mais proximal e maior; as artérias musculares são a parte intermediária e as arteríolas são a parte mais distal e menor. Toda árvore arterial atua como conduto (distribuindo sangue do coração para capilares) e como amortecedor (alterando fluxo pulsátil gerado pela contração cardíaca intermitente em fluxo constante). Diferentes partes

da árvore arterial desempenham papéis diferentes, as grandes artérias elásticas funcionam como amortecedores, enquanto as pequenas artérias e arteríolas funcionam como condutores. Diferenças entre artérias predominantemente elásticas ou musculares implicam na forma como reagem ao processo de envelhecimento, às mudanças de volume e pressão, e a fatores aterogênicos.^{3,7,12-15}

A camada média da artéria é a principal responsável pelas propriedades distensíveis da parede vascular; consiste em fibras elásticas, células musculares lisas, fibras colágenas e substância fundamental. A mudança dependente da idade é explicada pelo “estresse cíclico”. A sucessão dos ciclos cardíacos provoca alterações estruturais nas artérias devido à contração cardíaca intermitente e acomodação das variações hemodinâmicas de pressão entre sístole e diástole. Esse estresse pulsátil leva à desorganização da camada média das grandes artérias elásticas, por meio do afinamento gradual, divisão, desgaste e fragmentação da elastina.^{7,9,13,16-19} Observa-se substituição desse material elástico por colágeno e formação de uma matriz mais rígida, com diferenciação osteogênica das células arteriais e calcificação. O processo resulta em enrijecimento da camada média pela transferência de estresse de fibras elásticas mais distensíveis para fibras colágenas menos distensíveis.^{7,12,13}

Essa degeneração é conhecida como “arteriosclerose” que deve ser diferenciado de “aterosclerose”, que afeta a íntima arterial, e não a média, por meio de um processo inflamatório endotelial com acúmulo de lipídios (estenose luminal). Embora essas duas lesões coexistam, a arteriosclerose tende a ser difusa nas artérias elásticas, enquanto as lesões ateroscleróticas são mais localizadas nas artérias elásticas e musculares suscetíveis (bifurcação carotídea e artérias coronárias).^{7,12,13}

Alterações estruturais nas grandes artérias devido à hipertensão são semelhantes às do envelhecimento (arteriosclerose), mas aparecem mais cedo, indicando que a hipertensão acelera o envelhecimento arterial.^{7,12,13}

As artérias musculares de tamanho médio dificilmente são afetadas pelo envelhecimento, pois são menos distensíveis que as artérias elásticas e, portanto, estão expostas a um estiramento cíclico muito menor. Nos jovens, as artérias são mais elásticas; com o avançar da idade, ocorre desaparecimento gradual da uniformidade elástica entre o sistema arterial proximal e distal, levando à diminuição progressiva da amplificação da pressão de pulso e prejuízo na interação ventricular-arterial.^{13,14,16,20}

A dilatação do lúmen ocorre após a degeneração e fratura da elastina, levando a uma parede arterial enfraquecida. A parede se torna mais rígida com a pressão de distensão, pois ocorre aumento da quantidade de fibras de colágeno. Assim, a relação entre tensão (pressão) e deformação (diâmetro) é não linear, com concavidade em direção ao eixo de distensão, de modo que há diminuição da distensão com o aumento da força. Esta propriedade é essencial para o funcionamento eficiente das artérias como condutos, de modo que, com a manutenção do estresse residual, os vasos não colapsam, garantindo o fluxo sanguíneo. A tensão da parede (T) equilibrada pela pressão transmural (P) e raio (r) ($T = P \cdot r$, lei de Laplace) tem um único ponto de operação na curva pressão-diâmetro. O estresse na parede arterial torna-se ainda maior em consequência de um lúmen dilatado. Portanto, a dilatação e a degeneração arterial

Artigo de Revisão

criam um ciclo vicioso que acelera ainda mais o envelhecimento vascular.^{7,12-14,19}

O aumento da espessura da parede depende da hiperplasia intimal. Os possíveis mecanismos responsáveis pelo espessamento da íntima incluem aterosclerose, elevação da pressão local e alterações bioquímicas com a idade.^{7,12,13}

Fatores de risco [hipertensão, tabagismo, excesso de sal, dislipidemia, diabetes, síndrome metabólica, doença renal crônica (DRC), inflamação, stress oxidativo, programação fetal e genética] podem potencializar processo de envelhecimento arterial fazendo com que o sistema vascular apresente, mais cedo que o esperado, características biológicas que levarão ao desenvolvimento de doenças CVs.^{1,10}

Envelhecimento vascular: consequências hemodinâmicas

As artérias não exibem propriedades viscoelásticas uniformes e possuem mecanismos adaptativos. A elasticidade diminui das artérias proximais em direção as distais, enquanto a rigidez segue o caminho inverso.^{12-14,18} Embora essa heterogeneidade tenha dificultado o desenvolvimento de modelos matemáticos capazes de avaliar a complacência arterial, outros modelos foram concebidos para explicar características hemodinâmicas da árvore arterial.^{12,14,18}

No modelo de Windkessel, o sistema arterial é comparado com carro de bombeiros, representando as grandes artérias como a cúpula de ar, as artérias de tamanho médio como a mangueira de incêndio e as pequenas arteríolas como o bocal. Assim, as artérias possuem duas características bem definidas: amortecimento (grandes artérias transformando fluxo pulsátil em fluxo constante para órgãos) e condução (pequenas artérias e arteríolas distribuindo o sangue do coração para órgãos).^{7,12-14,18,19}

O modelo de Windkessel possui limitações, pois assume que a velocidade de onda de pulso (VOP) tem valor infinito. Esse não poderia ser o caso, pois as funções de amortecedor e conduto não estão confinadas a artérias específicas, mas coexistem, levando à heterogeneidade da VOP ao longo da árvore arterial. Além disso, ocorre perda progressiva da função de amortecimento da aorta para as artérias periféricas mais musculares e rígidas, predominando a função de condução. Tal fenômeno de “reflexão de onda” ocasiona um aumento da amplitude da onda de pulso nos vasos do coração em direção a periferia, conhecida como pressão de amplificação. Além disso, a rigidez das artérias periféricas de tamanho médio é modulada pelo tônus vasomotor, dependente da função endotelial, SNS e SRAA.

Por isso, é melhor aplicar modelos propagativos ao sistema circulatório. Esses assumem que a VOP que viaja ao longo de determinada artéria tem valor finito. A equação de Moens-Korteweg: $co/4p(Eh/2Rr)$, onde (co) representa velocidade da onda, (E) módulo de Young na direção circunferencial, (h) espessura da parede, (R) raio e (r) densidade de fluido derivou a equação: $co/4p(V.dP/r.dV)$, onde (dV) é a mudança no volume arterial (V) e (dP) é a mudança na pressão que impulsiona a mudança no volume. Essa segunda equação é utilizada na pesquisa clínica e demonstra que a VOP está inversamente relacionada à distensibilidade do tubo arterial, expressa em $dV/V.dP$. A VOP fornece uma maneira direta de quantificar a rigidez arterial, quanto mais rígida a artéria, maior a VOP.^{7,12,14,17,18}

Assim, em vez do modelo de Windkessel, um modelo mais realista da árvore arterial seria o “modelo propagativo” constituído por tubo distensível simples que termina com resistência periférica, mas cujas propriedades elásticas distribuídas permitem geração de onda de pressão que percorre o tubo, no qual as funções de conduto e amortecedor são combinadas. A extremidade proximal do tubo corresponde à aorta e a distal às arteríolas de alta resistência. A onda de pressão gerada pela ejeção cardíaca viaja ao longo desse tubo da extremidade proximal à distal, onde essa onda direta é refletida de volta.^{7,12,14,17,18}

Tais modelos tornam possível explicar os fenômenos observados no sistema arterial real que não eram interpretáveis pelo modelo de Windkessel. Esses fenômenos incluem: uma onda de pressão secundária na diástole ou sístole tardia, e amplificação da pressão de pulso da aorta proximal para as artérias musculares distais, e explicam por que a rigidez arterial aumenta a pressão de pulso central e pressão arterial sistólica (PAS). Em indivíduos jovens ou adultos com envelhecimento arterial saudável, a onda retrógrada originada após a reflexão deve se sobrepor, e aumentar a pressão durante a diástole, e não durante a sístole, aumentando a perfusão coronária.^{7,13,14,18,19}

As ondas refletidas são originadas em vários locais, incluindo pontos de bifurcação das artérias de condução e pequenas artérias musculares. A vasoconstrição resulta em pontos de reflexão próximos ao coração, levando à formação precoce de ondas refletidas na aorta. O momento de chegada das ondas refletidas na aorta proximal depende da VOP dos vasos condutores. Além disso, o aumento da rigidez arterial, observado em idosos e hipertensos, promove uma chegada precoce da onda refletida, que viaja rapidamente ao longo da árvore arterial. Portanto, pequenas e grandes artérias contribuem para a reflexão precoce da onda, que retorna antecipadamente na sístole e se sobrepõe à onda de frente. Esse processo causa aumento na pressão arterial sistólica (PAS), e redução nas variações da pressão diastólica (PAD) e na pressão arterial (Figura 1).^{7,13,14,19}

Uma onda de pressão que se propaga ao longo de tubo viscoelástico com numerosas ramificações é progressivamente amplificada do conduto central em direção distal devido às reflexões de onda e maior VOP em uma artéria periférica mais rígida. Como resultado a amplitude da onda de pressão é maior em artérias periféricas do que nas centrais - “fenômeno de amplificação”.^{7,12,14,17,19,21}

Métodos não invasivos para avaliação de rigidez arterial

A rigidez arterial pode ser avaliada em níveis sistêmico, local e regional. A análise sistêmica só pode ser realizada por modelos de circulação, enquanto a rigidez arterial local e regional podem ser medidas diretamente de forma não invasiva, tendo como vantagem que os parâmetros utilizados estão fortemente ligados à rigidez da parede arterial (Tabela 1).^{7,14,18,19}

Medida regional da rigidez arterial

A aorta é o vaso utilizado para determinação do enrijecimento arterial regional, pois as aortas torácica e abdominal são os maiores “amortecedores” da árvore arterial, e a VOP aórtica é preditor independente de desfechos CVs.²²⁻³²

A medida da VOP carotídeo-femoral (VOPcf) é o método não invasivo, padrão-ouro para avaliação da rigidez arterial.

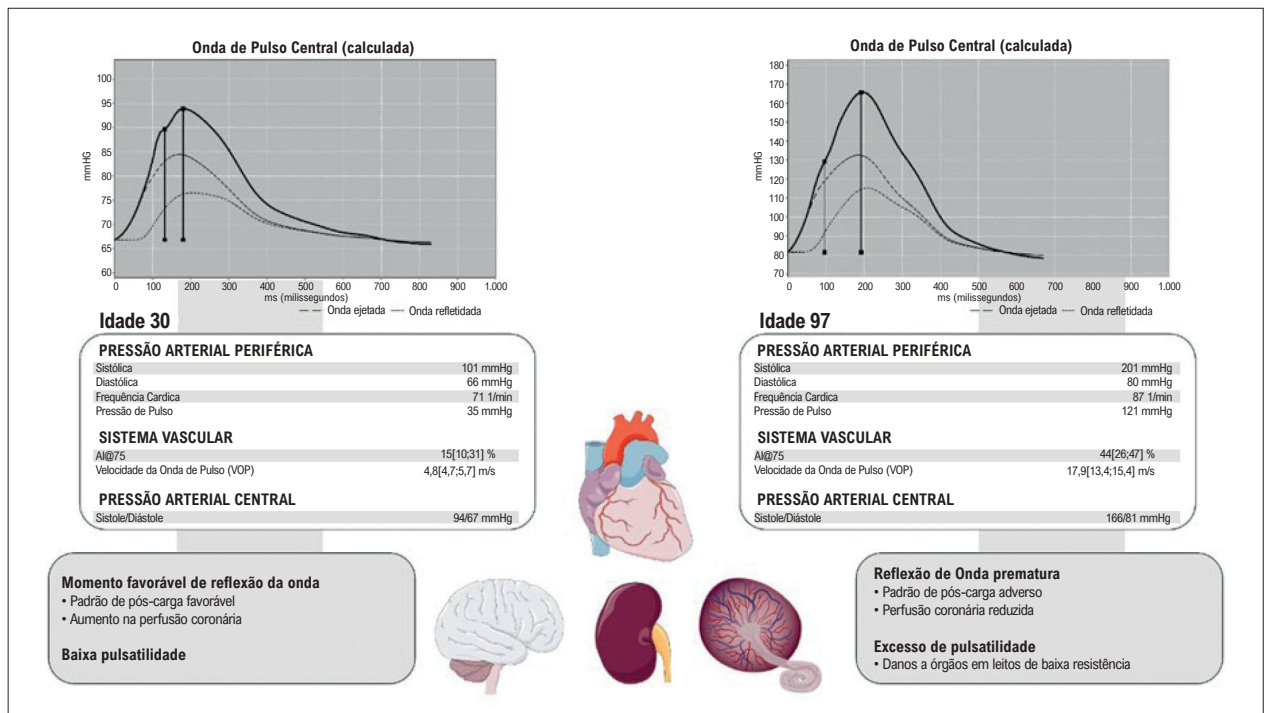


Figura 1 – A rigidez arterial nas grandes artérias. Em adultos jovens saudáveis, uma aorta complacente (esquerda): 1) protege efetivamente o excesso de pulsatilidade causado pela ejeção ventricular esquerda intermitente; e 2) exibe uma velocidade de onda de pulso (VOP) mais lenta, permitindo que as ondas de pulso refletidas cheguem ao coração durante a diástole, aumentando a pressão de perfusão coronariana diastólica, mas não a pós-carga. Vários fatores, como envelhecimento e estilo de vida, aumentam a rigidez da parede aórtica, o que leva a várias consequências hemodinâmicas adversas. O enrijecimento aórtico leva ao aumento da impedância da raiz aórtica, com consequente aumento da amplitude da onda e chegada precoce de ondas refletidas ao coração. Essas alterações hemodinâmicas resultam em padrões adversos de carga pulsátil para o ventrículo esquerdo na sístole e redução da pressão de perfusão coronariana na diástole, em última análise, promovendo remodelamento miocárdico, disfunção e redução da reserva de perfusão (mesmo na ausência de doença coronariana epicárdica). Esse padrão hemodinâmico inverso também resulta em pulsatilidade excessiva na aorta, que é transmitida preferencialmente para leitos vasculares de baixa resistência (como rim, placenta e cérebro), pois nesses órgãos a pressão microvascular está mais diretamente associada às flutuações da pressão da arterial aórtica. Fonte: autores.

Diversos estudos utilizaram a VOPcf e demonstraram que a rigidez arterial está relacionada a eventos CVs.^{7,14,19,29,30,33} A VOPcf é medida de forma transcutânea (tonômetro), utilizando o método da velocidade “pé-pé” entre as ondas obtidas na artéria carótida direita e na femoral direita (Figura 2). O “pé” da onda é definido no final da diástole, quando inicia a subida acentuada da frente de onda. A VOPcf é calculada pela fórmula: $VOPcf (m/s) = D (metros) / \Delta t (segundos)$. A (D) pode ser calculada: (1) distância total medida entre os dois sítios (carótida e femoral); (2) subtraindo a distância do sítio carotídeo até a junção manúbrio-esternal da distância total ou (3) subtraindo a distância do sítio carotídeo até a junção manúbrio-esternal da distância da junção manúbrio-esternal até o sítio femoral. De todas as distâncias atualmente utilizadas, 80% da distância carótida-femoral direta (distância da artéria carótida comum até artéria femoral comum x 0,8) demonstrou ser mais precisa.^{3,13,14,19,32,33}

A medição da VOPcf por tonometria apresenta limitações como: a) o registro preciso da forma de onda de pressão femoral pode ser dificultado em pacientes com síndrome metabólica, obesidade e doença arterial periférica; b) presença de estenose aórtica, ilíaca ou femoral proximal, pode atenuar e atrasar a onda e c) a obesidade abdominal, especialmente em homens, e busto volumoso em mulheres podem influenciar na acurácia da distância medida.^{3,13,14,19,32,33}

Assim, a análise da VOP utilizando único local simplifica a medição. Foram desenvolvidos dispositivos que calculam a VOP em uma determinada via arterial a partir da análise da onda de pressão braquial obtida com manguito. Esses métodos incluem a determinação da diferença de tempo entre a onda Q no eletrocardiograma e os sons de Korotkoff no nível braquial. Arteriograph® estima VOP a partir de um manguito braquial em único ponto, usando método oscilométrico de determinação suprassistólica. Mobil-O-Graph® (Brasil, Dyna Mapa AOP®) aproveita registros oscilométricos, obtidos por tripla aferição, da forma de onda da pressão da artéria braquial, no nível da PA média (calibração C1) ou diastólica (calibração C2), para compor onda de pulso aplicando função de transferência (algoritmo ARCSolver®). Nesse último, a idade e a PA são usadas para refinar a estimativa da VOP.^{13,14,19,32,33}

Valores de referência para a VOPcf (tonometria) foram estabelecidos para indivíduos saudáveis e naqueles com fatores de risco CV em países europeus.³⁴ Ainda, valores de referência para o método oscilométrico, da pressão arterial sistólica central (PAsc), índice de incremento aórtico (AIx) e VOP para indivíduos com e sem fatores de risco CV foram estabelecidos para a população brasileira (Tabela 2).³⁵

Apesar de sua relevância na predição de eventos CVs e na estratificação de risco, na prática clínica, a VOP ainda é

Artigo de Revisão

Tabela 1 – Dispositivos e métodos usados para determinar a rigidez arterial regional, local e sistêmica

Ano da primeira publicação	Dispositivo	Método	Sítio da Medida	Valor preditivo para eventos CV (ano da primeira publicação)	Facilidade de utilização clínica
Rigidez arterial regional					
1984 ^a	Complior [®]	Mecanotransdutor	Aorta, VOPct ^b	Sim (1999)	++
1990 ^a	Sphygmocor [®]	Tonometria	Aorta, VOPct ^b	Sim (2011)	++
1991	WallTrack [®]	Echotracking	Aorta, VOPct ^b	Não	+
1994	QKD	ECG +	Aorta, VOPct ^b	Sim (2005)	++
1997 ^a	Cardiovasc. Eng. Inc [®]	Tonometria	Aorta, VOPct ^b	Sim (2010)	+
2002	Artlab [®]	Echotracking	Aorta, VOPct ^b	Não	++
2002	Sistema de ultrassom	Sonda de Doppler	Aorta, VOPct ^b	Sim (2002)	+
2002	Omron VP-1000 [®]	Manguito de pressão	Aorta, VOPbt ^b	Sim (2005)	+++
2007	CAVI-Vasera [®]	ECG + manguito de pressão	Aorta, VOPct ^b	Sim (2014)	+++
2008	Arteriograph [®]	Manguito de pressão braquial	Aorta, VOPaa ^b	Sim (2013)	++
2009	RMN, ArtFun [®]	RMN	Aorta, VOPaa ^b	Sim (2014)	+
2010	Mobil-O-Graph [®]	Manguito de pressão braquial	Aorta, VOPct ^c	Não	++
2010	Ultrafast [®]	Ecografia	Carótida comum	Não	–
2013	pOpmetre [®]	Pletismografia	Aorta, VOPdp ^b	Não	+++
2017	Withings [®]	Balistocardiografia	Aorta	Não	+++
Rigidez arterial local					
1991	WallTrack [®]	Echo-tracking	ACC ^d , ACF ^d , AB ^d	Não	+
1992	NIUS [®]	Echo-tracking	AR ^d	Não	+/-
2002	Artlab [®] , Mylab [®]	Echo-tracking	ACC ^d , ACF, AB	Sim (2014)	++
2017	Ultrasound systems	Echography	ACC ^d , ACF, AB	Não	+
2009	RMN, ArtFun [®]	RMN	AA ^d , AD ^d	Não	+
Rigidez arterial sistêmica					
1989	Método de área	Decaimento diastólico		Não	+/-
1995	HDI PW CR-2000 [®]	Windkessel modificado		Não	+
1997 ^a	Cardiovasc. Eng. Inc [®]	Tonometria/Doppler/ Eco		Sim (2010)	+/-
2009	RMN, ArtFun [®]	RMN	AA, AD	Não	+

^a Aparelho usado em estudos epidemiológicos pioneiros que mostram o valor preditivo da rigidez aórtica para eventos cardiovasculares; ^b VOP: velocidade da onda de pulso; cf: carótido-femoral; bt: braquial-tornozelo; ct: tornozelo cardíaco; aa: arco aórtico; dp: dedo da mão - pé. ^c Estimado, não medido; ^d Todas as artérias superficiais, incluindo particularmente aquelas mencionadas; Ao: aorta; ACC: artéria carótida comum; AFC: artéria femoral comum; AB: artéria braquial; AR: artéria radial; AA: aorta ascendente; AD: aorta descendente. Fonte: Adaptado de Laurent et al. (2019, p. 143-144)

subutilizada. Um grupo europeu propôs um escore clínico, o SAGE, capaz de identificar indivíduos com prioridade para a avaliação da VOP considerando variáveis facilmente disponíveis: “S”, systolic blood pressure (pressão arterial sistólica, PAS), “A” age (idade), “G” fasting plasma glucose (glicemia de jejum) e “E” estimated glomerular filtration rate (taxa de filtração glomerular estimada pelo CKD-EPI).³⁶ Esse escore foi aplicado na população brasileira com método oscilométrico e identificou que hipertensos com SAGE ≥ 8 deveriam ser encaminhados para análise da rigidez arterial, devido alta probabilidade de VOP aumentada.³⁶⁻³⁸

Medida local da rigidez arterial

A rigidez arterial local pode ser avaliada diretamente usando ultrassonografia das artérias carótidas por *echo-tracking* de alta resolução. O método tem como vantagem alta precisão para determinar diâmetro na diástole e mudanças de curso no diâmetro, em comparação com análise clássica de vídeo-imagem. A ressonância nuclear magnética torácica permite determinação combinada da estrutura e da função cardíaca e aórtica com precisão anatômica indiscutível, mas ao custo de menor resolução espacial e temporal. No entanto,

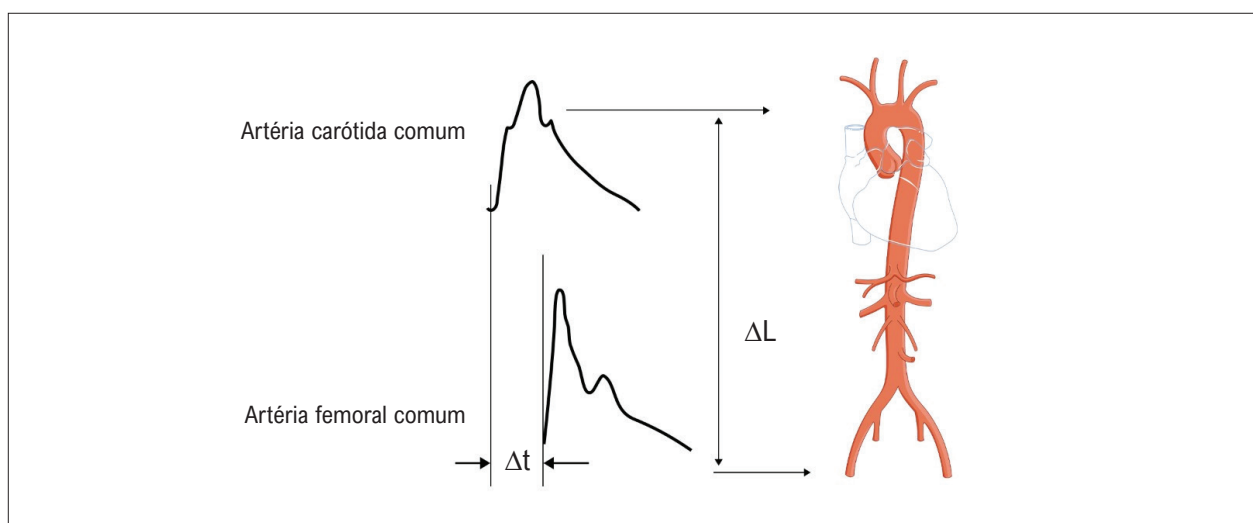


Figura 2 – Medida da velocidade da onda de pulso carotídeo-femoral com o método “pé-a-pé”. Medida da velocidade da onda de pulso carotídeo-femoral com o método pé-pé. As formas de onda são geralmente obtidas por via transcutânea na artéria carótida comum direita e na artéria femoral direita. O atraso de tempo (Δt ou tempo de trânsito) é medido entre os pés das duas formas de onda. A distância (ΔL) percorrida pelas ondas é geralmente a distância da superfície entre os dois locais de registro, ou seja, a artéria carótida comum e a artéria femoral comum. A Velocidade de Onda de Pulso (VOP) é calculada como $VOP = 0,8 \times \Delta L \text{ (m)} / \Delta t \text{ (s)}$. Fonte: autores

a maioria dos estudos fisiopatológicos e farmacológicos utilizou técnicas de ecotracking.^{14,19,32,33}

Medida sistêmica da rigidez arterial

Metodologia fundamentada em circuito elétrico utilizando modelo de Windkessel modificado desenvolvido para determinar complacência capacitiva proximal e complacência oscilatória distal. A complacência arterial sistêmica também pode ser determinada usando o “método da área”, que requer a medição do fluxo sanguíneo aórtico (velocímetro em incisura supraesternal) e pressão motriz associada à tonometria de aplanagem sobre a artéria carótida comum direita. Limitações teóricas, técnicas e práticas prejudicam sua aplicação generalizada em ambiente clínico.^{14,19,33}

Medida da pressão arterial central

A forma da onda da PA deve ser analisada ao nível central (aorta ascendente) uma vez que representa verdadeira carga imposta ao coração, cérebro, rins e parede arterial. A abordagem mais utilizada é a tonometria da artéria radial, seguida pela aplicação de função de transferência (SphygmoCor, AtCor, Sydney, Austrália) para calcular a forma de onda de pressão aórtica. A artéria radial, por ser sustentada por tecido ósseo, torna mais fácil a aplanagem.^{7,14,19,32,33}

A onda de pressão aórtica pode ser estimada por tonometria das artérias carotídeas comuns, que exige maior conhecimento técnico, mas não necessita de função de transferência, pois os sítios arteriais são muito próximos e as formas de onda semelhantes. Novos métodos têm sido desenvolvidos para determinar o valor da PASC usando segundo pico sistólico (PAS2) nas ondas de pressão radial ou braquial. A calibração externa é necessária, feita com a PAS e a PAD braquial para

calibrar a tonometria da artéria radial, e em seguida com a pressão arterial média e PAD radial para calibrar as formas de onda da aorta ou carótida.^{7,14,19,32,33}

A onda de pressão é composta pela onda de frente gerada pela contração ventricular e pela onda retrógrada, gerada pela reflexão nos sítios de bifurcação. Nos vasos elásticos, a VOP é baixa, e a onda refletida retorna à raiz da aorta durante a diástole. Na presença de rigidez arterial, a VOP aumenta e a onda refletida retorna precocemente, adicionando “aumento” durante a sístole. Este fenômeno pode ser quantificado pelo Alx, diferença entre segundo e primeiro pico sistólico ($P2 - P1$), em porcentagem, (Figura 3). A idade e VOP são os principais determinantes do Alx.^{7,14,19,32,33}

Amplitude da onda de pressão nas artérias periféricas é maior que nas artérias centrais devido ao “fenômeno de amplificação”; portanto, a PAS periférica e a pressão de pulso braquial superestimam os valores da PAS e de pulso central em jovens.³⁹ A onda de pulso deve ser analisada por meio da pressão de pulso central (PPc), da PASC e do Alx.^{14,19,32,33} Esses parâmetros são preditores independentes de mortalidade por todas as causas^{25,29,40} e de eventos CVs.^{41,42}

Os valores de referência para PASC e Alx foram definidos para população europeia⁴³ utilizando o método tonométrico e para a população brasileira pelo método oscilométrico³⁵ (Tabela 2).

A PASC, PPc, Alx e VOP não podem ser utilizados indistintamente como índices de rigidez arterial, pois são determinantes diferentes. A PASC, PPc e Alx dependem da VOP, da amplitude da onda refletida, do ponto de reflexão e da duração e padrão de ejeção ventricular, especialmente relacionadas às mudanças na frequência cardíaca (FC) e contratilidade ventricular. Condições fisiopatológicas e fármacos podem modificar PPc e Alx sem alterar VOP aórtica, sugerindo efeito predominante da onda refletida, da FC e da ejeção ventricular, e nenhuma mudança na rigidez aórtica.

Artigo de Revisão

Tabela 2 – Valores de referência para pressão arterial central, velocidade da onda pulso e índice de amplificação aórtico (Alx) para homens e mulheres, com e sem fatores de risco cardiovasculares

Categoria da Idade	Sem Fatores de risco cardiovascular		Com Fatores de risco cardiovascular	
	Mulheres	Homens	Mulheres	Homens
PASc				
<30 anos	101 (90; 93; 113; 119)	113 (104; 109; 120; 123)	118 (102; 109; 127; 131)	123 (107; 114; 132; 144)
30-39 anos	109 (96; 102; 117; 123)	114 (102; 110; 121; 127)	120 (102; 110; 130; 143)	125 (108; 116; 133; 141)
40-49 anos	110 (99; 103; 117; 122)	116 (102; 109; 122; 126)	121 (104; 112; 134; 146)	123 (108; 115; 131; 141)
50-59 anos	110 (97; 104; 120; 124)	112 (100; 106; 118; 124)	124 (106; 114; 135; 146)	124 (105; 114; 134; 144)
60-69 anos	114 (100; 105; 120; 125)	112 (96; 101; 120; 127)	127 (105; 115; 141; 154)	123 (103; 112; 136; 149)
70+ anos	113 (100; 103; 121; 126)	116 (94; 104; 125; 129)	131 (108; 118; 146; 165)	125 (102; 111; 140; 156)
PADc				
<30 anos	73 (60; 66; 77; 85)	76 (66; 71; 82; 87)	82 (68; 73; 90; 97)	83 (72; 77; 93; 100)
30-39 anos	77 (67; 71; 83; 88)	80 (71; 75; 85; 88)	86 (71; 77; 95; 105)	88 (75; 80; 96; 103)
40-49 anos	79 (67; 73; 84; 88)	81 (74; 77; 86; 89)	86 (71; 78; 94; 103)	90 (75; 82; 97; 104)
50-59 anos	76 (64; 70; 82; 85)	82 (70; 77; 86; 88)	84 (71; 77; 92; 100)	88 (75; 80; 97; 103)
60-69 anos	76 (66; 71; 81; 87)	80 (68; 72; 83; 87)	81 (67; 74; 90; 98)	85 (71; 77; 93; 101)
70+ anos	76 (60; 70; 79; 83)	79 (60; 70; 84; 90)	81 (66; 72; 89; 97)	82 (68; 74; 91; 98)
PPc				
<30 anos	29 (23; 27; 37; 43)	36 (26; 32; 43; 53)	34 (24; 28; 41; 48)	38 (26; 31; 46; 52)
30-39 anos	30 (22; 26; 37; 44)	35 (25; 29; 42; 50)	34 (24; 28; 38; 46)	36 (25; 31; 41; 48)
40-49 anos	31 (22; 27; 36; 42)	32 (25; 28; 38; 45)	35 (25; 29; 43; 53)	33 (23; 28; 37; 46)
50-59 anos	34 (25; 28; 42; 49)	30 (25; 27; 35; 42)	39 (28; 32; 47; 58)	34 (25; 28; 41; 49)
60-69 anos	35 (28; 31; 43; 52)	31 (24; 28; 36; 49)	44 (30; 36; 55; 66)	37 (25; 31; 46; 58)
70+ anos	39 (28; 34; 45; 52)	37 (19; 27; 41; 51)	50 (33; 41; 63; 77)	42 (28; 34; 52; 66)
VOP				
<30 anos	4,9 (4,4; 4,5; 5,0; 5,3)	5,2 (4,9; 5,1; 5,4; 5,7)	5,3 (4,7; 5,0; 5,6; 6,0)	5,5 (5,0; 5,3; 5,8; 6,3)
30-39 anos	5,4 (5,0; 5,2; 5,8; 6,1)	5,7 (5,3; 5,5; 5,9; 6,1)	5,8 (5,3; 5,5; 6,2; 6,7)	6,1 (5,5; 5,8; 6,4; 6,7)
40-49 anos	6,4 (5,7; 6,0; 6,7; 6,9)	6,5 (5,9; 6,2; 6,8; 7,0)	6,8 (6,0; 6,4; 7,2; 7,7)	6,8 (6,2; 6,4; 7,1; 7,5)
50-59 anos	7,5 (6,7; 7,0; 7,8; 8,2)	7,4 (6,9; 7,2; 7,9; 8,0)	7,9 (7,1; 7,5; 8,3; 8,8)	7,9 (7,1; 7,5; 8,3; 8,7)
60-69 anos	8,9 (8,1; 8,5; 9,2; 9,4)	8,9 (8,2; 8,6; 9,1; 9,6)	9,3 (8,4; 8,8; 9,8; 10,4)	9,2 (8,4; 8,7; 9,7; 10,2)
70+ anos	11,3 (10,2; 10,4; 12,5; 13,2)	11,0 (10,1; 10,6; 11,6; 12,3)	11,8 (10,2; 10,8; 12,9; 14,0)	11,2 (9,9; 10,4; 12,1; 13,2)
Alx				
<30 anos	20 (11; 13; 27; 33)	16 (4; 10; 23; 27)	28 (11; 20; 34; 38)	16 (2; 8; 23; 30)
30-39 anos	22 (12; 16; 28; 34)	14 (1; 7; 18; 24)	26 (11; 18; 32; 37)	15 (3; 9; 21; 27)
40-49 anos	23 (9; 15; 29; 35)	15 (0; 6; 21; 25)	25 (10; 17; 34; 38)	15 (2; 8; 23; 30)
50-59 anos	22 (7; 12; 33; 39)	12 (2; 4; 19; 22)	24 (8; 14; 33; 39)	15 (3; 7; 24; 32)
60-69 anos	23 (9; 14; 34; 42)	17 (1; 5; 27; 43)	28 (11; 18; 37; 44)	17 (3; 9; 26; 34)
70+ anos	28 (11; 20; 39; 42)	22 (5; 10; 33; 41)	33 (17; 25; 42; 48)	22 (4; 12; 31; 41)

PASc: pressão arterial sistólica central; PADc: pressão arterial diastólica central; PPc: pressão de pulso central; VOP: velocidade da onda de pulso e Alx: índice de amplificação. * Valores indicados como 50^o (10^o, 25^o, 75^o e 90^o) pontos percentuais. †Número de mulheres e homens CVRF-No: <30 anos (n=50 e 80); 30-39 anos (n=134 e 70); 40-49 anos (n=114 e 55); 50-59 anos (n=121 e 67); 60-69 anos (n=80 e 38); 70+ anos (n=32 e 26). ‡ Número de mulheres e homens CVRF-Sim: <30 anos (n=94 e 152); 30-39 anos (n=240 e 297); 40-49 anos (n=418 e 385); 50-59 anos (n=827 e 638); 60-69 anos (n=919 e 561); 70+ anos (n=671 e 430). § Fatores de risco cardiovascular CVRF. Fonte: Adaptado de Paiva et al. (2020).

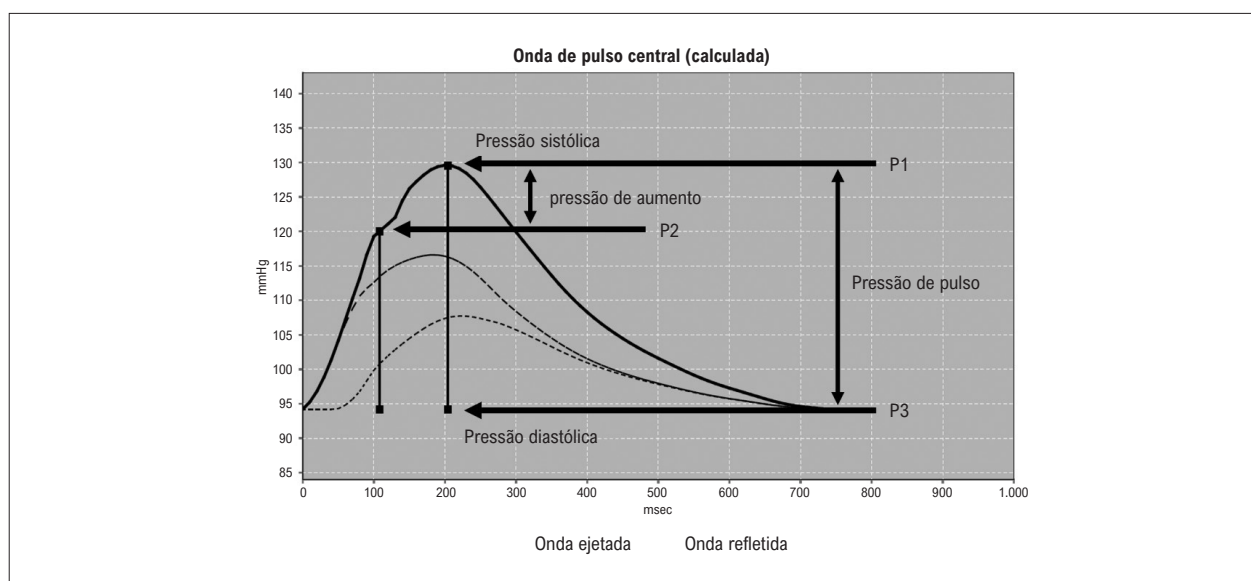


Figura 3 – A forma da onda de pressão carotídea registrada por tonometria de aplanção. O fenômeno da reflexão da onda pode ser quantificado por meio do índice de aumento (Alx) - definido como a diferença entre o segundo (P2) e o primeiro (P1) picos sistólicos ($P2 - P1 = PA$, ou seja, pressão de aumento) expresso como uma porcentagem de PP (pressão de pulso), $Alx = PA / PP$. Fonte: autores.

A influência da idade é maior no Alx do que na VOP antes dos 50 anos e maior na VOP que no Alx após essa idade. Portanto, a VOP, é uma medida direta da rigidez arterial, enquanto a PASc e o Alx são medidas indiretas.^{7,14,19,32,33}

Rigidez arterial e o continuum cardiovascular

A descrição clássica do *Continuum Cardiovascular*, publicada por Dzau et al. (2006)⁴⁴ descreve a progressão da doença CV (Figura 4) fundamentada no processo de aterosclerose, que se inicia com exposição aos fatores de risco (hipertensão, diabetes, dislipidemia, tabagismo e obesidade), evoluindo em etapas que culminam na obstrução das artérias coronárias, isquemia e infarto do miocárdio, doença cardíaca terminal, insuficiência cardíaca e morte. Embora este modelo destaque aspectos fisiopatológicos relacionados a genes, moléculas, processos químicos e mecanismos intracelulares associados à aterosclerose, ignora contribuições do envelhecimento cardiovascular, derivado de alterações físicas e mecânicas das estruturas vasculares.^{3,45,46}

Em 2010, foi proposto novo modelo, o *Continuum do Envelhecimento Cardiovascular*⁴⁶ (Figura 4), que tem como base o processo de arteriosclerose, e se inicia com o envelhecimento arterial, e progride para desenvolvimento de doença microvascular cardíaca, cerebral e renal terminal, incapacidade e morte.^{3,7,46}

Esta nova abordagem enfatiza a degeneração progressiva da aorta com consequentes efeitos nocivos para órgãos-alvo. A abordagem amplia as considerações da doença arterial para além daquelas causadas por obstrução e isquemia, para um progressivo enrijecimento das artérias elásticas que ocorre com o avançar da idade e se manifesta como aumento da VOP e Alx.^{3,7,46} O aumento na VOP aórtica em 1 m/s associou-se a um incremento de 15% na mortalidade CV e por todas as causas.²⁹ Os parâmetros de PASc, VOP e o Alx demonstraram

ser melhores preditores de risco CV e mortalidade do que a pressão arterial periférica.^{29,30}

O *continuum* de envelhecimento CV é dividido em quatro estágios descritos a seguir: (Figura 5).^{3,46}

- Estágio 1: Os batimentos cardíacos levam à fadiga e fratura das lamelas de elastina, com consequente dilatação da aorta e transferência do stress mecânico para fibras de colágeno, responsáveis pela rigidez arterial.^{3,46}
- Estágio 2: Enrijecimento aórtico leva a uma elevação da PAS, resultado tanto do aumento da rigidez da aorta proximal quanto do retorno precoce da onda refletida durante a sístole. Consequentemente, ocorrem aumento da pós-carga ventricular, hipertrofia ventricular esquerda (HVE), maior consumo de oxigênio pelo miocárdio e redução da perfusão coronária.^{3,46}
- Estágio 3: A contração cardíaca intermitente transmite o fluxo pulsátil para a aorta enrijecida (diminuição da capacidade de amortecimento) e se estende periféricamente para a microvasculatura, com aumento das forças de cisalhamento, especialmente nas pequenas artérias de órgãos com alto fluxo sanguíneo e baixa resistência microvascular (cérebro, rins, testículos, fígado e placenta).^{3,46}
- Estágio 4: o coração hipertrofiado contrai mais lentamente, de modo que a duração do período da sístole é aumentada e da diástole é reduzida em qualquer FC. Estas alterações comprometem fluxo sanguíneo coronário, que não consegue suprir a demanda devido à diminuição da pressão aórtica durante a diástole e do tempo da diástole. A combinação entre maior demanda de oxigênio e diminuição da capacidade de perfusão coronária predispõe à isquemia, independente do estreitamento coronário, que piora com aterosclerose. Surge então um ciclo vicioso: a isquemia causa maior comprometimento

Artigo de Revisão

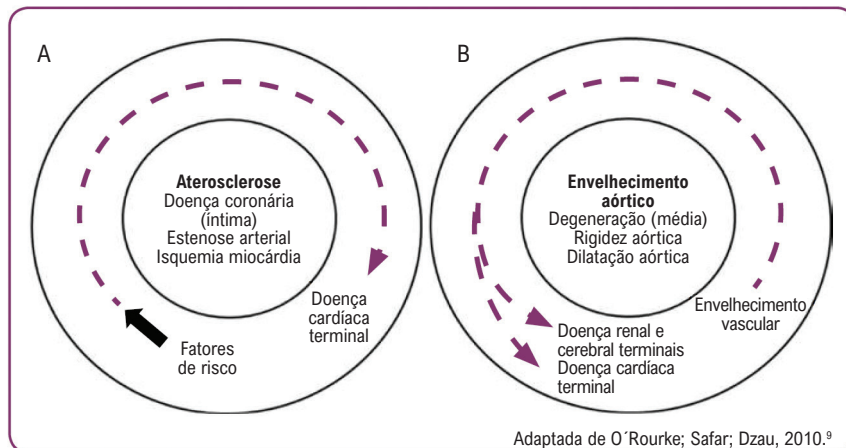


Figura 4 – Comparação entre o continuum cardiovascular clássico (A) e o continuum do envelhecimento cardiovascular (B). Fonte: Barroso; Barbosa; Mota-Gomes, 2020.

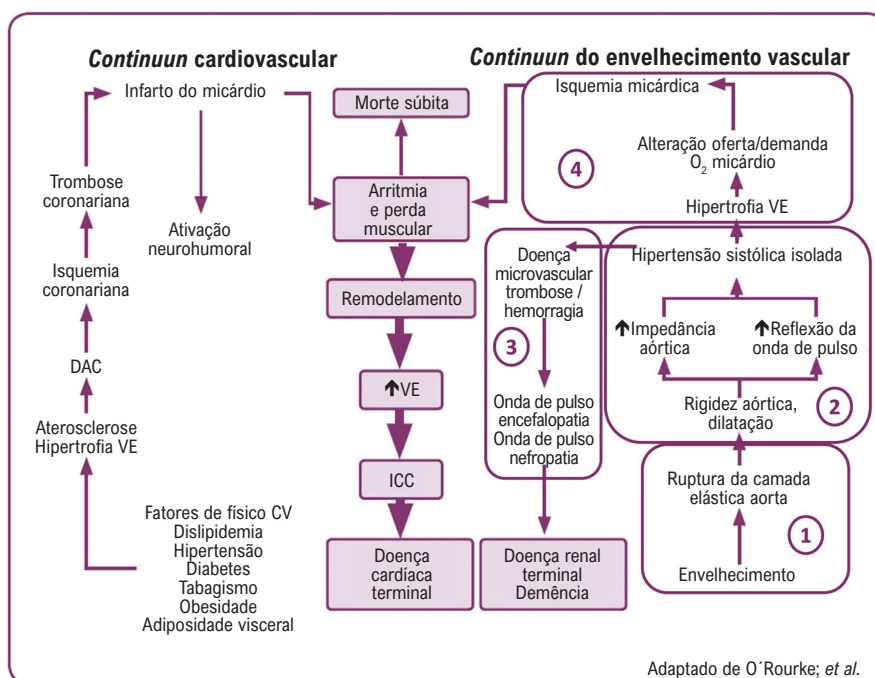


Figura 5 – Associação do continuum cardiovascular clássico com o Continuum do envelhecimento cardiovascular; DAC: doença arterial coronariana; VE: ventrículo esquerdo; ICC: insuficiência cardíaca crônica. Fonte: Barroso; Barbosa; Mota-Gomes, 2020.

do relaxamento do ventrículo e prolongamento do tempo de ejeção, que consequentemente leva ao aparecimento de mais isquemia.^{3,46}

Os dois “contínuos” podem ser vistos independentemente, mas interagem no desenvolvimento da doença CV em estágio final. As vias finais são as mesmas, descrevendo complicações da isquemia miocárdica e a evolução

para doença cardíaca terminal, como consequência do enrijecimento e estreitamento arterial. Os dois contínuos são combinados na Figura 5 para explicar os efeitos nocivos da doença aterosclerótica e do envelhecimento, à medida que progridem ao longo de anos e culminam nas doenças da velhice.⁴⁶ A insuficiência cardíaca é comumente associada a doença microvascular cerebral e renal, causando deterioração cognitiva e insuficiência renal.⁴⁶

O cérebro requer alto fluxo sanguíneo e baixa resistência arterial, sendo susceptível ao trauma microvascular pulsátil e à hipoperfusão, principalmente a substância branca, menos vascularizada e profunda que a cinzenta. Alterações da perfusão cerebral devido ao aumento da pulsatilidade, levam a remodelamento microvascular e baixa oxigenação, com progressão do declínio cognitivo, demência, infarto subclínico e acidente vascular encefálico (AVE).^{7,47-49}

O rim exibe a maior taxa de fluxo sanguíneo e a menor resistência vascular quando comparado aos demais órgãos. Por isso, é susceptível ao trauma pelo fluxo pulsátil, que causa danos aos glomérulos, albuminúria e redução da taxa de filtração glomerular. A DRC também causa enrijecimento das grandes artérias devido ao desequilíbrio do metabolismo mineral ósseo (aumento de osteoprotegerina, fator de crescimento dos fibroblastos e citocinas inflamatórias) e maior calcificação dos vasos. A hiperatividade do SRAA e do SNA reduzem a eliminação do sódio, contribuindo com enrijecimento arterial. Em indivíduos com DRC, a VOP aumenta, particularmente nos diabéticos. A rigidez das grandes artérias prediz de forma independente maiores chances de eventos CVs em pacientes com DRC.^{7,25,26}

O envelhecimento leva ao enrijecimento arterial e modifica a microcirculação, ocasionando declínio da função cardíaca, cerebral e renal. É possível que o dano microvascular possa ser prevenido e/ou retardado com tratamento destinado a reduzir a rigidez arterial e reflexão da onda.⁷

Envelhecimento arterial e risco cardiovascular

Parte do risco CV residual em hipertensos tem sido relacionado ao processo de EVA. A detecção precoce permite proteção CV mais eficaz. Na fisiopatologia do desenvolvimento de doenças CVs, há uma interação bidirecional de EVA e hipertensão.^{1,10,45}

Fatores de risco clássicos são importantes para selecionar, avaliar e direcionar orientações de estilo de vida e terapia medicamentosa. No entanto, o risco de doença CV ainda representa desafio; apesar da prevenção e esforços de tratamento, há uma necessidade de novos modelos fisiopatológicos para melhor compreensão do risco CV e seu tratamento.^{3,45,50}

Foi demonstrado que a lesão de órgão-alvo, como HVE e aumento da microalbuminúria, representam etapa delimitadora entre fatores de risco e eventos CVs.⁴⁵ Além disso, rigidez arterial, aumento da VOP e aumento da PASc são preditores independentes de eventos CVs.^{29,30} Estes são exemplos de um processo patológico subjacente, porque o aumento da VOP pode determinar o grau de HVE pelo aumento da reflexão da onda de pulso na artéria, PPc e pós-carga.^{7,19}

Sendo assim, a rigidez arterial é útil para melhor orientar as investigações clínicas em indivíduos com risco CV baixo e moderado.^{1,10} Esses parâmetros, considerados “biomarcadores” arteriais, podem ser melhores preditores que a proteína C reativa de alta sensibilidade.^{32,45} A adição da VOP durante a classificação de risco melhorou a previsão de risco (13% para risco de doenças CVs em 10 anos para risco

intermediário).³⁰ Essa informação, quando adequadamente acessada e utilizada, pode evitar que pacientes com EVA, sejam erroneamente classificados como risco baixo ou moderado quando, na verdade, já apresentam alto risco.^{45,50}

Perspectivas

O envelhecimento vascular é responsável pelo aumento do risco cardíaco residual e pela carga global de doença CV. Estudos são necessários para validação clínica dos desfechos CVs, comparações entre diferentes métodos de avaliação, e estudos de intervenção terapêutica mediados por redes de pesquisadores em envelhecimento vascular. É necessária a promoção de educação continuada e o uso das tecnologias em estratégias preventivas com objetivo de realçar a importância do papel do envelhecimento vascular e integrá-lo na tomada de decisões clínicas por médicos.^{3,50,51}

A ciência tenta avançar com o melhor entendimento e aplicabilidade clínica de biomarcadores capazes de identificar precocemente o dano vascular. O objetivo é aumentar a precisão na estratificação de risco CV em indivíduos considerados de risco baixo ou intermediário.³² As avaliações da PASc e da rigidez arterial (VOP) ancoram-se em evidências robustas para identificar precocemente dano vascular, e identificar e reclassificar indivíduos inicialmente considerados como de risco baixo e intermediário, para um risco alto.^{30,45} Além disso, os valores de VOP ≥ 10 m/s podem caracterizar a presença de lesão subclínica em órgão-alvo e o aumento na PASc é preditor do desenvolvimento de hipertensão arterial.^{7,19,30,52} É possível que, à medida que novas evidências sejam produzidas no contexto da doença hipertensiva e das doenças CVs, esse método venha a ser mais fidedigno e seguro para ser incorporado à prática clínica, objetivando identificar ainda mais precocemente o dano vascular.⁵⁰ Esse tipo de abordagem, pensando na medicina de precisão, traz a possibilidade de uma prática médica mais personalizada, com maior assertividade nas decisões relacionadas à classificação e ao tratamento das doenças CVs.⁵⁰

Contribuição dos autores

Redação do manuscrito: Oliveira AC, Barroso WKS; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Oliveira AC, Cunha PMGM, Vitorino PVO, Souza ALL, Deus GD, Feitosa A, Barbosa ECD, Gomes MM, Jardim PCBV, Barroso WKS.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado por CNPq, processo 313481/2020-2.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de mestrado de Adriana Camargo Oliveira pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Goiás (UFG).

Referências

- Hamczyk MR, Nevado RM, Barettino A, Fuster V, Andrés V. Biological Versus Chronological Aging: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Mar 3;75(8):919-30. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.062.
- Wang M, Monticone RE, McGraw KR. Proinflammatory Arterial Stiffness Syndrome: A Signature of Large Arterial Aging. *J Vasc Res*. 2018;55(4):210-23. doi: 10.1159/000490244.
- Barroso W, Barbosa E, Mota-Gomes A. Rigidez Arterial e Hemodinâmica Central: Do Endotélio à Camada Média. São Paulo: Athos Mais Editora; 2020.
- Cunha PG, Boutouyrie P, Nilsson PM, Laurent S. Early Vascular Ageing (EVA): Definitions and Clinical Applicability. *Curr Hypertens Rev*. 2017;13(1):8-15. doi: 10.2174/1573402113666170413094319.
- Nilsson PM, Boutouyrie P, Cunha P, Kotsis V, Narkiewicz K, Parati G, et al. Early Vascular Ageing in Translation: From Laboratory Investigations to Clinical Applications in Cardiovascular Prevention. *J Hypertens*. 2013;31(8):1517-26. doi: 10.1097/HJH.0b013e328361e4bd.
- Costantino S, Paneni F, Cosentino F. Ageing, Metabolism and Cardiovascular Disease. *J Physiol*. 2016;594(8):2061-73.
- Chirinos JA, Segers P, Hughes T, Townsend R. Large-Artery Stiffness in Health and Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(9):1237-63. doi: 10.1016/j.jacc.2019.07.012.
- Lacolley P, Regnault V, Segers P, Laurent S. Vascular Smooth Muscle Cells and Arterial Stiffening: Relevance in Development, Aging, and Disease. *Physiol Rev*. 2017;97(4):1555-617. doi: 10.1152/physrev.00003.2017.
- Lacolley P, Regnault V, Avolio AP. Smooth Muscle Cell and Arterial Aging: Basic and Clinical Aspects. *Cardiovasc Res*. 2018;114(4):513-28. doi: 10.1093/cvr/cvy009.
- Laurent S, Boutouyrie P, Cunha PG, Lacolley P, Nilsson PM. Concept of Extremes in Vascular Aging: From Early Vascular Aging to Supernormal Vascular Aging. *Hypertension*. 2019;74(2):218-28. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12655.
- Michaud M, Balardy L, Moulis G, Gaudin C, Peyrot C, Vellas B, et al. Proinflammatory Cytokines, Aging, and Age-related Diseases. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(12):877-82. doi: 10.1016/j.jamda.2013.05.009.
- Avolio A. Arterial Stiffness. *Pulse (Basel)*. 2013;1(1):14-28. doi: 10.1159/000348620.
- Hashimoto J, Ito S. Some Mechanical Aspects of Arterial Aging: Physiological Overview Based on Pulse Wave Analysis. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2009;3(5):367-78. doi: 10.1177/1753944709338942.
- Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert Consensus Document on Arterial Stiffness: Methodological Issues and Clinical Applications. *Eur Heart J*. 2006;27(21):2588-605. doi: 10.1093/eurheartj/ehl254.
- Greenwald SE. Ageing of the Conduit Arteries. *J Pathol*. 2007;211(2):157-72. doi: 10.1002/path.2101.
- Lacolley P, Regnault V, Segers P, Laurent S. Vascular Smooth Muscle Cells and Arterial Stiffening: Relevance in Development, Aging, and Disease. *Physiol Rev*. 2017;97(4):1555-617. doi: 10.1152/physrev.00003.2017.
- O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical Factors in Arterial Aging: A Clinical Perspective. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(1):1-13. doi: 10.1016/j.jacc.2006.12.050.
- O'Rourke MF. Arterial Aging: Pathophysiological Principles. *Vasc Med*. 2007;12(4):329-41. doi: 10.1177/1358863X07083392.
- Laurent S, Hulot J-S, Boutouyrie P. Role of Central Blood Pressure and Arterial Stiffening. Hypertension and Heart Failure. Updates in Hypertension and Cardiovascular Protection. Springer. 2019;135-54.
- Mikael LR, Paiva AMG, Gomes MM, Sousa ALL, Jardim PCB, Vitorino PVO, et al. Vascular Aging and Arterial Stiffness. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(3):253-8. doi: 10.5935/abc.20170091.
- O'Rourke MF, Adji A. Noninvasive Studies of Central Aortic Pressure. *Curr Hypertens Rep*. 2012;14(1):8-20. doi: 10.1007/s11906-011-0236-5.
- Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, et al. Arterial Stiffness and Risk of Coronary Heart Disease and Stroke: The Rotterdam Study. *Circulation*. 2006;113(5):657-63. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.555235.
- Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, et al. Aortic Stiffness is an Independent Predictor of Primary Coronary Events in Hypertensive Patients: A Longitudinal Study. *Hypertension*. 2002;39(1):10-5. doi: 10.1161/hy0102.099031.
- Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Gautier I, Laloux B, et al. Aortic Stiffness is an Independent Predictor of Fatal Stroke in Essential Hypertension. *Stroke*. 2003;34(5):1203-6. doi: 10.1161/01.STR.0000065428.03209.64.
- Safar ME, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Guyonvarc'h PM, et al. Central Pulse Pressure and Mortality in End-stage Renal Disease. *Hypertension*. 2002;39(3):735-8. doi: 10.1161/hy0202.098325.
- Yannoutsos A, Bahous SA, Safar ME, Blacher J. Clinical Relevance of Aortic Stiffness in End-stage Renal Disease and Diabetes: Implication for Hypertension Management. *J Hypertens*. 2018;36(6):1237-46. doi: 10.1097/HJH.0000000000001665.
- Błaszowska M, Shalimova A, Wolnik B, Orlowska-Kunikowska E, Graff B, Hoffmann M, et al. Subclinical Macroangiopathic Target Organ Damage in Type 1 Diabetes Mellitus Patients. *Blood Press*. 2020;29(6):344-56. doi: 10.1080/08037051.2020.1770054.
- Climie RE, van Sloten TT, Bruno RM, Taddei S, Empana JP, Stehouwer CDA, et al. Macrovasculature and Microvasculature at the Crossroads Between Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension. *Hypertension*. 2019;73(6):1138-49. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11769.
- Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of Cardiovascular Events and All-cause Mortality with Arterial Stiffness: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(13):1318-27. doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.061.
- Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, et al. Aortic Pulse Wave Velocity Improves Cardiovascular Event Prediction: An Individual Participant Meta-analysis of Prospective Observational Data from 17,635 Subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(7):636-46. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.063.
- Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, et al. Arterial Stiffness and Cardiovascular Events: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010;121(4):505-11. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.886655.
- Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cífková R, Cosentino F, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis*. 2015;241(2):507-32. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.007.
- Laurent S, Marais L, Boutouyrie P. The Noninvasive Assessment of Vascular Aging. *Can J Cardiol*. 2016;32(5):669-79. doi: 10.1016/j.cjca.2016.01.039.
- Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants of Pulse Wave Velocity in Healthy People and in the Presence of Cardiovascular Risk Factors: 'Establishing Normal and Reference Values'. *Eur Heart J*. 2010;31(19):2338-50. doi: 10.1093/eurheartj/ehq165.
- Paiva AMG, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Silveira FS, Silveira MS, Okawa RTP, et al. Reference Values of Office Central Blood Pressure, Pulse Wave Velocity, and Augmentation Index Recorded by Means of the Mobil-O-Graph PWA Monitor. *Hypertens Res*. 2020;43(11):1239-48. doi: 10.1038/s41440-020-0490-5.

36. Xaplanteris P, Vlachopoulos C, Protogerou AD, Aznaouridis K, Terentes-Printzios D, Argyris AA, et al. A Clinical Score for Prediction of Elevated Aortic Stiffness: Derivation and Validation in 3943 Hypertensive Patients. *J Hypertens*. 2019;37(2):339-46. doi: 10.1097/HJH.0000000000001904.
37. Oliveira AC, Barroso WKS, Vitorino PVO, Sousa ALL, Fagundes RR, Deus GD, et al. A SAGE Score Cutoff that Predicts High-pulse Wave Velocity as Measured by Oscillometric Devices in Brazilian Hypertensive Patients. *Hypertens Res*. 2022;45(2):315-23. doi: 10.1038/s41440-021-00793-0.
38. Tomiyama H, Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Nakano H, Shiina K, Ishizu T, et al. Usefulness of the SAGE Score to Predict Elevated Values of Brachial-ankle Pulse Wave Velocity in Japanese Subjects with Hypertension. *Hypertens Res*. 2020;43(11):1284-92. doi: 10.1038/s41440-020-0472-7.
39. Wilkinson IB, Franklin SS, Hall IR, Tyrrell S, Cockcroft JR. Pressure Amplification Explains why Pulse Pressure is Unrelated to Risk in Young Subjects. *Hypertension*. 2001;38(6):1461-6. doi: 10.1161/hy1201.097723.
40. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic Stiffness is an Independent Predictor of All-cause and Cardiovascular Mortality in Hypertensive Patients. *Hypertension*. 2001;37(5):1236-41. doi: 10.1161/01.hyp.37.5.1236.
41. Weber T, Auer J, O'Rourke MF, Kvas E, Lassnig E, Lamm G, et al. Increased Arterial Wave Reflections Predict Severe Cardiovascular Events in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Interventions. *Eur Heart J*. 2005;26(24):2657-63. doi: 10.1093/eurheartj/ehi504.
42. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al. Differential Impact of Blood Pressure-lowering Drugs on central Aortic Pressure and Clinical Outcomes: Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006;113(9):1213-25. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595496.
43. Herbert A, Cruickshank JK, Laurent S, Boutouyrie P; Reference Values for Arterial Measurements Collaboration. Establishing Reference Values for Central Blood Pressure and its Amplification in a general Healthy Population and According to Cardiovascular Risk Factors. *Eur Heart J*. 2014;35(44):3122-33. doi: 10.1093/eurheartj/ehu293.
44. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, Hayes DL, Manson JE, Plutzky J, et al. The Cardiovascular Disease Continuum Validated: Clinical Evidence of Improved Patient Outcomes: Part I: Pathophysiology and Clinical Trial Evidence (Risk Factors through Stable Coronary Artery Disease). *Circulation*. 2006;114(25):2850-70. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.655688.
45. Nilsson PM, Boutouyrie P, Laurent S. Vascular Aging: A Tale of EVA and ADAM in Cardiovascular Risk Assessment and Prevention. *Hypertension*. 2009;54(1):3-10. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.129114.
46. O'Rourke MF, Safar ME, Dzau V. The Cardiovascular Continuum Extended: Aging Effects on the Aorta and Microvasculature. *Vasc Med*. 2010;15(6):461-8. doi: 10.1177/1358863X10382946.
47. Singer J, Trollor JN, Baune BT, Sachdev PS, Smith E. Arterial Stiffness, the Brain and Cognition: A Systematic Review. *Ageing Res Rev*. 2014;15:16-27. doi: 10.1016/j.arr.2014.02.002.
48. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent Brain Infarcts and the Risk of Dementia and Cognitive Decline. *N Engl J Med*. 2003;348(13):1215-22. doi: 10.1056/NEJMoa022066.
49. Mitchell GF, van Buchem MA, Sigurdsson S, Gotal JD, Jonsdottir MK, Kjartansson Ó, et al. Arterial Stiffness, Pressure and Flow Pulsatility and Brain Structure and Function: The Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study. *Brain*. 2011;134(11):3398-407. doi: 10.1093/brain/awr253.
50. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADM, et al. Brazilian Guidelines of Hypertension - 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(3):516-658. doi: 10.36660/abc.20201238.
51. Oliveira AC, Barroso WKS. Rigidez Arterial: Um Novo Fator de Risco Cardiovascular. *Brazilian Journal of Hypertension*. 2021;27(1):13-7. doi: 10.47870/1519-7522/2020270113-7.
52. Boutouyrie P, Chowienczyk P, Humphrey JD, Mitchell GF. Arterial Stiffness and Cardiovascular Risk in Hypertension. *Circ Res*. 2021;128(7):864-86. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318061.



Surpresa! O Que Você é? O Desafio Diagnóstico de uma Massa Cardíaca

Peek-A-Boo What are You? The Diagnostic Challenge of a Cardiac Mass

Mariana Tinoco,¹ Filipa Castro,^{1,2} Sérgio Leite,¹ Francisco Sousa,^{1,2} António Lourenço¹

Hospital da Senhora da Oliveira Guimarães EPE,¹ Guimarães – Portugal

Hospital da Luz,² Guimarães – Portugal

Uma mulher de 49 anos apresentou uma massa atrial direita incidental em uma ecocardiografia transtorácica (ETT) de rotina (Figura 1). Ela não relatou histórico médico significativo anterior, além de uma mastoplastia em 2017 complicada pela ruptura do implante em 2019. Ela não estava em uso de nenhuma medicação, estava em boa forma física e mostrava tolerância total ao exercício. Não havia fatores de risco para tromboembolismo venoso e ela não tinha histórico médico familiar significativo. A paciente é ex-tabagista de 12 maços/ano. Ela teve 2 gestações anteriores sem abortos espontâneos. O exame físico foi normal.

O hemograma diferencial, bioquímica geral, eletrocardiograma e radiografia de tórax não mostraram anormalidades.

A angiotomografia de tórax excluiu embolia pulmonar e confirmou uma estrutura hipodensa com morfologia alongada na área de passagem da veia cava inferior (VCI) para o átrio direito, acima da confluência das veias hepáticas, com seu maior eixo medindo cerca de 22mm no plano longitudinal e com espessura aproximada de 5 a 6 mm, de etiologia indeterminada.

A tomografia computadorizada (TC) de crânio foi normal. A TC abdominal e pélvica revelou heterodensidade uterina, identificando pequenas hipodensidades focais infracentimétricas ao redor do endométrio. Não foram encontrados êmbolos sistêmicos nem tumores extracardíacos. A ultrassonografia de membros inferiores excluiu trombose venosa profunda. Ela foi avaliada por um médico ginecologista e foi realizada uma ultrassonografia, que revelou ausência de evidências clínicas ou de imagem de patologias ginecológicas relacionadas ao achado cardíaco. Uma mamografia e ultrassonografia de tireoide não mostraram alterações.

A ecocardiografia transesofágica (ETE) (Figura 2) evidenciou a massa móvel pediculada oriunda da VCI, medindo 29×12mm com contorno muito irregular sem comprometimento hemodinâmico.

O ETE pode levar a informações incertas e esta é a razão pela qual a ressonância magnética (RM) cardíaca foi utilizada sinergicamente com a ecocardiografia.¹

A RM cardíaca (Figura 3) mostrou ventrículos não dilatados com função sistólica global e regional normais, bem como ausência de áreas de infarto, fibrose ou infiltração miocárdica. Também mostrou uma massa muito móvel, de aspecto irregular e vegetante, localizada no interior do átrio direito, adjacente à válvula de Eustáquio, medindo 19×11mm, inserida na parede da VCI/veia supra-hepática através de um pedículo fino. A massa mostrou ser isointensa em relação ao miocárdio nas sequências ponderadas em T2 e levemente hiperintensa nas sequências ponderadas em T1. Nenhuma vascularização aparente foi encontrada na sequência de perfusão de primeira passagem. Após a administração de gadolínio, a massa apresentou realce tardio heterogêneo, mas com ausência de realce precoce.

Sua localização, morfologia e comportamento do sinal sugeriram as hipóteses diagnósticas mais prováveis: mixoma com inserção atípica na VCI, tecido hepático heterotópico, tumor hepatocelular com extensão intracardíaca pela VCI ou leiomiossarcoma da VCI.^{1,2}

Nesse ínterim, considerando também a hipótese de trombos intra-atriais, iniciou-se o tratamento com heparina intravenosa (IV) e a massa foi monitorada através de ETT. No entanto, após uma semana de tratamento com heparina IV, o volume da massa não mostrou alterações.

A paciente permaneceu assintomática.

Após consulta com a equipe de Cardiologia, levando em consideração o tamanho da massa e a aparência móvel à ecocardiografia, o que parecia colocar nossa paciente em alto risco para embolia pulmonar, optamos pela exploração cirúrgica com finalidade diagnóstica e curativa.

A paciente foi submetida à ressecção cirúrgica da massa, que estava fixada na junção das veias VCI e supra-hepáticas, através de uma esternotomia mediana. A inspeção cirúrgica da massa caracterizou-a como tendo consistência fibroelástica, esbranquiçada e com áreas de aspecto hemorrágico (Figura 4). O exame histológico inesperadamente mostrou apenas material trombótico com várias fases de organização.

A paciente não apresentou complicações pós-operatórias e recebeu alta cinco dias depois com tratamento de anticoagulação oral com apixabana 5 mg, 2 vezes ao dia.

Ela se recuperou bem. Uma ETT realizada três meses após a cirurgia descartou qualquer recidiva de trombo atrial direito.

Uma investigação adicional para o estado trombótico realizado seis meses depois revelou tempos normais de protrombina e tromboplastina parcial ativada, níveis normais de antitrombina III, proteína C e S e homocisteína. A pesquisa de anticorpos anticardiolipina e anticoagulante lúpico foi negativa. A análise genética mostrou estado de homozigose normal para os genes da protrombina e fator V de Leiden. Os níveis de dímero D e fibrinogênio foram normais.

Palavras-chave

Massa Cardíaca; Técnicas e Procedimentos Diagnósticos; Diagnóstico por Imagem/métodos; Ecocardiografia Transesofágica/métodos; Ressonância Magnética/métodos; Trombose; Átrios do Coração

Correspondência: Mariana Tinoco •

Hospital da Senhora da Oliveira Guimarães – 4835-044, Guimarães – Portugal

E-mail: mariana.tinoco@outlook.com

Artigo recebido em 17/12/2021, revisado em 18/03/2022,

aceito em 01/06/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20211033>

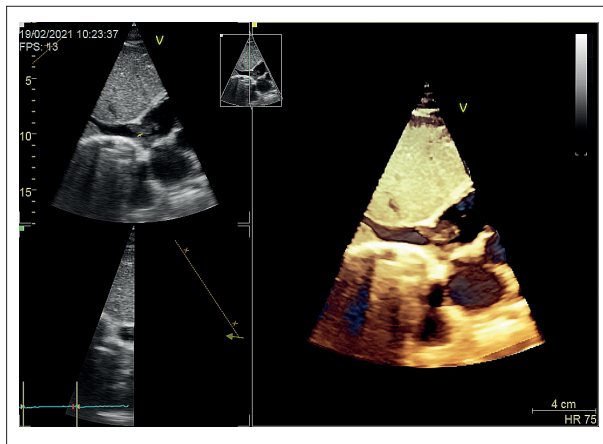


Figura 1 – Ecocardiografia transtorácica mostrando a massa atrial direita.

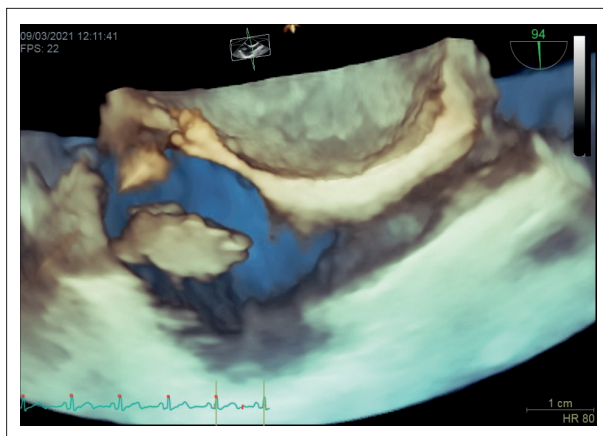


Figura 2 – Ecocardiografia transesofágica evidenciando massa atrial direita.

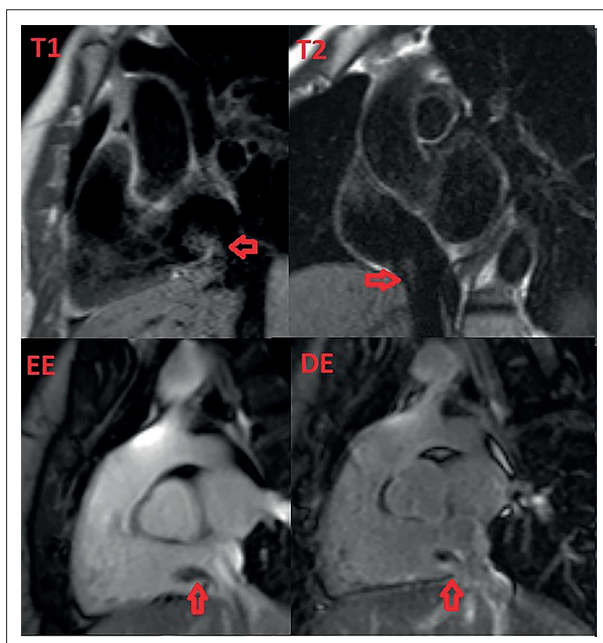


Figura 3 – Ressonância magnética cardíaca mostrando a massa atrial direita.

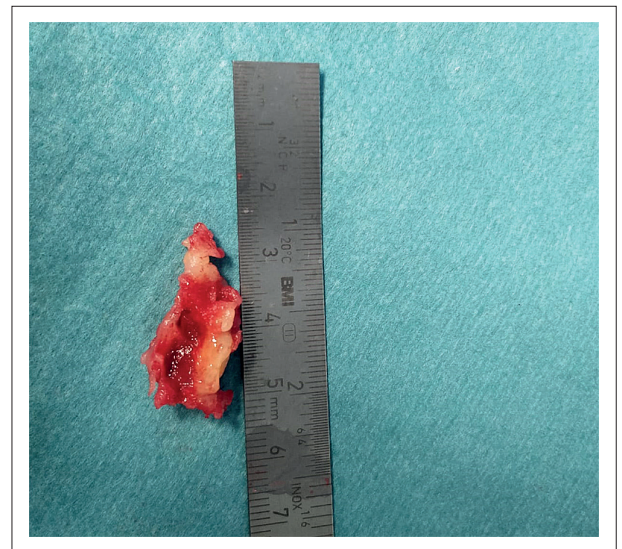


Figura 4 – Inspeção cirúrgica da massa cardíaca.

Descrevemos aqui um caso raro de trombo pediculado atrial direito em uma mulher previamente saudável, assintomática, sem cardiopatia estrutural.

Em nossa paciente, as investigações pré-operatórias não conseguiram diferenciar o trombo de um tumor; consequentemente, o diagnóstico foi realizado no pós-operatório.

Apesar das modalidades diagnósticas avançadas e sofisticadas disponíveis, diferenciar massas intracardíacas ainda pode ser um desafio. A apresentação clínica leva à conduta adequada das investigações, sendo a histopatologia uma etapa confirmatória.^{1,2}

Contribuição dos autores

Redação do manuscrito: Tinoco M; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Castro F, Leite S, Sousa F, Lourenço 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 artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Aggeli C, Dimitroglou Y, Raftopoulos L, Sarri G, Mavrogeni S, Wong J, et al. Cardiac Masses: the role of cardiovascular imaging in the differential diagnosis. *Diagnostics*(Basel). 2020;10(12):1088. doi:10.3390/diagnostics10121088
2. Tyebally S, Chen D, Bhattacharyya S, Mughrabi A, Hussain Z, Manisty C, et al. Cardiac tumors: JACC CardioOncology State of the Art Review. *JACC: CardioOncology*. 2020 Jun;2(2):293–311. doi: 10.1016/j.jaccao.2020.05.009



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

Uso Concomitante de Ranolazina e Trimetazidina em Pacientes com Angina Refratária: Uma Experiência Inicial

Concomitant Use of Ranolazine and Trimetazidine in Patients with Refractory Angina: An Initial Experience

Luciana Oliveira Cascaes Dourado,¹ Cristian Paul Delgado Moreno,¹ Sarah Fagundes Grobe,¹ Luis Henrique Wolff Gowdak,¹ Luiz Antonio Machado Cesar¹

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

Introdução

A angina refratária (AR), uma condição extremamente debilitante, requer tratamento médico especializado com ajustes terapêuticos muitas vezes complexos na tentativa de melhorar ao máximo os sintomas e a qualidade de vida.¹

O tratamento médico geralmente compreende uma combinação de medicamentos antianginosos. Dentre eles, a trimetazidina (T) e a ranolazina (R) são uma terapia complementar devido ao seu perfil de eficácia e segurança no tratamento de pacientes com AR.¹⁻³ No entanto, na recente “abordagem diamante”,⁴ que descreve combinações preferenciais de diferentes classes de medicamentos antianginosos para o tratamento de pacientes com angina, o uso concomitante de T e R não é considerado uma estratégia útil devido ao seu mecanismo de ação relacionada.⁴ Embora nenhuma interação conhecida entre ambas as drogas tenha sido descrita,⁵ não há dados sobre a eficácia e segurança do uso de R em pacientes que já estão usando T. Portanto, objetivamos avaliar o efeito do uso concomitante de R e T em pacientes com AR.

Métodos

Analizamos retrospectivamente os prontuários clínicos de pacientes acompanhados em um ambulatório especializado de um hospital universitário terciário com diagnóstico de AR, definida como angina incapacitante com pelo menos 3 meses causada por insuficiência coronariana em quadro de doença arterial coronariana,^{6,7} confirmada por angiografia e em pacientes não elegíveis para revascularização miocárdica.⁸ Uma amostragem de conveniência de pacientes que estavam sintomáticos após 3 meses de uso de pelo menos 3 medicamentos antianginosos (incluindo T) foi elegível para receber R. Esta análise fez parte de um estudo aprovado pelo comitê de ética em pesquisa (CAAE:24308213.7.0000.0068). As investigações seguiram a Declaração de Helsinque. Todos os pacientes forneceram consentimento informado por escrito.

Palavras-chave

Doença Arterial Coronariana; Angina Refratária; Tratamento Farmacológico; Ranolazina/uso terapêutico; Trimetazidina/uso terapêutico.

Correspondência: Luciana Oliveira Cascaes Dourado •

Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 44. CEP 05403-000, Unidade de Coronariopatias Crônicas, andar AB, São Paulo, SP - Brasil
E-mail: lucianaocdourado@hotmail.com

Artigo recebido em 03/12/2020, revisado em 01/02/2022, aceito em 09/03/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210711>

Os pacientes foram reavaliados mensalmente durante 3 meses (visita inicial: V₁; última visita: V₄) quanto aos seus sintomas de acordo com a classificação da Canadian Cardiovascular Society (CCS). ECG de repouso e exames laboratoriais foram realizados em V₁ e V₄. A critério do médico, era possível adicionar R à terapia de base⁹ se a) QT_c < 500 ms; b) taxa de filtração glomerular > 30 mL.kg⁻¹.min⁻¹; e c) ausência de disfunção hepática grave. Foi adotada uma dose padrão de 500 mg duas vezes ao dia.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada usando IBM SPSS, versão 20. As variáveis apresentaram distribuição normal de acordo com o teste de normalidade de Shapiro-Wilk. Portanto, as variáveis contínuas foram expressas como média ± desvio padrão (DP) e as variáveis categóricas foram expressas como números absolutos. Para comparação entre os pontos temporais, foi utilizado o teste t de Student pareado ou o teste de postos sinalizados de Wilcoxon, conforme apropriado. A significância estatística foi estabelecida como valor p < 0,05.

Resultados

Este relato inicial avaliou 10 pacientes (7 homens), 61 ± 7 anos, acompanhados por angina limitante com CCS 3 (n = 3) ou 4 (n = 7), entre 2019 e 2020. A Tabela 1 mostra suas características basais. No ECG de repouso basal, a frequência cardíaca era de 64 ± 7 bpm e o QT_c era de 414 ± 16 ms.

Com a exceção de 1 paciente, todos compareceram às visitas agendadas. Em V₂, 4 dos 10 pacientes apresentaram hipotensão sintomática levando a uma mudança no tratamento anti-hipertensivo: os anti-hipertensivos tiveram que ser interrompidos em 2 pacientes em uso de anlodipino ou hidroclorotiazida ou reduzidos em um paciente em uso de losartana. Na V₄, apenas 1 paciente faltou à consulta e, embora tenha sido contatado por telefone, confirmando que estava clinicamente estável, essa informação não foi incluída na análise.

A Tabela 2 mostra a CCS dos pacientes individualmente em cada visita. Observamos melhora significativa na CCS de V₁ para V₄ (Z = -2,07; p = 0,038). Dois pacientes melhoraram 2 classes de CCS e 3 pacientes melhoraram 1 classe. No entanto, 4 pacientes não apresentaram melhora.

A análise dos ECGs de repouso obtidos em V₄ não revelou alterações significativas na frequência cardíaca (61 ± 9 bpm) e QT_c (417 ± 19 ms) em relação à linha de base (valores p de 0,39 e 0,44, respectivamente).

Carta Científica

Tabela 1 – Dados clínicos, eletrocardiográficos e laboratoriais de V₁ a V₄

Variável	V ₁	V ₄	p
Fatores de risco cardiovascular			
Hipertensão (n)	6		
Diabetes mellitus (n)	5		
Hiperlipidemia (n)	10		
Tabagismo (anterior ou atual) (n)	7		
Obesidade (n)	3		
Histórico familiar de DAC (n)	3		
Histórico médico			
Tempo de diagnóstico de DAC, anos (média ± DP)	8,7±6,0		
Infarto agudo do miocárdio (n)	8		
Intervenção coronária percutânea (n)	9		
CRM (n)	4		
Padrão obstrutivo e função do VE			
FEVE (ecocardiografia), (média ± DP)	0,56±0,07		
Doença de um vaso (n)	2		
Doença de dois vasos (n)	3		
Doença de três vasos (n)	5		
Medicamentos			
Aspirina (n)	10		
Clopidogrel (n)	4		
Estatina (n)	10		
% dosagem máxima (média ± DP)	100		
Betabloqueadores (n)	9		
% dosagem máxima (média ± DP)	100		
Bloqueadores dos canais de cálcio (n)	10		
% dosagem máxima (média ± DP)	80±26		
Nitratos de ação prolongada (n)	10		
% dosagem máxima (média ± DP)	90±23		
Trimetazidina (n)	10		
Ivabradina (n)	2		
Inibidores da enzima conversora de angiotensina (n)	1		
Bloqueadores dos receptores de angiotensina (n)	4		
% dosagem máxima (média ± DP)	100		
Diuréticos, tiazidas (n)	4		
Medicamentos antidiabéticos orais (n)	4		
Insulina (n)	2		
Dados clínicos			
Pressão arterial sistólica, mmHg (média ± DP)	122±17	118±17	0,5
Pressão arterial diastólica, mmHg (média ± DP)	75±5	71±9	0,1
Frequência cardíaca, bpm (média ± DP)	65±5	62±10	0,7

ECG			
Frequência cardíaca, bpm (média ± DP)	64±7	61±9	0,39
QT _c , ms (média ± DP)	414±16	417±19	0,44
Laboratório			
Hemoglobina, g/dL (média ± DP)	13,4±1,7	13,9±0,9	0,2
Creatinina, mg/dL (média ± DP)	1,06±0,20	1,08±0,10	0,6
HbA _{1c} , % (média ± DP)	7,1±2,5	6,7±1,3	0,4
LDL-colesterol, mg/dL (média ± DP)	91±43	96±33	0,9
HDL-colesterol, mg/dL (média ± DP)	42±9	43±11	0,7
Triglicerídeos, mg/dL (média ± DP)	118±27	118±32	0,9
ALT, mg/dL (média ± DP)	26±8	28±8	0,8
AST, mg/dL (média ± DP)	20±4	20±6	0,6
Sódio, mmol/L (média ± DP)	139±3	141±2	0,07
Potássio, mmol/L (média ± DP)	4,7±0,5	4,8±0,4	0,8

ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; CRM: cirurgia de revascularização do miocárdio; DAC: doença arterial coronariana; DP: desvio padrão; ECG: eletrocardiograma; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; Hb: hemoglobina; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; V: visita; VE: ventrículo esquerdo.

Tabela 2 – CCS de linha de base e de V4 dos pacientes individualmente

Paciente	CCS		p*
	V ₁	V ₄	
1	3	2	0,038
2	3	1	
3	4	4	
4	4	3	
5	4	4	
6	3	3	
7	4	3	
8	4	-	
9	4	2	
10	4	4	

CCS: Canadian Cardiovascular Society; V: visita. * Teste dos postos sinalizados de Wilcoxon

Discussão

Até onde sabemos, este é o primeiro relato do uso combinado de R (inibidor da corrente de Na⁺ tardia) com T (inibidor parcial da oxidação de ácidos graxos livres) para otimizar o tratamento médico em pacientes com AR. Nesta experiência inicial, a combinação foi segura e bem tolerada e resultou em uma melhora da CCS.

Devido à persistência da angina limitante apesar da associação de pelo menos três medicamentos antianginosos, incluindo T, a introdução de R na tentativa de melhor controlar os sintomas foi cuidadosamente monitorada.

O único evento adverso observado após R foi hipotensão sintomática, embora R seja presumivelmente livre de qualquer efeito hemodinâmico significativo. A possível explicação para a hipotensão vem das muitas interações medicamentosas atribuídas a R que pode, por exemplo, diminuir a taxa de excreção de losartana, o que poderia resultar em um nível sérico mais elevado.⁵ Da mesma forma, a concentração sérica de levandolipino pode ser aumentada quando combinada com R. No ensaio CARISA,⁹ a incidência de hipotensão foi em torno de 1%, muito inferior à observada em nosso estudo. A única interação relatada entre R e hidroclorotiazida é risco ou gravidade maior de prolongamento do intervalo QT_c.

Três meses após a introdução do R, observamos melhora significativa na CCS e ausência de prolongamento do intervalo QT_c ou anormalidades laboratoriais, sugerindo que o uso concomitante de medicamentos antianginosos atuando tanto no nível celular quanto cardíaco é seguro e oferece alívio adicional da angina. A mensagem central dessa experiência inicial é que, ao enfrentar um desafio médico, o clínico deve ser cautelosamente audacioso. Acreditamos que novas estratégias, desde que seguras e baseadas em um raciocínio lógico, devem ser consideradas, com o objetivo de levar esperança aos pacientes ditos “sem opção”.

Limitações

Os achados do presente estudo devem ser vistos à luz de algumas limitações. Nosso estudo é uma análise retrospectiva dos dados de uma amostra pequena, de um ensaio aberto, avaliando o desfecho subjetivo de sintomas de angina em pacientes com AR acompanhados por 3 meses. Portanto,

embora nossas conclusões não sejam definitivas, elas geram hipóteses para ensaios futuros.

Conclusões

O uso concomitante de R e T em pacientes com AR, durante 3 meses, melhorou a CCS e foi seguro, sem evidência de prolongamento do QT_c ou anormalidades laboratoriais.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Dourado LOC, Moreno CPD, Grobe SF, Cesar LAM; Obtenção de dados: Dourado LOC, Moreno CPD, Grobe SF; Análise e interpretação dos dados: Dourado LOC, Gowdak LHW; Análise estatística e Redação do manuscrito: Dourado LOC; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Dourado LOC, Gowdak LHW, Cesar LAM.

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. Dourado LO, Poppi NT, Adam EL, Leite TNP, Pereira AC, Krieger JE, et al. The effectiveness of intensive medical treatment in patients initially diagnosed with refractory angina. *Int J Cardiol.* 2015;186:29-31. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.03.150.
2. Storey KM, Wang J, Garberich RF, Bnet NM, Traverse JN, Arndt TL, et al. Long-term (3 Years) outcomes of ranolazine therapy for refractory angina pectoris (from the Ranolazine Refractory Registry). *Am J Cardiol.* 2020;129:1-4. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.05.020.
3. Peng S, Zhao M, Wan J, Fang Q, Fang D, Li K. The efficacy of trimetazidine on stable angina pectoris: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol.* 2014;177(3):780-5. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.10.149
4. Ferrari R, Camici PG, Crea F, Danchin N, Fox K, Maggioni A, et al. Expert consensus document: A ‘diamond’ approach to personalized treatment of angina. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15(2):120-32. doi: 10.1038/nrcardio.2017.131.
5. DrugBank. 5.0 [Internet] [Cited in 2020 Sept 09] Available from: www.drugbank.ca
6. Mannheimer C, Camici P, Chester MR, Collins A, Dejongste M, Eliasson T, et al. The problem of chronic refractory angina; report from the ESC Joint Study Group on the Treatment of Refractory Angina. *Eur Heart J.* 2002;23(5):355-70. doi: 10.1053/euhj.2001.2706.
7. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano E, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41(3):407-77. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
8. Fihn DP, Gardin JM, Abrams J, et al. Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* Dec 2012;60(24):e44-e164. doi: 10.1016/j.jacc.2012.07.013.
9. Sendón JL, Lee S, Cheng ML, Ben-Yehuda O, CARISA study investigators. Effects of ranolazine on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina receiving maximally-tolerated background therapy: analysis from the Combination Assessment of Ranolazine In Stable Angina (CARISA) randomized trial. *Eur J Prev Cardiol.* 2012;19(5):952-9. doi: 10.1177/2047487312450133.



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

Influência do Bem-estar Espiritual na Pressão Arterial, Hemodinâmica Central e Função Endotelial

Influence of Spiritual Well-Being on Blood Pressure, Central Hemodynamics and Endothelial Function

Maria Emília Figueiredo Teixeira,^{1,2} Priscila Valverde de Oliveira Vitorino,³ Andrea A. Brandão,⁴ Ana Luiza Lima Souza,^{1,2} Talles Marcelo Gonçalves de Andrade Barbosa,⁵ Roberto Esporcatte,⁴ Mário Henrique Elesbão de Borba,⁶ Álvaro Avezum,⁷ Weimar Kunz Sebba Barroso¹

Universidade Federal de Goiás – Liga de Hipertensão Arterial,¹ Goiânia, GO – Brasil

Universidade Federal de Goiás – Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde,² Goiânia, GO – Brasil

Pontifícia Universidade Católica de Goiás – Escola de Ciências Sociais e da Saúde,³ Goiânia, GO – Brasil

Universidade do Estado do Rio de Janeiro – Departamento de Doenças do Tórax,⁴ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Pontifícia Universidade Católica de Goiás – Escola de Ciências Exatas e da Computação (ECEC),⁵ Goiânia, GO – Brasil

Cardio Clínica do Vale,⁶ Lajeado, RS – Brasil

International Research Center, Hospital Alemão Oswaldo Cruz,⁷ São Paulo, SP – Brasil

“Science is not only compatible with spirituality; it is a profound source of spirituality.”

Carl Sagan

Introdução

Espiritualidade¹ e religiosidade (E/R) são aspectos culturais presentes desde os primórdios da existência humana. Vistas por muito tempo como opostas à ciência, apenas recentemente, E/R ganharam relevância no âmbito da saúde.¹

As definições de E/R estão em evolução constante, de acordo com as necessidades de adequação a novos conhecimentos. Religião tem sido relacionada, contemporaneamente, com aspectos organizacionais, institucionais e dogmáticos, ou seja, o contato com a deidade acontece por meio de formatos pré-determinados e específicos para cada segmento religioso.² Espiritualidade, termo mais amplo, engloba a busca pelo bem-estar pessoal, psicológico, espiritual e nas relações pessoais. Para o Departamento de Estudos em Espiritualidade e Medicina Cardiovascular (DEMCA) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), “espiritualidade é um conjunto de valores morais, mentais e emocionais que norteiam pensamentos, comportamentos e atitudes nas circunstâncias da vida de relacionamento intra e interpessoal”.³

A hipertensão arterial (HA) é doença de elevada prevalência e principal fator de risco para outras doenças cardiovasculares,⁴ o que a torna a principal causa direta e

indireta de mortalidade em todo o planeta.⁵ Por ser uma doença multifatorial, seu tratamento contempla medidas farmacológicas e não farmacológicas,⁶ que incluem medidas voltadas para o bem-estar físico e mental.^{7,8}

Práticas que busquem o bem-estar espiritual, aliadas ou não à religiosidade, tem sido relacionadas ao bom controle de muitas doenças,⁹ além de redução de mortalidade em diversas situações.¹⁰ Existem evidências da associação entre E/R e desfechos positivos em cardiologia, tais como Doença Arterial Coronariana (DAC),¹¹ Insuficiência Cardíaca (IC)¹² e HA.^{13,14}

Estudos sobre E/R são ainda incipientes, e a maioria observacionais. Em conjunto, E/R foram associadas a melhores hábitos de vida (menos sedentarismo, etilismo ou tabagismo),¹⁵ menores valores pressóricos, menor risco de HA¹⁶ e melhor adesão terapêutica.¹⁷ Bem-estar espiritual isoladamente pode ser um fator cardioprotetor, por estar relacionado a menores níveis de pressão arterial (PA), glicemia, triglicérides e LDL colesterol.¹⁸ Por outro lado, um estudo observou maior probabilidade de HA associada à maior frequência de orações, mas menor probabilidade de HA associada a variáveis de propósito e perdão.¹⁹

Diante disso, torna-se relevante avaliar o efeito de uma intervenção voltada para o bem-estar espiritual no controle pressórico e de outros parâmetros hemodinâmicos. Este artigo descreve o método de um ensaio clínico para avaliar uma intervenção em espiritualidade sobre a PA periférica e central (PAC), parâmetros de rigidez arterial e função endotelial, em hipertensos estágios 1 e 2 de baixo ou moderado risco cardiovascular antes e após 12 semanas de seguimento dentro de cada grupo (controle [GC] e intervenção [GI]) e entre os grupos.

Métodos

Tipo e local do estudo

Ensaio clínico randomizado de não inferioridade cuja coleta de dados será realizada na Liga de Hipertensão Arterial da Universidade Federal de Goiás (UFG) e na Universidade do Estado do Rio de Janeiro. O protocolo será devidamente cadastrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC).

Palavras-chave

Espiritualidade; Religião e Medicina; Pressão Arterial; Hemodinâmica; Endotélio/fisiologia; Valores Sociais; Valor da Vida; Qualidade de Vida

Correspondência: Maria Emília Figueiredo Teixeira •

Universidade Federal de Goiás – Liga de Hipertensão Arterial e Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – R. 235, s/n. CEP 74605-050, Setor Leste Universitário, Goiânia, GO – Brasil

E-mail: emiliatexeiracardio@gmail.com

Artigo recebido em 05/07/2021, revisado em 28/01/2022, aceito em 16/03/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210886>

População, amostra e amostragem

A população do estudo será composta por adultos hipertensos (estágio 1 ou 2) com risco cardiovascular baixo e moderado, em uso estável de medicação anti-hipertensiva há mais de trinta dias, avaliada por medidas pressóricas da última consulta.

A amostra foi calculada utilizando o OpenEpi. Foi considerada uma pressão arterial sistólica (PAS) no GI de $130,9 \pm 9,2$ e no GC de $135,81 \pm 9,3$ mmHg,²⁰ com intervalo de confiança de 95% e poder de teste de 80% com 54 participantes em cada grupo.

Serão excluídos hipertensos estágio 3 [PAS ≥ 180 mmHg e/ou PA Diastólica (PAD) ≥ 110 mmHg].

Após a inclusão, serão retirados aqueles que se recusarem a realizar qualquer procedimento e/ou apresentarem elevação pressórica durante o seguimento que impossibilite manter a conduta proposta sem alteração da medicação.

Recrutamento e randomização dos pacientes do estudo

As equipes envolvidas se reunirão para apresentação, discussão do projeto e treinamento para execução rigorosa do protocolo e uniformização na abordagem aos pacientes, com vistas a garantir rigor metodológico.

Os pacientes serão selecionados pelo último registro da PA em prontuário, verificando o estágio de HA e o risco cardiovascular em que se encontram e serão convidados a participarem no estudo por meio de ligação telefônica. Aqueles que aceitarem participar, serão chamados para a visita inicial.

Visita inicial (V0)

Os participantes serão randomizados no site www.randomizer.org para um dos dois grupos.

Todos receberão orientações relacionadas a hábitos de vida saudáveis e serão submetidos à anamnese, exame clínico e entrevista para preenchimento de quatro questionários: Durel,^{21,22} predisposição ao perdão,²³ escala de gratidão²⁴ e escala de bem-estar espiritual.²⁵ Todo processo será feito por pesquisadores previamente treinados, que utilizarão um roteiro padronizado, de forma a uniformizar a consulta e as orientações.

Além disso, será aferida PA casual por método oscilométrico com aparelho Dyna- MAPA AOP (Cardios, Brasil), que fornece valores de PA periférica e central (PAC), velocidade de onda de pulso (VOP) obtida por algoritmo e equação matemática ARC SOLVER e expressa em metros/segundo, e Augmentation Index corrigido para 75% da frequência cardíaca (Alx).^{26,27} PA periférica será obtida conforme recomendação da Diretriz Brasileira de HA 2020.⁸

A Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) será executada com aparelho Dyna-MAPA (Cardios, Brasil), seguindo as recomendações da mais recente Diretriz Brasileira de MAPA.²⁸ A dilatação fluxo-mediada (DFM) será realizada em aparelho de ultrassom de alta resolução automatizado e com braço robótico para a precisa localização e medida da artéria braquial (UNEX EF 38G), de acordo com a técnica de Celermajer et al.,²⁹ preconizada

pela International Brachial Artery Reactivity Task Force.^{30,31} A DFM é o atual padrão ouro para avaliar função endotelial; o endotélio saudável apresenta FMD $> 10\%$, e valores abaixo a esse são preditivos de maior risco cardiovascular.³²

Visita intermediária (V1)

A V1 ocorrerá seis semanas após V0 por ligação telefônica para todos, com o intuito de avaliar o bem-estar individual e estimular o seguimento ativo na realização da intervenção para aqueles do GI, esclarecendo a importância da execução diária da atividade proposta e o questionamento sobre possíveis fatores que possam limitar o acesso ou a compreensão. Pacientes com níveis pressóricos acima de 180/110 mmHg ou com sintomas como dor precordial ou cefaleia intensa terão consultas presenciais agendadas.

Visita final (V2)

A V2 será feita para ambos os grupos ao final do treinamento proposto, com janela aceitável de $\pm$ três dias. Todos serão submetidos aos mesmos procedimentos de V0.

Grupo intervenção

A intervenção terá início na manhã seguinte à finalização de V0, com duração de 12 semanas. Esse tempo de seguimento foi utilizado em estudos com intervenções não medicamentosas em hipertensos, e demonstrou ser suficiente para obter mudanças nos valores pressóricos.^{33,34} A intervenção consistirá em uma sequência de vídeos previamente gravados, mensagens, tarefas curtas relacionadas ao tema do vídeo e dias de folga (Tabela 1). Serão abordados assuntos ligados à espiritualidade, como perdão, gratidão, otimismo, propósito de vida e bem-estar espiritual. O conteúdo será disponibilizado diariamente em um aplicativo para smartphone, que registrará as atividades realizadas por cada participante.

Serão considerados participantes com adesão satisfatória à intervenção aqueles que realizarem pelo menos 75% das tarefas propostas.

Grupo controle

O GC será acompanhado nos serviços dentro da mesma periodicidade definida para o GI. Se observarmos resultados superiores no GI, o GC receberá o mesmo tratamento após a conclusão do estudo.

Análise dos dados

Os dados coletados serão analisados com a utilização do Software Stata 14.0. As variáveis qualitativas serão apresentadas com média e desvio padrão e as quantitativas com média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil.

A distribuição dos dados das variáveis será verificada quanto à normalidade com o teste de Kolmogorov Smirnov. Serão aplicados testes de acordo com a normalidade dos dados para a avaliação entre os grupos (intervenção e controle) e intra-grupo (antes e depois) para cada um deles.

Tabela 1 – Sequência de tarefas por dia da semana do grupo intervenção

Dia	Tarefa	Dia	Tarefa	Dia	Tarefa	Dia	Tarefa
1	V 1	22	AT 6	43	F	64	MR 22
2	MR 1	23	MR 8	44	V 9	65	AT 21
3	AT 1	24	F	45	MR 15	66	F
4	F	25	V 6	46	AT 14	67	V 12
5	V 2	26	MR 9	47	MR 16	68	MR 23
6	MR 2	27	AT 7	48	AT 15	69	AT 22
7	AT 2	28	MR 10	49	MR 17	70	MR 24
8	F	29	AT 8	50	AT 16	71	AT 23
9	V 3	30	F	51	F	72	F
10	MR 3	31	V 7	52	V 10	73	V 13
11	AT 3	32	MR 11	53	MR 18	74	MR 25
12	F	33	AT 9	54	AT 17	75	AT 24
13	V 4	34	AT 10	55	MR 19	76	MR 26
14	MR 4	35	MR 12	56	F	77	F
15	AT 4	36	AT 11	57	V 11	78	V 14
16	MR 5	37	AT 12	58	MR 20	79	MR 27
17	F	38	F	59	AT 18	80	MR 28
18	V 5	39	V 8	60	MR 21	81	F
19	MR 6	40	MR 13	61	AT 19	82	V 15
20	AT 5	41	AT 13	62	F	83	MR 29
21	MR 7	42	MR 14	63	AT 20	84	AT 25

V: vídeo; MR: mensagem de reflexão; AT: atividade; F: folga.

Se o caso, será realizada a análise “intention-to-treat”, e somente com pacientes que completaram o protocolo do estudo.

O desfecho primário do estudo será a pressão arterial sistólica periférica e os desfechos secundários serão: a PASc, a VOP, a PAS média e a DFM.

Aspectos éticos

O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da UFG.

Conclusão

Esta pesquisa buscará compreender o efeito de uma intervenção do estímulo e treinamento para a busca do bem-estar espiritual por meio da propensão ao perdão, otimismo, gratidão e propósito de vida no comportamento da pressão arterial.

O estudo poderá impactar positivamente a prática clínica ao trazer embasamento para uma abordagem não farmacológica para o tratamento da HA além de ser, em nosso conhecimento, um dos primeiros ensaios clínicos com esse desenho.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Teixeira MEF, Vitorino PVO, Brandão AA, Souza ALL, Barbosa TMGA, Esporcatte R, Borba MHE, Avezum A, Barroso WKS; Análise estatística: Vitorino PVO; Redação do manuscrito: Teixeira MEF; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Vitorino PVO, Brandão AA, Souza ALL, Avezum A, Barroso WKS.

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 doutorado de Maria Emília Figueiredo Teixeira pela Liga de hipertensão arterial da Universidade Federal de Goiás.

Referências

1. Barth WL. A religião cura? Teocomunicação [Internet]. 2014 Aug 12 [cited 2020 Oct 10];44(1):97. doi:org/10.15448/980-6736.2014.1.18224
2. Steinhäuser KE, Fitchett G, Handzo GF, Johnson KS, Koenig HG, Pargament KI, et al. State of the Science of Spirituality and Palliative Care Research Part I: Definitions, Measurement, and Outcomes. *J Pain Symptom Manage*. 2017; 54(3):428–40. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2017.07.028.
3. Prêcoma D, Oliveira G, Simão A, Dutra O, Coelho O, Izar M. Atualização da Diretriz de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2019;113(4):787–891. doi:http://www.dx.doi.org/10.5935/abc.20190204
4. Olsen MH, Angell SY, Asma S, Boutouyrie P, Burger D, Chirinos JA, et al. A call to action and a lifecourse strategy to address the global burden of raised blood pressure on current and future generations: the Lancet Commission on hypertension. *Lancet*. 2016;388(10060):2665–712. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31134-5.
5. World Health Organization. (WHO). A global brief on hypertension | A global brief on Hypertension. Geneva;2013. Document number:WHO/DCO/WHHD/2013.2.
6. Carey RM, Muntner P, Bosworth HB, Wh Document elton PK. Prevention and Control of Hypertension: *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(11):1278–93. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.07.008
7. Cuevas AG, Williams DR, Albert MA. Psychosocial Factors and Hypertension: A Review of the Literature. *Cardiol Clin*. 2017;35(2):223–30. doi: 10.1016/j.ccl.2016.12.004
8. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa AD de M, et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(1):516–658. doi: https://doi.org/10.36660/abc.20201238
9. Maselko J, Kubzansky L, Kawachi I, Seeman T, Berkman L. Religious service attendance and allostatic load among high-functioning elderly. *Psychosom Med*. 2007;69(5):464–72. doi: 10.1097/PSY.0b013e31806c7c57.
10. Li S, Stampfer MJ, Williams DR, Vanderweele TJ. Association of religious service attendance with mortality among Women. *JAMA Intern Med*. 2016; 176(6):777–85. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.1615.
11. Schmidt KE, Quadros AS, Eibel B, Aires AM, Gottschall AM, et al. The influence of cognitive behavioral intervention for anger management on endothelial function in patients with recent myocardial infarction: a randomized clinical trial. *Psychosom Med*. 2022;84(2):224–30. DOI: 10.1097/PSY.0000000000001039
12. Park CL, Aldwin CM, Choun S, George L, Suresh DP, Bliss D. Spiritual peace predicts 5-year mortality in congestive heart failure patients. *Health Psychol*. 2016;35(3):203–10. doi: 10.1037/hea0000271
13. McIntosh RC, Ironson G, Krause N. Do religious and spiritual identity confer risk for hypertension via psychosocial and lifestyle factors? *J Health Psychol*. 2020;25(8):1082–97. doi: 10.1177/1359105317748733.
14. Abdala GA, Pinto DR, Moraes OE, Penna D, Moura LVC, Santos DC, et al. Religiosidade e hipertensão: estudo intervencional. *Rev Formadores*. 2011;4(1):33–42. https://seer-revadviventista.com.br/ojs3/index.php/formadores/article/view/102
15. Kobayashi D, Shimbo T, Takahashi O, Davis RB, Wee CC. The relationship between religiosity and cardiovascular risk factors in Japan: A large-scale cohort study. *J Am Soc Hypertens*. 2015;9(7):553–62. doi: 10.1016/j.jash.2015.04.003.
16. Lucchese FA, Koenig HG. Religião, espiritualidade e doença cardiovascular: Pesquisa, implicações clínicas e oportunidades no Brasil. *Brazilian J Cardiovasc Surg*. 2013;28(1):103–28. doi: 10.5935/1678-9741.20130015
17. Badanta-Romero B, de Diego-Cordero R, Rivilla-García E. Influence of Religious and Spiritual Elements on Adherence to Pharmacological Treatment. *J Relig Health*. 2018;57(5):1905–17. doi: 10.1007/s10943-018-0606-2.
18. Holt-Lunstad J, Steffen PR, Sandberg J, Jensen B. Understanding the connection between spiritual well-being and physical health: An examination of ambulatory blood pressure, inflammation, blood lipids and fasting glucose. *J Behav Med*. 2011;34(6):477–88. doi: 10.1007/s10865-011-9343-7
19. Buck AC, Williams DR, Musick MA, Sternthal MJ. An examination of the relationship between multiple dimensions of religiosity, blood pressure, and hypertension. *Soc Sci Med*. 2009;68 (2):314–22. DOI: 10.1016/j.socscimed.2008.10.010
20. Cramer H, Sellin C, Schumann D, Dobos G. OriginalArbeit: Yoga bei arterieller Hypertonie. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(50):833–9. doi: 10.1016/j.socscimed.2008.10.010
21. Koenig HG, Büssing A. The Duke University Religion Index (DUREL): A five-item measure for use in epidemiological studies. *Religions*. 2010;1(1):78–85. https://doi.org/10.3390/rel1010078
22. Taunay TCDE, Gondim F de AA, Macêdo DS, Moreira-Almeida A, Gurgel L de A, Andrade LMS, et al. Validação da versão Brasileira da escala de religiosidade de Duke (DUREL). *Rev Psiquiatr Clin*. 2012 [cited 2021 Apr 10];39(4):130–5. https://doi.org/10.1590/S0101-6083201000400003
23. DeShea L. A scenario-based scale of Willingness to Forgive. *Individ Differ Res*. 2003;1(3):201–16. ISSN:1541-745X
24. Emmons RA, Tsang J, McCullough ME. Individual Differences in Gratitude 1 The Gratitude Questionnaire-Six Item Form (GQ-6). *J Pers Soc Psychol*. 2002;82:112–27. doi: 10.1037//0022-3514.82.1.112
25. Gouveia MJ, Marques M. Versão portuguesa do questionário de bem-estar espiritual (SWBQ): análise confirmatória da sua estrutura factorial. *Psicol Saúde Doenças*. 2009;10(2):285–93.
26. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, Avolio AP, Chirinos JA, Cockcroft JR, et al. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2015 Sep 14 [cited 2021 Apr 10];66(3):698–722. doi: 10.1161/HYP0000000000000033
27. Brandão AA, Amodeo C, Alcântara C, Barbosa E, Nobre F, Pinto F, et al. I posicionamento luso-brasileiro de pressão arterial central. *Arq Bras Cardiol*. 2017.108(2):100–8. https://doi.org/10.5935/abc.20170011
28. Nobre F, Mion Júnior D, Gomes M, Barbosa E, Rodrigues C, Neves M, et al. 6a Diretrizes de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial e 4a Diretrizes de Monitorização Residencial da Pressão Arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2018;110(5 supl 1):1–29. doi: 10.5935/abc.20180074
29. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Miller O. 1., Sullivan ID, Lloyd JK, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992 Nov 7;340(8828):1111–5. doi: 10.1016/0140-6736(92)93147-f
30. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: A report of the international brachial artery reactivity task force. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(2):257–65. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01746-6
31. Thijssen DHJ, Bruno RM, Van Mil ACCM, Holder SM, Fata F, Greyling A, et al. Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans. *Eur Heart J*. 2019;40(30):2534–47. doi: 10.1093/eurheartj/ehz350
32. Alexander Y, Osto E, Schmidt-Trucksäss A, Shechter M, Trifunovic D, Duncker DJ, et al. Endothelial function in cardiovascular medicine: A consensus paper of the European Society of Cardiology Working Groups on Atherosclerosis and Vascular Biology, Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Coronary Pathophysiology and Microcirculation, and Thromb. *Cardiovasc Res*. 2021;117(1):29–42 doi: 10.1093/cvr/cvaa085

Carta Científica

-
33. Palta P, Page G, Piferi RL, Gill JM, Hayat MJ, Connolly AB, et al. Evaluation of a Mindfulness-Based Intervention Program to Decrease Blood Pressure in Low-Income African-American Older Adults. *J Urban Health*. 2012; 89(2):308. doi: 10.1007/s11524-011-9654-6
34. Ponte Márquez PH, Feliu-Soler A, Solé-Villa MJ, Matas-Pericas L, Filella-Agullo D, Ruiz-Herrerias M, et al. Benefits of mindfulness meditation in reducing blood pressure and stress in patients with arterial hypertension. *J Hum Hypertens*. 2018;33(3):237-47. doi: 10.1038/s41371-018-0130-6



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

Novidades e Reflexões sobre o Tratamento Farmacológico da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada

New Insights into Medical Therapy for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

Eduardo Thadeu de Oliveira Correia¹ e Evandro Tinoco Mesquita²

Hospital Universitário Antônio Pedro,¹ Niterói, RJ – Brasil

Complexo Hospitalar de Niterói,² Niterói, RJ – Brasil

Introdução

Os fenótipos da insuficiência cardíaca (IC) podem ser divididos em categorias de acordo com a fração de ejeção (FE) do ventrículo esquerdo – IC com FE preservada (ICFEp; FE $\geq$ 50%); IC com FE levemente reduzida (ICFElr; FE 41-49%) e IC com FE reduzida (ICFEr; FE $\leq$ 40%).¹ No entanto, as diferenças entre os fenótipos da IC vão além da FE. Enquanto a ICFEp desenvolve-se a partir de uma interação de comorbidades que leva à doença cardíaca estrutural e sintomas da IC, a ICFEr geralmente desenvolve-se devido a um insulto cardíaco que reduz o débito cardíaco.^{1,2} Além disso, embora múltiplas terapias possam melhorar o prognóstico da ICFEr, somente os inibidores do cotransportador de sódio-glicose-2 (SGLT2i) melhoraram os desfechos da ICFEp, demonstrado em um ensaio controlado randomizado (ECR).³ Nesta carta científica, avaliamos evidências de terapias farmacológicas com potencial benefício na ICFEp.

Tratamento das etiologias da ICFEp e condições associadas

O manejo das etiologias da ICFEp e comorbidades (p.ex., hipertensão, diabetes, doença arterial coronariana, obesidade, anemia, doença renal crônica) é essencial para evitar a progressão da doença e reduzir hospitalização.¹ Pacientes com cardiomiopatia causada por amiloidose por transtiretina também se beneficiam de tafamidis, que reduziu em 30% e 32% o risco de mortalidade por todas as causas e internações por doenças cardiovasculares, respectivamente, em comparação a placebo.⁴

Inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores de receptor de angiotensina (BRAs), e inibidor da neprilisina e do receptor da angiotensina

ECRs anteriores, tais como o PEP-CHF,⁵ o CHARM-Preserved⁶ e o I-PRESERVE⁷ não mostraram benefício

significativo dos IECA ou BRAs em pacientes com ICFEp. Khan et al.,⁸ confirmaram esses achados, mas demonstraram, em uma análise agrupada dos ECRs, uma tendência de menor risco de hospitalização por IC.⁸ Em seguida, sacubitril/valsartana surgiu como um medicamento promissor para melhorar desfechos na ICFEp, mas falhou em demonstrar benefício em seu desfecho primário de hospitalização por IC ou morte cardiovascular no ensaio PARAGON-HF.⁹ No entanto, mulheres com ICFEp podem se beneficiar do sacubitril/valsartana, uma vez que o fármaco reduziu em 27% o desfecho primário em comparação ao placebo, em uma análise de subgrupo pré-especificada.⁹ Evidências de uma meta-análise de ECRs mostrou que o sacubitril/valsartana levou à redução de níveis de NT-pro-BNP e melhora da qualidade de vida de pacientes com ICFEp.¹⁰ Assim, pode-se preferir sacubitril/valsartana a BRAs ou IECA em pacientes com indicação para inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona devido a comorbidades.

Antagonista dos receptores mineralocorticoides (ARMs)

No ensaio TOPCAT, a espironolactona não reduziu o desfecho primário de morte cardiovascular, parada cardíaca abortada ou hospitalização por IC em pacientes com ICFEp em comparação a placebo, embora tenha sido eficaz em pacientes como níveis elevados de peptídeos natriuréticos.^{11,12} Enquanto pacientes nas Américas tiveram uma redução de 18% no risco do desfecho primário com a espironolactona, pacientes na Rússia e na Geórgia não tiveram melhora no prognóstico com a medicação.¹¹ Tal fato pode ser explicado por diferenças na randomização, pacientes que não tomaram a medicação, e taxas de eventos mais baixas na Rússia e na Geórgia.^{11,13} Evidências de uma meta-análise mostraram que a espironolactona reduziu internações, melhorou a classe funcional da *New York Heart Association* (NYHA) e reduziu níveis do peptídeo natriurético tipo-B em pacientes com ICFEp.¹⁴

Diuréticos

Devido a questões éticas em se realizar ECRs para o uso de diuréticos, seus efeitos sobre o prognóstico em longo prazo na ICFEp são desconhecidos. No entanto, uma análise pós-hoc do ensaio CHAMPION mostrou que ajustes na terapia com diuréticos e vasodilatadores de acordo com a pressão arterial pulmonar reduziu em 46% a razão de incidência de hospitalização por IC em pacientes com ICFEp classe III da NYHA.¹⁵ Isso reforça a necessidade de se controlar edema pulmonar e periférico, e indica que diuréticos não só controlam sintomas como também reduzem internações por IC.

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Volume Sistólico/efeito de drogas; Inibidores de Enzima Conversora de Angiotensina; Mineralocorticoides; Antagonista Adrenérgicos Beta; Digoxina

Correspondência: Eduardo Thadeu de Oliveira Correia •

Hospital Universitário Antônio Pedro – Avenida Marquês do Paraná, 303.

CEP 24033-900, Centro, Niterói, RJ – Brasil

E-mail: etocorreia@outlook.com

Artigo recebido em 01/09/2021, revisado em 28/01/2022, aceito em 09/03/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210753>

Carta Científica

Inibidores do cotransportador de sódio-glicose-2 (SGLT2i)

Dados do ensaio EMPEROR-Preserved mostrou que a empagliflozina reduziu o risco de desfecho primário de morte cardiovascular ou hospitalização por IC em pacientes com ICFeP em comparação a placebo.³ Em uma análise exploratória, a empagliflozina também reduziu internações por IC que requeriam cuidado intensivo, internações que requeriam droga vasopressora ou inotrópicos positivos, e a necessidade de se intensificar terapia com diuréticos em pacientes ambulatoriais.¹⁶ Ainda, a probabilidade de melhora na classe funcional da NYHA foi maior nos pacientes que receberam empagliflozina.¹⁶

Betabloqueadores e outras terapias

Em uma meta-análise de ECRs, os betabloqueadores não reduziram o risco de mortalidade por todas as causas ou morte cardiovascular em pacientes com ICFeP em ritmo sinusal ou com fibrilação atrial.¹⁷ Tanto a digoxina como terapias cujo alvo era a via do óxido nítrico/monofosfato cíclico de guanosina não mostraram sucesso na melhora dos desfechos na ICFeP.^{1,18} Detalhes de ECRs de fase III que investigaram tratamentos farmacológicos em pacientes com ICFeP estão descritos na Tabela 1. Após rever as evidências aqui descritas, nós delineamos uma proposta de terapia tripla com o potencial

Tabela 1 – Ensaio controlados randomizados de fase III de terapias farmacológicas para insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

Estudo	Droga	Critérios de inclusão	Mortalidade por todas as causas	Mortalidade cardiovascular	Mortalidade cardiovascular ou hospitalização por IC	Hospitalização por IC
PEP-CHF ⁵	Perindopril	Índice de motilidade da parede do VE $\geq 1,4$, IC sintomática tratada com diuréticos, disfunção diastólica, idade ≥ 70 anos	HR: 1,09 (0,75-1,58)	HR: 0,98 (0,63-1,53)	NR	HR: 0,86 (0,61-1,20)
CHARM-Preserved ⁶	Candesartana	FEVE $> 40\%$, NYHA II-IV, História de internação por doença cardiovascular	NR	HR: 0,99 (0,80-1,22)	HR: 0,89 (0,77-1,03)	HR: 0,85 (0,72-1,01)
I-PRESERVE ⁷	Irbesartana	FEVE $\geq 45\%$, NYHA III-IV ou NYHA II com internação por IC nos últimos seis meses, idade ≥ 60 anos	HR: 1,00 (0,88-1,14)	HR: 1,01 (0,86-1,18)	HR: 0,96 (0,84-1,09)	HR: 0,95 (0,81-1,10)
PARAGON-HF ⁹	Sacubitril-Valsartana	IC com FEVE $\geq 45\%$, NYHA II-IV, aumento do átrio esquerdo ou hipertrofia do VE e BNP ≥ 300 pg/mL ou NT-proBNP ≥ 900 pg/mL ou internação por IC nos últimos nove meses	HR: 0,97 (0,84-1,13)	HR: 0,95 (0,79-1,16)	RaR: 0,87 (0,75-1,01)	RaR: 0,85 (0,72-1,00)
TOPCAT ¹¹	Espironolactona	FEVE $\geq 45\%$, ≥ 1 sinal de IC e $\geq$ um sintoma de IC, internação por IC nos últimos nove meses, ou BNP ≥ 100 pg/mL, NT-proBNP ≥ 360 pg/mL, idade ≥ 50 anos	HR: 0,91 (0,77-1,08)	HR: 0,90 (0,73-1,12)	HR: 0,89 (0,77-1,04)	HR: 0,83 (0,69-0,99)
EMPEROR-Preserved ³	Empagliflozina	IC com FEVE $\geq 40\%$, NYHA II-IV, idade ≥ 18 anos, NT-proBNP > 300 pg/mL ou NT-proBNP > 900 pg/mL para pacientes com IC e FA	HR: 1,00 (0,87-1,15)	HR: 0,91 (0,76-1,09)	HR: 0,79 (0,69-0,90)	HR: 0,73 (0,61-0,88)
DIG-PEF ¹⁸	Digoxina	IC com FEVE $> 45\%$, RS	RiR: 0,99 (0,76-1,28)	RiR: 1,00 (0,73-1,36)	RiR: 0,88 (0,70-1,11)	RiR: 0,79 (0,59-1,04)

FA: fibrilação atrial; VE: ventrículo esquerdo; IC: insuficiência cardíaca; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; HR: hazard ratio; NT-proBNP: fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B; NYHA: New York Heart Association; RaR: rate ratio; RiR: risk ratio; RS: ritmo sinusal; NR: não reportado.

de melhorar os desfechos de pacientes com ICfEp, ilustrada na Figura 1.

Conclusões

Até o momento, a empagliflozina é a única terapia farmacológica com dados robustos de randomização que apoiem seus benefícios na ICfEp. Contudo, como discutido acima, uma combinação de diuréticos, ARMs e SGLT2i pode reduzir a mortalidade e a hospitalização em pacientes com ICfEp. Serão necessários outros ECRs investigando novas terapias para a ICfEp.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Correia ETO; Análise e interpretação dos dados, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Correia ETO, Mesquita ET.

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

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599–726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368
- Pfeffer MA, Shah AM, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction In Perspective. *Circ Res*. 2019;124(11):1598–617. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.313572
- Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451–61. doi: 10.1056/NEJMoa2107038
- Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018 Sep 13;379(11):1007–16. doi: 10.1056/NEJMoa1805689
- Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J*. 2006 Oct;27(19):2338–45. doi: 10.1093/eurheartj/ehl250
- Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJV, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003 Sep 6;362(9386):777–81. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14285-7.
- Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2008 Dec 4;359(23):2456–67. doi: 10.1056/NEJMoa0805450
- Khan MS, Fonarow GC, Khan H, Greene SJ, Anker SD, Gheorghiade M, et al. Renin-angiotensin blockade in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail*. 2017 Nov;4(4):402–8. doi: 10.1002/ehf2.12204
- Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019 Oct 24;381(17):1609–20. doi: 10.1056/NEJMoa1908655
- Salah HM, Fudim M, Al'Aref SJ, Khan MS, Almarzooq ZI, Devabhaktuni SR, et al. Meta-Analysis of Efficacy of Sacubitril/Valsartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Am J Cardiol*. 2021 Apr 15;145:165–8. doi: 10.1016/j.amjcard.2021.01.013
- Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2014 Apr 10;370(15):1383–92. doi: 10.1056/NEJMoa1313731
- Girerd N, Ferreira JP, Rossignol P, Zannad F. A tentative interpretation of the TOPCAT trial based on randomized evidence from the brain natriuretic peptide stratum analysis. *Eur J Heart Fail*. 2016 Dec;18(12):1411–4. doi: 10.1002/ehf2.621
- de Denus S, O'Meara E, Desai AS, Claggett B, Lewis EF, Leclair G, et al. Spironolactone Metabolites in TOPCAT - New Insights into Regional Variation. *N Engl J Med*. 2017 Apr 27;376(17):1690–2. doi: 10.1056/NEJMc1612601

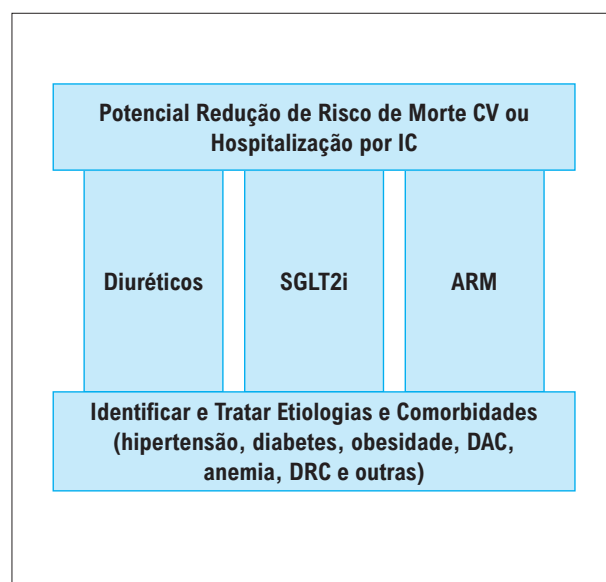


Figura 1 – Proposta de terapia tripla para insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. DAC: doença arterial coronariana; DRC: doença renal crônica; CV: cardiovascular; IC: insuficiência cardíaca; ARMs: antagonistas dos receptores mineralocorticoides; SGLT2i: inibidores do cotransportador de sódio-glicose-2; somente a empagliflozina tem evidências de um ensaio randomizado robusto.³ Análises pós-hoc dos ensaios CHAMPION e TOPCAT podem corroborar o uso de diuréticos e ARMs.^{11-13,15}

Aprovação ética e consentimento informado

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

14. Xiang Y, Shi W, Li Z, Yang Y, Wang SY, Xiang R, et al. Efficacy and safety of spironolactone in the heart failure with mid-range ejection fraction and heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Medicine*. 2019 Mar;98(13):e14967. doi: 10.1097/MD.00000000000014967
15. Adamson PB, Abraham WT, Bourge RC, Costanzo MR, Hasan A, Yadav C, et al. Wireless pulmonary artery pressure monitoring guides management to reduce decompensation in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2014 Nov;7(6):935–44. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.001229
16. Packer M, Butler J, Zannad F, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Effect of Empagliflozin on Worsening Heart Failure Events in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: EMPEROR-Preserved Trial. *Circulation*. 2021 Oct 19;144(16):1284–94. doi: 10.1056/NEJMoa2107038
17. Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Coats AJS, et al. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J*. 2018 Jan 1;39(1):26–35. doi: 10.1093/eurheartj/ehx564
18. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW, et al. Effects of Digoxin on Morbidity and Mortality in Diastolic Heart Failure: The Ancillary Digitalis Investigation Group Trial. *Circulation*. 2006 Aug 1;114(5):397–403. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628347



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

Alopecia Universal após Tratamento com Sinvastatina e Ezetimiba: Impactos na Família

Alopecia Universalis after Treatment with Simvastatin and Ezetimibe: Affects on Family

Ferhat Ozyurtlu¹ e Nurullah Cetin²

Special Grand Medical Hospital – Department of Cardiology,¹ Manisa – Turquia

Celal Bayar University Faculty of Medicine, Department of Cardiology,² Manisa – Turquia

Resumo

A alopecia areata (AA) é uma doença autoimune que se desenvolve no couro cabeludo ou em outras partes do corpo. A alopecia universal, que é uma forma rara de alopecia areata, é caracterizada pela perda de pelos que afeta todo o corpo. Nos dois pacientes apresentados, o tratamento com atorvastatina foi iniciado com o diagnóstico de hipercolesterolemia, mas, quando as metas de valores não foram alcançadas, foi iniciado o tratamento com uma combinação de sinvastatina e ezetimiba. Depois de um período de tratamento com sinvastatina e ezetimiba, o distúrbio de AA, o qual começou com a perda de cabelo no couro cabeludo, espalhou pelo corpo todo e se transformou em alopecia universal. Embora as estatinas possam causar alopecia com reações autoimunes, elas geralmente são utilizadas no tratamento da alopecia, por seus efeitos imunomoduladores.

Caso 1

Uma paciente de 69 anos foi acompanhada em nossa clínica com o diagnóstico de insuficiência cardíaca e doença arterial coronariana. A paciente tinha histórico de hipercolesterolemia. Seu escore Ductch (escore clínico por hipercolesterolemia familiar, com um diagnóstico definitivo > 8 pontos) foi calculado como 12 pontos. Os parâmetros lipídicos obtidos em nossa clínica foram: colesterol total de 380 mg/dl, lipoproteína de baixa densidade (LDL) de 299 mg/dl, lipoproteína de alta densidade (HDL) de 62 mg/dl, e triglicérides 93 mg/dl. No histórico médico da paciente, descobriu-se que a paciente havia usado comprimidos de atorvastatina de 40 mg (Lipitor, Pfizer) por 6 meses, há 5 anos, mas o tratamento foi alterado por uma combinação de sinvastatina de 40 mg e ezetimiba de 10 mg (Inegy 10/40, Merck, Sharp & Dohme) porque os valores-alvo não podiam ser alcançados. Isso resultou na queda, primeiramente de

cabelo, seguida da queda de sobrancelhas, cílios, e dos pelos axilares e pubianos em 2 meses. A alopecia universal aumentou em aproximadamente 6 meses (Figura 1).

Caso 2

O segundo caso foi do filho de 45 anos de idade da paciente, que também apresentou alopecia universal (Figura 2). Seu escore de Dutch foi calculado em 14 pontos. Os parâmetros lipídicos do paciente foram os seguintes: colesterol total de 382 mg/dl, colesterol LDL de 305 mg/dl, colesterol HDL de 57 mg/dl, e triglicérides 102 mg/dl. Esse paciente foi tratado com comprimidos de atorvastatina de 40 mg (Lipitor, Pfizer) simultaneamente com sua mãe. Quando se identificou que o tratamento não era eficaz após 5 meses, o tratamento usando a combinação de 40 mg de sinvastatina e 10 mg de ezetimiba (Inegy, Merck/Sharp & Dohme) foi iniciado. Da mesma forma, após o início do tratamento, observou-se a queda, primeiramente do cabelo, seguida da queda de sobrancelhas, cílios, e dos pelos axilares e pubianos em 2 meses, e a alopecia universal aumentou em aproximadamente 6 meses (Figura 2). Considerando-se que pode ser uma patologia relacionada a medicamentos, a aplicação de remédios foi interrompida. Entretanto, não se observou remissão. Ambos os casos recusaram o tratamento dermatológico para o tratamento da alopecia.

Discussão

AA é uma forma de alopecia não cicatricial com queda de cabelos em placas no couro cabeludo e queda de pelos em outros locais. Ela pode ocorrer em qualquer idade, e é observada com mais frequência na segunda e na quarta décadas de vida. Geralmente, ela é observada em ambos os sexos com a mesma frequência. A incidência dessa situação que pode ser aceita como relativamente comum é 0,15%.¹ Embora a patogênese da doença ainda não seja totalmente conhecida, ela é uma doença autoimune e, além dos fatores genéticos, os fatores ambientais, tais como infecção e stress psicológico, também desempenham um papel importante na evolução da doença. A incidência familiar de 10%–20% corrobora a ativação genética da doença, o qual aumenta para 50% em gêmeos monozigóticos.² Entretanto, a alopecia universal é uma forma rara de AA, que é definida como a queda de cabelos e de pelos corporais. Ela constitui 7%–30% de todos os casos de AA.³

As estatinas são os principais agentes terapêuticos para o tratamento da hipercolesterolemia. Efeitos além daqueles pretendidos durante a evolução de um agente são chamados

Palavras-chave

Alopecia; Doença Autoimune; Hipercolesterolemia; Atorvastatina/efeitos adversos; Combinação de Ezetimiba e Sinvastatina/efeitos adversos; Genética

Correspondência: Ferhat Ozyurtlu •

Special Grand Medical Hospital, Güzelyurt Mah. 19 Mayıs Cad. No:4.

Yunusemre, Manisa – Turquia

E-mail: fozyurtlu@yahoo.com

Artigo recebido em 30/11/2021, revisado em 13/05/2022, aceito em 15/06/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220187>

Relato de Caso



Figura 1 – Paciente com alopecia universal, caso 1.



Figura 2 – Paciente com alopecia universal, caso 2.

de efeitos pleiotrópicos. A redução de isoprenóides circulantes e a inativação de proteínas sinalizadoras resulta em efeitos pleiotrópicos de estatinas, tais como, efeitos anti-inflamatórios, antioxidantes, antiproliferativos e imunomoduladores, estabilidade de placa e inibição da agregação de plaquetas.⁴ As estatinas executam seus efeitos imunomoduladores que são pleiotrópicos, via moléculas de MHC-II, e células T auxiliar 1 e T auxiliar 2.⁵ Também é sabido que as células T auxiliar 1 e T auxiliar 2 têm funções específicas na AA.⁶ Uma reação autoimune que desencadeia um mecanismo de estatinas pode causar a liberação de autoantígenos por apoptose e, portanto, uma resposta de autoanticorpos. Entretanto, ela desencadeia a ativação dos linfócitos T causando uma mudança no teor de colesterol da estrutura lipídica da membrana. O resultado é a reação da célula T auxiliar 2 que leva à produção de autoanticorpos por células B.^{7,8} Na literatura, há casos em que a sinvastatina foi usada no tratamento da alopecia devido a seus efeitos imunomoduladores.⁹ Além disso, sabe-se que as estatinas causam lesão hepática, como miopatia autoimune e hepatite autoimune.^{10,11} Embora a queda de cabelo tenha sido relatada entre os efeitos colaterais incomuns das estatinas nas bulas, há um caso em que queda de cabelo relacionada a atorvastatina foi relatada na literatura.¹² Ezetimiba diminui a absorção do colesterol obtido pela dieta. Nenhum caso de alopecia causado pela monoterapia com ezetimiba foi relatado. Além disso, foi relatado um caso de hepatite autoimune relacionada à combinação de ezetimiba e sinvastatina. Entretanto, só é possível especular se o fator que causou isso estava relacionado à estatina ou ao ezetimiba.¹³ Embora estatina, ezetimiba e sua combinação sejam usados no tratamento da alopecia devido a seus efeitos

imunomoduladores, ironicamente, em nossos casos, acredita-se que a combinação foi temporariamente associada ao início da alopecia em ambos os casos, e pode ter contribuído para a doença. Além disso, observa-se que fatores genéticos têm um grande papel nos casos em que o mesmo medicamento causa a alopecia e se torna o tratamento para ela.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Ozyurtlu F, Cetin N; Obtenção de dados: Ozyurtlu F.

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. Delamere FM, Sladden MM, Dobbins HM, Leonardi-Bee J. Interventions for alopecia areata. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;2:CD004413. doi:10.1002/14651858CD004413.pub 2.
2. Goh C, Finkel M, Christos PJ, Sinha AA. Profile of 513 patients with alopecia areata: associations of disease subtypes with atopy, autoimmune disease and positive family history. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20(9):1055-60. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2006.01676.x
3. Hunt N, McHale S. The psychological impact of alopecia. *BMJ*. 2005;331(7522):951-3. doi: 10.1136/bmj.331.7522.951.
4. Kavalipati N, Shah J, Ramakrishnan A, Vasawala H. Pleiotropic effects of statins. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015;19(5):554-62. doi:10.4103/2230-8210.163106.
5. Chao-Yung Wang, Ping-Yen Liu, James K. Pleiotropic effects of statin therapy: molecular mechanisms and clinical results. *Liao Trends Mol Med*. 2008;14(1):37-44. DOI: 10.1016/j.molmed.2007.11.004
6. Barahmani N, Lopez A, Babu D, Hernandez M, Donley SE, Duvic M. Serum T helper 1 cytokine levels are greater in patients with alopecia areata regardless of severity or atopy. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35(4):409-16. Doi:10.1111/j.1365-2230.2009.03523.
7. Panizzon RG. Lupus-like syndrome associated with statin therapy. *Dermatology*. 2004; 208(3):276-7. DOI: 10.1159/000077320
8. Noel B. Lupus erythematosus and other autoimmune diseases related to statin therapy: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21(1):17-24. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2006.01838.x
9. Morillo-Hernandez C, Lee JJ, English JC 3rd. Retrospective outcome analysis of 25 alopecia areata patients treated with simvastatin/ezetimibe.. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Sep;81(3):854-7. DOI: 10.1016/j.jaad.2019.04.047
10. Nazir S, Lohani S, Tachamo N, Poudel D, Donato A. Statin-Associated Autoimmune Myopathy: A Systematic Review of 100 Cases. *J Clin Rheumatol*. 2017 Apr;23(3):149-54. DOI: 10.1097/RHU.0000000000000497
11. Russo MW, Scobey M, Bonkovsky HL. Drug-induced liver injury associated with statins. *Semin Liver Dis*. 2009 Nov;29(4):412-22. DOI: 10.1055/s-0029-1240010
12. Segal AS. Alopecia associated with atorvastatin. *Am J Med*. 2002 Aug 1;113(2):171. doi: 10.1016/s0002-9343(02)01135-x.
13. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. PMID: 31643176 Bookshelf ID:NBK547852



Ablação Septal com Radiofrequência e Uso de Novas Tecnologias em Pacientes com Cardiomiopatia Hipertrófica no Laboratório de Eletrofisiologia

Septal Ablation with Radiofrequency and the Use of New Technologies in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy in an Electrophysiology Laboratory

Muhieddine Chokr,¹ Marina Mayrink,¹ Pedro Mario Pinto Vandoni,¹ Pedro Vieira Linhares,¹ Italo Bruno dos Santos Sousa,¹ Hélio José Castello Júnior,² Mauricio Scanavacca¹

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

Grupo Angiocardi Hemodinâmica – Cardiologia,² São Paulo, SP – Brasil

Prezado Editor,

Lemos com grande interesse o artigo “Ablação septal com cateteres e radiofrequência guiada pela ecocardiografia para tratamento de pacientes com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva (CHO): Experiência inicial”, publicado recentemente por Valdigem et al.¹ nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia.

Nesse estudo, os autores avaliaram os efeitos da ablação endocárdica por radiofrequência (RF) do septo interventricular com redução do gradiente ventrículo-arterial e melhora de classe funcional em 12 pacientes com CHO. Cateteres com pontas sólidas de 8 mm de comprimento foram utilizados para aplicação de RF termo controlada. A intensidade de energia foi de 80 Watts com temperatura máxima de 60 °C. A região de maior gradiente na via de saída do ventrículo esquerdo foi o alvo para ablação e identificada pelo ecocardiograma transesofágico. Os autores observaram uma redução média dos gradientes obtidos de $96,8 \pm 34$ mmHg para $36,1 \pm 23$ mmHg ($p=0,0001$) no seguimento de 1 ano, com melhora clínica em todos os pacientes da série. Concluíram que a ablação septal com RF é uma estratégia eficaz, segura e uma nova opção para tratamento de pacientes com CHO com gradiente elevados e sintomáticos. Parabenizamos os autores pelos bons resultados ao utilizar tecnologia de fácil acessibilidade e ao trazer novas informações sobre um procedimento ainda em desenvolvimento.

No período de agosto de 2020 a janeiro de 2021, realizamos ablação com RF do septo interventricular em dois pacientes (homem de 44 anos e mulher de 38 anos de idade) com CHO sintomática, refratários ao tratamento clínico, ambos com seguimento superior a 12 meses. Entretanto, diferentemente da técnica descrita por Valdigem et al.,¹ utilizamos novas tecnologias de imagem, como mapeamento eletroanatômico (MEA) e o ecocardiograma intracardíaco (Figura 1). O MEA

permitiu delimitar a localização do sistema de condução intraventricular e conferiu maior segurança na aplicação de RF (evitar o bloqueio do ramo esquerdo ou atrioventricular total). A construção da geometria pelo MEA dos ventrículos esquerdo e direito também forneceu informação importante na delimitação da área a ser abordada. O ecocardiograma intracardíaco (ICE) permitiu acompanhar a produção das lesões de RF no septo interventricular e a evolução do edema próximo à via de saída do ventrículo esquerdo durante o procedimento, sem a necessidade de um ecocardiografista. Adicionalmente, a ablação com radiofrequência foi otimizada com a utilização de cateteres com ponta irrigada, e as lesões foram controladas pelo software VISITAG SURPOINT (J&J)² para uniformizar sua profundidade.

O critério de interrupção do procedimento utilizado por Valdigem et al.¹ foi a queda aguda de 25% no gradiente ventrículo-arterial. No entanto, alguns autores sugerem que a ablação septal excessiva para atingir esses índices agudamente pode provocar aumento paradoxal e agudo do gradiente com risco de congestão pulmonar importante após a ablação.³ Nossa impressão é que o uso de uma estratégia puramente anatômica, com aplicações septais logo acima do ramo esquerdo, tendo como alvo um *Ablation Index* entre 600 e 700, usando cateter irrigado de 3,5 mm (50 Watts e 43 °C) e avaliação contínua do edema da via de saída do ventrículo esquerdo com o ICE, pode tornar o procedimento mais seguro.

As diversas séries publicadas até o momento não valorizam o gradiente imediato sugerindo que o maior benefício na redução do gradiente ocorre entre 9 e 12 meses da ablação.^{4,5} Nossos pacientes tiveram uma redução significativa do gradiente intraventricular, com redução média de 91 ± 22 mmHg para 27 ± 14 mmHg cerca de 12 meses após o procedimento índice, e redução no primeiro dia de pós-operatório de 22 ± 6 mmHg, ambos com melhora significativa dos sintomas e atualmente em classe funcional II. A utilização de cateter irrigado, permite a realização de lesões mais previsíveis, mas pode contribuir com quadros de congestão pulmonar como descrito pelos autores. A utilização simultânea do ICE para acompanhar as aplicações de RF também pode evitar a ocorrência de “*Stem Pops*”, fato comum em aplicações prolongadas e com alta energia. Adicionalmente, o ecocardiograma intracardíaco auxilia na monitoração do risco de aplicações excessivas ao acompanhar a formação de edema septal. Apesar disso, um dos nossos pacientes apresentou quadro de congestão pulmonar imediatamente

Palavras-chave

Ablação por radiofrequência; Cardiomiopatia hipertrófica; Eletrofisiologia.

Correspondência: Muhieddine Chokr •

Universidade de São Paulo Faculdade de Medicina Hospital das Clínicas Instituto do Coração - Unidade de arritmias cardíacas – Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44. CEP 05403-900, Cerqueira César, São Paulo, SP – Brasil E-mail: muhieddinechokr@hotmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220143>

após a ablação, que foi resolvido com uso de diuréticos e ventilação não invasiva. Tanto a utilização de cateter irrigado como o edema importante na via de saída podem ter contribuído para o quadro apresentado pela paciente.

Novos estudos são necessários a fim de comparar diferentes técnicas bem como padronizar qual seria a forma ideal de criar as lesões, que minimizem o risco de aumentos agudos de gradiente ventrículo-arterial após a ablação.

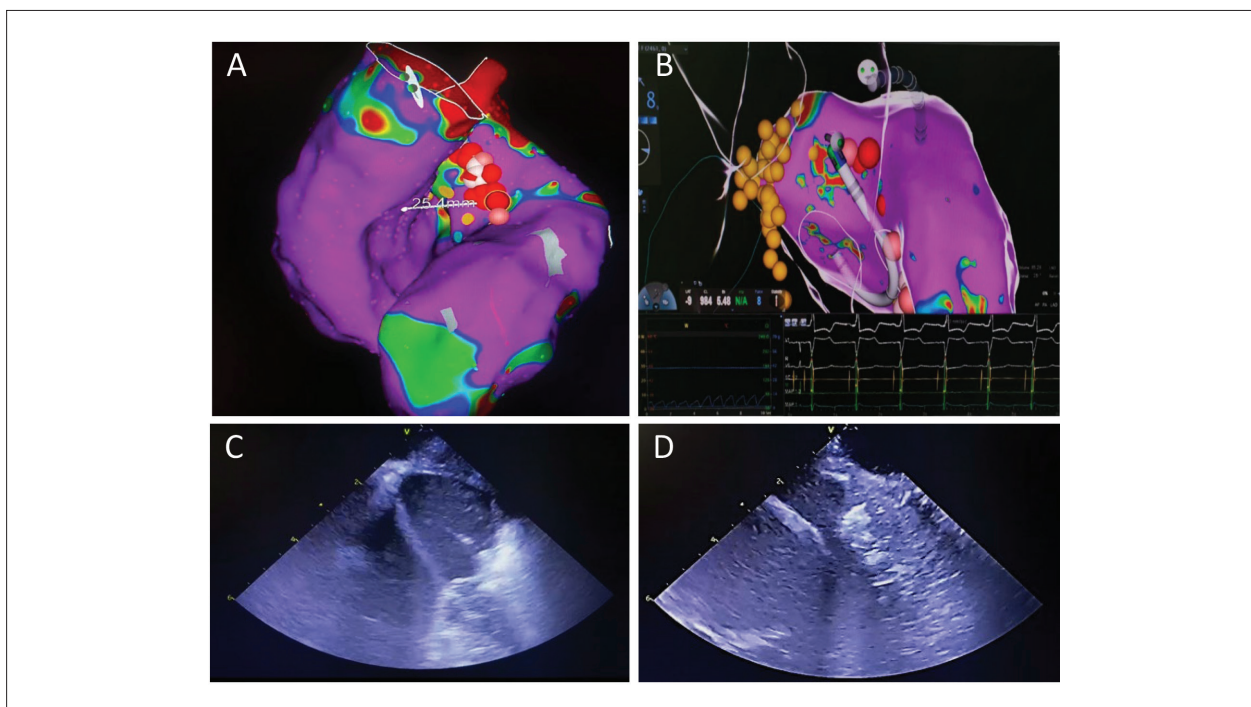


Figura 1 – A) Mapa eletroanatômico Carto 3 do ventrículo direito e esquerdo. Pode-se observar o ponto de maior espessamento septal (25 mm). Os pontos em vermelho representam a região onde foi aplicada radiofrequência. B) Início da aplicação de radiofrequência. Os pontos amarelos representam as áreas a serem evitadas em que foi identificado sistema de condução. C) Hiperecogenicidade da região septal, avaliada continuamente com ecocardiografia intracardiaca durante a aplicação de radiofrequência. É possível identificar cateter em alça apoiado sobre a região septal. D) Ao término do procedimento, observado intenso edema na região septal, associado a hiperecogenicidade próximo a via de saída do ventrículo esquerdo.

Referências

1. Valdigem BP, Correia EB, Moreira DAR, Bihan DL, Pinto IMF, Abizaid AAC, et al. Septal Ablation with Radiofrequency Catheters Guided by Echocardiography for Treatment of Patients with Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: Initial Experience. *Arq Bras Cardiol.* 2022;118(5):861-872. doi: 10.36660/abc.20200732.
2. Okumura Y, Watanabe I, Iso K, Nagashima K, Sonoda K, Sasaki N, et al. Clinical Utility of Automated Ablation Lesion Tagging Based on Catheter Stability Information (VisiTag Module of the CARTO 3 System) with Contact Force-Time Integral During Pulmonary Vein Isolation for Atrial Fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol.* 2016;47(2):245-252. doi: 10.1007/s10840-016-0156-z.
3. Lawrenz T, Lawin D, Radke K, Stellbrink C. Acute and Chronic Effects of Endocardial Radiofrequency Ablation of Septal Hypertrophy in HOCM. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2021;32(10):2617-2624. doi: 10.1111/jce.15203.
4. Cooper RM, Shahzad A, Hasleton J, Digiovanni J, Hall MC, Todd DM, et al. Radiofrequency Ablation of the Interventricular Septum to Treat Outflow Tract Gradients in Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy: A Novel Use of CARTOSound® Technology to Guide Ablation. *Europace.* 2016;18(1):113-20. doi: 10.1093/europace/euv302.
5. Crossen K, Jones M, Erikson C. Radiofrequency Septal Reduction in Symptomatic Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2016;13(9):1885-90. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.04.018.

Carta-resposta

Parabéns pelo interesse no procedimento,¹ acreditamos que novos protocolos de ablação e em especial dos cuidados de pós-operatório devem ser estimulados, visto que mesmo a forma de liberação de energia e a localização do ponto de aplicação da radiofrequência não são um consenso entre os autores (note que Lawrenz em publicação de agosto de

2021, apresentou dados com aplicação bilateral e apenas em septo direito).²

Após revisão cuidadosa dos primeiros 40 casos realizados por nosso grupo (publicação pendente) pudemos observar que diferenças relacionadas a morfologia do septo interventricular podem ser importantes na escolha do local de início da ablação.

Carta ao Editor

Septos com hipertrofia mais homogênea tendem a apresentar migração do gradiente no sentido apical. Assim, ablação guiada apenas pela anatomia pode resultar em lesões mais extensas sem necessidade. Também podem ocorrer gradientes medioventriculares residuais que implicariam numa segunda abordagem.

Outro benefício do uso do ecocardiograma transesofágico (ETE) seria a localização do ponto de real início do gradiente. Não raramente, o gradiente se inicia mais na região apical que do que na região mais espessa do septo, marcado pelo ponto de maior *aliasing*, evidenciado pelo mapeamento de fluxo a cores ao ecocardiograma (Figura 1). O ETE apresenta imagens com melhor visualização da via de saída do ventrículo esquerdo do que o ecocardiograma intracardiaco, informação que é extremamente importante para adequado alinhamento do cateter.

A avaliação ecocardiográfica diferencia as curvas de obstruções valvares (na estenose aórtica) da subvalvar, por meio da imagem espectral do Doppler contínuo (Figura 2). Tal informação é fundamental nos casos de estenoses sequenciais, como ocorre nos casos de ablação septal por radiofrequência pré-TAVI (em que esse método tem demonstrado um papel promissor).

Adicionalmente, o ETE fornece informações sobre estruturas adjacentes ao ponto de aplicação da radiofrequência, permitindo a pronta identificação de intercorrências possíveis como lesões em cordas tendíneas, ou cúspide anterior da valva mitral.

Um dos parâmetros indicadores de sucesso no intraprocedimento é a redução do refluxo mitral, decorrente da redução no deslocamento sistólico anterior do aparato valvar mitral devido à redução da obstrução na via de saída do ventrículo esquerdo.

Mais uma vez parabenizamos os autores pelas suas considerações e pelo esforço em simplificar o procedimento e aumentar sua propagação. Colocamo-nos à disposição para análise conjunta de dados e trocas de experiências.

Bruno Valdigem

Andrea de Andrade Vilela

Antonio Tito Paladino Filho

David Le Bihan

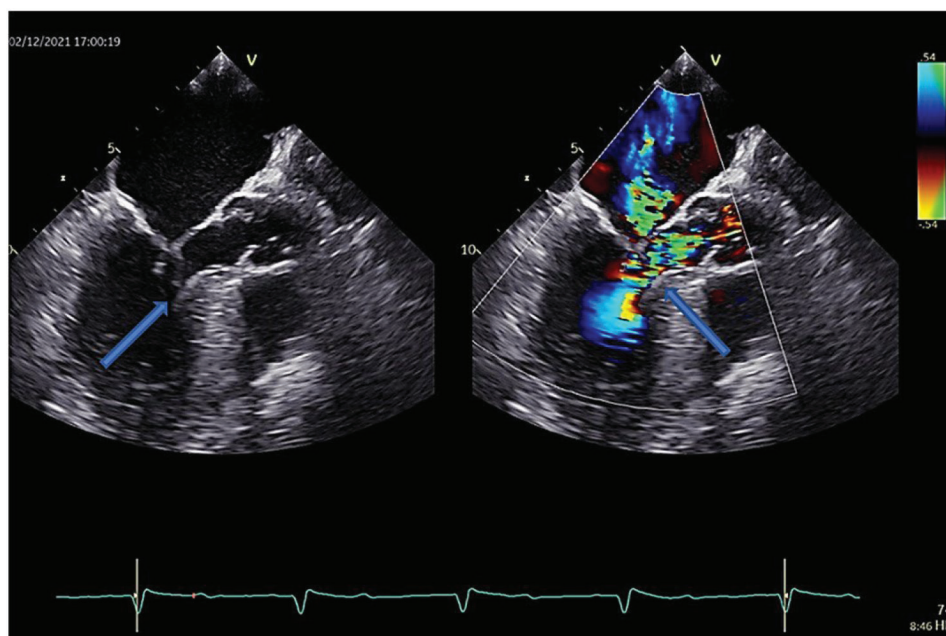


Figura 1 – ETE intraprocedimento com e sem color (a 150°): avaliação da valva mitral, identificação do SAM e sua localização. Nessa angulação conseguimos identificar mais facilmente o local de maior aceleração de fluxo e o grau do refluxo mitral.

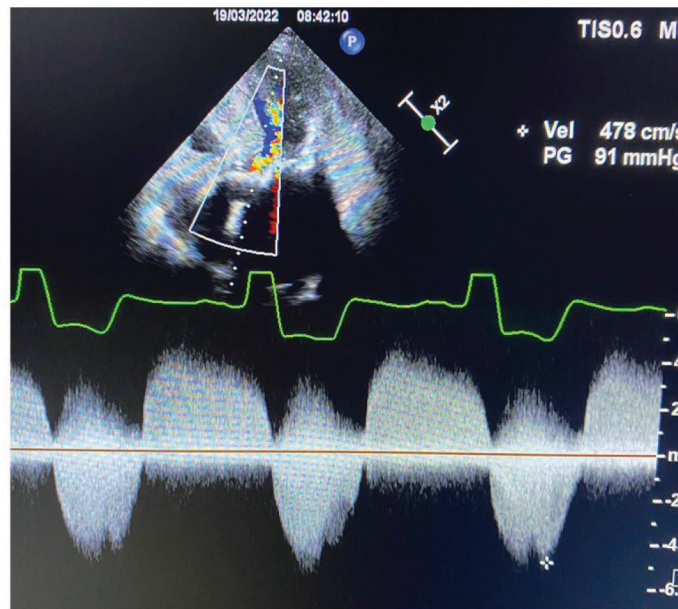


Figura 2 – Registro do Doppler contínuo com as curvas relacionadas à estenose aórtica e à obstrução subvalvar.

Referências

1. Chokr M, Mayrink M, Vandoni PMP, Linhares PV, Sousa IBS, Castello Júnior HJ, et al. Septal Ablation with Radiofrequency and the Use of New Technologies in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy in an Electrophysiology Laboratory. *Arq Bras Cardiol.* 2022; 119(4):634-637.
2. Lawrenz T, Lawin D, Radke K, Stellbrink C. Acute and Chronic Effects of Endocardial Radiofrequency Ablation of Septal Hypertrophy in HOCM. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2021;32(10):2617-24. doi: 10.1111/jce.15203.



Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre a Análise e Emissão de Laudos Eletrocardiográficos – 2022

Brazilian Society of Cardiology Guidelines on the Analysis and Issuance of Electrocardiographic Reports – 2022

Realização: Departamento de Cardiologia Clínica da Sociedade Brasileira de Cardiologia (DCC/SBC), Grupo de Estudos de Eletrocardiografia (GEECG)

Conselho de Normatizações e Diretrizes responsável: Brivaldo Markman Filho (Coordenador), Antonio Carlos Sobral Sousa, Aurora Felice de Castro Issa, Bruno Ramos Nascimento, Harry Corrêa Filho, Marcelo Luiz Campos Vieira – Gestão 2020/2021

Editores: Nelson Samesima, Carlos Alberto Pastore

Revisores: Epotamenides Good God, Horácio Gomes P Filho, Jose Claudio Lupi Kruse, Marcelo Garcia Leal

Autores da Diretriz: Nelson Samesima,¹ Epotamenides Good God,² Jose Claudio Lupi Kruse,³ Marcelo Garcia Leal,⁴ Claudio Pinho,^{5,6} Francisco Faustino de A. C. França,⁷ João Pimenta,⁸ Acácio Fernandes Cardoso,⁹ Adail Paixão,¹⁰ Alfredo Fonseca,¹¹ Andrés R. Pérez-Riera,¹² Antonio Luiz Pinho Ribeiro,¹³ Bruna Affonso Madaloso,¹ Bráulio Luna Filho,¹⁴ Carlos Alberto Rodrigues de Oliveira,¹⁵ César José Grupi,¹ Dalmo Antonio Ribeiro Moreira,⁷ Elisabeth Kaiser,¹ Gabriela Miana de Mattos Paixão,¹⁶ Gilson Feitosa Filho,¹⁷ Horacio Gomes Pereira Filho,¹ José Grindler,¹¹ José Luiz Aziz,¹² Marcos Sleiman Molina,¹⁸ Mirella Facin,¹ Nancy M. M. de Oliveira Tobias,¹ Patricia Alves de Oliveira,¹ Paulo César R. Sanches,¹⁹ Ricardo Alkmin Teixeira,^{20,21} Severiano Melo Atanes,²² Carlos Alberto Pastore¹

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP),¹ São Paulo, SP – Brasil
Hospital SOCOR,² Belo Horizonte, MG – Brasil
Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul,³ Porto Alegre, RS – Brasil
Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto,⁴ Ribeirão Preto, SP – Brasil
Pontifícia Universidade Católica (PUC),⁵ Campinas, SP – Brasil
Clínica Pinho,⁶ Valinhos, SP – Brasil
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,⁷ São Paulo, SP – Brasil
Hospital do Servidor Público Estadual,⁸ São Paulo, SP – Brasil
Serviço de Eletrocardiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP),⁹ São Paulo, SP – Brasil
Hospital Unimec,¹⁰ Vitória Da Conquista, BA – Brasil
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP),¹¹ São Paulo, SP – Brasil
Faculdade de Medicina do ABC,¹² Santo André, SP – Brasil
Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG),¹³ Belo Horizonte, MG – Brasil
Hospital São Paulo, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP),¹⁴ São Paulo, SP – Brasil
Grupo Fleury,¹⁵ São Paulo, SP – Brasil
Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG),¹⁶ Belo Horizonte, MG – Brasil
Hospital Santa Izabel,¹⁷ Santa Casa da Bahia, Salvador, BA – Brasil
Clínica São Paulo,¹⁸ São Paulo, SP – Brasil
Clínica Médica de Cardiologia Dr. Paulo Sanches,¹⁹ Campinas, SP – Brasil
Hospital Renascentista,²⁰ Pouso Alegre, MG – Brasil
Faculdade de Medicina da Universidade do Vale do Sapucaí (UNIVÁS),²¹ Pouso Alegre, MG – Brasil
Policlínica Maceió SS,²² São Paulo, SP – Brasil

Esta diretriz deverá ser citada como:

Samesima N, God EG, Kruse JCL, Leal MG, França FFAC, Pinho C, et al. Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre a Análise e Emissão de Laudos Eletrocardiográficos – 2022. Arq Bras Cardiol. 2022; 119(4):638-680

Nota: Estas diretrizes se prestam a informar e não a substituir o julgamento clínico do médico que, em última análise, deve determinar o tratamento apropriado para seus pacientes.

Correspondência:

Sociedade Brasileira de Cardiologia – Av. Marechal Câmara, 360/330 – Centro – Rio de Janeiro – CEP: 20020-907.
E-mail: diretrizes@cardiol.br

Diretrizes

Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre a Análise e Emissão de Laudos Eletrocardiográficos – 2022

O relatório abaixo lista as declarações de interesse conforme relatadas à SBC pelos especialistas durante o período de desenvolvimento deste posicionamento, 2021.

Especialista	Tipo de relacionamento com a indústria
Acácio Fernandes Cardoso	Nada a ser declarado
Adail Paixao Almeida	Nada a ser declarado
Alfredo José da Fonseca	Nada a ser declarado
Andrés R. Pérez-Riera	Nada a ser declarado
Antonio Luiz Pinho Ribeiro	Outros relacionamentos Atuação no último ano como auditor médico para empresa operadora de planos de saúde ou assemelhada: - Consultoria em Inteligência Artificial em Saúde para Unimed-BH Participação em órgãos governamentais de regulação, ou de defesa de direitos na área de cardiologia: - Atuação junto ao Ministério da Saúde em Convênios em saúde digital e apoio a Atenção Primária à Saúde
Braulio Luna Filho	Nada a ser declarado
Bruna Affonso Madaloso	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciável, feito a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/ companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras. - SBC - Curso de Eletrocardiografia Básica Pesquisa Clínica; empresa Immune BioSolutions Inc.
Carlos Alberto Pastore	Nada a ser declarado
Carlos Alberto Rodrigues de Oliveira	Nada a ser declarado
Cesar José Grupi	Nada a ser declarado
Claudio Pinho	Outros relacionamentos Financiamento de atividades de educação médica continuada, incluindo viagens, hospedagens e inscrições para congressos e cursos, provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras. - Bayer: Xarelto
Dalmo Antônio Ribeiro Moreira	Outros relacionamentos Financiamento de atividades de educação médica continuada, incluindo viagens, hospedagens e inscrições para congressos e cursos, provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras. - Bayer, Abbott, Libbs, Astra Zeneca, Daichy Sankyo
Elisabeth Kaiser	Nada a ser declarado
Epotamenides Maria Good God	Nada a ser declarado
Francisco Faustino de Albuquerque Carneiro de França	Nada a ser declarado
Gabriela Miana de Mattos Paixão	Nada a ser declarado
Gilson Soares Feitosa Filho	Nada a ser declarado
Horacio Gomes Pereira Filho	Nada a ser declarado
João A Pimenta de Almeida	Nada a ser declarado
Jose Claudio Lupi Kruse	Nada a ser declarado
José Grindler	Nada a ser declarado
Jose Luis Aziz	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciável, feito a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/ companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras. - Astrazeca: hipertensão e diabetes; Daiichi Sankyo: hipertensão e fibrilação atrial
Marcelo Garcia Leal	Nada a ser declarado

Marcos Sleiman Molina	Outros relacionamentos Participação societária de qualquer natureza e qualquer valor economicamente apreciável de empresas na área de saúde, de ensino ou em empresas concorrentes ou fornecedoras da SBC: - Proprietário de clínica privada na cidade de Mogi das Cruzes
Mirella Facin	Nada a ser declarado
Nancy Maria Martins De Oliveira	Nada a ser declarado
Nelson Samesima	Nada a ser declarado
Patricia Alves de Oliveira	Nada a ser declarado
Paulo César Ribeiro Sanches	Nada a ser declarado
Ricardo Alkmim Teixeira	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciável, feito a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/ companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras. - Daichii-Sankyo: Lixiana; Boehringer-Ingelheim: Pradaxa, Jardiance; Biotronik/ Abbott/ Medtronic: dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis Outros relacionamentos Financiamento de atividades de educação médica continuada, incluindo viagens, hospedagens e inscrições para congressos e cursos, provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras. - Biomedical: bainhas de extração a laser
Severiano Atanes Netto	Nada a ser declarado

Sumário

Introdução	644
1. Normatização para Análise e Emissão do Laudo Eletrocardiográfico	644
1.1. Normatização para Análise Eletrocardiográfica	644
1.2. O Laudo Eletrocardiográfico	645
1.2.1. Laudo Descritivo	645
1.2.2. Laudo Conclusivo	645
1.2.3. Laudo Automatizado	645
1.2.4. Laudo Via Internet	645
2. Avaliação da Qualidade Técnica do Traçado	645
2.1. Critérios de Avaliação Técnica dos Traçados	645
2.1.1. Calibração do Eletrocardiógrafo	645
2.1.2. Troca de Eletrodos	645
2.1.2.1. Posicionamento Trocado dos Eletrodos	645
2.1.2.1.1. Eletrodos dos MMSS Trocados entre Si	645
2.1.2.2. Eletrodo dos MMII trocado por um eletrodo de um dos MMSS	645
2.1.2.3. Troca de Eletrodos entre Braço Esquerdo e Perna Esquerda	645
2.1.2.4. Troca de Eletrodos Precordiais	646
2.1.2.5. Eletrodos V1 e V2 Mal Posicionados	646
2.1.3. Outras Interferências	646
2.1.3.1. Tremores Musculares	646
2.1.3.2. Neuroestimulação	646
2.1.3.3. Frio, Febre, Soluços, Agitação Psicomotora	646
2.1.3.4. “Grande Eletrodo” Precordial	646
2.1.3.5. Oscilação da Linha de Base	646
2.1.3.6. Outras Interferências Elétricas e Eletromagnéticas	646
2.1.3.7. Alterações Decorrentes de Funcionamento Inadequado de Softwares e Sistemas de Aquisição de Sinais Eletrocardiográficos Computadorizados	647
3. A Análise do Ritmo Cardíaco	647
3.1. Análise da Onda P, Frequência Cardíaca e Ritmo	647
3.1.1. Definição do Ritmo Sinusal (RS)	647
3.1.2. Frequência da Onda P Sinusal	647
3.2. Análise das Alterações de Ritmo Supraventricular	647
3.2.1. Definição de Arritmia Cardíaca	647
3.2.2. Arritmia Supraventricular	647
3.2.3. Presença de Onda P Sinusal	647
3.2.3.1. Arritmia Sinusal (AS)	647
3.2.3.2. Bradicardia Sinusal (BS)	647
3.2.3.3. Bloqueio Sinoatrial de Segundo Grau	647
3.2.3.4. Bloqueios Interatriais (BIA)	647
3.2.3.5. Taquicardia Sinusal (TS)	647
3.2.4. Ausência de Onda P Antes do QRS	647
3.2.4.1. Fibrilação Atrial (FA)	647
3.2.4.2. Flutter Atrial	648
3.2.4.3. Ritmo Juncional	648
3.2.4.4. Extrassístole Juncional	648
3.2.4.5. Taquicardia por Reentrada Nodal Comum (TRN)	648
3.2.4.6. Taquicardia por Reentrada Atrioventricular Ortodrômica (TRAV)	648
3.2.5. Presença da Onda P Não Sinusal Antes do QRS	648
3.2.5.1. Ritmo Atrial Ectópico (RAE)	648
3.2.5.2. Ritmo Atrial Multifocal (RAM)	648
3.2.5.3. Ritmo Juncional	648
3.2.5.4. Batimento de Escape Atrial	648
3.2.5.5. Extrassístole Atrial (EA)	649
3.2.5.6. Extrassístole Atrial Bloqueada ou Não Conduzida	649
3.2.5.7. Taquicardia Atrial (TA)	649
3.2.5.8. Taquicardia Atrial Multifocal (TAMF)	649
3.2.5.9. Taquicardia por Reentrada Nodal Incomum	649
3.2.5.10. Taquicardia de Coumel	649
3.2.6. Pausas	649
3.2.6.1. Parada Sinusal (PS)	649
3.2.6.2. Disfunção do Nó Sinusal (DNS)	649
3.2.7. Classificação de Taquicardias Supraventriculares Baseadas no Intervalo RP	649
3.2.8. Arritmias Supraventriculares com Complexo QRS Alargado	649
3.2.8.1. Aberrância de Condução	649
3.2.8.2. Extrassístole Atrial com Aberrância de Condução	649
3.2.8.3. Taquicardia Supraventricular com Aberrância de Condução	649
3.2.8.4. Taquicardia por Reentrada Atrioventricular Antidrômica	649
4. Condução Atrioventricular	650
4.1. Definição da Relação Atrioventricular (AV) Normal	650
4.1.1. Atraso da Condução Atrioventricular (AV)	650
4.1.1.1. Bloqueio AV de Primeiro Grau	650
4.1.1.2. Bloqueio AV de Segundo Grau Tipo I (Mobitz I)	650
4.1.1.3. Bloqueio AV de Segundo Grau Tipo II (Mobitz II)	650
4.1.1.4. Bloqueio AV 2:1	650
4.1.1.5. Bloqueio AV Avançado ou de Alto Grau	650
4.1.1.6. Bloqueio AV do Terceiro Grau ou BAV Total (BAVT)	650
4.1.1.7. Bloqueio AV Paroxístico	650
4.1.2. Pré-Excitação Ventricular	650
4.1.3. Outros Mecanismos de Alteração da Relação AV Normal	651
4.1.3.1. Dissociação AV	651
4.1.3.2. Ativação Atrial Retrógrada	651
5. Análise da Ativação Ventricular	652
5.1. Ativação Ventricular Normal	652
5.1.1. Definição do QRS Normal	652
5.1.2. Eixo Elétrico Normal no Plano Frontal	652
5.1.3. Ativação Ventricular Normal no Plano Horizontal	652
5.1.4. Análise das Alterações de Ritmo Ventricular	652
5.1.4.1. Definição de Arritmia Cardíaca	652
5.1.4.2. Arritmia Ventricular	652
5.1.4.3. Análise das Arritmias Ventriculares	652
5.1.4.3.1. Extrassístole Ventricular (EV)	652
5.1.4.3.2. Batimento(s) de Escape Ventricular(es)	652
5.1.4.3.3. Ritmo de Escape Ventricular – Ritmo Idioventricular	652
5.1.4.3.4. Ritmo Idioventricular Acelerado (RIVA)	652
5.1.4.3.5. Taquicardia Ventricular (TV)	652
5.1.4.3.5.1. Taquicardia Ventricular Monomórfica	652
5.1.4.3.5.2. Taquicardia Ventricular Polimórfica (TVP)	652
5.1.4.3.5.3. Taquicardia Ventricular Tipo Torsade des Pointes (TdP)	652
5.1.4.3.5.4. Taquicardia Ventricular Bidirecional	652
5.1.4.3.5.5. Quanto à Duração	653
5.1.4.3.6. Batimento de Fusão	653
5.1.4.3.7. Batimento com Captura Supraventricular Durante Ritmo Idioventricular	653
5.1.4.3.8. Parassístole Ventricular (PV)	653
5.1.4.3.9. Fibrilação Ventricular (FV)	653
5.1.4.4. Critérios de Diferenciação entre as Taquicardias de Complexo QRS Alargado	653
6. Sobrecargas das Câmaras Cardíacas	655
6.1. Sobrecargas Atriais	655
6.1.1. Sobrecarga Atrial Esquerda (SAE)	655
6.1.2. Sobrecarga Atrial Direita (SAD)	655
6.1.3. Sobrecarga Biatrial (SBA)	655
6.1.4. Sobrecarga Ventricular Esquerda (SVE)	655
6.1.4.1. Critérios de Romhilt-Estes	655

6.1.4.2. Índice de Sokolow Lyon	655	8.6.1. Isquemia Subepicárdica	659
6.1.4.3. Índice de Cornell	655	8.6.2. Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) com Supra de ST	659
6.1.4.4. Peguero-Lo Presti	655	8.7. Associação de Infarto com Bloqueios de Ramo	660
6.1.4.5. Alterações de Repolarização Ventricular	656	8.7.1. Infarto de Miocárdio na Presença de Bloqueio de	
6.1.5. Sobrecarga Ventricular Direita (SVD)	656	Ramo Direito (BRD)	660
6.1.5.1. Eixo do QRS	656	8.7.2. Infarto do Miocárdio na Presença de Bloqueio de	
6.1.5.2. Onda R Ampla	656	Ramo Esquerdo (BRE)	660
6.1.5.3. Morfologia qR ou qRs	656	9. Análise da Repolarização Ventricular	661
6.1.5.4. Morfologia rsR'	656	9.1. Repolarização Ventricular	661
6.1.5.5. Repolarização Ventricular	656	9.1.1. Repolarização Ventricular Normal	661
6.1.5.6. Critério de SEATTLE para SVD	656	9.1.1.1. Ponto J	661
6.1.6. Sobrecarga Biventricular	656	9.1.1.2. Segmento ST	661
6.1.7. Diagnóstico Diferencial do Aumento de Amplitude do QRS	656	9.1.1.3. Onda T	661
7. Análise dos Bloqueios (Retardo, Atraso de Condução)		9.1.1.4. Onda U	661
Intraventriculares	656	9.1.1.5. Intervalo QT (QT) e Intervalo QT Corrigido (QTc)	661
7.1. Bloqueios Intraventriculares	656	9.1.2. Variantes da Repolarização Ventricular Normal	661
7.1.1. Bloqueio do Ramo Esquerdo (BRE)	656	9.1.2.1. Padrão de Repolarização Precoce (RP)	661
7.1.1.1. Bloqueio de Ramo Esquerdo em Associação com Sobrecarga		10. O ECG nas Canalopatias e Demais Alterações	
Ventricular Esquerda	657	Genéticas	662
7.1.1.2. Bloqueio de Ramo Esquerdo em Associação com Sobrecarga		10.1. A Genética e o ECG	662
Ventricular Direita (ao Menos 2 dos 3 Critérios)	657	10.1.1. Canalopatias	662
7.1.2. Bloqueio do Ramo Direito (BRD)	657	10.1.1.1. Síndrome do QT Longo Congênito	662
7.1.2.1. Atraso Final de Condução	657	10.1.1.2. Síndrome do QT Curto	662
7.1.3. Bloqueios Divisionais do Ramo Esquerdo	657	10.1.1.3. Síndrome de Brugada	662
7.1.3.1. Bloqueio Divisional Anterossuperior Esquerdo (BDAS)	657	10.1.1.4. Taquicardia Catecolaminérgica	663
7.1.3.2. Bloqueio Divisional Anteromedial Esquerdo (BDAM)	657	10.1.2. Doenças Genéticas com Acometimento Primário Cardíaco	663
7.1.3.3. Bloqueio Divisional Posteroinferior Esquerdo (BDPI)	657	10.1.2.1. Cardiomiopatia (Displasia) Arritmogênica de	
7.1.4. Bloqueios Divisionais do Ramo Direito	657	Ventrículo Direito	663
7.1.4.1. Bloqueio Divisional Superior Direito (BDSRD)	657	10.1.2.2. Cardiomiopatia Hipertrofica	663
7.1.4.2. Bloqueio Divisional Inferior Direito (BDIRD)	657	10.1.3. Doenças Genéticas com Acometimento Secundário Cardíaco	663
7.1.5. Associação de Bloqueios	658	10.1.3.1. Distrofia Muscular	663
7.1.5.1. BRE Associado ao BDAS	658	11. Caracterização das Alterações Eletrocardiográficas	
7.1.5.2. BRE Associado ao BDPI	658	em Situações Clínicas Específicas	663
7.1.5.3. BRD Associado ao BDAS	658	11.1. Condições Clínicas que Alteram o ECG	663
7.1.5.4. BRD Associado ao BDPI	658	11.1.1. Ação Digitalica	663
7.1.5.5. BRD Associado ao BDAS e BDAM	658	11.1.2. Alterações de ST-T por Fármacos	663
7.1.5.6. BDAS Associado ao BDAM	658	11.1.3. Alternância Elétrica	663
7.1.5.7. Bloqueio de Ramo Mascado	658	11.1.4. Alternância da Onda T	664
7.1.6. Situações Especiais Envolvendo a Condução Intraventricular	658	11.1.5. Comprometimento Agudo do Sistema Nervoso Central	664
7.1.6.1. Bloqueio Peri-infarto	658	11.1.6. Comunicação Interatrial (CIA)	664
7.1.6.2. Bloqueio Peri-isquemia	658	11.1.7. COVID-19	664
7.1.6.3. Fragmentação do QRS (fQRS)	658	11.1.8. Derrame Pericárdico	664
7.1.6.4. Bloqueio de Ramo Esquerdo Atípico	658	11.1.9. Dextrocardia	664
7.1.6.5. Bloqueio Intraventricular Parietal ou Purkinje/Músculo ou Focal	658	11.1.10. Dextroposição	664
8. Análise do ECG nas Coronariopatias	658	11.1.11. Distúrbios Eletrolíticos	664
8.1. Critérios Diagnósticos da Presença de Isquemia Miocárdica	658	11.1.11.1. Hipertensão	664
8.1.1. Presença de Isquemia	658	11.1.11.2. Hipotensão	664
8.1.2. Isquemia Circunferencial ou Global	658	11.1.11.3. Hipocalcemia	664
8.1.3. Alterações Secundárias	659	11.1.11.4. Hipercalcemia	664
8.2. Critérios Diagnósticos da Presença de Lesão	659	11.1.12. Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)	664
8.3. Definição das Áreas Eletricamente Inativas (AEI)	659	11.1.13. Drogas Antiarrítmicas	664
8.4. Análise Topográfica da Isquemia, Lesão e Necrose	659	11.1.13.1. Amiodarona	664
8.4.1. Análise Topográfica das Manifestações Isquêmicas ao ECG (Meyers)	659	11.1.13.2. Propafenona	665
8.4.2. Análise topográfica das manifestações isquêmicas pelo ECG em		11.1.13.3. Sotalol	665
associação à ressonância magnética	659	11.1.14. Efeito Dielétrico	665
8.4.3. Correlação Eletrocardiográfica com a Artéria Envolvida	659	11.1.15. Embolia Pulmonar	665
8.5. Infartos de Localização Especial	659	11.1.16. Fenômeno de Ashman (ou de Gounaux-Ashman)	665
8.5.1. Infarto do Miocárdio de Ventrículo Direito	659	11.1.17. Hipotermia	665
8.5.2. Infarto Atrial	659	11.1.18. Hipotireoidismo	665
8.6. Diagnósticos Diferenciais	659	11.1.19. Insuficiência Renal Crônica	665

Diretrizes

11.1.20. Pericardite	665
11.1.21. Quimioterápicos	665
12. O ECG em Atletas	665
12.1. A Importância do ECG do Atleta	665
12.1.1. Achados Eletrocardiográficos Normais (Grupo 1)	665
12.1.2. Achados Eletrocardiográficos Anormais (Grupo 2)	666
12.1.3. Achados Eletrocardiográficos Limítrofes (Grupo 3)	666
13. O ECG em Crianças	666
13.1. Introdução	666
13.2. Aspectos Técnicos	666
13.3. Parâmetros Eletrocardiográficos e suas Variações	667
13.3.1. Frequência Cardíaca e Ritmo Sinusal	667
13.3.1.1. Possíveis Alterações	667
13.3.1.1.1. Arritmia Sinusal	667
13.3.1.1.2. Taquicardia Sinusal	667
13.3.1.1.3. Bradicardia Sinusal	667
13.3.1.1.4. Outras Bradicardias	667
13.3.2. A onda P e a Atividade Elétrica Atrial	668
13.3.2.1. Possíveis Alterações	668
13.3.2.1.1. Sobrecargas Atriais	668
13.3.2.1.2. Ritmo Juncional	668
13.3.3. Intervalo PR e a Condução Atrioventricular	668
13.3.3.1. Possíveis Alterações	668
13.3.3.1.1. Bloqueios Atrioventriculares	668
13.3.3.1.2. Intervalo PR curto e Pré-excitação Ventricular	668
13.3.4. Atividade Elétrica Ventricular	668
13.3.4.1. Possíveis Alterações	669
13.3.4.1.1. Alterações do Eixo e da Amplitude do QRS	669
13.3.4.1.2. Alterações das Ondas Q	669
13.3.4.1.3. Distúrbios da Condução Intra-ventricular	669
13.3.4.1.4. Onda Épsilon e a Cardiomiopatia Arritmogênica do Ventrículo Direito	669
13.3.5. Repolarização Ventricular	669
13.3.5.1. Intervalo QT	669
13.3.5.1.1. Possíveis Alterações	669
13.3.5.1.1.1. Síndrome do QT Longo	669
13.3.5.1.1.2. Síndrome do QT Curto	670
13.3.5.2. Segmento ST	670
13.3.5.2.1.1. Desníveis do Segmento ST	670
13.3.5.2.1.2. Repolarização Precoce	670
13.3.5.2.1.3. Padrão eletrocardiográfico de Brugada	670
13.3.5.3. Onda T	670
13.3.5.4. Onda U	670
13.4. Distúrbios do Ritmo Cardíaco	670
13.5. Reconhecimento do Situs, da Posição Cardíaca e da Inversão Ventricular	670
14. O ECG durante Estimulação Cardíaca Artificial	670
14.1. Estimulação Cardíaca Artificial (ECA)	670
14.1.1. Termos Básicos	671
14.1.2. Análise das Características Eletrocardiográficas dos DCEI	671
15. Tele-eletrocardiografia	673
Referências	674

Introdução

A revisão das diretrizes de eletrocardiografia deve-se ao fato do surgimento de avanços no entendimento de diversas doenças, com repercussões importantes no traçado eletrocardiográfico. Alguns podem imaginar que a interpretação

do eletrocardiograma (ECG) não teve mudanças ao longo do tempo; certamente esquecem as doenças recentemente descritas e outras cujos mecanismos eletrofisiológicos foram melhor entendidos na atualidade. Alguns parâmetros eletrocardiográficos são considerados importantes marcadores prognósticos na doença de Chagas, além de ser possível identificar alterações consideradas como preditores de mortalidade na população geral (idade ao ECG - ECG-age). Uma questão crucial é: quando indicar a realização de um ECG?

O ECG é um exame simples, barato e não invasivo. Permite uma ideia da condição cardíaca do indivíduo e pode eventualmente identificar situações de risco de morte súbita. Assim, o achado de um ECG dentro dos limites da normalidade permite antecipar que a função ventricular deve estar normal ou próxima disto, fato importante no primeiro contato com o paciente.

Achamos que todas as pessoas deveriam ter um ECG em algum momento da vida, que somente fosse repetido segundo necessidade clínica. Algumas diretrizes colocam indicação IIb para a realização do ECG em indivíduos assintomáticos da população geral, e classe IIa na presença de hipertensão e ou diabetes.¹

A possibilidade de transmissão dos exames através da internet permitiu a difusão da tecnologia por diversas regiões carentes do nosso país e um melhor padrão de atendimento assistencial. Nos últimos anos, observou-se um aumento significativo de estudos (com milhões de ECG's analisados) sobre inteligência artificial e sistemas de interpretação automática como ferramentas adicionais para a eletrocardiografia. Alguns resultados conseguiram demonstrar a capacidade destes novos sistemas em identificar determinadas arritmias, bem como prever seu aparecimento, além de desfechos como acidente vascular encefálico (isquêmico).

Assim, esperamos que esta versão ajude o médico clínico e/ou cardiologista na emissão dos laudos eletrocardiográficos de maneira uniforme, permitindo fácil entendimento e padronização da linguagem.

1. Normatização para Análise e Emissão do Laudo Eletrocardiográfico

1.1. Normatização para Análise Eletrocardiográfica

Para a correta interpretação eletrocardiográfica, três características devem ser consideradas:

- Idade: as características do ECG variam com a faixa etária e acontecem no recém-nascido (RN), lactente, crianças e adolescentes até cerca dos 16 anos de idade. Nos dois primeiros grupos essas alterações são mais rápidas (Seção 13). Também os idosos podem apresentar ondas T negativas em V1, de forma isolada e às vezes em V2.²
- Biotipo: Os indivíduos longilíneos tendem a ter o coração verticalizado e os eixos resultantes principalmente da onda P e do complexo QRS comumente orientados para a direita com rotação horária nas derivações do plano frontal. Já nos brevilíneos, com corações horizontalizados, esses desvios costumam ser para a esquerda (plano frontal).

- Sexo: nos adultos do sexo feminino é comum observar ondas T negativas em precordiais direitas, inclusive com QTc maiores que os do sexo masculino e as crianças.

1.2. O Laudo Eletrocardiográfico^{1,3-5}

1.2.1. Laudo Descritivo

- a) Análise do ritmo e quantificação da frequência cardíaca;
- b) Análise da duração, amplitude e morfologia da onda P e duração do intervalo PR;
- c) Determinação do eixo elétrico de P, QRS e T;
- d) Análise da duração, amplitude e morfologia do QRS;
- e) Análise da repolarização ventricular e descrição das alterações do ST-T, QT e U, quando presentes.

1.2.2. Laudo Conclusivo

Deve conter a síntese dos diagnósticos listados nesta diretriz. Abreviaturas em laudos, textos científicos, protocolos, etc., poderão ser utilizadas, entre parênteses, após a denominação, por extenso, do diagnóstico.

1.2.3. Laudo Automatizado

Com o desenvolvimento tecnológico, nos últimos anos, houve uma melhora importante na acurácia das medidas automáticas dos aparelhos disponíveis, tornando a interpretação automatizada uma ferramenta auxiliar importante no laudo médico. Ainda assim, é fundamental a conferência destas métricas automáticas por uma revisão médica, já que o laudo é um ato médico. A simples utilização das aferições automáticas (métricas e vetoriais), assim como os laudos provenientes desses sistemas, sem revisão, não são recomendadas.

1.2.4. Laudo Via Internet

Os sistemas de Tele-ECG,⁶⁻⁸ enviam os ECGs realizados à distância para os Centros de Referência para laudo. A técnica de execução dos ECGs (Unidades executoras), bem como a interpretação e os laudos (Centros de Referência), deverão seguir as mais recentes diretrizes nacionais e internacionais. Eles são parte integrante da Telecardiologia, que também abarca outros exames da especialidade, que são executados, registrados e transmitidos de um ponto a outro para interpretação à distância, como por exemplo, monitoração de marca-passo, Holter, gravador de eventos, entre outros. Dentre os vários benefícios da telecardiologia temos:

- a) Pré-atendimento ao paciente em seu local de origem;
- b) Redução do tempo e custo dispendido pelo paciente;
- c) Maior rapidez na triagem por especialistas;
- d) Acesso a especialistas em acidentes e emergências;
- e) Facilita gerenciamento dos recursos de saúde;
- f) Na reabilitação, aumenta a segurança do paciente pós-cirúrgico;
- g) Cooperação e integração de pesquisadores para compartilhamento de registros clínicos;

- h) Acesso a programas educacionais de formação e qualificação.

Segundo vários autores, a telecardiologia foi identificada como uma atividade social e economicamente vantajosa para os prestadores de serviço, pagadores e pacientes. Reconhecidamente é uma ferramenta útil para os locais afastados dos grandes centros.

2. Avaliação da Qualidade Técnica do Traçado

2.1. Critérios de Avaliação Técnica dos Traçados

2.1.1. Calibração do Eletrocardiógrafo

Nos aparelhos analógicos a verificação da calibração se faz sempre necessária. O padrão normal deve ter 1 mV (10 mm). Nos aparelhos mais modernos (computadorizados com traçados digitalizados), a verificação do padrão do calibrador é realizada automaticamente. Os filtros devem seguir as normas internacionalmente aceitas, principalmente da AHA. Para os filtros de alta frequência de, no mínimo, 150 Hz para os grupos de adultos e adolescentes. Para crianças, até 250 Hz. Filtros com essas frequências mais baixas podem interferir na captação das espículas de marcapassos. Filtro de baixa frequência utiliza-se 0,05Hz. Alguns aparelhos usam filtros de fase bidirecional.⁹

2.1.2. Troca de Eletrodos

A Figura 2.1 mostra a posição correta dos eletrodos periféricos (braço direito (RA), braço esquerdo (LA), perna direita (RL) e perna esquerda (LL)) com suas respectivas cores vermelho, amarelo, preto e verde).

2.1.2.1. Posicionamento Trocado dos Eletrodos

2.1.2.1.1. Eletrodos dos MMSS Trocados entre Si

Apresentam derivações D1 com ondas negativas e aVR com ondas positivas.

2.1.2.2. Eletrodo dos MMII trocado por um eletrodo de um dos MMSS

Linha isoeletrica ou amplitude de ondas muito pequenas em D2 (braço direito) ou D3 (braço esquerdo). A troca dos eletrodos dos membros superiores com os dos inferiores mostra esse padrão em D1, pois produz uma diferença de potencial desprezível nos membros superiores.

2.1.2.3. Troca de Eletrodos entre Braço Esquerdo e Perna Esquerda

É a troca de mais difícil identificação. O SÂQRS tende a desviar-se para a esquerda. Pode parecer um ECG normal, mas produz as seguintes alterações:

- a) onda P invertida em D3;

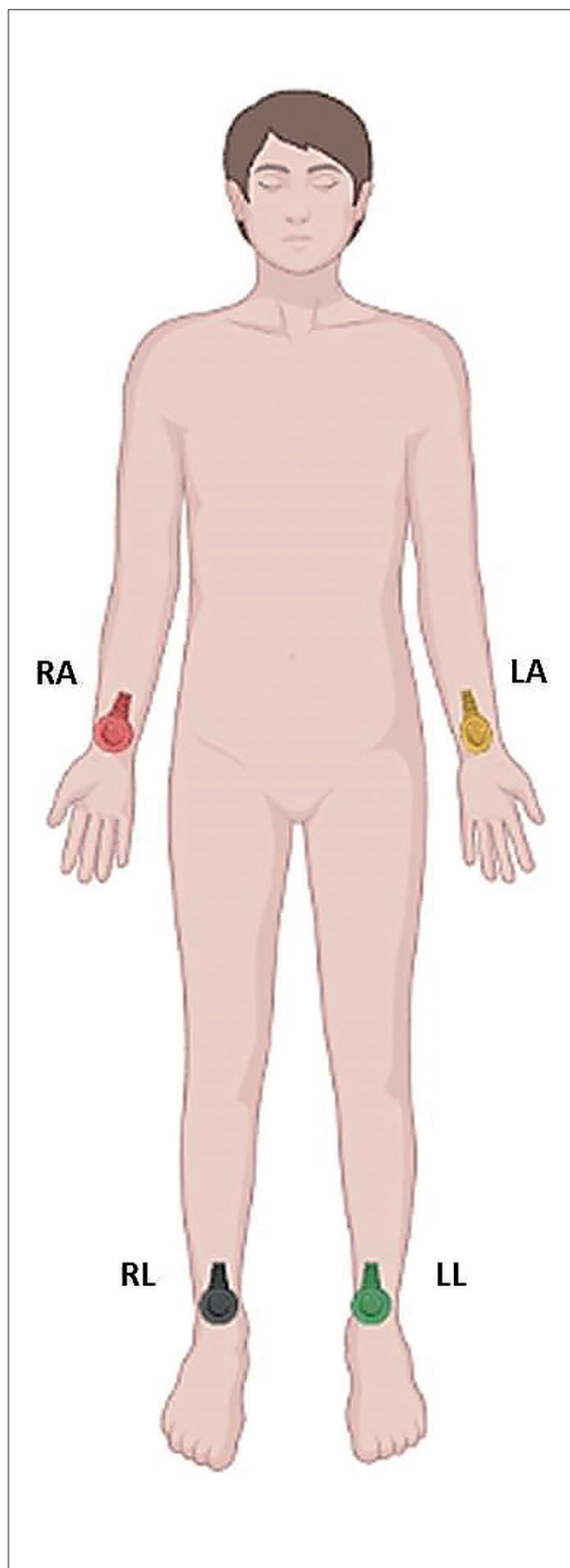


Figura 2.1 – Localização dos eletrodos periféricos.

RA: braço direito; LA: braço esquerdo; RL: perna direita; LL: perna esquerda.

b) D1 e D2 trocam de posição. D1 tem voltagem de QRS mais ampla e menor em D2;

c) em D3 invertem-se P, QRS e T. Também são trocadas as posições de aVL com aVF. A derivação aVR não se altera.

2.1.2.4. Troca de Eletrodos Precordiais

Alteração da progressão normal da onda R de V1 a V6.

2.1.2.5. Eletrodos V1 e V2 Mal Posicionados

Eletrodos V1 e V2 posicionados incorretamente acima do segundo espaço intercostal podem produzir padrão rSr' simulando atraso final de condução, ou morfologia rS de V1 a V3 e onda P negativa em V1, simulando SAE.

2.1.3. Outras Interferências

2.1.3.1. Tremores Musculares

Tremores musculares podem interferir na linha de base, mimetizando alterações eletrocardiográficas como flutter atrial e fibrilação ventricular¹⁰ no paciente parkinsoniano.

2.1.3.2. Neuroestimulação

Portadores de afecções do SNC que necessitam do uso de dispositivos de estimulação elétrica artificial podem apresentar artefatos que mimetizam a espícula de marcapasso cardíaco.

2.1.3.3. Frio, Febre, Soluços, Agitação Psicomotora

São outras condições que produzem artefatos na linha de base e podem mimetizar arritmias como fibrilação atrial e flutter atrial.

2.1.3.4. “Grande Eletrodo” Precordial

A utilização de gel condutor em faixa contínua no precórdio, resultando num traçado igual de V1-V6, correspondente à média dos potenciais elétricos nestas derivações.³

2.1.3.5. Oscilação da Linha de Base

Pode ser provocada por qualquer eletrodo mal fixado, movimentação dos membros, pela respiração ou em exames realizados com o paciente em cadeira de rodas. Nesse último caso outros artefatos também podem ser registrados.

2.1.3.6. Outras Interferências Elétricas e Eletromagnéticas

Esta resulta de interferências de linhas elétricas, equipamentos elétricos e telefonia celular. Para a realização do ECG deve-se solicitar ao paciente que retire todos os objetos metálicos e o telefone celular guardado na vestimenta. Os marca-passos transcutâneos podem produzir espícula, que pode ser confundida como falsa captura. O filtro utilizado também é de grande importância porque, às vezes, cria uma falsa falha de comando criando uma pausa representada por uma linha isoeletrica entre dois batimentos.¹¹⁻¹²

2.1.3.7. Alterações Decorrentes de Funcionamento Inadequado de Softwares e Sistemas de Aquisição de Sinais Eletrocardiográficos Computadorizados

A aquisição de dados por sistemas computadorizados, em alguns aparelhos eletrocardiográficos mais antigos, pode apresentar, raramente, problemas específicos e ainda não totalmente conhecidos. Como exemplo, na ausência de sinal eletrocardiográfico em um dos eletrodos, o sistema pode contrabalançar os outros sinais adquiridos e criar complexos QRS bizarros. Aparelhos eletrocardiográficos de 12 derivações simultâneas que possuem aferições automáticas de durações das ondas P e QRS podem apresentar medidas superestimadas das mesmas. Isso ocorre pois o software utiliza a onda mais precoce e a mais tardia dentre as 12 derivações para gerar tal medida.

3. A Análise do Ritmo Cardíaco

3.1. Análise da Onda P, Frequência Cardíaca e Ritmo

Estudos populacionais sobre valores de normalidade dos parâmetros eletrocardiográficos são utilizados há muitos anos como referência para nossa população, mesmo sabendo que diferenças étnicas têm influência sobre o que é considerado normal. Em 2017, dentre as diversas informações obtidas pelo estudo ELSA-Brasil, foi publicado estudo sobre valores da normalidade para a população brasileira sem doença cardíaca.¹³

Os parâmetros que serão abordados no item 3 referem-se ao ECG de adulto. O ECG pediátrico será abordado no item 13.

3.1.1. Definição do Ritmo Sinusal (RS)

Ritmo fisiológico do coração, que se origina no átrio direito alto, observado no ECG de superfície pela presença de ondas P positivas nas derivações D1, D2 e aVF, independentemente da presença ou não do complexo QRS. O eixo de P pode variar entre 0° e +90°. A onda P normal possui amplitude máxima de 2,5 mm e duração igual ou inferior a 110 ms. Podem ocorrer modificações de sua morfologia dependentes da frequência cardíaca, bem como da sua orientação (SÂP) nas derivações observadas.¹⁴

3.1.2. Frequência da Onda P Sinusal

A faixa de normalidade da frequência cardíaca em vigília é entre 50 bpm e 99 bpm.¹⁴⁻¹⁶

3.2. Análise das Alterações de Ritmo Supraventricular

3.2.1. Definição de Arritmia Cardíaca

Alteração da formação e/ou condução do impulso elétrico através do miocárdio.¹⁷ Após a definição (ou não) da presença do ritmo sinusal, busca-se a presença de arritmia cardíaca.

3.2.2. Arritmia Supraventricular

Ritmo que se origina acima do feixe de His. A identificação do local de origem da arritmia será usada sempre que possível. Quando não, será empregado o termo genérico supraventricular.

3.2.3. Presença de Onda P Sinusal

3.2.3.1. Arritmia Sinusal (AS)

Geralmente fisiológica, depende do sistema nervoso autônomo, e caracteriza-se pela variação dos intervalos PP entre 160 ms e 220 ms, durante o ritmo sinusal. A variação fásica é a relacionada com a respiração (comum na criança) e a não fásica não possui essa relação.

3.2.3.2. Bradicardia Sinusal (BS)

Refere-se ao ritmo sinusal com frequência inferior a 50 bpm.

3.2.3.3. Bloqueio Sinoatrial de Segundo Grau

O bloqueio de saída de segundo grau da despolarização sinusal faz com que ocorra a ausência de inscrição da onda P em um ciclo. O bloqueio sinoatrial do tipo I (BSA I) se caracteriza por ciclos PP progressivamente mais curtos até que ocorra o bloqueio. O bloqueio sinoatrial tipo II (BSA II) não apresenta diferença entre os ciclos PP e a pausa corresponde a 2 ciclos PP prévios. Os bloqueios sinoatriais de primeiro grau não são visíveis ao ECG convencional. Os bloqueios de terceiro grau serão observados na forma de ritmo de escape atrial ou juncional.

3.2.3.4. Bloqueios Interatriais (BIA)

Retardo da condução entre o átrio direito e o esquerdo, que pode ser classificado em primeiro grau (duração da onda P maior ou igual a 120 ms), segundo grau (padrão transitório) e terceiro grau ou avançado (onda P com duração maior ou igual a 120 ms, bifásica ou “plus-minus” em parede inferior, relacionado a arritmias supraventriculares e síndrome de Bayés).^{18,19}

3.2.3.5. Taquicardia Sinusal (TS)

Refere-se ao ritmo sinusal com frequência superior (ou igual) a 100 bpm.

3.2.4. Ausência de Onda P Antes do QRS

3.2.4.1. Fibrilação Atrial (FA)

A atividade elétrica atrial desorganizada, com frequência atrial entre 450 e 700 ciclos por minuto e resposta ventricular variável. A linha de base pode se apresentar isoelétrica, com irregularidades finas, grosseiras ou por um misto destas alterações (ondas “f”). A ocorrência de intervalos RR regulares indica a existência de dissociação atrioventricular. Para a denominação da resposta ventricular, num ECG com FA, deve-se calcular a FC (bpm) a partir de um traçado de 6 s (número de QRS neste período multiplicado por 10). Assim, teremos as seguintes possibilidades de resposta ventricular:

- (1) Ritmo de FA com baixa resposta ventricular, quando a FC estiver menor ou igual a 50 bpm;
- (2) Ritmo de FA com controle adequado da FC (em repouso), quando a resposta ventricular estiver entre 60 e 80 bpm;
- (3) Ritmo de FA com controle leniente (ou inadequado) da FC (em repouso), quando a resposta ventricular estiver entre 90 e 110 bpm;

Diretrizes

- (4) Ritmo de FA com resposta ventricular elevada, quando a FC estiver maior a 110 bpm.

3.2.4.2. Flutter Atrial

Atividade elétrica atrial organizada (macrorreentrante) que utiliza extensa região do átrio direito, sendo uma delas o istmo cavotricuspidéu (ICT). O ICT pode ser utilizado tanto no sentido anti-horário (90% dos casos) como no sentido horário (10%). Em ambas as situações, denomina-se flutter atrial comum (por utilizar o ICT). Quando no sentido horário, é chamado de comum reverso. No flutter atrial comum, as conhecidas ondas “F” apresentam frequência entre 240 e 340 bpm, bem como um padrão característico das mesmas: aspecto em dentes de serrote, negativas nas derivações inferiores e, geralmente, positivas em V1. Graus variados da condução AV podem ocorrer, sendo que quando superiores a 2:1 facilitam a observação das ondas “F”. Já no flutter atrial reverso, as ondas “F” possuem frequências mais elevadas entre 340 e 430 bpm. As ondas “F” são, além de positivas nas derivações inferiores, mais alargadas. Ao ECG, não é possível a diferenciação entre o flutter atrial comum reverso e uma taquicardia atrial esquerda (com origem na veia pulmonar superior direita). O chamado Flutter atrial incomum é aquele que não utiliza o ICT, portanto, está incluída nessa classificação a taquicardia atrial cicatricial, a taquicardia da veia cava inferior e a taquicardia por reentrada no anel mitral (todas são muito difíceis de serem diagnosticadas pelo ECG (recebem o nome genérico de taquicardia atrial).

3.2.4.3. Ritmo Juncional

Trata-se de ritmo de suplência ou de substituição originado na junção AV, com QRS iguais ou ligeiramente diferentes aos de origem sinusal. Trata-se de aberrância pela origem diferente do estímulo e não aberrância fásica, que depende do estímulo ser alterado pela fase 3 (precoce) ou 4 (tardio) do potencial de ação. Pode apresentar-se sem onda P visível ao ECG. Estas “posições” da onda P devem-se às velocidades de condução do estímulo elétrico aos átrios e aos ventrículos. Ao chegar antes aos ventrículos, e depois aos átrios, a onda P fica localizada dentro ou após o complexo QRS. Quando a frequência for inferior a 50 bpm é designado ritmo juncional de escape. Quando a frequência for superior a 50 bpm é chamado de ritmo juncional ativo e, se acima de 100 bpm, é chamado de taquicardia juncional.

3.2.4.4. Extrassístole Juncional

Batimento ectópico precoce originado na junção AV. São três as possíveis apresentações eletrocardiográficas:

- Onda P negativa nas derivações inferiores com intervalo PR curto;
- Ausência de atividade atrial pregressa ao QRS (onda P dentro do QRS);
- Onda P negativa nas derivações inferiores após o complexo QRS.

O complexo QRS apresenta-se de morfologia e duração similar ao do ritmo basal, embora aberrâncias de condução possam ocorrer (ver itens 3.2.8.1 e 3.2.8.2).

3.2.4.5. Taquicardia por Reentrada Nodal Comum (TRN)²⁰

Esta taquicardia utiliza a estrutura do nó atrioventricular, e tem como mecanismo eletrofisiológico a reentrada nodal. Um circuito utiliza a via rápida, no sentido ascendente, e o outro utiliza a via lenta, no sentido descendente. Se o QRS basal for normal estreito, durante a taquicardia poderemos notar pseudo-ondas “s” em parede inferior e morfologia rSr’ (pseudo r’) em V1, que refletem a ativação atrial no sentido nó AV/ nó sinusal. Essa ativação retrógrada atrial, em sua maioria, ocorre em até 80 ms após o início do QRS (RP<80ms). Muitas vezes a onda de ativação atrial está dentro do QRS e, dessa forma, não é observada no ECG. A TRN comum é muito semelhante, ao ECG, com a TAV ortodrômica que será detalhada a seguir. Utiliza-se o intervalo RP para se fazer essa distinção entre elas. Nos casos de TRN com QRS alargado, faz-se necessário o diagnóstico diferencial com taquicardias de origem ventricular.

3.2.4.6. Taquicardia por Reentrada Atrioventricular Ortodrômica (TRAV)

Esta taquicardia por reentrada utiliza o sistema de condução normal no sentido anterógrado e uma via anômala no sentido retrógrado. O QRS da taquicardia geralmente é estreito e a onda P retrógrada, geralmente localizada no segmento ST, pode apresentar-se com morfologia diversa, dependendo da localização da via acessória. O intervalo RP é superior a 80 ms.

3.2.5. Presença da Onda P Não Sinusal Antes do QRS

3.2.5.1. Ritmo Atrial Ectópico (RAE)

O ritmo atrial ectópico corresponde a uma atividade atrial em localização diversa da região anatômica do nó sinusal. Desta forma, a onda P apresenta-se com morfologia (polaridade) diferente daquela que caracteriza o ritmo sinusal.

3.2.5.2. Ritmo Atrial Multifocal (RAM)

Ritmo originado em focos atriais múltiplos, com frequência cardíaca inferior a 60 bpm, reconhecido eletrocardiograficamente pela presença de, pelo menos, 3 morfologias de ondas P e 3 diferentes intervalos PR. Os intervalos PP e PR, frequentemente, são variáveis, habitualmente observa-se uma P para um QRS, podendo ocorrer ondas P bloqueadas.

3.2.5.3. Ritmo Juncional

Mencionado no item 3.2.4.3, caracteriza-se pelas ondas P negativas nas derivações DII, DIII e aVF, além do intervalo PR curto. Quando a frequência for inferior a 50 bpm é designado ritmo juncional de escape. Quando a frequência for superior a 50 bpm é chamado de ritmo juncional ativo e, se acima de 100 bpm, é chamado de taquicardia juncional.

3.2.5.4. Batimento de Escape Atrial

Durante uma interrupção temporária do automatismo sinusal normal, é possível observar um batimento “de suplência”, de origem atrial, conseqüente a esta inibição do nó

sinusal. Caracteriza-se por ser um batimento tardio, de origem atrial, portanto com onda P de morfologia diferente da sinusal.

3.2.5.5. *Extrassístole Atrial (EA)*

Batimento ectópico atrial precoce. Pode reciclar o ciclo PP basal. Usa-se a sigla ESV para extrassístole supraventricular.

3.2.5.6. *Extrassístole Atrial Bloqueada ou Não Conduzida*

Batimento ectópico de origem atrial que não consegue ser conduzido ao ventrículo, não gerando, portanto, complexo QRS. A não condução pode ser devida à precocidade acentuada da EA, que encontra o sistema de condução intraventricular em período refratário, ou devido a doença do sistema de condução His-Purkinje. Estas EA bigeminadas, não conduzidas, podem gerar bradicardia.

3.2.5.7. *Taquicardia Atrial (TA)*

Ritmo atrial originado em região diversa do nó sinusal, caracterizado pela presença de onda P distinta da sinusal com frequência atrial superior a 100 bpm. É comum a ocorrência de condução AV variável.

3.2.5.8. *Taquicardia Atrial Multifocal (TAMF)*

Apresenta as mesmas características do ritmo atrial multifocal, com frequência atrial superior a 100 bpm.

3.2.5.9. *Taquicardia por Reentrada Nodal Incomum*

O local de origem e o circuito são similares à TRN comum (3.2.4.5), mas o sentido de ativação atrial e ventricular, pelas vias lenta e rápida, é inverso, motivo pelo qual a ativação atrial retrógrada se faz temporalmente mais tarde, com o característico intervalo RP maior que o PR. Desta forma, a TRN incomum não é um diagnóstico diferencial com a TRN comum, nem com a TAV ortodrômica.

3.2.5.10. *Taquicardia de Coumel*

Taquicardia supraventricular mediada por uma via anômala com condução retrógrada exclusiva e decremental. Caracteriza-se por uma taquicardia com intervalo RP longo e é diagnóstico diferencial com as descritas nos itens 3.2.5.7 e 3.2.5.9.

3.2.6. Pausas

Define-se pausa pela ausência de onda P e complexo QRS em um intervalo superior a 1,5 s e passa a apresentar importância clínica quando maior que 2,0 s. A ocorrência de pausas no traçado pode relacionar-se à presença de parada sinusal, extrassístole atrial não conduzida, bloqueio sinoatrial e bloqueio atrioventricular.

3.2.6.1. *Parada Sinusal (PS)*

Corresponde a uma pausa na atividade sinusal superior a 1,5 vezes o ciclo PP básico.

3.2.6.2. *Disfunção do Nó Sinusal (DNS)*

A incapacidade do nódulo sinusal em manter uma frequência cardíaca superior às necessidades fisiológicas para a situação do momento denomina-se disfunção do nó sinusal. Ao ECG, essa anormalidade (ou disfunção) do nó sinusal é entidade que engloba a pausa sinusal, o bloqueio sinoatrial, a bradicardia sinusal, ritmos de substituição, a fibrilação atrial, o flutter atrial, a síndrome bradi-taqui, etc.²¹

3.2.7. Classificação de Taquicardias Supraventriculares Baseadas no Intervalo RP

Intervalo RP é uma medida comumente realizada para caracterizar uma taquicardia supraventricular. A mensuração é feita a partir do complexo QRS até a onda P seguinte (RP). A depender da posição desta onda P, podemos ter um RP curto (onda P encontra-se antes da metade de dois QRS) ou um RP longo (onda P encontra-se após a metade de dois QRS). Assim, as taquicardias paroxísticas supraventriculares podem ser divididas em:

- Taquicardia com RP' curto (habitualmente até 120-140ms), como observado na taquicardia por reentrada nodal comum e na taquicardia por reentrada via feixe anômalo;
- Taquicardia com RP' longo, como observado na taquicardia atrial, na taquicardia por reentrada nodal incomum e na taquicardia de Coumel (reentrada por feixe anômalo de condução retrógrada exclusiva e decremental).²²

3.2.8. Arritmias Supraventriculares com Complexo QRS Alargado

3.2.8.1. *Aberrância de Condução*

Um estímulo supraventricular que encontra dificuldade de propagação regional no sistema de condução, gerando um QRS com morfologia diferente, em comparação ao complexo QRS de base, o qual pode apresentar padrão de bloqueio de ramo, de bloqueio divisional ou associação de ambos.

3.2.8.2. *Extrassístole Atrial com Aberrância de Condução*

Batimento atrial reconhecido eletrocardiograficamente por apresentar onda P precoce seguida de QRS com morfologia de bloqueio de ramo, bloqueio divisional ou associação de ambos.

3.2.8.3. *Taquicardia Supraventricular com Aberrância de Condução*

Denominação genérica para as taquicardias supracitadas que se expressem com condução aberrante.

3.2.8.4. *Taquicardia por Reentrada Atrioventricular Antidrômica*

A taquicardia por reentrada utiliza uma via acessória no sentido anterógrado e o sistema de condução no sentido retrógrado. O QRS é aberrante e caracteriza-se pela presença de pré-excitação ventricular. O diagnóstico diferencial deve ser feito

com taquicardia ventricular. A observação da despolarização atrial retrógrada 1:1 é importante para o diagnóstico da via anômala, e a dissociação AV para o de taquicardia ventricular.

4. Condução Atrioventricular

4.1. Definição da Relação Atrioventricular (AV) Normal

O período do início da onda P ao início do QRS determina o intervalo PR, tempo em que ocorre a ativação atrial e o retardo fisiológico na junção atrioventricular (AV) e/ou sistema His-Purkinje, cuja duração é de 120 a 200 ms, considerando FC de até 90 bpm. O intervalo PR varia de acordo com a FC e a idade, existindo quadros de correção.

4.1.1. Atraso da Condução Atrioventricular (AV)²³⁻²⁶

Ao estudarmos os atrasos, é importante lembrar da característica eletrofisiológica normal do nódulo AV, denominada condução decremental. Essa propriedade refere-se à redução da velocidade de condução do estímulo elétrico no nó AV e pode ser estimada por meio do intervalo PR no ECG convencional. Esse intervalo é considerado normal no adulto quando se encontra entre 120 a 200 ms e depende muito da idade e da frequência cardíaca.

Os atrasos da condução atrioventricular (AV) ocorrem quando os impulsos atriais sofrem retardo ou falham em atingir os ventrículos.

Anatomicamente, esses atrasos podem estar localizados no próprio nódulo AV (bloqueio nodal), no tronco His-Purkinje (bloqueio intra-His) ou abaixo dele (bloqueio infra-His). Geralmente os atrasos nodais apresentam-se com complexos QRS estreitos (< 120 ms) e possuem bom prognóstico, e podem ser expressos pelo aumento do intervalo PR. Por outro lado, é comum que os atrasos intra e infra-His cursam com complexos QRS alargados e pior evolução. Não é comum, nesses casos, a presença de intervalo PR normal.

Salientamos que o nó AV sofre importante influência do sistema nervoso autônomo, portanto, nas situações em que haja predominância do tônus parassimpático (durante sono, atletas), pode-se observar bloqueio AV de 1º grau e/ou bloqueio AV de 2º grau tipo I, sem haver lesão do nó AV.

4.1.1.1. Bloqueio AV de Primeiro Grau

Nesta situação, o intervalo PR é superior a 200 ms em adultos, para FC entre 50 a 90 bpm.

4.1.1.2. Bloqueio AV de Segundo Grau Tipo I (Mobitz I)

Nesta situação, o alentecimento da condução AV é gradativo (fenômeno de Wenckebach). Tipicamente, existe aumento progressivo do intervalo PR, sendo tais acréscimos gradativamente menores, até que a condução AV fique bloqueada e um batimento sinusal não consiga ser conduzido. Há, portanto, um gradual aumento do intervalo PR com concomitante encurtamento dos intervalos RR até uma onda P ser bloqueada. Pode ocorrer repetição desse ciclo por períodos

variáveis, quando é possível notar que o intervalo PR após o batimento bloqueado será o menor dentre todos, e o que o sucede terá o maior incremento percentual em relação aos posteriores. A frequência de bloqueio pode ser variável, por exemplo, 5:4, 4:3, 3:2.

4.1.1.3. Bloqueio AV de Segundo Grau Tipo II (Mobitz II)

Nesta situação, existe uma interrupção súbita da condução AV. Nota-se condução AV 1:1 com intervalo PR fixo e, repentinamente, uma onda P bloqueada, seguida por nova condução AV 1:1 com PR semelhante aos anteriores. A localização desse bloqueio localiza-se na região intra/infra His-Purkinje.

4.1.1.4. Bloqueio AV 2:1

Caracteriza-se pela alternância de uma onda P conduzida e outra bloqueada de origem sinusal. A maior parte desse bloqueio localiza-se na região intra/infra His-Purkinje. Deve-se excluir o diagnóstico de extrassístoles atriais não conduzidas.

4.1.1.5. Bloqueio AV Avançado ou de Alto Grau

Nesta situação, existe condução AV em menos de 50% dos batimentos sinuais, sendo em proporção 3:1, 4:1 ou maior. Geralmente, a presença de condução AV é notada pelo intervalo PR constante em cada batimento seguido de um QRS. A maior parte desse bloqueio localiza-se na região intra/infra His-Purkinje. Podem acontecer escapes juncionais.

4.1.1.6. Bloqueio AV do Terceiro Grau ou BAV Total (BAVT)

Neste caso, os estímulos de origem sinusal não conseguem chegar aos ventrículos e despolarizá-los, fazendo com que um foco abaixo da região de bloqueio assuma o comando ventricular. Não existe, assim, correlação entre a atividade elétrica atrial e ventricular (dissociação atrioventricular), o que se traduz no ECG por ondas P não relacionadas ao QRS. A frequência do ritmo sinusal é maior que a do ritmo de escape. O bloqueio AV do terceiro grau pode ser intermitente ou permanente. Bloqueios com origem supra-hissiana podem apresentar-se com escapes de morfologia semelhantes ao do ECG basal, enquanto que a origem infra-hissiana evidencia complexos QRS largos como escapes.

4.1.1.7. Bloqueio AV Paroxístico

É a ocorrência, de forma súbita e inesperada, de uma sucessão de ondas P bloqueadas.

4.1.2. Pré-Excitação Ventricular²⁷⁻³⁰

Em pacientes com pré-excitação, feixes musculares persistem, de permeio ao tecido fibroso, servindo como vias acessórias da condução do estímulo elétrico entre os átrios e os ventrículos. Essas vias extras podem estar em qualquer parte do anel atrioventricular (Figura 4.1). São características do padrão clássico: intervalo PR menor que 120 ms durante o ritmo sinusal em adultos e menor que 90 ms em crianças (variando com a idade e a frequência cardíaca); entalhe

LOCALIZAÇÃO DA VIA ANÔMALA

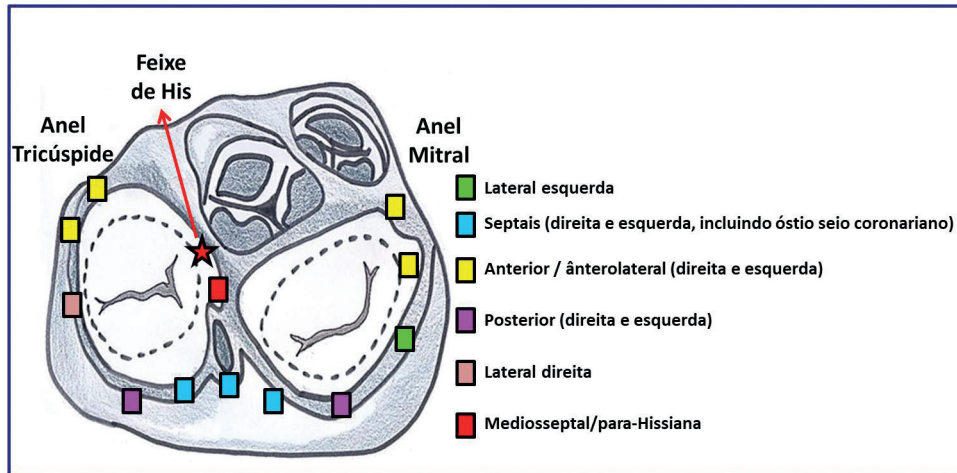


Figura 4.1 – Possíveis localizações das vias anômalas nos anéis tricúspide e mitral.

da porção inicial do complexo QRS (onda delta), que interrompe a onda P ou surge imediatamente após seu término; duração do QRS maior que 120 ms em adultos e maior que 90 ms em crianças; alterações secundárias de ST e T. Na presença desses achados eletrocardiográficos, a presença de taquicardia paroxística supraventricular sintomática configura a Síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW). A via acessória pode ser localizada anatomicamente pelo ECG. As vias laterais esquerdas são as mais comuns (50% dos casos), seguidas das posteroseptais (25%), laterais direitas (15%) e anteroseptais (10%). As regiões anteriores do anel atrioventricular são superiores, assim, vias acessórias nessa localização determinam ativação no sentido supero-inferior, com positividade da onda delta nas derivações inferiores. Já a região basal posterior é inferior, dessa maneira vias acessórias aí situadas geram ativação anômala que foge dessa região, com consequente negatividade da onda delta nas derivações inferiores. Mais raramente, deve-se fazer o diagnóstico diferencial com a situação de PR curto sem onda delta, presente na síndrome de Lown-Ganong-Levine,³¹ e o PR normal com pré-excitação ventricular, presentes nas vias fascículo ventriculares, como na variante de Mahaim.³²

As vias anômalas podem ser categorizadas quando o complexo QRS é predominantemente positivo (R) em V1 e V2, o que indica uma via acessória à esquerda, e quando o QRS é negativo (QS ou rS), a via encontra-se à direita. As vias laterais esquerdas manifestam-se no ECG através de onda delta negativa nas derivações D1 e/ou aVL, positiva nas derivações D2, D3 e aVF, e em V1 e V2. As vias anômalas direitas apresentam onda delta positiva nas derivações D1, D2 e aVL e, geralmente, negativa nas derivações D3 e aVF, assim como em V1. O eixo elétrico do QRS no plano frontal é desviado para a esquerda. Já as vias posteroseptais apresentam ao ECG onda delta negativa em D2, D3 e aVF. A importância do reconhecimento das localizações das vias anteroseptais e mediosseptais está

relacionada à sua proximidade ao feixe de His, trazendo maior risco durante a ablação com cateter. Em ambas as localizações, a onda delta é positiva nas derivações D1, D2 e aVL, além de negativa em D3 e aVR e positiva/isoelétrica em aVF, com eixo elétrico do QRS normal. Em 80%, a transição R/S ocorre em V2.³²

A análise dos complexos QRS em V1 e V2 fará a diferenciação se estão à direita ou à esquerda.³³

Existem vários algoritmos para a localização da via acessória, baseados na polaridade do QRS ou da via anômala.³⁴⁻³⁶

Devemos lembrar que entidades podem simular a presença de pré-excitação (falsos WPW) como a cardiomiopatia hipertrófica e formas familiares de depósito septal de glicogênio (doença de Fabry).

4.1.3. Outros Mecanismos de Alteração da Relação AV Normal

4.1.3.1. Dissociação AV

A dissociação AV tem como causas os seguintes mecanismos: substituição, interferência, bloqueio atrioventricular e dissociação por arritmia.³⁷ Ocorrem dois ritmos dissociados, sendo um atrial, geralmente sinusal, com PP regular, e outro de origem juncional ou ventricular, também com RR regular. A frequência destes focos pode ser similar (dissociação isoritmica). O ritmo ventricular pode ser hiperautomático.

4.1.3.2. Ativação Atrial Retrógrada

A ativação do átrio origina-se a partir de um estímulo juncional ou ventricular, com condução retrógrada, geralmente pelo nó AV ou por uma via anômala. Observa-se QRS seguido de onda P negativa nas derivações inferiores.

5. Análise da Ativação Ventricular

5.1. Ativação Ventricular Normal

5.1.1. Definição do QRS Normal

O complexo QRS é dito normal quando a duração for inferior a 120 ms em todas as derivações e amplitude entre 5 e 20 mm nas derivações do plano frontal e entre 10 e 30 mm nas derivações precordiais, com orientação normal do eixo elétrico.^{38,39}

5.1.2. Eixo Elétrico Normal no Plano Frontal

Os limites normais do eixo elétrico do QRS no plano frontal situam-se habitualmente entre -30° e $+90^\circ$.

5.1.3. Ativação Ventricular Normal no Plano Horizontal

Tem como característica a transição da morfologia rS, característica de V1, para o padrão qR típico do V6, onde observa-se um progressivo aumento da amplitude da onda r e, concomitantemente, uma gradual redução da onda de V2 até V6. Os padrões intermediários de RS (zona de transição) habitualmente ocorrem em V3 e V4.¹⁶

5.1.4. Análise das Alterações de Ritmo Ventricular

5.1.4.1. Definição de Arritmia Cardíaca

Arritmia cardíaca pode ser definida como uma alteração da frequência, formação e/ou condução do impulso elétrico através do miocárdio.¹⁷

5.1.4.2. Arritmia Ventricular

Arritmia ventricular é uma arritmia de origem abaixo da bifurcação do feixe de His, habitualmente expressa por QRS alargado.

5.1.4.3. Análise das Arritmias Ventriculares

5.1.4.3.1. Extrassístole Ventricular (EV)⁴⁰

Apresenta-se como batimento originado precocemente no ventrículo, geralmente com pausa pós extrassistólica, quando recicla o intervalo RR. Na ausência de pausa, é chamada de extrassístole ventricular interpolada. As EV geralmente apresentam duração do QRS superior a 120ms. Excepcionalmente (EVs com origem no septo ventricular ou próximas do sistema de condução) podem apresentar-se com duração inferior a 120ms. Em relação à forma, podem ser classificadas em monomórficas (quando apresentam a mesma morfologia) ou polimórficas (apresentam mais de uma morfologia) e de acordo com sua inter-relação podem ser denominadas de isoladas, pareadas, em salvas, bigeminadas, trigeminadas, quadrigeminadas ou ocultas.

5.1.4.3.2. Batimento(s) de Escape Ventricular(es)

Batimento(s) de origem ventricular, tardio(s) por ser(em) de suplência. Surge(m) em consequência da inibição temporária de ritmos anatomicamente mais altos.

5.1.4.3.3. Ritmo de Escape Ventricular – Ritmo Idioventricular

Trata-se de ritmo com origem nos ventrículos, com FC inferior a 40 bpm, ocorrendo em substituição a ritmos anatomicamente mais altos que foram inibidos ou bloqueados.

5.1.4.3.4. Ritmo Idioventricular Acelerado (RIVA)

Este ritmo origina-se no ventrículo (QRS alargado), tendo FC superior a 40 bpm (entre 50 e 130 bpm, mais usualmente entre 70 e 85 bpm), em consequência de automatismo aumentado. Não é ritmo de suplência, competindo com o ritmo basal do coração. Costuma ser autolimitado e está relacionado à doença isquêmica miocárdica (reperusão/isquemia).⁴¹

5.1.4.3.5. Taquicardia Ventricular (TV)

A taquicardia ventricular (TV) é um ritmo ventricular que se apresenta com três ou mais batimentos sucessivos com frequência cardíaca acima de 100 bpm.

5.1.4.3.5.1. Taquicardia Ventricular Monomórfica

Caracteriza-se por uma TV com morfologia uniforme na mesma derivação.

5.1.4.3.5.2. Taquicardia Ventricular Polimórfica (TVP)

Ritmo de origem ventricular, rápido, com QRS de três ou mais morfologias. Apresenta 2 padrões característicos: *Torsade des Pointes* (TdP) e a chamada taquicardia ventricular polimórfica verdadeira.⁴²

5.1.4.3.5.3. Taquicardia Ventricular Tipo *Torsade des Pointes* (TdP)

Trata-se de taquicardia com QRS largo, polimórfica, geralmente autolimitada, com QRS “girando” em torno da linha de base (torção das pontas). Normalmente, é precedida por ciclos longo-curto (extrassístole - batimento sinusal - extrassístole) e observa-se, durante o ritmo sinusal, intervalo QT longo, o qual pode ser congênito ou secundário a fármacos, distúrbios eletrolíticos ou determinadas doenças cardíacas.⁴³

5.1.4.3.5.4. Taquicardia Ventricular Bidirecional⁴⁴

Trata-se de taquicardia de origem ventricular que, ao conduzir-se para o ventrículo, apresenta-se com o ramo direito bloqueado constantemente (raramente BRE) e as divisões anterossuperior e posteroinferior do ramo esquerdo bloqueadas alternadamente, batimento a batimento. No plano frontal do ECG alternam-se um batimento com QRS positivo, seguido de outro com QRS negativo, sucessivamente (gerando o aspecto bidirecional). Esta arritmia está relacionada a quadros de intoxicação digital, doença miocárdica grave por cardiomiopatia avançada

e casos sem cardiopatia estrutural, como a taquicardia catecolaminérgica familiar, sendo prenúncio de taquicardia ventricular polimórfica nestes indivíduos.

5.1.4.3.5.5. Quanto à Duração

Classificação de acordo com sua duração em segundos: taquicardia sustentada (TVS) ou não sustentada (TVNS), se o período da arritmia for ou não superior a 30 s e/ou sem sintomas de instabilidade hemodinâmica.

5.1.4.3.6. Batimento de Fusão

Corresponde a batimento originado nos ventrículos que se funde com o batimento supraventricular. Ao ECG, apresenta onda P seguida de QRS alargado, que é a soma elétrica do batimento supraventricular com a extrassístole ventricular (morfologia híbrida entre o batimento supraventricular e o de origem ventricular). Os batimentos de fusão são encontrados nas seguintes situações: pré-excitação ventricular, taquicardia ventricular, parassístole e extrassístole ventricular.

5.1.4.3.7. Batimento com Captura Supraventricular Durante Ritmo Idioventricular

Trata-se de batimento originado no átrio que consegue ultrapassar o bloqueio de condução (anatômico ou funcional) existente na junção AV e despolarizar o ventrículo totalmente ou parcialmente, gerando no último caso um batimento de fusão.

5.1.4.3.8. Parassístole Ventricular (PV)

Corresponde ao batimento originado no ventrículo em foco que compete com o ritmo sinusal do coração (marca-passo paralelo que apresenta bloqueio de entrada permanente e de saída ocasional), sendo visível eletrocardiograficamente por apresentar frequência própria, batimentos de fusão e períodos inter-ectópicos com um múltiplo comum e períodos de acoplamento variável.⁴⁵

5.1.4.3.9. Fibrilação Ventricular (FV)

Caracteriza-se por ondas bizarras, caóticas, de amplitude e frequência variáveis. Clinicamente, corresponde a uma das formas de apresentação da parada cardiorrespiratória. Este ritmo pode ser precedido de taquicardia ventricular ou *Torsade des Pointes*, que degeneraram em fibrilação ventricular.

5.1.4.4. Critérios de Diferenciação entre as Taquicardias de Complexo QRS Alargado⁴⁶⁻⁵⁷

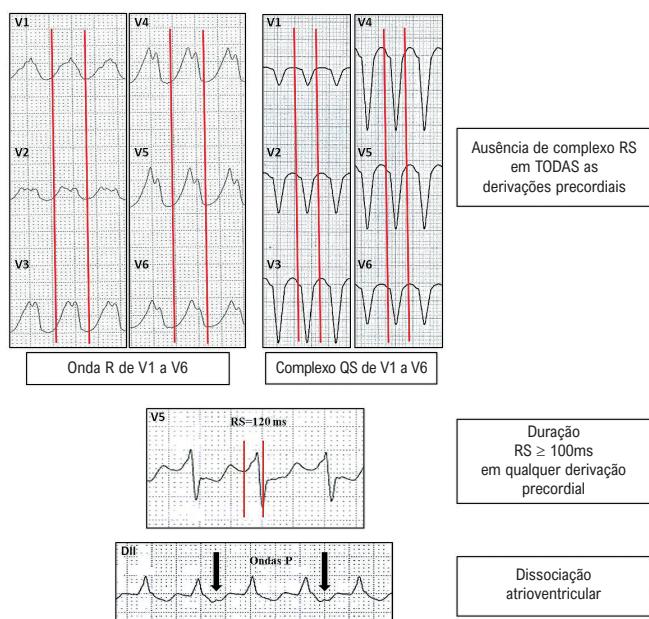
A maioria das taquicardias com complexo QRS largo (80%) é de origem ventricular. A presença de cardiopatia estrutural reforça esta possibilidade. Os achados de dissociação AV (frequência ventricular maior que a atrial), a presença de batimentos de fusão e/ou captura ventricular (com QRS diferente) sugerem fortemente o diagnóstico de TV. Existem algoritmos, como os de Brugada e de Verecke⁴⁸ (mais utilizados), que auxiliam essa diferenciação na ausência desses sinais (Tabela 5.1).⁴⁹⁻⁵⁴ ECG's com os achados dos critérios de Brugada e Steuer, para o diagnóstico de TV, são exemplificados nas Figuras 5.1 e 5.2, respectivamente.

Tabela 5.1 – Critérios eletrocardiográficos para diferenciação entre taquicardia supraventricular com aberrância e taquicardia ventricular

Autor	Wellens ⁴⁹ (1978)	Brugada ⁴⁶ (1991)	Steuer ⁵¹ (1994)	Verecke ⁵⁴ (2008)	Pava ⁵⁵ (2010)	Jastrzebski ⁵⁶ ou Escore TV (2016)	Santos Neto ⁵⁷ (2021)
	Dissociação AV	Ausência RS precordiais	Complexos QRS predominantemente negativos de V4 a V6	R inicial aVR	Duração ³ 50ms início QRS até pico R em DII	Onda R dominante em V1	Polaridade predominantemente negativa nas 4 derivações: DI, DII, V1, V6
	QRS > 140 ms (BRD)	RS ³ 100ms	Complexo QS em uma ou mais derivações de V2 a V6	r ou q inicial > 40ms		r inicial > 40ms em V1 ou V2	Polaridade predominantemente negativa em 3 das 4 derivações
	QRS > 160 ms (BRE)	Dissociação AV	Dissociação AV	Entalhe descendente em QRS predominantemente negativo		Entalhe onda S em V1	Polaridade predominantemente negativa em 2 das 4 derivações
	Eixo QRS além de -30°	Critérios morfológicos		Relação Vi/Vt ≤ 1		R inicial aVR	
	QRS mono ou bifásico em V1 (BRD)					Duração ≥ 50ms início QRS até pico R em DII	
	QR ou QS em V6 (BRE)					Ausência RS precordiais	
						Dissociação AV	

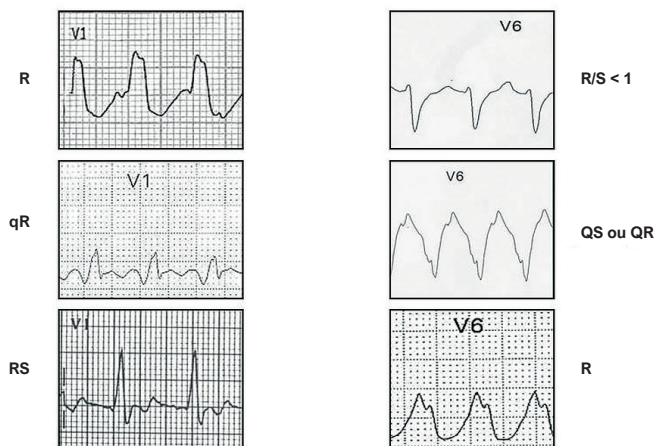
Achados e Etapas da Análise para cada Algoritmo

Diretrizes



Critérios morfológicos

Morfologia de BRD



Morfologia de BRE

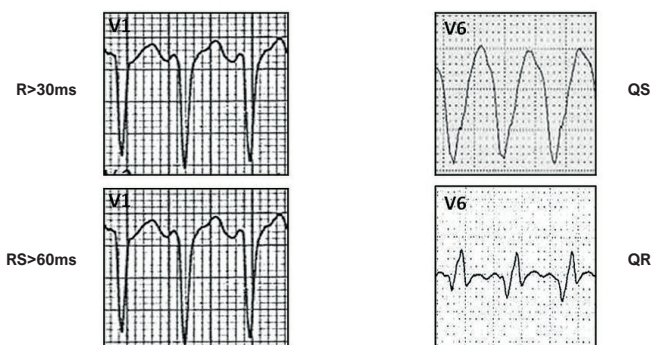


Figura 5.1 – Exemplos dos quatro critérios de Brugada para o diagnóstico de taquicardia ventricular.

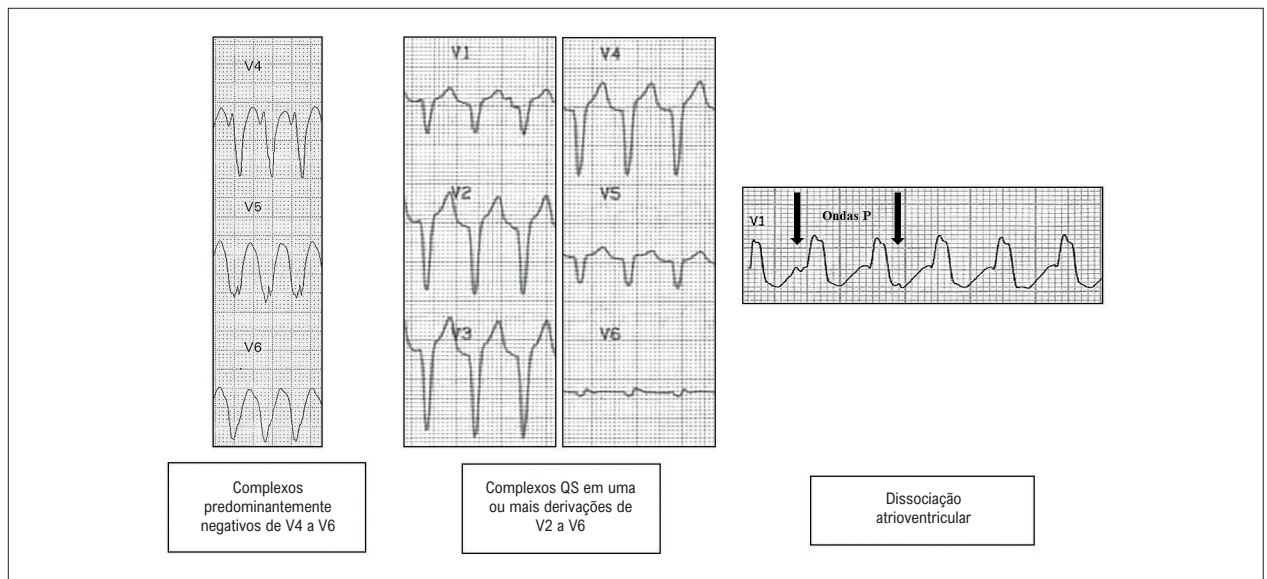


Figura 5.2 – Critérios de Steuer para o diagnóstico de taquicardia ventricular.

6. Sobrecargas das Câmaras Cardíacas

6.1. Sobrecargas Atriais

6.1.1. Sobrecarga Atrial Esquerda (SAE)

Aumento da duração da onda P igual ou superior a 120 ms, na derivação D2, com intervalo entre os componentes atriais direito e esquerdo maior ou igual a 40 ms. Onda P com componente negativo aumentado (final lento e profundo) na derivação V1. A área da fase negativa de pelo menos 0,04 mm/s, ou igual ou superior a 1 mm², constitui o Índice de Morris, que apresenta melhor sensibilidade que o critério isolado de duração aumentada.

6.1.2. Sobrecarga Atrial Direita (SAD)

A onda P apresenta-se apiculada com amplitude acima de 0,25 mV ou 2,5 mm. Na derivação V1 apresenta porção inicial positiva > 0,15 mV ou 1,5 mm. São sinais acessórios e indiretos de SAD: Peñaloza-Tranches (complexo QRS de baixa voltagem em V1 e que aumenta de amplitude significativamente em V2) e Sodi-Pallares (complexos QR, Qr, qR ou qRS em V1). Raramente isolada, frequentemente é associada à SVD.

6.1.3. Sobrecarga Biatrial (SBA)

Associação dos critérios SAE e SAD.

6.1.4. Sobrecarga Ventricular Esquerda (SVE)⁵⁸⁻⁶⁸

Apesar do ecocardiograma apresentar elevada acurácia na identificação da SVE, o ECG, quando alterado, tem importante significado prognóstico. Dentre os critérios existentes, temos:

6.1.4.1. Critérios de Romhilt-Estes⁶⁶

Por este critério existe SVE quando se atinge 5 pontos ou mais no escore que se segue. Dentre as limitações para a utilização deste escore temos a presença de bloqueio de ramo esquerdo e/ou fibrilação atrial, taquicardia atrial, flutter atrial e bloqueio de ramo direito.

- Critérios de 3 pontos* – aumento de amplitude do QRS (maior ou igual a 20 mm no plano frontal e/ou maior ou igual a 30 mm no plano horizontal); padrão de *strain* na ausência de ação digitalica; e índice de Morris;
- Critério de 2 pontos* – desvio do eixo elétrico do QRS além de -30°;
- Critérios de 1 ponto* – aumento do tempo de ativação ventricular (TAV) ou deflexão intrínsecoide além de 40 ms; aumento da duração do QRS (>90 ms) em V5 e V6; e padrão “strain” sob ação do digital.

6.1.4.2. Índice de Sokolow Lyon⁶⁰

É considerado positivo quando a soma da amplitude da onda S na derivação V1 com a amplitude da onda R da derivação V5/V6 for >35 mm. Nos jovens, este limite pode ser de 40 mm. Não deve ser utilizado em atletas.

6.1.4.3. Índice de Cornell⁵⁸

Quando a soma da amplitude da onda R na derivação aVL, com a amplitude da onda S de V3 for >28 mm em homens e 20 mm em mulheres.

6.1.4.4. Peguero-Lo Presti^{67,68}

Este critério é considerado positivo quando a soma da amplitude da maior onda S das 12 derivações com a onda S de V4 é ≥ 28 mm em homens e ≥ 23 mm em mulheres.

Diretrizes

6.1.4.5. Alterações de Repolarização Ventricular

Onda T achatada nas derivações esquerdas (D1, aVL, V5 e V6) ou padrão tipo *strain* (infradesnívelamento do ST $\geq 0,5$ mm e onda T negativa e assimétrica).

6.1.5. Sobrecarga Ventricular Direita (SVD)⁶⁹⁻⁷²

6.1.5.1. Eixo do QRS

Eixo elétrico de QRS no plano frontal, localizado à direita de $+110^\circ$ no adulto.

6.1.5.2. Onda R Ampla

Presença de onda R de alta voltagem em V1 e V2 e ondas S profundas nas derivações opostas (V5 e V6).

6.1.5.3. Morfologia qR ou qRs

A morfologia qR ou qRs em V1 (ou V1 e V2) é um dos sinais mais específicos de SVD e apontam sobrecarga ventricular direita sistólica com aumento da pressão intraventricular.

6.1.5.4. Morfologia rsR'

Padrão trifásico (rsR'), com onda R' proeminente nas precordiais direitas V1 e V2 e sugere sobrecarga ventricular diastólica com aumento do volume da câmara.

6.1.5.5. Repolarização Ventricular

Padrão *strain* de repolarização nas precordiais direitas (V1, V2 e, às vezes, V3) (infradesnívelamento do segmento ST acompanhado da onda T negativa).

6.1.5.6. Critério de SEATTLE para SVD

Soma de R de V1 + S V5-V6 $>10,5$ mm (e desvio de eixo à direita $>120^\circ$).

6.1.6. Sobrecarga Biventricular

- Eixo elétrico de QRS no plano frontal desviado para a direita, associado a critérios de voltagem para SVE;
- ECG típico de SVD, associado a um ou mais dos seguintes elementos:
 - Ondas Q profundas em V5 e V6 e nas derivações inferiores;
 - R de voltagem aumentada em V5 e V6;
 - S de V1 e V2 + R de V5 e V6 com critério positivo de Sokolow;
 - Deflexão intrinsecoide em V6 igual ou maior que 40 ms;
- Complexos QRS isodifásicos amplos, de tipo R/S > 50 mm, nas precordiais intermediárias de V2 a V4 (fenômeno de Katz-Wachtel).

6.1.7. Diagnóstico Diferencial do Aumento de Amplitude do QRS⁷³

A sobrecarga ventricular é a situação onde mais comumente ocorre o aumento da amplitude do QRS. No entanto, o QRS pode estar aumentado em indivíduos normais nas seguintes situações:

- Crianças, adolescentes e adultos jovens;
- Longilíneos;
- Atletas;
- Mulheres mastectomizadas;
- Vagotonia.

7. Análise dos Bloqueios (Retardo, Atraso de Condução) Intraventriculares

7.1. Bloqueios Intraventriculares^{74,75}

Embora a denominação “bloqueio de ramo” esteja bem estabelecida na literatura, o que ocorre são diversos graus de atrasos na propagação intraventricular dos impulsos elétricos, determinando mudanças na forma e na duração do complexo QRS. Essas mudanças na condução intraventricular podem ser fixas ou intermitentes, frequência-dependentes. Os bloqueios podem ser causados por alterações estruturais do sistema de condução His-Purkinje ou do miocárdio ventricular (necrose, fibrose, calcificação, lesões infiltrativas ou pela insuficiência vascular), ou funcionais, devido ao período refratário relativo de parte do sistema de condução gerando a aberrância da condução intraventricular.

7.1.1. Bloqueio do Ramo Esquerdo (BRE)^{76,77}

- QRS alargados com duração ≥ 120 ms como condição fundamental (as manifestações clássicas do BRE, contudo, expressam-se em durações iguais ou superiores a 130 ms para mulheres e iguais ou superiores a 140 ms para homens);
- Ausência de “q” em D1, aVL, V5 e V6; variantes podem ter onda “q” apenas em aVL;
- Ondas R alargadas e com entalhes e/ou empastamentos médio-terminais em D1, aVL, V5 e V6;
- Onda “r” com crescimento lento de V1 a V3, podendo ocorrer QS;
- Deflexão intrinsecoide em V5 e V6 ≥ 50 ms;
- Eixo elétrico de QRS entre -30° e $+60^\circ$;
- Depressão de ST e T assimétrica em oposição ao retardo médio-terminal.

7.1.1.1. Bloqueio de Ramo Esquerdo em Associação com Sobrecarga Ventricular Esquerda⁷⁸⁻⁷⁹

O diagnóstico eletrocardiográfico de sobrecarga ventricular esquerda, em associação ao bloqueio de ramo esquerdo, não é simples devido às modificações do complexo QRS inerentes ao BRE. Os estudos mostram resultados variáveis sobre a acurácia dos critérios eletrocardiográficos para SVE.

- Sobrecarga atrial esquerda;

- b) Duração do QRS > 150 ms;
- c) Onda R em aVL > 11 mm;
- d) Ondas S em V2 > 30 mm e em V3 > 25 mm;
- e) SÂQRS além de -40° graus;
- f) Presença de Índice de Sokolow-Lyon ≥ 35 mm.

7.1.1.2. Bloqueio de Ramo Esquerdo em Associação com Sobrecarga Ventricular Direita⁸⁰ (ao Menos 2 dos 3 Critérios)

- a) Baixa voltagem nas derivações precordiais;
- b) Onda R proeminente terminal em aVR;
- c) Relação R/S em V5 menor que 1.

7.1.2. Bloqueio do Ramo Direito (BRD)^{81,82}

- a) QRS alargados com duração ≥ 120 ms como condição fundamental;
- b) Ondas S empastadas em D1, aVL, V5 e V6;
- c) Ondas qR em aVR com R empastada;
- d) rSR' ou rsR' em V1 com R' espessado;
- e) Eixo elétrico de QRS variável, tendendo para a direita no plano frontal;
- f) Onda T assimétrica em oposição ao retardo final de QRS.

7.1.2.1. Atraso Final de Condução

A expressão atraso final de condução poderá ser usada quando o distúrbio de condução no ramo direito for muito discreto. Pode ser uma variante dos padrões de normalidade.

7.1.3. Bloqueios Divisionais do Ramo Esquerdo⁸³⁻⁹²

A presença de atraso que acomete, além do ramo esquerdo (tronco), as divisões deste, podem gerar desvios do SÂQRS para cima/esquerda (BDAS) ou para a baixo/direita (BDPI).

7.1.3.1 Bloqueio Divisional Anterossuperior Esquerdo (BDAS)⁸³⁻⁸⁷

- a) Eixo elétrico de QRS $\geq -45^\circ$;
- b) rS em D2, D3 e aVF com S3 maior que S2; QRS com duração < 120 ms;
- c) Onda S de D3 com amplitude maior ou igual a 15 mm;
- d) qR em D1 e aVL com tempo da deflexão intrinsecoide ≥ 50 ms ou qRs com "s" mínima em D1;
- e) qR em aVL com R empastado;
- f) Progressão lenta da onda r de V1 até V3;
- g) Presença de S de V4 a V6.

7.1.3.2. Bloqueio Divisional Anteromedial Esquerdo (BDAM)⁸⁸⁻⁹⁰

- a) Morfologia qR em V1 a V4;
- b) Onda R ≥ 15 mm em V2 e V3 ou desde V1, crescendo para as derivações precordiais intermediárias e diminuindo de V5 para V6;

- c) Salto de crescimento súbito da onda "r" de V1 para V2 ("rS" em V1 para R em V2);
- d) Duração do QRS < 120 ms;
- e) Ausência de desvio do eixo elétrico de QRS no plano frontal;
- f) Ondas T, em geral negativas nas derivações precordiais direitas.

Todos esses critérios são válidos na ausência de SVD, hipertrofia septal ou infarto lateral.

7.1.3.3. Bloqueio Divisional Posteroinferior Esquerdo (BDPI)^{83-85,91,92}

- a) Eixo elétrico de QRS no plano frontal orientado para a direita > +90°;
- b) qR em D2, D3 e aVF com R3 > R2 e deflexão intrinsecoide > 50 ms;
- c) Onda R em D3 > 15 mm (ou área equivalente);
- d) Tempo de deflexão intrinsecoide aumentado em aVF, V5-V6 maior ou igual a 50 ms;
- e) rS em D1 com duração < 120 ms; podendo ocorrer progressão mais lenta de "r" de V1 – V3;
- f) Onda S de V2 a V6.

Todos esses critérios são válidos na ausência de tipo constitucional longilíneo, SVD e área eletricamente inativa lateral.^{80,91}

7.1.4. Bloqueios Divisionais do Ramo Direito⁸²

7.1.4.1. Bloqueio Divisional Superior Direito (BDSRD)

- a) rS em D2, D3 e aVF com S2 > S3 (o que diferencia do BDAS do ramo esquerdo);
- b) Rs em D1 com onda s > 2mm, rS em D1 ou D1, D2 e D3 (S1, S2, S3) com duração < 120 ms;
- c) S empastado em V1 - V2 / V5 – V6 ou, eventualmente, rSr' em V1 e V2;
- d) qR em aVR com R empastado.

7.1.4.2. Bloqueio Divisional Inferior Direito (BDIRD)

- a) Onda R em D2 > onda R de D3;
- b) rS em D1 com duração < 120 ms;
- c) Eixo elétrico de QRS no plano frontal orientado para a direita > +90°;
- d) S empastado em V1 - V2 / V5 - V6 ou, eventualmente, rSr' em V1 e V2;
- e) qR em aVR com R empastado.

Na dificuldade de reconhecimentos dos bloqueios divisionais direitos, pode ser utilizado o termo "atraso final da condução intraventricular".

7.1.5. Associação de Bloqueios⁹³

7.1.5.1. BRE Associado ao BDAS

Bloqueio do ramo esquerdo com eixo elétrico de QRS no plano frontal orientado para esquerda, além de -30° , sugere a presença de BDAS.

7.1.5.2. BRE Associado ao BDPI

Bloqueio do ramo esquerdo com eixo elétrico de QRS desviado para a direita e para baixo, além de $+60^\circ$, sugere associação com BDPI, ou SVD, ou cardiopatia congênita.

7.1.5.3. BRD Associado ao BDAS

Bloqueio do ramo direito associado ao bloqueio divisional anterossuperior do ramo esquerdo – padrões comuns aos bloqueios descritos individualmente.^{94,95}

7.1.5.4. BRD Associado ao BDPI

Bloqueio do ramo direito associado ao bloqueio divisional posteroinferior do ramo esquerdo – padrões comuns aos bloqueios descritos individualmente; suspeita-se desta associação quando o SÂQRS encontra-se a $+120^\circ$ ou mais para a direita.

7.1.5.5. BRD Associado ao BDAS e BDAM

Bloqueio de ramo direito associado ao bloqueio divisional anteromedial e anterossuperior – os padrões para estas associações seguem os mesmos critérios para os bloqueios individualmente.

7.1.5.6. BDAS Associado ao BDAM

Esta associação segue os mesmos critérios para os bloqueios individualmente.

7.1.5.7. Bloqueio de Ramo Mascarado^{96,97}

Bloqueio de ramo direito mais comumente com morfologia de R ou rR' em V1 associado à morfologia de bloqueio de ramo esquerdo com BDAS esquerdo nas derivações do plano frontal. A onda s de D1 habitualmente está ausente ou não é maior que 1 mm.

Na presença das associações acima descritas, observa-se habitualmente acentuação nos desvios dos eixos.

7.1.6. Situações Especiais Envolvendo a Condução Intraventricular

7.1.6.1. Bloqueio Peri-infarto⁹⁸

Aumento da duração do complexo QRS na presença de uma onda Q anormal devido ao infarto do miocárdio nas derivações inferiores ou laterais, com aumento da porção final do complexo QRS e de oposição à onda Q (isto é, complexo QR).

7.1.6.2. Bloqueio Peri-isquemia^{98,99}

Quando há um aumento transitório na duração do complexo QRS acompanhado do desvio do segmento ST visto na fase aguda.

7.1.6.3. Fragmentação do QRS (fQRS)^{99,100}

Presença de entalhes na onda R ou S em 2 derivações contíguas na ausência de bloqueio de ramo, ou quando na presença deste, o encontro de mais de 2 entalhes. Na presença de QRS estreito é melhor visualizada nas derivações inferiores principalmente D3 e aVF. Este diagnóstico deve ser muito bem avaliado quando aparece na onda S em V1 e V2 (deve ser diferenciado dos atrasos finais de condução). Quanto maior o número de derivações com fragmentação, pior o prognóstico.

7.1.6.4. Bloqueio de Ramo Esquerdo Atípico¹⁰¹

Quando da ocorrência de infarto em paciente com bloqueio de ramo esquerdo prévio, temos a presença de ondas Q profundas e largas, padrão QS em V1-V4 e QR em V5-V6, com fragmentação do QRS.

7.1.6.5. Bloqueio Intraventricular Parietal ou Purkinje/ Músculo ou Focal¹⁰²

Quando o distúrbio dromotrópico localiza-se entre as fibras de Purkinje e músculo, observado em grandes hipertrofias e cardiomiopatias. Pode associar-se ao BDAS esquerdo ou SVE e a duração do QRS ≥ 120 ms sem apresentar morfologia de BRE ou BRE com BDAS esquerdo.

8. Análise do ECG nas Coronariopatias

Importante salientar que o ECG normal não exclui a presença de evento coronário, devendo-se seguir a orientação clínica específica para síndromes coronarianas agudas.^{103,104}

8.1. Critérios Diagnósticos da Presença de Isquemia Miocárdica¹⁰⁵

8.1.1. Presença de Isquemia

- Fase hiperaguda – onda T apiculada e simétrica como apresentação inicial;
- Isquemia subendocárdica – Presença de onda T positiva, simétrica e pontiaguda;
- Isquemia subepicárdica – Presença de onda T negativa, simétrica e pontiaguda; atualmente atribui-se a esta alteração um padrão de repolarização ou edema e não mais correspondendo a uma isquemia real da região subepicárdica.¹⁰⁶

8.1.2. Isquemia Circunferencial ou Global^{107,108}

Situação peculiar durante episódio de angina com infradesnível do segmento ST em seis ou mais derivações, com maior intensidade em V4 a V6 acompanhado de ondas T negativas, em associação a supradesnivelamento ST $> 0,5$ mm em aVR.

8.1.3. Alterações Secundárias

São chamadas de alterações secundárias da onda T aquelas que não se enquadram na definição de ondas isquêmicas em especial pela assimetria e pela presença de outras características diagnósticas como as das sobrecargas cavitárias ou bloqueios intraventriculares.

8.2. Critérios Diagnósticos da Presença de Lesão

- lesão subepicárdica* – elevação do ponto J e do segmento ST, com concavidade ou convexidade (mais específica) superior deste segmento em 2 derivações contíguas que exploram a região envolvida, de pelo menos 1 mm no plano frontal e precordiais esquerdas. Para as derivações precordiais V1 a V3, considerar em mulheres $\geq 1,5$ mm, em homens acima de 40 anos $\geq 2,0$ mm e abaixo de 40 anos $\geq 2,5$ mm de supradesnivelamento ST;¹⁰⁹
- lesão subendocárdica*¹⁰⁹ – depressão do ponto J e do segmento ST, horizontal ou descendente $\geq 0,5$ mm em 2 derivações contíguas que exploram as regiões envolvidas, aferido 60 ms após o ponto J.

Observação: o diagnóstico da corrente de lesão leva em consideração a presença concomitante de alterações da onda T e do segmento ST reconhecidas em pelo menos duas derivações concordantes.

8.3. Definição das Áreas Eletricamente Inativas (AEI)

Considera-se área eletricamente inativa aquela onde não existe ativação ventricular da forma esperada, sem configurar distúrbio de condução intraventricular. É caracterizada pela presença de ondas Q patológicas em duas derivações contíguas, com duração igual ou superior a 40 ms, associadas ou não à amplitude $> 25\%$ de todo QRS ou redução da onda R em área onde a mesma é esperada e deveria estar presente.

8.4. Análise Topográfica da Isquemia, Lesão e Necrose

8.4.1. Análise Topográfica das Manifestações Isquêmicas ao ECG (Meyers)

- Parede anterosseptal – Derivações V1, V2, V3;
- Parede anterior – Derivações V1, V2, V3 e V4;
- Parede anterior localizada – Derivações V3, V4 ou V3-V5;
- Parede anterolateral – Derivações V4 a V5, V6, D1 e aVL;
- Parede anterior extensa – V1 a V6, D1 e aVL;
- Parede lateral – Derivações V5 e V6.
- Parede lateral alta – D1 e aVL;
- Parede inferior – D2, D3 e aVF.

Obs.: Os termos “parede posterior” e “dorsal” não deverão mais ser utilizados, em vista das evidências atuais de que o registro obtido por V7 a V9 refere-se à parede lateral.¹¹⁰

8.4.2. Análise topográfica das manifestações isquêmicas pelo ECG em associação à ressonância magnética¹¹¹

- Parede septal – Q em V1 e V2;
- Parede anteroapical – Q em V1, V2 até V3-V6;
- Parede anterior média (anteromedial) – Q (qs ou r) em D1, aVL e, às vezes, V2 e V3;
- Parede lateral – Q (qr ou r) em D1, aVL, V5-V6 e/ou RS em V1;
- Parede inferior – Q em D2, D3 e aVF.

Essas localizações apresentam melhor correlação anatômica nas síndromes coronárias agudas com supradesnivelamento do segmento ST e na necrose, quando presente. As localizações topográficas, descritas acima, podem apresentar variações em virtude de cardiomegalia ou alterações estruturais importantes.

8.4.3. Correlação Eletrocardiográfica com a Artéria Envolvida (Tabela 8.1)¹¹²

Na Figura 8.1, encontramos a correlação entre a artéria culpada e o segmento/parede ventricular envolvido.

8.5. Infartos de Localização Especial

8.5.1. Infarto do Miocárdio de Ventrículo Direito

Elevação do segmento ST em derivações precordiais direitas (V1, V3R, V4R, V5R e V6R), particularmente com elevação do segmento ST superior a > 1 mm em V4R. A elevação do segmento ST nos infartos do VD aparece por um curto espaço de tempo devido ao baixo consumo de oxigênio da musculatura do VD. Geralmente, este infarto associa-se ao infarto da parede inferior e/ou lateral do ventrículo esquerdo.¹¹³

8.5.2. Infarto Atrial

Visível pela presença de desnivelamentos do segmento PR maiores que 0,5 mm. Pode associar-se a arritmias atriais.¹¹⁴

8.6. Diagnósticos Diferenciais¹¹⁵

8.6.1. Isquemia Subepicárdica

Isquemia subepicárdica deve ser diferenciada das alterações secundárias da repolarização ventricular em SVE ou bloqueios de ramos (aspecto assimétrico da onda T).

8.6.2. Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) com Supra de ST

O infarto agudo do miocárdio (IAM) com supra de ST deve ser diferenciado das seguintes situações:

- repolarização precoce;
- pericardite e miocardite;
- IAM antigo com área discinética e supradesnível persistente (aneurisma do ventrículo esquerdo);
- alguns quadros abdominais agudos como pancreatite;
- hiperpotassemia;
- síndromes catecolaminérgicas;
- síndrome de Brugada.

Diretrizes

Tabela 8.1 – Correlação entre derivações eletrocardiográficas e artéria culpada

		Supra ST		Infra ST
Tronco coronária esquerda		aVR		V2-V6; I,L
Descendente anterior	antes da 1ª septal	V1 - V4	I, L	II, III, F
Descendente anterior	entre septal e diagonal	V1 - V6	I, L	
Descendente anterior longa (após crux cordis)	após septal e diagonal	V2 - V6	I, L	V2-V6; I,L
Coronária direita proximal		V4 - V6	II < III, F	I, L, V1 - V3
Coronária direita médio/distal			II < III, F I, L	I, L, V1 - V3
Coronária direita distal			II < III, F	I, L
Coronária direita (ventrículo direito)		V1, V3R, V4R	II < III, F	
Circunflexa		V4 - V6	II > III, F I, L	V1 - V3
Circunflexa (ventrículo direito)		V1, V3R, V4R; V4 - V6	II > III, F I, L	

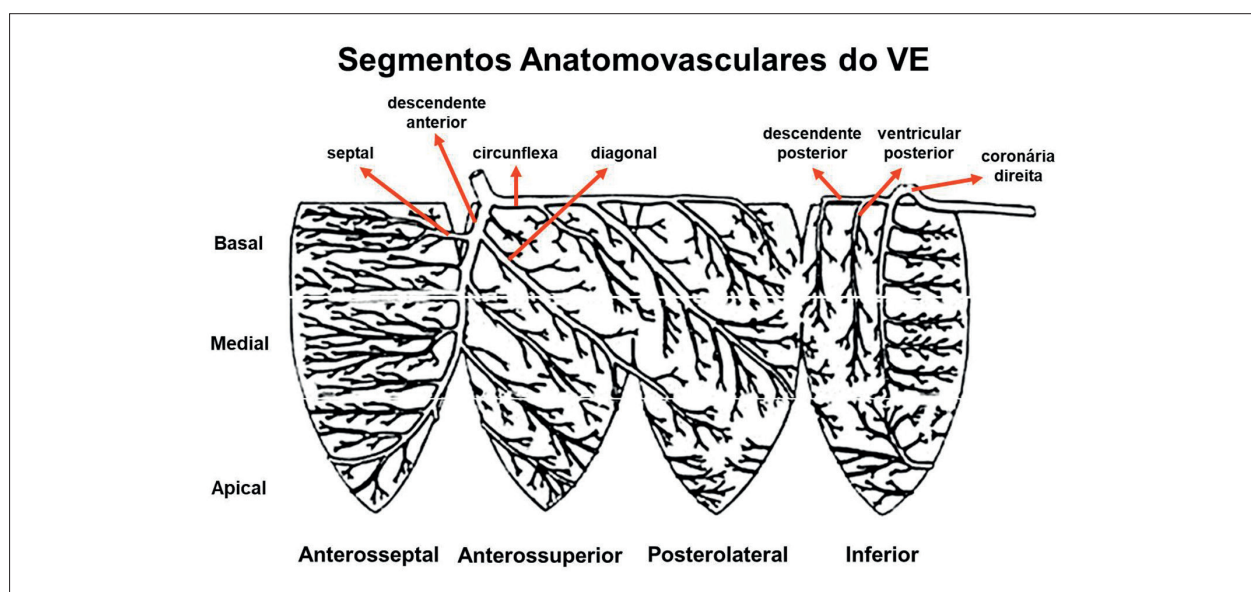


Figura 8.1 – Correlação entre artéria envolvida e parede/segmento ventricular (modificado de Selvester RH et al.)¹¹²

8.7. Associação de Infarto com Bloqueios de Ramo

8.7.1. Infarto de Miocárdio na Presença de Bloqueio de Ramo Direito (BRD)

O reconhecimento eletrocardiográfico de infarto do miocárdio não é dificultado na presença de BRD.

8.7.2. Infarto do Miocárdio na Presença de Bloqueio de Ramo Esquerdo (BRE)

A presença de BRE dificulta o reconhecimento de infarto do miocárdio associado. No BRE o atraso da condução inicia com o desaparecimento do primeiro vetor e é médio final. No infarto septal vamos observar onda R mais ampla e duradoura

que a habitual (pequena ou ausente) do BRE em V1 e/ou V2, associada à onda q de V5 e V6. Nos infartos laterais teremos ondas S empastadas ou com degrau na sua fase ascendente. Nos infartos inferiores também surgirão ondas S empastadas ou entalhadas em D2, D3 e aVF.¹¹⁶

Os desnivelamentos do segmento ST podem permitir a identificação de infarto do miocárdio recente, de acordo com os critérios definidos por Sgarbossa e cols. A partir de 5 pontos observa-se elevada acurácia no reconhecimento do infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST.¹¹⁷

- 5 pontos: elevação do segmento ST $\geq 1,0$ mm em concordância com o QRS/T;
- 3 pontos: depressão do segmento ST $\geq 1,0$ mm em V1, V2 e V3;

- c) 2 pontos: elevação do segmento ST $\geq 5,0$ mm em discordância com o QRS/T.

9. Análise da Repolarização Ventricular

9.1. Repolarização Ventricular

A análise da repolarização ventricular através do ECG é extremamente complexa, pois esta representa a interação de vários sistemas capazes de se expressarem nos segmentos e ondas elétricas. O fenômeno da repolarização ganhou maior notoriedade ao trazer contribuições para a estratificação de risco de eventos arritmicos graves e morte súbita.

9.1.1. Repolarização Ventricular Normal

Período entre o final do QRS e o final da onda T ou da onda U, quando presente. Dentro deste período, os seguintes elementos devem ser analisados:

9.1.1.1. Ponto J

É o ponto final da inscrição do QRS em sua interseção com o segmento ST. É útil para o diagnóstico dos desníveis do segmento ST.

9.1.1.2. Segmento ST

Porção do ECG que está entre o complexo QRS e a onda T, nivelado em relação à linha de base, determinada pelo segmento PR. Geralmente, nos indivíduos normais, o ST é ligeiramente ascendente em direção à onda T (quando esta é positiva) e, ligeiramente descendente, quando a T é negativa.

9.1.1.3. Onda T

A Onda T normal é assimétrica de início mais lento e final mais rápido, positiva em quase todas as derivações, habitualmente com polaridade semelhante à do QRS e de amplitude equivalente a cerca de 10% a 30% do QRS. Sempre negativa em aVR. Pode apresentar-se isoladamente negativa em V1 e/ou DIII.

9.1.1.4. Onda U

Última e menor deflexão do ECG que, quando presente, inscreve-se logo após a onda T e antes da P do ciclo seguinte, de igual polaridade à T precedente e de amplitude entre 5% e 25% da mesma, na maioria das vezes. Geralmente visível apenas em frequências cardíacas baixas, tem sua gênese atribuída a:

- repolarização tardia das fibras de Purkinje;
- repolarização demorada dos músculos papilares;
- Potenciais residuais tardios do septo;
- acoplamento eletromecânico;
- atividade das células M;
- pós-potenciais de atividade gatilho ("triggered activity").

9.1.1.5. Intervalo QT (QT) e Intervalo QT Corrigido (QTc)

- QT – É a medida do início do QRS ao término da onda T, portanto representa a duração total da atividade elétrica ventricular;
- QTc – Como o QT é variável de acordo com a frequência cardíaca, habitualmente é corrigido (QTc) pela fórmula de Bazett, onde:

$$QTc = \frac{QT^*}{\sqrt{RR}}$$

* QT medido em milissegundos e distância RR em segundos.

A fórmula de Bazett,¹¹⁸ amplamente utilizada para o cálculo do QTc, apresenta, no entanto, limitações para frequências cardíacas menores que 60 bpm ou superiores a 90 bpm, devendo-se nesses casos utilizar fórmulas lineares como as de Framingham¹¹⁹ e Hodges.¹²⁰

Os valores do QT e QTc não precisam ser registrados no laudo, mas sempre devem ter sua normalidade verificada. Os valores para o QTc variam com o sexo e são aceitos como normais até o máximo de 450 ms para homens e 470 ms para mulheres. Para crianças, o limite superior do normal é de 460 ms,¹²¹ sendo em contrapartida considerado como QT curto os valores menores que 340 ms.¹²²

A medida do intervalo QT nos bloqueios de ramo é controversa, destacando-se recentemente a correção simplificada proposta por Bogossian: $QTmBR = QTm - 0,5QRS$.¹²³

9.1.2. Variantes da Repolarização Ventricular Normal

9.1.2.1. Padrão de Repolarização Precoce (RP)

Historicamente, o achado eletrocardiográfico repolarização precoce sempre foi considerado normal. Algumas publicações correlacionando a presença de um espessamento ou entalhe da porção final do QRS (também denominado de repolarização precoce) com maior mortalidade causaram um alvoroço científico sobre a benignidade desta condição. A RP caracteriza-se pela presença obrigatória de um entalhe ou espessamento no final do complexo QRS, podendo ou não haver elevação do ponto J.¹²⁴

A presença de onda J (espessamento ou entalhe da porção final do QRS) com aspecto retificado do ST em derivações inferiores (isoladamente ou em associação às derivações laterais) pode ser marcador de risco elétrico para o desenvolvimento de taquiarritmias ventriculares.¹²⁵⁻¹²⁹

Nas últimas décadas, grandes avanços ocorreram relacionados à repolarização ventricular. Dentre eles temos a dispersão da repolarização ventricular como marcador da recuperação não uniforme da excitabilidade miocárdica e o reconhecimento da macro ou da microalternância cíclica da onda T. Deve-se considerar como alterações da repolarização ventricular as modificações significativas na polaridade, na duração, na morfologia dos fenômenos elétricos acima descritos.

10. O ECG nas Canalopatias e Demais Alterações Genéticas

10.1. A Genética e o ECG

O aprimoramento das técnicas de mapeamento genético possibilitou, nos últimos anos, um melhor entendimento e diferenciação de algumas entidades clínicas, potencialmente fatais, que apresentam padrão eletrocardiográfico característico. Dentro deste grupo de doenças destacam-se aquelas com coração estruturalmente normal como as canalopatias e outras afecções que cursam com acometimento miocárdico, como a cardiomiopatia hipertrófica e a displasia arritmogênica do ventrículo direito.

10.1.1. Canalopatias

As canalopatias cardíacas são decorrentes de mutações genéticas ou de um mau funcionamento dos canais iônicos que culminam com alterações das fases do potencial de ação celular. Achados eletrocardiográficos específicos, com associação de síncope (em repouso ou desencadeada pelo exercício) e presença de arritmias ventriculares em coração estruturalmente normal, devem levantar a hipótese de canalopatias.

10.1.1.1. Síndrome do QT Longo Congênito^{129,130}

A síndrome do QT longo congênito foi a primeira canalopatia a ser descrita e, portanto, com maior número de estudos. Esses estudos permitiram o entendimento da relação entre biologia molecular e genética e a associação com as manifestações clínicas, estratificação de risco e tratamento. Representa a principal causa de autópsia negativa em casos de morte súbita em jovens.

Sua principal característica é o prolongamento do intervalo QT corrigido ao ECG, com valores acima de 460 ms. Clinicamente, a presença de síncope ou parada cardiorrespiratória desencadeada por estresse emocional e físico deve aventar a hipótese da síndrome do QT longo. Os portadores desta síndrome apresentam risco elevado de apresentar uma taquicardia ventricular polimórfica (TVP), síncope e morte súbita (quando há degeneração desta TVP para uma fibrilação ventricular). A TVP que acontece nos indivíduos com QT longo recebe o nome de *Torsades des Pointes*. Apesar de 16 genes terem sido identificados como responsáveis pelas mutações associadas à Síndrome do QT longo (LQT), são três que respondem por 75% dos diagnósticos: KCNQ1 (LQT1), KCNH2 (LQT2) e SCN5A (LQT3). Os gatilhos para o desencadeamento das arritmias são gene-específicos, sendo o exercício mais relacionado à LQT1, emoção à LQT2 e a bradicardia à LQT3. São características ao ECG:

- a) LQT1: Onda T de base larga e início tardio;
- b) LQT2: Onda T de baixa amplitude, geralmente com entalhe;
- c) LQT3: Onda T tardia, após longo e retificado ST.

10.1.1.2. Síndrome do QT Curto¹³¹⁻¹³³

Entidade descrita em 2000, caracteriza-se pelo achado de intervalo QT curto associado à fibrilação atrial e morte súbita cardíaca. O defeito genético desta condição é o aumento da função dos canais de potássio que atuam na fase 3 do potencial de ação, levando ao encurtamento do intervalo QT. Os genes relacionados a essa síndrome são o KCNH2, KCNQ1 e KCNJ2. Quando o ECG evidencia intervalos QT corrigidos curtos, com valores abaixo de 370 ms e a distância entre ponto J e o pico da onda T inferior a 120 ms, suspeita-se do diagnóstico de QT curto. A probabilidade diagnóstica aumenta com intervalos QTc menores que 340 ms.

10.1.1.3. Síndrome de Brugada¹³⁴⁻¹³⁷

Canalopatia causada por um defeito dos canais de sódio no epicárdio do VD, acometendo predominantemente o sexo masculino. Alguns indivíduos referem história de morte súbita familiar. Uma das características da síndrome de Brugada é a tendência a desenvolver síncope e/ou parada cardíaca decorrente de fibrilação ventricular. Frequentemente, esses eventos ocorrem durante o repouso e sono, podendo também ser desencadeados por hipertermia e determinadas medicações, culminando com morte súbita.

Sua transmissão é autossômica dominante e é responsável por 20% das mortes súbitas com coração normal à autópsia. É geneticamente heterogênea, com envolvimento em pelo menos 13 genes. Apesar de mais de 200 mutações já terem sido descritas, a maior parte delas ocorre em genes com impacto na função dos canais de Na⁺ (SCN5A), responsável pelos indivíduos afetados em 20% a 25% dos casos.

A elevação de 2 mm ou mais do ponto J nas derivações V1 e V2, seguido de um descenso lento do segmento ST com convexidade superior e terminando com a inversão da onda T, caracteriza o padrão Tipo 1. O diagnóstico da síndrome de Brugada é feito pelo achado eletrocardiográfico Tipo 1 associado a sintomas.

O Tipo 2 caracteriza-se pela elevação do ponto J em V1 e V2 com menos de 2 mm, com morfologia em sela do segmento ST. Este padrão é altamente suspeito, mas não fecha o diagnóstico. Seu caráter transitório dificulta o diagnóstico e, nos casos de dúvida, deve-se fazer o registro com os eletrodos de V1 e V2 nas derivações precordiais superiores. Os eletrodos são posicionados no 3º e 2º espaços intercostais direito e esquerdo. Este posicionamento permite melhor avaliação da via de saída do VD e aumenta a sensibilidade do ECG para o diagnóstico do padrão Tipo 1.¹³⁸

O achado eletrocardiográfico é denominado de fenótipo de Brugada quando não se sabe ou não há história prévia de morte súbita abortada, episódios sincopais e/ou familiares de primeiro grau com morte súbita.

Fenocópia de Brugada é uma entidade caracterizada pelo padrão eletrocardiográfico presumidamente idêntico ao da síndrome, entretanto, provocado por várias outras condições. Na fenocópia há um gradiente transmural decorrente de um acentuado entalhe no potencial de ação

no epicárdio, mediado pelos canais I_{to} e perda do domo do potencial de ação, mas não no endocárdio. Dentre as situações descritas temos: alterações metabólicas, compressão mecânica extra cardíaca, isquemia, doença miocárdica/pericárdica e determinadas medicações.¹³⁹

10.1.1.4. Taquicardia Catecolaminérgica^{140,141}

A taquicardia catecolaminérgica acomete indivíduos durante a infância e adolescência que relatam quadros sincopais, além de história de morte súbita na família. As mutações hereditárias ou esporádicas nos canais de rianodina, responsáveis por regular o cálcio intracelular, são responsáveis por 50% a 60% dos casos de taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica. O ECG de repouso pode apresentar-se dentro dos limites normais, podendo apresentar bradicardia sinusal e ondas U, sendo característica a indução de arritmia ventricular bidirecional desencadeada pelo teste ergométrico ou infusão de isoproterenol.

Achado frequente são extrassístoles ventriculares, geralmente isoladas, intermitentes, bigeminadas e pareadas que aumentam sua densidade ao exercício.

10.1.2. Doenças Genéticas com Acometimento Primário Cardíaco

10.1.2.1. Cardiomiopatia (Displasia) Arritmogênica de Ventrículo Direito¹⁴²⁻¹⁴⁴

Doença genética que leva ao acometimento primário do VD, com substituição dos miócitos por tecido fibrogorduroso, associada a arritmias, insuficiência cardíaca e morte súbita. Ao ECG, caracteriza-se pela presença de atraso final da condução do QRS (duração > 110 ms) com baixa voltagem e maior duração em V1/V2 (onda ϵ psilon, presente em 30% dos casos), associado a ondas T negativas de V1 a V4, arredondadas e assimétricas. Associação com extrassístoles de origem no VD (que se apresentam com morfologia de BRE), podendo ter orientação superior ou inferior. O achado de ondas T negativas até V6 sugere o comprometimento do ventrículo esquerdo.

10.1.2.2. Cardiomiopatia Hipertrófica^{145,146}

Doença primária do coração, de base genética com herança autossômica dominante (doença genética cardíaca mais comum: 1:500 nascidos vivos), com várias mutações genéticas descritas. Ocorre hipertrofia ventricular acentuada, segmentar ou difusa. O ECG é alterado em pelo menos 75% dos pacientes, com boa sensibilidade para a faixa pediátrica.¹⁴⁷ Caracteriza-se pelo encontro de ondas Q rápidas e profundas em derivações inferiores e/ou precordiais, em geral associadas a sinais clássicos de sobrecarga ventricular esquerda e acompanhadas de alterações de ST-T características (importante infradesnívelamento do segmento ST com profundas ondas T negativas).

10.1.3. Doenças Genéticas com Acometimento Secundário Cardíaco

10.1.3.1. Distrofia Muscular¹⁴⁸

Conjunto de doenças que acometem os músculos voluntários prioritariamente e em algumas delas, ocorre acometimento dos músculos respiratórios e do coração. No ECG, os achados mais comuns são a presença de onda R ampla (relação R/S > 1) em V1 e V2, onda Q profunda em V6, DI e aVL, atraso de condução pelo ramo direito, complexos QS em I, aVL, D1, D2 e D3 e alterações da repolarização ventricular.

11. Caracterização das Alterações Eletrocardiográficas em Situações Clínicas Específicas

11.1. Condições Clínicas que Alteram o ECG

Há uma miscelânea de condições em que o ECG apresenta alterações peculiares, não só nas cardiopatias como também em doenças sistêmicas, em distúrbios metabólicos e na ação de medicamentos. Em algumas delas, como nas síndromes do QT longo, de Wolff-Parkinson-White e de Brugada, o ECG é o exame mais sensível e específico para o diagnóstico.¹⁴⁹ Em outras, como no infarto do miocárdio, na pericardite e na intoxicação digitalica, o ECG é um pouco menos sensível, mas continua sendo um dos principais métodos diagnósticos. O infarto do miocárdio e a síndrome de Wolff-Parkinson-White, em razão da prevalência e da importância, são analisados em capítulos separados desta diretriz. As demais situações foram agrupadas nesta seção.

Nas condições abaixo relacionadas em ordem alfabética, analisaremos os parâmetros altamente específicos para o diagnóstico. Recomendamos, entretanto, que na conclusão dos relatórios sejam mencionadas as frases “ECG sugestivo de”, ou “ECG compatível com”.

11.1.1. Ação Digitalica

Depressão de ST-T de concavidade superior (onda T “em colher”); diminuição do intervalo QTc. Na intoxicação digitalica podem ocorrer várias arritmias, predominando a extrassístolia ventricular. A presença das arritmias taquicardia bidirecional e taquicardia atrial com condução AV variável é altamente sugestiva da presença de intoxicação digitalica, bem como as bradiarritmias (bloqueios atrioventriculares de 1º grau e 2º grau tipo 1).

11.1.2. Alterações de ST-T por Fármacos

Aumento do intervalo QTc. As drogas que interferem podem ser encontradas no seguinte endereço eletrônico: <http://www.azcert.org/medical-pros/drug-lists/drug-lists.cfm>¹⁵⁰

11.1.3. Alternância Elétrica

Presença de QRS com amplitudes alternadamente maiores e menores, cíclicas e não relacionadas à respiração, em QRS sucessivos.

11.1.4. Alternância da Onda T

Sua aplicabilidade clínica tem sido cada vez mais investigada. Caracteriza-se pela variação da amplitude, do formato e orientação da onda T, batimento a batimento, podendo essas variações ser episódicas ou permanentes. Ao ECG convencional, as variações podem ser macroscópicas (macroalternância) ou tão pequenas que há necessidade do auxílio de algoritmos computadorizados para sua análise (microalternância).

11.1.5. Comprometimento Agudo do Sistema Nervoso Central

Ondas T negativas gigantes (mais raramente positivas), simulando isquemia subepicárdica (onda T cerebral); aumento do intervalo QTc; quando tratado, apresenta reversibilidade das alterações.

11.1.6. Comunicação Interatrial (CIA)

Atraso final de condução pelo ramo direito e possível associação com sobrecarga do ventrículo direito. A associação com o desvio do eixo do QRS para cima e para a esquerda está relacionada com a CIA *ostium primum*. Não é infrequente o aparecimento de arritmias supraventriculares como fibrilação/flutter atrial.

11.1.7. COVID-19

O comprometimento cardíaco decorrente da COVID-19 pode chegar a 44% dos casos graves, sendo que alterações eletrocardiográficas foram encontradas em até 93% dos hospitalizados em estado crítico. Dentre as explicações para as alterações miocárdicas com modificações do ECG temos: tempestade das citocinas, lesão pela hipóxia, alterações eletrolíticas, ruptura de placa, espasmo coronariano, microtrombo e lesão direta endotelial ou miocárdica. O ECG pode apresentar: taquicardias supraventriculares (taquicardia sinusal, fibrilação atrial, flutter atrial, taquicardia por reentrada nodal), arritmia ventricular maligna (taquicardia ventricular monomórfica e polimórfica / fibrilação ventricular), bradicardia e bloqueios AV (segundo e terceiro graus), aumento do intervalo QT, bloqueio de ramos direito e esquerdo, desvio do eixo do QRS para a direita, elevação ou depressão do segmento ST, inversão da onda T, ondas Q patológicas e sinais de tromboembolismo pulmonar (taquicardia sinusal / fibrilação atrial, sobrecarga do VD, BRD, inversão T de V1 a V3, S1Q3T3). Além disso, a COVID-19 pode desmascarar o padrão de Brugada naqueles indivíduos portadores da doença.¹⁵¹

11.1.8. Derrame Pericárdico

Efeito dielétrico (ver item 11.14), taquicardia sinusal e alternância elétrica.

11.1.9. Dextrocardia

Onda P negativa em D1 e V6 e positiva em aVR; complexos QRS negativos em D1 e aVL e progressivamente menores de V1 a V6 (principal diagnóstico diferencial com a troca de eletrodos dos MMSS).

11.1.10. Dextroposição

Pode ocorrer onda P negativa ou minus-plus em D1, onda Q profunda em D1 e aVL e complexos qRS a partir das precordiais direitas.

11.1.11. Distúrbios Eletrolíticos

11.1.11.1. Hiperpotassemia

As alterações dependem dos níveis séricos e ocorrem sequencialmente: onda T de grande amplitude, simétrica e de base estreita; redução do intervalo QTc; distúrbio de condução intraventricular (QRS alargado); diminuição da amplitude da onda P até seu desaparecimento, com presença de condução sinoventricular.

11.1.11.2. Hipopotassemia

Aumento da amplitude da onda U; depressão do segmento ST e da onda T; aumento do intervalo QTU. A mensuração do intervalo QT deve ser feita, preferencialmente, na derivação aVL (onde a onda U tende a ser mais isoeletrica).

11.1.11.3. Hipocalcemia

Retificação e aumento da duração do segmento ST com consequente aumento do intervalo QTc.

11.1.11.4. Hipercalcemia

Encurtamento e eventual desaparecimento do segmento ST com consequente encurtamento do intervalo QT.

11.1.12. Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)

Efeito dielétrico (ver item 11.1.14); desvio do eixo do complexo QRS para direita; desvio posterior da zona de transição precordial do QRS para a esquerda (rS de V1 a V6). A presença de cardiopatia associada acarreta, também, na sobrecarga das câmaras direitas e desvio do eixo da onda P para a direita, próximo de +90° (P *pulmonale*).

11.1.13. Drogas Antiarrítmicas

As drogas antiarrítmicas podem estar relacionadas ao fenômeno de pró-arritmia e, a seguir, apresentaremos as que mais interferem no ECG.

11.1.13.1. Amiodarona

Droga antiarrítmica da classe III, pode provocar o prolongamento do intervalo PR, bradicardia sinusal, aumento do intervalo QTc (sem aumento na dispersão da repolarização e, consequentemente, menor chance do aparecimento de *Torsades des Pointes*) e alterações da onda T. Estas são melhor observadas nas derivações precordiais, tendo como característica principal uma onda T bifida ou achatada no seu pico. Tais alterações também podem ser observadas nas derivações do plano frontal, o que diferencia da onda T bifida da criança que, habitualmente, é mais observada nas derivações do precórdio.

11.1.13.2. Propafenona

Droga antiarrítmica da classe IC, pode provocar bloqueios AV e arritmias ventriculares complexas (extrassístoles ventriculares pareadas/em salva, TVNS e TV polimórfica), especialmente em pacientes com insuficiência coronariana.

11.1.13.3. Sotalol

Droga antiarrítmica da classe III, pode provocar bradicardia sinusal, bloqueios AV, aumento do intervalo QTc (TV polimórfica).

11.1.14. Efeito Dielétrico

Baixa voltagem do QRS em todo o traçado ($<0,5$ mV nas derivações do plano frontal e $<1,0$ mV nas derivações precordiais). Pode ser decorrente de derrame pericárdico volumoso, derrame pleural, enfisema, DPOC, obesidade mórbida e anasarca. Hipotireoidismo e doenças infiltrativas cardíacas também podem apresentar um padrão de baixa voltagem.

11.1.15. Embolia Pulmonar

Taquicardia sinusal, atraso final de condução no ramo direito, desvio agudo do eixo do QRS para direita, infradesnívelamento do segmento ST (V1 a V3) e negatização de ondas T de V1 a V3, preferencialmente. Pode ocorrer a clássica morfologia S1Q3T3.

11.1.16. Fenômeno de Ashman (ou de Gounaux-Ashman)¹⁷

Condução aberrante, em batimento de origem supraventricular, que segue um ciclo longo-ciclo curto, em razão do aumento do período refratário no sistema de condução principalmente no ramo direito do His, sendo mais frequente na fibrilação atrial.^{152,153} A manutenção da aberrância nos batimentos subsequentes é decorrente da condução transeptal retrógrada oculta.

11.1.17. Hipotermia

Bradicardia, presença de entalhe final do QRS de grande amplitude e curta duração (onda J ou de Osborn) e prolongamento do intervalo QT.

11.1.18. Hipotireoidismo

Pode apresentar, em casos graves (mixedema), bradicardia, baixa voltagem e alteração difusa da repolarização ventricular.

11.1.19. Insuficiência Renal Crônica

A presença de alterações eletrocardiográficas da hiperpotassemia e da hipocalcemia está relacionada a déficit funcional renal importante.

11.1.20. Pericardite¹⁵⁴

As seguintes alterações eletrocardiográficas podem ser vistas na fase aguda do processo inflamatório, geralmente ocorrendo na sequência abaixo:

- Depressão do segmento PR* em D1, D2, aVF e de V2 a V6. Elevação do mesmo segmento em aVR, podendo também ocorrer em V1;
- Segmento ST* – Elevação difusa com concavidade superior com exceção de V1 e aVR. Não ocorrem ondas q associadas;
- Onda T* – Na fase inicial se apresenta pouco aumentada e simétrica. Caracteristicamente não apresenta inversão enquanto ocorrem manifestações de elevação do ST. Pode apresentar inversão na fase crônica da doença, após a normalização do ST. Quando esta ocorre, raramente é profunda o suficiente para assemelhar-se ao padrão da onda T isquêmica.

11.1.21. Quimioterápicos¹⁵⁵⁻¹⁵⁸

O advento dos novos quimioterápicos tem propiciado uma sobrevida maior destes pacientes, tornando-se importante reconhecer esses efeitos. Anormalidades do ECG podem ocorrer em pacientes com injúria miocárdica induzida por drogas quimioterápicas. Com uma patogênese complexa, as alterações do ECG podem depender tanto da ação tóxica direta dos quimioterápicos sobre o substrato eletrofisiológico, como por agressão direta ao miocárdio, endocárdio e pericárdio por processos de isquemia, inflamação ou por radiação. Motivo pelo qual as alterações que acompanham a disfunção cardíaca não são específicas, mas podem, inclusive, preceder os sintomas, ou mesmo antes das alterações ao ecocardiograma. Os achados eletrocardiográficos são melhor identificados com o sequenciamento do exame. Dentre eles temos a taquicardia sinusal, o achatamento ou inversão da onda T, o aumento do QT e a baixa voltagem.

Algumas arritmias, por vezes graves como *Torsades des Pointes*, taquicardia/fibrilação ventricular, podem ocorrer no curso do tratamento.

As mais conhecidas são as antraciclina, entretanto, há também os agentes alquilantes (ciclofosfamida), anti-metabólicos (5-Fluorouracil), agentes anti-microtúbulos (paclitaxel), drogas imunomoduladoras (talidomida) e terapias-alvo do câncer.

12. O ECG em Atletas

12.1. A Importância do ECG do Atleta¹⁵⁹⁻¹⁶⁴

As alterações eletrocardiográficas, decorrentes de adaptações fisiológicas ao treinamento (sem haver, necessariamente, a presença de alterações anatômicas/estruturais), tornam a interpretação do ECG de um atleta um desafio. Com a inclusão do ECG de repouso na avaliação pré-participação esportiva, devemos estar a par das recomendações específicas para essa população. Atualmente, os achados eletrocardiográficos, em atletas, podem ser divididos em três categorias:

12.1.1. Achados Eletrocardiográficos Normais (Grupo 1)

- Aumento da voltagem do QRS para SVE ou SVD;

- Distúrbio de condução pelo ramo direito;
- Repolarização precoce / elevação do segmento ST;
- Elevação do segmento ST seguida de inversão da onda T (V1 a V4) em atletas negros;
- Inversão da onda T (V1 a V3) em atletas com idade menor 16 anos;
- Bradicardia sinusal / arritmia sinusal;
- Ritmo ectópico atrial ou juncional;
- BAV de 1º grau;
- BAV de 2º grau tipo I.

12.1.2. Achados Eletrocardiográficos Anormais (Grupo 2)

- Inversão de onda T nas outras situações;
- Depressão do segmento ST;
- Ondas Q patológicas;
- Bloqueio de ramo esquerdo;
- Duração do QRS ≥ 160 ms;
- Onda Épsilon;
- Pré-excitação ventricular;
- Intervalo QT prolongado;
- Padrão de Brugada tipo 1;
- Bradicardia sinusal acentuada (< 30 bpm);
- Intervalo Pr ≥ 400 ms;
- BAV de 2º grau tipo II;
- BAV de 3º grau ou total;
- Duas ou mais extrassístoles ventriculares;
- Taquiarritmias atriais;
- Arritmias ventriculares.

12.1.3. Achados Eletrocardiográficos Limítrofes (Grupo 3)

- Desvio do eixo QRS para a esquerda (cima);
- Aumento do átrio esquerdo;
- Desvio do eixo do QRS para a direita;
- Aumento do átrio direito;
- Bloqueio de ramo direito.

Aqueles atletas com ECG normal não necessitam de mais investigação, desde que sejam assintomáticos e sem história familiar de doença cardíaca hereditária e/ou morte súbita. Por outro lado, os com ECG com os achados do grupo 2 devem ser investigados sobre transtornos cardiovasculares patológicos associados à morte súbita em atletas. Todas as alterações mencionadas nesse grupo podem ser manifestações estruturais no atleta. Finalmente, atletas com ECG limítrofe serão dispensados de maiores investigações desde que apresentem APENAS uma das alterações (grupo 3), além de ser assintomático e sem história familiar de doença cardíaca hereditária e/ou morte súbita. Caso apresente duas ou mais das alterações listadas (grupo 3), deve ser também investigada a presença de transtornos cardiovasculares patológicos associados à morte súbita em atletas.

13. O ECG em Crianças

13.1. Introdução

Embora os princípios gerais para a interpretação do ECG da criança e do adulto sejam bastante semelhantes, a análise do ECG pediátrico constitui um desafio à prática clínica. Tal fato se deve, em grande parte, à ocorrência de padrões eletrocardiográficos específicos na criança (Tabela 13.1), relacionados à idade e às alterações anatômicas e fisiológicas próprias do desenvolvimento.¹⁶⁵

O ECG do recém-nascido reflete as repercussões da circulação fetal sobre o ventrículo direito e as alterações anatomofisiológicas decorrentes da transição para a circulação neonatal. Até a 32ª semana de gestação, o ventrículo esquerdo é maior que o direito. A partir dessa fase até o final da gestação, prevalece o ventrículo direito devido ao aumento progressivo da resistência vascular pulmonar.¹⁶⁶ Ao nascimento, a aeração dos pulmões leva à queda acentuada da pressão arterial pulmonar, enquanto a remoção da placenta e fechamento do canal arterial elevam a resistência vascular sistêmica.¹⁶⁷ Em geral, ao final do primeiro mês de vida, o ventrículo esquerdo se iguala ao direito para depois predominar anatomicamente sobre o ventrículo direito.^{166,167} A maioria das mudanças adaptativas acontecem ao nascimento e durante o primeiro ano de vida. O amadurecimento do sistema nervoso autônomo, o crescimento corporal e alterações na posição do coração ocorrem de maneira progressiva até a fase adulta.¹⁶⁸ Como resultado, o ECG normal muda rapidamente nas primeiras semanas de vida da criança, e somente por volta dos dois a três anos de idade a criança começa a apresentar gradativamente padrões eletrocardiográficos semelhantes aos de um adulto.¹⁶⁷

13.2. Aspectos Técnicos

O ECG de crianças deve incluir as doze derivações clássicas, que podem ser complementadas pelas derivações V3R e V4R quando há suspeita de sobrecarga das câmaras

Tabela 13.1 – Achados eletrocardiográficos normais e particulares da criança

PR mais curto que o do adulto e complexos QRS mais estreitos
Desvio do SÂQRS para a direita é normal no primeiro ano de vida
Ondas Q proeminentes nas derivações inferiores e laterais
A análise da repolarização ventricular é mais importante que a amplitude do QRS para o diagnóstico das sobrecargas ventriculares
Repolarização precoce
T negativa de V1 a V4 (até os 12 anos de idade)
Onda T bifida ou entalhada nas precordiais direitas
Onda U proeminente
Alterações comuns e fisiológicas do ritmo: • Onda U proeminente • Arritmia sinusal pronunciada, ritmo atrial baixo fisiológico • Bloqueios atrioventriculares de primeiro grau e de segundo grau tipo I fisiológicos • Extrassístoles atriais e ventriculares eventuais

direitas.¹⁶⁹ Artefatos são comuns e em geral se devem a posicionamento inadequado dos eletrodos, deformidades na parede torácica, e movimentos (voluntários ou não) próprios de cada faixa etária.¹⁷⁰

Na população pediátrica, a variação nos valores normais de diversos parâmetros eletrocardiográficos com a idade faz da consulta a tabelas e gráficos, prática corriqueira e necessária.¹⁷⁰ Grande parte desses valores, particularmente os relacionados ao primeiro ano de vida, deriva dos dados canadenses de Davignon et al.,¹⁷¹ que, apesar da existência de estudos mais recentes,¹⁷² permanecem como principal referência na prática clínica (Tabela 13.2). Ainda é discutível se esses dados podem ser extrapolados para a população brasileira. Há, atualmente, dois estudos baseados na população brasileira. Um deles, com quase cem recém-nascidos a termo com ecocardiograma normal na primeira semana de vida, mostrou parâmetros eletrocardiográficos diferentes dos de Davignon.¹⁷³ O segundo, numa população acima de um ano de idade, incluiu mais de um milhão de crianças.¹⁷⁴ A leitura computadorizada e automática do ECG tem acurácia questionável em pediatria e seu uso rotineiro ainda não é recomendável.¹⁷⁰

13.3. Parâmetros Eletrocardiográficos e suas Variações

O ECG de criança deve ser avaliado sistematicamente e de acordo com a faixa etária (Tabela 13.2). Sua análise deve considerar da mesma forma que no ECG de adulto: ritmo, frequência cardíaca, onda P (eixo, amplitude e duração), condução atrioventricular, complexo QRS (eixo, duração e morfologia), segmento ST, onda T e onda U. Devem ser realizados de rotina a medida do intervalo QT e o cálculo do QT corrigido.¹⁷⁵

13.3.1. Frequência Cardíaca e Ritmo Sinusal

A massa contrátil e complacência ventricular são relativamente menores na criança, particularmente durante o primeiro ano de vida. Como resultado, seu débito cardíaco depende basicamente da frequência cardíaca (FC), que é bem mais elevada em crianças que em adultos. Um recém-nascido saudável pode apresentar FC de 150 a 230 bpm, conforme o

seu grau de atividade. A FC normal aumenta do primeiro dia até o primeiro e o segundo mês de vida e retorna a valores próximos aos registrados ao nascimento no sexto mês. A partir de então, a FC cai progressivamente para, por volta dos 12 anos, chegar a valores considerados normais para adultos.¹⁶⁸

13.3.1.1. Possíveis Alterações

13.3.1.1.1. Arritmia Sinusal

Bastante frequente em crianças, em geral é fásica e se relaciona à respiração.¹⁶⁵ É menos pronunciada em frequências cardíacas mais elevadas e em neonatos, principalmente na primeira semana de vida.

13.3.1.1.2. Taquicardia Sinusal

Ritmo sinusal com FC acima do 98º percentil para a idade, em geral menor que 220 bpm.^{170,171} A taquicardia sinusal pode ter diversas causas, sendo as mais frequentes: atividade física, febre (aumento da FC em 10 bpm para cada grau Celsius de elevação na temperatura corporal), anemia e desidratação.¹⁷⁰

13.3.1.1.3. Bradicardia Sinusal

Ritmo sinusal com frequência cardíaca abaixo do 2º percentil para a idade^{170,171} (Tabela 13.2). Pode ter várias etiologias, como infecções, insuficiência respiratória, hipotermia, hipotireoidismo e aumento da pressão intracraniana. Em neonatos, a ocorrência de bradicardia sinusal transitória pode estar associada à passagem transplacentária de anticorpos anti-Ro/SSA, principalmente em mães portadoras de lúpus eritematoso sistêmico ou outras doenças do tecido conjuntivo. Por fim, pacientes com canalopatias cardíacas, como a síndrome do QT longo tipo 3 e a síndrome de Brugada, podem manifestar bradicardia sinusal.

13.3.1.1.4. Outras Bradicardias

O prolongamento súbito do intervalo P-P é comum, ocorre em quase metade dos neonatos normais e um sexto

Tabela 13.2 – Parâmetros eletrocardiográficos de normalidade de acordo com a idade

	0-1 dia	1-3 dias	3-7 dias	7-30 dias	1-3 meses	3-6 meses	6-12 meses	1-3 anos	3-5 anos	5-8 anos	8-12 anos	12-16 anos
FC	94 - 155	91 - 158	90 - 166	106 - 182	120 - 179	105 - 185	108 - 169	89 - 152	73 - 137	65 - 133	62 - 160	60 - 120
P (mV)	0,01 - 0,28	0,03 - 0,28	0,07 - 0,29	0,07 - 0,30	0,07 - 0,26	0,04 - 0,27	0,06 - 0,25	0,07 - 0,25	0,03 - 0,25	0,04 - 0,25	0,03 - 0,25	0,03 - 0,25
PR D2 (segundos)	0,08 - 0,20	0,08 - 0,14	0,07 - 0,15	0,07 - 0,14	0,07 - 0,13	0,07 - 0,15	0,07 - 0,16	0,08 - 0,15	0,08 - 0,16	0,09 - 0,16	0,09 - 0,17	0,09 - 0,18
QRS (segundos)	0,02 - 0,10	0,02 - 0,07	0,02 - 0,07	0,02 - 0,08	0,02 - 0,08	0,02 - 0,08	0,03 - 0,08	0,03 - 0,08	0,03 - 0,07	0,03 - 0,08	0,04 - 0,09	0,04 - 0,09
SÂQRS	59 - 189	64 - 197	76 - 191	70 - 160	30 - 115	7 - 105	6 - 98	7 - 102	6 - 104	10 - 139	6 - 116	9 - 128

FC: frequência cardíaca; mV: milivolts.

dos adolescentes. Essas pausas com frequência se relacionam a um aumento no tônus vagal¹⁶⁵ e algumas podem ser sucedidas por batimentos de escape supraventriculares ou ventriculares.¹⁶⁸

13.3.2. A onda P e a Atividade Elétrica Atrial

As características de ativação dos átrios permanecem relativamente constantes ao ECG em todas as idades. A determinação do eixo da onda P é crucial para a determinação da região de origem do ritmo, do situs víscero-atrial e da posição cardíaca.¹⁷⁰ O eixo da onda P (SÂP) sinusal está entre 0 e +90 graus. A onda P normal não deve ultrapassar 0,12 s de duração e 2,5 mm de amplitude, parâmetros que pouco variam nas diferentes faixas etárias da criança (Tabela 13.2).

13.3.2.1. Possíveis Alterações

13.3.2.1.1. Sobrecargas Atriais

A sobrecarga atrial direita produz um aumento na amplitude da onda P, melhor visualizado em DII.

A sobrecarga atrial esquerda se caracteriza pelo aumento da duração total da onda P (conforme o percentil para a idade) e/ou da sua deflexão final em V1 (> 40ms em duração e > 0,1 mV em amplitude).¹⁶⁸

13.3.2.1.2. Ritmo Juncional

Caracterizado por mudanças na morfologia da onda P e diminuição do intervalo PR, usualmente associadas à lentificação gradual da frequência sinusal. O ritmo juncional pode ocorrer em até um terço das crianças normais e tem duração variável. É mais comum durante o sono, mas pode ocorrer na vigília e, em geral, não tem significado patológico.

13.3.3. Intervalo PR e a Condução Atrioventricular

O intervalo PR aumenta com a idade, é inversamente proporcional à FC e varia conforme o tônus autonômico (Tabela 13.2).

13.3.3.1. Possíveis Alterações

13.3.3.1.1. Bloqueios Atrioventriculares

Episódios de bloqueio atrioventricular de primeiro grau e de segundo grau tipo I ocorrem em cerca de 10% das crianças e até 20% dos adolescentes normais, eventualmente ocorrendo períodos de bloqueio atrioventricular do tipo 2:1. São mais frequentes durante o sono, mas podem também ocorrer na vigília, principalmente em indivíduos vagotônicos e atletas.¹⁶⁵

Os bloqueios atrioventriculares de segundo grau tipo II e avançado, e o de terceiro grau (bloqueio atrioventricular total – BAVT) são geralmente patológicos, e podem ocorrer de maneira isolada ou se associar a malformações cardíacas complexas. A forma isolada do BAVT congênito incide em 1:20.000 nascidos vivos e comumente se relaciona à passagem transplacentária dos anticorpos maternos anti-Ro/SSA e anti-La/SSB.¹⁶⁸

13.3.3.1.2. Intervalo PR curto e Pré-excitação Ventricular

O intervalo PR curto pode ser detectado nos casos de ritmos atriais baixos ou juncionais e em doenças de acúmulo, como as de Pompe e de Fabry.^{168,170}

A pré-excitação ventricular caracteriza-se pelo encurtamento do intervalo PR associado à onda delta.¹⁷⁰ A pré-excitação ventricular intermitente não é incomum entre recém-nascidos e crianças. Mesmo quando persistentes, as alterações eletrocardiográficas da pré-excitação podem ser sutis em crianças e detectadas apenas através das derivações precordiais médias (V3-V4). A síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW) tem incidência de 0,15 a 0,3% na população pediátrica em geral. Verifica-se aumento da prevalência de pré-excitação ventricular em indivíduos portadores de cardiomiopatia hipertrófica, anomalia de Ebstein, L-transposição das grandes artérias e tumores cardíacos.

13.3.4. Atividade Elétrica Ventricular

As alterações mais acentuadas da atividade elétrica ventricular ocorrem durante o primeiro ano de vida da criança. Nos primeiros dias de vida, o eixo elétrico do QRS (SÂQRS) orienta-se para a direita e para baixo no plano frontal, pode variar entre 55° e 200° e reflete o predomínio do VD sobre o VE, menos evidente nos traçados de recém-nascidos pré-termo, uma vez que no feto com menos de 32 semanas, o VE é maior que o VD. À medida que a criança cresce, o SÂQRS se devia para a esquerda e, quando a criança completa seis meses, está ao redor de 65°. ¹⁶⁶ No plano horizontal, o eixo do QRS orienta-se para a direita e para frente ao nascimento. Ainda durante a primeira semana de vida, o SÂQRS desvia-se para a esquerda, mas mantém orientação anterior, resultando no aumento da onda R em V6 com persistência de R pura em V1. O desvio do eixo do QRS para trás no plano horizontal é gradativo. Desta forma, a onda R diminui lentamente em V1 no decorrer do primeiro ano de vida, mesmo quando já existe padrões normais em V5 e V6. ¹⁶⁶ A morfologia dos complexos QRS nas derivações precordiais muda durante o desenvolvimento da criança e é ditada pelas alterações do eixo de ativação elétrica ventricular. Observam-se:

- Amplitude da onda R de V1 cresce durante o primeiro mês de vida da criança e depois diminui lentamente por vários anos. Sua amplitude nessa derivação deve ser < 18 mm no primeiro ano de vida e < 10 mm após;
- Do nascimento até os seis meses, a R de V1 é maior que a R de V6. A amplitude da R em V1 torna-se praticamente igual à de V6 entre os seis e doze meses. A partir de então, a amplitude da R aumenta em V6 e diminui em V1 progressivamente;
- Ondas Q são normais e podem ser bastante pronunciadas nas derivações inferiores e precordiais laterais esquerdas, representando a ativação septal, embora estejam ausentes em DI e aVL. A amplitude das ondas Q varia conforme a idade da criança e a derivação analisada. Sua duração não deve ultrapassar o valor de 0,03 s (Tabela 13.2).

Em neonatos, o QRS pode ser bastante estreito – em geral menor que 0,08 s. Sua duração aumenta progressivamente

com a idade, principalmente a partir do terceiro ano de vida (Tabela 13.2).

13.3.4.1. Possíveis Alterações

13.3.4.1.1. Alterações do Eixo e da Amplitude do QRS

O desvio do eixo para a esquerda pode ser observado em diversas doenças, dentre elas defeitos do septo ventricular, atresia tricúspide e síndrome de WPW, mas pode ser uma variante do normal. O desvio do eixo para a direita pode acontecer na Síndrome de Noonan mesmo na ausência de hipertensão pulmonar importante e na sobrecarga de VD.¹⁷⁰

- Sobrecarga do ventrículo direito: pode ser suspeitada na presença de onda T positiva em V1 após a primeira semana de vida e do aumento das amplitudes da R, em V1, e da S, em V6. O padrão QR em V1 é comumente visto nos casos de sobrecargas pressóricas e o rSR' nos quadros de sobrecarga de volume do VD;¹⁶⁸
- Sobrecarga do ventrículo esquerdo: o ECG tem acurácia limitada para detecção da sobrecarga do VE em crianças. Os sinais que mais auxiliam no diagnóstico da SVE são aumento da S em V1, aumento da amplitude da R em V6 e anormalidades da onda T em V5 e V6;¹⁶⁸
- Sobrecarga bicameral (VD + VE): resulta em complexos amplos e isodifásicos nas derivações precordiais médias – sinal de Katz-Wachtel. A soma de R+S > 60 mm em V4 é bastante específica e pode ocorrer, por exemplo, nos casos de defeitos amplos do septo interventricular.¹⁷⁰

13.3.4.1.2. Alterações das Ondas Q

Ondas Q patológicas podem ser vistas em crianças com coronária anômala, pré-excitação ventricular, miocardites, miocardiopatias e distrofias musculares.¹⁷⁵ São frequentes no ECG de pacientes com cardiomiopatia hipertrófica, principalmente nas derivações anterolaterais (V4 a V6, DI e aVL) e, geralmente, estão associadas a sinais de sobrecarga ventricular, alterações do segmento ST e da onda T.¹⁷⁶ Deve-se ressaltar que a presença de onda Q em V1 é sempre patológica.

13.3.4.1.3. Distúrbios da Condução Intraventricular

O diagnóstico do bloqueio de ramo em crianças é determinado pela duração do QRS e a idade do paciente (Tabela 13.2). O bloqueio de ramo direito pode ocorrer em algumas formas de cardiopatia, como a anomalia de Ebstein, e após cirurgia corretiva de malformações congênicas, como a tetralogia de Fallot e a comunicação intraventricular. Formas congênicas isoladas de bloqueio de ramo, tanto direito ou esquerdo, são raras. Atresia tricúspide, comunicação interatrial do tipo *ostium primum*, coronária anômala e defeitos do septo atrioventricular podem se associar ao bloqueio divisional anterossuperior do ramo esquerdo. O achado de bloqueio de ramo esquerdo é menos frequente em crianças. A presença de BRE em pacientes com cardiomiopatias graves resulta de acometimento significativo do VE / sistema de condução e geralmente carrega um mau prognóstico.^{168,170}

13.3.4.1.4. Onda Épsilon e a Cardiomiopatia Arritmogênica do Ventrículo Direito

Ver item 10.1.2.1.

13.3.5. Repolarização Ventricular

A repolarização ventricular é avaliada no ECG de superfície através da medida do intervalo QT e da análise da morfologia do segmento ST, da onda T e da onda U, nas diferentes derivações.¹⁶⁸

13.3.5.1. Intervalo QT

A duração do intervalo QT guarda relação inversa com a frequência cardíaca – quanto maior a FC, menor o intervalo QT e vice-versa. Em crianças, certas peculiaridades devem ser analisadas:¹⁶⁸

- O intervalo QT deve ser medido em DII, V5 e V6 – utilizar o maior deles para o cálculo do QTc;
- Em FC mais altas, a onda P pode se sobrepor à onda T, dificultando a mensuração do QT, principalmente se prolongado;
- A onda U pode ser bastante proeminente em crianças e não deve ser computada no intervalo QT se estiver bem separada da T. Quando ocorrer fusão entre T e U, ou se a U for bastante ampla (>50% da T), a técnica da tangente deve ser utilizada;
- Nos casos de arritmia sinusal importante, o QTc deve ser calculado através da média das medidas obtidas em vários ciclos cardíacos;
- Aos 4 dias de vida, crianças de ambos os gêneros têm QTc médio de 400 ± 20 ms. Por volta dos dois meses, ocorre um prolongamento fisiológico do QTc (média 410 ms), que diminui progressivamente até os seis meses, quando retorna aos valores registrados na primeira semana de vida;
- O intervalo QTc normal em crianças é de até 440 ms (percentil 97,5);¹⁶⁸
- Apesar de seu uso rotineiro como triagem cardiovascular em pediatria ainda estar em debate, o ECG tem papel crucial no diagnóstico precoce de cardiopatias arritmogênicas letais que se manifestam na infância e na adolescência, com destaque para a síndrome do QT longo (vide a seguir).

13.3.5.1.1. Possíveis Alterações

13.3.5.1.1.1. Síndrome do QT Longo

Manifesta-se principalmente durante a infância e a adolescência – poucos pacientes têm sintomas durante o primeiro ano de vida.¹⁷⁷ Morte súbita é a apresentação inicial da SQT em até 12% dos casos.¹⁷⁷ Apesar de a doença ser relativamente rara, esforços empregados para a sua triagem se justificam pela eficácia do tratamento precoce na prevenção da morte súbita.¹⁶⁸ O diagnóstico diferencial deve ser feito com causas secundárias de prolongamento do QTc – vide item 11 para maior detalhamento. Durante os primeiros meses de vida, filhos de mães portadoras de

Diretrizes

doenças autoimunes que expressam o Anti-Ro/SSA podem apresentar QTc bastante prolongado, achado em geral transitório e que se normaliza por volta do sexto mês.¹⁶⁸

13.3.5.1.1.2. Síndrome do QT Curto

Ver item 10.1.1.2.

13.3.5.2. Segmento ST

O desnivelamento do segmento ST deve ser sempre medido com relação à linha isoeletrica que geralmente está na altura do segmento PQ. Em neonatos e bebês, a altura do segmento TP (linha isoeletrica entre onda T e onda P seguinte) é mais indicada como referência para a linha de base.¹⁶⁴

13.3.5.2.1. Possíveis Alterações

13.3.5.2.1.1. Desniveleamentos do Segmento ST

Discretos desniveleamentos do ST são comuns durante o primeiro mês de vida, quando em geral são < 2 mm. Supradesniveleamentos de até 3 mm ocorrem com alguma constância nas precordiais direitas e constituem achado normal, principalmente a partir de um ano de idade.¹⁶⁸ Sobrecargas ventriculares, cardiomiopatias, pericardites, pré-excitação ventricular, anomalia coronariana, fármacos, dentre outros, podem alterar a repolarização ventricular, levando ao supra ou infradesniveleamento do segmento ST. Apesar de pouco sensível, o infradesniveleamento do ST tem boa especificidade para o diagnóstico de sobrecarga ventricular. Casos de origem anômala do tronco coronariano esquerdo (saída da artéria pulmonar) manifestam-se como infarto anterior extenso usualmente depois do primeiro mês de vida.¹⁷⁰

13.3.5.2.1.2. Repolarização Precoce

Vide item 9.1.2.1.

13.3.5.2.1.3. Padrão eletrocardiográfico de Brugada

O padrão de Brugada é raro em crianças e sua frequência é bem menor na população pediátrica que na adulta.¹⁷⁷ Maior detalhamento no item 10.1.1.3.

13.3.5.3. Onda T

Ao nascimento, ondas T positivas nas derivações precordiais direitas são normais e se devem provavelmente à adaptação fisiológica do VD às novas características hemodinâmicas e menor elasticidade miocárdica. Em crianças normais, após o segundo ou terceiro dia de vida, a onda T passa a se orientar para trás e para a esquerda, tornando-se negativa em V1 ao final da primeira semana. Dos sete dias aos sete anos de idade, ondas T positivas em V1 em geral se associam à SVD.¹⁷⁰ A onda T pode permanecer negativa de V1 a V4 – padrão juvenil – até os 12-14 anos, quando se torna positiva de V2 a V6. A persistência de T negativas nessas derivações após essa idade pode ser considerada variante do normal em 1-3% dos casos e, portanto, deve ser investigada.^{170,178,179} Pericardites,

miocardites, cardiomiopatias, isquemia miocárdica, sobrecargas ventriculares e distúrbios hidroeletrólíticos podem também levar a alterações da T. Ondas T simétricas, negativas e amplas nas derivações precordiais não são incomuns em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica. A presença de lesões cerebrais agudas graves em crianças pode cursar com ondas T negativas e de longa duração, em várias derivações, alteração conhecida como “T cerebral” (ver item 11.1.5).

13.3.5.4. Onda U

Nem sempre é visível ao ECG, mas pode ser proeminente em crianças, em casos de hipocalemia, uso de antiarrítmicos e síndrome do QT Longo.

13.4. Distúrbios do Ritmo Cardíaco

Os critérios eletrocardiográficos utilizados para a avaliação de arritmias cardíacas em crianças seguem os utilizados para adultos. Vide item 3.

13.5. Reconhecimento do Situs, da Posição Cardíaca e da Inversão Ventricular

O reconhecimento do *situs* através do ECG baseia-se fundamentalmente na orientação da onda P, que se inscreve positivamente em D1 e V6 no *situs solitus* e negativamente, no *inversus*.¹⁶⁶ Nesse caso, a inversão de eletrodos e o ritmo atrial esquerdo são os principais diagnósticos diferenciais.

No plano frontal, em pacientes com *situs solitus* e levocardia, o SÂP e o SÂQRS situam-se no quadrante inferior esquerdo. No *situs inversus* com dextrocardia, o eixo da P e do QRS estão localizados no quadrante inferior direito. O SÂP e o SÂQRS encontram-se em quadrantes diferentes quando há discordância entre *situs* e posição cardíaca, como na dextrocardia com *situs solitus*, que comumente se associa a cardiopatias congênitas complexas.¹⁷⁰

A orientação dos primeiros vetores (5-20 ms) do QRS é importante na determinação da posição dos ventrículos. Na inversão ventricular, os primeiros vetores orientam-se para a esquerda e não se observam ondas Q em D1 e V6.¹⁶⁶

14. O ECG durante Estimulação Cardíaca Artificial

14.1. Estimulação Cardíaca Artificial (ECA)

Basicamente, o ECG do portador de dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis (DCEI) se caracteriza pela presença ou ausência de *espículas* (artefato que resulta da emissão de energia para estimulação artificial dos átrios e/ou dos ventrículos).

Com exceção dos monitores implantáveis (*Loop Recorder*), todos os demais DCEI (marca-passos, resincronizadores cardíacos e cardioversores-desfibriladores implantáveis – Tabela 14.1) são capazes de emitir um impulso elétrico (representado por *espícula*), especialmente para tratamento de bradicardias; por isso, geralmente, a interpretação do ECG do portador de DCEI não permite identificar o tipo de dispositivo em uso. O funcionamento adequado, bem como

o reconhecimento de disfunções do sistema, por outro lado, podem ser reconhecidos ao ECG. A identificação da espícula é fundamental para o reconhecimento do ECG de um portador de dispositivo implantável. A programação de estimulação em modo unipolar ou bipolar determinará o tamanho da espícula. Na primeira opção, a diferença de potencial se dá entre a carga do gerador do dispositivo e a ponta do eletrodo, o que determinará uma diferença de potencial com um vetor de grande amplitude. Consequentemente, observar-se-ão espículas com grande amplitude. Na segunda opção, bipolar, essa diferença de potencial ocorre entre os polos na ponta do eletrodo, portanto, o vetor gerado pela diferença de potencial será pequeno e as espículas registradas nesse modo apresentar-se-ão pequenas (às vezes quase imperceptíveis).

Os termos e a codificação (código de 5 letras – Tabela 14.2) utilizados para descrever as propriedades dos DCEI seguem uma padronização internacional (em inglês) idealizada pela *North American Society of Pacing and Electrophysiology* (NASPE) e pelo *British Pacing and Electrophysiology Group* (BPEG).¹⁸⁰ Na Figura 14.1 pode-se observar o algoritmo de identificação do modo de operação dos DCEI.

14.1.1. Termos Básicos

- Espícula – Corresponde ao estímulo elétrico emitido pelo DCEI;
- Captura – Despolarização tecidual artificial provocada pela emissão da espícula;
- Frequência básica – Frequência de estimulação (atrial e/ou ventricular) sem interferência de batimentos espontâneos;

- Intervalo atrioventricular (IAV) – Intervalo entre uma atividade atrial espontânea (sentida) ou estimulada (espícula) e o estímulo ventricular;
- Intervalo interventricular (IVV) – Intervalo entre duas espículas ventriculares, programável por telemetria, disponível em ressincronizadores cardíacos e que eventualmente pode ser identificada ao ECG de repouso;
- Limite máximo de frequência (LMF) – Frequência máxima de estimulação. Nos geradores de câmara única a frequência máxima é atingida com a ativação do sensor de variação de frequência. Nos geradores de câmara dupla a frequência máxima é alcançada em resposta à sensibilidade atrial (frequência das ondas P) ou também por ativação do sensor.
- Sensibilidade – Capacidade de reconhecimento de eventos elétricos espontâneos atriais (P) ou ventriculares (QRS);
- Inibição normal – A atividade estimulatória é inibida pelo ritmo intrínseco (ausência de espículas).

14.1.2. Análise das Características Eletrocardiográficas dos DCEI

- DCEI normofuncionante – Quando se observa captura e sensibilidade normais;
- Perda de captura atrial e/ou ventricular (intermitente ou persistente) – Ausência de despolarização da câmara estimulada (*espícula* presente, mas sem deflagrar onda P ou QRS);
- Falha de sensibilidade:

Tabela 14.1 – Tipos de DCEI e indicações clássicas.

DCEI	Propriedades básicas	Indicação principal
MP convencional	Estimulação atrial e/ou ventricular	Bradiarritmias
Ressincronizador	Estimulação atriobiventricular	Insuficiência cardíaca refratária com bloqueio de ramo esquerdo
CDI	Estimulação atrial e/ou ventricular e terapias anti-taquiarritmias ventriculares	Prevenção de morte súbita cardíaca
CDI-RC	Estimulação atriobiventricular Terapias anti-taquiarritmias ventriculares	Insuficiência cardíaca refratária com bloqueio de ramo esquerdo Prevenção de morte súbita cardíaca

DCEI: dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis; CDI: cardioversor-desfibrilador implantável; RC ressincronizador cardíaco.

Tabela 14.2 – Código de 5 letras para identificação eletrocardiográfica do modo de operação dos DCEI

I Câmara Estimulada	II Câmara Sentida	III Resposta à Sensibilidade	IV Modulação em Frequência	IV Funções Multisítio
O: Nenhuma	O: Nenhuma	O: Nenhuma	O: Nenhuma	O: Nenhuma
V: Ventrículo	V: Ventrículo	T: Trigger		A: Atrial
A: Átrio	A: Átrio	I: Inibida		V: Ventricular
D: Dual (A+V)	D: Dual (A+V)	D: Dual (A+V)		D: Dual (A+V)
S: Câmara única (A ou V)	S: Câmara única (A ou V)		R: Modulação em Frequência	

Trigger: deflagrar.

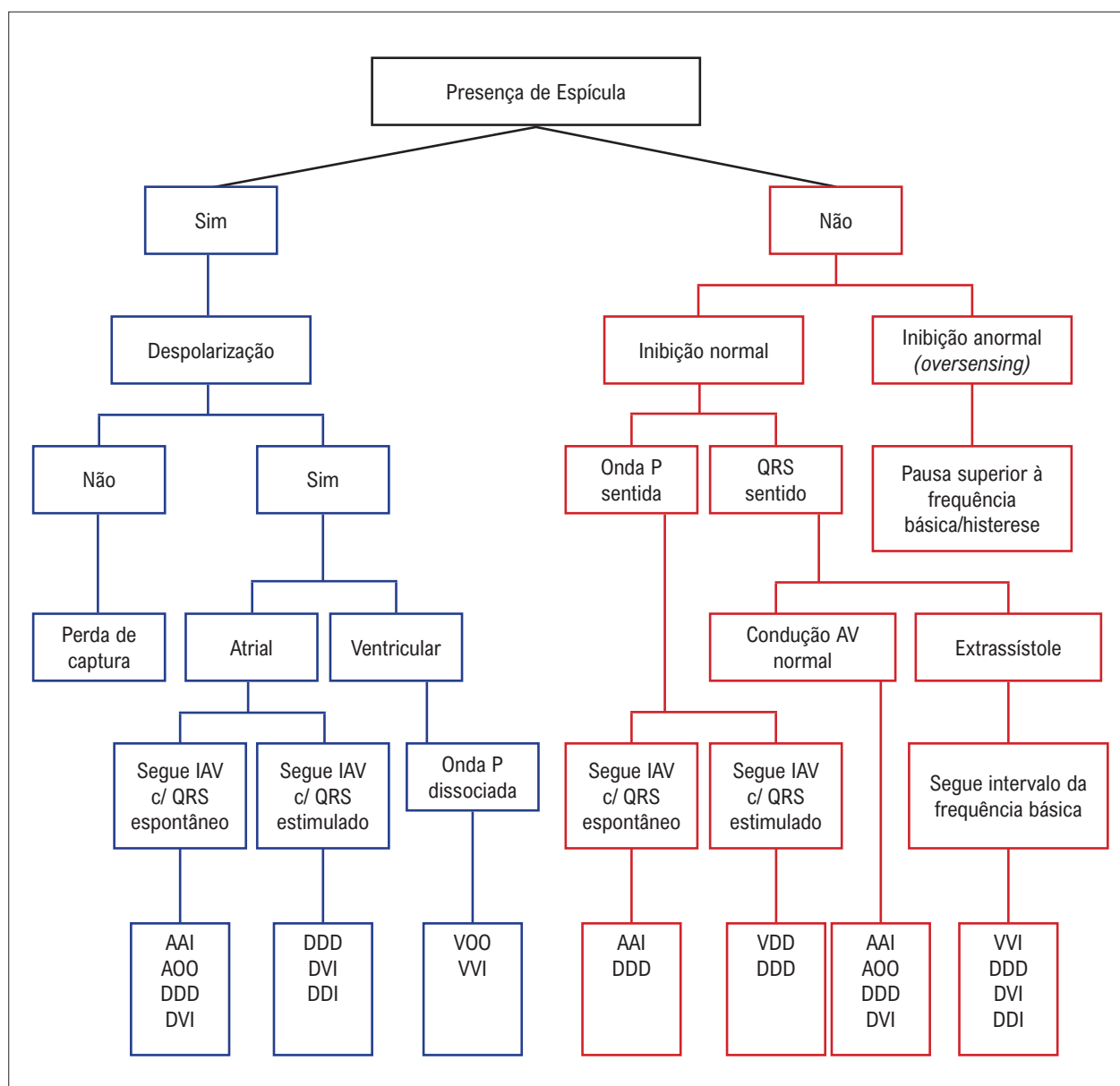


Figura 14.1 – Algoritmo de interpretação do eletrocardiograma do portador de DCEI.¹⁸¹

- c.1) Sensibilidade excessiva (“oversensing”) – Exagerada sensibilidade que resulta na identificação equivocada de um sinal elétrico que não corresponde à despolarização da câmara relacionada (interferência eletromagnética, miopotenciais, onda T, etc);
- c.2) Sensibilidade diminuída (“undersensing”) – Incapacidade de reconhecimento da despolarização espontânea. Pode ocorrer por programação inadequada ou por modificações da captação do sinal intrínseco (o sistema não “enxerga” a onda P ou o QRS).
- d) Batimentos de fusão – Correspondem à ativação artificial do tecido cardíaco de forma simultânea à despolarização espontânea, provocando complexos híbridos. A *espícula*

do MP é seguida de onda P (fusão atrial) ou QRS (fusão ventricular), cujas características morfológicas são intermediárias entre batimento capturado e espontâneo;

- e) Batimentos de pseudofusão – Ativação espontânea do tecido cardíaco, simultânea à emissão da *espícula* do MP, que não tem efeito sobre a onda P ou QRS (pseudofusão atrial e ventricular, respectivamente); a morfologia da onda que segue a *espícula* é igual à onda espontânea;
- f) Taquicardia mediada pelo marca-passo – Arritmia restrita aos DCEI atrioventriculares, caracterizada pela deflagração ventricular a partir de onda P retrógrada. Trata-se, portanto, de uma arritmia por movimento circular em que o sistema de estimulação cardíaca artificial faz o papel de componente anterógrado

do circuito, cuja porção retrógrada é anatômica (via normal ou anômala);

- g) Taquicardia conduzida pelo marca-passo – Taquiarritmia que envolve DCEI atrioventriculares, caracterizada pela presença de arritmia supraventricular que, sentida pelo canal atrial, deflagra capturas ventriculares em frequências elevadas, mantendo certas características da arritmia espontânea;
- h) Taquicardia induzida pelo marca-passo – Alterações da sensibilidade ou interferências eletromagnéticas que provocam arritmias atriais ou ventriculares.

15. Tele-eletrocardiografia

A telemedicina é definida como a prestação de serviços de saúde através do uso de informação e tecnologias de comunicação, em situações nas quais um profissional de saúde e um paciente (ou dois profissionais de saúde) não se encontram no mesmo local.¹⁸² Os sistemas de tele-eletrocardiografia (Tele-ECG) registram o traçado eletrocardiográfico feito a distância, por diferentes meios e tecnologias de transferência de dados, com a análise e interpretação do traçado eletrocardiográfico por um médico distante do paciente, e retorno do laudo por meios eletrônicos. A tele-ECG está ligada ao próprio desenvolvimento da eletrocardiografia – já em 1905, Einthoven descreveu a transmissão transtelefônica do ECG do hospital acadêmico até o laboratório de fisiologia na Universidade de Leiden, a 1,5 km de distância.¹⁸³

Com o desenvolvimento do ECG (ECG) computadorizado¹⁸⁴ associado a sistemas capazes de transmitir os traçados eletrocardiográficos pela internet, tornou-se possível a disponibilização do ECG, bem como seu laudo realizado por um especialista em tempo real, para localidades distantes dos grandes centros. Serviços de tele-ECG começaram a ser implementados no Brasil na primeira década do século XXI, com efeitos sobre a melhoria do acesso da população ao diagnóstico eletrocardiográfico e reconhecimento precoce de alterações eletrocardiográficas relevantes e potencialmente fatais.¹⁸⁵

Para a implementação e o funcionamento de um serviço de tele-ECG, uma infraestrutura específica é necessária (Tabela 15.1). A central de leitura dos ECG deve contar com uma equipe de cardiologistas, de especialistas em tecnologia da informação (TI) e de suporte administrativo. Uma estrutura completa de TI com computadores, hardwares, softwares, sistema de proteção e armazenamento de dados é imprescindível para o funcionamento do serviço. As unidades remotas de saúde que realizarão o ECG devem ser preparadas com eletrocardiógrafo digital aprovado pelos órgãos federais responsáveis, conexão com a internet, aparelhos e serviços para comunicação por áudio ou vídeo com a central, além de treinamento operacional para todos os profissionais envolvidos.^{182,186} Recomenda-se a transmissão do sinal eletrocardiográfico original ou de imagens geradas pelo próprio eletrocardiógrafo ou por escâneres profissionais, evitando-se a digitalização com distorções ou baixa qualidade, que podem dificultar ou impedir a análise do traçado.¹⁸²

A tele-eletrocardiografia tem se mostrado uma estratégia eficaz para racionalização do acesso à propedêutica

complementar, diagnóstico precoce, priorização de encaminhamentos e organização de listas de espera nos sistemas de saúde, com melhora na relação custo benefício, bem como na assistência à saúde (Tabela 15.2).¹⁸⁷

Tabela 15.1 – Características técnicas para implementação da tele-eletrocardiologia

NORMAS TÉCNICAS
Registro ANVISA
ABNT NBR IEC 60601-1 (norma geral de segurança)
ABNT NBR IEC 60601-1-1 (segurança de sistemas eletromédicos)
ABNT NBR IEC 60601-1-2 (compatibilidade eletromagnética)
ABNT NBR IEC 60601-1-4 (sistemas eletromédicos programáveis)
ABNT NBR IEC 60601-2-25 (segurança de eletrocardiógrafos)
ABNT NBR IEC 60601-2-251 (norma de segurança, incluindo desempenho essencial de eletrocardiógrafos, gravador e analisador monocanal e multicanal)
PRÉ-REQUISITOS MÍNIMOS GERAIS DA MÁQUINA
Desktop ou notebook
1 entrada USB 2.0 ou 3.0 (ao menos)
Leitor de CD/DVD
Memória de 4GB
Processador Intel Pentium
Windows 7, 8 ou 10
HD de 250GB ou superior
RECOMENDAÇÕES
Possuir 12 derivações
Realizar traçado com qualidade alta (1.200 amostra/segundo/canal)

Tabela 15.2 – Benefícios da tele-eletrocardiografia¹⁸⁷

Diagnóstico eletrocardiográfico rápido permitindo identificações de casos normais e diferentes do normal
Atendimento (pré) ao paciente em seu local de origem
Acesso a especialistas em acidentes e emergências
Redução do tempo e custo dispendido pelo paciente
Agilização da triagem por especialistas
Auxílio e orientação a não especialistas
Facilita gerenciamento dos recursos de saúde
Na reabilitação, aumenta a segurança do paciente pós-cirúrgico
Cooperação e integração de pesquisadores para compartilhamento de registros clínicos
Acesso a programas educacionais de formação e qualificação
Segunda opinião

A realização do tele-ECG pré-hospitalar em pacientes com síndrome coronariana aguda, especialmente em áreas rurais, apresentou impacto na redução do tempo porta-balão, bem como na mortalidade a longo prazo.^{188,189} Houve melhoria na detecção de fibrilação atrial¹⁹⁰ e de algumas canalopatias, como síndrome de Brugada.¹⁹¹ Ademais, o uso dos bancos de dados dos serviços de tele-eletrocardiografia também são de grande importância para o desenvolvimento de estudos epidemiológicos nacionais.¹⁹²

O constante desenvolvimento da tecnologia voltada à saúde abriu novas perspectivas no cenário da tele-eletrocardiografia. A aplicação de técnicas de inteligência artificial (IA) na eletrocardiografia se encontra em exponencial crescimento, com bons resultados no diagnóstico automático de anormalidades eletrocardiográficas.^{193,194} A utilização da inteligência artificial também pode levar ao desenvolvimento de novos marcadores de risco cardiovascular.¹⁹⁵ O surgimento de aparelhos “vestíveis”

como a cinta com monitor cardíaco, o adesivo com registro eletrocardiográfico, os *smartphones* e *smartwatches* possibilitou a identificação mais precoce de possíveis arritmias cardíacas, principalmente a fibrilação atrial.¹⁹⁶ Esses aparelhos portáteis e de fácil utilização tornaram possível a rápida gravação do ritmo cardíaco durante o dia a dia do paciente, em qualquer ambiente ou horário, seguida de uma interpretação automática imediata por IA. A maior limitação de sua utilização ainda é o custo. Não podemos ignorar, como consequências da modernidade, um possível aumento da carga de trabalho (registros e envios das informações feitos pelos pacientes aos seus médicos), os casos de falsos positivos decorrentes de artefatos, além um aumento da carga emocional, em alguns pacientes, ao “descobrir” uma arritmia cardíaca. Esperamos que os próximos anos possam clarear o papel das novas metodologias e tecnologias na prática clínica, mas a expectativa é que, com tais avanços, a eletrocardiografia ganhe novos usos e aplicações.

Referências

1. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Budoff MJ, Fayad ZA, Foster E, Hlatky MA, et al. American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Dec 14;56(25):e50-103. doi: 10.1016/j.jacc.2010.09.001.
2. Said SA, Bloo R, de Nooijer R, Slootweg A. Cardiac and non-cardiac causes of T-wave inversion in the precordial leads in adult subjects: A Dutch case series and review of the literature. *World J Cardiol*. 2015 Feb 26;7(2):86-100. doi: 10.4330/wjcv.7.i2.86. PMID: 25717356; PMCID: PMC4325305.
3. Moffa PJ, Sanches PC. Eletrocardiograma normal e patológico. São Paulo: Editora Roca, 2001.
4. Grindler J, Silveira MAP, Oliveira CAR, Friedmann AA. Artefatos Técnicos. In: Friedmann AA, Grindler JO, Rodrigues CA. (eds). Diagnóstico diferencial no eletrocardiograma. Barueri (SP): Editora Manole; 2007. Cap.20; p. 187-194.
5. Fisch C. Electrocardiography and vectorcardiography. In: Braunwald E (ed). Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: W.B.Saunders; 1984. p. 200.
6. Bashshur RL, Shannon GW. History of telemedicine: evolution, context, and transformation. USA: Mary Ann Liebert, Inc. Publisher; 2009.
7. Lin SH, Liu JH, Wei J, Yin WH, Chen HH, Chiu WT. A business model analysis of telecardiology service. *Telemed J E Health*. 2010 Dec;16(10):1067-73. doi: 10.1089/tmj.2010.0059. PMID: 21186990.
8. Oliveira Junior MT, Canesin MF, Marcolino MS, Ribeiro AL, Carvalho AC, et al., Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz de telecardiologia no cuidado de pacientes com síndrome coronariana aguda e outras doenças cardíacas. *Arq Bras Cardiol*. 2015 Jun;104(5 Suppl 1):1-26. doi: 10.5935/abc.20150057. Epub 2015 Jun 1. PMID: 26039716.
9. García-Niebla J, Llonet-García P, Valle-Racero JI, Serra-Autonell G, Batchvarov VN, de Luna AB. Technical mistakes during the acquisition of the electrocardiogram. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2009;14(4):389-403. doi: 10.1111/j.1542-474X.2009.00328.x.
10. Llinas R, Henderson GV. Images in clinical medicine. Tremor as a cause of pseudo-ventricular tachycardia. *N Engl J Med*. 1999 Oct 21;341(17):1275. doi: 10.1056/NEJM199910213411705.
11. Aslanger E, Bjerregaard P. Mystery of “bizarre electrocardiogram” solved. *J Electrocardiol*. 2011;44(6):810-1. doi:10.1016/j.jelectrocard.2011.04.001.
12. Aslanger E, Yalin K. Electromechanical association: a subtle electrocardiogram artifact. *J Electrocardiol*. 2012;45(1):15-7. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2010.12.162.
13. Pinto Filho MM, Ribeiro ALP. Electrocardiographic findings in Brazilian adults without heart disease: GLSA-Brasil. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(5):416-24. doi:10.5935/abc.20170146.
14. Yang XS, Beck GJ, Wilkoff BL. Redefining normal sinus heart rate. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(2 Suppl 1):193 A.
15. Palatini P. Need for a revision of the normal limits of resting heart rate. *Hypertension*. 1999;33(2):622-5. Doi:10.1161/o1.hyp.33.2.622.
16. Mason JW, Ramseth DJ, Chanter DO, Moon TE, Goodman DB, Mendzelevski B. Electrocardiographic reference ranges derived from 79,743 ambulatory subjects. *J Electrocardiol*. 2007;40(3):228-34. Doi: 10.1016/j.jelectrocard.2006.09.003.
17. Andries E, Brugada P, Brugada J, Steurer G, Podrid PJ. A practical approach to the diagnosis of a tachycardia with a wide QRS complex. In: Podrid P, Kowey P. Cardiac arrhythmia: mechanisms, diagnosis and management. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995. p:1022-1050. ISBN:0683069055.
18. Bayés de Luna A, Platonov P, Cosio FG, Cygankiewicz I, Pastore C, Baranowski R, et al. Interatrial blocks: a separate entity from left atrial enlargement: a consensus report. *J Electrocardiol*. 2012 Sep;45(5):445-51. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2012.06.029.
19. Elosua R, Escobar-Robledo LA, Massó-van Roessel A, Martínez-Sellés M, Baranchuk A, Bayés-de-Luna A. ECG patterns of typical and atypical advanced interatrial block: prevalence and clinical relevance. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2021;74(9):807-10. doi: 10.1016/j.rec.2021.02.008.
20. Gomes JA, Mehta D, Langan MN. Sinus node reentrant tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1995 May;18(5 Pt 1):1045-57. doi: 10.1111/j.1540-8159.1995.tb04747.x.
21. Benditt D, Sakaguchi S, Goldstein M. Sinus node dysfunction: Pathophysiology, clinical features, evaluation, and treatment. In: Zipes DP, Jalife J, (eds). Cardiac electrophysiology: from cell to bedside. Philadelphia: Saunders; 1995. p. 1215-1247.

22. Page RL, Joglar JA, Caldwell MA, Calkins H, Conti JB, Deal BJ, et al. Evidence Review Committee Chair†. 2015 ACC/AHA/HRS Guideline for the Management of Adult Patients With Supraventricular Tachycardia: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2016;133(14):e471-505. doi:10.1161/CIR0000000000000310.
23. Erikssen J, Otterstad JE. Natural course of a prolonged PR interval and the relation between PR and incidence of coronary heart disease. A 7-year follow-up study of 1832 apparently healthy men aged 40-59 years. *Clin Cardiol*. 1984 Jan;7(1):6-13. doi: 10.1002/clc.4960070104.
24. Crisel RK, Farzaneh-Far R, Na B, Whooley MA. First-degree atrioventricular block is associated with heart failure and death in persons with stable coronary artery disease: data from the Heart and Soul Study. *Eur Heart J*. 2011 Aug;32(15):1875-80. doi: 10.1093/eurheartj/ehr139.
25. Barold SS, Iltercil A, Leonelli F, Herweg B. First-degree atrioventricular block. Clinical manifestations, indications for pacing, pacemaker management & consequences during cardiac resynchronization. *J Interv Card Electrophysiol*. 2006 Nov;17(2):139-52. doi: 10.1007/s10840-006-9065-x.
26. Holmqvist F, Daubert JP. First-degree AV block-an entirely benign finding or a potentially curable cause of cardiac disease? *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2013 May;18(3):215-24. doi: 10.1111/anec.12062.
27. Wolff L, Parkinson J, White PD. Bundle-branch block with short P-R interval in healthy young people prone to paroxysmal tachycardia. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2006;11(4):340-53. <https://doi.org/10.1111/j.1542-474X.2006.00127.x>
28. Boineau JP, Moore EN. Evidence for propagation of activation across an accessory atrioventricular connection in types A and B pre-excitation. *Circulation*. 1970;41(3):375-97. doi: 10.1161/01.cir.41.3.375.
29. Burchell HB, Frye RL, Anderson MW, McGoon DC. Atrioventricular and ventriculoatrial excitation in Wolff-Parkinson-White syndrome (type B). Temporary ablation at surgery. *Circulation*. 1967;36(5):663-72. doi: 10.1161/01.cir.36.5.663.
30. Hara WN. Localização vectorcardiográfica das vias acessórias atrioventriculares em pacientes com síndrome de Wolff-Parkinson-White submetidos à ablação por radiofrequência. Tese. São Paulo: Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo; 1974.
31. Lown B, Ganong WF, Levine SA. The syndrome of short P-R interval, normal QRS complex and paroxysmal rapid heart action. *Circulation*. 1952;5(5):693-706. doi: 10.1161/01.cir.5.5.693.
32. Mahaim I. Kent's fibers and the A-V paraspecific conduction through the upper connections of the bundle of His-Tawara. *Am Heart J*. 1947;33(5):651-3. doi: 10.1016/0002-8703(47)90080-x.
33. Lorga Filho A, Sosa E, Scanavacca M, D'Ávila A, Kuniyoshi R, de Horta J, et al. Electrocardiographic identification of mid-septal accessory pathways in close proximity to the atrioventricular conduction system. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1996;19(11 Pt 2):1984-7. Doi:10.1111/j.1540-8159.1996.tb03266.x.
34. Moss JD, Gerstenfeld EP, Deo R, Hutchinson MD, Callans DJ, Marchlinski FE, Dixit S. ECG criteria for accurate localization of left anterolateral and posterolateral accessory pathways. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012 Dec;35(12):1444-50. doi: 10.1111/pace.12011.
35. Arruda MS, McClelland JH, Wang X, Beckman KJ, Widman LE, Gonzalez MD, et al. Development and validation of an ECG algorithm for identifying accessory pathway ablation site in Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1988;9(1):2-12. doi:10.1111/j.1540-8167.1998.tb00861.x.
36. Crinion D, Baranchuk A. Algorithms to identify accessory pathways' location on the 12-lead electrocardiogram. *Card Electrophysiol Clin*. 2020;12(4):465-74. doi: 10.1016/j.ccep.2020.08.007.
37. Spodick DH. Truly isorhythmic A-V dissociation. *Am J Geriatr Cardiol*. 2007;16(1):53 Jan-Feb;16(1):53. doi: 10.1111/j.1076-7460.2007.5966.x.
38. Bayés de Luna A, Gauguier C, Soler Soler J, Fort de Ribot R. *Eletrocardiologia clínica*. Barcelona: Editora Científico-Médica; 1977.
39. Durrer D. The human heart: some aspects of its excitation. *Trans Stud Coll Physicians Phila*. 1966 Jan;33(3):159-70. PMID: 5906405.
40. Bisteni A, Sodi-Pallares D, Medrano GA, Pileggi F. A new approach for the recognition of ventricular premature beats. *Am J Cardiol*. 1960 Mar;5:358-69. doi: 10.1016/0002-9149(60)90083-7. PMID: 13801031.
41. Terkelsen CJ, Sørensen JT, Kaltoft AK, Nielsen SS, Thuesen L, Bøtker HE, Lassen JF. Prevalence and significance of accelerated idioventricular rhythm in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2009 Dec 15;104(12):1641-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.07.037.
42. Brady WJ, De Behnke DJ, Laundrie D. Prevalence, therapeutic response, and outcome of ventricular tachycardia in the out-of-hospital setting: a comparison of monomorphic ventricular tachycardia, polymorphic ventricular tachycardia, and torsades de pointes. *Acad Emerg Med*. 1999 Jun;6(6):609-17. doi: 10.1111/j.1553-2712.1999.tb00414.x.
43. Trinkley KE, Page RL 2nd, Lien H, Yamanouye K, Tisdale JE. QT interval prolongation and the risk of torsades de pointes: essentials for clinicians. *Curr Med Res Opin*. 2013 Dec;29(12):1719-26. doi: 10.1185/03007995.2013.840568.
44. Leenhardt A, Extramiana F, Milliez P, Denjoy I, Thomas O, Meddane M, et al. Tachycardies ventriculaires bidirectionnelles [Bidirectional ventricular tachycardias]. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2003 Dec;96(Spec 7):27-31. PMID: 15272518.
45. Chung KY, Walsh TJ, Massie E. Double ventricular parasystole. *Am Heart J*. 1964;67:162-5. doi: 10.1016/0002-8703(64)90364-3.
46. Brugada P, Brugada J, Mont L, Smeets J, Andries EW. A new approach to the differential diagnosis of a regular tachycardia with a wide QRS complex. *Circulation*. 1991 May;83(5):1649-59. doi: 10.1161/01.cir.83.5.1649.
47. Antunes E, Brugada J, Steurer G, Andries E, Brugada P. The differential diagnosis of a regular tachycardia with a wide QRS complex on the 12-lead ECG: ventricular tachycardia, supraventricular tachycardia with aberrant intraventricular conduction, and supraventricular tachycardia with anterograde conduction over an accessory pathway. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1994 Sep;17(9):1515-24. doi: 10.1111/j.1540-8159.1994.tb01517.x.
48. Vereckei A, Duray G, Szénási G, Altemose GT, Miller JM. Application of a new algorithm in the differential diagnosis of wide QRS complex tachycardia. *Eur Heart J*. 2007 Mar;28(5):589-600. doi: 10.1093/eurheartj/ehl473.
49. Wellens HJ, Bär FW, Lie KI. The value of the electrocardiogram in the differential diagnosis of a tachycardia with a widened QRS complex. *Am J Med*. 1978 Jan;64(1):27-33. doi: 10.1016/0002-9343(78)90176-6.
50. Wellens HJ. Electrophysiology: ventricular tachycardia: diagnosis of broad QRS complex tachycardia. *Heart*. 2001;86(5):579-85. doi: 10.1136/heart.86.5.579.
51. Steurer G, Gürsoy S, Frey B, Simonis F, Andries E, Kuck K, Brugada P. The differential diagnosis on the electrocardiogram between ventricular tachycardia and preexcited tachycardia. *Clin Cardiol*. 1994 Jun;17(6):306-8. doi: 10.1002/clc.4960170606.
52. Marriot HJ. Differential diagnosis of supraventricular and ventricular tachycardia. *Cardiology*. 1990;77(3):209-20. doi: 10.1159/000174602.
53. Drew BJ, Scheinman MM. Value of electrocardiographic leads MCL1, MCL6 and other selected leads in the diagnosis of wide QRS complex tachycardia. *J Am Coll Cardiol*. 1991 Oct;18(4):1025-33. doi: 10.1016/0735-1097(91)90762-x.

Diretrizes

54. Verecke A, Duray G, Szénási G, Altemose GT, Miller JM. New algorithm using only lead aVR for differential diagnosis of wide QRS complex tachycardia. *Heart Rhythm*. 2008 Jan;5(1):89-98. doi: 10.1016/j.hrthm.2007.09.020.
55. Pava LF, Perafán P, Badiel M, Arango JJ, Mont L, Morillo CA, Brugada J. R-wave peak time at DII: a new criterion for differentiating between wide complex QRS tachycardias. *Heart Rhythm*. 2010 Jul;7(7):922-6. doi: 10.1016/j.hrthm.2010.03.001.
56. Jastrzebski M, Sasaki K, Kukla P, Fijorek K, Stec S, Czarnecka D. The ventricular tachycardia score: a novel approach to electrocardiographic diagnosis of ventricular tachycardia. *Europace*. 2016 Apr;18(4):578-84. doi: 10.1093/europace/euv118.
57. Santos Neto F, Pisani CF, Darrieux FCDC, Cirino CMF, Hachul DT, Santos AM, et al. Validation of a Simple Electrocardiographic Algorithm for Detection of Ventricular Tachycardia. *Arq Bras Cardiol*. 2021 Mar;116(3):454-463. doi: 10.36660/abc.20190501.
58. Casale PN, Devereux RB, Kligfield P, Eisenberg RR, Miller DH, Chaudhary BS, Phillips MC. Electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy: development and prospective validation of improved criteria. *J Am Coll Cardiol*. 1985 Sep;6(3):572-80. doi: 10.1016/s0735-1097(85)80115-7.
59. Devereux RB, Phillips MC, Casale PN, Eisenberg RR, Klingfield P. Geometric determinants of electrocardiographic left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 1983;67(4):907-11. DOI: 10.1161/01.cir.67.4.907
60. Sokolow M, Lyon TP. The ventricular complex in left ventricular hypertrophy as obtained by unipolar precordial and limb leads. *Am Heart J* 1949;37(2):161-86. DOI: 10.1016/0002-8703(49)90562-1
61. Pringle SD, MacFarlane PW, McKillop JH, Lorimer AR, Dunn FG. Pathophysiologic assessment of left ventricular hypertrophy and strain in asymptomatic patients with essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1989;13(6):1377-81. doi: 10.1016/0735-1097(89)90314-8
62. Reichek N, Devereux RB. Left ventricular hypertrophy: Relationship of anatomic echocardiographic and electrocardiographic findings. *Circulation* 1981;63(6):1391-8. doi: 10.1161/01.cir.63.6.1391.
63. Romhilt DW, Bove KE, Norris RJ, Conyers E, Conradi S, Rowlands DT, et al. A critical appraisal of the electrocardiographic criteria for the diagnosis of left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 1969;40(2):185-95. DOI: 10.1161/01.cir.40.2.185
64. Fragola PV, Autore C, Ruscitti GC, Picelli A, Cannata D. Electrocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy in the presence of left bundle branch block: a wasted effort. *Int J Cardiol*. 1990;28(2):215-21. DOI: 10.1016/0167-5273(90)90063-b
65. Scott RC. The correlation between ECG patterns of ventricular hypertrophy and the, anatomic findings. *Circulation*. 1960;21:256-91. doi: 10.1161/01.cir.21.2.256.
66. Romhilt D, Estes E. A point score system for the ECG diagnosis of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 1968;75(6):752-8. doi: 10.1016/0002-8703(68)90035-5.
67. Peguero JG, Lo Presti S, Perez J, Issa O, Brenes JC, Tolentino A. Electrocardiographic Criteria for the Diagnosis of Left Ventricular Hypertrophy. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(13):1694-703. doi: 10.1016/0002-8703(68)90035-5.
68. Tavares CAM, Samesima N, Hajjar LA, Godoy LC, Padrão EMH, Lazar Neto F, et al. Clinical applicability and diagnostic performance of electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy diagnosis in older adults. *Sci Rep*. 2021 Jun 1;11(1):11516. doi: 10.1038/s41598-021-91083-9.
69. McCaughan D, Koroxenidis GT, Hopff LG, William C. et al. New vectorcardiographic criteria for the diagnosis of acquired right ventricular hypertrophy: Comparison with standard electrocardiographic criteria (P). [Abstract] *Circulation*. 1963;28(4):766.
70. Myers GB, Klein HA, Stofer BE. The electrocardiographic diagnosis of right ventricular hypertrophy. *Am Heart J*. 1948;35(1):1-40. doi: 10.1016/0002-8703(48)90182-3.
71. Gamboa R, Hugenoltz PG, Nadas AS. Corrected (Frank), uncorrected (cube), and standard electrocardiographic lead systems in recording augmented right ventricular forces in right ventricular hypertension. *Brit Heart J*. 1966;28(1):62-74. doi: 10.1136/hrt.28.1.62.
72. Flowers NC, Horan LG. Hypertrophy and infarction: Subtle signs of right ventricular enlargement and their relative importance. In: Schlant RC, Hurst JW. *Advances in Electrocardiography*. New York: Grune & Stratton, 1972.
73. Okin PM, Roman MJ, Devereux RB, Kligfield P. Time-voltage area of the QRS for the identification of left ventricular hypertrophy. *Hypertension*. 1996;27(2):251-8. doi: 10.1161/01.hyp.27.2.251.
74. Castellanos Jr A, Lemberg L. Diagnosis of isolated and combined block in the bundle branches and the divisions of the left branch. *Circulation*. 1971;43(6):971-6. doi: 10.1161/01.cir.43.6.971.
75. Scheinman M, Brenman BA. Clinical and anatomic implications of intraventricular conduction blocks in acute myocardial infarction. *Circulation*. 1972;46(4):753-60. doi: 10.1161/01.cir.46.4.753.
76. Tan NY, Witt CM, Oh JK, Cha YM. Left Bundle Branch Block: Current and Future Perspectives. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2020 Apr;13(4):e008239. doi: 10.1161/CIRCEP.119.008239.
77. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, Edgerton JR, Ellenbogen KA, Gold MR, et al. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines, and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2019 Aug 20;140(8):e333-e381. doi: 10.1161/CIR.0000000000000627. Erratum in: *Circulation*. 2019 Aug 20;140(8):e504-e505.
78. Auricchio A, Fantoni C, Regoli F, Carbucicchio C, Goette A, Geller C, et al. Characterization of left ventricular activation in patients with heart failure and left bundle-branch block. *Circulation*. 2004 Mar 9;109(9):1133-9. doi: 10.1161/01.CIR.0000118502.91105.F6.
79. Tavares CAM, Samesima N, Lazar Neto F, Hajjar LA, Godoy LC, Padrão EMH, et al. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021 Nov 17;21(1):547. doi: 10.1186/s12872-021-02332-8.
80. Denis B, Arnaud P. [Right ventricular diastolic overloading in left bundle-branch block]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 1990 Apr;39(4):213-7. PMID: 2142390
81. Castellanos A Jr, Maytin O, Arcebal AG, Lemberg L. Significance of complete right bundle branch block with right axis deviation in absence of right ventricular hypertrophy. *Brit Heart J*. 1970;32(1):85-92. doi: 10.1136/hrt.32.1.85.
82. Rosenbaum MB. Types of right bundle branch block and their clinical significance. *J Eletrocardiol* 1968;1(2):221-32. doi: 10.1016/s0022-0736(69)81017-4.
83. Rosenbaum MB, Elizari MV, Lazzari JO. *Los Hemibloqueos*. Buenos Aires: Paidós;1967.
84. Tranchesi J, Grinberg M, Moffa PJ, Spiritus MO, Serro-Azul LG. Os bloqueios das divisões do ramo esquerdo (hemibloqueios). Conceitos atuais. *Arq Bras Cardiol* 1971;24(3):77-90. PMID: 5162306
85. Demoulin JC, Kulbertus HE. Histopathological examination of concept of left hemiblock. *Br Heart J*. 1972;34(8):807-14. doi: 10.1136/hrt.34.8.807.
86. Rosenbaum MB, Elizari MV, Levi RJ, Nau GJ, Pisani N, Lazzari JO, et al. Five cases of intermittent left anterior hemiblock. *Am J Cardiol*. 1969;24(1):1-. doi: 10.1016/0002-9149(69)90044-7.
87. Benchimol A, Dessier KB, Massey BJ. Coexisting left anterior hemiblock and inferior wall myocardial infarction. Vectorcardiographic features. *Am J Cardiol* 1972;29(1):7-14. DOI: 10.1016/0002-9149(72)90409-2

88. Hoffman I, Mehte J, Hilssenrath J, Hamby RI. Anterior conduction delay: A possible cause for prominent anterior QRS forces. *J Eletrocardiology* 1976;9(1):15. doi: 10.1016/s0022-0736(76)80004-0.
89. Iwamura N, Kodama I, Shimizu T, Yamada K, Irata Y, Toyama J. Functional properties of the left septal Purkinje network in premature activation of the ventricular conduction system. *Am Heart J*. 1978;95(1):60-9. doi: 10.1016/0002-8703(78)90397-6.
90. Tranchesi J, Moffa PJ, Pastore CA, de Carvalho Filho E, Tobias NM. Bloqueio da divisão ântero-medial do ramo esquerdo do feixe de His nas coronariopatias. Caracterização vetorcardiográfica. *Arq Bras Cardiol* .1979;32(6):355-60. PMID: 508112
91. Brenes PC, Medrano GA, Sodi-Pallares D. El bloqueo de la subdivision posterior de la rama izquierda del haz de His. Estudio clínico, eletro y vetorcardiográfico. *Arch Inst Cardiol Méx*. 1970;40(5):621-34. PMID: 5532175
92. Demoulin JC, Kulbertus HE. Histopathologic correlates of left posterior fascicular block. *Am J Cardiol*. 1979;44(6):1083-8. doi: 10.1016/0002-9149(79)90173-5.
93. Dhingra RC, Wyndham C, Amat-y-Leon F, Denes P, Wu D, Srinidhar, et al. Incidence and site of atrioventricular block in patients with chronic bifascicular block. *Circulation*. 1979;59(2):238-46. doi: 10.1161/01.cir.59.2.238.
94. Kulbertus H, Collignon P, Humblet L. Vectorcardiographic study of QRS loop in patients with left superior axis deviation and right bundle-branch block. *Br Heart J*. 1970;32(3):386-92. doi: 10.1016/0002-8703(70)90417-5.
95. Fragola PV, Autore C, Magni G, Albertini M, Pierangeli L, Ruscitti G, et al. et al. Limitations of the electrocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy: the influence of left anterior hemiblock and right bundle branch block. *Int J Cardiol*. 1992;34(1):41-8. doi: 10.1016/0167-5273(92)90080-m.
96. Elizari MV, Baranchuck A, Chiale PA. Masquerading bundle branch block : a variety of right bundle branch block with left anterior fascicular block. *Expert Rev Cardio Ther*. 2013;11(1): 69-75. doi: 10.1586/erc.12.142.
97. Dhanse S, Kareen H, Devasi T, Sudhakar RM. Masquerading bundle branch block : a poor prognosis sign revisited . *J Clin Diagn Res*. 2016; 10(9):OD01-OD02 doi: 10.7860/JCDR/2016/20572.8472.
98. Flowers NC, Horan LG, Wylds AC, Crawford W, Sridharan MR, Horan CP, et al. Relation of peri-infarction block to ventricular late potentials in patients with inferior wall myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1990 Sep 1;66(5):568-74. DOI: 10.1016/0002-9149(90)90483-h
99. Lemmert ME, de Jong JS, van Stipdonk AM, Crifins HJ, Sridharan MR, Horan CP, et al. Electrocardiographic factors playing a role in ischemic ventricular fibrillation in ST elevation myocardial infarction are related to the culprit artery. *Heart Rhythm*. 2008 Jan;5(1):71-8. doi: 10.1016/j.hrthm.2007.09.011.
100. Brenyo A, Pietrasik G, Barsheshet A, Huang DT, Polonsky B, McNitt S, et al. QRS fragmentation and the risk of sudden cardiac death in MADIT II. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012 Dec;23(12):1343-8. doi: 10.1111/j.1540-8167.2012.02390.x.
101. Benezet-Mazuecos J, Ibanez B, Farre J. Atypical left bundle branch block in dilative “burned-out” phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005 Dec;28(12):1357-9. doi: 10.1111/j.1540-8159.2005.00279.x.
102. Nogami A. Purkinje-related arrhythmias part I: monomorphic ventricular tachycardias. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2011 May;34(5):624-50. doi: 10.1111/j.1540-8159.2011.03044.x.
103. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Ganiats TG, Holmes DG, et al. American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons; American Association for Clinical Chemistry. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Dec 23;64(24):e139-228. doi: 10.1016/j.jacc.2014.09.017.
104. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(3):267-315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320
105. Krone RJ, Greenberg H, Dwyer EM Jr, Kleiger RE, Boden WE. Long-term prognostic significance of ST segment depression during acute myocardial infarction. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22(2):361-7. doi: 10.1016/0735-1097(93)90038-3.
106. Bayes de Luna A, Zareba W, Fiol M, Nikus K, Birnbaum Y, et al. Negative T wave in ischemic heart disease: A consensus article. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2014;19(5):426-41.
107. Knotts RJ, Wilson JM, Kim E HD, Birnbaum Y, Huang HD, Birnbaum Y. Diffuse ST depression with ST elevation in aVR: Is this pattern specific for global ischemia due to left main coronary artery disease? *J Electrocardiol*. 2013;46(3):240-8. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2012.12.016.
108. Yamaji H, Iwasaki K, Kusachi S, Murakami T, Hirami R, Hamamoto H, et al. Prediction of acute left main coronary artery obstruction by 12-lead electrocardiography. ST segment elevation in lead aVR with less ST elevation in lead V1. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(5):1348-54. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01563-7.
109. Thygesen K(1), Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Writing Group on the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33(20):2551-67. doi: 10.1093/eurheartj/ehs184.
110. Bayés de Luna A, Rovai D, Pons Llado G, Gorgels A, Chaitman BR, White HD, et al. The end of an electrocardiographic dogma: a prominent R wave in V1 is caused by a lateral not posterior myocardial infarction-new evidence based on contrast-enhanced cardiac magnetic resonance-electrocardiogram correlations. *Eur Heart J*. 2015 Apr 21;36(16):959-64. doi: 10.1093/eurheartj/ehv035.
111. Nucifora G, Miani D, Di Chiara A, Piceoli G, Artico J, Puppato M, et al. Infarct-like acute myocarditis: relation between electrocardiographic findings and myocardial damage as assessed by cardiac magnetic resonance imaging. *Clin Cardiol*. 2013 Mar;36(3):146-52. doi: 10.1002/clc.22088.
112. Selvester RH, Sanmarco ME, Solomon JC, Wagner GS. The ECG: QRS change. In: Wagner GS (ed) *Measurement and intervention*. The Hague: Martinus Nijhoff Publishers; 1982. p.23-50.
113. Lopez-Sendon J, Coma-Canella I, Alcasena S, et al. Electrocardiographic findings in acute right ventricular infarction: sensitivity and specificity of electrocardiographic alterations in right precordial leads V4R, V3R, V1, V2, and V3. *J Am Coll Cardiol*. 1985;6(6):1273-9. doi: 10.1016/s0735-1097(85)80213-8.
114. Lazar, EJ, Goldberger J, Peled H, Sherman M, Frisman WH. Atrial infarction: diagnosis and management. *Am Heart J*. 1988;116(4):1058-63. doi: 10.1016/0002-8703(88)90160-3.
115. Bairey CN, Shah PK, Lew AS, Hulse S. Electrocardiographic differentiation of occlusion of the left circumflex versus the right coronary artery as a cause of inferior acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987;60(7):456-9. doi: 10.1016/0002-9149(87)90285-2.
116. Nikus K, Birnbaum Y, Fiol-Sala M, Rankinen J, de Luna AB. Conduction Disorders in the Setting of Acute STEMI. *Curr Cardiol Rev*. 2021;17(1):41-9. doi: 10.2174/1573403X16666200702121937.

117. Sgarbossa EB, Pinski SL, Barbagelata A, et al. Electrocardiographic diagnosis of evolving acute myocardial infarction in the presence of left bundle-branch block. GUSTO-1 (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries) Investigators. *N Engl J Med* 1996;334(7):481-7. doi: 10.1016/0002-9149(87)90285-2.
118. Bazett HC. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart*. 1920(7):353-70.
119. Sagie A, Larson MG, Goldberg RJ, Bengtson JR, Levy D. et al. An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1992;79(7):797-801. DOI: 10.1016/0002-9149(92)90562-d
120. Hodges M, Salerno D, Erlén D. Bazett's QT correction reviewed - Evidence that a linear QT correction for heart is better, (Abstract). *J Am Coll Cardiol*. 1983;1(2):694.
121. Camm JA, Marik M, Yap GY. *Acquired long-QT syndrome*. Philadelphia: Blackwell Publishing; 2004. pp. 47-48.
122. Gollob MH, Redpath CJ, Roberts JD. The Short QT Syndrome - Proposed Diagnostic Criteria. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(7):802-12. doi: 10.1016/j.jacc.2010.09.048.
123. Bogossian H, Linz D, Heijman H, Heijman J, Bimpong-Buta NY, Bandorski D, et al. QT evaluation in patients with bundle branch block. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2020;30:100636. doi: 10.1016/j.ijcha.2020.100636.
124. Macfarlane PW, Antzelevitch C, Haissaguerre M, Huikuri HV, Potse M, et al. The early repolarization pattern: aa consensus paper. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Jul 28;66(4):470-7. doi: 10.1016/j.jacc.2015.05.033.
125. Haissaguerre M, Derval N, Sacher F, Jesel I, Deisenhofer I, Roy L, et al. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med* 2008;358(19):2016-23. doi: 10.1056/NEJMoa071968.
126. Kukla P, Jastrz[bski] M, Pérez-Riera AR. Some controversies about early repolarization: the Haissaguerre syndrome. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2015;20(5):409-18. doi: 10.1111/anec.12263.
127. Tikkanen JT, Anttonen O, Junttila MJ, Aro AA, Kerola T, Rissanen HA et al. Long-term outcome associated with early repolarization and electrocardiography. *Engl J Med*, 2009;361(26):2529-37. doi: 10.1056/NEJMoa0907589
128. Macfarlane PW, Antzelevitch C, Haissaguerre M, Huikuri HV, Potse M, Rosso R, et al. The Early Repolarization Pattern. A consensus paper. *J Am Coll Cardiol*. 2015;68(4):470-7. doi: 10.1056/NEJMoa0907589
129. Laksman ZW, Gula LJ, Saklani P, Cassagneau R, Steinberg C, Conacher S, et al. Early repolarization is associated with symptoms in patients with type 1 and type 2 long QT syndrome. *Heart Rhythm*. 2014;11(9):1632-8. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.05.027.
130. Moss AJ. New insights into the arrhythmogenic substrate of the long QT syndrome. *Circulation*. 2014;130(22):1929-30. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013232.
131. Cross B, Homoud M, Link M, Foote C, Garlitski AC, Weinstock J, Estes NA 3rd. The short QT syndrome. *J Interv Card Electrophysiol*. 2011 Jun;31(1):25-31. doi: 10.1007/s10840-011-9566-0.
132. Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, Schimpf R, Haissaguerre M, Calo L, et al. Short QT syndrome: pharmacological treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Apr 21;43(8):1494-9. doi: 10.1016/j.jacc.2004.02.034.
133. Wolpert C, Schimpf R, Veltmann C, Giustetto C, Gaita F, Borggrete M. Clinical characteristics and treatment of short QT syndrome. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2005 Jul;3(4):611-7. doi: 10.1016/j.jacc.2004.02.034.
134. Bayés de Luna A, Brugada J, Baranchuk A, Borggrete M, Breithardt G, Goldwasser D, et al. Current electrocardiographic criteria for diagnosis of Brugada pattern: a consensus report. *J Electrocardiol*. 2012 Sep;45(5):433-42. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2012.06.004.
135. Sarquella-Brugada G, Campuzano O, Arbelo E, Brugada J, Brugada R. Brugada syndrome: clinical and genetic findings. *Genet Med*. 2015;2016;18(1):3-12. PMID: 25905440 Review.
136. Hong K, Brugada J, Oliva A, Berrueto-Sanchez A, Potenza D, Pollevick GD, et al. Value of electrocardiographic parameters and ajmaline test in the diagnosis of Brugada syndrome caused by SCN5A mutations. *Circulation*. 2004 Nov 9;110(19):3023-7. doi: 10.1161/01.CIR.0000144299.17008.07.
137. Postema PG, Wolpert C, Amin AS, Probst V, Borggrete M, Poden DH, et al. Drugs and Brugada syndrome patients: review of the literature, recommendations, and an up-to-date website (www.brugadadrugs.org). *Heart Rhythm*. 2009 Sep;6(9):1335-41. doi: 10.1016/j.hrthm.2009.07.002.
138. Sangwatanaroj S, Prechawat S, Sunsaneewitayakul B, Tungsanga K, Tosukhoowong P. et al. New electrocardiographic leads and the procainamide test for the detection of the Brugada sign in sudden unexplained death syndrome survivors and their relatives. *Eur Heart J*. 2001 Dec;22(24):2290-6. DOI: 10.1053/ehj.2001.2691.
139. Baranchuk A, Nguyen T, Hyung Ryu M, Femenía F, Zareba W, Wilde AM. et al. Brugada phenocopy: new terminology and proposed classification. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2012;17(4):299-314. DOI: 10.1111/j.1542-474X.2012.00525.x
140. Hayashi M, Denjoy I, Extramiana F, Maltret A, Buisson NR, Lupoglazo JM, et al. Incidence and risk factors of arrhythmic events in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*, 2009;119(18):2426-34. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.829267.
141. Roston TM, Vinocur JM, Maginot KR, Mohammed S, Salerno JC, Etheridge SP, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children: analysis of therapeutic strategies and outcomes from an international multicenter registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015 Jun;8(3):633-42. doi: 10.1161/CIRCEP.114.002217.
142. Te Riele AS, James CA, Philips B, Rastegar N, Bhonsale A, Groeneweg J, et al. Mutation-positive arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: the triangle of dysplasia displaced. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24(12):1311-20. doi: 10.1111/jce.12222.
143. Zhang L, Liu L, Kowey PR, Fontaine GW. The electrocardiographic manifestations of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Curr Cardiol Rev*. 2014 Aug;10(3):237-45. doi: 10.2174/1573403x1066140514102928.
144. Hoffmayer KS, Bhavé PD, Marcus GM, James CA, Tichnell C, Chopra N, et al. An electrocardiographic scoring system for distinguishing right ventricular outflow tract arrhythmias in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy from idiopathic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm*. 2013;10(4):477-82. doi: 10.1016/j.hrthm.2012.12.009.
145. El-Saied SA, Seliem ZS, Esmail RI. Hypertrophic cardiomyopathy: prognostic factors and survival analysis in 128 Egyptian patients. *Cardiol Young*. 2014;24(4):702-8. doi: 10.1017/S1047951113001030.
146. Semsarian C, Ingles J, Maron MS, Maron BJ. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(12):1249-54. doi: 10.1016/j.jacc.2015.01.019.
147. Gilbreath HR, Castro D, Iannaccone ST. Congenital myopathies and muscular dystrophies. *Neurol Clin*. 2014 Aug;32(3):689-703, viii. doi: 10.1016/j.ncl.2014.04.006.
148. Bönnemann CG, Wang CH, Quijano-Roy S, Deconinck N, Bertini E, Ferreira A, et al. Members of International Standard of Care Committee for Congenital Muscular Dystrophies. Diagnostic approach to the congenital muscular dystrophies. *Neuromuscul Disord*. 2014;24(4):289-311. doi: 10.1016/j.nmd.2013.12.011.
149. Santos MA, Costa F de A, Travessa AF, Bombig MT, Fonseca FH, Luna Filho B. et al. [Duchenne muscular dystrophy: electrocardiographic analysis of 131 patients]. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(5):620-4. doi: 10.1590/s0066-782x2010005000024.

150. Arizona Cert – Center for Education and Research on Therapeutics [Cited 2009 April 28]. Available from: <http://www.azcert.org/medical-pros/drug-lists/drug-lists.cfm>
151. Long B, Brady WJ, Bridwell RE, Ramzy M, Montrieff T, Singh M, et al. Electrocardiographic manifestations of COVID- 19. *Am J Emerg Med.* 2021;41:93-103. doi: 10.1016/j.ajem.2020.12.060.
152. Gouaux JL, Ashman R. Auricular fibrillation with aberration stimulating ventricular paroxysmal tachycardia. *Am Heart J.* 1947;34(3):388-73. doi: 10.1016/0002-8703(47)90487-0.
153. Kennedy LB, Leefe W, Leslie BR. The Ashman phenomenon. *J La State Med Soc.* 2004 May-Jun;156(3):159-62. PMID: 15233390
154. Spodick DH. Electrocardiogram in acute pericarditis. Distributions of morphologic and axial changes by stages. *Am J Cardiol.* 1974;33(4):470-4. doi: 10.1016/0002-9149(74)90603-1.
155. Liang X, Wang Y, Yin X, Gong X, Pan S, Chen Z, et al. Electrocardiographic Characteristics of Breast Cancer Patients Treated with Chemotherapy. *Cardiol Res Pract.* 2020 Dec 9;2020:6678503. doi: 10.1155/2020/6678503.
156. Liu B, An T, Li M, Yi Z, Li C, Sun X, et al. The association between early-onset cardiac events caused by neoadjuvant or adjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer patients and some novel autophagy-related polymorphisms in their genomic DNA: a real-world study. *Cancer Commun (Lond).* 2018 Dec 4;38(1):71. doi: 10.1186/s40880-018-0343-7.
157. Buza V, Rajagopalan B, Curtis AB. Cancer Treatment–Induced Arrhythmias Focus on Chemotherapy and Targeted Therapies. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2017;10(8):e005443. doi: 10.1161/CIRCEP.117.005443.
158. Hajjar LA, Costa IBS, Queiroga M, Hoff P, Maria Del Pilar Estevez MP, Fonseca S, et al. Brazilian Cardio-oncology Guideline – 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2020 Nov;115(5):1006-43. doi: 10.36660/abc.20201006.
159. Lawless CE, Best TM. Electrocardiograms in athletes: interpretation and diagnostic accuracy. *Med Sci Sports Exerc.* 2008;40(5):787-98. doi: 10.1249/MSS.0b013e318164dd18.
160. Zorzi A, El Maghawry M, Corrado D. Evolving interpretation of the athlete's electrocardiogram: From European Society of Cardiology and Stanford criteria, to Seattle criteria and beyond. *J Electrocardiol.* 2015;48(3):283-91. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2015.01.007.
161. Corrado D, Pelliccia A, Heidbuchel H, Sharma S, Link M, Basso C, et al.. Section of Sports Cardiology European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. Recommendations for interpretation of 12-lead electrocardiogram in the athlete *Eur Heart J.* 2010;31(2):243-59. doi: 10.1093/eurheartj/ehp473
162. Riding NR, Sheikh N, Adamuz C, Watt V, Farooq A, Whyte GP, et al. Comparison of three current sets of electrocardiographic interpretation criteria for use in screening athletes. *Heart.* 2015 Mar;101(5):384-90. doi: 10.1136/heartjnl-2014-306437.
163. Drezner JA, Sharma S, Baggish A, Papadakis M, Wilson MG, Prutkin JM, et al. International Criteria for Electrocardiographic Interpretation in Athletes: Consensus Statement. *Br J Sports Med.* 2017 May;51(9):704-731. doi: 10.1136/bjsports-2016-097331.
164. Drezner JA, Ackerman MJ, Anderson J, Ashley E, Asplund CA, Baggish AL, et al. Electrocardiographic interpretation in athletes: the 'Seattle Criteria'. *Br J Sports Med.* 2013 Feb;47(3):122-4. doi: 10.1136/bjsports-2012-092067. PMID: 23303758
165. Dickinson D. The normal ECG in childhood and adolescence. *Heart.* 2005; 91: 1626-1630. Dickinson D. The normal ECG in childhood and adolescence. *Heart.* 2005; 91(12):1626-30. DOI: 10.1136/hrt.2004.057307
166. Tobias N. O eletrocardiograma normal da criança. In: Tranchesi J. Eletrocardiograma normal e patológico. 7.ed. São Paulo: Editora Roca; 2001. p:141-50. ISBN: 9788572413237
167. Tipple M. Interpretation of electrocardiograms in infants and children. *Images Paediatr Cardiol.* 1999;1(1):3-13.
168. Schwartz P, Garson A, Paul T, Stramba-Badiale M, Vetter V, Villain E, Wren C. Guidelines for the interpretation of the neonatal electrocardiogram. *Eur Heart J.* 2002; 23(17):1329-44.
169. Kligfield P, Gettes LS, Bailey JJ, Childers R, Deal BJ, William Hancock WE, et al. Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram: Part I: The Electrocardiogram and Its Technology: A Scientific Statement From the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *Circulation.* 2007;115(10):1306-24. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.180200.
170. Bronzetti G, Mariucci E, Bonvicini M, Picchio F. L'ECG in età pediatrica: cosa deve sapere il cardiologo dell'adulto. *G Ital Cardiol.* 2011;12(6):408-18. DOI: 10.1714/835.9306
171. Davignon A, Rautaharju P, Boisselle E, Soumis E, Megelas M, Choquette A. Normal ECG Standards for infants and children. *Pediatr Cardiol.* 1980; 1:123-31. <https://doi.org/10.1007/BF02083144>
172. Rijnbeek P, Witsenburg M, Schrama E, Hess J, Kors J. New normal limits for the paediatric electrocardiogram. *Eur Heart J.* 2001;22(8):702-11. DOI: 10.1053/euhj.2000.2399
173. Marina de Souza Pimenta. Avaliação eletrocardiográfica de RN normais na primeira semana de vida. [Tese de Doutorado, Programa de Cardiologia]. Orientador: Prof. Dr. Carlos Alberto Pastore. Coorientadora: Profa. Dra. Vera Lúcia Jornada Krebs. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo: São Paulo.
174. Palhares DMF, Marcolino MS, Santos TMM, da Silva JLP, Gomes PR, Ribeiro LB, et al. Normal limits of the electrocardiogram derived from a large database of Brazilian primary care patients. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017 Jun 13;17(1):152. doi: 10.1186/s12872-017-0572-8.
175. Pastore C, Pinho C, Germiniani H, Samesima N, Pereira Filh HG, Kruse JCI, et al. et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Análise e Emissão de Laudos Eletrocardiográficos. *Arq Bras Cardiol.* 2009; 93(3 supl.2): 1-19. doi: 10.5935/abc.20160054.
176. Sanches P, Moffa P. O eletrocardiograma nas pericardites e miocardites e cardiomiopatias. In: Tranchesi J. – Eletrocardiograma normal e patológico. 7.ed. São Paulo: Editora Roca; 2001. p: 623-50.
177. Priori S, Wilde A, Horie M, Cho Y, Behr ER, Blom N, 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 AEPC in June 2013. *Heart Rhythm.* 2013 Dec;10(12):1932-63. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.05.014.
178. Aro A, Anttonen O, Tikkanen J, Juntilla MJ, Kerola T, Rissanen H, et al. Prevalence and Prognostic Significance of T-Wave Inversions in Right Precordial Leads of a 12-Lead Electrocardiogram in the Middle-Aged Subjects. *Circulation.* 2012;125(21):2572-7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.098681.
179. Marcus F, McKenna W, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, et al. Diagnosis of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/ Dysplasia Proposed Modification of the Task Force Criteria. *Circulation.* 2010;121:1533–1541. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.840827>
180. Bernstein AD, Daubert JC, Fletcher RD, Hayes DL, Luderitz B, Reynolds WR, et al. The revised NASPE/BPEG generic code for antiarrhythmia, adaptive-rate, and multisite pacing. North American Society of Pacing and Electrophysiology/British Pacing and Electrophysiology Group. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2002 Feb;25(2):260-4. doi: 10.1046/j.1460-9592.2002.00260.x.

Diretrizes

181. Martinelli Filho M, Siqueira SF, Nishioka SAD. Atlas de Marcapasso: a função através do eletrocardiograma. 2. ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2012. ISBN: 978-8538802907
182. Oliveira Jr MT, Canesin MF, Marcolino MS, Ribeiro ALP, de Carvalho ACC, Reddy S, et al. Diretriz de telecardiologia no cuidado de pacientes com síndrome coronariana aguda e outras doenças cardíacas. Arq Bras Cardiol. 2015;104(Supl 1):1-26. DOI: 10.5935/abc.20150057
183. Barold SS. Willem Einthoven and the birth of clinical electrocardiography a hundred years ago. Card Electrophysiol Rev. 2003;7(1):99-104. doi: 10.1023/a:1023667812925.
184. Savage DD, Rautaharju PM, Bailey JJ, Horton MR, Hadden W, Lacroix AZ, et al. The emerging prominence of computer electrocardiography in large population-based surveys. J Electrocardiol. 1987;20(Suppl):48-52. PMID: 2961839.
185. Alkmim MB, Figueira RM, Marcolino MS, Silva C, Abreu MP, et al. Improving patient access to specialized health care: the Telehealth Network of Minas Gerais, Brazil. Bull World Health Organ. 2012;90(5):373-8. doi: 10.2471/BLT.11.099408.
186. Lopes MA, Oliveira GM, Ribeiro AL, Pinto FJ, Rey HCV, Zimmerman LI, et al. Arq Bras Cardiol. 2019 Nov;113(5):1006-56. doi: 10.5935/abc.20190205.
187. Andrade MV, Maia AC, Cardoso CS, Alkmim MB, Ribeiro ALP. Cost-benefit of the Telecardiology service in the state of Minas Gerais: Minas Telecardio project. Arq Bras Cardiol. 2011;97(4):307-16. doi: 10.1590/s0066-782x2011005000080
188. Lazarus G, Kirchner HL, Siswanto BB. Prehospital tele-electrocardiographic triage improves the management of acute coronary syndrome in rural populations: A systematic review and meta-analysis. J Telemed Telecare. 2020; Sep 30;1357633X20960627.
189. Nascimento BR, Brant LCC, Marino BCA, Passaglia LG, Ribeiro ALP. Implementing myocardial infarction systems of care in low/middle-income countries. Heart. 2019;105(1):20-6. doi: 10.1136/heartjnl-2018-313398.
190. Busch MC, Gross S, Alte D, Kors JA, Völzke H, Ittermann T, et al. Impact of atrial fibrillation detected by extended monitoring — A population-based cohort study. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2017;22(6):e12453. doi: 10.1111/anec.12453.
191. Amir M, Munizu M, Mappangara I, Adam ATS. Telemedicine for detecting Brugada Syndrome in eastern Indonesia: A multi-center prospective observational study. Ann Med Surg. 2021;65:102334. doi: 10.1016/j.amsu.2021.102334.
192. Ribeiro ALP, Paixão GMM, Gomes PR, Ribeiro MH, Ribeiro AH, Canazart JA, et al. Tele-electrocardiography and bigdata: The CODE (Clinical Outcomes in Digital Electrocardiography) study. J Electrocardiol. 2019; 575:S575-S578. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2019.09.008.
193. Ribeiro AH, Ribeiro MH, Paixão GMM, Oliveira DM, Gomes PR, Canazart JA, et al. Automatic diagnosis of the 12-lead ECG using a deep neural network. Nat Commun. 2020;11(1):1760. doi: 10.1038/s41467-020-15432-4.
194. Smith SW, Walsh B, Grauer K, Wang K, Rapin J, Li J, et al. A deep neural network learning algorithm outperforms a conventional algorithm for emergency department electrocardiogram interpretation. J Electrocardiol. 2019; 52:88-95. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2018.11.013.
195. Attia ZI, Noseworthy PA, Lopez-Jimenez F, Asirvatham SJ, Deshmukh AJ, Gersh BJ, et al. An artificial intelligence-enabled ECG algorithm for the identification of patients with atrial fibrillation during sinus rhythm: a retrospective analysis of outcome prediction. Lancet. 2019; 394(10201):861-7. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31721-0
196. Varma N, Cygankiewicz I, Turakhia MP, Heidebuchel H, Hu YF, Chen LY, et al. 2021 ISHNE/HRS/EHRA/APHRS Expert Collaborative Statement on mHealth in Arrhythmia Management: Digital Medical Tools for Heart Rhythm Professionals: From the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology/Heart Rhythm Society/European Heart Rhythm Association/Asia-Pacific Heart Rhythm Society. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2021 Feb;14(2):e009204. doi: 10.1161/CIRCEP.120.009204.



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